

Tổng hợp một số dẫn xuất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin

Vũ Đức Cường^{1,3}, Phạm Thế Chính^{1,2}, Đặng Thị Tuyết Anh¹, Phạm Thị Thắm^{1,4}
Quách Thị Thanh Vân¹, Nguyễn Văn Tuyên^{1*}

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học, Đại học Thái Nguyên

³Trường Đại học Công nghiệp Việt Trì

⁴Trường Đại học Thủy Lợi

Đến Tòa soạn 11-5-2016; Chấp nhận đăng 6-02-2017

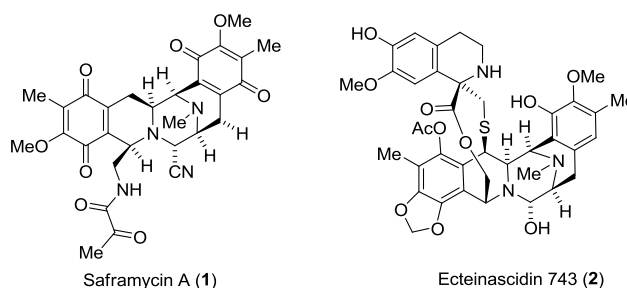
Abstract

Various hexahydropyrazine[1,2*b*]isoquinolines were synthesized as simplified saframycin analogues, this compound isolated from *Streptomyces lavendulae*, belong to a family of microbial fermentation products with a remarkable antiproliferative activity. Construction of this core proceeded through tetrahydroisoquinoline synthesis followed by acylation/alkylation of the tetrahydroisoquinoline nitrogen and subsequent ring closure using various aliphatic and aromatic amines. All these compounds can be considered as dimers of structurally less complex tetrahydroisoquinoline subunits. Synthesis of these kinds of simplified analogues has received little attention as most work focuses on total synthesis. Therefore, the synthesis of quinone type derivatives under their hydroquinone methyl ether form was envisaged.

Keywords. Synthesis, hexahydropyrazine, isoquinoline, eteinascindein.

1. MỞ ĐẦU

Các dẫn xuất hexahydropyrazin[1,2*b*]isoquinolin có nhiều hoạt tính sinh học quý như chống ung thư và kháng khuẩn [1]. Trong đó, saframycin được phân lập từ loài *Streptomyces lavendulae* có hoạt tính ức chế mạnh tế bào ung thư [1], phần cấu trúc quan trọng của saframycin là khung hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin. Tương tự, eteinascindein (**2**) cũng là dẫn xuất của hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin có hoạt tính mạnh với các tế bào ung thư, được phân lập từ sinh vật biển *Ecteinascidia turbinata* [2]. Do đó hexahydropyrazin[1,2*b*]isoquinolin còn là các synthon quan trọng cho tổng hợp toàn phần và bán tổng hợp nhiều hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học mạnh có khung cấu trúc tương tự saframycin (**1**) và eteinascindin (**2**) [1-6]. Tiếp tục hướng nghiên cứu tổng hợp các hợp chất theo mô phỏng nguồn gốc sinh vật biển đã công bố ở [7, 8]. Bài báo này, tập trung nghiên cứu tổng hợp một số hexahydropyrazin[1,2*b*]isoquinolin, nhằm tìm kiếm các hợp chất có cấu trúc mới và hoạt tính sinh học lý thú.



2. THỰC NGHIỆM

Phổ cộng hưởng từ proton ¹H-NMR (500 MHz) và cacbon ¹³C-NMR (125 MHz) được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Avance 500 (Bruker, CHLB Đức). Phổ IR được xác định trên máy Impact 410-Nicolet và phổ MS được đo trên máy Hewlett Packard Mass Spectrometer 5989 MS. Tất cả các thiết bị trên là của Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.1. Tổng hợp chất 1,4-dimethoxynaphthalen (4)

Dung dịch của SnCl₄ (13,5 g, 60 mmol) trong HCl (15 mL) được nhỏ từ từ vào dung dịch của chất **3** (2,71 g, 17,15 mmol) trong 20 ml MeOH. Hỗn hợp

phản ứng được đun ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 30 phút. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô đuổi dung môi ở áp suất thấp thu được hỗn hợp chất rắn. Hỗn hợp chất rắn được hòa tan vào trong nước, sau đó lọc thu lấy phần chất rắn không tan và được rửa lại nhiều lần bằng nước. Tiếp theo hòa tan chất rắn vào trong dung môi axeton (15 mL) tạo thành dung dịch và được làm khan bằng Na_2SO_4 . Sau đó, lọc thu lấy dịch axeton và được cho thêm K_2CO_3 (23,66 g, 171,5 mmol) và $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$ (10,80 g, 85,75 mmol). Hỗn hợp này được đun hồi lưu ở trong thời gian là 4h. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô đuổi axeton áp suất thấp, sau đó cho thêm nước và được chiết ba lần bằng EtOAc sau đó, tiếp theo dung môi được cô đuổi ở áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi rửa giải (*n*-hexan/etyl axetat, 99/1) thu được chất **4** tinh khiết với hiệu suất (2,96 g, 92 %).

$^1\text{H-NMR-500 MHz}$ (CDCl_3), δ ppm: 3,97 (6H, s, OCH_3); 6,71 (2H, bs, H-2, H-3); 7,51-7,54 (2H, m, H-6, H-7); 8,23-8,26 (2H, m, H-5, H-8).

2.2. Tổng hợp chất 2,3-bis(bromometyl)-1,4-dimetonaphthalen (5)

Dung dịch của chất **4** (2,9, 15,43 mmol) trong 15 mL HBr 33 % trong axit axetic được cho thêm *para*focmandehit (11,6, 387 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được trung hòa về môi trường trung tính bằng NaHCO_3 5 %, sau đó chiết hai lần bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ ở áp suất thấp thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được làm sạch trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi rửa giải (*n*-hexan/etyl axetat, 98/2) thu được chất **5** tinh khiết (4,87 g, 85 %).

$^1\text{H NMR-500 MHz}$ (CDCl_3), δ ppm: 4,06 (6H, s, OCH_3); 5,00 (4H, s, $2\text{CH}_2\text{Br}$); 7,54-7,56 (2H, m, H-5, H-6); 8,07-8,09 (2H, m, H-7, H-8). MS m/z : 189,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3. Tổng hợp chất etyl 5,10-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*g*]isoquinolin-3-cacboxylat (7)

Dung dịch của chất **5** (2,0 g, 5,39), chất **6** (1,44 g, 5,39 mmol) và Bu_4NHSO_4 (5,39 mmol) trong CH_2Cl_2 khan được cho vào dung dịch của KOH 30 % (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cho thêm nước và chiết với EtOAc ba lần, lớp hữu cơ được rửa với NaHCO_3 và làm khan bằng Na_2SO_4 sau đó loại bỏ dung môi EtOAc ở áp suất thấp. Hỗn hợp thu được được cho thêm THF (30 mL), HCl 2N (30 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút sau đó trung

hòa bằng Na_2CO_3 5 % và chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 khan, tiếp theo dung môi được loại bỏ ở áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch trên cột sắc ký, dung môi rửa giải *n*-hexan/etyl axetat (3/7) thu được sản phẩm tinh khiết **7** (1,02 g, 60 %).

Hợp chất **7** là chất rắn màu trắng có điểm chảy 137-138 °C. $^1\text{H-NMR-500 MHz}$ (CDCl_3), δ ppm: 1,33 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, Me) ; 3,02 (1H, dd, $J = 10,0$, 17,0, H-4a), 3,40 (1H, dd, $J = 5,0$, 17,0 Hz, H-4b), 3,74 (1H, dd, $J = 5,0$, 10,0 Hz, H-3), 3,88 (3H, s, OMe), 3,90 (3H, s, OMe), 4,15 (1H, d, $J = 16,5$ H-1a), 4,24-4,29 (2H, m, OCH_2), 4,50 (1H, d, $J = 16,5$, H-1b), 7,45-7,49 (2H, m, H-7, H-8), 8,00-8,06 (2H, m, H-6, H-9). $^{13}\text{C NMR-125 MHz}$ (CDCl_3), δ ppm: 14,2 (Me), 26,7 (C-4), 55,6 (C-3), 61,2 (OCH_2), 61,2 (2xOMe), 121,9 và 122,0 (C-6, C-9), 123,4 và 124,5 (C-5a, C-10a), 125,6 và 125,6 (C-7, C-8), 127,0 (C_{quat}), 127,6 (C_{quat}), 147,9 (=C-OMe), 149,7 (=C-OMe), 172,8 (C=O).

2.4. Tổng hợp chất etyl 2-(2-cloroaxetyl)-5,10-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[*g*] isoquinolin-3-cacboxylat (8)

Hỗn hợp của **7** (1,26 mg; 4,0 mmol) và chloroaxetyl clorua (528 mg; 4,4 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) và Et_3N (445 mg; 4,4 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng cho 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được cho thêm nước, sau đó chiết ba lần bằng EtOAc, dịch hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô bằng Na_2SO_4 tiếp theo dung môi được cô đuổi ở áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi (*n*-hexan/EtOAc, 95/5) thu được chất **8** tinh khiết (1,09 g, 70 %).

2.5. Tổng hợp các dẫn xuất hexahydropyrazin[1,2*b*]-isoquinolin (9)

Hỗn hợp của một đương lượng chất **8** và năm đương lượng amin bậc 1 trong dung môi EtOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được cho thêm nước và chiết ba lần bằng EtOAc, dịch hữu cơ được rửa ba lần bằng nước sau đó làm khan bằng Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi ở áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải *n*-hexan/EtOAc thu được các sản phẩm **9a-d** với hiệu suất tương ứng là 89 %, 85 %, 70 % và 75 %.

Hợp chất **9a**. $^1\text{H-NMR-500 MHz}$ (CDCl_3): δ 1,21 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, CH_3), 2,96 (1H, dd, $J = 12,0$, 16,5, H-13a), 3,52 (2H, m, CH_2), 3,84 (1H, dd, $J =$

4,0, 16,5 Hz, H-13b), 3,89 (3H, s, OMe), 3,93 (3H, s, OMe), 4,05 (2H, s, H-3), 4,17 (1H, dd, $J = 12,0$, 4,0 Hz, H-14), 4,48 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6a), 5,50 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6b), 7,48-7,51 (2H, m, H-9, H-10), 8,02-8,05 (2H, m, H-8, H-11). ^{13}C NMR-125MHz (CDCl_3): δ 11,7 (Me), 28,2 (C-13), 39,9 (C-6), 41,0 (C-1'), 49,0 (C-3), 55,5 (C-14), 61,6 (OMe), 61,7 (OMe), 121,4 (C_{quat}), 122,0 (C-8), 122,2 (C-11), 122,4 (C_{quat}), 126,1 (C-9), 126,2 (C-10), 127,4 (C_{quat}), 127,6 (C_{quat}), 148,5 (=C-OMe), 149,7 (=C-OMe), 162,6 (C=O), 164,7 (C=O). MS m/z: 355,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất **9b**. ^1H NMR-500 MHz (CDCl_3): δ 0,97 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, 2x H-3'), 1,58-1,72 (2H, m, 2x H-2'), 2,97 (1H, dd, $J = 12,0$, 16,5 Hz, H-13a), 3,44 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, 2x H-1'), 3,56 (1H, dd, $J = 4,0$, 16,5 Hz, H-13b), 3,91 (3H, s, OMe), 3,94 (3H, s, OMe), 4,07 (2H, s, H-3a, H-3b), 4,20 (1H, dd, $J = 12,0$, 3,96 Hz, H-14), 4,50 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6a), 5,50 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6b), 7,48-7,54 (2H, m, H-9, H-10), 8,02-8,10 (2H, m, H-8, H-11). ^{13}C NMR-125 MHz (CDCl_3): δ 11,1 (Me), 19,9 (C-2'), 28,2 (C-13), 39,5 (C-6), 47,7 (C-1'), 49,6 (C-3), 55,5 (C-14), 61,6 (OMe), 61,6 (OMe), 121,3 (C-7a), 122,0 và 122,2 (C-8, C-11), 122,4 (C-12a), 126,1 và 126,2 (C-9, C-10), 127,3 (C_{quat}), 127,6 (C_{quat}), 148,5 (=C-OMe), 149,6 (=C-OMe), 162,7 (C=O), 165,0 (C=O). MS m/z: 369,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

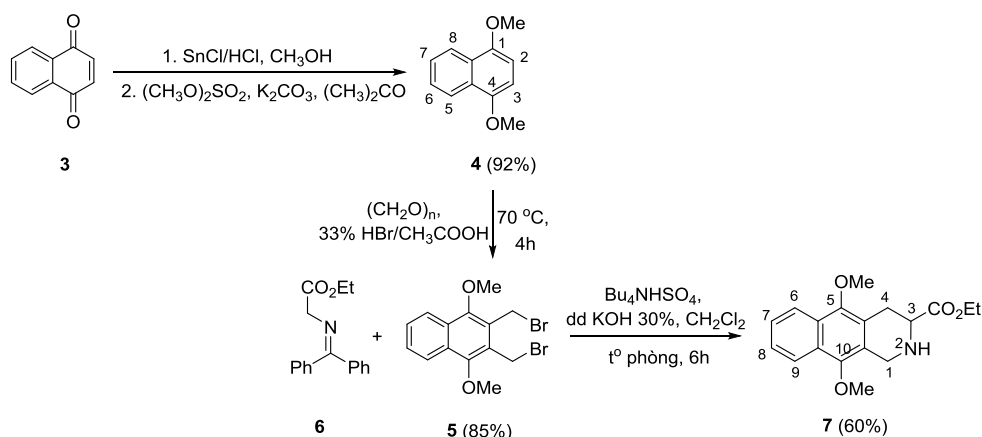
Hợp chất **9c**. 183,5-184 °C. ^1H NMR-500 MHz (CDCl_3): δ 3,00 (1H, dd, $J = 12,2$, 16,5 Hz, H-13a), 3,91 (1H, dd, $J = 3,63$, 16,5 Hz, H-13b), 3,92 (3H, s, OMe), 3,93 (3H, s, OMe), 3,97 (2H, s, H-3), 4,27 (1H, dd, $J = 12,2$, 3,6, H-14), 4,46 (1H, d, $J = 17,8$, H-6a), 4,62 (1H, d, $J = 14,5$, H-1'a), 4,71 (1H, d, $J = 14,5$, H-1'b), 5,52 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6b), 7,28-7,39 (5H, m, 5x =CH), 7,49-7,54 (2H, m, H-9, H-10), 8,02-8,09 (2H, m, H-8, H-11). ^{13}C NMR-128 MHz (CDCl_3), δ ppm: 28,5 (C-13), 40,0 (C-6), 48,9 (C-3), 49,4 (C-1'), 55,5 (C-14), 61,5 (OMe), 61,6

(OMe), 121,2 (C-7a), 122,0 và 122,2 (C-8, C-11), 122,3 (C-12a), 126,1 và 126,1 (C-9, C-10), 127,3 (C_{quat}), 127,6 (C_{quat}), 128,1 (=CH), 128,6 (2x =CH), 128,9 (2x =CH), 134,9 (C_{quat}), 148,5 (=C-OMe), 149,6 (=C-OMe), 162,4 (C=O), 165,0 (C=O). MS m/z: 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất **9d**. ^1H NMR-500 MHz (CDCl_3): δ 2,98 (1H, dd, $J = 12,0$, 16,0 Hz, H-13a), 3,89 (1H, dd, $J = 4,9$, 16,0 Hz, H-13b), 3,82 (3H, s, OMe), 3,92 (3H, s, OMe), 3,93 (3H, s, OMe), 3,94 (2H, s, H-3a, H-3b), 4,26 (1H, dd, $J = 12,0$, 4,0 Hz, H-14), 4,45 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6a), 4,55 (1H, d, $J = 14,5$ Hz, H-1'a), 4,65 (1H, d, $J = 14,5$ Hz, H-1'b), 5,49 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6b), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-4', H-6'), 7,24 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3', H-7'), 7,49-7,52 (2H, m, H-9, H-10), 8,03-8,08 (2H, m, H-8, H-11). ^{13}C NMR-125 MHz (CDCl_3): δ 28,6 (C-13), 40,1 (C-6), 48,8 (C-1'), 48,9 (C-3), 55,3 (C-14), 55,9 (OCH₃) 61,6 (OMe), 61,7 (OMe), 114,4 (C-2', C-6'), 121,3 (C_{quat}), 122,1 (C-8), 122,3 (C-11), 122,4 (C_{quat}), 126,1 (C-9), 126,2 (C-10), 127,0 (C_{quat}), 127,4 (C_{quat}), 130,0 (C-3', C-7'), 133,0 (C_{quat}), 148,6 (=C-OMe), 150,0 (=C-OMe), 159,6 (=C-OMe), 162,5 (C=O), 165,0 (C=O). MS m/z: 447,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

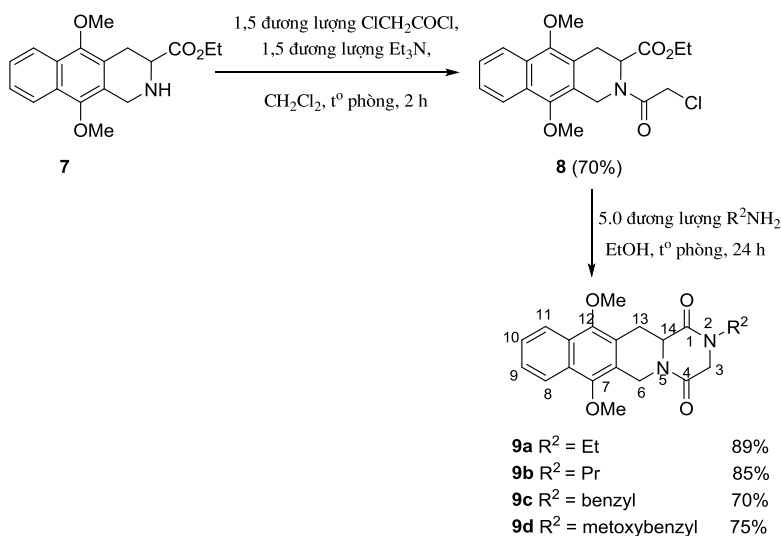
Các hợp chất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin được sử dụng làm khung carbon chính cho tổng hợp toàn phần các hợp chất thiên có hoạt tính sinh học mạnh như saframycin [1] và ecteinascidin [2]. Do đó được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu [6]. Tiếp tục hướng nghiên cứu tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học theo mô phỏng sinh vật biển. Các dẫn xuất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin **9a-d** được tổng hợp qua năm bước phản ứng từ nguyên liệu đầu naphthalen-1,4-dion (**3**), ethyl 2-(diphenylmetyleneamino) axetat (**6**) và các amin bậc một (sơ đồ 1 và 2).



Sơ đồ 1

Đầu tiên, thực hiện phản ứng khử hóa naphthalen-1,4-dion (**3**) được nhờ tác nhân khử thiếc (I) clorua trong axit clohydric trong dung môi metanol. Tiếp theo sản phẩm khử được metyl hóa nhờ tác nhân dimetyl sunfat có mặt của tác nhân kiềm K_2CO_3 trong dung môi axeton nhận được 1,4-dimetylnaphthalen (**4**). Cấu trúc của hợp chất **4** được chứng minh bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân nhờ xuất hiện tín hiệu của các nhóm metoxi tại 3,97 ppm và tín hiệu của vòng naphthalen thế 1,4. Hợp chất **4** được metylenbrom hóa tại vị trí 2,3 nhờ phản ứng với *para*-focmandehit và HBr 33 % trong axit axetic ở 70 °C nhận được hợp chất **5**. Cấu trúc của hợp chất **5** được chứng minh bằng phổ 1H -NMR. Trên phổ xuất hiện thêm tín hiệu của hai nhóm metylenbrom tại 5,00 ppm đồng thời mất đi tín hiệu của 2 proton thơm ở vị trí 2,3 của nhân naphthalen so với chất **4**. Hợp chất **5** phản ứng với etyl 2-(diphenylmetyleneamino)axetat (**6**) trong sự có mặt của Bu_4NHSO_4 có mặt của dung dịch KOH 30 %, ở nhiệt độ phòng nhận được hợp chất chìa khóa tetrahydrobenzo[*g*]isoquinolin **7**. Cấu trúc của **7** được chứng minh bằng phổ 1H -NMR và ^{13}C -NMR. Trên phổ 1H -NMR của **7** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trong phân

tử. Tín hiệu cộng hưởng vùng trường thấp của 3 proton triplet tại 1,33 ppm và tín hiệu multiplet tại 4,24 ppm là đặc trưng của nhóm etoxy. Cặp tín hiệu doublet-doublet tại 3,02 ppm và 3,40 ppm với các cặp tương tác tương ứng là $J = 10,0, 17,0$ Hz và 5,0 và 17,0 Hz được qui gán cho cho hai proton của vị trí H-4. Proton H-3 là tín hiệu doublet-doublet tại 3,74 ppm có hằng số tương tác $J = 5,0$ và 10,0 Hz. Hai proton H-1 được thể hiện dưới hai cặp tín hiệu doublet tại 4,15 ppm và 4,50 ppm với cùng một hằng số tương tác $J = 16,6$ Hz. Phổ ^{13}C -NMR của **7** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 18 nguyên tử cacbon. Các dữ liệu phổ trên cho phép khẳng định cấu trúc của tetrahydrobenzo[*g*]isoquinolin **7**. Tiếp theo, tetrahydrobenzo[*g*]isoquinolin **7** phản ứng với 2-cloaxetyl clorua trong sự có mặt của trietylamin trong dung môi diclometan ở nhiệt độ phòng nhận được dẫn xuất axetyl hóa **8**. Cuối cùng hợp chất **8** được vòng hóa với năm đương lượng của các amin bậc nhất trong dung môi etanol nhận được các dẫn xuất hexahydropyrazin-[1,2*b*]-isoquinolin **9a-d** với hiệu suất cao từ 75-85 % (sơ đồ 2). Cấu trúc của các sản phẩm được chứng minh bằng các phương pháp cộng hưởng hạt nhân.



Sơ đồ 2

Phổ 1H -NMR của hợp chất **9a** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng. Tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm *N*-etyl thể hiện ở 3,52 (2H, m) và 1,21 ppm (3H, t). Tín hiệu cộng hưởng dạng doublet-doublet tại 2,96 ppm với hằng số tương tác 12,0 và 16,5 Hz được gán cho vị trí H-13a. Vị trí H-13b là tín hiệu doublet-doublet tại 3,84 ppm với hằng số tương tác 4,0 và 16,5 Hz. Tín hiệu của hai nhóm metoxy cộng hưởng tại 3,89 và 3,93 ppm. Tín hiệu singlet của hai proton tại 4,05 ppm là đặc trưng của nhóm metylen (H-3). Vị trí proton H-14 cộng hưởng

tại 4,17 ppm, là tín hiệu doublet-doublet với hằng số tương tác 4,0 và 12,0 Hz. Hai tín hiệu doublet tại 4,48 ppm và 5,50 ppm đều có hằng số tương tác 17,5 Hz được qui gán cho vị trí H-6a và H-6b. Ngoài ra, vùng trường thấp của 1H -NMR thể hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 4 proton thơm có mặt trong phân tử. Phổ ^{13}C -NMR thể hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 20 nguyên tử cacbon có mặt trong phân tử. Các dữ liệu phổ trên cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **9a**. Các hợp chất **9b-d** cũng được chứng minh tương tự bằng các phương pháp phổ

cộng hưởng từ hạt nhân.

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công bốn dẫn xuất hexahydropyrazin-[1,2b]-isoquinolin **9a-d** với hiệu suất cao từ nguyên liệu đầu là naphthalen-1,4-dion và etyl 2-(diphenyl metyleneamino) axetat. Cấu trúc của sản phẩm và các hợp chất trung gian được chứng minh bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- (a) T. Arai, K. Takahashi, A. Kubo. *New antibiotics saframycins A, B, C, D and E*, J. Antibiot., **30**, 1015-1018 (1977). (b) T. Arai, K. Takahashi, K. Ishiguro, K. Yazawa. *Increased production of saframycin A and isolation of saframycin S*, J. Antibiot., **33**, 951-960 (1980). (c) J. D. Scott, R. M. Williams. *Chemistry and Biology of the Tetrahydroisoquinoline Antitumor Antibiotics*, Chem. Rev., **102**, 1669-1730 (2002).
- (a) A. E. Wright, D. A. Forleo, G. P. Gunawardana, S. P. Gunasekera, F. E. Koehn, O. J. McConnell. *Antitumor tetrahydroisoquinoline alkaloids from the colonial ascidian Ecteinascidia turbinata*, J. Org. Chem., **55**, 4508-4512 (1990). (b) K. T. Rinehart, T. G. Holt, N. L. Fregeau, J. G. Stroh, P. A. Keifer, F. Sun, L. H. Li, D. G. Martin. *Ecteinascidins 729, 743, 745, 759A, 759B, and 770: potent antitumor agents from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata*, J. Org. Chem., **55**, 4512-4515 (1990). (c) M. Garcia-Rocha, M. D. Garcia-Gravalos, J. Avila. *Characterization of antimitotic products from marine organisms that disorganise the microtubule network: ecteinascidin 743, isohomohalichondrin-B and LL-15*, Brit. J. Cancer, **73**, 875-883 (1996).
- E. J. Martinez, T. Owa, S. L. Schreiber, E. Corey, *Phthalascidin, a synthetic antitumor agent with potency and mode of action comparable to ecteinascidin 743*, J. Proc. Natl. Acad. Sci., **98**, 3496-3501 (1999).
- F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima, T. Fukuyama. *Total Synthesis of Ecteinascidin 743*, J. Am. Chem. Soc., **135(37)**, 13684-13687 (2013).
- E. A. Mash, L. J. Williams, S. S. Pfeiffer, *Synthesis of ethyl N-(diphenyl)methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylates*, Tetrahedron Letters, **38**, 6977-6980 (1997).
- (a) L. Syper, J. Mlochowski, K. Kloc. *Synthesis of oxiranylquinones as new potential bioreductive alkylating agents*, Tetrahedron, **39**, 781-792 (1983). (b) R. J. Ardecky, F. A. J. Kerdesky, M. P. Cava. *Dienophilic reactions of 3-[(trimethylsilyloxy)]-3-buten-2-one*, J. Org. Chem., **46**, 1483-1485, (1981). (c) S. Claessens, J. Jacobs, S. Van Aeken, K. A. Tehrani, N. De Kimpe. *Synthesis of Benzol[isoindole-4,9-diones*, J. Org. Chem., **73**, 7555-7555 (2008).
- Tuyen Nguyen Van, Pieter Claes, Norbert De Kimpe. *Synthesis of Functionalized Diketopiperazines as Cyclotryprostatin and Tryprostatin Analogues*, Synlett, **24(8)**, 1006-1010 (2013)
- Nguyen Van Tuyen, Vu Duc Cuong, Ngo Quoc Anh, Pham The Chinh, Dang Thi Tuyet Anh, Hoang Thi Phuong, Pham Thi Tham, Nguyen Thi Bich Thuan, Nguyen Thi Hanh and Vu Thi Thu Ha. *Synthesis of several piperazinedione derivatives*, Vietnam Journal of Chemistry, **51(5A)**, 17-21 (2013).

Liên hệ: **Nguyễn Văn Tuyền**

Viện Hóa học

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Số 18, đường Hoàng Quốc Việt, Quận Cầu Giấy, Hà Nội

E-mail: ngvntuyen@hotmail.com; Điện thoại: 0917683979.