

## TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT MỚI CỦA DIKETOPIPERAZIN

Vũ Đức Cường, Phạm Thế Chính, Đặng Thị Tuyết Anh, Ngô Quốc Anh, Nguyễn Văn Tuyền\*

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

Đến Tòa soạn 20-10-2014; Chấp nhận đăng 22-12-2014

### Abstract

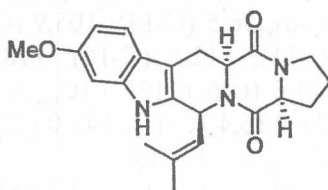
Several diketopiperazines were synthesized as (cyclo)tryprostatin analogues. The construction of the skeleton started with a Pictet-Spengler reaction followed by acylation or alkylation of the piperidine nitrogen, then by condensation with a primary amine (methyl amine, ethyl amine and n-propyl amine) towards the corresponding diketopiperazines.

**Keywords.** Diketopiperazine,  $\beta$ -carboline, indoles, (cyclo)tryprostatin.

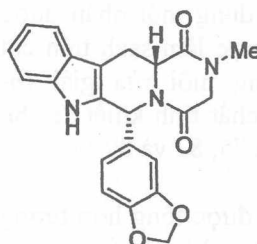
### 1. MỞ ĐẦU

Hợp chất thiên nhiên có chứa nhân diketopiperazin như tryprostatins, cyclotryprostatins và fumitremorgin C (1) ... được phân lập từ loài nấm *Aspergillus fumigatus* BM939 có hoạt tính ức chế chu trình phát triển tế bào động vật có vú [1,2]. Dẫn xuất tổng hợp của diketopiperazin là tadalafil 2 có khả năng ức chế enzym phosphodiesterase nên được

sử dụng làm thuốc trong điều trị rối loạn sinh lý nam [3, 4]. Do có hoạt tính sinh học lý thú nên các hợp chất diketopiperazin được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu tổng hợp [5]. Tiếp tục hướng nghiên cứu tổng hợp và tìm kiếm các hợp chất có cấu trúc mới theo mô phỏng sinh vật biển và hoạt tính sinh học lý thú [6, 7], bài báo này nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất mới của diketopiperazin.



1. fumitremorgin C



2. tadalafil

### 2. THỰC NGHIỆM

Phổ cộng hưởng từ proton  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz) và cacbon  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz) được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Avance 500 (Bruker, CHLB Đức) của Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

**Tổng hợp chất 5:** Dung dịch etyl este của L-tryptophan 3 (2,9 g, 12,50 mmol) và 4-metoxybenzandehit 4 (1,70 g, 1,25 mmol) trong 50 mL benzen được đun hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Kết thúc phản ứng hỗn hợp được cô đuổi dung môi, sau đó cho thêm nước và chiết 3 lần bằng EtOAc. Dịch hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  sau đó làm khan bằng  $\text{MgSO}_4$  và loại bỏ

dung môi nhận được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi (*n*-hexan/EtOAc, 4/6) nhận được đồng phân *cis*-isomer 5a (28 %) và *trans*-isomer 5b (62 %).

**Hợp chất 5a** là chất rắn có điểm chảy 136-138°C.  $^1\text{H NMR}$ -500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,34 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, Me), 3,00 (1H, ddd,  $J = 2,0, 11,0, 14,5$  Hz, H-4a), 3,22 (1H, ddd,  $J = 1,5, 15, 4,4$  Hz, H-4b), 3,78 (3H, s, OMe), 3,95 (1H, dd,  $J = 11,0, 4,50$ , H-3), 4,24-4,31 (2H, m,  $\text{OCH}_2$ ), 5,22 (1H, s, H-1), 6,89 (1H, dd,  $J = 2,0, 8,0$  Hz, H-4'), 6,94 (1H, s, H-2'), 6,98 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, H-6'), 7,12 (2H, m, H-6,7), 7,21 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 7,29 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,54 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, H-5).

**Hợp chất 5b** Là chất rắn màu trắng có điểm chảy 187-188 °C.  $^1\text{H NMR}$ -500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  1,26 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, Me), 3,12 (1H, ddd,  $J = 1,5, 7,0, 8,00$  Hz, H-4a), 3,27 (1H, dd,  $J = 5,5, 15,5$  Hz, H-4b), 3,76 (3H, s, OMe), 3,97 (1H, t,  $J = 6,5$  Hz, H-3), 4,11-4,22 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 5,39 (1H, s, H-1), 6,85 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz, H-2', H-4', H-6'), 7,10-7,17 (2H, m, H-6,7), 7,24 (2H, m, H-5', H-8), 7,55 (1H, d,  $J = 8,0$ , H-5).

**Tổng hợp chất 6:** Hỗn hợp phản ứng của chất 5a-b (2,5 mmol), dung dịch bão hòa của NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) và dung môi EtOAc (20 ml) được cho thêm cloaxetyl clorua (3,0 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ ở áp suất thấp sau đó cho thêm nước và chiết 3 lần bằng CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Dịch hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 5 %, sau đó làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và loại bỏ dung môi 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/EtOAc, 3/7) nhận được chất 6a-b sạch với hiệu suất 85 % và 93 % tương ứng.

#### Tổng hợp chất 7a, 8a, 9a

Dung dịch của một đương lượng chất 6a và năm đương lượng amin bậc 1 (metyl amin, etyl amin, propyl amin) trong EtOH khan (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Kết thúc phản ứng hỗn hợp được cho thêm nước và chiết ba lần bằng EtOAc. Dịch hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và được loại bỏ dung môi nhận được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi rửa giải (*n*-hexan/EtOAc, 6/4) nhận được chất tinh khiết 7a, 8a và 9a với hiệu suất tương ứng là 75, 82 và 87 %.

#### Tổng hợp chất 7b, 8b, 9b

Các hợp chất 7b, 8b và 9b được tổng hợp tương tự như các hợp chất 7a, 8a, 9a nhờ phản ứng của axyl 6b với amin bậc I (metyl amin, etyl amin và *n*-propyl amin) với hiệu suất 70 %, 72 % và 88 %.

**Hợp chất 7a.** <sup>1</sup>H NMR-500 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,95 (3H, CH<sub>3</sub>-N); 3,10 (1H, dd,  $J = 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,62 (1H, dd,  $J = 4,5, 16,0$  Hz, H-12b), 3,63 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, H-3a), 4,03 (1H, dd,  $J = 1,5, 16,0$  Hz, H-3b), 4,23 (1H, dd,  $J = 4,0, 11,50$  Hz, H-13), 6,11 (1H, s, H-6), 6,60 (1H, dd,  $J = 2,5, 8,0$  Hz, H-4'), 6,79 (2H, dd,  $J = 1,5, 7,0$  Hz, H-9, H-10), 6,97-7,07 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 7,19 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,45 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11). <sup>13</sup>C NMR-125 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23,8 (C-12); 33,4 (CH<sub>3</sub>-N); 51,8 (C-3); 56,1 (C-6); 56,7 (C-13); 105,3 (C-12); 111,1 (C-8); 112,1 (C-11); 112,7 (C-10); 118,0 (C-9); 118,6 (C-4'); 119,3 (C-6'); 121,7 (C<sub>quat</sub>); 125,5 (C-5'); 129,4 (C-2'); 130,6 (C-3'); 136,0 (C-1'); 136,5 (C<sub>quat</sub>); 143,1 (C-8a); 159,4 (C-4'), 166,4 (CO); 166,8 (CO).

**Hợp chất 7b.** <sup>1</sup>H NMR-500 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,95 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 13,0$  Hz, H-12a), 3,57 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,50$  Hz, H-12b), 3,79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,89 (1H, d,  $J = 14,0$  Hz, H-3a), 4,40 (1H, dd,  $J = 4,00, 11,5$  Hz, H-13), 4,75 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 6,79 (1H, d,  $J = 7,0$  Hz, H-6'), 6,82 (2H, d,  $J = 7,0$  Hz, H-2'', H-6''), 6,86 (2H, m, H-4', H-5'), 6,97 (1H, s, H-6), 7,13-7,22 (5H, m, H-9, H-10, H-3'', H-5'', H-2'), 7,27 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,54 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11). <sup>13</sup>C NMR-125 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23,8 (C-12); 33,5 (CH<sub>3</sub>-N); 51,8 (C-3); 56,1 (C-6); 56,5 (C-13); 105,9 (C-12a); 111,2 (C-8); 118,3 (C-11); 119,6 (C-10); 122,2 (C-9); 122,3 (C-3'); 125,2 (C-6'); 126,0 (C-11b); 129,9 (C-5'); 130,1 (C-4'); 130,6 (C-2'); 132,0 (C-1'); 136,6 (C<sub>quat</sub>); 143,8 (C<sub>quat</sub>); 166,4 (CO); 166,8 (CO).

**Hợp chất 8a.** <sup>1</sup>H NMR-500 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,18 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 3,17 (1H, dd,  $J = 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,36 và 3,65 (2H, sx,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>2</sub> Et), 3,67 (1H, dd,  $J = 4,5, 16,0$  Hz, H-12b), 3,71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz, H-3a), 4,09 (1H, dd,  $J = 1,5, 16,0$  Hz, H-3b), 4,29 (1H, dd,  $J = 4,0, 11,5$  Hz, H-13), 6,21 (1H, s, H-6), 6,60 (1H, dd,  $J = 2,5, 8,0$  Hz, H-4'), 6,87 (2H, dd,  $J = 1,5, 7,0$  Hz, H-9, H-10), 7,05-7,15 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 7,27 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,53 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11). <sup>13</sup>C NMR-125 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,6 (CH<sub>3</sub>), 23,8 (C-12); 41,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54,8 (C-3); 56,1 (C-6); 56,5 (C-13); 105,9 (C<sub>quat</sub>); 111,1 (C-8); 112,3 (C-11); 112,5 (C-10); 118,5 (C-9); 119,2 (C-3'); 121,6 (C-6'); 125,7 (C<sub>quat</sub>); 129,4 (C-5'); 132,6 (C-2'); 136,4 (C-1'); 143,0 (C<sub>quat</sub>); 159,3 (C-4'); 166,3 (CO); 167,1 (CO).

**Hợp chất 8b.** <sup>1</sup>H NMR-500 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,17 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2,93 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 13,0$  Hz, H-12a), 3,35 và 3,53 (2H, sx,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>2</sub> Et), 3,55 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,50$  Hz, H-12b), 3,71 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (1H, d,  $J = 14,0$  Hz, H-3a), 4,11 (1H, dd,  $J = 4,0, 11,5$  Hz, H-13), 4,32 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 6,78 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-6'), 6,82-6,86 (2H, m, H-4', H-5'), 7,00 (1H, s, H-6), 7,13-7,21 (3H, m, H-9, H-10, H-2'), 7,29 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,52 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11). <sup>13</sup>C NMR-125 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,6 (CH<sub>3</sub>), 27,5 (C-12); 40,1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 52,0 (C-3); 52,7 (C-6); 55,2 (C-13); 108,9 (C<sub>quat</sub>); 111,1 (C-8); 113,9 (C-11); 114,7 (C-10); 118,3 (C-9); 119,9 (C-3'); 120,9 (C-6'); 122,6 (C<sub>quat</sub>); 126,2 (C-5'); 129,8 (C-2'); 136,3 (C-1'); 139,7 (C<sub>quat</sub>); 159,9 (C-4'); 161,9 (CO); 164,9 (CO).

**Hợp chất 9a.** <sup>1</sup>H NMR-500 MHz (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,86 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1,56 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,15 (1H, dd,  $J = 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,27 và 3,46 (2H, sx,  $J = 7,0$  Hz, CH<sub>2</sub> Et), 3,62 (1H, dd,  $J = 4,5, 16$  Hz, H-12b), 3,66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,87

(1H, d,  $J = 16,0$  Hz, H-3a), 4,05 (1H, dd,  $J = 1,5, 16,0$  Hz, H-3b), 4,25 (1H, dd,  $J = 4,0, 11,50$  Hz, H-13), 6,17 (1H, s, H-6), 6,63 (1H, dd,  $J = 2,5, 8,0$  Hz, H-4'), 6,81 (2H, dd,  $J = 1,5, 7,0$  Hz, H-9, H-10), 7,05-7,10 (3H, m, H-2', H-5', H-6'), 7,22 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,54 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11).  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,8 ( $\text{CH}_3$ ), 20,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23,2 (C-12); 50,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 54,9 (C-3); 56,1 (C-6); 56,4 (C-13); 105,4 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 111,1 (C-8); 112,3 (C-11); 112,5 (C-10); 118,1 (C-9); 118,5 (C-3'); 119,4 (C-6'); 121,5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 125,8 (C-5'); 129,5 (C-2'); 132,6 (C-1'); 136,5 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 143,0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 159,3 (C-4'); 166,9 (CO); 167,2 (CO).

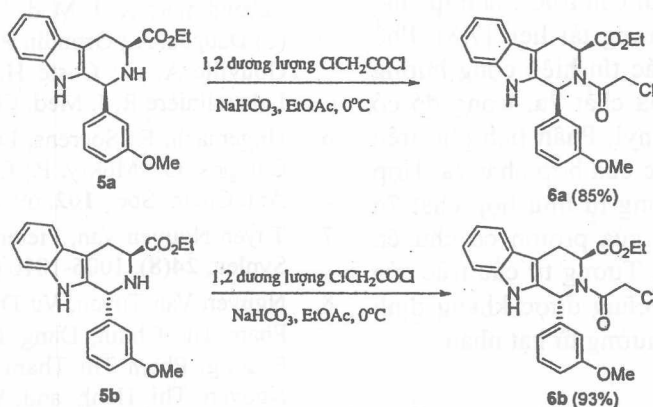
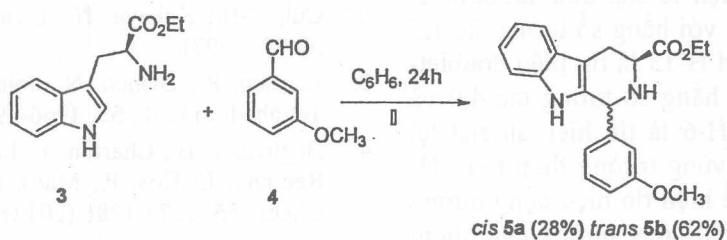
**Hợp chất 9b.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,60 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,93 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 13,0$  Hz, H-12a), 3,17 và 3,52 (2H, sx,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,55 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,71 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3,95 (1H, d,  $J = 14,0$  Hz, H-3a), 4,12 (1H, dd,  $J = 4,0, 11,5$  Hz, H-13), 4,33 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 6,79-6,86 (3H, m, H-4', H-5', H-6'), 7,00 (1H, s, H-6), 7,13-7,21 (3H, m, H-9, H-10, H-2'), 7,29 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8), 7,53 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-11).  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11,1 ( $\text{CH}_3$ ), 19,7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27,6 (C-12); 47,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 49,4, 52,0 (C-3); 52,8 (C-6); 55,3 (C-13); 109,0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 111,1

(C-8); 114,0 (C-11); 114,7 (C-10); 118,3 (C-9); 119,9 (C-3'); 120,9 (C-6'); 122,6 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 126,2 (C-5'); 129,6 (C-2'); 129,8 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 136,3 (C-1'); 139,7 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ); 159,9 (C-4'); 162,0 (CO); 165,2 (CO).

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

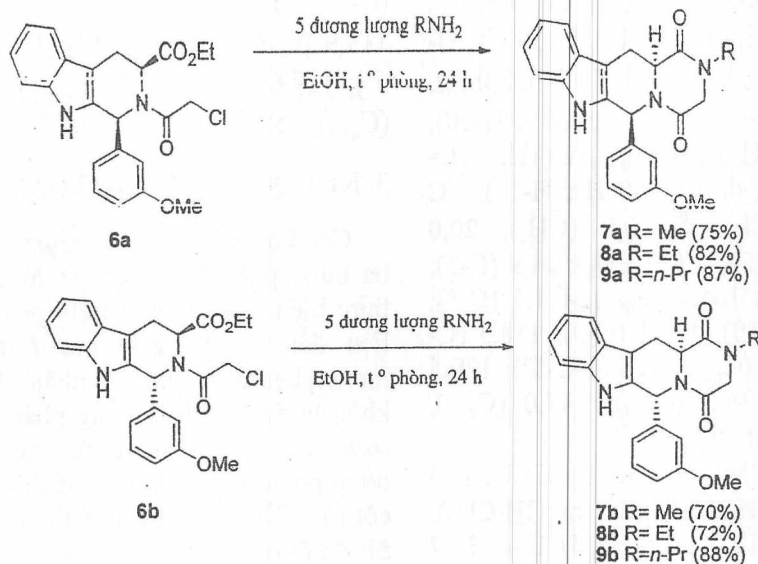
Các hợp chất diketopiperazin được tổng hợp qua ba bước phản ứng theo sơ đồ 1, 2 và 3. Đầu tiên, thực hiện phản ứng Pictet-Spengler từ hai nguyên liệu đầu là etyl este của *L*-tryptophan **3** và 3-metoxybenzaldehyt **4** nhận được hai chất chiral khóa là **5a** và **5b** là đồng phân cặp đồng phân *cis-trans* với hiệu suất tương ứng là 28 và 62%. Hai đồng phân **5a** và **5b** được tách riêng biệt nhờ sắc ký cột [6]. Cấu trúc và cấu hình *cis* của **5a** và *trans* của **5b** đã được chứng minh bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và độ quay cực trong công trình công bố trước đây [8]. Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  của **5** thể hiện đầy đủ các tín hiệu proton có mặt trong phân tử như nhóm Et,  $\text{OCH}_3$ , nhân indol và khung 4,5-dehydropiperidin.

Tiếp theo, hợp chất **5a-b** được axyl hóa nhờ phản ứng với 1,2 đương lượng cloaxetyl clorua, có mặt của tác nhân kiềm  $\text{NaHCO}_3$  trong dung môi etyl axetat, nhận được các dẫn xuất axyl **6a** và **6b** tương ứng với hiệu suất 85 % và 93 % (sơ đồ 2).



Cuối cùng, các dẫn xuất axyl **6a-b** được đóng vòng  $\beta$ -cacbolin nhờ phản ứng với 5 đương lượng amin bậc I (metyl amin, etyl amin, *n*-propyl amin), trong dung môi EtOH ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 giờ nhận được các dẫn xuất diketopiperazin

**7a-b, 8a-b** và **9a-b** (sơ đồ 3) với hiệu suất cao từ 75-87%. Cấu trúc của các hợp chất diketopiperazin được chứng minh bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ .



## Sơ đồ 3

Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **7a** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của proton có mặt trên phân tử. Tín hiệu cộng hưởng singlet của ba proton tại 2,95 ppm là đặc trưng của nhóm N-CH<sub>3</sub>. Tín hiệu cộng hưởng doublet-doublet với hằng số tương tác 11,5 và 16,0 Hz tại 3,10 ppm được gán cho proton H-12a. Tín hiệu cộng hưởng của proton H-12b tại 3,62 ppm với hằng số tương tác 4,5 và 16,0 Hz. Proton ở vị trí H-3 thể hiện là cặp doublet-doublet tại 3,83 ppm và 4,03 ppm với hằng số tương tác 1,5 và 16,0 Hz. Proton ở vị trí H-13 là tín hiệu doublet-doublet tại 4,23 ppm với hằng số tương tác 4,0 và 11,5 Hz. Proton ở vị trí H-6 là tín hiệu singlet tại 6,11 ppm. Ngoài ra, trên vùng trường thấp trên <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **7a** thể hiện tín hiệu cộng hưởng của 8 proton thơm, tín hiệu cộng hưởng của nhóm metoxy tại 3,63 ppm. Độ dịch chuyển hóa học và các hằng số tương tác phù hợp với cấu trúc của hợp chất tương tự đã được công bố trong tài liệu [7,8]. Phổ <sup>13</sup>C-NMR thể hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của 22 nguyên tử cacbon của chất **7a**, trong đó có hai tín hiệu của nhóm cacbonyl. Phân tích phổ trên cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **7a**. Hợp chất **7b** có phổ <sup>1</sup>H-NMR tương tự như hợp chất **7a** và các tín hiệu cộng hưởng của proton có chuyển dịch về phía trường cao hơn. Tương tự cấu trúc của các hợp chất **8a-b** và **9a-b**, cũng được khẳng định bằng các phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân.

Lời cảm ơn. Các tác giả cảm ơn sự tài trợ của đề tài nghiên cứu khoa học và phát triển công nghệ, mã số

Liên hệ: Nguyễn Văn Tuyền

Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam  
Nhà A18, số 18, Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội  
E-mail: ngvtuyen@hotmail.com; Điện thoại: 0917683979.

ĐT.NCCB-ĐHUD.2011-G/07 để thực hiện công trình này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. a, Cui, C-B.; Kayeka, H.; Osada, H. J. Antibiot., 49, 832-835 (1996). b, Usui, T.; Kondoh, M.; Cui, C-B.; Mayumi, T.; Osada, H. Biochem. J., 333, 543-548 (1998).
2. Cui, C-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Tetrahedron, 53, 59-72 (1997).
3. Larsson, R.; Blanco, N.; Johansson, M.; Sterner, O. Tetrahedron Lett., 53, 4966-4970 (2012).
4. Beghyn, T. B.; Charton, J.; Leroux, F.; Henninot, A.; Reboule, I.; Cos, P.; Maes, L.; Deprez, B. J. Med. Chem., 55, 1274-1286 (2012).
5. Daugan, A.; Grondin P.; Ruault C.; Le Monnier de Gouville A. C.; Coste H.; Kirilovsky J.; Hyafil F.; Labaudinière R. J. Med. Chem., 46, 4525-32 (2003). (b) Daugan, A.; Grondin P.; Ruault C.; Le Monnier de Gouville A. C.; Coste H.; Kirilovsky J.; Hyafil F.; Labaudinière R. J. Med. Chem., 46, 4533-42 (2003).
6. Ungemach, F.; Soerens, D.; Weber, R.; DiPierro, M.; Campos, O.; Mokry, P.; Cook, J. M.; Silverton, J. J. Am. Chem. Soc., 102, 6976-6984 (1980).
7. Tuyen Nguyen Van, Pieter Claes, Norbert De Kimpe. Synlett, 24(8), 1006-1010 (2013).
8. Nguyễn Văn Tuyền, Vũ Đức Cường, Ngô Quốc Anh, Phạm Thị Chinh, Đặng Thị Tuyết Anh, Hoàng Thị Phương, Phạm Thị Tham, Nguyễn Thị Bích Thuận, Nguyễn Thị Hanh and Vũ Thị Thu Hà. Vietnam Journal of Chemistry, 51(5A), 17-21 (2013).