

113 = 0133

## TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT MỚI CỦA TADALAFIL

Phạm Thế Chính<sup>1,2</sup>, Đặng Thị Tuyết Anh<sup>1</sup>, Vũ Đức Cường<sup>1</sup>, Nguyễn Hà Thanh<sup>1</sup>, Phạm Thị Thắm<sup>1,2</sup>,  
Nguyễn Tuấn Anh<sup>2</sup>, Trần Thị Phương<sup>2</sup>, Đoàn Duy Tiên<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Tuyên<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học – Đại học Thái Nguyên

Đền Tòa soạn 30-8-2015; Chấp nhận đăng 10-11-2015

## Abstract

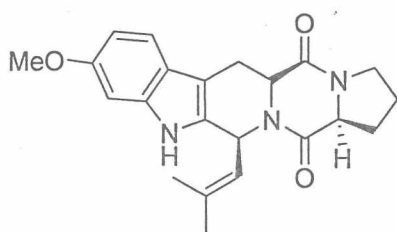
Several tadalafil derivatives were synthesized by Pictet-Spengler reaction then acylation at nitrogen piperidine, and finally condensation with a primary amine (ethyl amine, n-propyl amine, n-butyl amine and benzyl amine) towards the corresponding new tadalafil derivatives.

**Keywords.** Tadalafil, diketopiperazine, indoles, Pictet-Spengler.

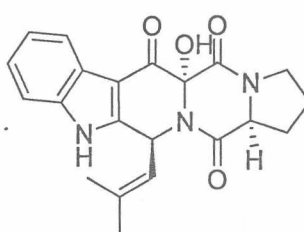
## 1. MỞ ĐẦU

Tadalafil là một dẫn xuất diketopiperazin được sử dụng làm thuốc điều trị hỗ trợ sinh lực nam giới [1]. Thuốc ức chế chọn lọc có hồi phục guanosin monophosphat vòng (cGMP), đặc biệt là trên enzym phosphodiesterase typ 5 (PDE-5). Khi kích thích tình dục dẫn đến phóng thích nitric oxit tại chỗ, sự ức chế PDE-5 của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang dẫn tới sự giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào trong mô dương vật, từ đó gây cương

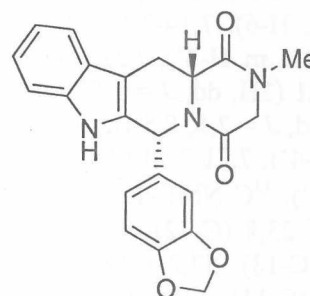
dương vật [2,3]. Hợp chất thiên nhiên có chứa nhân diketopiperazin như tryprostatins, cyclotryprostatins và fumitremorgin C (1) ... được phân lập từ loài nấm *Aspergillus fumigatus* BM939 có hoạt tính ức chế chu trình phát triển tế bào động vật có vú [4, 5]. Tiếp tục hướng nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới của diketopiperazin [6, 7], bài báo này nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất mới của tadalafil nhờ thay thế nhân piperonyl bằng nhân naphthanyl nhằm tìm kiếm các dẫn xuất tadalafil có cấu trúc mới và hoạt sinh học lý thú.



Fumitremorgin C (1)



Cyclotryprostatin D (2)



Tadalafil 3

## 2. THỰC NGHIỆM

Phổ cộng hưởng từ proton <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) và cacbon <sup>13</sup>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 6 [6, 7]

Dung dịch etyl este của *L*-tryptophan 4 (2,9 g, 12,50 mmol) và 4-metoxybenzandehit 5 (1,70 g, 1,25 mmol) trong 50 mL benzen được đun hồi lưu trong thời gian 24h. 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 NaHCO<sub>3</sub>, sau đó làm khan bằng MgSO<sub>4</sub> 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 6a (28 %) và *trans*-isomer 6b (62 %).

## Tổng hợp chất 7 [6, 7]

Hỗn hợp phản ứng của chất 6a-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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Dịch hữu cơ được rửa ba lần bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  5%, sau đó làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 **7a-b** sạch với hiệu suất 85 % và 93 % tương ứng.

#### Tổng hợp chất **8a**, **9a**, **10a**, **11a**

Dung dịch của một đương lượng chất **7a** và năm đương lượng amin bậc 1 (etyl amin, *n*-propylamin, *n*-butyl amin và benzyl 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 **8a**, **9a**, **10a** và **11a** với hiệu suất tương ứng là 96%, 97%, 92% và 93%.

**Hợp chất 8a.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1,17 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3,30 (1H, ddd,  $J = 1,5, 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,34 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,65 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,83 (1H, dd,  $J = 16,0, 4,5$  Hz, H-12b), 3,86 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3a), 4,06 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3b), 4,30 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,6$  Hz, H-13), 6,62 (1H, s, H-6), 7,14-7,16 (2H, m, H-9, H-10), 7,19-7,22 (1H, m, H-3'), 7,32 (1H, dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-8), 7,41 (2H, dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-6', H-11), 7,58 (1H, dd,  $J = 2,5, 8,5$  Hz, H-7'), 7,69 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,71-7,74 (2H, m, H-5', H-8'), 7,81 (1H, s, H-1').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 12,0 ( $\text{CH}_3$ ), 23,8 (C-12), 41,2 ( $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 49,6 (C-3), 56,3 (C-13), 57,2 (C-6), 106,7 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,6 (C-11), 120,1 (C-10), 122,4 (C-9), 124,6 (C-6'), 126,1 ( $\text{C}_q$ ), 126,2 (C-7'), 126,3 (C-1'), 126,3 ( $\text{C}_q$ ), 127,6 (C-4'), 127,9 (C-8'), 128,7 (C-5'), 132,6 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,1 ( $\text{C}_q$ ), 136,6 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ), 165,9 (C=O), 167,2 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 410[M+H]<sup>+</sup>, 100

**Hợp chất 9a.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 0,98 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,56-1,61 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,30 (1H, ddd,  $J = 1,5, 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,34 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,54 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,82 (1H, dd,  $J = 16,0, 4,5$  Hz, H-12b), 3,89 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3a), 4,07 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3b), 4,33 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,6$  Hz, H-13), 6,37 (1H, s, H-6), 7,13-7,16 (2H, m, H-9, H-10), 7,19-7,22 (1H,

m, H-3'), 7,33 (1H, dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-8), 7,41 (2H, dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-6', H-11), 7,62 (1H, dd,  $J = 1,5, 8,5$  Hz, H-7'), 7,68 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,71-7,74 (2H, m, H-5', H-8'), 7,82 (1H, s, H-1').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 11,0 ( $\text{CH}_3$ ), 20,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23,7 (C-12), 47,8 ( $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50,2 (C-3), 56,2 (C-13), 57,0 (C-6), 106,7 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,6 (C-11), 120,0 (C-10), 122,4 (C-9), 124,6 (C-6'), 126,1 ( $\text{C}_q$ ), 126,2 (C-7'), 126,3 (C-1'), 127,6 (C-4'), 127,9 (C-8'), 128,7 (C-5'), 132,6 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,1 ( $\text{C}_q$ ), 136,6 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ), 166,3 (C=O), 167,2 (C=O).

**Hợp chất 10a.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 0,93 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,29-1,37 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,51-1,57 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3,30 (1H, ddd,  $J = 1,5, 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,34 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,57 (1H, sextet,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3,80 (1H, dd,  $J = 16,0, 4,5$  Hz, H-12b), 3,88 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3a), 4,06 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz, H-3b), 4,32 (1H, dd,  $J = 11,5, 4,6$  Hz, H-13), 6,36 (1H, s, H-6), 7,12-7,15 (2H, m, H-9, H-10), 7,18-7,21 (1H, m, H-3'), 7,32 (1H, dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-8), 7,39-7,43 (2H, m, H-6', H-11), 7,64 (1H, dd,  $J = 2,0, 8,0$  Hz, H-7'), 7,67 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,69-7,74 (2H, m, H-5', H-8'), 7,81 (1H, s, H-1').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 13,7 ( $\text{CH}_3$ ), 19,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 23,7 (C-12), 28,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 46,0 ( $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 50,2 (C-3), 56,2 (C-13), 57,0 (C-6), 106,7 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,5 (C-11), 120,0 (C-10), 122,4 (C-9), 124,5 (C-6'), 126,1 ( $\text{C}_q$ ), 126,2 (C-7'), 126,3 (C-1'), 126,4, 127,6 (C-4'), 127,9 (C-8'), 128,7 (C-5'), 132,6 (C-3'), 132,8 ( $\text{C}_q$ ), 133,1 ( $\text{C}_q$ ), 136,6 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ), 166,2 (C=O), 167,2 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 438 [M+H]<sup>+</sup>, 100

**Hợp chất 11a.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 3,38 (1H, ddd,  $J = 1,0, 11,5, 16,0$  Hz, H-12a), 3,86 (1H, ddd,  $J = 1,5, 11,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,87-3,94 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{-phenyl}$ ), 4,34 (1H, dd,  $J = 4,5, 11,5$  Hz, H-13), 4,40 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3a), 4,90 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 6,34 (1H, s, H-6), 7,14-7,17 (2H, m, H-9, H-10), 7,18-7,20 (1H, m, H-3'), 7,25-7,27 (3H, m, H-2'', H-4'', H-6''), 7,29-7,34 (4H, m, H-1', H-4', H-8, H-11), 7,41 (2H, dd,  $J = 1,5, 7,0$  Hz, H-3'', H-7''), 7,63 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-6'), 7,68 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-7'), 7,70-7,32 (2H, m, H-5', H-8').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 23,9 (C-12), 49,7 ( $\text{CH}_2$  benzyl), 56,2 (C-3), 56,3 (C-13), 57,0 (C-6), 106,6 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,5 (C-11), 120,0 (C-10), 122,5 (C-9), 124,5 (C-6'), 126,1 (C-7'), 126,2 (C-1'), 126,3 ( $\text{C}_q$ ), 127,6 (C-4'), 127,9 ( $\text{C}_q$ , C-8'), 128,1 (C-2'', C-4'', C-6''), 128,3 (C-5'), 128,7 (C-3'), 128,9 (C-3'', C-5''), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,1 ( $\text{C}_q$ ), 135,1 ( $\text{C}_q$ ), 138,6 ( $\text{C}_q$ ), 166,5 (C=O), 167,0 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 472 [M+H]<sup>+</sup>, 100.

#### Tổng hợp chất **8b**, **9b**, **10b**, **11b**

Các hợp chất **8b**, **9b**, **10b** và **11b** được tổng hợp tương tự như các hợp chất **8a-11a** nhờ phản ứng của

axyl 7b với amin bậc I (etyl amin, *n*-propyamin, *n*-butyl amin và benzyl amin) với hiệu suất 94%, 95%, 93% và 94%.

**Hợp chất 8b.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 1,32 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,97 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 15,0$  Hz, H-12a), 3,29 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,45 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,58 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,93 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3a), 4,10 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 4,35 (1H, dd,  $J = 4,5, 14,5$  Hz, H-13), 7,17-7,21 (2H, m, H-9, H-10), 7,22 (1H, s, H-6), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz, H-3'), 7,42-7,49 (3H, m, H-8, H-6', H-11), 7,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-7'), 7,59 (1H, s, H-1'), 7,64 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,75 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 11,5 ( $\text{CH}_3$ ), 27,6 (C-12), 40,2 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 48,8 (C-3), 52,2 (C-13), 52,6 (C-6), 109,2 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,4 (C-11), 120,0 (C-10), 122,6 (C-9), 126,2 (C-6'), 126,3 ( $\text{C}_q$ ), 126,5 (C-7'), 126,7 (C-1'), 127,6 ( $\text{C}_q$ ), 127,9 (C-4'), 128,1 (C-8'), 128,8 (C-5'), 129,7 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,2 ( $\text{C}_q$ ), 135,6 ( $\text{C}_q$ ), 136,4 ( $\text{C}_q$ ), 162,1 (C=O), 164,8 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 410[M+H] $^+$ , 100

**Hợp chất 9b.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 0,91 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,58 (2H, q,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2,98 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 15,0$  Hz, H-12a), 3,14 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,47 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,60 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,93 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3a), 4,10 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 4,35 (1H, dd,  $J = 4,5, 14,5$  Hz, H-13), 7,17-7,21 (2H, m, H-9, H-6), 7,22 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-10), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,0$  Hz, H-3'), 7,42-7,55 (3H, m, H-8, H-6', H-11), 7,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-7'), 7,59 (1H, s, H-1'), 7,65 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,76 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 7,80 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 11,0 ( $\text{CH}_3$ ), 19,6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27,7 (C-12), 47,5 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 49,4 (C-3), 52,2 (C-13), 52,7 (C-6), 109,2 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,4 (C-11), 120,0 (C-10), 122,7 (C-9), 126,2 (C-6'), 126,3 ( $\text{C}_q$ ), 126,5 (C-7'), 126,7 (C-1'), 127,6 ( $\text{C}_q$ ), 127,9 (C-4'), 128,1 (C-8'), 128,9 (C-5'), 129,7 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,2 ( $\text{C}_q$ ), 135,6 ( $\text{C}_q$ ), 136,4 ( $\text{C}_q$ ), 162,1 (C=O), 165,1 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 438 [M+H] $^+$ , 100

**Hợp chất 10b.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm: 0,92 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,26-1,34 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,48-1,52 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,96 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 15,0$  Hz, H-12a), 3,14 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,48 (1H, sextet,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,58 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,91 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3a), 4,10 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 4,35 (1H, dd,  $J = 4,5, 14,5$  Hz, H-13), 7,17-7,24 (3H, m, H-9, H-6, H-10), 7,32 (1H,

dd,  $J = 1,5, 8,0$  Hz, H-3'), 7,42-7,55 (3H, m, H-8, H-6', H-11), 7,58 (1H, s, H-1'), 7,59 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-7'), 7,63 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-4'), 7,75 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 13,0 ( $\text{CH}_3$ ), 19,9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 27,7 (C-12), 28,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 45,7 (N- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 49,3 (C-3), 52,2 (C-13), 52,6 (C-6), 109,2 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,4 (C-11), 120,0 (C-10), 122,6 (C-9), 126,2 (C-6'), 126,3 ( $\text{C}_q$ ), 126,5 (C-7'), 126,7 (C-1'), 127,5 ( $\text{C}_q$ ), 127,9 (C-4'), 128,1 (C-8'), 128,8 (C-5'), 129,7 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,2 ( $\text{C}_q$ ), 135,6 ( $\text{C}_q$ ), 136,4 ( $\text{C}_q$ ), 162,1 (C=O), 165,1 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 438 [M+H] $^+$ , 100

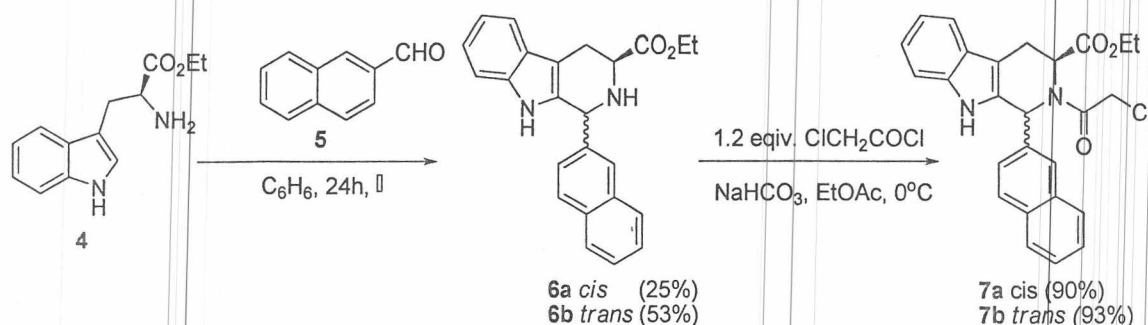
**Hợp chất 11b.**  $^1\text{H}$  NMR-500 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2,98 (1H, ddd,  $J = 1,0, 12,0, 15,0$  Hz, H-12a), 3,64 (1H, dd,  $J = 4,5, 15,5$  Hz, H-12b), 3,85 (2H, m,  $\text{CH}_2$ -phenyl), 4,22 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3a), 4,43 (1H, dd,  $J = 4,5, 11,5$  Hz, H-13), 4,75 (1H, d,  $J = 14,5$  Hz, H-3b), 7,15 (1H, s, H-6), 7,17 (4H, m, H-2'', H-4'', H-6'', H-9), 7,29-7,36 (4H, m, H-10, H-3'', H-5'', H-8), 7,39-7,45 (2H, m, H-11, H-3'), 7,50 (1H, dd,  $J = 1,0, 7,0$  Hz, H-4'), 7,57-7,61 (3H, m, H-1', H-6', H-7'), 7,21 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 7,79 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-8').  $^{13}\text{C}$  NMR-125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 27,8 (C-12), 48,7 ( $\text{CH}_2$  benzyl), 49,2 (C-3), 52,1 (C-13), 52,6 (C-6), 109,0 ( $\text{C}_q$ ), 111,2 (C-8), 118,4 (C-11), 120,0 (C-10), 122,6 (C-9), 126,1 (C-6'), 126,3 (C-7'), 126,5 (C-1'), 126,7 ( $\text{C}_q$ ), 127,5 (C-4'), 128,1 ( $\text{C}_q$ ), 128,2 (C-8'), 128,4 (C-2'', C-4'', C-6''), 128,8 (C-5'), 128,9 (C-3'', C-5''), 129,6 (C-3'), 132,9 ( $\text{C}_q$ ), 133,2 ( $\text{C}_q$ ), 134,4, 135,6 ( $\text{C}_q$ ), 136,4 ( $\text{C}_q$ ), 161,9 (C=O), 165,2 (C=O). MS ( $m/z$ , %): 472 [M+H] $^+$ , 100

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Để tổng hợp tadalafil người ta sử dụng nguyên liệu đầu là este methyl *D*-tryptophan, piperonyl andehit và methyl amin. Trong công trình này, chúng tôi sử dụng các nguyên liệu đầu là este methyl *L*-tryptophan, naphthanyl andehit và các amin bậc 1 để tổng hợp các dẫn xuất mới của tadalafil nhằm tìm kiếm các hợp chất có cấu trúc mới và hoạt tính sinh học lý thú. Các dẫn xuất của tadalafil được tổng hợp qua ba bước phản ứng theo sơ đồ 1 và 2. Đầu tiên, thực hiện phản ứng Pictet-Spengler từ hai nguyên liệu đầu là etyl este của *L*-tryptophan 4 và 2-naphthandehit 5 nhận được hai chất chìa khóa là 6a và 6b là cặp đồng phân *cis-trans* với hiệu suất tương ứng là 28 và 62%. Hai đồng phân 6a và 6b được tách riêng biệt nhờ sắc ký cột [7-9]. Cấu trúc và cấu hình *cis* của 6a và *trans* của 6b 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 6 thể hiện đầy đủ các tín

hiệu proton có mặt trong phân tử như nhóm etyl, nhân indol, nhân naphthanen và khung 4,5-dehydropiperidin. Tiếp theo, hợp chất 6a-b được axyl hóa nhờ phản ứng với 1,2 đương lượng cloaxetyl clorua, có mặt của tác nhân kiềm  $\text{NaHCO}_3$

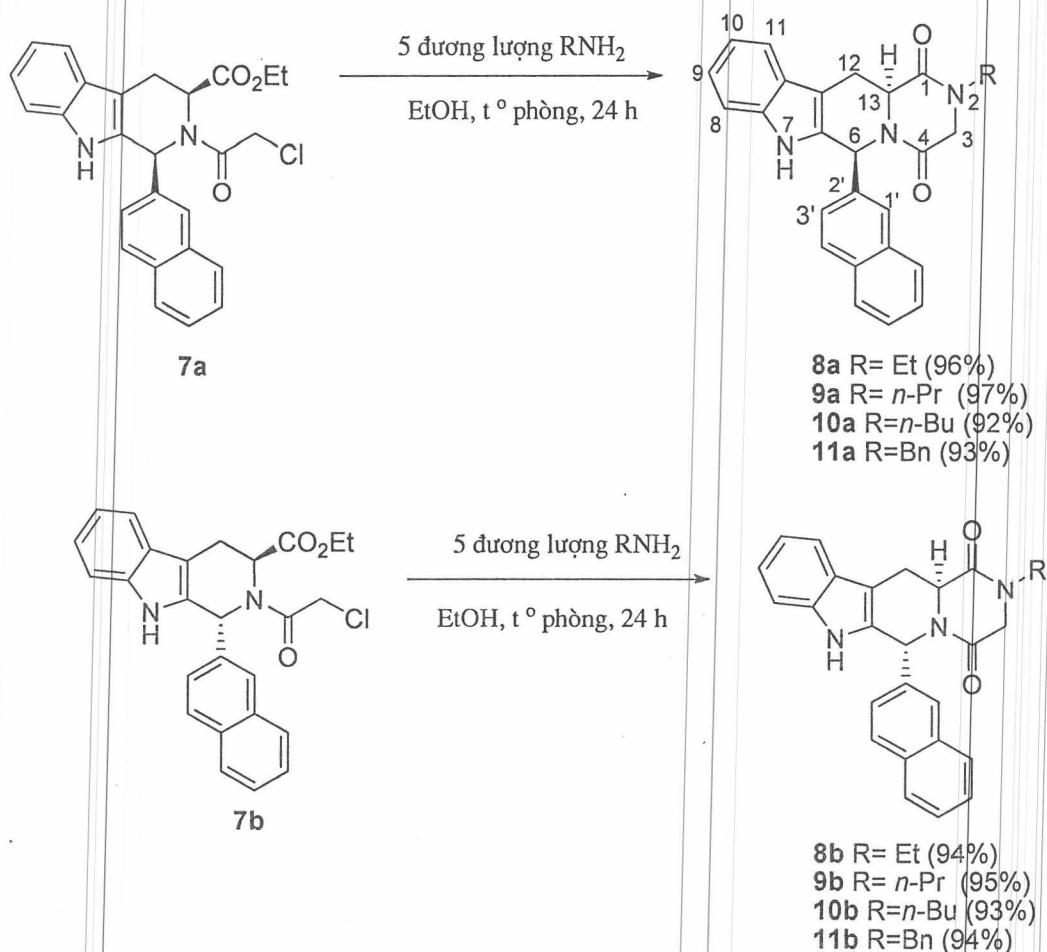
trong dung môi etyl axetat, nhận được các dẫn xuất axyl 7a và 7b tương ứng với hiệu suất 90% và 93% (sơ đồ 1). Cấu trúc của 7a-b được khẳng định nhờ phổ cộng hưởng từ hạt nhân [6, 7].



## Sơ đồ 1

Cuối cùng, các dẫn xuất axyl 7a-b được đóng vòng  $\beta$ -cacbolin nhờ phản ứng với 5 đương lượng amin bậc I (etyl amin, *n*-propyl amin, *n*-butyl amin và benzyl amin), trong dung môi EtOH ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24h nhận được các dẫn xuất

của tadalafil 8a-b, 9a-b, 10a-b và 11a-b (sơ đồ 2) với hiệu suất rất cao từ 92-96%. Cấu trúc của các hợp chất này 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  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất **8a** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của proton có mặt trên phân tử. Tín hiệu cộng hưởng triplet của ba proton tại 1,17 ppm là đặc trưng của nhóm methyl của mạch nhánh etyl amin. Hai proton còn lại của metylen trên mạch nhánh etylamin cộng hưởng tại 3,34 và 3,65 ppm. Proton cộng hưởng tại 3,30 ppm với ba hằng số tương tác *spin-spin*,  $J = 1,5, 11,5$  và  $16,0$  Hz được qui gán cho proton H-12a, tín hiệu của proton H-12b được đặc trưng tại 3,83 ppm. Hai proton của vị trí H-3 được đặc trưng bởi hai tín hiệu cộng hưởng tại 3,86 và 4,06 ppm đều là tín hiệu doublet với cùng hằng số tương tác  $J = 17,6$  Hz. Proton H-13 là tín hiệu doublet-doublet tại 4,30 ppm với hằng số tương tác  $J = 11,5$  và  $4,5$  Hz, giá trị hằng số tương tác này thể hiện việc quy gán H-12 và H-13 là phù hợp. Proton H-6 không tác tương tác với các proton bên cạnh nên là tín hiệu singlet tại 6,62 ppm. Ngoài ra trên phổ còn xuất hiện tín hiệu của 4 proton nhân indol và 7 proton nhân naphthanyl cộng hưởng ở vùng trường thấp. 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 [6, 7]. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của **8a** thể hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 26 nguyên tử cacbon trong đó tín hiệu cộng hưởng của hai nhóm cacbonyl amit tại 165,9 và 167,2 ppm, tín hiệu cộng hưởng của nhóm methyl tại 12,0 ppm. Các dữ liệu phổ trên cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **8a**. Hợp chất **8b** có phổ  $^1\text{H-NMR}$  tương tự như hợp chất **8a** và các tín hiệu cộng hưởng của proton có chuyển dịch về phía trường cao hơn. Tương tự cấu trúc của các hợp chất **9a-b**, **10a-b** và **11a-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 thuộc chương trình Hóa dược, mã số: CNHD.ĐT.055/14-16 để thực hiện công trình này.

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.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. J. Emmick, M. Mitchell, A. Bedding, Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil, *Eur. Urol. Suppl.* 2 (2003) 95
2. B. Patterson, A. Bedding, H. Jewell, C. Payne, M. Mitchell. Dose-normalised pharmacokinetics of tadalafil administered as a single dose to healthy volunteers, *Eur. Urol. Suppl.*, 1, 152 (2002).
3. A. V. Cinzia, G. Ignazio, M. Teresa, P. Rosario, R. Lorella, L. Carla, M. Claudio P. Donatella, P. Giovanni. Physico-chemical characterization of disoxaril-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex and in vitro permeation studies, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 233 (2006).
4. Cui C-B.; Kayeka H.; Osada H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, tryprostatins A, B and other diketopiperazines produced by *Aspergillus fumigatus*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties, *J. Antibiot.*, 49, 832-835 (1996). b, Usui, T.; Kondoh, M.; Cui, C-B.; Mayumi, T.; Osada, H. Tryprostatin A, a specific and novel inhibitor of microtubule assembly, *Biochem. J.*, 333, 543-548 (1998).
5. Cui, C-B.; Kayeka, H.; Osada, H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, cycloprostatins A-D, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase, *Tetrahedron.*, 53, 59-72 (1997).
6. Tuyen Nguyen Van, Pieter Claes, Norbert De Kimpe. Synthesis of Functionalized Diketopiperazines as Cyclotryprostatin and Tryprostatin Analogues, *Synlett and Synthesis*, 24(8) (2013).
7. 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).