

## NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CHỌN LỌC 10 $\beta$ -AZIDOARTEMISININ

Lê Huy Bình, Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Thị Thúy Vân, Trần Khắc Vũ\*

*Bộ môn Công nghệ Hóa dược và Bảo vệ Thực vật, Viện Kỹ thuật Hóa học,  
Trường Đại học Bách khoa Hà Nội*

Đến Tòa soạn 7-7-2014; Chấp nhận đăng 4-12-2014

### Abstract

This paper presents a simple method for selective synthesis of the key compound, 10 $\beta$ -azidoartemisinin. The compound 10 $\beta$ -azidoartemisinin was selectively synthesized by the reaction of dihydroartemisinin (**2**) with NaN<sub>3</sub>, KI using ZnCl<sub>2</sub> as a catalyst at 0-5 °C. The structure of 10 $\beta$ -azidoartemisinin was elucidated based on <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectrum and known documents.

**Keywords.** Artemisinin, dihydroartemisinin, artemether, arteether, sodium azide.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Artemisinin (**1**) là một sesquiterpen lacton chiết xuất từ cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.) được sử dụng làm nguyên liệu đầu quan trọng cho các nghiên cứu khám phá thuốc sốt rét [1]. Một số hợp chất bán tổng hợp có hoạt tính kháng sốt rét như: artemether (**3a**), arteether (**3b**) và artesunat (**3c**) (hình 1) được bán tổng hợp từ dihydroartemisinin (**2**) hiện đang được sử dụng trong điều trị lâm sàng sốt rét [2-5]. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng còn cho thấy nhiều dẫn xuất của artemisinin thể hiện một số hoạt tính sinh học khác như: hoạt tính kháng u, kháng virus, kháng nấm và ức chế miễn dịch [6]. Trong số các dẫn xuất của artemisinin được tổng hợp gần đây đáng chú ý là các dẫn xuất chứa nhân triazole thể ở vị trí C-10 của khung artemisinin. Các dẫn xuất này được tổng hợp qua phản ứng cộng đồng vòng 1,3 giữa hợp chất trung gian 10-azidoartemisinin với các ankyn. Một số dẫn xuất kiểu này thể hiện hoạt tính ức chế tế bào ung thư vú mạnh hơn cả Taxol [7].

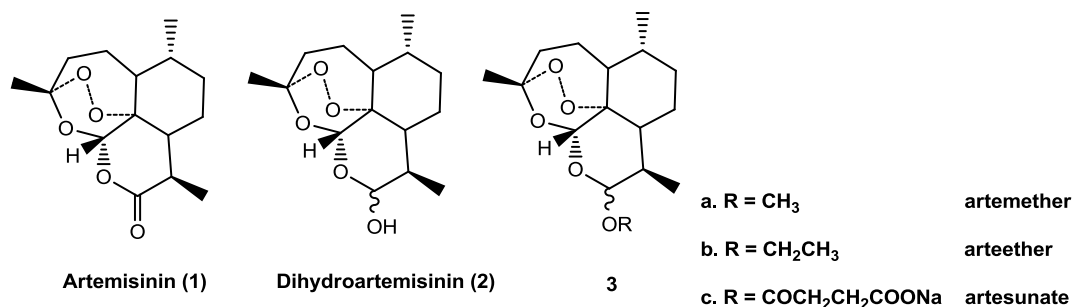
Các dẫn xuất của artemisinin chứa nitơ ở vị trí C-10 được Haynes và cộng sự [8, 9] điều chế lần đầu tiên qua phản ứng của dihydroartemisinin (**2**) với trimethylsilyl chloride và sodium bromide trong dung môi toluene ở 0 °C cho sản phẩm trung gian 10 $\beta$ -bromodeoxoartemisinin. Chất này sau đó phản ứng ngay với các amine bậc 1 hoặc bậc 2 để cho sản phẩm là các 10-aminoartemisinin. Trên cơ sở phương pháp này, Sungsik Cho và cộng sự đã điều chế hợp chất 10-azidoartemisinin qua phản ứng của dihydroartemisinin (**2**) với trimethylsilyl bromide và sodium azide trong dung môi diclometan ở nhiệt độ

phòng trong 12 giờ. Sản phẩm thu được là hỗn hợp của 10 $\beta$ -azidoartemisinin (**4**), 10 $\alpha$ -azidoartemisinin (**5**) và sản phẩm 9 $\alpha$ ,10 $\beta$ -azidoartemisinin (**6**) với hiệu suất lần lượt là 17 %, 21 % và 49 % [7]. Để nâng cao hiệu suất của sản phẩm, Lijun và cộng sự đã cải tiến quy trình bằng cách sử dụng trimethylsilyl bromide và sodium azide với sự có mặt của một lượng nhỏ KI (2,5 % mol) trong dung môi diclometan ở nhiệt độ phòng trong 28 giờ thu được sản phẩm 10 $\beta$ -azidoartemisinin (**4**) với hiệu suất 47% và một lượng nhỏ sản phẩm 10 $\alpha$ -azidoartemisinin (5%) [10]. Theo hiểu biết của chúng tôi, hiện chưa có báo cáo về việc điều chế các 10-azidoartemisinin sử dụng kẽm clorua làm chất xúc tác. Trong quá trình nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới của artemisinin và sàng lọc hoạt tính kháng ung thư, chúng tôi phải sử dụng chất chìa khóa 10 $\beta$ -azidoartemisinin. Vì vậy, bài này chúng tôi trình bày tổng hợp chọn lọc hợp chất 10 $\beta$ -azidoartemisinin sử dụng kẽm clorua làm chất xúc tác.

### 2. THỰC NGHIỆM

Dihydroartemisinin mua từ công ty Dược khoa, Trường Đại học Dược Hà Nội. Các tác nhân và dung môi phản ứng mua của hãng Merck và Aldrich. Điểm chảy được đo trên máy Electrothermal IA 9200 Shimadzu. Phổ <sup>1</sup>H NMR và <sup>13</sup>C NMR được đo trên máy Bruker AVANCE 500 MHz tại Viện Hóa học, sử dụng dung môi đo CDCl<sub>3</sub>. Độ chuyển dịch hóa học ( $\delta$ ) tính bằng ppm so với chất chuẩn (TMS). Hằng số tương tác ( $J$ ) được biểu diễn bằng Hz. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng

(TLC) sử dụng bản nhôm trắng sẵn (Merck 60 F254). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 40-230 mesh.



Hình 1: Một số dẫn xuất của artemisinin

## 2.1. Quy trình thực nghiệm tổng hợp 10 $\beta$ -azidoartemisinin

Một hỗn hợp của dihydroartemisinin (1100 mg, 3,87 mmol), NaN<sub>3</sub> (772 mg, 5,81 mmol, 1,5 eq), ZnCl<sub>2</sub> (377 mg, 5,81 mmol, 1,5 eq), KI (16 mg, 0,097 mmol, 0,025 eq) trong diclometan khan (15 mL) được làm lạnh tới 0-5 °C bằng nước đá. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 8 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng sử dụng hệ dung môi triển khai: *n*-hexan:etyl axetat (9,5:0,5). Sau khi phản ứng kết thúc, thêm vào hỗn hợp phản ứng diclometan (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được chiết với nước (3×15 mL). Pha hữu cơ được tách ra và làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan. Pha hữu cơ sau đó được cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Cặn phản ứng được tách bằng sắc ký cột silica gel sử dụng hệ dung môi *n*-hexan:etyl axetat (95:5) thu được sản phẩm 10 $\beta$ -azidoartemisinin (334 mg, 28 %). Tinh thể màu trắng: đnc: 41-43 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,53 (s, 1H, H-12); 5,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H-10); 2,71 (m, 1H); 2,40-2,33 (m, 1H); 2,06-2,03 (m, 1H); 1,91-1,86 (m, 1H); 1,82-1,81 (m, 1H); 1,89-1,87 (m, 1H); 1,82-1,76 (m, 1H); 1,72-1,63 (m, 2H); 1,52-1,47 (m, 2H); 1,44-1,42 (m, 3H); 1,37-1,34 (m, 1H); 1,26-1,22 (m, 1H); 0,96-0,90 (m, 6 H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 104,4 (C-12); 91,8 (C-3); 88,6 (C-12a); 80,6 (C-10); 52,5; 44,1; 37,3; 36,2; 34,5; 30,2; 25,9; 24,6; 23,5 (C-14); 20,3 (C-15); 13,1 (C-16).

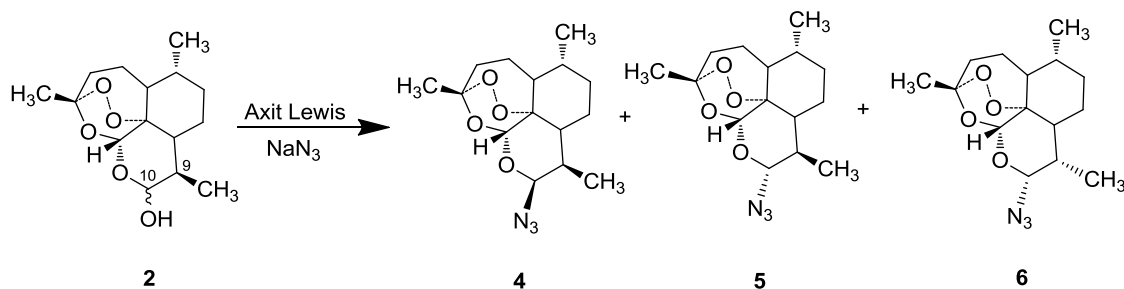
Sử dụng xúc tác (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl theo quy trình ở bảng 3 thu được 10 $\alpha$ -azidoartemisinin (15 %). Tinh thể màu trắng: đnc: 101-103 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5,31 (s, 1H, H-12); 4,54 (d, *J* = 10 Hz, 1H, H-10); 2,37-2,28 (m, 2H); 1,99-1,95 (m, 1H); 1,87-1,80 (m, 1H); 1,71-1,63 (m, 2H); 1,71-1,63 (m, 1H); 1,54-1,49 (m, 1H); 1,45-1,39 (m, 1H); 1,37 (s, 3H, H-14); 1,28-1,17 (m, 3H); 0,98-0,94 (m, 1H); 0,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H, H-15); 0,85 (d, *J* = 7 Hz, 3H, H-16). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 104,7 (C-12); 91,7 (C-3); 87,7 (C-12a); 79,9 (C-10);

51,5; 45,2; 37,3; 36,1; 34,0; 32,4; 25,8; 24,6; 21,7 (C-14); 20,2 (C-15); 12,8 (C-16).

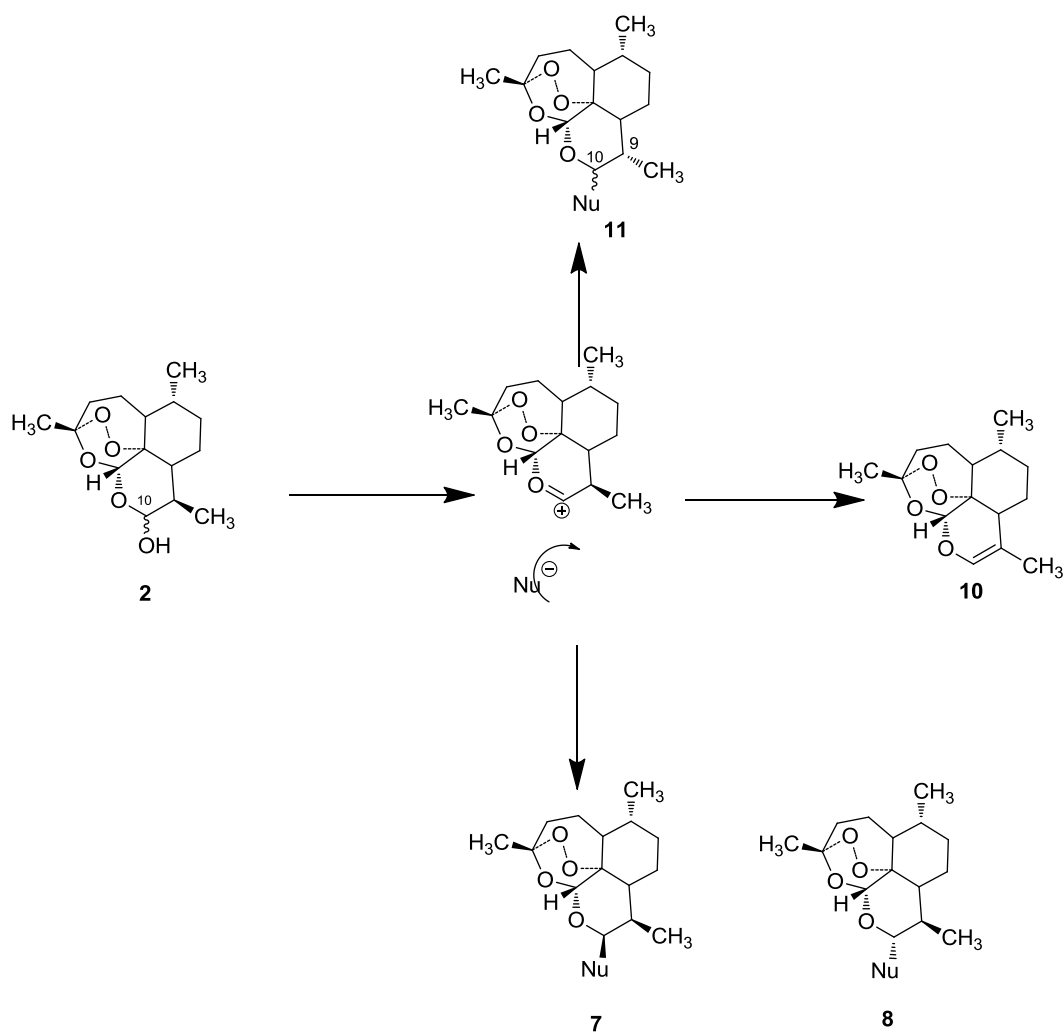
## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dẫn xuất 10-azidoartemisinin là hợp chất chìa khóa rất quan trọng để tổng hợp các dẫn xuất mới của artemisinin chứa nhân triazole sử dụng phản ứng Click. Gần đây một số dẫn xuất kiểu này đã được tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng với một số dòng tế bào ung thư. Kết quả thử nghiệm cho thấy một số dẫn xuất kiểu này có hoạt tính rất mạnh ngang so với một số thuốc trị ung thư đang dùng như Cisplatin hay Taxol [7]. Tuy nhiên, nguyên liệu đầu sử dụng là các hợp chất 10 $\beta$  và 10 $\alpha$ -azidoartemisinin, chủ yếu là 10 $\beta$ -azidoartemisinin cần lượng lớn để cho các chuyển hóa tiếp theo. Vì vậy, chúng tôi đặt vấn đề tối ưu các điều kiện để thu được các hợp chất này một cách chọn lọc, thuận tiện hơn cho quá trình tách sản phẩm từ hỗn hợp phản ứng. Quá trình tổng hợp 10-azidoartemisinin được minh họa như ở sơ đồ 1.

Theo sơ đồ tổng hợp chung ở trên, nguyên liệu để điều chế các dẫn xuất 10-azidoartemisinin đi từ hợp chất **2**. Hợp chất này phản ứng với các tác nhân nucleophile (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) như NaN<sub>3</sub>, hoặc (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiN<sub>3</sub> sử dụng các axit Lewis khác nhau như (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl hoặc (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiBr ở các điều kiện khác nhau [7-10]. Sản phẩm thu được gồm: 10 $\beta$ -azidoartemisinin (**4**), 10 $\alpha$ -azidoartemisinin (**5**) và sản phẩm đảo cấu hình ở C-9 (**6**). Về mặt cơ chế, phản ứng xảy ra theo cơ chế S<sub>N</sub>1 qua sự hình thành của oxonium cacbocation. Đây là bước xảy ra nhanh dưới tác dụng của xúc tác là axit Lewis. Giai đoạn tiếp theo là sự tấn công của các nucleophile vào cả hai phía của oxonium cacbocation và cho sản phẩm có cấu hình  $\beta$  (**7**) và  $\alpha$  (**8**). Phản ứng còn bị ảnh hưởng của các yếu tố nhiệt động liên quan đến sự bền vững của oxonium cacbocation, nên dễ bị mất nước để tạo thành sản phẩm là 9,10-dehydroartemisinin (**10**) và sản phẩm đảo cấu hình **11** (hình 2).



Sơ đồ 1: Tổng hợp các dẫn xuất 10-azidoartemisinin

Hình 2: Cơ chế phản ứng của DHA với  $\text{NaN}_3$  sử dụng xúc tác axit Lewis

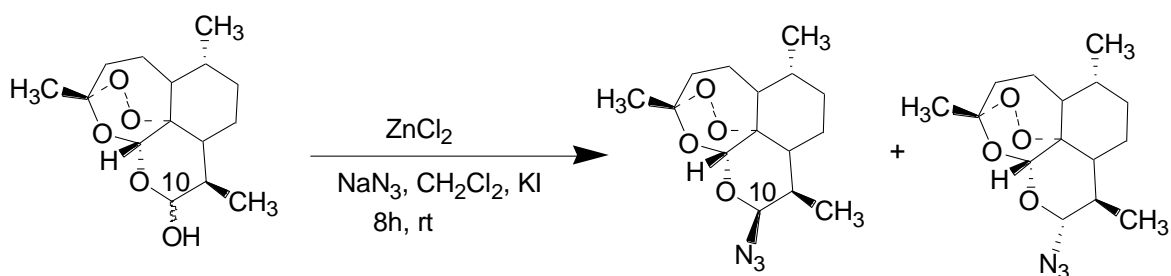
Như vậy, mặc dù phản ứng xảy ra theo cơ chế phản ứng thế  $\text{S}_{\text{N}}1$ , giai đoạn các nucleophile tấn công vào oxonium cacbocation mới là giai đoạn quyết định. Tuy nhiên, trong phản ứng này, yếu tố nhiệt độ và xúc tác cũng ảnh hưởng nhiều đến độ chọn lọc cũng như hiệu suất chung của sản phẩm 10-azidoartemisinin thu được. Chính vì vậy chúng tôi đặt vấn đề khảo sát các điều kiện để thu được sản phẩm azido chọn lọc phục vụ cho các biến đổi hóa

học tiếp theo. Để thu được sản phẩm chọn lọc 10 $\beta$ -azidoartemisinin (4), chúng tôi khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến độ chọn lọc của sản phẩm trên cơ sở nghiên cứu của Lijun và cộng sự [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tỷ lệ tác nhân  $\text{NaN}_3$  và đồng xúc tác KI như trong tài liệu, chỉ thay đổi loại axit Lewis và nhiệt độ của phản ứng. Tham khảo các tài liệu liên quan, chúng tôi thấy rằng  $\text{ZnCl}_2$  là một axit Lewis rất êm dịu nhưng chưa được

sử dụng trong phản ứng để điều chế 10-azidoartemisinin. Chúng tôi suy đoán rằng, sự êm dịu của axit Lewis kết hợp với nhiệt độ có thể ảnh hưởng đến sự bền vững của oxonium cacbocation, từ đó sẽ ảnh hưởng đến độ chọn lọc của phản ứng.

Để khảo sát, thời gian phản ứng được chọn là 8 giờ để có thể xử lý trong ngày làm việc. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng hệ dung môi triển khai *n*-hexan:etyl axetat (9,5:0,5). Trong tất cả các

trường hợp đều xuất hiện sản phẩm đảo cấu hình 6c có  $R_f$  lớn nhất, sau đó là sản phẩm cấu hình  $\beta$  (4) và  $\alpha$  (5). Tuy nhiên, sản phẩm đảo cấu hình xuất hiện ở lượng vết trên bản mỏng nên chỉ quan tâm hai sản phẩm chính có cấu hình  $\beta$  (4) và  $\alpha$  (5). Quá trình khảo sát các điều kiện tổng hợp chọn lọc 10 $\beta$ -azidoartemisinin được mô tả như ở sơ đồ 2 và các bảng dưới đây.



Sơ đồ 2: Tổng hợp chọn lọc 10 $\beta$ -azidoartemisinin

Bảng 1: Tổng hợp 10 $\beta$ -azidoartemisinin ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ

TT	Xúc tác	DHA, mg	Tỷ lệ (DHA/axit/NaN <sub>3</sub> /KI)	Sản phẩm 10 $\beta$ , %	Sản phẩm 10 $\alpha$ , %	Sản phẩm đảo cấu hình, %
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	1030	1/1,5/1,5/0,025	75	20	Vết nhỏ
2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	980	1/1,5/1,5/0,025	72	23	Vết nhỏ
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	870	1/1,5/1,5/0,025	76	21	Vết nhỏ
4	ZnCl <sub>2</sub>	1200	1/1,5/1,5/0,025	65	30	Vết nhỏ
5	ZnCl <sub>2</sub>	1150	1/1,5/1,5/0,025	69	27	Vết nhỏ
6	ZnCl <sub>2</sub>	775	1/1,5/1,5/0,025	66	25	Vết nhỏ

Mỗi phản ứng được thực hiện 3 lần. Hiệu suất phản ứng được tính là trung bình của 3 lần thí nghiệm. Theo kết quả khảo sát ở bảng trên, ở nhiệt độ thường cả xúc tác ZnCl<sub>2</sub> và (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl đều

không ưu tiên để cho chọn lọc sản phẩm cả cấu hình  $\beta$  và  $\alpha$ . Chúng tôi tiếp tục khảo sát ở nhiệt độ đá muối (âm 10 đến âm 5 °C). Kết quả được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2: Tổng hợp 10 $\beta$ -azidoartemisinin ở nhiệt độ đá muối trong 8 giờ

TT	Tác nhân	DHA, mg	Tỷ lệ (DHA/Axit/NaN <sub>3</sub> /KI)	Sản phẩm 10 $\beta$ , %	Sản phẩm 10 $\alpha$ , %	Sản phẩm đảo cấu hình, %
1	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	1100	1/1,5/1,5/0,025	65	20	Vết
2	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	970	1/1,5/1,5/0,025	56	12	Vết
3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl	870	1/1,5/1,5/0,025	58	12	Vết
4	ZnCl <sub>2</sub>	205	1/1,5/1,5/0,025	Vết	0	0
5	ZnCl <sub>2</sub>	175	1/1,5/1,5/0,025	Vết	0	0
6	ZnCl <sub>2</sub>	170	1/1,5/1,5/0,025	Vết	0	0

Kết quả ở bảng 2 cho thấy, ở nhiệt độ đá muối phản ứng chỉ xảy ra với xúc tác là (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl. Với

xúc tác là ZnCl<sub>2</sub> phản ứng hầu như không xảy ra. Ở nhiệt độ này khả năng xúc tác của ZnCl<sub>2</sub> trở nên mất

tác dụng và không hình thành được oxonium cation. Vì vậy, cũng không xuất hiện sản phẩm đảo cấu hình như thường thấy khi sử dụng axit Lewis mạnh như:  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ . Sau 8 giờ, phản ứng

chỉ xảy ra với lượng vết của sản phẩm  $10\beta$ . Vì vậy, phản ứng được tiếp tục khảo sát ở nhiệt độ nước đá ( $0-5^\circ\text{C}$ ).

Bảng 3: Tổng hợp  $10\beta$ -azidoartemisinin ở nhiệt độ nước đá trong 8 giờ

TT	Tác nhân	DHA, mg	Tỷ lệ (DHA/Axit/ $\text{NaN}_3$ /KI)	Sản phẩm $10\beta$ , %	Sản phẩm $10\alpha$ , %	Sản phẩm đảo cấu hình, %
1	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$	1100	1/1,5/1,5/0,025	80	15	Vết
2	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$	970	1/1,5/1,5/0,025	75	18	Vết
3	$(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$	870	1/1,5/1,5/0,025	77	16	Vết
4	$\text{ZnCl}_2$	205	1/1,5/1,5/0,025	35	0	0
5	$\text{ZnCl}_2$	175	1/1,5/1,5/0,025	33	0	0
6	$\text{ZnCl}_2$	170	1/1,5/1,5/0,025	28	0	0

Kết quả cho thấy ở nhiệt độ nước đá phản ứng xảy ra với hiệu suất chuyển hóa khá cao và khá chọn lọc khi sử dụng axit Lewis là  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ . Ở nhiệt độ này khi sử dụng axit Lewis là  $\text{ZnCl}_2$  thu được sản phẩm chọn lọc  $10\beta$ -azidoartemisinin mặc dù hiệu suất chỉ khoảng 28-35 %, thấp hơn nhiều so với khi dùng axit Lewis là  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ . Mặc dù vậy, đây cũng là lần đầu tiên  $\text{ZnCl}_2$  được sử dụng cho kiểu phản ứng này và cho chọn lọc lập thể. Với kết quả này, khi nâng quy mô phản ứng lên cỡ gram sử dụng  $\text{ZnCl}_2$  vẫn cho hiệu suất tương đương như trên. Như vậy, đây là kết quả ban đầu làm nền tảng để có thể tối ưu thêm các điều kiện khác để có thể thu được sản phẩm  $10\beta$ -azidoartemisinin với hiệu suất cao hơn. Cấu trúc của sản phẩm  $10\beta$ -azidoartemisinin và  $10\alpha$ -azidoartemisinin thu được từ các thí nghiệm trên được xác định sử dụng phổ  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  NMR và so sánh với các tài liệu đã công bố [10].

#### 4. KẾT LUẬN

Lần đầu tiên  $\text{ZnCl}_2$  được sử dụng như là một xúc tác êm dịu, dễ kiểm và tương đối rẻ tiền cho phản ứng điều chế chọn lọc  $10\beta$ -azidoartemisinin, một hợp chất chìa khóa quan trọng cho phản ứng điều chế các dẫn xuất triazole của artemisinin.

**Lời cảm ơn.** Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ khoa học công nghệ quốc gia (NAFOSTED) qua đề tài, mã số 104.01-2013.01.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Klayman, D. L. *Quinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China*, Science, (228), 1049-1055 (1985).

- Lin, A. J.; Lee, M.; Klayman, D. L. *Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. 2. Stereospecificity of the ether side chain*, J. Med. Chem. (32), 1249-1252 (1989).
- Lin, A. J.; Klayman, D. L.; Milhous, W. K. *Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives*, J. Med. Chem. (30), 2147 (1987).
- Lin, A. J.; Miller, R. E. *Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 6. alpha-Alkylbenzylic ethers*, J. Med. Chem., (38), 764-770 (1985).
- Brewer, T. G.; Peggins, J. O.; Grate, S. J.; Petras, J. M.; Levin, B. S.; Weina, P. J.; Swearengen, J.; Heiffer, M. H. *Neurotoxicity in animals due to arteether and artemether*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., (88), 33-36 (1994).
- Lee, S. *Artemisinin, promising lead natural product for various drug developments*, Mini Rev. Med. Chem., (7), 411-422 (2007).
- Cho, S.; Oh, S.; Um, Y.; Jung, J. H.; Ham, J.; Shin, W. S.; Lee, S. *Synthesis of 10-substituted triazolyl artemisinins possessing anticancer activity via Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition*, Bioorg. Med. Chem. Letter, (19), 382-385 (2009).
- Haynes, R. K.; Wong, H. N.; Lee, K. W.; Lung, C. M.; Shek, L. Y.; Williams, I. D.; Croft, S. L.; Vivas, L.; Rattray, L.; Stewart, L.; Wong, V. K.; Ko, B. C. *Preparation of N-sulfonyl- and N-carbonyl-11-azaartemisinins with greatly enhanced thermal stabilities: in vitro antimalarial activities*, Chem. Med. Chem., (51), 1464-1479 (2007).
- Haynes, R. K.; Frugman, B.; Stetter, J.; Rieckmann, K.; Heilmann, H. D.; Chan, H. W.; Cheung, M. K.; Lam, W. L.; Wong, H. N.; Croft, S. L.; Vivas, L.; Rattray, L.; Stewart, L.; Peters, W.; Robinson, B. L.;

- Edstein, M. D.; Kotecka, B.; Kyle, D. E.; Beckermann, B.; Gerisch, M.; Radtke, M.; Schmuck, G.; Steinke, W.; Wollborn, U.; Schmeer, K.; Romer, A. *Artemisone-A Highly Active Antimalarial Drug of the Artemisinin Class*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (45), 2082-2088 (2006).
10. Lijun, X.; Xin, Z.; Lixiang, R.; Haiyan, M.; Chun, L.; Wufu, Z and Yanfang, Z. *Design, Synthesis and Antitumor Activity of Novel Artemisinin Derivatives Using Hybrid Approach*, *Chem. Pharm. Bull.* (59), 984-990 (2011).

**Liên hệ: Trần Khắc Vũ**

Bộ môn Công nghệ Hóa dược và Bảo vệ Thực vật  
Viện Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội  
Số 1, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam  
E-mail: vu.trankhac@hust.edu.vn  
Điện thoại: 0904306925.