

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ CỦA DẪN XUẤT [(E)-N-BENZYL-N-(2-(CYCLOHEXYLAMINO)-2-OXOETHYL)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-DIHYDROXY-1,1,4a-TRIMETHYL-2,3,4,4a,9,9a-HEXAHYDRO-1H-XANTHEN-7-YL)VINYL)-2,6-DIHYDROXYPHENYL)-2-METHYLBUT-2-ENAMIDE] TỪ SCHWEINFURTHIN G

Đến tòa soạn 23-05-2024

**Vũ Văn Nam¹, Nguyễn Thùy Linh¹, Phí Thị Đào¹, Trần Văn Hiệu¹,
Đoàn Thị Mai Hương^{1,2*}, Phạm Văn Cường^{1,2*}**

¹*Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội*

²*Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội*

**Email: huongdm@imbc.vast.vn; phamvc@imbc.vast.vn*

SUMMARY

SYNTHESIS OF CYTOTOXIC SCHWEINFURTHIN G DERIVATIVE [(E)-N-BENZYL-N-(2-(CYCLOHEXYLAMINO)-2-OXOETHYL)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-DIHYDROXY-1,1,4a-TRIMETHYL-2,3,4,4a,9,9a-HEXAHYDRO-1H-XANTHEN-7-YL)VINYL)-2,6-DIHYDROXYPHENYL)-2-METHYLBUT-2-ENAMIDE]

*Schweinfurthin G, a stilbenoid, was originally identified and isolated from *Macaranga alnifolia*, which were also isolated from *Macaranga tanarius* growing in Vietnam in high yield. This compound exhibited a strong cytotoxicity against A549 and KB cell lines with the IC_{50} values of 0,80 μ M and 0,6 μ M, respectively. However, there are few papers reporting about total synthesis of this derivative. In this paper, we reported the synthesis of a new diamide derivative of schweinfurthin G from schweinfurthin G through six reaction steps and this compound exhibited a strong cytotoxicity against KB cancer cell line with an IC_{50} value of 4,4 μ M.*

Keywords: Schweinfurthin G derivative, *Macaranga tanarius*, Ugi reaction, cytotoxic activity.

1. MỞ ĐẦU

Nghiên cứu, tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính sinh học dùng làm thuốc, nguồn bán tổng hợp thành thuốc và chất dẫn đường để định hướng tổng hợp và nghiên cứu phát triển thuốc mới đang được các nhà khoa học trên thế giới rất quan tâm. Cho đến nay, có nhiều hoạt chất có nguồn gốc thảo

được đã phát triển thành thuốc để chữa bệnh ung thư rất hiệu quả, ít tác dụng phụ như vinblastine, podophyllotoxins, taxol, etoposide, taxotere vv [1-4]. Schweinfurthin thuộc lớp chất stilbenoid được phân lập từ một số loài thuộc chi *Macaranga* thuộc họ Thầu dầu (Euphorbiaceae) [5-7]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy nhiều hợp chất

schweinfurthin thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư như schweinfurthin G [8]. Schweinfurthin G lần đầu tiên được phân lập từ dịch chiết quả của loài *Macaranga alnifolia* và là một trong những schweinfurthin tiêu biểu nhất có chứa khung hexahydroxanthene, được thể hiện hoạt tính có ý nghĩa đối với dòng tế bào ung thư A549 (IC_{50} là 0,8 μM) và KB (IC_{50} là 0,06 μM) [8-10]. Vì thế, các hợp chất schweinfurthin đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới trong việc tổng hợp các analog của chúng. Hơn 50 dẫn xuất schweinfurthin đã được tổng hợp để nghiên cứu mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của chúng [11-13]. Cho đến nay chưa có công bố nào về việc tổng hợp các dẫn xuất chứa nhóm diamide gắn vào nhóm thể prenyl của schweinfurthin. Bài báo này thông báo kết quả tổng hợp dẫn xuất diamide mới từ schweinfurthin G và đánh giá tác dụng gây độc tế bào ung thư của chúng.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị, hóa chất

Điểm nóng chảy được đo trên máy đo điểm nóng chảy hiệu Boetius. Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được ghi trên máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân hiệu Bruker Avance 600 MHz. Phổ khối phân giải cao HR-ESI-MS ghi trên hệ thống máy Agilent 6530 Accurate-Mas Q-TOF LC/MS. Sắc ký lớp mỏng được thực hiện trên bản mỏng silica gel Merck 60 F₂₅₄, dày 0,25 mm. Hóa chất dùng cho tổng hợp được sử dụng từ các hãng Merck và Sigma-Aldrich. Các phản ứng được thực hiện trong dụng cụ thủy tinh sấy khô dưới điều kiện trơ.

2.2. Phương pháp thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư biểu mô KB được đánh giá theo phương pháp MTT [14]. Dòng tế bào ung thư KB được cung cấp bởi ATCC. Dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng như DMEM (Dulbeccos Modified Eagle Medium) có bổ sung 7-10% FBS (Fetal Bovine Serum) và một số thành phần thiết yếu khác. Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, độ ẩm 98%, nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối). Tế bào phát triển ở pha log sẽ được sử dụng để thử độc tính. Mẫu thử được hòa tan bằng dung môi DMSO với nồng độ ban đầu là 20 mg/mL. Tiến hành pha loãng 2 bước trên đĩa 96 giếng thành 5 dãy nồng độ từ cao xuống thấp lần lượt là 2564, 640, 160, 40 và 10 $\mu g/mL$. Nồng độ chất thử trong đĩa thử nghiệm tương ứng là 128, 32, 8, 2 và 0,5 $\mu g/mL$. Chất tham chiếu Ellipticine pha trong DMSO với nồng độ 0,01 mM.

2.2. Quy trình tổng hợp các hợp chất

2.2.1. Quy trình tổng hợp hợp chất trung gian aldehyde 1: Đã được trình bày trong tài liệu [10].

2.2.2. Hợp chất 2

Hòa tan hợp chất **1** (20 mg; 0,025 mmol, 1 eq) trong 2-methyl-butene-2 (0,5 mL) và *t*-BuOH (2 mL). Sau đó NaH₂PO₄·2H₂O (39 mg; 0,25 mmol, 10 eq) hòa tan trong 1,0 mL H₂O được cho vào hỗn hợp phản ứng trên. Cuối cùng NaClO₂ (11,3 mg; 0,125 mmol, 5 eq) được thêm từ từ vào phản ứng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau 12 h thấy hết chất đầu. Hỗn hợp phản ứng sau đó được thêm nước (10

mL) và chiết với ethyl acetate (3 x 10 mL). Làm khan dịch chiết ethyl acetate bằng Na_2SO_4 và cất loại dung môi thu được cạn thô. Cặn thô được tinh chế trên cột sắc ký silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (3/1, v/v) thu được 19 mg sản phẩm có công thức 2 (hiệu suất phản ứng là 80%).

Chất rắn màu vàng nhạt, $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} : 3,37 (dd, $J = 11,4$; 4,2 Hz, 1H, H-2); 1,61 (m, 1H, H-3); 1,76 (m, 1H, H_{α} -4); 2,01 (dt, $J = 9,6$; 3,0 Hz, 1H, H_{β} -4); 6,81 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-6); 6,86 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-8); 2,70 (m, 2H, CH_2 -9); 1,62 (m, 1H, H-9a); 0,84 (s, 3H, CH_3 -11); 1,02 (s, 3H, CH_3 -12); 1,22 (s, 3H, CH_3 -13); 6,77 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, H-1'); 6,72 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, H-2'); 6,54 (s, 2H, H-8', H-4'); 3,35 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H, CH_2 -1''); 5,45 (dt, $J = 6,5$; 1,0 Hz, 1H, H-2''); 1,83 (s, 3H, CH_3 -5''); 0,06 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,07 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,17 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,18 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,26 (s, 12H, 4 x CH_3 -Si); 0,91 (s, 9H, 3 x CH_3); 1,01 (s, 27H, 9 x CH_3); 3,95 (s, 2H, CH_2 -OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 39,03 (C-1); 78,62 (C-2); 24,42 (C-3); 37,88 (C-4); 77,26 (C-4a); 144,58 (C-5); 116,68 (C-6); 121,06 (C-6); 129,49 (C-7); 126,06 (C-8); 123,19 (C-8a); 23,45 (C-9); 47,07 (C-9a); 144,76 (C-10a); 20,06 (C-11); 14,78 (C-12); 27,86 (C-13); 128,45 (C-1'); 128,74 (C-2'); 136,89 (C-3'); 109,71 (C-4'+C-8'); 154,85 (C-5', C-7'); 119,96 (C-6'); 28,68 (C-1''); 145,32 (C-2''); 125,99 (C-3''); 12,38 (C-4''); 171,36 (COOH), 25,79 (CH_3); 25,87 (CH_3); -4,92 (CH_3 -Si); -4,32 (CH_3 -Si); -4,22 (CH_3 -Si); -3,97 (CH_3 -Si); -3,88 (CH_3 -Si); 18,09 (C_q); 18,29 (C_q) và 18,46 (C_q).

2.2.3. Hợp chất 3

Hỗn hợp paraformaldehyde (1,26 mg, 0,042 mmol, 2 eq) và benzyl amine (~2,5 μL , 0,023 mmol, 1,1 eq) được hòa tan trong 2 mL MeOH và được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo thêm lần lượt chất đầu 2 (20 mg, 0,021 mmol, 1 eq) và hợp chất cyclohexyl isocyanide (2,9 μL , 0,023 mmol, 1,1 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được thực hiện trong 18 h thì dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô quay loại bỏ dung môi MeOH và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel sử dụng hệ dung môi *n*-hexane/acetone (9/1, v/v) cho 22 mg sản phẩm có công thức 3 (hiệu suất 89%).

Chất rắn màu vàng nhạt, $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm) 3,37 (dd, $J = 11,4$; 4,2 Hz, 1H, H-2); 1,61 (m, 1H, H-3); 1,76 (m, 1H, H_{α} -4); 2,01 (dt, $J = 9,6$; 3,0 Hz, 1H, H_{β} -4); 6,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-6); 6,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-8); 2,70 (m, 2H, CH_2 -9); 1,62 (m, 1H, H-9a); 0,84 (s, 3H, CH_3 -11); 1,02 (s, CH_3 -12); 1,22 (s, CH_3 -13); 6,81 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, H-1'); 6,70 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H, H-2'); 6,52 (s, 2H, H-8', H-4'); 3,35 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H, CH_2 -1''); 6,68 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-2''); 3,86 (s, 2H, CH_2 -5''); 3,63 (m, 1H, H-7''); 4,61 (s, 2H, CH_2 -13''); 1,83 (s 3H, CH_3 -20''); 7,11-7,23 (5H, m, nhóm phenyl); 0,06 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,07 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,17 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,18 (s, 3H, CH_3 -Si); 0,23 (s, 4 x CH_3 -Si); 0,91 (s, 3 x CH_3); 1,01 (s, 9 x CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 39,02 (C-1); 78,59 (C-2); 28,67 (C-3); 37,87 (C-4); 77,10 (C-4a); 144,78 (C-5); 136,64 (C-7); 116,65 (C-8); 121,05 (C-8a); 23,45 (C-9); 47,05 (C-9a); 144,58 (C-10a); 14,92 (C-11); 27,86 (C-12); 20,07

(C-13); 126,00 (C-1'); 127,63 (C-2'); 123,21 (C-2'); 109,99 (C-4', C-8'); 154,73 (C-5', C-7'); 22,62 (C-1''); 174,22 (C-4''), 163,41 (C-6''); 31,59 (C-8''); 14,79 (C-20''); 128,71 (CH, nhóm phenyl); 32,76 (2 × CH₂, cyclohexyl); 24,68 (CH₂, cyclohexyl); 25,43 (CH₂, cyclohexyl); 25,78 (CH₃); 25,88 (CH₃); -4,92 (CH₃-Si); -4,34 (CH₃-Si); -4,23 (CH₃-Si); -3,94 (CH₃-Si); -3,87 (CH₃-Si); 18,09 (C-Si); 18,33 (C-Si); 18,47 (C-Si).

2.2.4. Hợp chất (E)-N-benzyl-N-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-2-methylbut-2-enamide **4**

Hòa tan hợp chất **3** (12 mg, 0,01 mmol, 1 eq) trong 2 mL dung môi THF khan ở 0°C. Dung dịch TBAF 1M trong THF (0,048 mL, 0,048 mmol, 4,8 eq) được nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ thì kết thúc phản ứng. Thêm 5 mL nước vào hỗn hợp phản ứng và phản ứng được chiết với dung môi ethyl acetate (5 mL x 3 lần). Dịch ethyl acetate được làm khan bằng Na₂SO₄ và cất loại dung môi thu được cạn thô được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo. Cạn thô được hòa tan trong 2 mL CH₃CN ở 0°C và sau đó nhỏ từ từ HF 48% (~ 1 µL, 0,02 mmol, 2,0 eq) vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng được nâng dần lên nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tới khi hết chất đầu. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa được thêm vào phản ứng để trung hòa lượng HF dư, sau đó chiết với EtOAc (10 mL x 3 lần). Các dịch chiết EtOAc

được gom lại, làm khan bằng Na₂SO₄ và đem quay cất chân không để loại dung môi thu được cạn thô. Tinh chế cạn này trên cột silica gel sử dụng hệ dung môi CH₂Cl₂/acetone (7/3, v/v) thu được 3,5 mg hợp chất có công thức **4** (hiệu suất phản ứng qua hai bước này đạt 48%).

Chất rắn màu vàng nhạt, HR-ESI-MS *m/z* 723,4027 [M+H]⁺ (Tính toán lí thuyết cho công thức [C₄₄H₅₅N₂O₇]⁺, 723,4009). ¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD) và ¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD) xem bảng 1.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

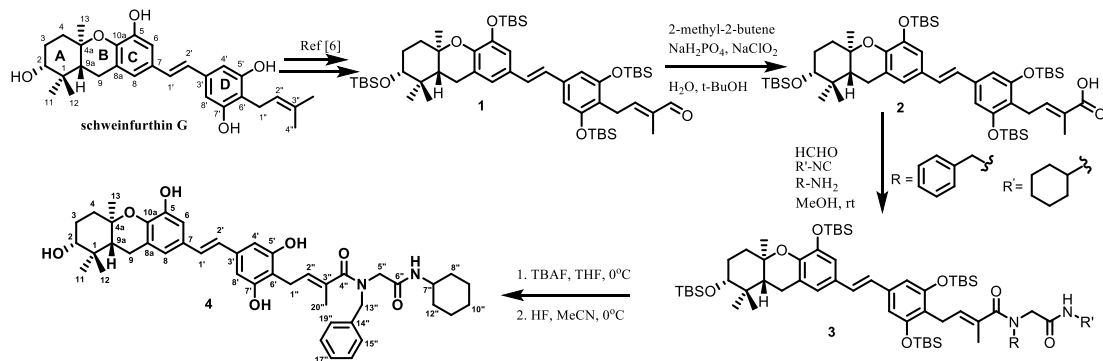
Việc nghiên cứu bán tổng hợp các dẫn xuất schweinfurthin và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất tổng hợp được nhằm tạo ra các hoạt chất mới có hoạt tính cao hơn và ít tác dụng phụ hơn trong điều trị là một việc làm cần thiết và có ý nghĩa khoa học. Khi nghiên cứu về mối tương quan giữa hoạt tính - cấu trúc của lớp chất schweinfurthin cho thấy cần phải giữ nguyên cấu trúc vòng A, B, C (tricyclic hexahydroxanthen (Sơ đồ 1) và cấu hình *E* giữa C-1' và C-2' vì các vị trí này quyết định hoạt tính sinh học của hợp chất [13, 15, 16]. Điều này đã mở ra xu hướng tiếp cận mới là bán tổng hợp các dẫn xuất của schweinfurthin nhằm tìm kiếm các chất có hoạt tính chống ung thư tốt hơn và dễ hấp thu hơn nhờ gắn các nhóm thế ưa nước thông qua phương pháp tổng hợp các dẫn xuất mới theo hướng biến đổi cấu trúc hóa học ở các nhóm thế của vòng D. Do đó, mục tiêu nghiên cứu là xây dựng quy trình tổng hợp các dẫn xuất schweinfurthin mới, dựa trên việc tiến hành nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất chứa nhóm diamide gắn vào nhóm thế prenyl ở vòng D của hợp chất schweinfurthin G.

Nguyên liệu chất ban đầu được sử dụng trong quá trình tổng hợp là schweinfurthin G, được phân lập từ loài Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*) ở Việt Nam, với hàm lượng tương đối cao (0,1% so với nguyên liệu thô) [8, 17, 18]. Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất chứa nhóm amide gắn vào nhóm thế prenyl của schweinfurthin G được phân lập từ loài Bạch đàn Nam (*Macaranga tanarius*) thông qua bốn bước chính: (**B1**) bảo vệ 4 nhóm hydroxyl, (**B2**) biến đổi nhóm isoprenyl (vị trí C-6' vòng D) thông qua phản ứng oxy hóa, (**B3**) sử dụng phản ứng đa thành phần UGI (multi-component reaction) đối với chuỗi isoprenyl biến đổi, (**B4**) loại bỏ nhóm bảo vệ 4 nhóm hydroxyl để thu được các dẫn xuất chứa nhóm diamide gắn vào.

Các phản ứng tổng hợp hợp chất aldehyde **1** đã được tối ưu hóa các điều kiện phản ứng và kết quả được trình bày chi tiết [10]. Sau khi thu được sản phẩm trung gian aldehyde **1**, thực hiện phản ứng oxi hóa aldehyde **1** thành acid **2** thông qua phản ứng oxi hóa Pinnick, sử dụng các tác nhân $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ trong hỗn hợp dung môi $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}/2\text{-methyl-2-butene}$ (1/2/0,5) ở nhiệt độ phòng, trong 12 h cho hiệu suất đạt 90%. Thực hiện phản ứng đa thành phần UGI bao gồm paraformaldehyde, benzyl amine,

cyclohexyl isocyanide và **2** trong MeOH ở nhiệt độ phòng trong 18 h thu được sản phẩm diamide **3** với hiệu suất 89%. Hai tác nhân được lựa chọn để thực hiện phản ứng đa thành phần UGI là benzyl amine và cyclohexyl isocyanide do đây là hai tác nhân phổ biến, bền và giá thành rẻ. Ngoài ra, trong quy trình này, nhóm *tert*-butyl(dimethyl)silyl (TBS) được chọn làm nhóm bảo vệ do cách tiến hành phản ứng đơn giản và tác nhân có giá thành rẻ, dễ tìm và có tính ổn định bền vững trong các điều kiện phản ứng trong các bước tiếp theo. Sản phẩm **4** thu được bằng phản ứng gỡ bỏ bảo vệ nhóm TBS. Việc thực hiện phản ứng loại bỏ nhóm TBS này thông qua 2 phản ứng kế tiếp: 1) sử dụng tác nhân TBAF 1M/THF (ở 0°C , 1 h), 2) sử dụng tác nhân HF (48%)/ CH_3CN (ở 0°C , 2 h), hiệu suất qua hai phản ứng là 48%. Ngoài ra, khi khảo sát phản ứng gỡ bỏ bảo vệ này, chúng tôi nhận thấy nếu chỉ sử dụng tác nhân TBAF hoặc HF, hoặc đặt phản ứng gỡ bỏ bảo vệ nhóm TBS theo thứ tự tác nhân ngược lại quy trình trên (bước 1 sử dụng HF và bước 2 sử dụng TBAF) đều không gỡ bỏ được hết các nhóm TBS và hiệu suất thu được rất thấp.

Dẫn xuất **4** và các hợp chất trung gian được xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR.



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp hợp chất diamide **4**

Phổ khối lượng phân giải cao HR-ESI-MS của **4** xuất hiện pic ion giả phân tử tại m/z 723,4027 $[M+H]^+$ cho phép xác định công thức phân tử là $C_{44}H_{54}N_2O_7$ (Tính toán lý thuyết cho $C_{44}H_{55}N_2O_7]^+$, m/z 723,4009). Kết hợp phổ ^{13}C -NMR và HSQC cho thấy hợp chất **4** có 44 nguyên tử carbon trong đó có 2 nhóm carbonyl ở δ_C 169,63 (C-6''), 177,0 (C-4''); hai carbon sp^3 không liên kết

trực tiếp với hydro ở δ_C 39,52 (C-1) và 78,28 (C-4a); ba nhóm methine sp^3 ở δ_C 48,78 (C-9a), 49,93 (C-7'') và 78,77 (C-2); bốn nhóm methyl ở δ_C 14,52 (C-20''), 14,83 (C-11) và 20,26 (C-13), 27,91 (C-12); mười carbon sp^2 không liên kết trực tiếp với nguyên tử hydro; 12 nhóm methine sp^2 ; 11 nhóm methylene sp^3 .

Bảng 1. Dữ liệu phổ NMR của hợp chất **4** đo trong CD_3OD

C	Hợp chất 4					
	δ_C	δ_H (J, Hz)		C	δ_C	δ_H (J, Hz)
1	39,52	-		7'	157,50	-
2	78,77	3,37 (dd, 11,4; 3,6)		8'	105,64	6,45 (s)
3	29,00	1,72 (m) 1,85 (m)		1''	22,96	3,43 (d, 7,2)
4	38,93	1,85 (m) 2,09 (m)		2''	131,04	6,83*
4a	78,28	-		3''	130,65	-
5	147,01	-		4''	177,01	-
6	111,17	6,82 (d, 1,8)		5''	51,12	3,91 (br s)
7	138,30	-		6''	169,63	-
8	120,43	6,73 (d, 1,8)		7''	49,93	3,33 (m)
8a	124,01	-		8''	33,57	1,13 (m) 1,73 (m)
9	24,01	2,73 (m)		9''	26,07	1,08 (m) 1,58 (m)
9a	48,78	1,72 (m)		10''	26,57	1,25 (m) 1,68 (m)
10a	142,30	-		11''	26,07	1,08 (m) 1,58 (m)
11	14,83	0,90 (s)		12''	33,57	1,13 (m) 1,73 (m)
12	27,91	1,12 (s)		13''	50,02	4,64 (br s)
13	20,26	1,25 (s)		14''	141,23	-
1'	128,99	6,83 (d, 16,2)		15''	128,66	7,26*
2'	127,38	6,70 (d, 16,2)		16''	129,77	7,30 (m)
3'	130,94	-		17''	127,38	7,23 (m)
4'	105,64	6,45 (s)		18''	129,77	7,30 (m)
5'	157,50	-		19''	128,66	7,26*
6'	113,73	-		20''	14,52	2,02 (s)

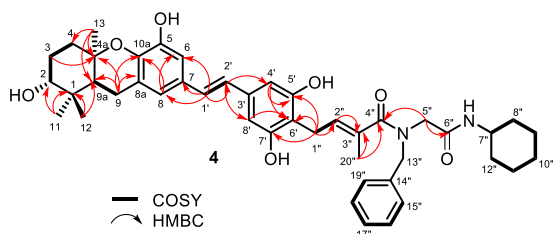
* : Tín hiệu chập

Phổ 1H NMR của hợp chất **4** xuất hiện tín hiệu proton của liên kết đôi có cấu hình *E* ở δ_H 6,70 (1H, d, J = 16,2 Hz H-2'), 6,83 (1H, d, J = 16,2 Hz, H-1'); tín hiệu các proton vòng benzen 1 nhóm thế ở δ_H 7,23-7,31; tín hiệu các proton singlet của bốn nhóm methyl ở δ_H 0,90 (s, CH_3 -11), 1,12

(s, CH_3 -12), 1,25 (s, CH_3 -13), 2,02 (s, CH_3 -20''); tín hiệu của hai proton vòng thơm ở vị trí *meta* (vòng benzen thế 1,3,4,5) ở δ_H 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz, H-8); 6,82 (1H, d, J = 1,8 Hz, H-6); tín hiệu của hai proton vòng thơm ở δ_H 6,45 (2H, s, H-4', H-8'); 1 nhóm oxymethine ở δ_H

3,37 (1H, dd, $J = 11,4; 3,6$ Hz, H-2) và tín hiệu của các proton aliphatic ở vùng trường cao được gán cho vòng cyclohexyl cũng được quan sát thấy trên phổ $^1\text{H-NMR}$. Trên phổ COSY cho phép xác định 6 hệ tương tác spin-spin (Sơ đồ 2). Sự phù hợp về cấu trúc của khung schweinfurthin cũng được khẳng định thông qua việc phân tích chi tiết các tương tác xa giữa proton và carbon trên phổ HMBC (Sơ đồ 2). Từ các số liệu phổ NMR cho phép xác định cấu trúc hợp chất **4** được thể hiện như sơ đồ 1, một dẫn xuất diamide mới được xác định là (*E*)-*N*-benzyl-*N*-(2-(cyclohexylamino)-2-oxoethyl)-4-(4-((*E*)-2-((2*R*,4*aR*,9*aR*)-2,5-dihydroxy-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1*H*-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-dihydroxyphenyl)-2-methylbut-2-enamide.

Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của hợp chất **4** trên dòng tế bào ung thư biểu mô KB cho thấy hợp chất **4** có hoạt tính tốt với dòng tế bào ung thư này với giá trị IC_{50} là $4,4 \mu\text{M}$.



Sơ đồ 2. Một số tương tác chính trên phổ HMBC và COSY của hợp chất **4**

4. KẾT LUẬN

Từ hợp chất schweinfurthin G phân lập từ cây Bạch đàn nam (*Macaranga tanarius*) ở Việt Nam, đã tổng hợp dẫn xuất diamide mới (**4**) qua sáu phản ứng chính với hiệu suất tương đối cao và ổn định, quy trình đơn giản phù hợp. Dẫn xuất

diamide của schweinfurthin G được tổng hợp theo qui trình đã nêu trên là hợp chất mới. Việc thực hiện bằng phản ứng đa thành phần UGI (multi-component reaction) để gắn các nhóm thế chứa amide vào nhóm prenyl nhằm làm tăng tính ưa nước của hoạt chất, làm cho hoạt chất dễ hấp thu trong cơ thể. Hợp chất **4** có hoạt tính tốt đối với dòng tế bào ung thư biểu mô KB với giá trị $\text{IC}_{50} = 4,4 \mu\text{M}$.

Lời cảm ơn: Công trình này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED), Mã số đề tài: 04/2019/TN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ageel A, Islam M, Ginawi O, Al- Yahya M, (1994). Evaluation of the aphrodisiac activity of *Litsea chinensis* (Lauraceae) and *Orchis malculata* (Orchidaceae) extracts in rats. *Phytotherapy Research*, **8**(2), 103-105.
- [2] Zhang W, Gou P, Dupret JM, Chomienne C, Rodrigues LF, (2021). Etoposide, an anticancer drug involved in therapy-related secondary leukemia: Enzymes at play. *Translational Oncology*, **14**(10), 101169-101179.
- [3] Amin A, Gali MH, Ocker M, Schneider SR, (2009). Overview of major classes of plant-derived anticancer drugs. *International Journal of Biomedical Science*, **5**(1), 1-11.
- [4] Bissery MC, Guénard D, Guéritte VF, Lavelle F, (1991). Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Research*, **51**(18), 4845-4852.
- [5] Magadula JJ, (2014). Phytochemistry pharmacology of the genus *Macaranga*: a review. *Journal of Medicinal Plants*

Research, **8**(12), 489-503.

- [6] Beutler JA, Shoemaker RH, Johnson T, Boyd MR, (1998). Cytotoxic geranyl stilbenes from *Macaranga schweinfurthii*. *Journal of Natural Products*, **61**(12), 1509-1512.
- [7] Arung ET, Amirta R, Zhu Q, Amen Y, Shimizu K, (2018). Effect of wood, bark and leaf extracts of *Macaranga* trees on cytotoxic activity in some cancer and normal cell lines. *Journal of the Indian Academy of Wood Science*, **15**, 115-119.
- [8] Tiphaine Pr, Gwenaëlle Jzq, Pierre MA, Van CP, Doan H, Florent B, Jérôme B, Hélène LV, Jean LW, Marc L, (2017). Cytotoxic Prenylated Stilbenes Isolated from *Macaranga tanarius*, **80**(10), 2684-2691.
- [9] Yoder BJ, Cao S, Norris A, Miller JS, Ratovoson F, Razafitsalama J, Andriantsiferana R, Rasamison VE, Kingston DG, (2007). Antiproliferative Prenylated Stilbenes and flavonoids from *Macaranga alnifolia* from the Madagascar rainforest. *Journal of Natural Products*, **70**(3), 342-346.
- [10] Nguyễn Thùy Linh, Bùi Thị Minh Ánh, Trần Văn Hiệu, Phí Thị Đào, Trần Thu Hương, Đoàn Thị Mai Hương, Phạm Văn Cường, (2023). Synthesis of intermediate derivatives from Schweinfurthin G using chiral ionic liquid. *Vietnam Journal of Science and Technology*, **61**(5), 751-758.
- [11] Harmalkar DS, Mali JR, Sivaraman A, Choi Y, and Lee K, (2018). Schweinfurthins A–Q: isolation, synthesis, biochemical properties. *RSC Advances*, **8**(38), 21191-21209.
- [12] Kodet JG and Wiemer DF, (2013). Synthesis of indole analogues of the natural schweinfurthins. *The Journal of Organic Chemistry*, **78**(18), 9291-9302.
- [13] Kodet JG, Beutler JA, Wiemer DF, (2014). Synthesis and structure activity relationships of schweinfurthin indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22**(8), 2542-2552.
- [14] Mosmann T, (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **65**(1-2), 55-63.
- [15] Neighbors JD, Salnikova MS, Beutler JA, Wiemer DF, (2006). Synthesis and structure–activity studies of schweinfurthin B analogs: evidence for the importance of a D-ring hydrogen bond donor in expression of differential cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **14**(6), 1771-1784.
- [16] Topczewski JJ, Callahan MP, Kodet JG, Inbarasu JD, Mente NR, Beutler JA, Wiemer DF, (2011). Relevance of the C-5 position to schweinfurthin induced cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**(24), 7570-7581.
- [17] Đoàn Thị Mai Hương, Nguyễn Thùy Linh, Trịnh Thị Thanh Vân, Litaudon M, Roussi F, Vũ Văn Nam, Phạm Văn Cường, (2020). Stilbenes from *Macaranga tanarius* (Euphorbiaceae) growing in Vietnam. *Vietnam Journal of Chemistry*, **58**(3), 338-342.
- [18] Đoàn Thị Mai Hương, Nguyễn Thùy Linh, Trịnh Thị Thanh Vân, Vũ Văn Nam, Phí Thị Đào, Litaudon M, Roussi F, Châu Văn Minh, Phạm Văn Cường, (2019). Cytotoxic phenolic compounds from fruit glandular trichomes of *Macaranga tanarius*. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, **2019**(1).