

# Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học các dẫn xuất của 3-nitro-2,6-diphenyl-2H-chromene

Nguyễn Thị Kim Thu<sup>1</sup>, Mạc Đình Hùng<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Da liễu Trung Ương, 15A Phương Mai, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

## Tóm tắt

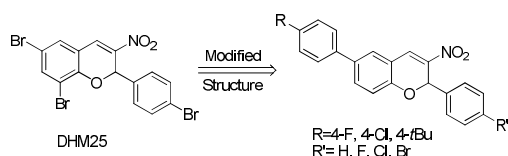
Từ khung cấu trúc của hợp chất DHM25 đã được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính trên các dòng tế bào ung thư vú, bằng việc đưa thêm khung phenyl có chứa các nhóm chức tại vị trí para một họ các dẫn xuất mới đã được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào. Việc thay đổi cấu trúc của DHM 25 đã cho phép thu được các dẫn xuất có hoạt tính gây độc tế bào tốt, có khả năng phát triển thành các tiền chất trong việc tìm kiếm thuốc mới chống ung thư.

Nhận ngày 16 tháng 10 năm 2015, Chỉnh sửa ngày 08 tháng 11 năm 2015, Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 12 năm 2016

Từ khóa: Pichromene, phản ứng Suzuki, ung thư.

## 1. Tổng quan

Cấu trúc của 2H-chromene được tìm thấy rất nhiều trong các cây tự nhiên [1-4]. Hơn nữa, nhiều hợp chất có chứa 2H-chromene còn được biết tới như là chất chống ung thư, chống u bướu cũng như là tác nhân kháng khuẩn, ví dụ như là axit daurichromenic là một chất điển hình trong chữa bệnh HIV [4]. Gần đây, pichromene (hình 2) cũng được phát hiện là một tác nhân mới trong pháp đồ điều trị bệnh ung thư máu [5]. Người ta đã chứng minh được pichromene có thể ngăn ngừa sự phát triển các tế bào u bằng cách kiềm chế sự có mặt của cyclin D1 D2 và D3 và triệt tiêu các mầm tế bào gây u tủy và bệnh bạch tạng.



Hình 1. 2-aryl-3-nitro-2H-chromene và các dẫn xuất chromene mục tiêu.

Từ cấu trúc của Pichromene, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp hơn 30 hợp chất mới và tiến hành thử hoạt tính của chúng. Bằng việc thay đổi các nhóm chức trên hai vòng phenyl chúng tôi đã thu được một hợp chất có hoạt tính rất tốt trên các dòng tế bào ung thư vú. So sánh với hoạt tính của Pichromene thì hợp chất mới có tên gọi DHM25 này có hoạt tính gấp khoảng 100 lần ( $IC_{50} = 0.376 \mu\text{M}$ ) [6].

Vì vậy trong đề tài này chúng tôi hướng tới việc tổng hợp các dẫn xuất 3-nitro-2-phenyl-2H-chromene với việc gắn thêm một nhóm phenyl vào vị trí số 6 (hình 1), để khảo sát hoạt tính sinh học của chúng. Góc phenyl được biết đến là góc hút điện tử và phân tử khối tương đương với nguyên tử bromo, nên có thể hi vọng chúng sẽ mang lại những tín hiệu tốt.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

Hóa chất tinh khiết được mua từ Aldrich. Toluene tinh khiết được mua từ Aldrich sau đó làm khô bằng Na trước khi sử dụng. Phổ cộng hưởng từ được đo trên máy Jeol 500MHz với dung môi  $\text{CDCl}_3$ . Quy trình chung của phân

\* Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-947052543  
Email: dinhhungmac@yahoo.fr

ứng Suzuki: Hỗn hợp của 5-bromosalicylaldehyde (100 mg, 0,5 mmol), axit boronic (1,2 đương lượng), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3,3 mg, 3% mol), PPh<sub>3</sub> (20 mg, 15% mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (172,5 mg, 2,5 đương lượng), Toluen: H<sub>2</sub>O (8:2) được khuấy trong vòng 20h tại 80°C dưới môi trường khí Nitơ. Sau khi phản ứng kết thúc,

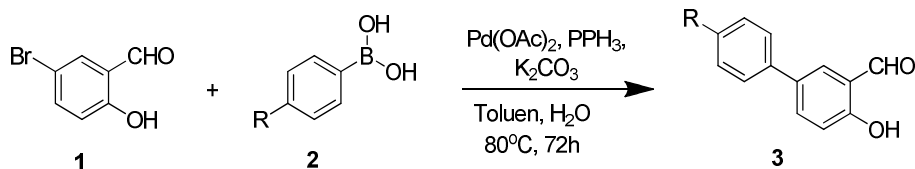
hỗn hợp được hòa tan bằng ethyl acetate (20ml). Chiết lần lượt bằng nước, dung dịch nước muối bão hòa rồi pha hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và làm bay hơi dưới áp suất thấp. Hỗn hợp thô của phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc kí cột (ethyl acetate/ n-hexane) để thu được chất tinh khiết.

Bảng 1. Hiệu suất và các dữ liệu phổ của chromene

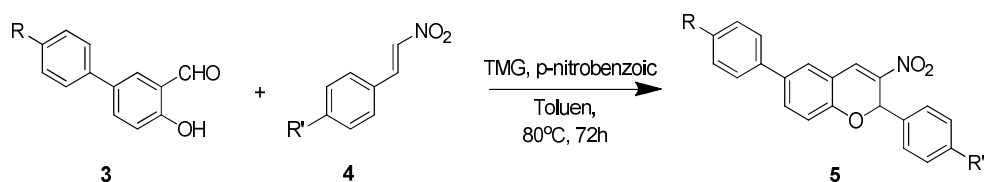
Chất	R	R'	H(%)	Dữ liệu phổ <sup>1</sup> H NMR
5a	4F	H	55	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 3H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 162.83, 153.27, 141.93, 137.03, 135.88, 135.23, 133.15, 129.89, 129.43, 129.23, 128.84, 128.61, 128.54, 127.37, 118.58, 117.99, 116.26, 116.09, 74.79.
5b	4F	F	60	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 14.5, 9.0 Hz, 4H), 7.38 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 162.90, 160.93, 151.65, 140.42, 136.77, 134.06, 133.025, 131.94, 130.25, 128.82, 128.16, 128.03, 127.97, 127.52, 127.27, 127.20, 117.10, 116.67, 115.77, 114.88, 72.73.
5c	4F	Cl	62	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H). <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 163.89, 161.92, 153.00, 141.59, 135.92, 135.80, 135.54, 135.52, 133.37, 129.67, 129.51, 128.94, 128.80, 128.66, 128.59, 118.46, 118.04, 116.32, 116.15, 74.05.
5d	4F	Br	65	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.09 (s, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 7H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 162.88, 152.96, 141.48, 136.01, 135.76, 135.51, 133.34, 132.44, 129.67, 129.04, 128.93, 128.63, 128.57, 124.12, 118.43, 118.01, 116.30, 116.13, 74.07.
5e	4Cl	H	58	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.11 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 26.5, 8.4 Hz, 5H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.34 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 153.50, 141.95, 138.17, 136.98, 134.94, 133.95, 133.11, 129.92, 129.44, 129.36, 129.25, 128.83, 128.21, 127.38, 118.62, 118.08, 74.83.
5f	4Cl	F	68	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 6H), 7.01 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H); <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 163.67, 153.24, 141.80, 138.08, 135.10, 134.02, 133.23, 132.95, 129.46, 129.42, 129.39, 129.32, 128.86, 128.21, 118.50, 118.10, 116.36, 116.19, 74.12.
5g	4Cl	Cl	65	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 4H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H). <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 153.23, 141.61, 138.08, 135.94, 135.48, 135.23, 134.07, 133.30, 129.58, 129.51, 129.49, 128.92, 128.79, 128.24, 118.50, 118.11, 74.08.

5h	4Cl	Br	63	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 4H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 3H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.24, 149.13, 141.51, 138.33, 135.94, 135.03, 133.38, 132.45, 129.57, 129.03, 128.34, 124.16, 121.74, 119.79, 118.48, 118.10, 74.10.</p>
5i	4tBu	H	56	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.40 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.59, 142.03, 138.51, 136.99, 134.82, 133.23, 129.95, 129.31, 129.27, 128.97, 128.36, 127.40, 121.76, 118.66, 118.13, 74.86.</p>
5k	4tBu	F	60	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 6H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.30, 149.18, 141.65, 138.39, 135.97, 135.47, 135.09, 133.41, 129.53, 129.06, 128.80, 128.38, 121.78, 118.52, 118.15, 74.10.</p>
	4tBu	Cl	62	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 – 8.09 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.70, 162.72, 153.32, 149.17, 141.87, 138.42, 134.99, 133.37, 132.95, 132.92, 129.41, 129.40, 129.35, 129.01, 128.37, 121.78, 118.53, 118.15, 116.40, 116.23, 74.15.</p>
5m	4tBu	Br	60	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 (s, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 7H), 7.29 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.29, 141.87, 141.59, 138.77, 138.39, 138.06, 135.97, 135.11, 133.42, 132.49, 129.56, 129.07, 128.39, 124.20, 121.78, 119.66, 118.52, 118.15, 74.15.</p>

### 3. Kết quả và thảo luận



Hình 2. Tổng hợp các dẫn xuất 4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde bằng phản ứng Suzuki.



Hình 3. Phản ứng tổng hợp các chromene mới.

Quy trình chung của phản ứng điều chế chromene 5.

Hỗn hợp của salicylaldehyde, nitrostyrene (1,2 đương lượng), 1,1,3,3-Trimethylguanidine (TMG) (20% mol), axit p-nitrobenzoic trong 2ml toluene được khuấy trong vòng 72h tại 80°C dưới môi trường khí Nitơ. Sau khi phản

ứng kết thúc, hỗn hợp được hòa tan bằng ethyl acetat (20ml). Trung hòa bằng axit HCl loãng, sau đó trung hòa lại phần axit dư bằng NaHCO<sub>3</sub>. Chiết lại bằng nước, dung dịch nước muối bão hòa, pha hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và làm bay hơi dưới áp suất thấp. Hỗn hợp thô của phản ứng được tinh chế bằng

phương pháp sắc kí cột (ethyl acetate/n-hexane) để thu được chất tinh khiết.

Bằng việc sử dụng phản ứng Suzuki giữa 5-bromo-salicylaldehyde 1 và các dẫn xuất của axit bromic 2, chúng tôi đã tổng hợp được 4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde 3 với hiệu suất cao (hình 2). Dẫn xuất 4-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde 3 điều chế được từ phản ứng Suzuki được ngưng tụ với các nitro styrene khác nhau trong toluene với TMG và p-nitobenzoic làm xúc tác cho phép tổng hợp được 12 chromene mới (hình 3).

Với các dẫn xuất chromene mới điều chế được, chúng tôi tiến hành thử hoạt tính độc tính tế bào của chúng trên dòng tế bào ung thư CEM và H9. Sự có mặt của nhóm phenyl ở hai phía của cấu trúc chromene đã cho những kết quả tốt, ( $IC_{50}$  từ 0.22 $\mu$ M đến 7.34 $\mu$ M đối với dòng CEM và 1.06 $\mu$ M đến 10.12 $\mu$ M đối với dòng H9) tương đương với chất DHM25. Sự có mặt của nhóm Phenyl thay thế cho nguyên tử brom của chất DHM25 đã làm tăng các tương tác  $\pi$ - $\pi$ , tương tác hydro, tương tác halogen giữa các chất được điều chế và đích mục tiêu.

#### 4. Kết luận

Đã tổng hợp được một dãy các dẫn xuất của 3-nitro-2,6-diphenyl-2H-chromene bằng việc sử dụng TMG là bazơ trong phản ứng ngưng tụ oxo-Michael. Các dẫn xuất tổng hợp được hứa

hẹn sẽ mang lại những kết quả tốt hơn so với chất chuẩn Pichromene trong việc ức chế tế bào ung thư nhằm tìm ra khung cấu trúc có thể phát triển xa hơn trong việc tìm kiếm thuốc mới chống ung thư.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] Hahn, K Stiehl Ber. Dtsch. Chem. Ges. 71, 2154 (1938)
- [2] E E Schweizer, D Meeder-Nycz, in The Chemistry of Hetero-cyclic Compounds: Chromenes, Chromanones, and Chromones Vol. 31 (New York: Wiley, 1977) p. 11
- [3] D A. Horton, G T. Bourne, M L. Smythe, Chem. Rev. 103 893 (2003)
- [4] V Y. Korotaev, V Y. Sosnovskikh, A Y. Barkov Russ. Chem. Rev. 82 (12) (2013) 1081.
- [5] Doãn Thu Hồng, Lê Thị Hồng Hạnh, Hà Sỹ Trung, Mạc Đình Hùng, Tổng hợp một số dẫn xuất của 2-phenyl-2H-Chromene-3-carbaldehyde, Tạp chí Hóa học, 2013, p192 (2013)
- [6] Amélie Fouqué, Olivier Delalande, Mickael Jean, Rémy Castellano, Emmanuelle Josselin, Marine Malleter, Kenji F. Shoji, Mac Dinh Hung, Hariniaina Rampanarivo, Yves Collette, Pierre van de Weghe, and Patrick Legembre "A Novel Covalent mTOR Inhibitor, DHM25, Shows in Vivo Antitumor Activity against Triple-Negative Breast Cancer Cells" J. Med. Chem., 2015, 58 (16), pp 6559-6573.

## Synthesis of 3-Nitro-2,6-Diphenyl-2h-Chromene Derivatives

Nguyen Thi Kim Thu<sup>1</sup>, Mac Dinh Hung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Hospital of Dermatology and Venereology, Phuong Mai, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

**Abstract:** From our previous lead compound namely DHM25, a new series of chromene compound bearing different substituents at para position have been synthesized and introduced in cytotoxicity test. Modification of DHM25 structure gave new library compound possessing good cytotoxicity which can serve as lead compound in discovery of new anticancer drug.

**Keywords:** Pichromene, Suzuki reaction, anticancer.