



Original Article

Synthesis of Cinnamoylhydroxamic Acid Derivatives Bearing Sulfonamide, Amide Bonds as Connecting Unit Targeting Histone Deacetylases

Nguyen Cuong Quoc¹, Le Dang Quang²,
Nguyen Duy Tuan³, Tran Duy Khang³, Nguyen Vu Linh³, Tran Thanh Men¹,
Nguyen Trong Tuan¹, Bui Thi Buu Hue¹, Tran Quang De^{1,*}

¹College of Natural Sciences, Can Tho University, Can Tho, Vietnam

²Institute for Tropical Technology (ITT), Vietnam Academy of Science and Technology,

18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

³Nam Can Tho University, Can Tho, Vietnam

Received 17 September 2022

Revised 05 November 2023; Accepted 04 January 2024

Abstract: Based on the strong activity of belinostat, the study synthesized some cinnamoylhydroxamic acid derivatives to create new compounds that can selectively inhibit HDAC to contribute to cancer treatment. *N*-hydroxycinnamamide serves as both ZBG and the linker group. The derivatives orient to the HDAC2 and HDAC8 enzymes by molecular docking. Compound **9a** (bearing sulfonamide) was exhibited as the most potential candidate to inhibit the function of HDAC2 enzyme.

Keywords: Cancer, histone deacetylase, hydroxamic acid, sulfonamide.

* Corresponding author.

E-mail address: tqde@ctu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5404>

Nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết sulfonamide, amide định hướng ức chế enzyme histone deacetylase

Nguyễn Cường Quốc¹, Lê Đăng Quang², Nguyễn Duy Tuấn³,
Trần Duy Khang³, Nguyễn Vũ Linh³, Trần Thanh Mến¹, Nguyễn Trọng Tuấn¹,
Bùi Thị Bửu Huệ¹, Trần Quang Đệ^{1,*}

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Cần Thơ, Việt Nam

²Viện Kỹ thuật Nhiệt đới (IIT), Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,

18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Đại học Nam Cần Thơ, Cần Thơ, Việt Nam

Nhận ngày 17 tháng 9 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 05 tháng 11 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 04 tháng 01 năm 2024

Tóm tắt: Dựa trên hoạt tính mạnh của belinostat, nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất của acid cinnamoylhydroxamic với mục đích tạo ra những hợp chất mới có khả năng ức chế chọn lọc HDAC góp phần điều trị ung thư. *N*-hydroxycinnamamide đóng vai trò là cả ZBG và nhóm liên kết. Các dẫn xuất định hướng đến các enzyme HDAC2 và HDAC8 bằng các mô hình docking phân tử. Hợp chất **9a** (mang sulfonamide) được cho là ứng cử viên tiềm năng nhất để ức chế chức năng của enzyme HDAC2.

Từ khóa: Ung thư, histone deacetylase, hydroxamic acid, sulfonamide.

1. Mở đầu

Hiện nay, vấn đề về sức khỏe đang được quan tâm và tìm hướng giải quyết nhiều nhất liên quan đến ung thư. Trong hai thập kỷ qua, đã có sự thay đổi lớn từ các tác nhân gây độc tế bào không đặc hiệu (gây hại cho cả khối u và tế bào bình thường) sang các loại thuốc nhắm mục tiêu phân tử, chúng có hiệu quả hơn và ít gây hại hơn cho các tế bào bình thường bằng cách tập trung vào các thay đổi phân tử cụ thể đối với các tế bào khối u [1]. Thuốc ức chế histone deacetylase (HDAC) là một nhóm thuốc chống ung thư nhắm mục tiêu mới, có tác dụng thay đổi chọn lọc sự biểu hiện của các gene [2, 3]. Vai trò quan trọng của HDAC trong cơ chế bệnh sinh của người ung thư đã được nhiều nhà

nghiên cứu báo cáo từ cuối thế kỷ trước [4]. Nhiều loại thuốc ức chế HDAC đã được nghiên cứu phát triển và nhận được sự chấp nhận (Hình 1). Cụ thể, vorinostat (SAHA) và romidepsin lần lượt nhận được sự chấp thuận của FDA Hoa Kỳ vào năm 2006 và 2009 là chất ức chế HDAC thế hệ đầu tiên để điều trị ung thư hạch tế bào T ở da hoặc u lympho tế bào T ngoại vi (PTCL) [5, 6]. Belinostat và panobinostat đã được FDA công nhận là chất ức chế HDAC thế hệ thứ hai với gốc *N*-hydroxycinnamamide vào năm 2014 và 2015 [7, 8]. Givinostat đang trong nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II (bao gồm cả bệnh bạch cầu tái phát và u tủy) và đã được Liên minh Châu Âu cấp phép chỉ định điều trị viêm khớp vô căn toàn thân ở trẻ vị thành niên, bệnh đa hồng cầu và chứng loạn dưỡng cơ Duchenne [9]. Hiệu quả lâm sàng của các loại thuốc này xác nhận việc ức chế HDAC là một mục tiêu điều trị ung thư có giá trị. Do đó, ngày càng có nhiều

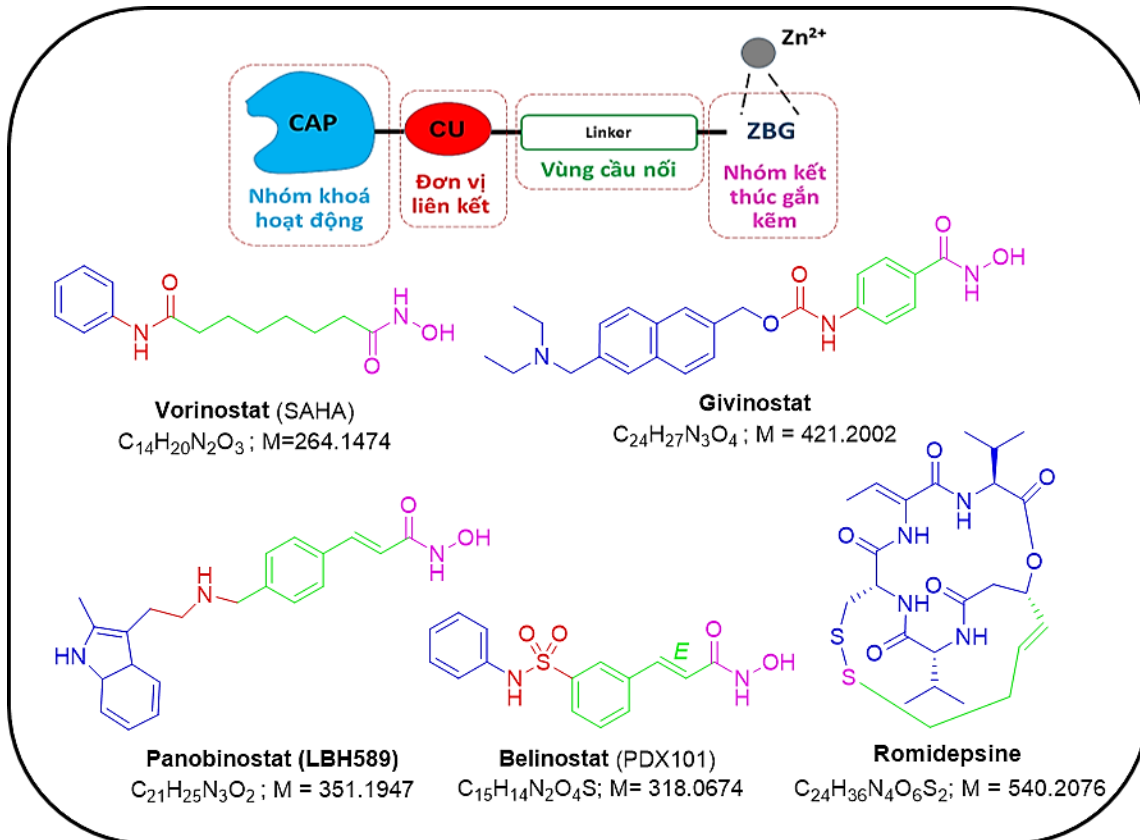
* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tqde@ctu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5404>

quan tâm đến việc thiết kế và phát triển các chất ức chế HDAC mới có thể cải thiện hiệu quả lâm sàng. Hầu hết các chất ức chế HDAC đều mang một mô hình dược lý cấu trúc chung bao gồm ba phần: nhóm nhận diện bề mặt cộng với đơn vị liên kết (gốc nhận diện bề mặt) tham gia tương tác

với các amino acid trên vành của vị trí hoạt động, nhóm cầu nối (thường là mạch carbon dài bão hòa hoặc không bão hòa) giúp cấu trúc tiếp cận dễ dàng với ion kẽm trong trung tâm hoạt động HDAC và một nhóm liên kết kẽm tương tác với ion kẽm tại vị trí hoạt động [10].



Hình 1. Cấu trúc chung của các chất ức chế HDAC và một số các hoạt chất đại diện ức chế HDAC thuộc nhóm hydroxamic acid được FDA phê duyệt.

Trong vài năm qua, một số lượng lớn các nghiên cứu đã được công bố bằng cách thay đổi phần khóa hoạt động, cầu nối và nhóm liên kết kẽm của chất ức chế HDAC. Dữ liệu về cấu trúc và hoạt tính đã chỉ ra rằng hydroxamic acid sở hữu ái lực liên kết với kẽm trong HDAC cao nhất [11]. Trong khi đó, *N*-hydroxycinnamamide đóng vai trò cả như nhóm liên kết kẽm (ZBG: zinc-binding group) và nhóm cầu nối, hiện được công nhận là cấu trúc vượt trội trong các thiết kế chất ức chế HDAC [12, 14]. Hai chất ức chế HDAC đã được FDA phê duyệt (belinostat và givinostat)

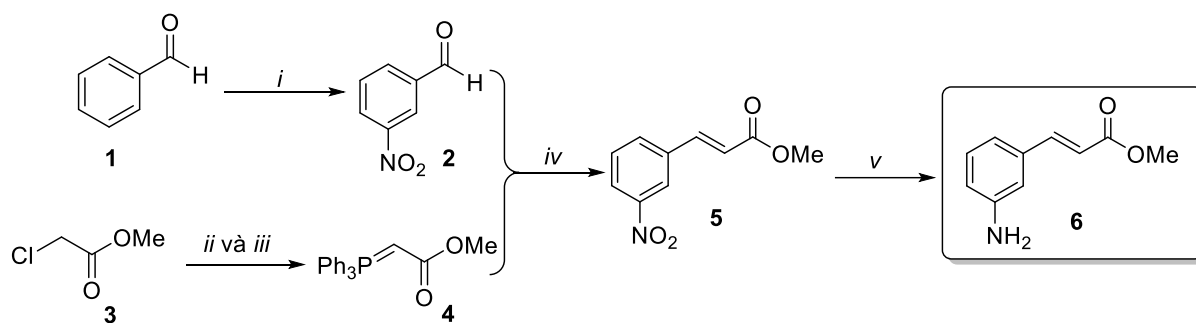
và một số chất ức chế HDAC trong các thử nghiệm lâm sàng đều chứa một đoạn hoạt tính sinh học *N*-hydroxycinnamamide.

Vì thế, nghiên cứu này đã mô tả thiết kế và tổng hợp các chất ức chế HDAC gốc cinnamoylhydroxamic acid bằng cách sử dụng amide làm đơn vị liên kết. Phần cinnamoylhydroxamic acid làm cầu nối và nhóm ZBG sao chép cấu trúc của belinostat nhằm giữ lại các hoạt tính sinh học sẵn có; nghiên cứu tổng hợp thêm một vài dẫn xuất tương tự belinostat bằng cách gắn thêm một vài nhóm thế vào vị trí khóa hoạt động của cấu trúc.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Phổ NMR được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spectrometer (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số tương tác J tính bằng Hz) tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker 400 NMR tại Trường Đại học InHa, Hàn Quốc. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các hóa chất và dung môi sử dụng có



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp chất khởi đầu 6: (i) KNO_3 , H_2SO_4 , 0-5 °C, 2 giờ; (ii) Ph_3P , H_2O , 70 °C, 20 giờ; (iii) NaOH , H_2O , rt., 15 phút; (iv) H_2O , 90 °C, 1 giờ; và (v) SnCl_2 , EtOH , 90 °C, 3,5 giờ.

2.2.2. Tổng hợp các sulfonamide (8a-b)

Tổng hợp chất trung gian methyl (E)-3-(3-(chlorosulfonyl)phenyl)acrylate (7).

Hoà tan **6** (1,7 g, 10 mmol) trong hỗn hợp 10 mL HCl đậm đặc và 2 mL acetic acid đậm đặc, làm lạnh hỗn hợp trên. Sau khoảng 5 phút thêm từ từ 3 mL dung dịch NaNO_2 50% giữ nhiệt độ phản ứng không vượt quá 5 °C, khuấy phản ứng trong 45 phút. Trong một bình cầu khác, SOCl_2 (2,5 mL) được cho vào trong 20 mL nước ở nhiệt độ 0 °C khuấy trong khoảng 5 phút. Thêm tiếp (150 mg, 1,5 mmol) CuCl vào tiếp tục khuấy cho đến khi dung dịch từ màu xanh nhạt chuyển sang màu xanh lục, bắt đầu thêm từ từ dung dịch muối diazonium ban đầu vào hỗn hợp. Sau 2 giờ, thấy có kết tủa vàng nâu, lấy kết tủa, chiết với EtOAc , lớp hữu cơ được rửa lại nhiều lần bằng NaHCO_3 5% và làm khan bằng Na_2SO_4 . Tiến hành cô đuổi dung môi, thu được sản phẩm ở dạng rắn màu vàng

nguồn gốc từ Merck, Ấn Độ, Trung Quốc và Việt Nam. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F₂₅₄ tráng sẵn độ dày 0,2 mm (Merck).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tổng hợp hóa học

Kế thừa từ kết quả nghiên cứu trước, hợp chất **6** đã được tổng hợp thông qua một quy trình gồm 4 bước đạt hiệu suất toàn phần trên 70% [15]. Sơ đồ tổng hợp hợp chất **6** được mô tả trong Sơ đồ 1. Từ hợp chất **6** nghiên cứu tiếp tục tổng hợp các dẫn xuất **7** đến **11**.

nâu (**7**), sản phẩm được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. Lưu ý nên giữ nhiệt độ của bể cô quay không vượt quá 40 °C do sản phẩm rất dễ bị phân hủy ở nhiệt độ cao.

2.2.3. Tổng hợp các sulfonamide-cinnamate ester (8a-b)

Hợp chất trung gian (**7**) được hoà tan vào 20 mL dichloromethane (DCM) và thêm từ từ vào hỗn hợp hai amine (10 mmol) trong 2 mL DCM và 5 mL dung dịch NaHCO_3 bão hoà, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ, không đậy nắp bình phản ứng, sau đó 25 mL nước được thêm vào và khuấy trong 5 phút. Thu được kết tủa, rửa tủa nhiều lần bằng dung dịch HCl 1N. Hoà tan chất rắn trong EtOAc và tiến hành kết tinh phân đoạn lại sản phẩm thu được sản phẩm **8a** (**8b**).

Hợp chất 8a: chất rắn màu trắng, 254 mg. Dữ liệu phổ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 ,

δ ppm): 10,32 (*s*, 1H, >NH), 8,01-8,0 (*m*, 2H, >CH-), 7,73 (*d*, $J = 6,8$ Hz, 1H, >CH-), 7,70 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 7,60 (*t*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,39 (*dd*, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 10,2$ Hz, 1H, >CH-), 7,28-7,2 (*m*, 2H, >CH-), 6,67 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 3,72 (*s*, 3H, -COOCH₃).

Hợp chất 8b: chất rắn màu trắng, 390 mg. Dữ liệu phổ: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,81 (*s*, 1H, >NH), 8,00 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,95 (*s*, 1H, >CH-), 7,78 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,69 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 7,60 (*t*, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-), 7,14 (*t*, $J = 7,6$ Hz, 1H, >CH-), 6,95-6,90 (*m*, 1H, >CH-), 6,81 (*dd*, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 10,4$ Hz, 1H, >CH-), 6,64 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 3,72 (*s*, 3H, -COOCH₃), 1,93 (*s*, 3H, -CH₃).

2.2.1.3. Tổng hợp các amide-cinnamate ester (**10a-b**)

Hợp chất **6** (850 mg, 5 mmol) được khuấy trong hỗn hợp 3 mL DMF và K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol), thêm từ từ dẫn xuất benzoylchloride tương ứng (5 mmol) vào hỗn hợp trên, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Kết thúc phản ứng, thêm nước, trung hòa bằng HCl 1N thu được kết tủa, rửa tủa nhiều lần bằng nước và dung dịch NaHCO₃ 5% lạnh. Hoà tan chất rắn trong EtOAc và tiến hành kết tinh phân đoạn lại sản phẩm thu được **10a (10b)**.

Hợp chất 10a: chất rắn màu vàng, 456 mg. Hiệu suất 32,6%. Dữ liệu phổ: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,31 (*s*, 1H, >NH), 8,05 (*s*, 1H, >CH-), 7,95 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 2H, 2>CH-), 7,81 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,62 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 7,57 (*d*, $J = 7,2$ Hz, 1H, >CH-), 7,52 (*t*, $J = 7,4$ Hz, 2H, 2>CH-), 7,44 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 1H, >CH-), 7,39 (*t*, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-), 6,53 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 3,71 (*s*, 3H, -COOCH₃).

Hợp chất 10b: chất rắn màu vàng, 520 mg. Hiệu suất 33,6%. Dữ liệu phổ: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,14 (*s*, 1H, >NH), 8,03 (*s*, 1H, >CH-), 7,95 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H, 2>CH-), 7,79 (*d*, $J = 7,6$ Hz, 1H, >CH-), 7,61 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 7,43-7,38 (*m*, 2H, 2 >CH-), 7,04 (*d*, $J = 8,8$ Hz, 2H,

2>CH-), 6,52 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 3,82 (*s*, 3H, -OCH₃), 3,71 (*s*, 3H, -COOCH₃).

2.2.4. Tổng hợp các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid (**9a-b, 11a-b**)

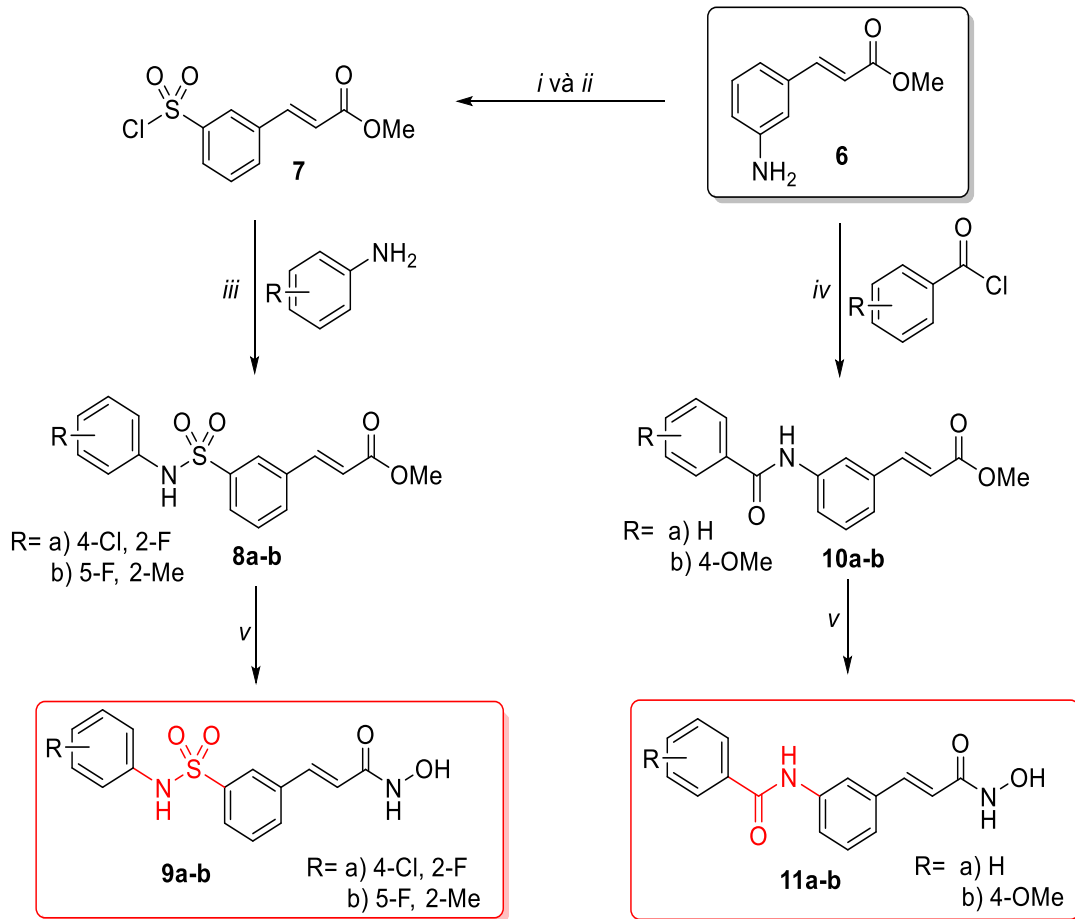
Hoà tan KOH (2,0 g, 35 mmol) và NH₂OH.HCl (2,4 g, 35 mmol) trong 15 mL DCM. Hỗn hợp KOH (337 mg, 6 mmol) và sulfonamide **8a** (hoặc **8b**) hoặc amide **10a** (hoặc **10b**) (0,2 mmol) trong 3 mL EtOH khan, được thêm vào tương ứng và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ, trung hoà hỗn hợp bằng dung dịch HCl 2N. Để yên hỗn hợp ở nhiệt độ phòng, sau 24 giờ xuất hiện kết tủa, thu lấy kết tủa. Kết tinh lại sản phẩm trong EtOAc thu được **9a (9b)** hoặc **11a (11b)**.

Hợp chất 9a: chất rắn màu trắng, 27 mg. Hiệu suất: 37,0%. Dữ liệu phổ: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,81 (*s*, 1H, -OH), 10,34 (*s*, 1H, >NH), 9,11 (*br*, 1H, >NH), 7,89 (*s*, 1H, >CH-), 7,83 (*d*, $J = 7,5$ Hz, 1H, >CH-), 7,67 (*d*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,60 (*t*, $J = 7,75$ Hz, 1H, >CH-), 7,48 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 7,45-7,40 (*m*, 1H, >CH-), 7,27-7,22 (*m*, 2H, 2 >CH-), 6,51 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 164,1; 156,7; 154,2; 140,7; 138,1; 136,0; 131,5; 129,4; 127,5; 126,9; 125,6; 124,6; 124,6; 123,5; 119,6; 116,2; 115,9. HR-ESI-MS tính toán cho C₁₅H₁₂ClFN₂O₄S là 370,0190, tìm thấy *m/z* 371,0266 [M+H]⁺.

Hợp chất 9b: chất rắn màu trắng, 26 mg. Hiệu suất: 38,0%. Dữ liệu phổ: ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,80 (*s*, 1H, -OH), 9,81 (*s*, 1H, >NH), 7,99 (*d*, $J = 7,5$ Hz, 1H, >CH-), 7,92 (*s*, 1H, >CH-), 7,70-7,61 (*m*, 1H, >CH-), 7,61 (*t*, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,61 (*d*, $J = 15,5$ Hz, 1H, =CH-), 7,18-7,15 (*m*, 1H, >CH-), 6,97-6,93 (*m*, 1H, 1 >CH-), 6,82-6,80 (*m*, 1H, 1 >CH-), 6,53 (*d*, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 1,94 (*s*, 3H, -CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 178,9; 162,5; 161,7; 141,5; 137,1; 137,0; 136,5; 136,4; 132,5; 132,5; 132,4; 132,3; 130,6; 124,9; 120,9; 17,28. HR-ESI-MS tính toán cho C₁₆H₁₅FN₂O₄S là 350,0737, tìm thấy *m/z* 351,0811 [M+H]⁺.

Hợp chất 11a: chất rắn màu trắng, 22 mg. Hiệu suất: 40,0%. Dữ liệu phổ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 10,80 (s, 1H, -OH), 10,32 (s, 1H, >NH), 9,06 (s, 1H, >NH), 8,08 (s, 1H, >CH-), 7,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, 2>CH-), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, >CH-), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, >CH-), 7,53 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, >CH-), 7,42 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H, =CH-), 7,38 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, >CH-), 7,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, >CH-), 6,45 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, =CH-). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 166,2; 163,1; 140,2; 138,8; 135,7; 135,3; 132,1; 129,7; 128,8; 128,1; 124,0; 121,9; 119,7; 118,9. HR-ESI-MS tính toán cho $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ là 282,1004, tìm thấy m/z 283,1078 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 11b: chất rắn màu trắng, 18 mg. Hiệu suất: 29,6%. Dữ liệu phổ: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 10,80 (s, 1H, -OH), 10,16 (s, 1H, >NH), 9,03 (s, 1H, >NH), 8,06 (s, 1H, >CH-), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, 2>CH-), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-), 7,41 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, =CH-), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-), 7,25 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 4>CH-), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, 2>CH-), 6,45 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, =CH-), 3,82 (s, 3H, -OMe). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 165,5; 162,5; 140,3; 238,9; 235,6; 230,1; 129,6; 127,3; 123,8; 121,9; 119,7; 118,9; 114,1; 55,9. HR-ESI-MS tính toán cho $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ là 312,1110, tìm thấy m/z 313,1186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Sơ đồ 2. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết amide và sulfonamide định hướng ức chế HDAC: i) NaNO_2 , HCl, HOAc, 0-5 °C, 45 phút; ii) SOCl_2 , CuCl, H_2O , 0-5 °C, 2 giờ; iii) DCM, NaHCO_3 , rt, 12 giờ; iv) DMF, Na_2CO_3 , rt., 30 phút; và v) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, KOH, EtOH, DCM, rt., 1 giờ.

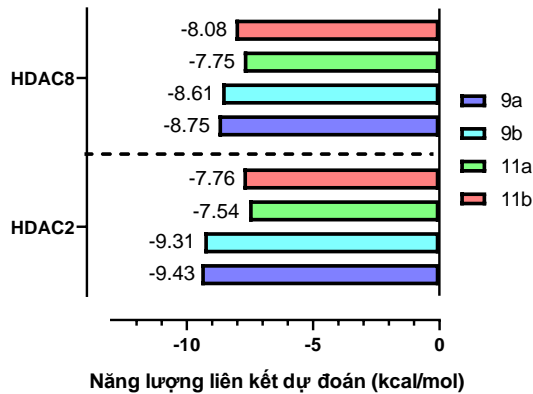
2.2.5. Docking phân tử

Trong nghiên cứu này, docking phân tử được sử dụng để định hướng khả năng ức chế và sự tương tác giữa các dẫn chất tổng hợp được với HDAC. Nghiên cứu chọn enzyme HDAC2 và HDAC8 là đích phân tử để tiến hành quá trình docking. Cấu trúc của enzyme HDAC2 (6G3O) và HDAC8 (1T67) được lấy từ Ngân hàng dữ liệu protein (<https://www.rcsb.org/>). Enzyme có trung tâm hoạt động dạng túi gồm các amino acid bao quanh và tận cùng dưới đáy túi là ion Zn^{2+} , hợp chất được xem là ức chế có khả năng hình thành liên kết với các amino acid và tham gia tạo phức với ion kẽm. Cấu trúc hóa học ban đầu của các dẫn xuất được vẽ và chuyển đổi tự động sang cấu trúc 3D bằng Gauview 6.0, tối ưu năng lượng thấp nhất, tiếp theo quá trình tối ưu hóa cấu trúc phân tử được thực hiện bằng phần mềm Gaussian 09W với phương pháp DFT (6-311G). Tiến hành docking phân tử giữa ligand và enzyme HDAC bằng chương trình AutoDockTools phiên bản v1.5.6 tích hợp Autodock Vina và Autodock4 [15, 19]. Phần mềm Discovery Studio 2019 Client được sử dụng để phân tích kết quả các tương tác.

3. Kết quả và thảo luận

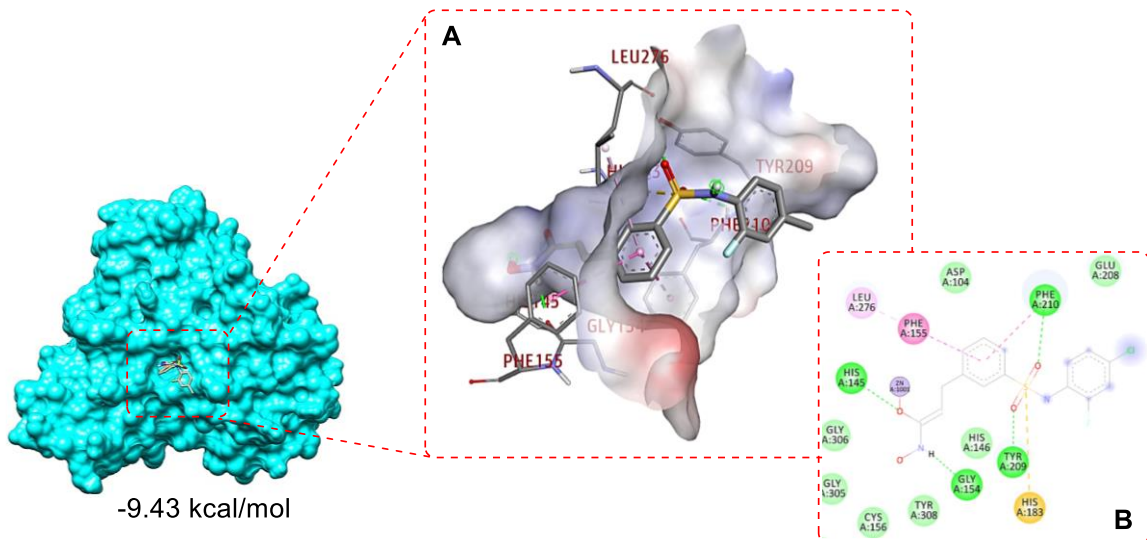
Với quy trình tổng hợp tương đối đơn giản, hai dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết sulfonamide **9a-b** và hai dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết amide **11a-b** đã được tổng hợp thành công. Cấu trúc của các hợp chất thu được đã được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ khối lượng MS độ phân giải cao, cho thấy phù hợp với cấu trúc dự kiến. Quy trình tổng hợp được trình bày cụ thể như Sơ đồ 2. Cụ thể, các hợp chất được tổng hợp xuất phát từ chất **6**, hợp chất này đã được nhóm nghiên cứu mô tả và tổng hợp trước đây từ benzaldehyde thông qua các phản ứng nitro hoá, Wittig và phản ứng khử (Sơ đồ 1). Tiếp theo, phản ứng Sandmeyer được sử dụng để chuyển đổi arylamine **6** thành sulfonyl chloride **7** thông qua sự hình thành muối aryl diazonium. Tiếp đến hai dẫn xuất aniline được phản ứng với sulfonyl chloride **7**

để tạo ra các hợp chất **8a-b**. Trong khi đó, các hợp chất **10a-b** được tổng hợp đơn giản bằng một bước phản ứng với các dẫn xuất của benzoylchloride trong môi trường base. Cuối cùng quá trình chuyển đổi nhóm ester thành hydroxamic acid được thực hiện dưới sự có mặt của hydroxylamine hydrochloride để tạo ra các sản phẩm cuối cùng là các hợp chất **9a-b** và **11a-b**. Dữ liệu phổ 1H -NMR của các sản phẩm **9** và **11** có sự xuất hiện hai tín hiệu *singlet* tại vùng trường thấp 10,80–10,81 ppm và 9,03–9,10 ppm, đặc trưng cho các tín hiệu của proton nhóm hydroxamic acid ($-NHOH$). Hai tín hiệu *doublet*, có hằng số ghép cặp $J = 16,0$ Hz lần lượt ở 7,41–7,61 ppm và 6,45–6,53 ppm, được quy kết cho hai proton nối đôi tại vùng cầu nối, dữ liệu này tương ứng với cấu hình *E* (*trans*) trên cấu trúc cinnamoyl. Các hợp chất có đơn vị liên kết (CU) là sulfonamide cho thấy xuất hiện tín hiệu *singlet* tại vùng trường thấp 10,34 ppm (**9a**) và 9,81 ppm (**9b**) đặc trưng cho tín hiệu proton của nhóm $-NHSO_2-$. Đối với các hợp chất có CU là amide xuất hiện tín hiệu *singlet* tại vùng trường thấp 10,32 ppm (**11a**) và 10,16 ppm (**11b**) đặc trưng cho tín hiệu proton của nhóm $-NHCO-$. Kết hợp với các dữ liệu từ phổ ^{13}C -NMR và HR-MS cho thấy các hợp chất có cấu trúc phù hợp như đã được dự đoán ban đầu. Để đánh giá tiềm năng của các dẫn xuất vừa tổng hợp được định hướng ức chế vào HDAC. Các hợp chất được docking phân tử xem khả năng gắn kết của các dẫn xuất vào vị trí hoạt động của HDAC2 và HDAC8 bằng cách sử dụng Autodock. Các kết quả cho thấy rằng tất cả các dẫn xuất đều có thể liên kết với vị trí hoạt động của cả hai enzyme HDAC. Hợp chất mang cấu trúc sulfonamide được xem là tiềm năng hơn do đạt được năng lượng thấp hơn so với cấu trúc dạng amide do đó phản ánh độ ổn định của các hợp chất với enzyme bằng quan sát bởi nghiên cứu docking. Trong đó, hợp chất **9a** được xem là định hướng ức chế HDAC tốt nhất trong các dẫn xuất còn lại và định hướng mục tiêu vào HDAC2 tốt hơn so với HDAC8 (Hình 2). Cấu dạng liên kết của hợp chất **9a** với HDAC2 cho thấy hợp chất dễ dàng đi vào túi enzyme vào tạo chelate với ion kim loại Zn^{2+} bởi nhóm chức hydroxamic acid.



Hình 2. Biểu đồ năng lượng docking phân tử các dẫn xuất trên các enzyme HDAC mục tiêu.

Tại vị trí nhóm CAP thể bởi các nhóm halogen hình thành phân vùng kỵ nước, giúp đóng nắp và hình thành một không gian kín. Nhóm sulfonamide tạo liên kết hydro với Phe210 và Tyr209. Vòng phenyl của cinnamoyl bị kẹp giữa và hình thành hai tương tác xếp chồng với hai amino acid Phe155 và Phe210, các nhóm phenyl của phenylalanine định hướng song song với vòng phenyl này tạo nên các kiểu tương tác xếp chồng pi-pi. Ngoài ra, tương tác hydro còn được quan sát thấy giữa phối tử với His145 và Gly154 sâu trong túi liên kết, điều này giúp ổn định phối tử và tạo điều kiện giúp nhóm chức hydroxamate chelate dễ dàng hơn với ion Zn^{2+} .



Hình 3. Cấu dạng liên kết của hợp chất **9b** tại vị trí hoạt động của enzyme HDAC2. Cấu dạng liên kết được thể hiện dưới dạng 3D (A) và 2D (B).

Bốn hợp chất đã tổng hợp tiếp tục được dự đoán về ADMET (hấp thụ, phân phối, chuyển hóa và bài tiết). Như được thể hiện trong Hình 4A, ảnh trực quan để dự đoán đồng thời hai thông số ADMET chính, tức là khả năng hấp thụ động qua đường tiêu hóa (HIA) và khả năng xuyên hàng rào máu não (BBB). Như thể hiện trong Hình 4B, biểu đồ phân loại cho thấy các hợp chất cho hiệu quả thông qua đường uống và không có yếu tố ảnh hưởng đến thần kinh. Các hợp chất đều cho thấy đáp ứng đúng với các quy tắc Lipinski, Ghose, Weber,

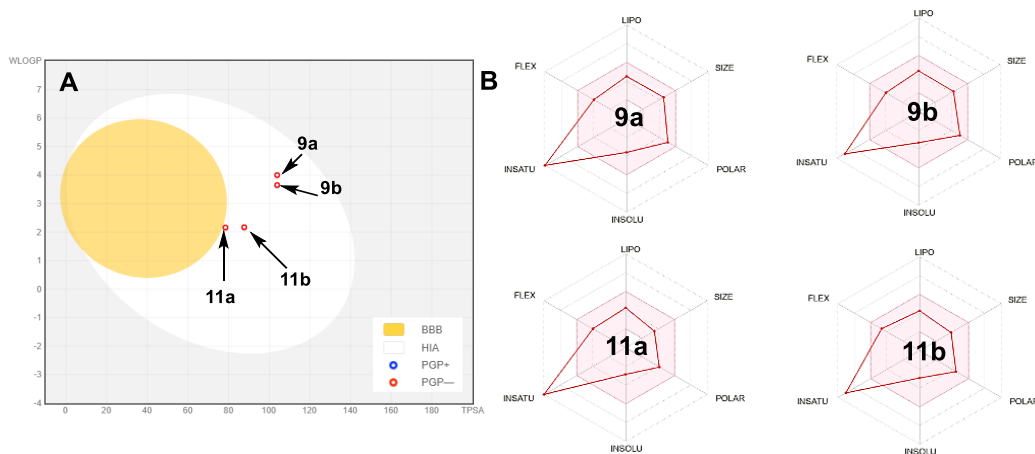
Egan, và Muegge đáp ứng các yếu tố dùng cho đường uống.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp thành công bốn dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết sulfonamide và amide với quy trình tương đối đơn giản phù hợp với điều kiện nghiên cứu tại phòng thí nghiệm. Ba hợp chất **9a**, **9b** và **11b** là các hợp chất mới, được công bố lần đầu tiên. Bước đầu đã định hướng xem

xét khả năng ức chế của các dẫn xuất vào enzyme HDAC và dự đoán ADMET. Kết hợp cả tiêu chí phân tích năng lượng gắn kết và khả

năng liên kết, hợp chất **9a** (mang đơn vị liên kết sulfonamide) được xác định là ứng cử viên tiềm năng nhất để ức chế enzyme HDAC2.



Hình 4. Dự đoán ADMET của các dẫn xuất cinnamoylhydroxamic acid mang đơn vị liên kết sulfonamide (**9a-b**), amide (**11a-b**). Vùng màu trắng có khả năng hấp thụ thụ động cao qua đường tiêu hóa và vùng màu vàng có khả năng thâm nhập qua hàng rào máu não (A). Vùng màu hồng biểu thị phạm vi tối ưu cho mỗi đặc tính (tính ưa béo, độ phân cực, độ hòa tan, độ bão hòa, và độ linh động), các hợp chất nằm trong vùng màu hồng được xem là có sinh khả dụng tốt thông qua đường uống (B).

Lời cảm ơn

Các tác giả chân thành cảm ơn sự hỗ trợ tài chính từ đề tài TSV2020-58 của Trường Đại học Cần Thơ cho nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- [1] C. Bailly, Cell-Targeted Cytotoxics: A New Generation of Cytotoxic Agents for Cancer Treatment, *Phytochemistry Reviews*, Vol. 13, No. 1, 2014, pp. 171-181.
- [2] M. Paris, M. Porcelloni, M. Binaschi, D. Fattori, Histone Deacetylase Inhibitors: from Bench to Clinic, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 51, No. 6, 2008, pp. 1505-1529.
- [3] M. Mottamal, S. Zheng, T. L. Huang, G. Wang, Histone Deacetylase Inhibitors in Clinical Studies as Templates for New Anticancer Agents, *Molecules*, No. 20, 2015, pp. 3898-3941.
- [4] T. Kouzarides, Histone Acetylases and Deacetylases in Cell Proliferation, *Current Opinion in Genetics and Development*, Vol. 9, 1999, pp. 40-48.
- [5] P. A. Marks, R. Breslow, Dimethyl Sulfoxide to Vorinostat: Development of this Histone Deacetylase Inhibitor as An Anticancer Drug, *Nature Biotechnology*, Vol. 25, pp. 84-90.
- [6] H. M. Prince, M. Dickinson, A. Khot, Romidepsin for Cutaneous T-Cell Lymphoma, *Future Oncology*, Vol. 9, 2013, pp. 1819-1827.
- [7] H. Z. Lee, V. E. Kwitkowski, P. L. Del Valle et al., FDA Approval: Belinostat for The Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma, *Clinical Cancer Research*, Vol. 21, 2015, pp. 2666-2670.
- [8] K. P. G. Jones, Panobinostat: First Global Approval, *Drugs*, Vol. 75, 2015, pp. 695-704.
- [9] F. Angeletti, G. Fossati, A. Pattarozzi et al., Inhibition of the Autophagy Pathway Synergistically Potentiates the Cytotoxic Activity of Givinostat (ITF2357) on Human Glioblastoma Cancer Stem Cells, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, Vol. 9, 2016, pp. 107.
- [10] E. Pontiki, D. H. Litina, Histone Deacetylase Inhibitors (HDACIs), Structure-Activity Relationships: History and New QSAR Perspectives, *Medicinal Research Reviews*, Vol. 32, 2012, pp. 1-165.
- [11] H. Rajak, A. Singh, K. Raghuwanshi et al., A Structural Insight Into Hydroxamic Acid Based Histone Deacetylase Inhibitors for the Presence of

- Anticancer Activity, *Current Medicinal Chemistry*, No. 21, 2014, pp. 2642-2664.
- [12] Y. Zhang, P. Yang, C. J. Chou et al., Development of N-Hydroxycinnamamide-Based Histone Deacetylase Inhibitors With an Indole-Containing Cap Group, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, 2013, pp. 235-238.
- [13] X. Li, E. S. Inks et al., Discovery of the First N-Hydroxycinnamamide-Based Histone Deacetylase 1/3 Dual Inhibitors With Potent Oral Antitumor Activity, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 57, 2014, pp. 3324-3341.
- [14] S. Tu, H. Yuan, J. Hu, Design, Synthesis and Biological Evaluation of Nitro Oxide Donating N-Hydroxycinnamamide Derivatives as Histone Deacetylase Inhibitors, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 62, 2014, pp. 1185-1191.
- [15] N. Q. Cuong, T. Q. De et al., Design, Synthesis and Evaluation of Belinostat Analogues Targeting Histone Deacetylase (HDAC) Enzymes in Silico, *Can Tho University Journal of Science*, Vol. 56, 2020, pp. 1-9.
- [16] N. Q. Cuong., D. H. Phuc, B. T. B. Hue, N. T. Tuan, T. T. Men, T. Q. De, Synthesis and Evaluation of Biological Activities of Two Belinostat Analogs Bearing Fluorine at the CAP, *VNUHCM Journal of Natural Sciences*, Vol. 7, 2023, pp. 2522-2531.
- [17] H. P. Nguyen, T. Q. De, N. Q. Cuong, T. P. Hoa, T. D. Binh, H. N. Thao, S. G. Yang, Anti-Multiple Myeloma Potential of Resynthesized Belinostat Derivatives: An Experimental Study on Cytotoxic Activity, Drug Combination, and Docking Studies, *RSC Advances*, Vol. 12, 2022, pp. 22108-22118.
- [18] P. H. Nguyen, B. T. B. Hue, M. Q. Pham, T. P. Hoa, T. Q. De, H. Jung, S. G. Yang, Novel Histone Deacetylase 6 Inhibitors Using Benzimidazole as Caps for Cancer Treatment, *New Journal of Chemistry*, Vol. 47, 2023, pp. 7622-7631.
- [19] N. H. Ngoc, N. Q. Cuong, K. A. T. Vo, T. T. T. Nguyen, D. T. Nghiem, N. T. Ha, Q. L. Dang, Insight Into the Role of Phytoalexin Naringenin and Phytohormone Abscisic Acid in Defense Against Phytopathogens *Phytophthora Infestans* and *Magnaporthe Oryzae*: In Vitro and in Silico Approaches, *Physiological and Molecular Plant Pathology*, Vol. 127, 2023, pp. 102123.