

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Hoàng Anh (2015), "Nghiên cứu kiến thức, thái độ, thực hành (KAP) của cán bộ y tế về Cảnh giác Dược tại một số bệnh viện", *Báo cáo nghiên cứu do quý GF tại trụ, Trường Đại học Dược Hà Nội*.
2. Trần Thị Lan Anh, Trần Ngân Hà, Phạm Thủy Vân, Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Hoàng Anh (2015), "Phân tích thực trạng hoạt động Cảnh giác Dược tại một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh giai đoạn 2010-2012", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 5, tr. 1-7.
3. Vũ Minh Duy, Nguyễn Huy Tuấn (2015), "Khảo sát nhận thức, thái độ và thực hành báo cáo phản ứng có hại của thuốc của nhân viên y tế Bệnh viện Phụ sản Trung ương", *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 40(4), tr. 23-28.
4. Joseph O. Fadare et al (2011), "Knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare workers in a tertiary centre in Northern Nigeria", *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), pp. 235-242.
5. Varallo F. R. et al (2014), "Causes for the

underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review", *Rev. Esc. Enferm. USP*, 48(4), pp. 739-747.

6. Bäckström Elisabet Ekman (2009), "Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 65, pp. 43-46.

7. Hazell L. S. S. (2006), "Under reporting of adverse drug reactions: A systematic review", *Drug Saf.*, 29(5), pp. 385-396. Rehan H. S., Sah Ravinder Kumar, Chopra Deepti (2012), "Comparison of knowledge, attitude and practices of resident doctors and nurses on adverse drug reaction monitoring and reporting in a tertiary care hospital", *Indian Journal of Pharmacology*, 44(6), pp. 599-703.

9. S. B. Rawson Nigel (2015), "Canada's adverse drug reaction reporting system: a failing grade", *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 22(2), pp. 167-172.

10. Su Changhai, Ji Hui, Su Yixin (2010), "Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China", *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 19(3), pp. 217-22.

(Ngày nhận bài: 19/08/2016 - Ngày duyệt đăng: 03/10/2016)

Dẫn chất lai hóa giữa 11-azaartemisinin và 2-methoxy-6-cloroacridin: Tổng hợp và hoạt tính kháng tế bào ung thư

Vân Thị Mỹ Huệ¹, Lê Nguyễn Thành²

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

* E-mail: vanmyhue2@yahoo.com

Summary

A new series of hybrid derivatives via amide linkage (**8a-d**) were obtained by a reaction between 11-azaartemisinin carboxylic acid (**7**) and 2-methoxy-6-chloroacridine diamine (**6a-d**). The cytotoxicity of the synthesized compounds was evaluated against the Hep-G2 (hepatocellular carcinoma) and MCF-7 (human breast carcinoma) cancer cell lines. Of the tested compounds, the hybrid derivative **8d** exhibited the strongest anticancer activity on both cancer cell lines with IC_{50} value of 2.03-2.21 $\mu\text{g/ml}$.

Keywords: Hybrid, 11-azaartemisinin, 2-methoxy-6-chloroacridine, anticancer, cytotoxicity.

Đặt vấn đề

Artemisinin là một hợp chất sesquiterpen được phân lập từ cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), được phát triển và sử dụng làm thuốc điều trị sốt rét. Gần đây, artemisinin cùng với các dẫn chất được phát hiện có nhiều tác dụng sinh học khác như kháng virus, kháng ung thư. Cơ chế kháng ung thư của artemisinin có thể dựa trên phản ứng của cầu nối peroxyd trong phân tử artemisinin và ion Fe tạo thành gốc tự do tiêu diệt các tế bào

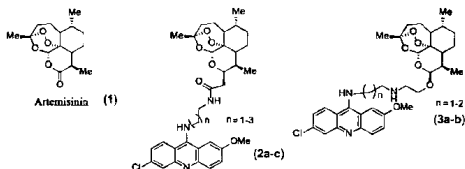
ung thư. Ưu điểm của artemisinin và các dẫn chất là tính chọn lọc trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư. Hoạt tính kháng ung thư của artemisinin và các dẫn chất được tăng cường khi kết hợp với các phân tử khác dựa trên phương pháp lai hóa. Đã có một số báo cáo về các hợp chất lai hóa chống ung thư được phát triển như các hợp chất artemisinin-chalcon, artemisinin-acridin [1-3].

Lai hóa giữa các phân tử có hoạt tính sinh học là một hướng tiếp cận trong phát triển thuốc

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

được nhiều nhà khoa học quan tâm để phát hiện các ứng viên mới cho các bệnh sốt rét, AIDS, và đặc biệt là ung thư^[4]. Các thuốc lai hóa mang đến liệu pháp phối hợp trong cùng một thuốc, có thể tăng hiệu quả và tính kháng thuốc so với các liệu pháp phối hợp thông thường. Chúng tôi đã tổng hợp một số hợp chất lai hóa giữa 11-azaartemisinin và quinolin với định hướng chống sốt rét^[5]. Nghiên cứu này phát triển các hợp chất lai hóa mới giữa dẫn chất acid 11-azaartemisinin và các dẫn chất

acridin là hai hợp chất có tác dụng chống ung thư với cơ chế khác nhau qua cầu nối amid. Dẫn chất acridin như nitracrin, amsacrin đã được sử dụng trong điều trị ung thư thông qua "chèn vào chuỗi ADN/ARN" (intercalation) hay ức chế enzym topoisomerase I, II^[6]. Việc kết hợp 2 phân tử với cơ chế tác dụng khác nhau có thể mang đến một hợp chất mới với tác dụng kháng ung thư tốt. Các hợp chất tổng hợp được thử tác dụng kháng tế bào ung thư trên 2 dòng tế bào ung thư gan và ung thư vú.



Hình 1: Artemisinin và một số dẫn chất lai hóa với tác dụng kháng ung thư

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên vật liệu và thiết bị

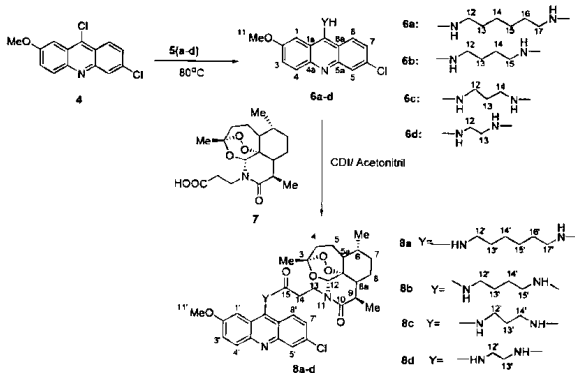
Hóa chất và dung môi được mua từ Công ty hóa chất Merck, Aldrich, Trung Quốc và sử dụng không qua tinh chế. Sắc ký lớp mỏng thực hiện trên bản mỏng silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) và quan sát dưới đèn UV, bước sóng 254 nm.

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy Perkin Elmer. Phổ khối lượng được ghi trên máy LC/MS Agilent 1260 tại Viện Hóa sinh biển. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội.

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp hóa học

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1: Tổng hợp các dẫn chất lai hóa (8 a-d) 11- azaartemisinin và 2-methoxy-6-chloroacridin

Thử tác dụng sinh học

Tác dụng gây độc tế bào của các chất tổng hợp được thử trên 2 dòng tế bào ung thư: HepG2 (Human lung carcinoma) – ung thư gan và MCF-7 (Human breast carcinoma) – ung thư vú theo phương pháp MTT tại Phòng Hóa sinh ứng dụng – Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu

Tổng hợp chất N'-(6-cloro-2-methoxy-acridin-9-yl)-hexan-1,6-diamin (6a)

Hỗn hợp 6,9-dicloro-2-methoxyacridin (4) (0,50 g; 1,8 mmol), 4,18 g hexan-1,6-diamin (5a) (36,0 mmol, 20 eq.) và 0,50 g K_2CO_3 (3,6 mmol) được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Kết thúc phản ứng, thêm 50 mL nước vào hỗn hợp, lọc, rửa bằng nước. Làm khô phần rắn thu được dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột với hệ dung môi DCM : MeOH : NH_4OH (dung dịch NH_4OH 25% trong nước) = 18 : 2 : 1,5 thu được kết tủa là sản phẩm 6a là chất rắn màu vàng (0,47 g, hiệu suất 73,04%). R_f : 0,37 (EtOAc : aceton 1/3). T_m^{nc} : 271,0°C (phân hủy). ^1H-NMR (500 MHz, MeOD), δ (ppm): 8,28 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-8); 7,87 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-5); 7,84 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-4); 7,54 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-1); 7,43 (1H, dd, $J=9,3$ Hz, $J=2,8$ Hz, H-3); 7,30 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-7); 3,97 (3H, s, H-11); 3,84 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-12); 2,59 (2H, t, $J=7,3$ Hz, H-17); 1,80 (2H, qn, $J=7,3$ Hz, H-13); 1,45-1,32 (6H, m, H-14, H-15, H-16).

Tổng hợp chất N'-(6-cloro-2-methoxy-acridin-9-yl)-butan-1,4-diamin (6b)

Chất 6b được tổng hợp theo quy trình tương tự chất 6a, từ 6,9-dicloro-2-methoxyacridin (4) (0,50 g, 1,8 mmol), 3,6 mL butan-1,4-diamin (5b) (36,0 mmol, 20 eq.) và 0,50 g K_2CO_3 (3,6 mmol), thu được 0,52 g sản phẩm 6b là chất rắn màu vàng, hiệu suất 87,7%. R_f : 0,33 (EtOAc : aceton 1/3). T_m^{nc} : 225,2 - 226,3°C. ^1H-NMR (500 MHz, MeOD), δ (ppm): 8,28 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-8); 7,87 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-5); 7,84 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-4); 7,54 (1H, d, $J=3,0$ Hz, H-1); 7,42 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-3); 7,30 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-7); 3,97 (3H, s, H-11); 3,85 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-12); 2,63 (2H, t, $J=7,3$ Hz, H-15); 1,82 (2H, qn, $J=7,5$ Hz, H-13); 1,54 (2H, qn, $J=7,5$ Hz, H-14).

Tổng hợp chất N'-(6-cloro-2-methoxy-acridin-9-yl)-propan-1,3-diamin (6c)

Chất 6c được tổng hợp theo quy trình tương tự chất 6a, từ 0,50 g 6,9-dicloro-2-methoxyacridin

(4) (1,8 mmol), 270 mg propan-1,3-diamin (5c) (36,0 mmol, 20 eq.) và 0,50 g K_2CO_3 (3,6 mmol), thu được 0,45 g sản phẩm, hiệu suất 80%. R_f : 0,31 (EtOAc : Aceton 1/3). T_m^{nc} : 102-103 °C. ^1H-NMR (500 MHz, MeOD), δ (ppm): 8,52 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-8); 7,93 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-5); 7,84 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-1); 7,79 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-4); 7,68 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-3); 7,53 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, H-7); 4,30 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-12); 4,04 (3H, s, H-11); 3,14 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-14); 2,63 (2H, m, H-13).

Tổng hợp chất N'-(6-Cloro-2-methoxy-acridin-9-yl)-ethan-1,2-diamin (6d)

Chất 6d được tổng hợp theo quy trình tương tự chất 6a, từ 0,2 g 6,9-dicloro-2-methoxyacridin (4) (0,72 mmol), 3ml ethylenediamin (6d) (45,0 mmol) và 0,2 g K_2CO_3 (1,4 mmol), thu được 163,4 mg sản phẩm, hiệu suất 75%. R_f : 0,30 (EtOAc : aceton 1/3). T_m^{nc} : 102-103 °C. ^1H-NMR (500 MHz, MeOD), δ (ppm): 8,27 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-8); 7,86 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-5); 7,83 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-1); 7,53 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-4); 7,42 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-3); 7,31 (1H, dd, $J=9,0$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-7); 3,98 (3H, s, H-11); 3,85 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-12); 3,01 (2H, t, $J=7,0$ Hz, H-13).

Tổng hợp chất 8a

Hỗn hợp gồm 70 mg acid 7 (0,2 mmol), 40 mg 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (0,24 mmol), 5 mL acetonitril trong môi trường khí N_2 được đun nóng, khuấy ở 70 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm tiếp chất 6a (72 mg, 0,2 mmol, 1 eq.) và 0,09 mL triethylamin rồi đun hồi lưu trong 5 giờ. Kết thúc phản ứng, thêm 30 mL nước, chiết bằng ethyl acetat (30 mL x 3 lần). Dịch chiết hữu cơ được làm khan bằng natri sulfat, lọc và cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột với hệ dung môi DCM : MeOH (20:1), thu được 65 mg sản phẩm 8a là chất keo màu vàng, hiệu suất 44,71%. R_f : 0,55 (DCM: MeOH 9/1); 0,50 (EtOAc : aceton/ 1:1). IR (KBr, ν_{max} (cm⁻¹)): 3365,47; 3272,21 (ν_{NH}); 1636,88 ($\nu_{C=O}$). ^1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ +MeOD), δ (ppm): 7,99 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-8); 7,85 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-5); 7,75 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-4); 7,37 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-1); 7,24 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-3); 7,15 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-7); 5,25 (1H, s, H-12); 3,85 (3H, s, H-11); 3,83-3,77 (1H, m, H-13); 3,74 (2H, t, $J=7,5$ Hz, H-12); 3,60-3,53 (1H, m, H-13); 3,23-3,18 (1H, m, H-9); 3,17-3,10 (2H, m, H-17); 2,61-2,55 (1H, m, H-14); 2,48-2,42 (1H, m, H-14); 2,36-2,33

(1H, m, H-4 α); 1,97-1,91 (2H, m, H-4 β , H-5 α); 1,77 (2H, qn, $J=7,3$ Hz, H-13'); 1,70-1,66 (2H, m, H-7, H-8); 1,63-1,56 (1H, m, H-8a); 1,46-1,35 (2H, m, H-5 β , H-6); 1,30 (3H, s, 3-Me); 1,28-1,18 (7H, m, H-5a, H-14', H-15', H-16'); 1,05 (3H, d, $J=7,0$ Hz, 9-Me); 0,96-0,92 (2H, m, H-7, H-8), 0,93 (3H, d, $J=6,5$ Hz, 6-Me). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$), δ (ppm): 172,61 (C_{10}); 171,76 (C_{15}); 104,95 (C_3); 80,11 (C_{12a}); 78,96 (C_{12}); 155,87 (C_2); 152,47 (C_9); 144,69; 141,28; 137,07; 126,21; 125,58; 125,43; 123,79; 121,88; 116,00; 112,91; 101,01 (C_1); 55,63 (C_{11}); 51,24 (C_{5a}); 49,40 (C_{12}); 45,38 (C_{8a}); 39,71 (C_{13}); 39,15 (C_{17}); 37,37 (C_6); 36,52 (C_4); 35,48 (C_{14}); 33,56 (C_7); 33,20 (C_9); 31,86 (C_{13}); 30,69 (C_{16}); 26,28 (C_{14}); 26,25 (C_{15}); 25,30 (C_5); 24,90 (3-Me); 22,63 (C_9); 19,63 (6-Me); 12,82 (9-Me). **ESI-MS**: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 693,3 (100); 695,3 (35).

Tổng hợp chất 8b

Chất **8b** được tổng hợp theo quy trình tương tự chất **8a**, từ 70 mg chất **7** (0,2 mmol), 40 mg 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (0,24 mmol), 66 mg chất **6b** (0,2 mmol, 1 eq.) và 0,09 mL triethylamin, thu được 62 mg sản phẩm **6b** là chất keo màu vàng, hiệu suất 48,86%. R_f 0,50 (DCM: MeOH /9:1); 0,36 (EtOAc : aceton/ 1:1). **IR** (KBr, ν_{max} (cm^{-1})): 3453; 3298 (ν_{NH}); 1650 ($\nu_{\text{C=O amide}}$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$), δ (ppm): 8,37 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-8'); 8,15 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-5'); 8,10 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-4'); 7,67 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-1'); 7,65-7,63 (1H, m, H-3); 7,51-7,49 (1H, m, H-7'); 5,57 (1H, s, H-12); 4,20 (3H, s, H-11'); 4,06-4,03 (3H, m, H-13, H-12'); 3,87-3,82 (1H, m, H-13); 3,47-3,44 (3H, m, H-9, H-15'); 2,88-2,81 (1H, m, H-14); 2,73-2,67 (1H, m, H-14); 2,64-2,58 (1H, m, H-4 α); 2,25-2,19 (2H, m, H-4 β , H-5 α); 2,06 (2H, qn, $J=7,3$ Hz, H-13'); 1,96-1,82 (5H, m, H-7, H-8, H-8a, H-14'); 1,70-1,62 (2H, m, H-5 β , H-6); 1,58 (3H, s, 3-Me); 1,55-1,52 (1H, m, H-5a); 1,31 (3H, d, $J=6,5$ Hz, 9-Me); 1,25-1,09 (2H, m, H-7, H-8); 1,18 (3H, d, $J=5,0$ Hz, 6-Me). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$), δ (ppm): 172,71 (C_{10}); 171,99 (C_{15}); 104,77 (C_3); 79,91 (C_{12a}); 78,69 (C_{12}); 155,64 (C_2); 151,42 (C_9); 146,68; 144,16; 134,79; 125,13; 125,03; 124,90; 123,61; 121,31; 116,77; 114,13; 99,98 (C_1); 55,36 (C_{11}); 50,96 (C_{5a}); 49,46 (C_{12}); 45,03 (C_{8a}); 39,38 (C_{13}); 38,57 (C_{17}); 37,09 (C_6); 36,22 (C_4); 34,69 (C_{14}); 33,28 (C_7); 32,97 (C_9); 27,93 (C_{14}); 26,47 (C_{13}); 24,92 (C_7); 24,62 (3-Me); 22,31 (C_9); 19,28 (6-Me); 12,47 (9-Me). **ESI-MS**: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 665,3 (100); 667,3 (34).

Tổng hợp chất 8c

Chất **8c** được tổng hợp theo quy trình tương tự chất **8a**, từ 70 mg chất **7** (0,2 mmol) và 40 mg 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (0,24 mmol), 64 mg chất **6c** (0,2 mmol, 1 eq.) và 0,2 mL triethylamin, thu được 56 mg sản phẩm **8c** là chất keo màu vàng, hiệu suất 42,22%. R_f 0,47 (DCM: MeOH/9:1); 0,32 (EtOAc : aceton/ 1:1). **IR** (KBr, ν_{max} (cm^{-1})): 1634 ($\nu_{\text{C=O amide}}$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,06 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-8'); 7,95 (1H, s, H-5'); 7,88 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-4'); 7,51 (1H, s, H-1'); 7,31 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-3'); 7,19 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-7'); 5,34 (1H, s, H-12); 3,97 (3H, s, H-11'); 3,95-3,89 (1H, m, H-13); 3,78-3,68 (3H, m, H-13, H-12'); 3,51-3,48 (2H, m, H-14'); 3,27-3,23 (1H, m, H-9); 2,77-2,73 (1H, m, H-14); 2,65-2,61 (1H, m, H-14); 2,42-2,36 (1H, m, H-4 α); 2,04-1,90 (4H, m, H-4 β , H-5 α , H-13); 1,73-1,62 (3H, m, H-7, H-8, H-8a); 1,41-1,28 (3H, m, H-5 β , H-6, H-5a); 1,38 (3H, s, 3-Me); 1,31 (3H, d, $J=7,5$ Hz, 9-Me); 0,99-0,93 (2H, m, H-7, H-8); 1,18 (3H, d, $J=6,0$ Hz, 6-Me). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 172,95 (C_{15}); 172,62 (C_2); 105,01 (C_9); 80,18 (C_{12a}); 78,98 (C_{12}); 156,06 (C_2); 151,69 (C_9); 146,68; 144,16; 136,03; 126,16; 125,30; 125,26; 123,87; 123,43; 116,90; 113,92; 100,08 (C_1); 55,81 (C_{11}); 51,29 (C_{5a}); 45,79 (C_{8a}); 45,40 (C_{12}); 39,53 (C_{14}); 37,46 (C_{13}); 36,58 (C_9); 36,29 (C_4); 35,14 (C_{14}); 33,60 (C_7); 33,27 (C_9); 30,93 (C_{13}); 25,41 (C_5); 24,93 (3-Me); 22,73 (C_9); 19,63 (6-Me); 12,96 (9-Me). **ESI-MS**: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 651,3 (100); 653,3 (34).

Tổng hợp chất 8d

Chất **8d** được tổng hợp theo quy trình tương tự chất **8a**, từ 70 mg chất **7** (0,2 mmol) và 40 mg 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (0,24 mmol), 60,3 mg chất **6d** (0,2 mmol, 1 eq.) và 0,2 mL triethylamin, thu được 55,5mg sản phẩm là chất keo màu vàng nâu, hiệu suất 43,6%. R_f 0,43 (DCM: MeOH /9:1); 0,30 (EtOAc : aceton/ 1:1). **IR** (KBr, ν_{max} (cm^{-1})): 1640 ($\nu_{\text{C=O amide}}$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,15 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-8'); 7,99 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-5'); 7,92 (1H, d, $J=9,5$ Hz, H-4'); 7,46 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-1'); 7,36 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-3'); 7,21 (1H, dd, $J=9,5$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-7'); 5,28 (1H, s, H-12); 4,01 (3H, s, H-11'); 3,94-3,92 (2H, t, $J=9,0$ Hz, H-12'); 3,80-3,74 (3H, m, H-13', H-13); 3,55-3,51 (1H, m, H-13); 3,25-3,23 (1H, m, H-9); 2,69-2,59 (2H, m, H-14); 2,41-2,34 (1H, m, H-4 α); 2,01-1,97 (2H, m, H-4 β , H-5 α); 1,64-1,47 (3H, m, H-7, H-8, H-8a); 1,35 (3H, s, 3-Me); 1,29-1,23 (3H, m, H-5 β , H-6, H-5a); 1,06 (3H, d, $J=7,5$ Hz, 9-Me);

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

0,89-0,86 (2H, m, H-7, H-8); 0,81 (3H, d, $J = 6,0$ Hz, 6-Me). $^{12}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 173,86 (C_{15}); 172,90 (C_{10}); 105,05 (C_3); 80,17 (C_{12a}); 78,65 (C_{12}); 155,93 (C_2'); 150,42 (C_9'); 145,98; 144,23; 134,89; 125,19; 124,65; 123,52; 120,21; 116,75; 114,00; 99,60 (C_1'); 55,82 (C_{11}'); 51,87 (C_{5a}); 51,29 (C_{12}'); 45,29 (C_{8a}); 40,65 (C_{13}'); 38,88 (C_{13}); 37,49 (C_6); 36,54 (C_7); 35,86 (C_{14}); 33,57 (C_7); 33,28 (C_9); 25,37 (C_5); 24,92 (3-Me);

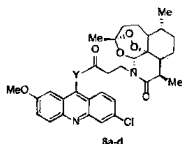
22,72 (C_8); 19,56 (6-Me); 12,93 (9-Me). **ESI-MS**: m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 637,3 (100); 639,3 (34).

Hoạt tính kháng tế bào ung thư

Trong nghiên cứu này, các chất tổng hợp được thử tác dụng gây độc trên 2 dòng tế bào ung thư: Hep G2 và MCF-7. Kết quả hoạt tính gây độc tế bào của các chất tổng hợp được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất 8 (a-d)

Hợp chất	Y	Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)	
		Hep-G2	MCF-7
8a		42,66	25,18
8b		70,32	73,38
8c		15,82	15,36
8d		2,21	2,03
Ellipticin		0,38	0,60



Bàn luận

Dẫn chất acid 11-azaartemisinin 7 được tổng hợp theo phương pháp đã báo cáo trước đây [8]. Các dẫn chất acridin 6 (a-d) được chuẩn bị bằng phản ứng của 6,9-dicloro-2-methoxyacridin với các diamin khác nhau. Phản ứng diễn ra với cơ chế thế ái nhân, chọn lọc vào vị trí C_6 do sự có mặt của nguyên tử nitơ trong vòng thơm. Diamin được sử dụng dư nhằm cho phản ứng xảy ra hoàn toàn, đồng thời đóng vai trò là dung môi cho phản ứng [9].

Acid 7 được hoạt hóa bằng CDI, tiếp đó cho sản phẩm thu được tác dụng với các dẫn chất acridin diamin 6 (a-d) để thu được các hợp chất lai hóa 8 (a-d). Phản ứng tạo amid diễn ra theo cơ chế thế ái nhân acyl trong dung môi phân cực phủ hợp là acetonitril với hiệu suất đạt được mức trung bình (42,22 – 48,86%). Dữ liệu phổ IR, MS, NMR cho các tín hiệu phù hợp, cho phép khẳng định các chất tổng hợp được có cấu trúc đúng như dự kiến.

Kết quả thử tác dụng sinh học cho thấy các chất tổng hợp được đều có tác dụng gây độc trên các dòng tế bào thử nghiệm với mức độ khác nhau và đều yếu hơn chất đối chứng dương ellipticin. Trong số các hợp chất thử nghiệm, chất lai hóa 8d với mạch nhánh ethylen-diamin thể hiện tác dụng độc tế bào tốt trên cả hai dòng tế bào Hep-G2 và MCF-7 với giá trị IC_{50} tương ứng là 2,21 và 2,03 $\mu\text{g/ml}$.

Hợp chất lai hóa 8d có tác dụng chống ung thư trên dòng tế bào MCF-7 là tốt hơn so với hợp chất lai hóa 2a ($\text{IC}_{50} = 13,69 \mu\text{g/ml}$) với cùng hợp phần lai hóa acridin diamin 6d [9]. Hợp chất 8c với hợp phần acridin có mạch diamin 3 carbon thể hiện tác dụng kháng tế bào ung thư với IC_{50} thấp hơn với IC_{50} từ 15,36-16,82 $\mu\text{g/ml}$. Các hợp chất lai hóa 8a và 8b có tác dụng chống ung thư yếu hơn các hợp chất 8c và 8d, tuy nhiên hợp chất lai hóa 8a với mạch 6 carbon ức chế tế bào tốt hơn hợp chất 8b với mạch diamin có 4 carbon. Như vậy sự phụ thuộc hoạt tính gây độc tế bào và độ dài mạch carbon của hợp phần diamin là chưa có tính quy luật.

Kết luận

Trong nghiên cứu này, 4 dẫn chất lai hóa mới 8 (a-d) giữa 11-azaartemisinin và 2-methoxy-6-cloroacridin đã được tổng hợp bằng phản ứng tạo cầu nối amid. Đây là các hợp chất lai hóa đầu tiên của 11-azaartemisinin với định hướng kháng ung thư.

Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất tổng hợp được trên 2 dòng tế bào ung thư người là tế bào ung thư gan Hep-G2 và tế bào ung thư vú MCF-7 đã phát hiện ra hợp chất lai hóa 8d có hoạt tính tốt trên cả 2 dòng tế bào với giá trị IC_{50}

(Xem tiếp trang 66)