



## TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT CHALCONE

Hứa Hữu Bằng<sup>1</sup>, Trần Quang Đệ<sup>2</sup>, Lê Thị Thảo Nguyên<sup>3</sup> và Bùi Thị Bửu Huệ<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Võ Trường Toản

<sup>2</sup>Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>3</sup>Nestlé Việt Nam, Empress Tower, 138 - 142 Hai Bà Trưng, Phường Đa Kao, Quận 1, TP. HCM

\*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Bùi Thị Bửu Huệ (email: [btbhue@ctu.edu.vn](mailto:btbhue@ctu.edu.vn))

### Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 03/06/2019

Ngày nhận bài sửa: 19/06/2019

Ngày duyệt đăng: 30/10/2019

### Title:

Synthesis and cytotoxicity evaluation of chalcone derivatives

### Từ khóa:

Dẫn xuất chalcone, độc tính tế bào, ngưng tụ Claisen-Schmidt

### Keywords:

Chalcone derivatives, Claisen-Schmidt condensation, cytotoxicity

### ABSTRACT

Chalcone derivatives exhibit a wide range of biological activities including: antimalarial, antiinflammatory, antibacterial and anticancer. In this study, a one step procedure for the synthesis of five chalcone derivatives **3A**, **3B**, **3D**, **3E** and **3F** has been successfully developed with two new compounds (E)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(thiophen-3-yl)prop-2-en-1-one (**3E**) and (E)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-en-1-one (**3F**). The synthesis method was performed by Claisen-Schmidt condensation reaction between methyl ketone and aromatic aldehyde derivatives in the presence of NaOH as the catalyst in ethanol as the solvent. The obtained yields of **3A**, **3B**, **3D**, **3E** and **3F** were 70%, 73%, 75%, 90% and 86%, respectively. The structures of these compounds were fully determined by FT-IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectroscopy methods. The cytotoxicity assay indicated that compounds **3E** and **3F** were the most active against Hep-G2 cell line with IC<sub>50</sub> of 10,46±0,09 µg/mL and 6,82±0,21 µg/mL, respectively.

### TÓM TẮT

Các dẫn xuất chalcone có nhiều hoạt tính sinh học bao gồm: kháng sốt rét, kháng viêm, kháng khuẩn và kháng ung thư. Trong nghiên cứu này, quy trình một bước để tổng hợp 5 dẫn xuất chalcone **3A**, **3B**, **3D**, **3E** và **3F** đã được thực hiện thành công, trong đó có 2 hợp chất mới là (E)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(thiophen-3-yl)prop-2-en-1-one (**3E**) và (E)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-en-1-one (**3F**). Phương pháp tổng hợp được thực hiện bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa các dẫn xuất methyl ketone và aldehyde thơm với sự hiện diện của xúc tác NaOH trong dung môi ethanol. Hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất **3A**, **3B**, **3D**, **3E** và **3F** đạt được lần lượt là 70%, 73%, 75%, 90% và 86%. Cấu trúc của các hợp chất được xác định dựa trên các dữ liệu phổ nghiệm bao gồm FT-IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR. Kết quả thử nghiệm độc tính với tế bào ung thư cho thấy hợp chất **3E** và **3F** có hoạt tính tốt nhất đối với dòng tế bào Hep-G2 với giá trị IC<sub>50</sub> tương ứng là 10,46±0,09 µg/mL và 6,82±0,21 µg/mL.

Trích dẫn: Hứa Hữu Bằng, Trần Quang Đệ, Lê Thị Thảo Nguyên và Bùi Thị Bửu Huệ, 2019. Tổng hợp và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất chalcone. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(5A): 37-42.

## 1 GIỚI THIỆU

Chalcone (1,3-diphenyl-2-propen-1-one) là tiền chất cho quá trình sinh tổng hợp flavonoid, isoflavonoid và cũng thường được sử dụng cho việc thiết kế, tổng hợp nhiều hợp chất. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng các dẫn xuất chalcone thể hiện được nhiều hoạt tính sinh học bao gồm: kháng viêm (Phrutivorapongkul *et al.*, 2003), kháng nấm (Lahtchev *et al.*, 2008), kháng khuẩn (Liaras *et al.*, 2011), kháng oxy hóa (Christov *et al.*, 2006) và đặc biệt là kháng ung thư (Ullah *et al.*, 2007). Chính vì những hoạt tính sinh học đó mà các dẫn xuất chalcone luôn thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà hóa học cả trong và ngoài nước. Theo nhiều công trình khoa học đã công bố, các dẫn xuất chalcone có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau như từ các hợp chất cơ kim (Normant and Mantione, 1964) hoặc sử dụng phản ứng Wittig (Bestman and Kratzer, 1965) hoặc bằng phản ứng quang hóa Fries (Bhatia and Kagan, 1970). Tuy nhiên, phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt vẫn được xem là phương pháp thông dụng, hiệu quả nhất vì tính đơn giản và hiệu suất tổng hợp đạt được tương đối cao.

Nhằm mục đích tạo ra các hợp chất mới ứng dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc, nghiên cứu này trình bày kết quả tổng hợp 5 dẫn xuất chalcone và khảo sát độc tính đối với 3 dòng tế bào ung thư là Hep-G2, Lu-1 và MCF-7 của các dẫn xuất tổng hợp được.

## 2 THỰC NGHIỆM

### 2.1 Vật liệu và thiết bị

Các phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR được đo bằng 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 Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent và MSQ Plus Thermo, USA. Phổ HR-ESI-MS được đo trên máy SCIEX X500R-QTOF tại trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao Công nghệ thành phố Hồ Chí Minh. Phổ IR được đo trên máy FT-IR NICOLET 6700 tại Bộ môn Hóa Học, Khoa Khoa học Tự nhiên. Các hóa chất, sắc ký bản mỏng (bản nhôm silica gel 60 F<sub>254</sub> tráng sẵn độ dày 0,2 mm) và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck và Trung Quốc. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0,040-0,063 mm (Merck).

Thử nghiệm đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư được thực hiện tại Phòng Hóa sinh ứng dụng, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các dòng tế bào được sử dụng trong thử

thực nghiệm bao gồm: ung thư gan (Hep-G2), ung thư phổi (Lu-1) và ung thư vú (MCF-7).

### 2.2 Tổng hợp

**Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất chalcone 3A, 3B, 3D, 3E và 3F:** Thêm NaOH (0,1 g, 5 eq) vào bình cầu đáy tròn có dung tích 10 mL chứa các dẫn xuất methyl ketone (**1**, **1E**, **1F**) (0,5 mmol, 1 eq) được hòa tan trong C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó thêm vào bình cầu trên các dẫn xuất aldehyde (**2A**, **2B**, **2D**, **2E** và **2F**) (0,75 mmol, 1,5 eq) được hòa tan trong C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (2 mL). Hỗn hợp được đun hoàn lưu, khuấy với tốc độ 700 vòng/phút ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch HCl 10%, rồi chiết với EtOAc (3 × 10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3 × 10 mL) và sau cùng rửa với dung dịch NaCl bão hòa (3 × 10 mL). Thu lấy dịch chiết hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký cột silica gel, sử dụng dung môi giải ly là Hex:EtOAc.

**(E)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (3A):** chất rắn kết tinh hình kim, màu vàng, 0,089 g, hiệu suất 70%, R<sub>f</sub> = 0,48 (Hex:EtOAc = 3:1), nhiệt độ nóng chảy: 113-115°C. IR  $\nu_{\max}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3428 (O-H), 1637 (C=O), 1512 và 1564 (C=C, Ar), 1024 (C-O), 972 (C=C). HR-ESI-MS: *m/z* 253,0839 [M-H]<sup>-</sup> (tính toán cho C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>, 253,0870). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 13,43 (s, 1H, -OH), 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H, =CH-), 7,91 (d, J = 15,5 Hz, 1H, =CH-), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H, =CH-), 7,77 (d, J = 15,5 Hz, 1H, =CH-), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H, =CH-), 6,42 (dd, J = 9,0; 2,5 Hz, 1H, =CH-), 6,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H, =CH-), 2,36 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 191,5 (>C=), 165,8 (>C=), 165,2 (>C=), 143,8 (=CH-), 140,8 (>C=), 133,1 (=CH-), 131,9 (>C=), 129,3 (=CH-), 127,5 (=CH-), 120,1 (=CH-), 113,0 (>C=), 108,2 (=CH-), 102,6 (=CH-), 21,1 (-CH<sub>3</sub>).

**(E)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (3B):** chất rắn kết tinh hình kim, màu vàng, 0,088 g, hiệu suất 73%, R<sub>f</sub> = 0,47 (Hex:EtOAc = 3:1), nhiệt độ nóng chảy: 148-150°C. IR  $\nu_{\max}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3247 (O-H), 1629 (C=O), 1496 và 1554 (C=C, Ar), 1029 (C-O), 973 (C=C). HR-ESI-MS: *m/z* 239,0608 [M-H]<sup>-</sup> (tính toán cho C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>, 239,0714). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm): 13,37 (s, 1H, -OH), 10,74 (s, 1H, -OH), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H, =CH-), 7,98 (d, J = 15,5 Hz, 1H, =CH-), 7,89 (dd, J = 7,5; 2,0 Hz, 2H, =CH-), 7,80 (d, J = 15,5 Hz, 1H, =CH-), 7,46-7,48 (m, 3H, =CH-), 6,43 (dd, J = 9,0; 2,5 Hz, 1H, =CH-), 6,30 (d, J = 2,0 Hz,

1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 191,4 (>C=), 165,8 (>C=), 165,3 (>C=), 143,6 (=CH-), 134,6 (>C=), 133,1 (=CH-), 130,6 (>C=), 129,1 (=CH-), 128,7 (=CH-), 121,3 (=CH-), 113,0 (>C=), 108,2 (=CH-), 102,5 (=CH-).

**(E)-1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (3D):** chất rắn kết tinh hình kim, màu vàng, 0,096 g, hiệu suất 75%,  $R_f = 0,45$  (Hex:EtOAc = 3:1), nhiệt độ nóng chảy: 175-177°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3191 (O-H), 1636 (C=O), 1505 và 1556 (C=C, Ar), 971 (C=C), 784 (C-F). MS (ESI):  $m/z$  256,8 [M-H]<sup>-</sup> (tính toán cho C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 257,1). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,30 (s, 1H, -OH), 10,82 (s, 1H, -OH), 8,21 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H, =CH-), 8,02 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,85 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,77 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,69 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,48-7,52 (m, 1H, =CH-), 7,26-7,30 (m, 1H, =CH-), 6,43 (dd,  $J = 8,5; 2,0$  Hz, 1H, =CH-), 6,30 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 191,4 (>C=), 165,5-165,9 (>C=), 163,5 (>C=), 161,6 (>C=), 142,1-142,2 (=CH-), 137,1-137,2 (>C=), 133,3 (=CH-), 130,8-130,9 (=CH-), 125,7 (=CH-), 122,9 (=CH-), 117,2-117,4 (=CH-), 114,6-114,8 (=CH-), 113,1 (>C=), 108,4 (=CH-), 102,6 (=CH-).

**(E)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-(thiophen-3-yl)prop-2-en-1-one (3E):** chất lỏng dạng dầu, màu vàng, 0,123 g, hiệu suất 90%,  $R_f = 0,44$  (Hex:EtOAc = 6:1). IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 1653 (C=O), 1496 và 1591 (C=C, Ar), 1045 (C-O), 986 (C=C). MS (ESI):  $m/z$  275,28 [M+H]<sup>+</sup> (tính toán cho C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>, 275,07). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 8,79 (dd,  $J = 2,5; 1,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,99 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,79 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,68 (dd,  $J = 5,0; 2,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,66 (dd,  $J = 5,0; 1,5$  Hz, 1H, =CH-), 7,53 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,04-7,05 (m, 2H, =CH-), 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 183,1 (>C=), 153,2 (>C=), 152,6 (>C=), 142,9 (>C=), 137,1 (=CH-), 134,1 (=CH-), 127,6 (=CH-), 127,1 (=CH-), 123,4 (=CH-), 123,0 (=CH-), 117,9 (>C=), 113,0 (=CH-), 112,6 (=CH-), 56,1 (-CH<sub>3</sub>), 55,7 (-CH<sub>3</sub>).

**(E)-3-(Pyridin-4-yl)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-2-en-1-one (3F):** chất rắn kết tinh, màu vàng, 0,085 g, hiệu suất 86%,  $R_f = 0,16$  (Hex:EtOAc = 2:1), nhiệt độ nóng chảy: 135-137°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3753 (N-H), 1653 (C=O), 1544 và 1598 (C=C, Ar), 1431 (C=N), 975 (C=C). HR-ESI-MS:  $m/z$  197,0722 [M-H]<sup>-</sup> (tính toán cho C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, 197,0720). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm):

12,05 (s, 1H, -NH-), 8,65 (dd,  $J = 5,0; 1,5$  Hz, 2H, =CH-), 7,90 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,79 (dd,  $J = 4,5; 1,5$  Hz, 2H, =CH-), 7,60 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H, =CH-), 7,42-7,43 (m, 1H, =CH-), 7,21 (dd,  $J = 3,5; 2,5$  Hz, 1H, =CH-), 6,29-6,31 (m, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 177,1 (>C=), 150,2 (=CH-), 142,0 (=CH-), 137,8 (>C=), 132,8 (>C=), 127,3 (=CH-), 127,1 (=CH-), 122,3 (=CH-), 118,2 (=CH-), 110,4 (=CH-).

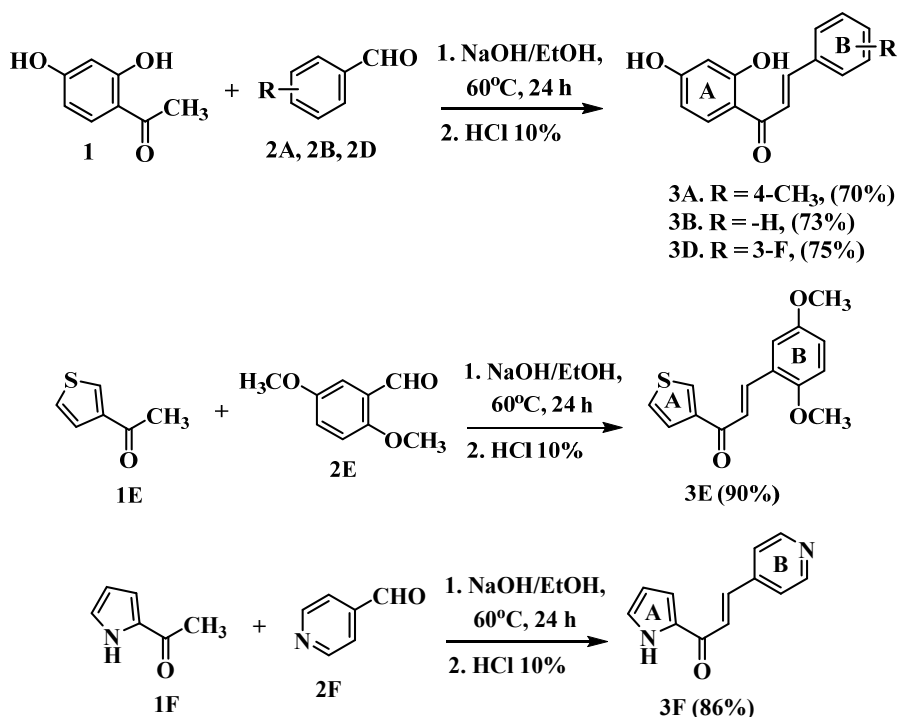
### 2.3 Thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào

Hai dẫn xuất **3E** và **3F** được tiến hành thử nghiệm độc tính với tế bào Hep-G2, Lu-1 và MCF-7. Hoạt tính gây độc tế bào được thực hiện dựa trên phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium). Đây là phương pháp đánh giá khả năng sống sót của tế bào qua khả năng khử MTT (màu vàng) thành một phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzyme dehydrogenase trong ty thể. Sản phẩm formazan được hòa tan bằng DMSO và đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 540 nm. Môi trường được sử dụng là MEME (Minimum Essential Medium with Eagle salt) có bổ sung 7-10% FBS (Fetal Bovine Serum). Đối chứng dương là ellipticine (Sigma) pha trong DMSO với nồng độ 2 mg/mL. Giá trị thể hiện hoạt tính là IC<sub>50</sub> (nồng độ chất thử ức chế 50% sự phát triển của tế bào).

## 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1 Tổng hợp dẫn xuất chalcone

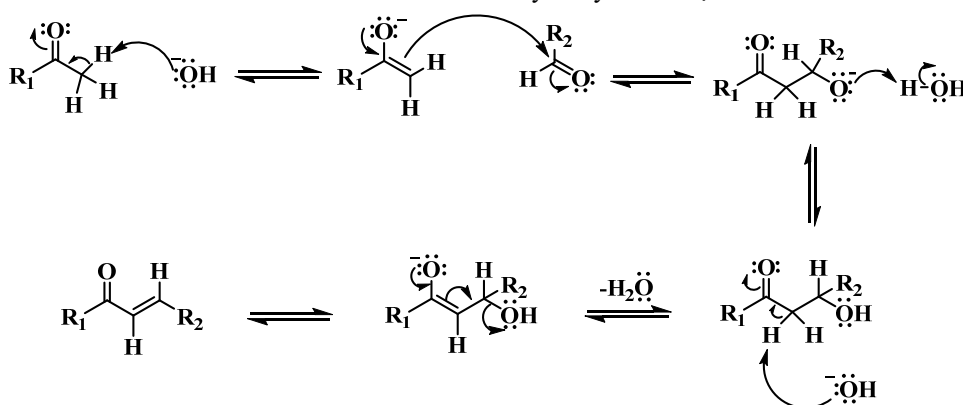
Trong nghiên cứu này, năm dẫn xuất chalcone bao gồm **3A**, **3B**, **3D**, **3E** và **3F** đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt từ các tác chất ban đầu là các methyl ketone và aldehyde thơm, trong sự hiện diện của NaOH và dung môi sử dụng là ethanol. Dựa trên kết quả nhiều nghiên cứu cho thấy, NaOH được sử dụng như là một xúc tác dễ tìm và hiệu quả trong quy trình tổng hợp chalcone bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt. Để tìm điều kiện tốt nhất cho phản ứng tổng hợp, nghiên cứu đã khảo sát các thông số phản ứng bao gồm tỉ lệ mol tác chất, thời gian và nhiệt độ phản ứng đối với quy trình tổng hợp chalcone **3A**. Kết quả cho thấy rằng, điều kiện phản ứng thích hợp là tỉ lệ mol giữa **1:2A**:NaOH = 1:1,5:5, nhiệt độ phản ứng là 60°C và thời gian phản ứng là 24 giờ để thu được sản phẩm **3A** với hiệu suất đạt được 70%. Áp dụng điều kiện khảo sát trên để tổng hợp các dẫn xuất chalcone còn lại. Kết quả thu được dẫn xuất **3B**, **3D**, **3E** và **3F** với hiệu suất đạt được lần lượt là 73%, 75%, 90% và 86%, trong đó hai dẫn xuất **3E** và **3F** là hai dẫn xuất mới lần đầu tiên được tổng hợp.



**Hình 1: Phương trình phản ứng tổng hợp các dẫn xuất chalcone**

Cơ chế của phản ứng trên được trình bày trong Hình 2 (Bùi Thị Bửu Huệ, 2010). Theo cơ chế này, giai đoạn đầu tiên là quá trình deproton hóa  $\alpha$ -H của dẫn xuất methyl ketone bởi xúc tác NaOH để hình

thành carbanion, tiếp theo là phản ứng cộng thân hạch của carbanion với nhóm carbonyl của dẫn xuất aldehyde thơm để tạo chất trung gian hydroxy ketone và sau cùng là giai đoạn tách nước của hydroxy ketone tạo thành chalcone.



**Hình 2: Cơ chế tổng hợp chalcone sử dụng xúc tác base**

Như vậy, bản chất các nhóm thế của dẫn xuất methyl ketone và aldehyde sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng phản ứng và hiệu suất tạo thành sản phẩm. Trong môi trường base, hai nhóm hydroxy tự do có tính acid yếu của tác chất 2,4-dihydroxyacetophenone (1) tạo thành dạng phenolate có tính thân hạch nên có thể cạnh tranh với tâm thân hạch carbanion ở vị trí  $\alpha$ -C, từ đó làm giảm hiệu suất sản phẩm chalcone 3A, 3B và 3D. Còn đối với tác chất 1E, do trong cấu trúc không

chứa hydrogen linh động có tính acid nên trong môi trường base chỉ có thể tạo một tâm thân hạch duy nhất tại vị trí  $\alpha$ -C nên hiệu suất tổng hợp dẫn xuất 3E được cải thiện đáng kể (90%). Tương tự, trong trường hợp tác chất 1F có chứa hydrogen linh động và do đó có khả năng tham gia vào phản ứng làm giảm hiệu suất tổng hợp sản phẩm khi so với trường hợp tác chất 1E nhưng vẫn cao hơn so với tác chất 1, do trong cấu trúc 1F chỉ có chứa một H tự do. Sự có mặt của các nhóm thế trên từng nhân thơm của



các aldehyde **2A-F** ít ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng, trừ trường hợp nhân thơm có nhóm thế rút điện tử ở vị trí *para* như trong trường hợp 4-pyridinecarbaldehyde (**2F**).

Bên cạnh đó, nhiều công trình khoa học đã chứng minh được mối quan hệ giữa cấu trúc và tác dụng sinh học của các dẫn xuất chalcone, cụ thể là khi các nhóm -OH, -OCH<sub>3</sub> hiện diện trên vòng A và nhóm -Cl, -OCH<sub>3</sub> có mặt trên vòng B sẽ làm tăng khả năng ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư (Mai *et al.*, 2014). Hơn nữa, hoạt tính gây độc tế bào cũng phụ thuộc vào vị trí của nhóm halogen và -OCH<sub>3</sub> tại C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> trên vòng B, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng khi nhóm -Cl hoặc -OCH<sub>3</sub> gắn tại vị trí C<sub>4</sub> cho hoạt tính tốt nhất (Zhang *et al.*, 2014; Suwito *et al.*, 2015). Thêm vào đó, các dẫn xuất chalcone mang dị

vòng thiophene và pyrrole cũng đã được chứng minh có hoạt tính gây độc tế bào ung thư ở mức độ tốt (Budhiraja *et al.*, 2012; Vasconcelos *et al.*, 2013). Như vậy, đề tài đã tổng hợp thành công các dẫn xuất chalcone mang nhóm thế -OH ở vị trí C<sub>2'</sub>, C<sub>4'</sub> trên vòng A; nhóm -OCH<sub>3</sub>, -F ở vị trí C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> trên vòng B và các dẫn xuất chalcone mang dị vòng thiophene, pyrrole. Đây là những cấu trúc hứa hẹn có tiềm năng về hoạt tính kháng tế bào ung thư.

### 3.2 Đánh giá hoạt tính gây độc tế bào

Hai hợp chất mới **3E** và **3F** được tiến hành đánh giá khả năng gây độc trên 3 dòng tế bào ung thư là Hep-G2, Lu-1 và MCF-7 bằng phương pháp MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium). Kết quả được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1: Kết quả thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của dẫn xuất 3E và 3F**

STT	Tên mẫu	IC <sub>50</sub> trên các dòng tế bào (µg/mL)		
		Hep-G2	Lu-1	MCF-7
1	<b>3E</b>	10,46±0,09	11,31±0,84	76,60±0,40
2	<b>3F</b>	6,82±0,21	9,83±0,75	18,46±0,26
3	Ellipticine	0,37	0,42	0,45

Từ kết quả thử nghiệm độc tính với tế bào ung thư ở Bảng 1 cho thấy dẫn xuất **3F** có hoạt tính tốt hơn **3E** trên cả 3 dòng tế bào. Dẫn xuất **3E** và **3F** có hoạt tính tốt nhất đối với dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 và ít hiệu quả nhất với dòng tế bào ung thư vú MCF-7. Còn đối với dòng tế bào ung thư phổi Lu-1 thì **3E** và **3F** thể hiện hoạt tính gây độc ở mức độ tương đối tốt.

## 4 KẾT LUẬN

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa các dẫn xuất methyl ketone và aldehyde thơm sử dụng xúc tác NaOH là một phương pháp đơn giản và hiệu quả trong quy trình tổng hợp các dẫn xuất chalcone. Dựa trên phương pháp này, 5 dẫn xuất chalcone đã được tổng hợp thành công với hiệu suất đạt từ 70-90%, trong đó có 2 dẫn xuất mới là (*E*)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-1-(thiophen-3-yl)prop-2-en-1-one (**3E**) và (*E*)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1*H*-pyrrol-2-yl)prop-2-en-1-one (**3F**). Dựa vào kết quả đánh giá hoạt tính gây độc trên 3 dòng tế bào ung thư là Hep-G2, Lu-1 và MCF-7 cho thấy hợp chất **3E** và **3F** có khả năng gây độc tốt nhất trên dòng tế bào Hep-G2. Cùng với đó, các nghiên cứu tổng hợp thêm nhiều dẫn xuất chalcone mới và đánh giá hoạt tính gây độc trên các dòng tế bào ung thư đang được tiếp tục thực hiện.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

Bestman, H.J., and Kratzer, O., 1965. New reactions of alkylidenephosphoranes and their preparative

uses. Part I: The acid-base character of phosphonium salts and alkylidenephosphoranes. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 4(7): 583-587.

Bhatia, V.K., and Kagan, J., 1970. A photochemical synthesis of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxy and 2',4'-dihydroxy-6'-methoxychalcones. *Chemistry & Industry*. (37): 1203.

Budhiraja, A., Kadian, K., Kaur, M., *et al.*, 2012. Synthesis and biological evaluation of naphthalene, furan and pyrrole based chalcones as cytotoxic and antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*. 21(9): 2133-2140.

Bùi Thị Bửu Huệ, 2010. Cơ chế phản ứng hữu cơ. NXB Đại học Cần Thơ, 132 trang.

Christov, R., Boryana, T.B., Popova, M., Bankova, V., and Bertrand, M., 2006. Chemical composition of *Propolis* from Canada, its antiradical activity and plant origin. *Natural Product Research*. 20(6): 531-536.

Lahtchev, K.L., Batovska, D.I., Parushev, S.P., Ubiyovk, V.M., and Sibirny, A.A., 2008. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 43(10): 2220-2228.

Liaras, K., Geronikaki, A., Glamoclija, J., Ciric, A., and Sokovic, M., 2011. Novel (*E*)-1-(4-methyl-2-(alkylamino)thiazol-5-yl)-3-arylprop-2-en-1-one as potent antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19(24): 7349-7356.

Mai, C.W., Yaeghoobi, M., Abd-Rahman, N., Kang, Y.B., and Pichika, M.R., 2014. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating

- substituents: anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure-activity relationship analysis and regulation of apoptotic protein. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 77: 378-387.
- Normant, H., and Mantione, R., 1964. Preparation daldehydes et de cetonas alpha-ethyleniques par isomerisation dethers alpha-acetyleniques. *Comptes rendus hebdomadaires des seances de l academie des sciences*. 259(9): 1635.
- Phrutivorapongkul, A., Lipipun, V., Ruangrunsi, N., *et al.*, 2003. Studies on the chemical constituents of stem bark of *Millettia leucantha*: isolation of new chalcones with cytotoxic, anti-herpes simplex virus and anti-inflammatory activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 51(2): 187-190.
- Suwito, H., Jumina, J., Mustofa, M., Ni'matuzahroh, N., and Puspaningsih, N.N.T., 2015. Anticancer and antimicrobial activity of methoxy amino chalcone derivatives. *Pharmaceutical Chemistry*. 7(3): 89-94.
- Ullah, A., Ansari, F.L., Haq, I., Nazira, S., and Mirza, B., 2007. Combinatorial synthesis, lead identification, and antitumor study of a chalcone-based positional scanning library. *Chemistry & Biodiversity*. 4(2): 203-214.
- Vasconcelos, A., Campos, V.F., Nedel, F., *et al.*, 2013. Cytotoxic and apoptotic effects of chalcone derivatives of 2-acetyl thiophene on human colon adenocarcinoma cells. *Cell Biochemistry and Function*. 31(4): 289-297.
- Zhang, J., Ji, F.J., Gu, Y., Zhang, X.Y., and Qiao, S.X., 2014. Chalcones derivatives as potent cell division cycle 25B phosphatase inhibitors. *Pharmacological Reports*. 66(3): 515-519.