

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO MỘT SỐ DẪN XUẤT MỚI CỦA MURRAYAFOLINE A

LÊ ĐỨC ANH ⁽¹⁾, VŨ VĂN DŨNG ⁽¹⁾, TRƯƠNG NGỌC HÙNG ⁽²⁾, NGUYỄN THỊ NGÀ ⁽²⁾,
LÊ MAI HƯƠNG ⁽²⁾, NGUYỄN MẠNH CƯỜNG ⁽²⁾, LƯU VĂN CHÍNH ⁽²⁾

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Murrayafoline A có tên hóa học 1-methoxy-3-methyl-9*H*-carbazole, lần đầu tiên được Furukawa phân lập từ loài *Murraya euchrestifolia* HAYATA [7]. Ở Việt Nam, hợp chất này đã được phân lập từ cây com rượu trái họ *Glycosmis stenocarpa* [17]. Murrayafoline A và dẫn xuất của nó có nhiều hoạt tính sinh học quý như gây độc trên nhiều dòng tế bào [5, 11, 13], hoạt tính tích cực lên tim mạch [14, 18, 20], hoạt tính kháng viêm [21], hoạt tính kháng vi sinh vật [6, 19]... Ngoài việc nghiên cứu tổng hợp toàn phần hợp chất murrayafoline A, nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của nó cũng được nhiều nhà khoa học công bố như dẫn xuất murrayanine [4], các dẫn xuất biscarbazole [2, 3, 8, 9, 10], các tác giả Kim và Nguyễn Mạnh Cường đã tổng hợp 8 dẫn xuất của murrayafoline A có chứa vòng triazole và đánh giá hoạt tính kháng viêm của chúng [21]. Trong các công trình nghiên cứu trước đây, nhóm tác giả cũng đã công bố tổng hợp được dẫn xuất của murrayafoline A với các hoạt chất để sử dụng làm thuốc như 5-fluorouracil, ciprofloxacin [1], các amin bậc hai methylpiperazine, ethylpiperazine, imidazole, 2-methyl-5-nitroimidazole, benzotriazole là những tiền chất trong bào chế thuốc [15], hoặc murrayafoline A với các sesquiterpene có hoạt tính phân lập từ thiên là artemisinin và zerumbone [16]. Một số dẫn xuất mới thu được này có hoạt tính gây độc tế bào đáng chú ý. Chính vì vậy hướng nghiên cứu tạo ra các dẫn xuất mới của murrayafoline A dạng này tiếp tục được thúc đẩy nghiên cứu. Trong bài báo này nhóm tác giả tiếp tục ý tưởng lai hóa giữa murrayafoline A và các hợp chất khác nhau có hoạt tính chống ung thư đã biết rõ cơ chế như các hợp chất 4'-hydroxychalcone và thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của chúng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là carbazole alkaloid murrayafoline A. Murrayafoline A được phân lập từ cây com rượu trái họ (*Glycomis stenocarpa*) và cung cấp bởi PGS. TS Nguyễn Mạnh Cường, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện HLKH-CN Việt Nam.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp tổng hợp hữu cơ

Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất lai giữa murrayafoline A với các 4'-hydroxychalcone thông qua cầu liên kết trimethylene được thực hiện qua ba bước. Các phản ứng được sử dụng lần lượt là phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt, phản ứng *O*-alkyl và phản ứng *N*-alkyl.

a) Tổng hợp các 4□-bromopropanoxychalcone

Các 4□-bromopropanoxychalcone được tổng hợp từ 4'-hydroxyacetophenone (**2**) và 1,3-dibromopropane qua 2 bước theo các quy trình đã được mô tả đã được đăng tải trong công trình của tác giả Trường V.V. [22].

b) Tổng hợp các dẫn xuất của murrayafoline A với các 4□-bromopropanoxychalcone

Làm lạnh trong khi khuấy một dung dịch gồm 211 mg (1 mmol) murrayafoline A (**1**) trong 20 mL tetrahydrofurane khan. Khi nhiệt độ xuống 0°C thì vừa khuấy vừa thêm 29 mg (1,2 mmol) NaH vào và tiếp theo là 1 mmol mỗi một 4□-bromopropanoxychalcone tương ứng gồm: 4'-(3-bromopropoxy)-3-methoxychalcone (**11**), 4'-(3-bromopropoxy)-4-methoxychalcone (**12**), 4'-(3-bromopropoxy)-3,4,5-trimethoxychalcone (**13**) và 4'-(3-bromopropoxy)-4-methylchalcone (**14**). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm sau đó được làm lạnh xuống 5°C và pha loãng với 150 mL nước đá, chiết hỗn hợp thu được bằng ethylacetate (3 × 20 mL). Gộp các dịch ethylacetate lại, làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu các dẫn xuất từ **15-18** thô tương ứng. Các tổ hợp này được làm sạch bằng sắc kí cột nhanh/silica gel dùng hệ dung môi rửa giải *n*-hexane: EtOAc.

- Dẫn xuất **15**: 3-methoxy-4'-(1-methoxy-3-methyl-*N*-carbazolyl) propoxychalcone, chất bột màu vàng, T_{nc}: 166-168°C. ESI-MS [M+H]⁺ (*m/z*): 506,24 phù hợp với công thức C₃₃H₃₁NO₄.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm) δ 8,13 (d, *J* = 8,75 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5''); 7,93 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 7,68 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,51 (m, 3H, H-2, H-4'', H-8''); 7,42 (d broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7''); 7,33 (m, 2H, H-5, H-6); 7,11 (t broad, *J* = 7,25 Hz, 1H, H-6''); 7,01 (dd, *J*₁ = 2 Hz, *J*₂ = 8 Hz, H-4); 6,98 (d, *J* = 8,75 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,82 (s broad, 1H, H-2''); 4,74 (t, *J* = 6,75 Hz, 2H, 4'-OCH₂); 4,03 (t, *J* = 5,75 Hz, 2H, 9''-CH₂); 3,88 (s, 3H, 1''-OCH₃); 3,83 (s, 3H, 3-OCH₃); 2,44 (s, 3H, 3''-CH₃); 2,21 (m, 2H, 4'-OCH₂-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm) δ 187,3 (C=O); 162,4 (C-4'); 159,6 (C-3); 146,2 (C-1''); 143,1 (C-β); 140,4 (C-13''); 136,2 (C-1); 130,9 (C-2', C-6'); 130,3 (C-1'); 129,9 (C-5); 128,7 (C-3''); 127,3 (C-10''); 125,4 (C-7''); 124,1 (C-12''); 122,3 (C-11''); 122,1 (C-6); 121,5 (C-α); 120,0 (C-6''); 118,6 (C-8''); 116,4 (C-4); 114,3 (C-3', C-5'); 113,3 (C-2); 112,4 (C-4''); 109,2 (C-5''); 109,1 (C-2''); 65,3 (4'-OCH₂); 55,6 (1''-OCH₃); 55,3 (3-OCH₃); 41,5 (9''-CH₂); 29,7 (4'-OCH₂-CH₂); 21,3 (3''-CH₃)

- Dẫn xuất **16**: 4-methoxy-4'-(1-methoxy-3-methyl-*N*-carbazolyl) propoxychalcone, chất bột màu vàng, T_{nc}: 106-108°C. ESI-MS [M+H]⁺ (*m/z*): 506,36 phù hợp với công thức C₃₃H₃₁NO₄.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm) δ 8,11 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5''); 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2, H-6); 7,79 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 7,69 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,52 (m, H-4'', H-8''); 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-7''); 7,11 (t broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6''); 7,00 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-3, H-5); 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,82 (s broad, 1H, H-2''); 4,74 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, 4'-OCH₂); 4,02 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, 9''-CH₂); 3,87 (s, 3H, 1''-OCH₃); 3,81 (s, 3H, 3-OCH₃); 2,44 (s, 3H, 3''-CH₃); 2,21 (m, 2H, 4'-O-CH₂-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm) δ 187,2 (C=O); 162,2 (C-4'); 161,2 (C-4); 146,1 (C-1''); 143,0 (C-β); 140,4 (C-13''); 130,7 (C-2, C-6); 130,6 (C-2', C-6'); 130,3 (C-1'); 128,7 (C-3''); 127,4 (C-1); 127,2 (C-10''); 125,4 (C-7''); 124,1 (C-12''); 122,1 (C-11''); 120,0 (C-α); 119,5 (C-6''); 118,6 (C-8''); 114,3 (C-3', C-5'); 114,2 (C-3, C-5); 112,4 (C-4''); 109,0 (C-2''); 109,1 (C-5''); 65,2 (4'-OCH₂); 55,6 (1''-OCH₃); 55,3 (4-OCH₃); 41,5 (9''-CH₂); 29,7 (4'-OCH₂-CH₂); 21,3 (3''-CH₃).

- Dẫn xuất **17**: 3,4,5-trimethoxy-4'-(1-methoxy-3-methyl-*N*-carbazolyl) propoxychalcone, chất bột màu vàng, T_{nc}: 90-92°C. ESI-MS [M+H]⁺ (*m/z*): 566,27 phù hợp với công thức C₃₅H₃₅NO₆.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm) δ 8,14 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,03 (d broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-8''); 7,88 (d broad, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 7,66 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,53 (m, H-4'', H-5''); 7,33 (t, *J* = 7,5 Hz, H-7''); 7,22 (s, 2H, H-2, H-6); 7,12 (t broad, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-6''); 7,00 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,84 (s br, 1H, H-2''); 4,76 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, 4'-OCH₂); 4,05 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, 9''-CH₂); 3,89 (s, 3H, 1''-OCH₃); 3,87 (s, 6H, 3-OCH₃, 5-OCH₃); 3,72 (s, 3H, 4-OCH₃); 2,45 (s, 3H, 3''-CH₃); 2,23 (m, 2H, 4'-OCH₂-CH₂).

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz, ppm) δ 187,2 (C=O); 162,4 (C-4'); 153,1 (C-3, C-5); 146,1 (C-1''); 143,6 (C-β); 140,4 (C-13''); 139,6 (C-4); 130,8 (C-2', C-6'); 130,4 (C-1); 130,3 (C-1'); 128,7 (C-3''); 127,2 (C-10''); 125,4 (C-7''); 124,1 (C-12''); 122,1 (C-11''); 121,2 (C-α); 120,1 (C-6''); 118,6 (C-8''); 114,2 (C-3', C-5'); 112,4 (C-4''); 109,2 (C-2''); 109,1 (C-5''); 106,4 (C-2, C-6); 65,3 (4'-OCH₂); 60,1 (4-OCH₃); 56,1 (3-OCH₃, 5-OCH₃); 55,6 (1''-OCH₃); 41,5 (9''-CH₂); 29,7 (4'-OCH₂-CH₂); 21,3 (3''-CH₃).

- Dẫn xuất **18**: 4-methyl-4'-(1-methoxy-3-methyl-*N*-carbazolyl) propoxychalcone, chất bột màu vàng T_{nc}: 108-110°C. ESI-MS [M+H]⁺ (*m/z*): 490,35 phù hợp với công thức C₃₃H₃₁NO₃.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz, ppm) δ 8,12 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,02 (d broad, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5''); 7,87 (d broad, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-α); 7,75 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2, H-6); 7,69 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H-β); 7,52 (m, H-4'', H-8''); 7,32 (ddd, *J* = 1 Hz, Hz, H-7''); 7,25 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-3, H-5); 7,11 (t, *J* = 7,5 Hz, H-6''); 6,97 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-3', H-5'); 6,82 (s broad, 1H, H-2''); 4,73 (t, *J* = 6,75 Hz, 2H, 4'-OCH₂); 4,02 (t, *J* = 6 Hz, 2H, 9''-CH₂); 3,87 (s, 3H, 1''-OCH₃); 2,44 (s, 3H, 3''-CH₃); 2,34 (s, 3H, 4-CH₃); 2,21 (m, 2H, 4'-OCH₂-CH₂).

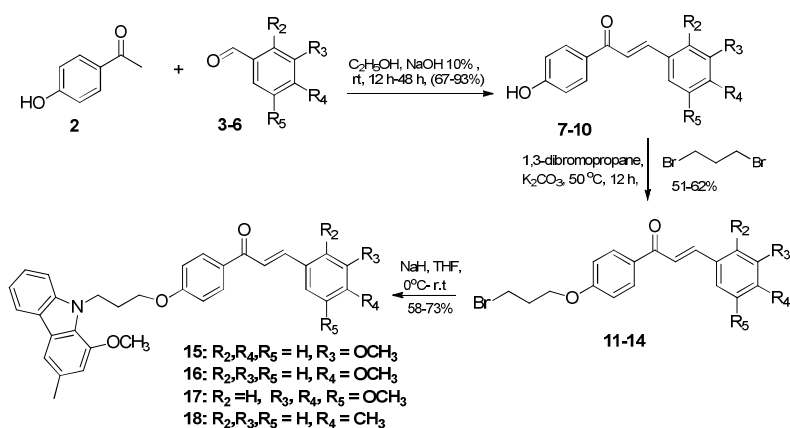
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 125 MHz, ppm) δ 187,3 (C=O); 162,3 (C-4'); 146,1 (C-1''); 143,1 (C- β); 140,4 (C-4, C-13''); 132,1 (C-1); 130,8 (C-2', C-6'); 130,4 (C-1'); 129,5 (C-2, C-6); 128,7 (C-3, C-5, C-3''); 127,3 (C-10''); 125,4 (C-7''); 124,1 (C-12''); 122,1 (C-11''); 120,9 (C- α); 120,4 (C-6''); 118,6 (C-8''); 114,3 (C-3', C-5'); 112,4 (C-4''); 109,0 (C-5''); 109,1 (C-2''); 65,2 (4'-OCH $_2$); 55,6 (1''-OCH $_3$); 41,5 (9''-CH $_2$); 29,7 (4'-OCH $_2$ -CH $_2$); 21,2 (3''-CH $_3$); 21,0 (4-CH $_3$).

2.2.2. Phương pháp thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào *in vitro*

Phép thử này được thực hiện theo phương pháp của Ian A. Cree [12]. Các dòng tế bào ung thư dùng trong thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào: Hep-G2 (ATCC-HB-8065), LU-1 (ACTT-HBT-57), MCF7 (ATCC-HTB-22), P388 (ATCC-CCL-46), SW480 (ATCC-CCL-228).

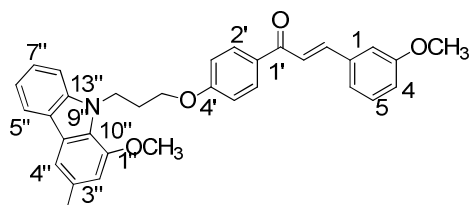
3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Để tạo ra các tổ hợp lai giữa murrayafoline A và các 4'-hydroxychalcone, thì các 4'-hydroxychalcone trung gian (**7-10**) được sử dụng để tạo ra các dẫn xuất alkyl bromide chia khóa bằng phản ứng *O*-alkyl hóa với 1,3-dibromopropane. Trước hết các chalcone này nhận được bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa 4'-hydroxyacetophenone (**2**) với các benzaldehyde gồm 3-methoxybenzaldehyde (**3**); 4-methoxybenzaldehyde (**4**); 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**5**); 4-methylbenzaldehyde (**6**) theo quy trình đã được mô tả của tác giả Trường V.V.[22] để tạo thành các 4'-hydroxychalcone tương ứng. Tiếp theo phản ứng *O*-alkyl hóa các chalcone này với lượng dư 1,3-dibromopropane và xúc tác K_2CO_3 ở 50°C trong acetonitrile dẫn đến sự tạo thành các 4'-(3-bromopropoxy)-3-methoxychalcone (**11**), 4'-(3-bromopropoxy)-4-methoxychalcone (**12**), 4'-(3-bromopropoxy)-3,4,5-trimethoxychalcone (**13**) và 4'-(3-bromopropoxy)-4-methylchalcone (**14**) với hiệu suất từ 51÷62%, lượng 1,3-dibromopropane cần được lấy dư để giảm thiểu sự tạo thành sản phẩm bischalcone. Cuối cùng, các tổ hợp của 4'-hydroxychalcone với murrayafoline A thông qua cầu trimethylene nhận được với hiệu suất từ 58÷73% bằng phản ứng *N*-alkyl hóa trực tiếp murrayafoline A với các tác nhân 4'-(3-bromopropoxy)chalcone trong THF xúc tác bởi NaH ở nhiệt độ phòng (hình 1).



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất của murrayafoline A với các 4'-hydroxychalcone

Cấu trúc của các sản phẩm trung gian gồm các 4'-hydroxychalcone và các 4'-(3-bromopropoxy) chalcone đã được chứng minh bằng các phổ NMR và MS theo công trình khoa học [22]. Các sản phẩm cuối **15÷18** được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ NMR và MS. Phổ ^1H -NMR của các dẫn xuất **15÷18** cho thấy có sự giống nhau về vị trí tín hiệu và độ bội của các proton trong phần ketone nối với murrayafoline A. Tuy nhiên, các tín hiệu proton trong hợp phần chalcone thường bị xen lẫn với các tín hiệu proton của murrayafoline A làm cho việc quy kết chúng khó khăn ngoại trừ tín hiệu của các H- α và H- β trong các hợp phần chalcone có thể dễ dàng nhận ra nhờ hiệu ứng mái nhà với hằng số tương tác giữa chúng là 14÷17 Hz. Sự đan xen giữa các tín hiệu của các nguyên tử carbon trong 2 hợp phần này cũng được quan sát thấy trong các phổ ^{13}C -NMR của chúng. Dựa trên các tín hiệu phổ ^1H -NMR của dẫn xuất **15** (hình 2) cho thấy hợp phần murrayafoline A được nhận dạng bằng các tín hiệu của proton H-5" tại 8,02 ppm (d broad, $J = 7,5$ Hz), multilet được xác định là proton của H-8", H-4" và H-2 tại 7,51 ppm, tại 7,42 ppm (d broad, $J = 7,5$ Hz) được xác định là của H-7", tín hiệu triplet ở 7,11 ppm (t brd, $J = 7,5$ Hz) là proton của H-6", tín hiệu đơn còn lại ở 6,82 ppm là của proton H-2". Cấu trúc hợp phần các chalcone của hợp chất **15** đã được xác định dựa vào công trình [21]. Ngoài ra, phổ MS của **15** cho thấy dẫn xuất này cho pick ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ có m/z : 506,24 phù hợp với công thức phân tử: $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_4$. Từ dữ liệu phổ NMR, MS cấu trúc hợp chất **15** được xác định dưới hình 2. Mặt khác dựa vào phổ NMR, MS và dữ liệu phổ của dẫn xuất **15** nhóm tác giả đã xác định được cấu trúc của các dẫn xuất còn lại (**15÷18**).



Hình 2. Công thức cấu tạo của dẫn xuất **15**

Bốn dẫn xuất (**15÷18**) được thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào trên năm dòng tế bào ung thư là Hep-G2, LU-1, MCF7, P388, SW480. Kết quả thử nghiệm hoạt tính thu được như sau:

Bảng 1. Hoạt tính gây độc tế bào của dẫn xuất murrayafoline A

TT	Hợp chất	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)				
		LU-1	Hep-G2	MCF7	P388	SW480
1	15	-	-	-	44,34	-
2	16	-	-	-	46,96	-
3	17	-	-	-	32,96	-
4	18	-	-	-	22,70	-
5	Murrayafoline A	19,68	8,73	16,90	4,21	4,35
6	Ellipticine	0,57	0,51	0,38	0,29	0,48

Bốn dẫn xuất của murrayafoline A với các 4'-hydroxychalcone (**15÷18**) chỉ thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với duy nhất dòng tế bào ung thư bạch cầu cấp P388 nhưng cũng ở mức độ yếu với giá trị IC_{50} dao động từ 22,7 đến 46,96 $\mu\text{g/mL}$. Đối với dòng ung thư này, dẫn xuất **18** có nhóm methyl ở C-4 thể hiện hoạt tính tốt nhất (IC_{50} là 22,7 $\mu\text{g/mL}$) và yếu hơn so với murrayafoline A.

Khi lai ghép giữa murrayafoline A với các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính như các sesquiterpene (artemisinin và zerumbone) [16], hoặc các chalcone thu được các dẫn xuất lai thường không có hoạt tính gây độc tế bào hay có hoạt tính rất yếu với các dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Điều này cũng gợi ý về cấu trúc tinh vi của các chất đã được tối ưu hóa trong quá trình sinh tổng hợp trong thực vật, chúng thường đảm nhận một vai trò đặc biệt nào đó trong việc phát triển, sinh trưởng và bảo vệ loài thực vật đó.

4. KẾT LUẬN

Đã tiến hành tổng hợp được bốn dẫn xuất mới **15÷18** của murrayafoline A với các hợp phần 4'-hydroxychalcone. Cấu trúc của các chất trung gian và sản phẩm cuối được xác định bằng các phương pháp phổ như phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR và phổ khối lượng MS. Hoạt tính gây độc tế bào trên năm dòng tế bào ung thư của hợp chất đích **15÷18** cũng đã được thảo luận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đức Anh, Trương Ngọc Hùng, Nguyễn Thị Nga, Lê Mai Hương, Nguyễn Mạnh Cường, Vũ Thị Hà, Lưu Văn Chính, *Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của một số dẫn xuất mới của murrayafoline A*, Tạp chí Hóa học, 2015, **53**(5e1):162-167.
2. Bringmann G., Ledermann A., Franc-ois G., *Dimeric murrayafoline A, a potential bis-carbazole alkaloid: biomimetic synthesis, atropoisomer separation, and antimalarial activity*, Heterocycles, 1995, **40**:293-300.
3. Carsten B rger, Olga Kataeva, Hans-Joachim Kn lker, *Novel approach to biscalbazole alkaloid via Ullmann coupling-synthesis of murrastifoline-A and bismurrayafoline A*, Org. Biomol. Chem., 2012, **10**:7269-7273.
4. Chakraborty D. P., Chowdhury B. K., *Synthesis of murrayanine*, J. Org. Chem., 1968, **33**:1265-1268.
5. Chihiro Ito, Masataka Itoigawa, Keisuke Nakao, Tomiyasu Murata, Norio Kaneda, Hiroshi Furukawa, *Apoptosis of HL-60 leukemia cells induced by carbazole alkaloids isolated from Murraya euchrestifolia*, J. Nat. Med., 2012, **66**:357-361.
6. C. Ma, R. J. Case, Y. Wang, H.J. Zhang, G. T. Tan, N. V. Hung, N. M. Cuong, S. G. Franzblau, D. D. Soejarto, H. H. S. Fong, G. F. Pauli, *Anti-Tuberculosis Constituents from the Stem Bark of Micromelum hirsutum*, Planta Med., 2005, **71**:261-267.

7. Furukawa H., Wu T.S., Ohta T., Kuoh C.S., *Chemical constituents of murraya euchrestifolia hayata. Structure of novel carbazolequinones and other carbazole alkaloids*, Chem. Pharm. Bull., 1985, **33**:4132-4138.
8. Gerhard Bringmann, Stefan Tasler, *Synthesis of methylene-bridged binary carbazole alkaloids and related tricarbazole*, Tetrahedron, 2001, **57**:2337-2343.
9. Gerhard Bringmann, Stefan Tasler, Heike Endress, Jürgen Kraus, Kim Messer, Michael Wohlfarth, Wolfram Lobin, *Murrayastifoline-F: First Total Synthesis, Asymmetric Enantiomer Resolution and Stereoanalysis of an Axially Chiral N,C-coupled Biaryl Alkaloid*, J. Am. Chem. Soc., 2001, **123**:2703-2711.
10. Guoqiang L., Aimin Z., *Synthesis of Optically Pure Biscarbazole and Determination of Their Absolute Configurations*, Tetrahedron Letters, 1999, **40**:341-344.
11. Hyuk Choi, Jungsug Gwak, Munju Cho, Min-Jung Ryu, Jee-Hyun Lee, Sang Kyum Kim, Young Ho Kim, Gye Won Lee, Mi-Young Yun, Nguyen Manh Cuong, Jae-Gook Shin, Gyu-Yong Song, Sangtaek Oh., *Murrayastifoline A attenuates the Wnt/ β -catenin pathway by promoting the degradation of intracellular β -catenin proteins*, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, **391**:915-920.
12. Ian A. Cree, *Cancer Cell Culture: Methods and Protocols, Second Edition, Methods in Molecular Biology*, 2011, **731**, DOI 10.1007/978-1-61779-080-5_20, @ Springer Science+Business Media, LLC.
13. Itoigawa M., Kashiwada Y., Ito C., Furukawa H., Tachibana Y., Bastow K.F., Lee K.H., *Antitumor Agents 203. Carbazole Alkaloid Murrayastifoline A and Related Synthetic Carbazolequinones as Cytotoxic Agents*, J. Nat. Prod., 2000, **63**:893-897.
14. Joon-Chul Kim, Nguyen Manh Cuong, Sun-Hee Woo, *Enhancement of Ca^{2+} Spark Occurrence by Murrayastifoline-A in Rat Ventricular Myocytes*, Yakhak Hoeji, 2014, **58**(4):245-249.
15. Le Duc Anh, Truong Ngoc Hung, Nguyen Thi Nga, Le Mai Huong, Tran Thi Hong Ha, Tran Thi Thu Thuy, Nguyen Manh Cuong, Le Thi Thoa, Tran Minh Cong, Nguyen Trong Dan, Luu Van Chinh, *Synthesis and biological activity of novel derivatives of murrayastifoline A*, The Academic conference on natural science for young scientists, master and PhD. student from Asean countries, Proceedings, 2015, tr.223-229.
16. Le Duc Anh, Nguyen Thi Hai Ly, Truong Ngoc Hung, Nguyen Thi Nga, Nguyen Manh Cuong, Le Mai Huong, Le Phong, Luu Van Chinh, *Synthesis and cytotoxic activity evaluation novel derivatives of murrayastifoline A*, Journal of Science and Technology, 2016, **54**(2C):507-514.

17. Cuong N.M., Hung T.Q., Sung T.V., Taylor W.C., *A New Dimeric Carbazole Alkaloid from Glycosmis stenocarpa Roots*, Chem. Pharm. Bull., 2004, **52**:1175-1178.
18. Song Gyu Yong, Myung Chang Seon, Kim Yeong Ho, *Pharmaceutical composition comprising murrayafoline A derivatives for treating or preventing vascular diseases*, Patent 2013, KR 2013026081 A 20130313.
19. Sunthitikawinsakul A., Kongkathip N., Kongkathip B., Phonnakhu S., Daly J.W., Spande T.F., Nimit Y., Rochanaruangrai S., *Coumarins and Carbazoles from Clausena excavata Exhibited Antimycobacterial and Antifungal Activities*. Planta Med., 2003, **69**:155-157.
20. Tian-Shung Wu, Yu-Yi Chan, Meei-Jen Liou, Ful-Wen Lin, Li-Shian Shi and Kuo-Tung Chen, *Platelet Aggregation Inhibitor from Murraya euchrestifolia*, Phytotherapy Research, 1998, **12**:80-82.
21. Thuy T.T.T., Cuong N.M., Toan T.Q., Thang N.N., Tai B.H., Nhiem N.X., Hong H.J., Kim S., Legoupy S., Koh Y.S., Kim Y.H., *Synthesis of novel derivatives of murrayafoline A and their inhibitory effect on LPS-stimulated production of proinflammatory cytokines in bone marrow-derived dendritic cells*, Arch. Pharmacol. Res., 2013, **36**:832-839.
22. Truong V.V., Nam T.D., Hung T.N., Nga N.T., Quan P.M., Chinh L.V., Jung S.H., *Synthesis and anti-proliferative activity of novel azaserumbone conjugates with chalcones*, Bioorg Med Chem Lett., 2015, **25**(22):5182-5185.

SUMMARY

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY EVALUATION OF NOVEL DERIVATIVES OF MURRAYAFOLINE A

In this research, we presented a method for preparation of four new derivatives of murrayafoline A. They were synthesized via Claisen-Schmidt reaction from two consecutive *O*-alkylation and *N*-alkylation reactions. Four derivatives including compounds **15-18** were tested for cytotoxic activity. The result showed that these four derivatives exhibited cytotoxic activity against to cancer cell P388 with IC₅₀ value ranging from 22,7 to 46,96 µg/mL, however they had no cytotoxicity against to other four human cancer cells LU-1, Hep-G2, MCF7 and SW480.

Từ khóa: Murrayafoline A, Claisen-Schmidt, N-alkyl, O-alkyl, cytotoxic activity.

Nhận bài ngày 25 tháng 8 năm 2017

Hoàn thiện ngày 20 tháng 10 năm 2017

⁽¹⁾Viện Hóa học - Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự

⁽²⁾Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm KH-CN Việt Nam