

## NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT MỚI CỦA CURCUMIN

Đến Tòa soạn 10-10-2009

HỒ ĐỨC CUỒNG<sup>1</sup>, TRƯƠNG THỊ THANH NGA<sup>2</sup> VÀ TRẦN KHẮC VŨ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Công nghệ Hóa học - Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

<sup>2</sup>Phòng Hóa Hữu cơ, Viện Hóa học-Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

### ABSTRACT

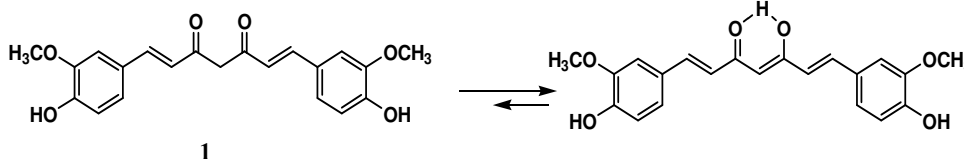
The synthesis of new ether derivatives of curcumin (**4a-c**) via in situ two - step reaction and ester derivatives of of curcumin (**6a-b**) was performed in moderate to high yields. The structure of synthesized derivatives was confirmed by IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra.

### I - MỞ ĐẦU

Nghệ (tên khoa học là *Curcuma longa*) từ lâu đã được sử dụng rộng rãi làm gia vị, chất bảo quản và làm chất màu thực phẩm ở nhiều nước như Ấn Độ, Trung Quốc và các nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam [1, 2]. Nghệ còn được sử dụng trong các bài thuốc cổ truyền để trị các bệnh khác nhau về dạ dày, gan, khớp [3]. Trong hai thập kỷ trở lại đây, các nghiên cứu khoa học đã chỉ ra mối quan hệ giữa hoạt tính sinh học và dược tính của nghệ và thành phần hóa học của nó [4 - 8].

Curcumin còn gọi là diferuloylmetan, một

thành phần chính có hoạt tính sinh học của Nghệ đã được chứng minh là có phổ hoạt tính rất rộng như có tác dụng: kháng viêm, chống oxi hóa mạnh, chống đái tháo đường, kháng virus, kháng khuẩn, ức chế phát triển khối u [9]. Đặc biệt các nghiên cứu đánh giá an toàn cho thấy curcumin được dung nạp ở liều đến 12 g/kg mà không gây độc [10]. Vì vậy curcumin được đánh giá là một chất rất tiềm năng cho việc phát triển các thuốc hiện đại để chữa trị và phòng ngừa các bệnh khác nhau. Trong đó phải kể đến công trình nghiên cứu kết hợp curcumin với artemisinin để điều trị sốt rét với chủng *Plasmodium chabaudi* kháng với artemisinin [11].



Cấu trúc hóa học của Curcumin

Gần đây, curcumin được xem như là một hợp chất dẫn đường rất quan trọng cho nhiều những biến đổi hóa học nhằm thu được các hợp chất mới có hoạt tính sinh học như ức chế khối

u, kháng khuẩn, kháng virus, hạ đường huyết, bảo vệ hệ tim mạch và chống sốt rét [12].

Để khai thác tiềm năng to lớn của curcumin, một hợp chất có thiên nhiên có hoạt tính sinh

học lý thú, ít độc, bài này trình bày việc tổng hợp một số dẫn xuất mới của curcumin.

## II - THỰC NGHIỆM

Curcumin (**1**) được chiết tách từ Nghệ vàng (*Curcuma longa*) ở Việt Nam. Các tác nhân và dung môi phản ứng dùng thí nghiệm được mua từ các hãng Aldrich và Merck, được dùng trực tiếp không qua các công đoạn tinh chế. Phản ứng được thực hiện trong môi trường khí nitơ. Sắc ký cột sử dụng loại silica gel cỡ hạt 230 - 400 mesh. Điểm chảy được đo trên máy Electrothermal IA 9200 Shimadzu. Phổ hồng ngoại được đo trên máy FT-IR IMPACT-410. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$ -NMR được đo trên máy Bruker AVANCE 500 MHz tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Độ dịch chuyển hóa học được tính bằng (ppm) so với chất nội chuẩn tetrametylsilan (TMS).

a) Tổng hợp các dẫn xuất mới mono ete của curcumin

Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất mono ete của Curcumin (**4a-c**).

Cho từ từ *m*-flobenzylic ancol (1,38 mmol, 1eq) hoặc clobenzylic ancol (1eq) vào hỗn hợp của  $\text{Ph}_3\text{P}$  (1,38 mmol, 1eq) và  $\text{CBr}_4$  (1,38 mmol, 1eq) trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan : etylaxetat (9 : 1). Hỗn hợp phản ứng sau đó được cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Cặn phản ứng sau đó được hòa trong toluen (15 ml). Cho vào hỗn hợp phản ứng curcumin (500 mg; 1,36 mmol, 0,96 eq). Nhỏ từ từ vào hỗn hợp phản ứng trietylamin (348 mg; 4,45 mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70 - 80°C trong thời gian 10 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan : etyl axetat (8 : 2). Hỗn hợp phản ứng sau đó được rửa với nước cất 3 lần. Pha hữu cơ được tách ra và làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  khan, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn sản phẩm. Cặn sản phẩm phản ứng sau khi sắc ký cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan : etyl axetat (95 : 5) thu được sản phẩm:

**1-(4-(3-fluorobenzyloxy)-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dion (4a)** (291 mg; 45%): Công thức phân tử:  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_6$ ; IR (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (OH); 1624 (C=O); 1586; 1509; 1460; 1259; 1131; 1029; 780.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 9,75 (s, 1H, OH, OH-Ar); 7,60 (dd,  $J = 3,5$  Hz, 15,5 Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_7$ ); 7,34 - 7,32 (m, 1H, H-Ar); 7,21-7,16 (m, 2H, H-Ar); 7,13 - 7,04 (m, 4H, H-Ar); 7,00 (m, 1H); 6,93 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,86 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,5 (dd,  $J = 5,5$  Hz, 15,5 Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 5,87 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 5,18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ar); 3,95 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz);  $\delta$  (ppm): 183,2 & 182,7 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 161,4( $\text{C}_6$ ); 159,1 ( $\text{C}_3'$ ); 159,0 ( $\text{C}_3''$ ); 149,8 ( $\text{C}_4''$ ); 149,6; 149,5; 147,5 ( $\text{C}_4$ ); 140,2 & 139,4 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_7$ ); 130,3 & 128,8 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 126,6; 124,7; 123,9; 122,0; 121,5; 115,3; 115,8; 115,7; 113,9; 111,8; 110,1; 100,2 ( $\text{C}_4$ ); 64,2 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 55,2 & 55,1 (2-OCH<sub>3</sub>).

**1-(4-(2-fluorobenzyloxy)-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dion (4b)** (61%). Công thức phân tử:  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_6$ ; IR (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (OH); 1626 (C=O); 1586; 1508; 1456; 1264; 1134; 968; 764.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 9,65 (s, 1H, OH, OH-Ar); 7,63-7,55(m, 3H, H-Ar); 7,46-7,42 (m, 1H, H-Ar); 7,38 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-Ar); 7,32 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, H-Ar); 7,28 - 7,22 (m, 3H, H-Ar); 7,20 - 7,1 (m, 2H, H-Ar); 6,85-6,82 (m, 2H); 6,77 (d,  $J = 16$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_7$ ); 6,49 (dd,  $J = 16$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ) 6,1 (s, 1H); 5,18 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph); 3,84 (s, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ; 125 MHz);  $\delta$  (ppm): 183,8; 182,5 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ); 161,4 ( $\text{C}_6$ ); 159,4 ( $\text{C}_3'$ ); 149,6 ( $\text{C}_3''$ ); 149,4 ( $\text{C}_4''$ ); 149,3 ( $\text{C}_4$ ); 147,9; 140,9 & 139 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_7$ ); 130,8 & 130,5 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ); 128,2; 126,2; 124,5; 123,5; 122,3; 121,1; 115,7; 115,5; 115,3; 113,3; 111,4; 110,8; 100,9; 64,2 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 55,7 & 55,60 (2-OCH<sub>3</sub>).

**1-(4-(3-clorobenzyloxy)-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione (4c)** (65%). Công thức phân tử:  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClO}_6$ ; IR (KBr);  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (OH); 1623 (C = O); 1585; 1508; 1456; 1264; 1134; 968; 764.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 500 MHz),  $\delta$  (ppm): 9,55 (s, 1H, OH, OH-Ar); 7,59 (dd,  $J =$

3,5 Hz, 16 Hz, 1H, H<sub>1</sub>, H<sub>7</sub>); 7,57 (s, 1H, H-Ar); 7,44 (s, 1H, H-Ar); 7,30 (m, 2H, H-Ar); 7,13-7,07 (m, 4H, H-Ar); 7,04 (d, *J* = 2Hz, 1H, H-Ar); 6,93 (s, 8,5 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6,49 (dd, *J* = 6,5 Hz, 16 Hz, 2 H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 6,46 (s, 1H); 5,91 (br, 1H, OH); 5,80 (s, 1H); 3,93 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz); δ (ppm): 183,5 & 182,9 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 149,9 (C<sub>3'</sub>); 149,8 (C<sub>3''</sub>); 147,9 (C<sub>4''</sub>); 146,8 (C<sub>4</sub>); 140,6 (C<sub>a</sub>); 140,1(C<sub>1</sub>); 138,6 (C<sub>c</sub>); 134,7 & 134,6 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 129,9; 128,8; 128,2; 127,6; 127,2; 125,2; 122,9; 122,4; 122,2; 121,8; 114,8; 113,7; 110,5; 109,6; 101,3 (C<sub>4</sub>); 70,2 (CH<sub>2</sub>-Ph); 56,0 & 55,9, (2-OCH<sub>3</sub>).

b) Tổng hợp các dẫn xuất mới este của curcumin

Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất di este của curcumin (6a-c)

Khuấy một hỗn hợp phản ứng của curcumin (2,03 mmol, 1eq), axit benzoic (5,04 mmol, 2,5 eq) hoặc *p*-nitrobenzoic axit (2,5 eq) trong diclometan (20 ml), DDC (0,51 mmol, 0,25 eq) và DMAP (0,51 mmol, 0,25 eq). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan : etyl axetat (8 : 2). Hỗn hợp phản ứng sau đó được rửa với nước cất 3 lần. Pha hữu cơ được tách ra và làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cặn phản ứng. Cặn phản ứng sau khi chạy sắc ký cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexan : etyl axetat (95 : 5) thu được sản phẩm:

**4,4'-(3,5-dioxohepta-1,6-diene-1,7-diyl)bis(2-metoxy-4,1-phenylen) dibenzoat (6a)** (995 mg; 85%): Công thức phân tử: C<sub>35</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>; đnc: 234 - 235°C; IR (KBr); ν (cm<sup>-1</sup>): 1736 (COO); 1627 (C = O); 1265; 1411; 1458; 1593; 1027; 971; 854. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500 MHz), δ (ppm): 8,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 4 H, H<sub>2''</sub>); 8,05 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H<sub>3''</sub>); 7,69-7,65 (m, 3H); 7,58-7,52 (m, 4H); 7,46 - 7,43 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7,26 - 7,20 (m, 4H); 6,69 (d, *J* = 16 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 3,89 (s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz), δ (ppm): 182,7 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 164,7 (2-COO); 151,4 (C<sub>3'</sub>); 141,3 (C<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>); 139,9 (C<sub>4</sub>); 132,7(C<sub>4''</sub>); 132,0 (C<sub>1'</sub>); 129,5 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 128,7 (C<sub>4''</sub>); 128,4 (C<sub>2''</sub>); 128,0 (C<sub>3''</sub>); 124,1(C<sub>6'</sub>); 123,1

(C<sub>2</sub>); 120,9 (C<sub>5</sub>); 111,4 (C<sub>4</sub>); 55,7 (2-OCH<sub>3</sub>).

**4,4'-(3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diyl)bis(2-metoxy-4,1-phenylen) bis(4-nitrobenzoat) (6b)** (90%). Công thức phân tử: C<sub>35</sub>H<sub>26</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>; đnc: 252 — 254°C; IR (KBr); ν (cm<sup>-1</sup>): 1741 (COO); 1624 (C = O); 1262; 1303; 1415; 1525; 1129; 972; 856. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO — d<sub>6</sub>; 500 MHz), δ (ppm): 8,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 4 H, H<sub>2''</sub>); 8,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 4 H, H<sub>3''</sub>); 7,72 (d, *J* = 16 Hz, 2H, H<sub>1</sub>, H<sub>7</sub>); 7,60 (s, 2H, H<sub>2</sub>); 7,43-7,38 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7,06 (d, *J* = 16 Hz, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 6,24 (s, 2H, H<sub>4</sub>); 3,87 (s, 6 H, 2-OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 125 MHz), δ (ppm): 183,2 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 162,5 (2-COO); 151,0 (C<sub>4''</sub>); 150,7 (C<sub>3'</sub>); 141,5 & 140,6 (C<sub>1</sub>, C<sub>7</sub>); 139,7 (C<sub>4</sub>); 134,2 (C<sub>1''</sub>); 133,8 (C<sub>1'</sub>); 131,3 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>); 124,9 (C<sub>5</sub>); 124,1(C<sub>2''</sub>); 123,3(C<sub>3''</sub>); 121,5 (C<sub>6''</sub>); 112,2 (C<sub>2</sub>); 56,1 (2-OCH<sub>3</sub>).

### III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

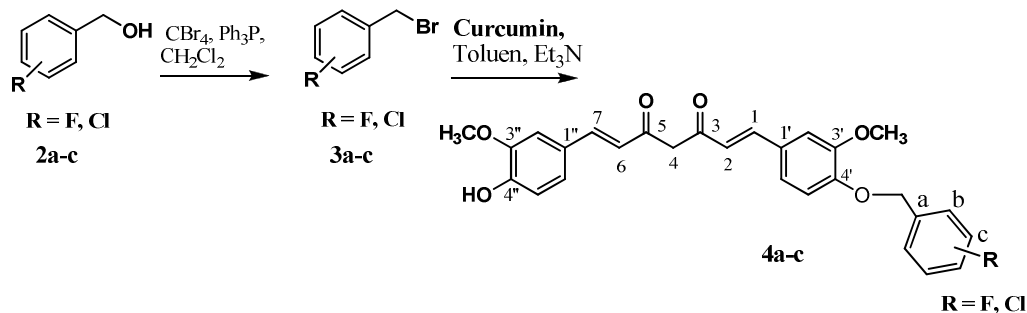
Các nghiên cứu về lâm sàng cho thấy những hạn chế về sinh khả dụng và dược động học của Curcumin đã làm cho hợp chất này có những hạn chế trong việc sử dụng và có liên quan chặt chẽ đến cấu trúc β-dixeton của phân tử curcumin [9, 13]. Vì vậy, đa số các biến đổi hóa học đều giữ nguyên cấu trúc liên hợp này. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng cho thấy nhóm OH của nhân thơm trong cấu trúc của Curcumin đóng vai trò quan trọng đến hoạt tính chống oxy hóa [14].

Để thăm dò tác dụng sinh học của các dẫn xuất curcumin, chúng tôi tiến hành tổng hợp chọn lọc một số dẫn xuất mono este của Curcumin đồng thời tổng hợp một số dẫn xuất di este của curcumin như là các tiền chất (pro-drug).

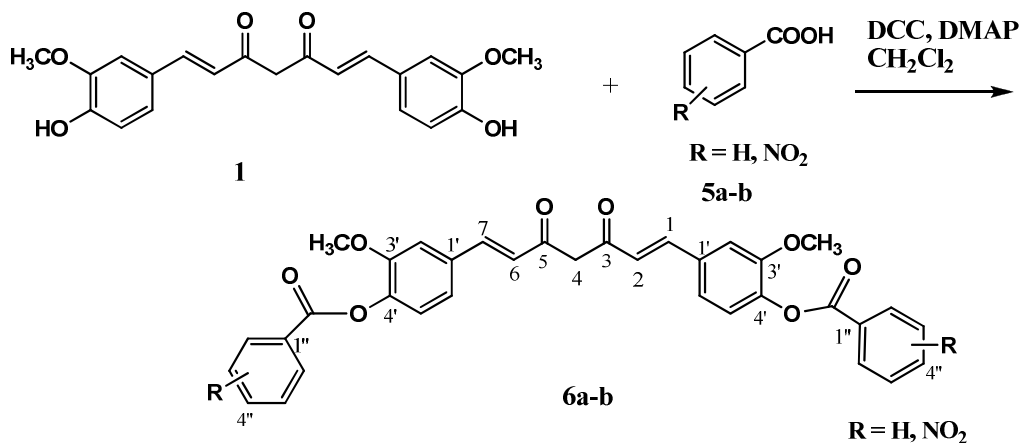
Theo sơ đồ 1, các dẫn xuất mới mono este của curcumin (3a-c) được tổng hợp qua phản ứng đồng thời 2 bước. Trước hết phản ứng của các benzyl ancol khác nhau 2a-c với hỗn hợp CBr<sub>4</sub> và Ph<sub>3</sub>P trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng cho sản phẩm trung gian 3a-c với hiệu suất gần như toàn lượng và được sử dụng luôn cho bước tiếp theo. Chúng tôi cũng đã điều chế 3a-c bằng tác nhân là HBr trong etanol. Tuy nhiên, hiệu suất sản phẩm trung gian thấp. Sản phẩm trung gian

**3a-c** sau đó được phản ứng với curcumin (**1**) với tỷ lệ đương lượng của curcumin và các benzyl ancol (1 : 1) trong dung môi toluen ở nhiệt độ 70 - 80°C trong sự có mặt của trietyl amin cho sản phẩm mono ete của curcumin (**4a-c**) với hiệu suất thu được 45 - 65% cho hai bước phản ứng sau khi tách bằng sắc ký cột trên silica gel

với hệ dung môi *n*-hexan : etyl axetat (95 : 5). Cấu trúc này khẳng định qua sự có mặt của 4 proton thơm của nhân benzyl và 2 proton (O-CH<sub>2</sub>-Ph) có độ dịch chuyển δ 5,18 ppm trên phổ <sup>1</sup>H NMR. Cấu trúc của sản phẩm mono ete còn được khẳng định bởi sự có mặt của một cacbon (-O-CH<sub>2</sub>-Ph) ở 62,4 - 70,4 ppm ở phổ <sup>13</sup>C-NMR.



Các dẫn xuất di este của curcumin (**6a-b**) được tổng hợp theo sơ đồ 2.



Phản ứng của curcumin (**1**) với một số dẫn xuất của axit benzoic (**5a-b**) trong dung môi diclometan ở nhiệt độ phòng với sự có mặt của hệ tác nhân: dicyclohexylcarbodiimide (DCC) và 4-dimetylaminopyridin (DMAP) cho sản phẩm là các di este của Curcumin (**6a-b**) với hiệu suất 85-90% sau khi tách bằng sắc ký cột trên silica gel. Cấu trúc dieste của các sản phẩm được khẳng định rõ qua tín hiệu hấp thụ ở 1736 - 1742 cm<sup>-1</sup> của nhóm COO ở phổ IR và ở 162,5

— 164,7 của cacbon cacboxyl este ở phổ <sup>13</sup>C-NMR.

*Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của đề tài khoa học cấp Trường Đại học Bách khoa Hà Nội.*

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R. Kuttan, P. C. Sudheeran, C. D. Josph. Cancer Lett., 29, 197 (1985).

2. H. P. Ammon, M. A. Wahl. *Planta Med.*, 57, 1 (1991).
3. H. P. T. Ammon, M. I. Anazodo, H. Safayhi, B. N. Dhawan, R. C. Srimal. *Planta Med.*, 58, 26 (1992).
4. G. C. Jagetia, B. B. J. Aggarwal. *Clin. Immunol.*, 27, 19 (2007).
5. A. P. Kumar, B. B. Aggarwal, A. C. Bharti. *Anticancer Res.*, 23, 363 (2003).
6. M. T. Huang, Y. R. Lou, W. Ma. *Cancer Res.*, 54, 5841 (1994).
7. S. Mukherjee Nee Chakraborty, U. Ghosh, N. P. Bhattacharyya, R. K. Bhattacharya, S. Dey, M. Roy. *Mol. Cell Biochem.*, 297, 31 (2007).
8. M. Pesic, J. Z. Markovic, D. Jankovic, S. Kanazir, I. D. Markovic, L. J. Rakic. *Chemother.*, 18, 66 (2006).
9. C. H. Hsu, A. L. Cheng. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 595, 471 (2007).
10. NCI, DCPC, *J. Cell Biochem.* **1996**, 26S, 72.
11. a) S. Mishra, K. Karmodiya, N. Surolia, and Suroliaa. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 289 (2008); b) A. Martinelli, L. A. Rodrigues, P. Cravo. *Experimental Parasitology*, 119, 304 (2008).
12. a) P. Anand, S. G. Thomas, A. B. Kunnumakkara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, B. Sung, S. T. Tharakan, K. Misra, I. K. Priyadarsini, K. N. Rajasekharan, B. B. Aggarwal. *Biochemical Pharmacology*, 76, 1590 (2008); b) B. B. Aggarwal, K. B. Harikumar. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.*, 41, 40 - 59 (2009).
13. a) P. H. Todd. UK Pat. Appl. DE 4026118C2 (1991); b) Y. J. Wang, M. H. Pan, A. L. Cheng, L. Lin, Y. S. Ho, C. Y. Hsieh. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 15, 1867 (1997).
14. M. W. Weber, A. L. Hunsaker, F. S. Abcouwer, M. L. Deck, L. D. Vaderjagt. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 3811 (2005).