

PHÂN TÍCH CẤU TRÚC CỦA HỢP CHẤT 6-(2,3-DIBROMOPROPYL)-5H-INDENO[1,2-c]ISOQUINOLIN-5,11(6H)-DION

Lục Quang Tấn^{1*}, Nguyễn Thị Thu Hòa², Nguyễn Văn Tuyền³

¹Phân hiệu Đại học Thái Nguyên tại tỉnh Lào Cai

²Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương

³Viện Hoá học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

TÓM TẮT

Topoisomerase là enzym xúc tác cho nhiều thay đổi về cấu trúc của DNA, tạo điều kiện cho những quá trình sinh lý quan trọng diễn ra bên trong tế bào như phiên mã, sao mã và phân ly vào nhiễm sắc thể. Do enzym này hoạt động rất mạnh ở các tế bào đang tăng sinh đặc biệt là các tế bào ung thư nên Topoisomerase là những đích hiệu quả trong chống ung thư. Indenoisoquinolin là nhóm chất chống ung thư theo cơ chế ức chế topoisomerase I (top 1). Các indenoisoquinolin như indotecan và indimitecan đã được đưa vào nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II. Các hợp chất này có hoạt tính cao hơn so với thuốc hệ camptothecin nhưng không gây hiệu ứng phụ, đặc biệt bền, không bị thủy phân do đó đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Trong bài báo này chúng tôi trình bày phương pháp tổng hợp và phân tích cấu trúc của hợp chất 6-(2,3-dibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-dion.

Từ khóa: Indenoisoquinolin, hoạt tính gây độc tế bào, topoisomerase I (top 1), ung thư, phân tích cấu trúc.

Ngày nhận bài: 16/11/2018; Ngày hoàn thiện: 06/12/2018; Ngày duyệt đăng: 31/12/2018

STRUCTURAL ANALYSIS OF 6-(2,3-DIBROMOPROPYL)-5H-INDENO[1,2-c]ISOQUINOLINE-5,11(6H)-DIONE

Luc Quang Tan^{1*}, Nguyen Thi Thu Hoa², Nguyen Van Tuyen³

¹Thai Nguyen University – Lao Cai Campus

²National Institute of Drug Quality Control

³Institute of Chemistry – Vietnam Academy of Science and Technology

ABSTRACT

Topoisomerase is a nuclear enzyme which modifies DNA topology by its ability to break and reseal one or both strands in concert, enabling important physiological processes to take place inside cells such as transcription, replication and separation into chromosomes. Because of its powerful properties in proliferating cells, especially cancer cells, Topoisomerase is presumably an effective cancer chemotherapy target. Indenoisoquinolins are classes of anti-cancer agents according to topoisomerase I inhibition mechanism (top 1). Indenoisoquinolins such as Indotecan and Indimitecan have been implemented in Phase II clinical trials. These compounds are more active than camptothecin, but do not cause side effects, are particularly durable, do not suffer from hydrolysis and are therefore of interest to scientists. In this paper, we present the synthesis method and structural analysis of compound 6-(2,3-dibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c] isoquinolin-5,11(6H)-dione.

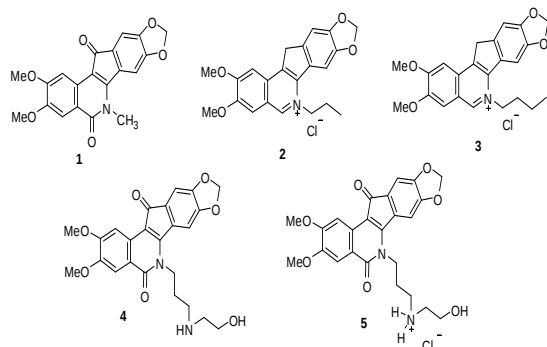
Keywords: Indenoisoquinolin, cytotoxic activity, topoisomerase I (top 1), cancer, structural analysis.

Received: 16/11/2018; Revised: 06/12/2018; Approved: 31/12/2018

* Corresponding author. Email: tanlq@tnu.edu.vn

MỞ ĐẦU

Trong cơ thể sống, enzym topoisomerase xúc tác cho nhiều thay đổi về cấu trúc của DNA, tạo điều kiện cho những quá trình sinh lý quan trọng diễn ra bên trong tế bào như phiên mã, sao mã và phân ly vào nhiễm sắc thể. Topoisomerase là những đích hiệu quả trong chống ung thư do enzym này hoạt động rất mạnh ở các tế bào đang tăng sinh đặc biệt là các tế bào ung thư. Indenoisoquinolin là nhóm chất thể hiện hoạt tính ức chế topoisomerase I (top 1), do hoạt tính giá trị của indenoisoquinoline nên trong thời gian gần đây đã có nhiều công trình nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của indenoisoquinolin và nghiên cứu hoạt tính ức chế topoisomerase I của nó như hợp chất **1**, **2**, **3**, **4**, **5** [1-4]. Tiếp tục hướng nghiên cứu đó, công trình này trình bày kết quả phân tích cấu trúc của hợp chất 6-(2,3-đibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-dion.



Hình 1. Một số indenoisoquinolin đã được nghiên cứu

THỰC NGHIỆM

Phổ cộng hưởng từ proton ^1H -NMR (500 MHz) và cacbon ^{13}C -NMR (125 MHz) được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Avance 500 (Bruker, CHLB Đức) tại Viện Hóa học-Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam. Phổ hồng ngoại IR của các chất nghiên cứu được xác định trên máy Impact 410-Nicolet tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam. Phổ nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (X-ray Crystal) được chụp trên máy Bruker D8-Quest tại khoa Hóa học- Đại học khoa học tự nhiên Hà Nội.

Tổng hợp hợp chất 6-(2,3-đibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-dion (**9**)

Hòa tan hoàn toàn chất **6** (96,68 mg; 0,336 mmol) trong 5 mL CH_2Cl_2 , làm lạnh hỗn hợp phản ứng tới 0°C , bổ sung 0,012 ml H_2O , nhỏ từ từ 0,035 mL Br_2 vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy và duy trì ở nhiệt độ $0-5^\circ\text{C}$ trong 3 giờ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được bổ xung 15 mL NaOH 30%, lắc đều trong vòng 5 phút rồi chiết bằng CH_2Cl_2 , làm khô bằng Na_2SO_4 , quay khô thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi rửa giải hexan/EtOAc (v:v 9:1) thu được sản phẩm **8** (15 mg) với hiệu suất phản ứng 10% và hệ dung môi rửa giải hexan/EtOAc (v:v 7:3) thu được sản phẩm **7** (99,3 mg) với hiệu suất phản ứng 77 %. Hợp chất **8** là chất rắn có màu đỏ tím, có nhiệt độ nóng chảy $150-151^\circ\text{C}$.

Dữ liệu phổ của hợp chất 6-(2,3-đibromopropyl)-5H-indeno[1,2-c]isoquinolin-5,11(6H)-dion (**8**)

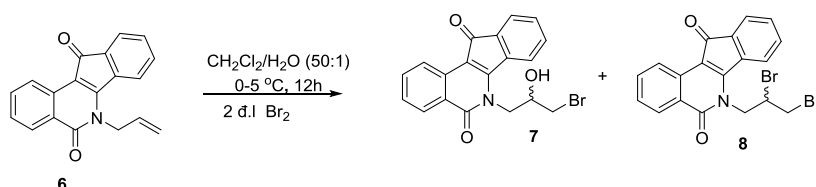
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} ppm: 8,75 (1H, d, $J=8,0$ Hz, H-1); 8,34 (1H, dd, $J=1,0, 8,0$ Hz, H-4); 7,76 (1H, dt, $J=1,0, 8,0$ Hz, H-2); 7,72 (1H, d, $J=7,5$ Hz, H-7); 7,66 (1H, dd, $J=1,0; 7,0$ Hz, H-10); 7,50 (1H, dt, $J=1,0; 8,0$ Hz, H-3); 7,48 (1H, dt, $J=1,0, 7,5$ Hz, H-8); 7,42 (1H, t, $J=7,0$ Hz, H-9); 5,16 (1H, dd, $J=6,0; 14,0$ Hz, H_a-1'); 4,91-4,81 (2H, m, H_a-1' , H-2'); 4,00 (1H, dd, $J=4,5; 11,0$ Hz, H_a-3'); 3,91 (1H, dd, $J=6,0; 11,0$ Hz, H_b-3').

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 & MeOD) δ_{C} ppm: 190,46 (C-11); 163,68 (C-5); 155,12 (C-15); 137,05 (C-16); 134,83 (C-17); 134,57 (C-2); 133,28 (C-8); 132,31 (C-13); 131,09 (C-9); 128,56 (C-4); 127,59 (C-3); 123,76 (C-1); 123,46 (C-14); 123,30 (C-7); 122,82 (C-10); 109,26 (C-12); 49,21 (C-2'); 48,08 (C-1'); 34,81 (C-3').

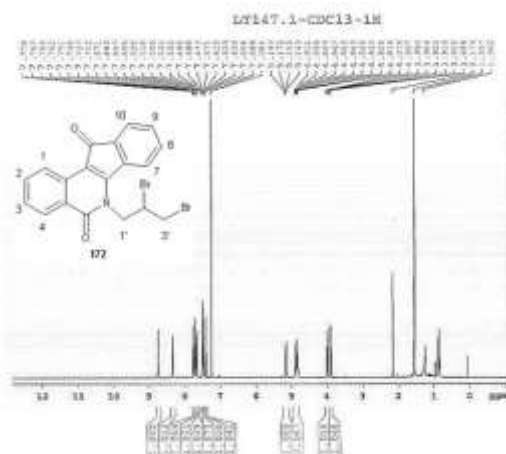
IR (KBr): 3070; 2933; 2850; 1741; 1691; 1660; 1606; 1573; 1546; 1498; 1417; 1377; 1313; 1190; 1068; 960; 978; 748; 713; 696; 526 cm^{-1} .

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

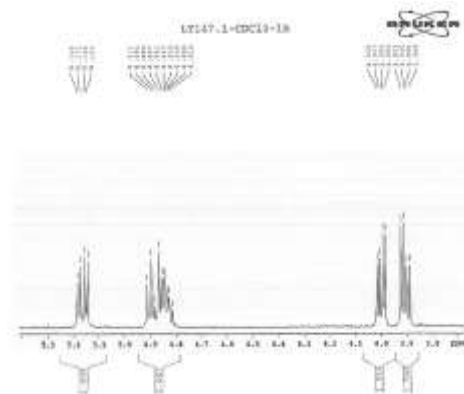
Hợp chất 6-allyl-5*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11(6*H*)-dion (**6**) được thực hiện phản ứng với 2 đương lượng Br₂, trong dung môi CH₂Cl₂/H₂O (v:v 50/1) ở nhiệt độ 0 °C-5 °C. Sau 12 giờ thu được 2 hợp chất 6-(3-brom-2-hydroxypropyl)-5*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11(6*H*)-dion (**7**) và hợp chất 6-(2,3-dibrompropyl)-5*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11(6*H*)-dion (**8**) với hiệu suất tương ứng là 77% và 10%. (sơ đồ dưới).



Hợp chất **8** tổng hợp được dưới dạng tinh thể có màu đỏ tím, có nhiệt độ nóng chảy là 150-151 °C. Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **8** (Hình 3) xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 8 proton khung indenoisoquinolin ở vùng trường thấp và 5 proton mạch nhánh ở vùng trường cao hơn. Tín hiệu cộng hưởng của một proton với hằng số tương tác lớn tại δ_H 5,16 ppm (1H, dd, *J* = 6,0; 14,0 Hz) được quy kết cho proton H_a-1' của nhóm metylen mạch nhánh gắn với nhân indenoisoquinolin, hai tín hiệu doublet doublet cộng hưởng tại δ_H 4,00 ppm (1H, dd, *J* = 4,5; 11,0 Hz) và δ_H 3,91 ppm (1H, dd, *J* = 6,0; 11,0 Hz) với hằng số tương tác lớn được quy kết cho proton H_a-3' và H_b-3', tín hiệu của hai proton H_b-1' và H-2' cộng hưởng chồng lấp tại δ_H 4,91-4,81 (2H, m). Tín hiệu cộng hưởng của 8 proton khung indenoisoquinolin cũng được thấy rõ trên phổ tại các độ chuyển dịch: δ_H 8,75 ppm (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-1), δ_H 8,34 ppm (1H, dd, *J* = 0,5; 8,0 Hz, H-4), δ_H 7,76 ppm (1H, dt, *J* = 1,0; 8,0 Hz, H-2), δ_H 7,72 ppm (1H, d, *J* = 7,5 Hz, H-7), δ_H 7,66 ppm (1H, d, *J* = 1,0; 7,0 Hz, H-10), δ_H 7,50 ppm (1H, dt, *J* = 1,0, 8,0 Hz, H-3), δ_H 7,48 ppm (1H, dt, *J* = 1,0, 7,5 Hz, H-8), δ_H 7,42 ppm (1H, t, *J* = 7,0 Hz, H-9).



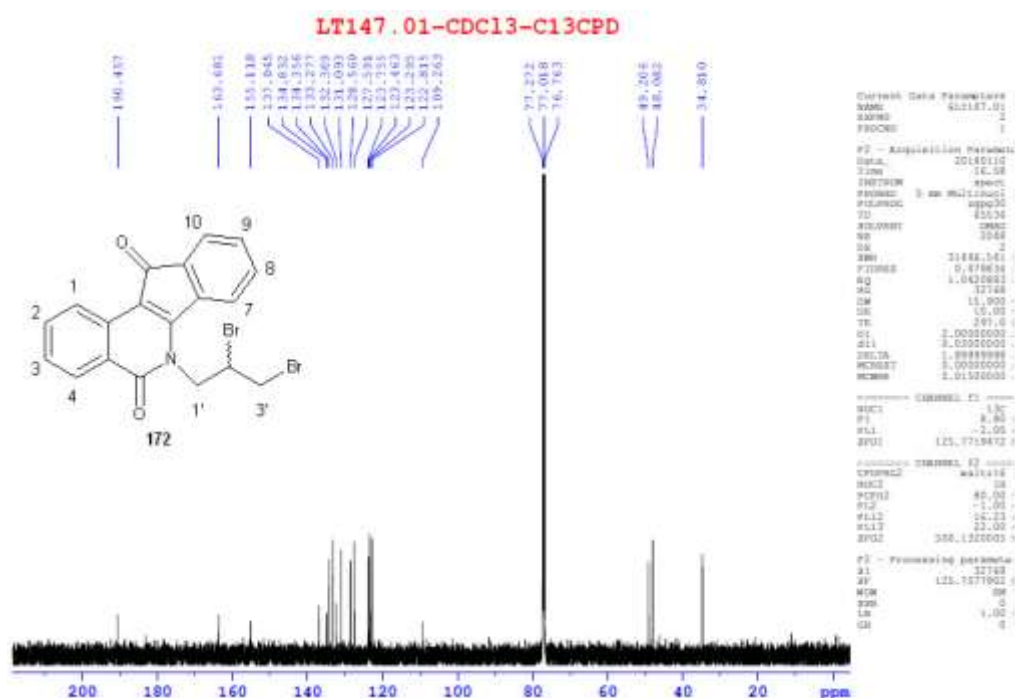
Hình 3. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **8**



Hình 2. Phổ ¹H-NMR giãn rộng của hợp chất **8**

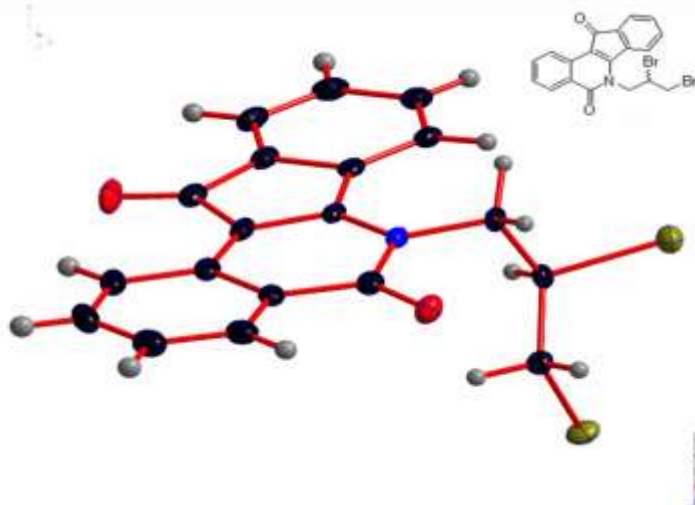
Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **8** xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 19 nguyên tử cacbon. Trong đó tín hiệu của nhóm carbonyl xeton (C-11) cộng hưởng tại 190,46 ppm. Nhóm carbonyl amit (C-5) cộng hưởng tại 163,68 ppm. Tín hiệu cộng hưởng của cacbon tại δ_C 49,21 ppm được quy kết cho cacbon của nhóm (Br)CH (C-2'), tín hiệu của cacbon nhóm CH₂ nối với nhân indenoisoquinolin cộng hưởng tại δ_C 48,08 ppm (C-1') cùng tín hiệu cộng hưởng tại δ_C 34,81

ppm (C-3') được quy kết cho cacbon của nhóm $(\text{Br})\text{CH}_2$. Qua các dữ kiện vừa phân tích cùng các dữ liệu phổ chi tiết ở trên cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **8**.



Hình 3. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **8**

Ngoài ra cấu trúc của hợp chất **8** còn được khẳng định bởi phương pháp nhiễu xạ tia X tinh thể (X-ray crystal). Các số liệu ghi, chụp (data collection) cùng các dữ liệu tính toán và tối ưu hóa (data solution & refinement) đã chỉ ra rằng hợp chất **8** có công thức phân tử là $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{NO}_2$, khối lượng phân tử là 447.12, trong phân tử có hai nguyên tử brom xuất hiện với độ dài liên kết $\text{Br}^{(2)} - \text{C}^{(2)}$ là $1,954 \text{ \AA}$, $\text{Br}^{(1)} - \text{C}^{(1)}$ là $1,945 \text{ \AA}$ đặc trưng cho liên kết C-Br dẫn xuất halogen, cùng các góc liên kết $\text{C}^{(3)} - \text{C}^{(2)} - \text{Br}^{(2)}$ là $105,9^\circ$, $\text{C}^{(1)} - \text{C}^{(2)} - \text{Br}^{(2)}$ là $110,06^\circ$, $\text{C}^{(1)} - \text{C}^{(2)} - \text{C}^{(3)}$ là $113,7^\circ$, $\text{C}^{(2)} - \text{C}^{(1)} - \text{Br}^{(1)}$ cho thấy Cacbon $\text{C}^{(1)}$, $\text{C}^{(2)}$, $\text{C}^{(3)}$ đều là Cacbon lai hóa sp^3 . Từ các dữ liệu phổ IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, X-ray đơn tinh thể cho phép khẳng định cấu trúc của hợp chất **8**.



Hình 4. Mô hình cấu trúc X-ray đơn tinh thể của hợp chất **8**

KẾT LUẬN

Đi từ 6-allyl-5*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11(6*H*)-đion thông qua các phản ứng hóa học chúng tôi đã tổng hợp thành công hợp chất 6-(2,3-đibrompropyl)-5*H*-indeno[1,2-*c*]isoquinolin-5,11(6*H*)-đion. Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại. Đây là kết quả có ý nghĩa cho việc nghiên cứu tổng hợp và phân tích các hợp chất hóa học có hoạt tính chống ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daniel E. Beck, Keli Agama, Christophe Marchand, Adel Chergui, Yves Pommier, and Mark Cushman (2014), "Synthesis and Biological Evaluation of New Carbohydrate-Substituted Indenoisoquinoline Topoisomerase I Inhibitors and Improved Syntheses of the Experimental Anticancer Agents Indotecan (LMP400) and Indimitecan (LMP776)", *J. Med. Chem.*, 57, 1495–1512.
2. Gang Ahn, Amelie Lansiaux, Jean-Francois Goossens, Christian Bailly, Brigitte Baldeyrou, Nadege Schifano-Faux, Pierre Grandclaudon, Axel Couture, Adina Ryckebusch (2010), "Indeno[1,2-*c*]isoquinoline-5,11-diones conjugated to amino acids: Synthesis, cytotoxicity, DNA interaction, and topoisomerase II inhibition properties". *Bioorganic & Medicinal*, 18, 8119-8133.
3. Mathukaman Nagarajan, Andrew Morrell, Brian C. Fort, Marantha Rae Meckley, Smitha Antony, Glenda Kohlhausen, Yves Pommier and Mark Cushman (2004), "Synthesis and Anticancer Activity of Simplified indenoisoquinoline Topoisomerase I inhibitors Lacking Substituents on the Aromatic Rings", *J. Med. Chem.*, 47, 5651-5661.
4. Lục Quang Tấn, Đặng Thị Tuyết Anh, Nguyễn Văn Tuyển (2013), "Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất của Indenoisoquinoline có hoạt tính chống ung thư", *Tạp chí Hóa học*, T51(2AB), Tr 534-537.

