

# Tổng hợp và thử hoạt tính kháng acetylcholinesterase của một số dẫn chất (Z)-2-arylmethyliden-benzofuran-3(2H)-on

Trần Kiên<sup>1</sup>, Trần Thành Đạo<sup>1</sup>

Võ Phùng Nguyên<sup>2</sup>, Huỳnh Thị Ngọc Phương<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Bộ môn Hóa Dược - Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

<sup>2</sup> Bộ môn Dược Lý - Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

## Summary

In the study, a series of 9 (Z)-2-arylmethylidenebenzofuran-3(2H)-on derivatives (aurone derivatives) were prepared and evaluated AChE inhibitory activity in vitro by Ellman assay. The obtained result has helped to establish the relationship between the structure and the activity, which emphasized the role of benzofuranone, heteroatom in B cycle and benzyl moiety. Besides, two compounds **4bP** ( $IC_{50} = 40$  nM) and **4cP** ( $IC_{50} = 50$  nM) were discovered as the potential AChE inhibitors for developing new drug in the future.

**Keywords:** Benzofuran-3(2H)-on, chalcone, AFO reaction, acetylcholinesterase, docking.

## Đặt vấn đề

Bệnh Alzheimer (AD) – một dạng của chứng mất trí nhớ - đang trở thành một mối đe dọa thực sự đối với chất lượng cuộc sống người cao tuổi. Theo nghiên cứu trên thế giới về Alzheimer, trên toàn thế giới khoảng nửa tỷ người bị AD vào năm 2018 và số bệnh nhân sẽ tăng gần gấp 3 vào năm 2050<sup>[1]</sup>. Số lượng thuốc điều trị Alzheimer không nhiều, trong đó, các chất ức chế acetylcholinesterase (AChEI) là nhóm thuốc quan trọng trong điều trị căn bệnh này. Trong họ flavonoid, nhóm (Z)-2-arylmethylidene-benzofuran -3 (2H)-on (dẫn xuất auron) được xem là cấu trúc hứa hẹn để phát triển các AChEI mới<sup>[2, 3]</sup>. Nhằm sàng lọc các chất có tiềm năng điều trị AD, trong nghiên cứu này một số auron dị vòng được tổng hợp từ các chalcon. Hoạt tính kháng acetylcholinesterase (AChE) của các chất được đánh giá bằng phương pháp Ellman. Tương tác phân tử giữa các chất có hoạt tính và enzym được khảo sát bằng phương pháp *docking* trên enzym Tc-AChE.

Chịu trách nhiệm: Huỳnh Thị Ngọc Phương

Email: ngocphuonghuynhthi@gmail.com

Ngày nhận: 27/11/2020

Ngày phản biện: 22/12/2020

Ngày duyệt bài: 22/01/2021

## Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

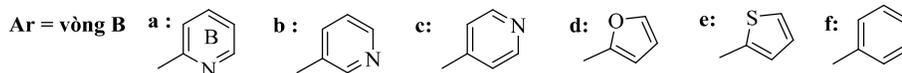
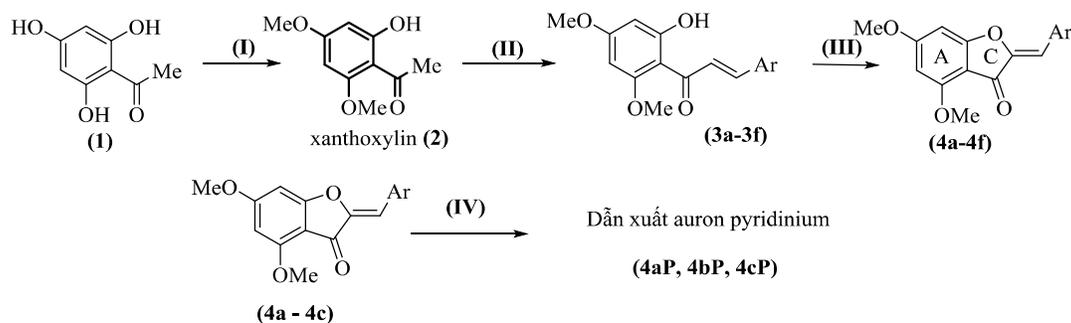
### Nguyên liệu

Tất cả nguyên liệu tổng hợp được mua từ các công ty Merck, Sigma Aldrich, Fisher chemical. Xác định nhiệt độ nóng chảy trên máy Gallenkamp No 899339 với nhiệt kế không hiệu chỉnh. Phổ *IR* được đo trên máy Equinox 55. Phổ *UV* được đo trên UV-2010 Hitachi. Phổ <sup>1</sup>H-NMR ghi bằng máy Bruker BioSpin GmbH 500MHz. Phổ khối được đo trên máy LC/MS-8080 Shimadzu.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Tổng hợp hóa học

Xanthoxylin (**2**) có được bằng sự methyl hóa 2', 4', 6'-trihydroxy acetophenon (**1**). Các dẫn chất chalcon (**3a-3f**) được tổng hợp bằng phương pháp ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa các aldehyd dị vòng thích hợp và xanthoxylin trong methanol/KOH<sup>[4]</sup>. Các dẫn chất (Z)-2-arylmethylidenebenzofuran-3(2H)-on có được hoặc bằng sự đóng vòng oxy hóa với CuBr<sub>2</sub>/DMSO (phương pháp 1)<sup>[5]</sup> hoặc bằng phản ứng Algar-Flynn-Oyamada (AFO) sử dụng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/KOH ở nhiệt độ phòng (phương pháp 2)<sup>[6]</sup>.



(I)  $\text{Me}_2\text{SO}_4 / \text{CaCO}_3 / \text{acetone} / 40 - 45 \text{ }^\circ\text{C}$

(II) :  $\text{OHC-Ar} / \text{KOH} / \text{EtOH} / \text{nhiệt độ phòng}$

(III): Phương pháp 1:  $\text{CuBr}_2 / \text{DMSO} / \text{đun hồi lưu}$   
 Phương pháp 2 :  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{KOH} / \text{nhiệt độ phòng}$

(IV) :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl} / \text{acetonitril} / \text{đun hồi lưu}$

**Hình 1.** Con đường tổng hợp các dẫn chất (Z)-2-arylmethylidenebenzofuran-3(2H)-on

### Thử nghiệm hoạt tính kháng acetylcholinesterase in vitro

Thực hiện theo phương pháp Ellman với chất chuẩn đối chiếu là galanthamin hydrobromid.

### Nghiên cứu docking

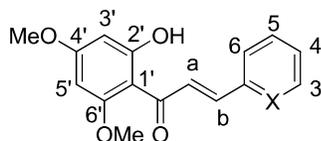
Thực hiện trên cấu trúc 1DX6 đồng kết tinh

với galantamin được tải về từ ngân hàng dữ liệu protein.

### Kết quả và bàn luận

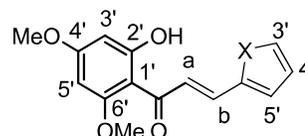
#### Tổng hợp hóa học

#### Tổng hợp các dẫn chất chalcon 3a-3f



(E)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ) (**3a**):  
 Hiệu suất: 73%; bột màu cam, m.p. 111 – 112  $^\circ\text{C}$ . **UV** ( $\lambda_{\text{max}}$  nm, MeOH): 339. **IR** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ , KBr): 3123 (O-H); 1626 (C=O); 1583-1564 (C=C); 1121-1027 (C-O).  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 13,17 (s, 1H, -OH); 8,67-8,68 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 8,08 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ,  $J_{ab} = 15,5 \text{ Hz}$ ); 7,87 (dt, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{56} = J_{54} = 7,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{53} = 2 \text{ Hz}$ ); 7,74 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{65} = 8\text{Hz}$ ); 7,41 (ddd, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J_{43} = 5 \text{ Hz}$ ,  $J_{45} = 7,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{46} = 1\text{Hz}$ ); 6,17 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5:3'} = 2,5 \text{ Hz}$ ); 6,14 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $J_{3:5'} = 2,5 \text{ Hz}$ ); 3,87 (s, 3H, 6'-OMe); 3,83 (s, 3H, 4'-OMe).

(E)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(pyridin-3-yl)prop-2-en-1-one ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ) (**3b**):  
 Hiệu suất: 83%; tinh thể hình kim, màu vàng, m.p. 156 – 157  $^\circ\text{C}$ . **UV** ( $\lambda_{\text{max}}$  nm, MeOH): 338.



**IR** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ , KBr): 1625 (C=O); 1571 (C=C); 1227 – 1112 (C-O).  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 14,17 (s, 1H, -OH); 8,87 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 8,62 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,97 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ,  $J_{ab} = 15,5 \text{ Hz}$ ); 7,89 (d, 1H,  $\text{H}_6$ ,  $J_{65} = 7,5 \text{ Hz}$ ); 7,74 (d, 1H,  $\text{H}_b$ ,  $J_{ba} = 15,5 \text{ Hz}$ ); 7,36 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{54} = 5 \text{ Hz}$ ,  $J_{56} = 7,5 \text{ Hz}$ ); 6,13 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J_{5:3'} = 2,5 \text{ Hz}$ ); 5,59 (d, 1H,  $\text{H}_3$ ,  $J_{3:5'} = 2 \text{ Hz}$ ); 3,87 (s, 3H, 6'-OMe); 3,83 (s, 3H, 4'-OMe).

(E)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(pyridin-4-yl)prop-2-en-1-one ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ) (**3c**):  
 Hiệu suất: 76%; bột màu vàng, m.p. 165 – 166  $^\circ\text{C}$ . **UV** ( $\lambda_{\text{max}}$  nm, MeOH): 365. **IR** ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ , KBr): 1632 (C=O); 1590 (C=C); 1219 – 1113 (C-O).  **$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 13,17 (s, 1H, -OH); 8,64 (d, 2H,  $\text{H}_3$ - $\text{H}_5$ ,  $J_{32} = J_{56} = 6 \text{ Hz}$ ); 7,89 (d, 1H,  $\text{H}_a$ ,  $J_{ab} = 15,5 \text{ Hz}$ );

7,66 (d, 2H, H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub>, J<sub>23</sub> = J<sub>65</sub> = 6 Hz); 7,54 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J<sub>ba</sub> = 15,5 Hz); 6,17 (d, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'3'</sub> = 2 Hz); 6,14 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'5'</sub> = 2 Hz); 3,90 (s, 3H, 6'-OMe); 3,83 (s, 3H, 4'-OMe).

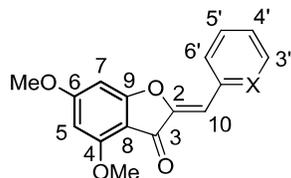
(*E*)-3-(furan-2-yl)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (**3d**): Hiệu suất: 81%; tinh thể hình kim, vàng nâu, m.p. 102 – 103 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 364. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 3126 (O-H hydrogen bridge); 1626 (C=O); 1587-1543 (C=C); 1225-1111 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 14,38 (s, 1H, -OH); 7,79 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J<sub>ba</sub> = 15,5 Hz); 7,58 (d, 1H, H<sub>a</sub>, J<sub>ab</sub> = 15,5 Hz); 7,51 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>34</sub> = 1 Hz); 6,67 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>54</sub> = 3,5 Hz); 6,10 (d, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'3'</sub> = 2,5 Hz); 5,95 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'5'</sub> = 2,5 Hz); 3,91 (s, 3H, 6'-OMe); 3,83 (s, 3H, 4'-OMe).

(*E*)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S (**3e**): Hiệu suất: 86%; tinh thể hình kim, màu vàng, m.p. 123 – 124 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 364. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1618 (C=O); 1590-1481 (C=C); 1239-1110 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):

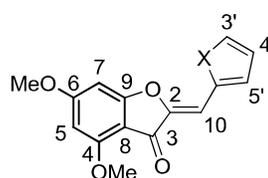
δ (ppm) 14,33 (s, 1H, -OH); 7,92 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J<sub>ba</sub> = 15 Hz); 7,74 (d, 1H, H<sub>a</sub>, J<sub>ab</sub> = 15,5 Hz); 7,38 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>34</sub> = 5,5 Hz); 7,30 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>54</sub> = 3,5 Hz); 6,10 (d, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'3'</sub> = 2,5 Hz); 5,95 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'5'</sub> = 2,5 Hz); 3,91 (s, 3H, 6'-OMe); 3,83 (s, 3H, 4'-OMe).

(*E*)-1-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (**3f**): Hiệu suất: 81%; tinh thể hình kim, màu vàng, m.p. 89 – 90 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 368. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 3121 (O-H H hydrogen bridge); 1630 (C=O); 1585-1492 (C=C); 1218-1112 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 14,29 (s, 1H, -OH); 7,90 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J = 15,5 Hz); 7,78 (d, 1H, H<sub>a</sub>, J = 15,5 Hz); 7,97 (d, 1H, H<sub>a</sub>, J<sub>ab</sub> = 15,5 Hz); 7,89 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>65</sub> = 7,5 Hz); 7,74 (d, 1H, H<sub>b</sub>, J<sub>ba</sub> = 15,5 Hz); 7,61 (d, 2H, H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub>, J<sub>23</sub> = J<sub>65</sub> = 7,5 Hz, J<sub>24</sub> = J<sub>64</sub> = 1,5 Hz); 7,43-7,38 (m, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>); 6,11 (d, 1H, H<sub>5'</sub>, J<sub>5'3'</sub> = 2,5 Hz); 5,96 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'5'</sub> = 2,5 Hz); 3,92 (s, 3H, 6'-OMe); 3,84 (s, 3H, 4'-OMe).

**Tổng hợp các dẫn chất (Z) - 2 - aryl methylidene benzofuran - 3 (2H) - one (4a -4f)**



(*Z*)-4,6-dimethoxy-2-(pyridin-2-ylmethylidene)benzofuran-3(2H)-one (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) - (**4a**): Hiệu suất: 53% (phương pháp 1); 25% (phương pháp 2); tinh thể màu cam tối, m.p. 186 – 187 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 360, 311. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1691 (C=O); 1662-1586 (C=C); 1249-1084 (C-O); 1054-1038 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO, 500 MHz): δ (ppm) 8,68 (d, 1H, H<sub>3'</sub>, J<sub>3'4'</sub> = 3,5 Hz); 8,09 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6'5'</sub> = 7,5 Hz); 7,91 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 7,38 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 6,71 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>75</sub> = 3,5 Hz); 6,61 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,37 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 3 Hz); 3,92 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO, 125 MHz): δ (ppm) 179,0 (C3); 169,4 (C6); 168,6 (C4); 159,1 (C9); 151,4 (C2); 150,1 (C3'); 148,7 (C1'); 136,8 (C5'); 125,7 (C6'); 123,4 (C4'); 108,9 (C10); 103,6 (C8); 94,6 (C5); 90,1 (C7); 56,6 (4-OMe);



56,3 (6-OMe), **ESI** m/z 284,09 [M+H]<sup>+</sup>.

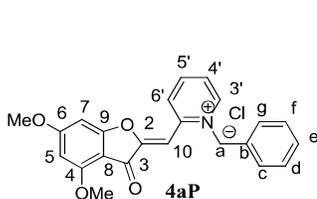
(*Z*)-4,6-dimethoxy-2-(pyridine-3-ylmethylidene)benzofuran-3(2H)-one (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) - (**4b**): Hiệu suất: 38% (phương pháp 2); tinh thể hình kim, màu vàng, m.p. 182 – 183 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 359; 307. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1703 (C=O); 1670-1601 (C=C); 1252-1157 (C-O); 1094-1026 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 9,04 (d, 1H, H<sub>2</sub>, J<sub>2'6'</sub> = 1,5 Hz); 8,57 (dd, 1H, H<sub>4'</sub>, J<sub>4'5'</sub> = 5 Hz, J<sub>4'6'</sub> = 1,25 Hz); 8,31 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7,50 (m, 1H, H<sub>5'</sub>); 6,75 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,72 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>75</sub> = 2 Hz); 6,35 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 1,5 Hz); 3,92 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) 178,6 (C3); 169,2 (C6); 168,3 (C4); 159,0 (C9); 151,4 (C2); 149,6 (C2'); 148,5 (C4'); 137,1 (C1'); 128,4 (C6'); 123,9 (C5'); 105,8 (C10);

103,8 (C8); 94,5 (C5); 90,1 (C7); 56,5 (4-OMe); 56,2 (6-OMe), **ESI** m/z 284,08 [M+H]<sup>+</sup>.

(Z)-4,6-dimethoxy-2-(pyridine-4-ylmethyl) benzofuran-3(2H)-on (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) - (**4c**): Hiệu suất: 82% (phương pháp 1); bột màu vàng, m.p. 223 – 224 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 356; 291. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1706 (C=O); 1622-1590 (C=C); 1236-1162 (C-O); 1093-1035 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 8,67 (d, 2H, H<sub>3</sub>-H<sub>5</sub>, J<sub>3'2'</sub> = J<sub>5'6'</sub> = 4,5 Hz); 7,81 (d, 2H, H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub>, J<sub>6'5'</sub> = J<sub>2'3'</sub> = 6 Hz); 6,73 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J = 1,5 Hz); 6,69 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,37 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 1,5 Hz); 3,93 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) 178,7 (C3); 169,4 (C6); 168,4 (C4); 159,2 (C9); 150,2 (C3'-C5'); 149,8 (C2); 139,3 (C1'); 124,2 (C2'-C6'); 106,1 (C10); 103,6 (C8); 94,7 (C5); 90,2 (C7); 56,6 (4-OMe); 56,2 (6-OMe), **ESI** m/z 284,09 [M+H]<sup>+</sup>.

(Z) - 2 - (furan - 2 - ylmethylen) - 4,6 - dimethoxybenzofuran-3(2H)-on (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>) - (**4d**): Hiệu suất: 56% (phương pháp 2); bột màu vàng, m.p. 156 – 157 °C (kèm phân hủy). **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 390. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1697 (C=O); 1652-1598 (C=C); 1251-1158 (C-O); 1098-1022 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 7,93 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7,08 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>3'4'</sub> = 3,5 Hz); 6,72 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 6,66 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>75</sub> = 1 Hz); 6,64 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,32 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 1 Hz); 3,90 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) 178,4 (C3); 168,8 (C6); 167,9 (C4); 158,8 (C9); 148,1 (C1'); 145,9 (C3'); 145,2 (C2); 116,4 (C5'); 113,1 (C4'); 104,2 (C8); 98,2 (C10); 94,3 (C5); 89,9 (C7); 56,4 (4-OMe); 56,1 (6-OMe), **ESI** m/z 273,08 [M+H]<sup>+</sup>.

(Z)-4,6-dimethoxy-2-(thiophen-2-ylmethylene)

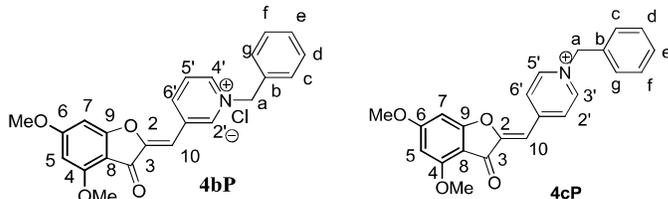


(Z)-1-benzyl-2-((4,6-dimethoxy-3-oxobenzofuran-2(3H)-ylidene)methyl)pyridinium (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>) - (**4aP**): Hiệu suất: 22%; bột màu vàng, m.p. 144 – 145 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 297. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1698 (C=O); 1621-1586 (C=C); 1251-1158

benzofuran-3(2H)-on (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S) - (**4e**): Hiệu suất: 45% (phương pháp 2); bột màu vàng, m.p. 188 – 189 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 393. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1693 (C=O); 1648-1591 (C=C); 1288-1155 (C-O); 1098-1034 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 7,86 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>5'4'</sub> = 5 Hz); 7,64 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>3'4'</sub> = 3,5 Hz); 7,20 (dd, 1H, H<sub>4</sub>, J<sub>4'5'</sub> = 5 Hz, J<sub>4'3'</sub> = 3,5 Hz); 7,09 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,62 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>75</sub> = 2Hz); 6,32 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 2 Hz); 3,91 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) 178,2 (C3); 168,8 (C6); 167,7 (C4); 158,8 (C9); 145,4 (C2); 134,9 (C1'); 133,1 (C3'); 131,8 (C5'); 128,0 (C4'); 104,6 (C8); 104,1 (C10); 94,4 (C5); 89,9 (C7); 56,5 (4-OMe); 56,1 (6-OMe), **ESI** m/z 289,05 [M+H]<sup>+</sup>.

(Z)-2-benzyliden-4,6-dimethoxybenzofuran-3(2H)-on (C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>) - (**4f**): Hiệu suất: 52% (phương pháp 2); tinh thể hình kim, màu vàng, m.p. 156 – 157 °C. **UV** (λ<sub>max</sub> nm, MeOH): 368. **IR** (ν cm<sup>-1</sup>, KBr): 1696 (C=O); 1657-1590 (C=C); 1249-1155 (C-O); 1097-1039 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 7,93 (d, 1H, H<sub>2</sub>-H<sub>6</sub>, J<sub>2'3'</sub> = J<sub>6'5'</sub> = 7,5 Hz); 7,49 (t, 1H, H<sub>3</sub> - H<sub>5</sub>, J<sub>3'2'</sub> = J<sub>3'4'</sub> = J<sub>5'6'</sub> = J<sub>5'4'</sub> = 7,5 Hz); 7,43 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 6,73 (d, 1H, H<sub>7</sub>, J<sub>75</sub> = 2 Hz); 6,72 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,36 (d, 1H, H<sub>5</sub>, J<sub>57</sub> = 1,5 Hz); 3,92 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), **<sup>13</sup>C-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) 178,9 (C3); 169,0 (C6); 168,3 (C4); 158,9 (C9); 147,3 (C2); 132,1 (C1'); 130,8 (C2'-C6'); 129,5 (C4); 128,9 (C3'-C5'); 109,4 (C10); 103,9 (C8); 94,4 (C5); 89,9 (C7); 56,5 (4-OMe); 56,1 (6-OMe), **ESI** m/z 283,09 [M+H]<sup>+</sup>.

**Tổng hợp dẫn chất pyridinium của (pyridinylmethylene) benzofuran-3 (2H) -on (4aP, 4bP, 4cP)**



(C-O); 1086-1033 (C-O). **<sup>1</sup>H-NMR** (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) 9,42 (d, 1H, H<sub>3</sub>, J<sub>3'4'</sub> = 5,5 Hz); 8,76-8,61 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 8,60 (d, 1H, H<sub>6</sub>, J<sub>6'5'</sub> = 8 Hz); 8,20 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7,40-7,26 (m, 5H, H<sub>benzyl ring</sub>); 6,90 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,65 (d, 1H, H<sub>7</sub>,

$J_{75} = 1,5 \text{ Hz}$ ); 6,42 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J_{57} = 1,5 \text{ Hz}$ ); 6,16 (s, 2H,  $H_a$ ); 3,92 (s, 6H, 4-OCH<sub>3</sub> & 6-O-CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$  (ppm) 177,3 (C3); 170,1 (C6); 168,2 (C4); 159,7 (C9); 152,6 (C2); 147,4 (C3'); 147,0 (C1'); 145,8 (C5'); 133,7, 129,1, 128,8, 127,4 (*C*<sub>benzyl ring</sub>); 130,5 (C6'); 127,2 (C4'); 102,9 (C8); 96,9 (C10); 95,1 (C5); 90,8 (C7); 61,01 (*C*<sub>a</sub>); 56,8 (4-OMe); 56,5 (6-OMe), ESI *m/z* 374,13 (*M*<sup>+</sup>).

(*Z*)-1-benzyl-3-((4,6-dimethoxy-3-oxobenzofuran-2(3*H*)-yliden) methyl) pyridinium - (**4bP**): Hiệu suất: 46%; tinh thể hình khối, màu cam, m.p. 203 – 204 °C. UV ( $\lambda_{\text{max}}$  nm, MeOH): 364 ; 293. IR ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>, KBr): 1696 (C=O); 1665-1587 (C=C); 1262-1162 (C-O); 1091-1034 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 9,59 (s, 1H,  $H_2$ ); 9,23 (d, 1H,  $H_4$ ,  $J_{4'5'} = 6 \text{ Hz}$ ); 9,00 (d, 1H,  $H_6$ ,  $J_{6'5'} = 8 \text{ Hz}$ ); 8,26 (dd, 1H,  $H_5$ ,  $J_{5'6'} = 8,25 \text{ Hz}$ ,  $J_{5'4'} = 6,25 \text{ Hz}$ ); 7,64-7,46 (m, 5H, *H*<sub>benzyl ring</sub>); 6,91 (s, 1H,  $H_{10}$ ); 6,43 (d, 1H,  $H_7$ ,  $J_{75} = 2 \text{ Hz}$ ); 6,42 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J_{57} = 2 \text{ Hz}$ ); 5,96 (s, 2H,  $H_a$ ); 3,95 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$  (ppm) 178,1 (C3); 169,7 (C6); 168,2 (C4); 159,4 (C9); 150,4 (C2); 145,3 (C2'); 145,1 (C4'); 143,6 (C6'); 133,8 (C1'); 133,1, 129,5, 129,2, 129,2 (*C*<sub>benzyl ring</sub>); 128,5 (C5'); 103,4 (C8); 101,6 (C10); 94,8 (C5); 90,4 (C7); 63,7 (*C*<sub>a</sub>); 56,7 (4-OMe); 56,4 (6-OMe), ESI *m/z* 374,14 (*M*<sup>+</sup>).

(*Z*)-1-benzyl-4-((4,6-dimethoxy-3-oxobenzofuran-2(3*H*)-yliden) methyl) pyridinium

- (**4cP**): Hiệu suất: 41%; tinh thể hình kim, màu cam, m.p. 188 – 189 °C. UV ( $\lambda_{\text{max}}$  nm, MeOH): 384; 304. IR ( $\nu$  cm<sup>-1</sup>, KBr): 1708 (C=O); 1636-1580 (C=C); 1250-1137 (C-O); 1087-1035 (C-O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm) 9,25 (d, 2H,  $H_3$ - $H_5$ ,  $J_{3'2'} = J_{5'6'} = 3,5 \text{ Hz}$ ); 8,45 (d, 2H,  $H_2$ - $H_6$ ,  $J_{6'5'} = J_{2'3'} = 3,5 \text{ Hz}$ ); 7,56-7,41 (m, 5 H, *H*<sub>benzyl ring</sub>); 6,89 (s, 1H,  $H_{10}$ ); 6,70 (d, 1H,  $H_7$ ,  $J = 2 \text{ Hz}$ ); 6,41 (d, 1H,  $H_5$ ,  $J_{57} = 1,5 \text{ Hz}$ ); 5,87 (s, 2H,  $H_a$ ); 3,93 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 6-O-CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz):  $\delta$  (ppm) 178,2 (C3); 170,0 (C6); 168,3 (C4); 159,7 (C9); 152,9 (C1'); 148,7 (C2); 144,7 (C3'-C5'); 134,4, 129,3, 129,2, 128,7 (*H*<sub>benzyl ring</sub>); 127,8 (C2'-C6'); 103,2 (C8); 102,4 (C10); 95,1 (C5); 90,8 (C7); 62,7 ( $H_a$ ); 56,8 (4-OMe); 56,5 (6-OMe), ESI *m/z* 374,14 (*M*<sup>+</sup>).

#### Nhận xét

Hợp chất (**4a**) và (**4c**) được tổng hợp bằng phương pháp 1; trong khi (**4b**) (**4d**) (**4e**) (**4f**) được tổng hợp bằng phương pháp 2. Đường như vòng B càng giàu điện tử thì sự đóng vòng bằng CuBr<sub>2</sub>/DMSO càng khó và sự đóng vòng bằng H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/KOH (phản ứng AFO) càng dễ dàng và ngược lại.

Phản ứng gắn nhóm benzyl lên các auron chứa nhân pyridin đòi hỏi thời gian dài (24 – 48 h) do sự cản trở không gian của nhân benzofuranon.

Hoạt tính ức chế acetylcholinesterase *in vitro*

**Bảng 1.** Phần trăm ức chế AChE của các hợp chất tổng hợp

	Nồng độ ( $\mu\text{M}$ ) – (% ức chế AChE)						
	12,5	18,75	25	37,5	50	75	150
<b>4a</b>		13%		13%		14%	16%
<b>4b</b>		6%		4%		17%	20%
<b>4c</b>	6%		11%		13%		
<b>4d</b>		0%		8%		3%	21%
<b>4e</b>	0%		0%		1%		
<b>4f</b>	0%		0%				

Kết quả thử nghiệm cho thấy có sự khác biệt trong hoạt tính kháng acetylcholinesterase giữa các nhóm auron. Đường như các auron có vòng B là dị vòng thơm (**4a-4d**) có hoạt tính

mạnh hơn hợp chất với vòng B là phenyl (**4f**).

Do độ tan kém, nồng độ thử nghiệm thấp của các chất **4a-4f**, chỉ có các auron muối pyridinium được xác định giá trị IC<sub>50</sub>.

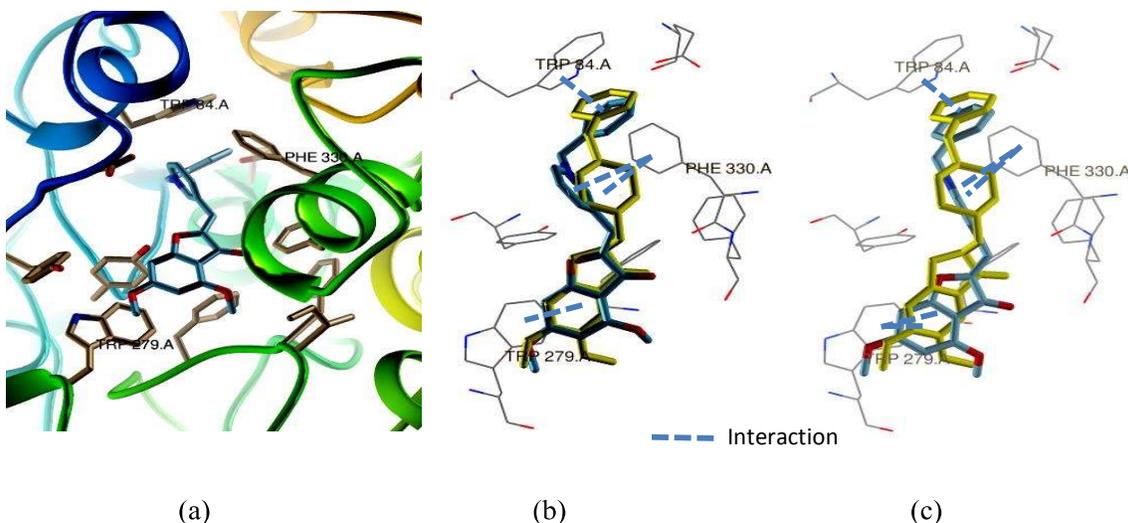
**Bảng 2.**  $IC_{50}$  các dẫn chất pyridinium và galanthamin (GNT)

Hợp chất	Phương trình hồi quy						$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
	$a_1$	$b_1$	$R^2$	$a_2$	$b_2$	$R^2$	
<b>4aP</b>	0,492	-0,020	0,989	0,483	-0,158	0,971	24,7754 $\pm$ 1,7840
<b>4bP</b>	0,559	1,287	0,971	0,542	0,125	0,988	0,0403 $\pm$ 0,0013
<b>4cP</b>	0,579	1,261	0,993	0,563	1,229	0,995	0,0496 $\pm$ 0,0012
GNT	0,367	0,323	0,995	0,348	0,346	0,998	3,2578 $\pm$ 0,5602

Ba dẫn chất pyridinium (**4aP**, **4bP**, **4cP**) thể hiện hoạt tính ức chế AChE tốt (bảng 2). Đặc biệt, **4bP** và **4cP** là hai hợp chất ức chế AChE mạnh với giá trị  $IC_{50}$  lần lượt 0,040  $\mu M$  và

0,05  $\mu M$ , (gấp 65 - 80 lần so với galanthamin). Rõ ràng nhóm benzyl trong cấu trúc đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính ức chế AChE.

### Nghiên cứu docking



**Hình 2.** Cấu dạng docking của **4bP** i1DX6 (a); xếp chồng cấu trúc **4bP** (b) và **4cP** (c) lên cấu trúc donepezil (màu cam) trong hõm xúc tác của AChE (1EVE)

Kết quả *docking* gợi ý rằng **4bP** và **4cP** không tương tác trực tiếp, đồng thời cũng không tạo bất kỳ liên kết hydro nào với bộ ba xúc tác hay túi «oxy-anion». Mặt khác, các tương tác tập trung chủ yếu ở vị trí anion thứ cấp, thành phần quan trọng dẫn cơ chất tới bộ ba xúc tác. Theo đó, nhân benzyl tạo tương tác  $\pi$ - $\pi$  quan trọng với Trp84 – «hoa tiêu chính» của acetylcholin. Phức hợp này còn được làm bền bằng rất nhiều tương tác như cation- $\pi$  và  $\pi$ - $\pi$  suốt dọc chiều dài hõm xúc tác. Cơ chế tương tự đã được báo cáo và xác nhận ở donepezil bằng nhiễu xạ tia X [7]. Hơn nữa, kết quả còn cho thấy tương tác  $\pi$ - $\pi$  của **4bP** và **4cP**

với Trp279 vùng ngoại biên. Điều này cũng mở ra hy vọng về việc 2 chất này làm giảm sự thành lập các mảng  $\beta$ -amyloid.

### Kết luận

Nhằm phát triển các chất ức chế acetylcholinesterase mới, nghiên cứu này đã tổng hợp được 9 dẫn chất dị vòng (Z)-2-arylmethylidenebenzofuran-3(2H)-on qua trung gian các chalcon tương ứng bằng 2 phương pháp. Kết quả cho thấy phương pháp sử dụng phản ứng AFO đơn giản, thân thiện với môi trường hơn và dễ thu được sản phẩm tinh khiết. Thử nghiệm sàng lọc hoạt tính ức chế AChE *in vitro* cho thấy các dẫn chất có vòng B là

dị vòng thơm có hoạt tính mạnh hơn so với dẫn chất chứa vòng B là phenyl. Đặc biệt nghiên cứu đã phát hiện 2 auron pyridinium (**4bP**, **4cP**) là 2 hợp chất mới (Sci Finder 11/2020), kháng acetylcholinesterase với giá trị IC<sub>50</sub> khá thấp (vài chục nanomol).

#### Tài liệu tham khảo

1. Surabhi BKS (2019), "Alzheimer's disease: A comprehensive review", *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 10, pp. 993–1000.
2. R. Sheng, Y. Xu, C. Hu, J. Zhang, X. Lin, J. Li, B. Yang, Q. He, and Y. Hu. (2009), "Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 44, pp. 7–17.
3. H. Nadri, M. Pirali-Hamedani, M. Shekarchi, M. Abdollahi, V. Sheibani, M. Amanlou, A. Shafiee and A. Foroumadi (2010), "Design, synthesis and anticholinesterase activity of a novel series of 1-benzyl-4-((6-alkoxy-3-oxobenzofuran-2(3H)-ylidene) methyl) pyridinium derivatives", *Bioorg. Med. Chem.*, 18, pp. 6360–6366.
4. M. Climent, A. Corma, S. Iborra and A. Velly (2004), "Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest", *J. Catal.*, 221, pp. 474–482.
5. Nitin N. Agrawal, P. A. Soni (2006), "A new process for the synthesis of aurones by using mercury (II) acetate in pyridine and cupric bromide in dimethyl sulfoxide", *Indian J. Chem. Sect. B. Org. Chem. Med. Chem.*, 45, pp. 1301–1303.
6. Zhao X., Liu J., Xie Z. *et al.* (2012), "A one-pot synthesis of aurones from substituted acetophenones and benz-aldehydes: A concise synthesis of aureusidin", *Synthesis*, 44, pp. 2217–2224.
7. Kryger G., Silman I., Sussman J. L. (1998), "Three-dimensional structure of a complex of E2020 with acetylcholinesterase from *Torpedo californica*", *J. Physiol. Paris*, 92, pp. 191–194.