

Tổng hợp các chất tương đồng curcumin kiểu monocarbonyl chứa dị vòng 1H-pyrazol

Đoàn Quốc Hoài Nam¹, Dương Bằng Vũ²
Ngô Hoàng Việt², Trương Ngọc Tuyền^{2*}

¹Khoa Y Dược, Trường Đại học Văn Lang

²Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Summary

For evaluating the biological activity of Monocarbonyl Analogues of Curcumin (MACs) containing 1H-pyrazole heterocyclic, six asymmetric MACs (CUR.1 - CUR.6) and four symmetric MACs (CUR.7 - CUR.10) were synthesized from corresponding intermediates A (A.1 and A.3, 1H-pyrazol-4-carbaldehyde derivatives), intermediates B (B.1 - B.6, 4-phenylbut-3-en-2-one derivatives) and symmetric ketones. Their identification was structurally confirmed by melting point, thin layer chromatography, IR, MS, ¹H-NMR and ¹³C-NMR.

Keywords: Curcumin, MACs, 1H-pyrazole, aldol condensation.

Đặt vấn đề

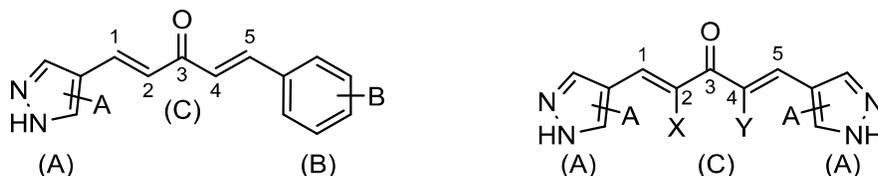
Curcumin (diferuloylmethan) là hợp chất polyphenol tự nhiên, có chủ yếu trong củ nghệ (*Curcuma longa* Linn.). Tính đa dạng cao về các thành phần trong cấu trúc khiến curcumin thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý như chống oxy hóa^[1], kháng nấm^[2] hay kháng ung thư^[3]. Tuy nhiên, việc phát triển curcumin thành thuốc bị hạn chế, đặc biệt là tính không ổn định, được cho là do nhóm methylen của thành phần 1,3-diceton^[4]. Điều này dẫn đến sự hình thành của nhóm chất tương đồng curcumin kiểu monocarbonyl (Monocarbonyl Analogues of Curcumin-MACs)^[5]. Mặt khác, dị vòng 1H-pyrazol hiện diện trong cấu trúc của nhiều dược chất, một số trong đó thể hiện hoạt tính kháng khuẩn^[6] hay kháng ung thư^[7]. Với mục tiêu làm phong phú và đa dạng về cả cấu trúc và

hoạt tính của MACs, cũng như dị vòng 1H-pyrazol, nghiên cứu đã tiến hành tổng hợp MACs chứa dị vòng 1H-pyrazol đối xứng và không đối xứng, theo đó thử nghiệm đánh giá các hoạt tính sinh học trong tương lai của MACs đã tổng hợp.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Dựa trên các nghiên cứu liên quan cấu trúc - tác dụng trước đây^[1-3], cấu trúc MACs được thiết kế với (A) dị vòng 1H-pyrazol gắn nhóm thế công kênh (phenyl) hoặc nhóm thế hút electron (cloro, carboxyl); (B) vòng phenyl gắn nhóm đẩy electron chứa oxy, hình thành liên kết hydro (hydroxy, methoxy, ethoxy); (C) dây nối các đơn vị vòng/ dị vòng thơm với tính kỵ nước kiểu penta-1,4-dien-3-on (hình 1).



Hình 1. Định hướng cấu trúc của MACs trong nghiên cứu

Chịu trách nhiệm: Trương Ngọc Tuyền
Email: truongngoc@ump.edu.vn

Ngày nhận: 17/6/2021

Ngày phản biện: 22/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/12/2021

Nguyên liệu và thiết bị

Hóa chất, dung môi từ Công ty Merck, Sigma-Aldrich, Fischer Scientific và AK Scientific, được sử dụng trực tiếp không tinh chế thêm. Sắc ký lớp mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F₂₅₄, độ dày 0,2 mm từ Công ty Merck. Điểm chảy được đo bằng máy Sanyo-Gallenkamp; phổ hồng ngoại được đo bằng máy IRAffinity-1S Shimadzu. Phổ khối được đo bằng máy sắc ký lỏng-khối phổ LC-MS Shimadzu tại Viện Kiểm nghiệm TP. Hồ Chí Minh. Phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR được đo bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance II 500-125 MHz tại Viện Hàn lâm Khoa học - Công nghệ, TP. Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu

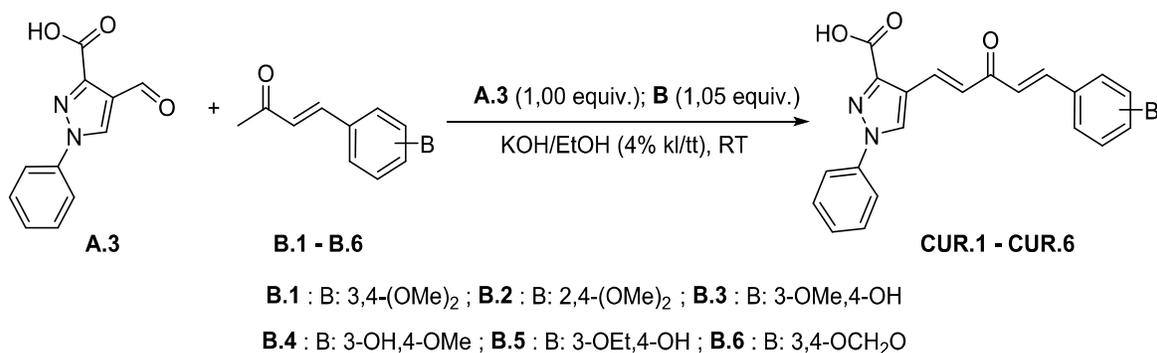
Tổng hợp MACs không đối xứng CUR.1 - CUR.6

Phản ứng aldol hóa ghép chất trung gian **A.3**

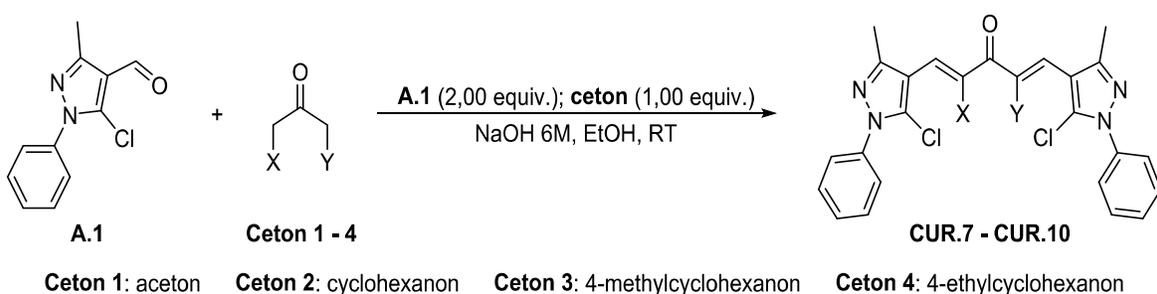
với chất trung gian **B** (**B.1 - B.6**; 1,05 equiv.), phương pháp tổng hợp các chất trung gian **A** và **B** đã được mô tả trước đây^[8]. Tiến hành phản ứng qua việc khảo sát 2 điều kiện: (1) dung dịch KOH trong EtOH, nồng độ 4 % (kl/tt) ở nhiệt độ phòng; (2) - dung môi AcOH, tiến hành đun hồi lưu (hình 2). Kết thúc phản ứng, thêm nước vừa đủ (trung hòa bằng HCl đặc nếu dùng điều kiện (1) với nguyên liệu **A.3**, **B.3**, **B.4** hoặc **B.5**). Lọc rửa tủa với nước cất, tinh chế bằng cách kết tinh lại trong EtOH.

Tổng hợp MACs đối xứng CUR.7 - CUR.10

Phản ứng aldol hóa ghép chất trung gian **A.1** (2,00 equiv.)^[8] vào hai phía của ceton đối xứng trong EtOH, xúc tác bằng dung dịch NaOH 6 M, thực hiện ở nhiệt độ phòng (hình 3). Kết thúc phản ứng, thêm nước vừa đủ, lọc rửa tủa với nước cất, tinh chế bằng cách kết tinh lại trong EtOH.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp MACs chứa dị vòng 1H-pyrazol không đối xứng



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp MACs chứa dị vòng 1H-pyrazol đối xứng

Kiểm nghiệm: Điểm chảy, sắc ký lớp mỏng (TLC), phổ IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

Kết quả và bàn luận

Tổng hợp 6 MACs không đối xứng (CUR.1 - CUR.6)

Phản ứng xảy ra nhanh và hoàn toàn với điều kiện (1) và chậm hơn nhiều với điều kiện (2), hiệu suất trung bình (35 – 45 %). Phổ ¹H và ¹³C-NMR (DMSO-d₆) có sự mất đi các tín hiệu của -CHO và -(CO)CH₃ đặc trưng của mỗi chất trung gian **A.3** và **B** tương ứng, trong khi xuất hiện thêm một cặp tín hiệu proton alken cấu hình *E* (-CH=CH-, *J* = 16 Hz).

Tổng hợp 4 MACs đối xứng (CUR.7 - CUR.10)

Phản ứng xảy ra nhanh và hoàn toàn, điều kiện tinh chế đơn giản bằng cách kết tinh lại trong ethanol với hiệu suất trung bình (60 – 69 %). Phổ ¹H và ¹³C-NMR (DMSO-d₆) có sự mất đi các tín hiệu của nhóm -CHO trong **A.1** (9,9 và 184 ppm) và thay bởi tín hiệu =CH-alken (khoảng 7,5 - 7,4 và 130 - 126 ppm).

Ngoài ra, trên ¹³C-NMR, tín hiệu của -CO- có độ chuyển dịch thay đổi từ khoảng 201 ppm (trong **B**) hoặc 212 - 207 ppm (trong các ceton) sang 188 - 187 ppm (trong MACs) xác nhận cho sự tạo thành sản phẩm kiểu penta-1,4-dien-3-on.

Acid 4-[(1*E*,4*E*)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (CUR.1)

Bột màu vàng, hiệu suất 35 %, *mp.* 238 - 241 °C. IR (ATR, ν cm⁻¹): 3130 (=CH-N), 3067 (Ar-H), 2845 (C-H), 1692 (C=O acid), 1651 (C=O), 1589 (C=C). MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₀N₂O₅ [M+H]⁺ dự kiến: 405,1445; [M+H]⁺ tìm thấy: 405,1392; [M-H]⁻ dự kiến: 403,1299; [M-H]⁻ tìm thấy: 403,1218. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13,35 (s, 1H, OH); 9,31; 9,30 (s, 1H, =CH-N); 8,12; 8,07 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,93 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar'-H); 7,74 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,59 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar'-H); 7,42; 7,23 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,38 (d, *J* = 2 Hz, 1H, Ar-H); 7,30 (dd, *J* = 1,5; 8 Hz, 1H, Ar-H); 7,05 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,03 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar-H); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 188,2; 163,1; 151,2; 149,0; 143,2; 143,1; 138,7; 132,0;

129,7; 128,6; 127,9; 127,4; 125,9; 124,6; 123,1; 121,7; 119,2; 111,7; 111,4; 55,6.

Acid 4-[(1*E*,4*E*)-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (CUR.2)

Bột màu vàng, hiệu suất 36 %, *mp.* 234-237 °C. IR (ATR, ν cm⁻¹): 3125 (=CH-N), 3067 (Ar-H), 2835 (C-H), 1686 (C=O acid), 1651 (C=O), 1582 (C=C). MS (ESI, m/z): C₂₃H₂₀N₂O₅ [M+H]⁺ dự kiến: 405,1445; [M+H]⁺ tìm thấy: 405,1406. [M-H]⁻ dự kiến: 403,1299; [M-H]⁻ tìm thấy: 403,1287. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 13,35 (s, 1H, OH); 9,30; 9,28 (s, 1H, =CH-N); 8,09 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,87 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,44 (t, *J* = 7 Hz, 1H, Ar'-H); 7,26 (d, *J* = 16 Hz, 1H, Ar-H); 7,11 (d, *J* = 16 Hz, 1H, Ar-H); 6,65-6,61 (m, 2H, Ar-H x2); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 3,83 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 188,2; 163,2; 162,9; 159,9; 143,0; 138,7; 137,9; 131,9; 130,6; 129,7; 128,6; 127,8; 126,8; 123,7; 121,6; 119,2; 115,8; 106,3; 98,4; 55,7; 55,5.

Acid 4-[(1*E*,4*E*)-5-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (CUR.3)

Bột màu vàng đậm, hiệu suất 40 %, *mp.* 268-271 °C. IR (ATR, ν cm⁻¹): 3414 (OH phenol), 3130 (=CH-N), 3067 (Ar-H), 2859 (C-H), 1694 (C=O acid), 1651 (C=O), 1585 (C=C). MS (ESI, m/z): C₂₂H₁₈N₂O₅ [M+H]⁺ dự kiến: 391,1288; [M+H]⁺ tìm thấy: 391,1272; [M-H]⁻ dự kiến: 389,1143; [M-H]⁻ tìm thấy: 389,1073. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 9,69 (s, 1H, OH); 9,27 (s, 1H, =CH-N); 8,06 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,92 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,69 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,60 (t, *J* = 8 Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar'-H); 7,39 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 7,35 (s, 1H, Ar-H); 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,99 (d, *J* = 16 Hz, 1H, =CH-); 6,85 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar-H); 3,85 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 188,1; 163,1; 149,6; 148,0; 143,5; 143,0; 138,7; 131,7; 129,7; 128,5; 127,9; 126,1; 126,0; 123,6; 123,3; 121,7; 119,2; 115,7; 111,4; 55,7.

Acid 4-[(1*E*,4*E*)-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-carboxylic (CUR.4)

Bột màu vàng đậm, hiệu suất 45 %, *mp.* 240-243 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 3304 (OH phenol), 3115 (=CH-N), 3067 (Ar-H), 2833 (C-H), 1682 (C=O acid), 1651 (C=O), 1586 (C=C). *MS* (ESI, *m/z*): $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự kiến: 391,1288; $[\text{M}+\text{H}]^+$ tìm thấy: 391,1237; $[\text{M}-\text{H}]^-$ dự kiến: 389,1143; $[\text{M}-\text{H}]^-$ tìm thấy: 389,1075. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 9,27 (s, 2H, OH, =CH-N); 8,06 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,65 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,60 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H); 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar'-H); 7,37 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,19-7,18 (m, 2H, Ar-H x2); 7,00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar-H); 6,89 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 3,83 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 188,0; 163,1; 150,3; 146,8; 143,2; 143,1; 138,7; 131,9; 129,7; 128,6; 127,9; 127,4; 126,1; 123,9; 121,6; 119,3; 114,1; 112,1; 55,6.

Acid 4-[(1E,4E)-5-(4-hydroxy-3-ethoxyphenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (CUR.5)

Bột màu vàng đậm, hiệu suất 39 %, *mp.* 247-250 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 3142 (=CH-N), 3068 (Ar-H), 2878 (C-H), 1690 (C=O acid), 1643 (C=O), 1574 (C=C). *MS* (ESI, *m/z*): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự kiến: 405,1445; $[\text{M}+\text{H}]^+$ tìm thấy: 405,1405; $[\text{M}-\text{H}]^-$ dự kiến: 403,1299; $[\text{M}-\text{H}]^-$ tìm thấy: 403,1239. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 9,61 (s, 1H, OH); 9,26 (s, 1H, =CH-N); 8,05 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,68 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,60 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar'-H); 7,38 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,33 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar-H); 7,19 (dd, $J = 2$; 8,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,97 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar-H); 4,11 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 1,36 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 188,1; 163,1; 149,9; 147,1; 143,6; 143,0; 138,7; 131,7; 129,8; 128,6; 127,9; 126,0; 123,6; 123,2; 121,7; 119,2; 115,8; 112,7; 63,9; 14,7.

Acid 4-[(1E,4E)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]-1-phenyl-1H-pyrazol-3-carboxylic (CUR.6)

Bột màu vàng, hiệu suất 42 %, *mp.* 206-209 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 3125 (=CH-N), 3067 (Ar-H), 1692 (C=O acid), 1656 (C=O), 1587 (C=C). *MS* (ESI, *m/z*): $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ dự kiến: 427,0691; $[\text{M}+\text{K}]^+$ tìm thấy: 427,0585;

$[\text{M}-\text{H}]^-$ dự kiến: 387,0986; $[\text{M}-\text{H}]^-$ tìm thấy: 387,0926. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 9,15; 9,13 (s, 1H, =CH-N); 8,28; 8,27 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H x2); 7,69; 7,65 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,55; 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 2H, Ar'-H); 7,49; 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Ar-H); 7,38; 7,36 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ar'-H); 7,24 (dd, $J = 1,5$; 8 Hz, 1H, Ar-H); 7,48; 7,19 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 7,17; 7,05 (d, $J = 16$ Hz, 1H, =CH-); 6,99; 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar-H); 6,10; 6,08 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 188,3; 164,2; 149,3; 148,1; 142,1; 139,1; 134,5; 129,6; 129,5; 129,1; 127,7; 127,1; 125,0; 124,9; 124,2; 120,5; 118,9; 108,6; 106,7; 101,6.

(1E,4E)-1,5-Bis(5-cloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)penta-1,4-dien-3-on (CUR.7)

Bột màu vàng, hiệu suất 66 %, *mp.* 213-216 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 3063 (Ar-H), 2987 (C-H), 1622 (C=O), 1584 (C=C), 759 (C-Cl). *MS* (ESI, *m/z*): $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự kiến: 463,1087; $[\text{M}+\text{H}]^+$ tìm thấy: 463,1012. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7,61-7,50 (m, 10H, Ar-H x5, Ar'-H x5); 7,55 (d, $J = 16$ Hz, 2H, =CH- x2); 7,11 (d, $J = 16$ Hz, 2H, =CH- x2); 2,48 (s, 6H, CH_3 x2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 187,2; 149,0; 137,0; 130,4; 128,8; 128,4; 127,6; 124,8; 124,5; 113,3; 13,3.

(2E,6E)-2,6-Bis[(5-cloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen]cyclohexan-1-on (CUR.8)

Bột màu vàng, hiệu suất 65 %, *mp.* 163-165 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 2938 (Ar-H), 2864 (C-H), 1622 (C=O), 1591 (C=C), 766 (C-Cl). *MS* (ESI, *m/z*): $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ dự kiến: 503,1400; $[\text{M}+\text{H}]^+$ tìm thấy: 503,1385. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7,61-7,55 (m, 8H, Ar-H x4, Ar'-H x4); 7,50 (t, $J = 7$ Hz, 2H, Ar-H, Ar'-H); 7,36 (s, 2H, =CH- x2); 2,67 (t, $J = 5$ Hz, 4H, - $\text{CH}_2\text{-C} = \text{x}2$); 2,25 (s, 6H, CH_3 x2); 1,73 (q, $J = 5,5$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 187,7; 148,8; 138,5; 137,5; 129,2; 128,5; 125,9; 124,9; 124,7; 114,5; 29,0; 23,1; 13,4.

(2E,6E)-2,6-Bis[(5-cloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen]-4-methylcyclohexan-1-on (CUR.9)

Bột màu vàng, hiệu suất 60 %, *mp.* 135-138 °C. *IR* (ATR, ν cm^{-1}): 2968 (Ar-H), 2926

(C–H), 1622 (C=O), 1589 (C=C), 767 (C–Cl). **MS** (ESI, m/z): C₂₉H₂₆Cl₂N₄O [M+H]⁺ dự kiến: 517,1556; [M+H]⁺ tìm thấy: 517,1500. **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,62-7,55 (m, 8H, Ar–H x4, Ar'–H x4); 7,50 (tt, J = 2; 7 Hz, 2H, Ar–H, Ar'–H); 7,36 (s, 1H, =CH–); 7,36 (s, 1H, =CH–); 2,68 (dd, J = 3; 15 Hz, 2H, –CH_e–C= x2); 2,43 (tt, J = 2,5; 12,5 Hz, 2H, –CH_a–C= x2); 2,25 (s, 6H, CH₃ x2); 1,89-1,80 (m, 1H, –CH(CH₃)–); 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH₃–CH). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 187,5; 148,8; 137,6; 137,5; 129,2; 128,5; 125,9; 125,0; 124,9; 114,5; 36,8; 29,4; 21,0; 13,4.

(2E,6E)-2,6-Bis[(5-cloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen]-4-ethylcyclohexan-1-on (CUR.10)

Bột màu vàng, hiệu suất 69 %, **mp.** 123-126 °C. **IR** (ATR, ν cm⁻¹): 2968 (Ar–H), 2924 (C–H), 1616 (C=O), 1522 (C=C), 756 (C–Cl). **MS** (ESI, m/z): C₃₀H₂₈Cl₂N₄O [M+H]⁺ dự kiến: 531,1713; [M+H]⁺ tìm thấy: 531,1701. **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,61-7,55 (m, 8H, Ar–H x4, Ar'–H x4); 7,49 (t, J = 7 Hz, 2H, Ar–H, Ar'–H); 7,37 (s, 2H, =CH– x2); 2,73 (d, J = 13,5 Hz, 2H, –CH_e–C= x2); 2,42 (t, J = 12 Hz, 2H, –CH_a–C= x2); 2,25 (s, 6H, CH₃ x2); 1,65-1,64 (m, 1H, –CH(CH₂CH₃)–); 1,35 (q, J = 7 Hz, 2H, –CH₂–CH); 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 187,7; 148,7; 137,5; 137,5; 129,2; 128,5; 125,8; 125,2; 124,8; 114,5; 35,3; 34,3; 27,4; 13,4; 11,1.

Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp và xác định cấu trúc thành công 10 MACs, gồm 6 MACs không đối xứng và 4 MACs đối xứng. Trong đó, tất cả MACs kể trên đều là hợp chất tổng hợp mới, chưa công bố trong các công trình nghiên cứu khoa học quốc tế khác (*SciFinder*, 13/05/2020), ngoại trừ **CUR.7** và **CUR.8**. Các MACs chứa dị vòng 1H-pyrazol vẫn đang tiếp tục mở rộng với các nguyên liệu đầu khác nhau. Các thử nghiệm đánh giá hoạt tính sinh học tính chất chống oxy hóa, độc tế bào đã và đang được thực hiện trên MACs được tổng hợp.

Tài liệu tham khảo

1. Chen, B., Z. Zhu, M. Chen, W. Dong, and Z. Li (2014), "Three-dimensional quantitative structure-activity relationship study on antioxidant capacity of curcumin analogues", *J. Mol. Struct.*, 1061, pp. 134-139, doi:10.1016/j.molstruc.2013.12.083.
2. Kumar D., H. B. G., M. Gangwar, et al. (2013), "Synthesis, molecular docking and in vitro antimicrobial studies of new hexahydroindazole derivatives of curcumin", *Lett. Drug Des. Discov.*, 10 (2), pp. 119-128, doi:10.2174/157018013804725161.
3. Xu G., Y. Chu, N. Jiang, J. Yang, and F. Li (2012), "The three dimensional quantitative structure activity relationships (3D-QSAR) and docking studies of curcumin derivatives as androgen receptor antagonists", *Int. J. Mol. Sci.*, 13 (5), pp. 6138-6155.
4. Schneider C., O. N. Gordon, R. L. Edwards and P. B. Luis (2015), "Degradation of curcumin: From mechanism to biological implications", *J. Agric. Food Chem.*, 63 (35), pp. 7606-7614, doi:10.1021/acs.jafc.5b00244.
5. Al-Hujaily E. M., A. G. Mohamed, I. Al-Sharif, et al. (2011), "PAC, a novel curcumin analogue, has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells", *Breast Cancer Res. Tr.*, 128 (1), pp. 97-107, doi:10.1007/s10549-010-1089-3.
6. Bekhit A. A., H. M. Ashour, Y. S. A. Ghany, A. E.-D. A. Bekhit, and A. Baraka (2008), "Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1H-pyrazole as anti-inflammatory antimicrobial agents", *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (3), pp. 456-463, doi:10.1016/j.ejmech.2007.03.030.
7. Abadi A. H., A. A. H. Eissa, and G. S. Hassan (2003), "Synthesis of novel 1,3,4-trisubstituted pyrazole derivatives and their evaluation as antitumor and antiangiogenic agents", *Chem. Pharm. Bull.*, 51 (7), pp. 838-844, doi:10.1248/cpb.51.838.
8. Đ. Q. H. Nam, N. T. L. Phương, N. T. K. Ngân, P. T. Long và T. N. Tuyền (2019), "Tổng hợp các dẫn chất 1H-pyrazol-4-carbaldehyd và 4-phenylbut-3-en-2-on làm trung gian cho tổng hợp các chất tương đồng curcumin kiểu monocarbonyl", *Tạp chí Dược học*, 524 (59), pp. 55-58.