

Tổng hợp các dẫn xuất methoxystilbenoid và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú

Nguyễn Pha Lê^{1,2,3}, Trần Hoài Tú^{1,2,3}, Nguyễn Trung Nhân^{1,2,3}, Đặng Hoàng Phú^{1,2,3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Ung thư vú là bệnh ung thư phổ biến nhất ở nữ giới hiện nay. Theo Tổ chức ung thư toàn cầu (Globocan 2020), có hơn 2 triệu ca mắc ung thư vú được phát hiện mỗi năm, chiếm 11,7% tổng số các bệnh ung thư và trung bình khoảng 627 000 ca tử vong do ung thư vú mỗi năm. Ung thư vú là bệnh lý do sự tăng sinh quá mức, mất kiểm soát của các tế bào trong tuyến vú và tạo ra các khối u ác tính. Vì thế, việc tìm kiếm các loại thuốc mới, có khả năng điều trị với hiệu quả cao, ít tác dụng phụ, là vấn đề cấp bách và luôn diễn ra không ngừng nghỉ trên thế giới. Mặt khác, stilbenoid là các hợp chất khá phổ biến trong thực vật với nhiều hoạt tính sinh học như kháng oxy hóa, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng ung thư. Hơn nữa, các dẫn xuất methoxy của stilbenoid được báo cáo khả năng gây độc tế bào ung thư mạnh do sự hiện diện của các nhóm methoxy trên vòng benzene. Bài báo trình bày việc tổng hợp thành công 19 dẫn xuất của stilbenoid thông qua phản ứng ghép cặp Wittig giữa nhóm phosphonium ylide và các dẫn xuất của benzaldehyde, trong đó các hợp chất **9a**, **9b**, **12** lần đầu được công bố bộ dữ liệu phổ NMR. Thử nghiệm đánh giá khả năng gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 trên các dẫn xuất tổng hợp được, ở nồng độ nồng độ thử nghiệm 100 $\mu\text{g/mL}$, cho thấy 15/19 dẫn xuất có khả năng gây độc tế bào với 1% >50%, trong đó hợp chất **2** có khả năng gây độc cao nhất với 1% là $78,33 \pm 1,52\%$, so với hợp chất đối chứng camptothecin (1% $56,90 \pm 0,79$).

Từ khóa: methoxy, phản ứng ghép cặp Wittig, stilbenoid, ung thư vú MCF-7

MỞ ĐẦU

Ung thư vú là bệnh lý u ác tính do tế bào tuyến vú phát triển không kiểm soát, tạo ra các khối u ác tính, có khả năng phân chia mạnh, xâm lấn xung quanh và di căn xa. Nguyên nhân gây ung thư vú do dậy thì sớm, mãn kinh muộn, thừa cân hay có đột biến về gene như BRCA 1 hay BRCA 2. Hai phương pháp đã và đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư hiện nay là xạ trị và hóa trị. Tuy nhiên, phần lớn các phương pháp này đều gây ra các tác dụng phụ không mong muốn như rụng tóc, phá hủy DNA hay làm giảm số lượng bạch cầu trung tính¹⁻³. Do đó, việc nghiên cứu các hợp chất có khả năng gây độc các tế bào ung thư và ít tác dụng phụ là vấn đề cấp thiết hiện nay. Thông thường việc tìm kiếm này bắt đầu từ các hợp chất có nguồn gốc từ tự nhiên⁴.

Stilbenoid là các hợp chất có cấu trúc khung 6C—2C—6C, hợp chất bao gồm hai vòng benzene nối với nhau thông qua dây thẳng chứa 2C⁵. Một số hợp chất stilbenoid đã được phát triển thành thuốc trong y học hiện nay như resveratrol, oxyresveratrol, pterostilbene, gnetol,... Chúng được tìm thấy trong nhiều chi thực vật khác nhau như *Gnetum*, *Vitis*^{6,7}. Các hợp chất stilbenoid được nghiên cứu nhiều do sự đa dạng

các hoạt tính sinh học như kháng oxy hóa, kháng viêm hay ức chế enzyme tyrosinase⁸⁻¹⁰. Nhiều hợp chất stilbenoid với các nhóm thế khác nhau trên vòng benzene đã được cô lập trong tự nhiên và được báo cáo có khả năng ứng dụng trong y học bởi hoạt tính sinh học mạnh⁸⁻¹⁰.

Các dẫn xuất methoxy của stilbenoid cho thấy khả năng kháng ung thư trên các nghiên cứu *in silico*, *in vitro* và *in vivo*. Sự hiện diện của nhóm methoxy trong vòng benzene làm giảm quá trình chuyển hóa polyphenol và làm tăng khả năng kháng khối u của stilbenoid¹¹. Các nghiên cứu trước đây về mối quan hệ cấu trúc—hoạt tính đã cho thấy nhóm *ortho*-methoxybenzene có khả năng ức chế P450 CYP1B, 3,4-dimethoxybenzene và 3,4,5-trimethoxybenzene đóng vai trò quan trọng trong quá trình tự chết của tế bào¹². Dựa trên quy trình hồi tổng hợp (Hình 1), các dẫn xuất stilbenoid được điều chế từ phản ứng ghép cặp Wittig giữa nhóm phosphonium ylide và dẫn xuất của benzaldehyde hay phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Một số nghiên cứu đã tổng hợp thành công các dẫn xuất stilbenoid từ các phản ứng này^{13,14}. Tuy nhiên, số lượng sản phẩm tạo thành còn khá ít, do phụ thuộc vào chất nền benzaldehyde và các hợp chất phosphonium. Bài báo trình bày việc

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Đặng Hoàng Phú, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc gia Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Phòng thí nghiệm Phát hiện và Phát triển thuốc, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: dhphu@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 02-07-2024
- Ngày sửa đổi: 26-11-2024
- Ngày chấp nhận: 23-4-2025
- Ngày đăng: 23-6-2025

DOI:

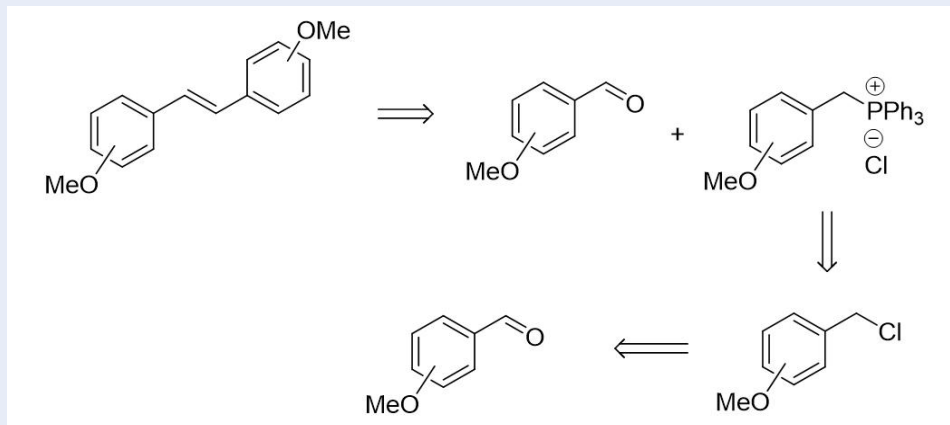
<https://doi.org/10.32508/stdjns.v9i2.1395>



Trích dẫn bài báo này: Lê N P, Tú T H, Nhân N T, Phú D H. Tổng hợp các dẫn xuất methoxystilbenoid và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2025; 9(2):3328-3337.

Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Hình 1: Quy trình hồi—tổng hợp stilbenoid

sử dụng các dẫn xuất benzaldehyde với một, hai và ba nhóm thế methoxy trên vòng benzene làm chất nền cho quy trình tổng hợp các dẫn xuất stilbenoid.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất và thiết bị

Phổ NMR được đo bởi máy ghi phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance III 600 [600 MHz (^1H)] có chứa chất nội chuẩn tetramethylsilane (TMS) và độ dịch chuyển hóa học được biểu diễn bằng giá trị δ . Máy Spectroline MODEL ENF-240C/FE (USA) hai bước sóng 254 nm và 365 nm. Sắc ký lớp mỏng trên bản nhôm trắng sẵn và sắc ký cột sử dụng silica gel Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ (40–63 μm). Sodium borohydride (NaBH_4), dichloromethane (DCM), thionyl chloride (SOCl_2), triphenylphosphine và các dẫn xuất của benzaldehyde được mua của hãng Acros Organics (Thermo Fisher Scientific Inc.).

Phương pháp nghiên cứu

Dựa trên quy trình hồi—tổng hợp của stilbenoid trong Hình 1, stilbenoid có thể được tổng hợp bằng phản ứng Wittig. Quy trình được bắt đầu bởi phản ứng giữa benzyl chloride và triphenylphosphine. Sản phẩm thu được tiếp tục cho phản ứng với các dẫn xuất của methoxy benzaldehyde, trong điều kiện nhiệt độ phòng, để tạo thành các dẫn xuất methoxy stilbenoid. Do các sản phẩm của phản ứng Wittig gồm cả 2 cấu hình *E* và *Z*, vì vậy hỗn hợp *E* và *Z*-stilbenoid sau khi thu nhận, được tiếp tục cho phản ứng với iodine, nhằm chuyển các sản phẩm có cấu hình *Z* về sản phẩm có cấu hình *E* (Hình 2).

Để tổng hợp các dẫn xuất stilbenoid có nhóm methoxy trên cả 2 vòng benzene (7a, 7b, 8a, 8b,

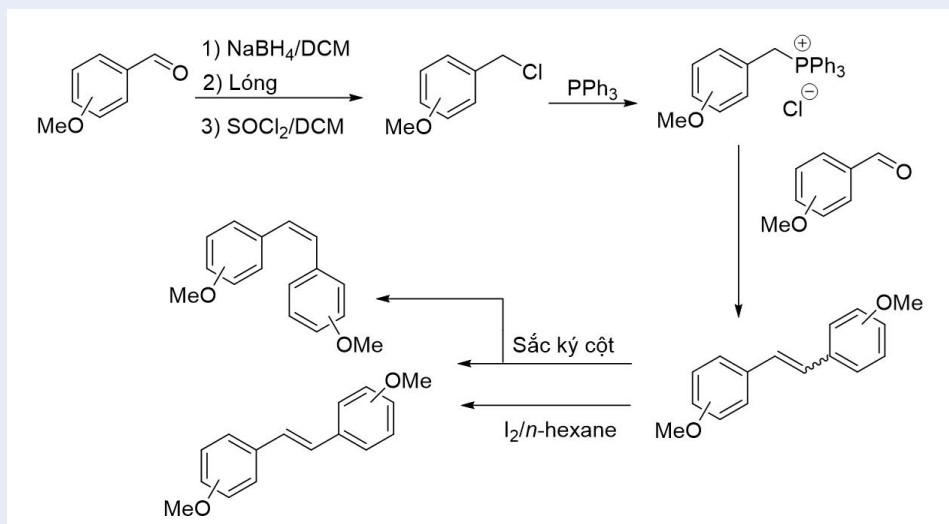
9a, 9b, 10a, 10b, 11, 12, 13), benzyl chloride được chuẩn bị từ benzaldehyde. Quá trình này sử dụng NaBH_4 (khử nhóm aldehyde thành alcohol) và SOCl_2 (chuyển đổi benzyl alcohol thành benzyl chloride).

Tổng hợp dẫn xuất benzyl chloride từ benzaldehyde

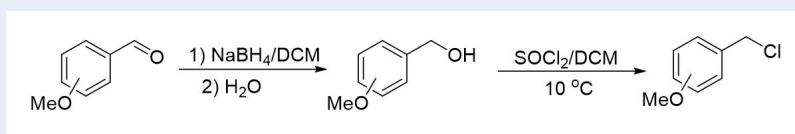
Dẫn xuất methoxy benzaldehyde (1 mmol) và NaBH_4 (1 mmol) được thêm từ từ vào vial 20 mL chứa sẵn 2 mL DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút (Hình 3). Sau đó, 5 mL nước được thêm vào hỗn hợp để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp sau phản ứng được lỏng với DCM để thu lớp hữu cơ. Tiếp theo, lượng dư SOCl_2 trong DCM được thêm vào lớp hữu cơ. Hỗn hợp được tiếp tục khuấy ở 10 °C trong 1 giờ, sau đó thêm nước, trung hòa hỗn hợp bằng NaHCO_3 và lỏng với DCM để thu được sản phẩm tinh sạch.

Phản ứng Wittig

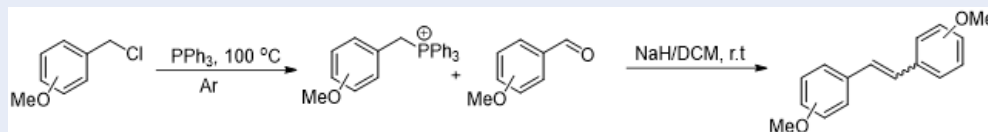
Hỗn hợp dẫn xuất benzyl chloride (1 mmol) và triphenylphosphine (TPP) (1 mmol) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và thêm các dẫn xuất benzaldehyde (1 mmol), sodium hydride (2 mmol), DCM (Hình 4). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Quá trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexane-acetone (10:90). Hỗn hợp sau phản ứng được lỏng với nước và DCM để thu sản phẩm. Sản phẩm được sắc ký cột pha thường với hệ dung môi *n*-hexane-acetone (10:90) để thu sản phẩm tinh sạch hơn. Trong quy trình tổng hợp các hợp chất 2, 3, 4, 6, 11, 12, 13, hỗn hợp sản phẩm gồm 2 cấu hình *E* và *Z*, không thể tách



Hình 2: Quy trình tổng hợp stilbenoid



Hình 3: Tổng hợp các dẫn xuất của benzyl chloride



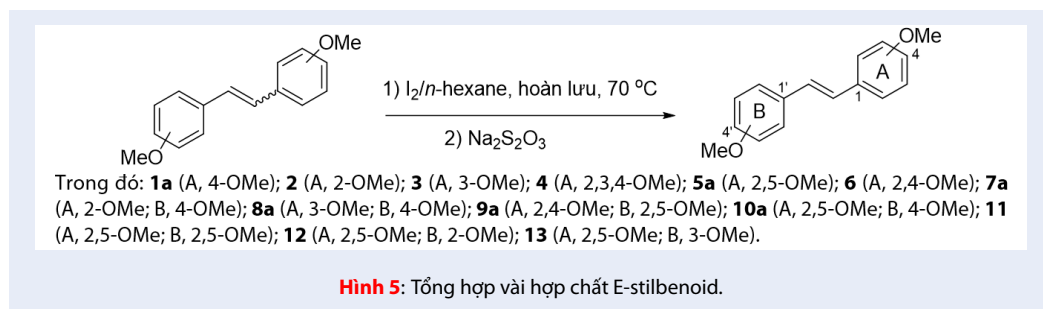
Hình 4: Phản ứng Wittig

riêng ra được, vì vậy hỗn hợp sản phẩm được tiếp tục đun hoàn lưu với iodine (1 mmol) trong *n*-hexane ở 70°C trong 1 giờ. Lượng dư iodine được xử lý bằng Na₂S₂O₃. Hỗn hợp sau phản ứng được lỏng với DCM để thu được sản phẩm *E*-stilbenoid (Hình 5).

Thử nghiệm khả năng gây độc tế bào ung thư vú MCF-7

Tế bào ung thư vú MCF-7 được nuôi cấy trong đĩa 96 giếng với mật độ 10⁴ tế bào/giếng và thể tích rút 100 mL/giếng, với môi trường nuôi cấy có chứa 100 mL các chất thử nghiệm ở nồng độ 100 mg/mL (DMSO 100% dùng để hòa tan các mẫu thử nghiệm và nồng độ cuối cùng của DMSO trong các giếng là 0,25%). Sau 48 giờ, số tế bào được cố định trong giếng với 100 mL trichloroacetic acid 50% tại nhiệt độ 4°C trong 1

giờ, loại bỏ chất lỏng trong giếng và rửa với nước (100 mL×5) và để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng từ 12 đến 24 giờ. Các tế bào sống trong các giếng được xác định bằng phương pháp nhuộm màu bằng sulforhodamine B. Cụ thể, 100 mL sulforhodamine B 0,2% được cho vào mỗi giếng, ủ ở nhiệt độ phòng trong 20 phút, sau đó rửa với dung dịch acetic acid 1% (100 mL×5) và để khô tự nhiên tại nhiệt độ phòng từ 12 đến 24 giờ. Dùng 200 mL tris-base 10 mM vào mỗi giếng, lắc 15 phút để phức hợp protein-sulforhodamine B tan hoàn toàn. Phần trăm gây độc tế bào được xác định từ mật độ quang của nhóm mẫu thử (sample) và nhóm mẫu chứng (control) ở các bước sóng 492 và 620 nm. Mỗi thí nghiệm được lặp lại 3 lần. Thử nghiệm này sử dụng chất đối chứng dương là camptothecin. Phần trăm ức



chế tăng trưởng tế bào được tính theo công thức:

$$\%I = \left[1 - \frac{(\text{OD}_{492} - \text{OD}_{620})_{\text{sample}}}{(\text{OD}_{492} - \text{OD}_{620})_{\text{control}}} \right] \times 100\%$$

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Đã tổng hợp thành công 19 dẫn xuất methoxystilbenoid. Dựa trên bộ dữ liệu phổ kết hợp với tài liệu tham khảo đã xác định cấu trúc hóa học của các dẫn xuất lần lượt là:

- (E)-4-methoxystilbene (**1a**)¹⁵
- (Z)-4-methoxystilbene (**1b**)¹⁵
- (E)-2-methoxystilbene (**2**)¹⁵
- (E)-3-methoxystilbene (**3**)¹⁵
- (E)-2,3,4-trimethoxystilbene (**4**)¹⁶
- (E)-2,5-dimethoxystilbene (**5a**)¹⁷
- (Z)-2,5-dimethoxystilbene (**5b**)¹⁸
- (E)-2,4-dimethoxystilbene (**6**)¹⁹
- (E)-2,4'-dimethoxystilbene (**7a**)²⁰
- (Z)-2'-dimethoxystilbene (**7b**)²⁰
- (E)-3,4'-dimethoxystilbene (**8a**)²¹
- (Z)-3,4'-dimethoxystilbene (**8b**)²¹
- (E)-2,4,2',5'-tetramethoxystilbene (**9a**)
- (Z)-2,4,2',5'-tetramethoxystilbene (**9b**)
- (E)-2,5,4'-trimethoxystilbene (**10a**)²²
- (Z)-2,5,4'-trimethoxystilbene (**10b**)
- (E)-2,5,2',5'-tetramethoxystilbene (**11**)²³
- (E)-2,5,2'-trimethoxystilbene (**12**)
- (E)-2,5,3'-trimethoxystilbene (**13**)²⁴

Trong đó, các hợp chất **9a**, **9b**, **12** lần đầu được công bố bộ dữ liệu phổ NMR.

Phản ứng Wittig có tính chọn lọc lập thể dựa vào cấu trúc hóa học của nhóm ylide, trong đó các sản phẩm mang cấu hình Z được tổng hợp với hiệu suất cao hơn (66-90%). Hỗn hợp đồng phân E/Z có thể tách riêng bằng phương pháp sắc ký cột. Tuy nhiên, trong vài trường hợp, các phương pháp sắc ký thông thường không thể tách riêng các đồng phân này. Vì thế, các sản phẩm mang cấu hình Z được chuyển hóa thành sản phẩm mang cấu hình E bằng cách khuấy với iodine trong n-hexane với hiệu suất chuyển hóa

đạt 100%. Theo các nghiên cứu trước đây, hợp chất có cấu hình E-resveratrol có khả năng gây độc tế bào ung thư tốt hơn các hợp chất Z-resveratrol, cụ thể các hợp chất này ngăn chặn sự chuyển đổi biểu mô-trung mô của dòng tế bào ung thư vú MCF-7^{25,26}. Hơn nữa, các hợp chất có cấu hình Z có độ nhạy sáng cao và cấu trúc hóa học lập thể kém bền do tương tác của các nhóm thế cố gắng trên cùng một phía so với với liên kết đôi C=C²⁶. Hiệu suất phản ứng của các hợp chất được tổng hợp trực tiếp từ benzyl chloride và các dẫn xuất benzaldehyde (**1a**, **1b**, **2**, **3**, **4**, **5a**, **5b** và **6**) là 30–45%, và hiệu suất phản ứng của các hợp chất **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **9a**, **9b**, **10a**, **10b**, **11**, **12** và **13** là 49–60%. Số lượng nhóm methoxy được gắn trên 2 vòng benzene tỉ lệ thuận với hiệu suất phản ứng (**1a** < **6** < **4**; **4** < **10a** < **11**). Mặt khác, sản phẩm **1a**, **1b**, **2** và **3** đều được tổng hợp từ benzyl chloride và anisaldehyde. Tuy nhiên, sử dụng o-anisaldehyde cho hiệu suất phản ứng cao hơn trong khi m-anisaldehyde cho hiệu suất thấp nhất.

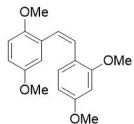
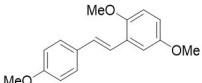
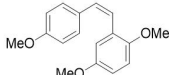
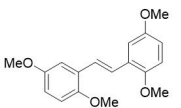
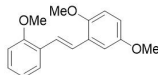
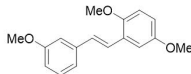
Một số nghiên cứu trước đây đã sử dụng phương pháp tương tự để tổng hợp stilbenoid. Năm 2016, Simoni và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất của resveratrol để thử nghiệm khả năng gây độc các tế bào ung thư. Nghiên cứu trên đã sử dụng (3,5-dimethoxybenzyl)triphosponium bromide như tác nhân Wittig để ghép cặp với các dẫn xuất benzaldehyde, hiệu suất của phản ứng là 30–50%²⁷. Năm 2003, Lee và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất resveratrol với hiệu suất phản ứng là 50–60%²⁸. Nhược điểm của các nghiên cứu trên là sự không đa dạng sản phẩm vì sản phẩm phụ thuộc vào nhóm thế gắn trên benzaldehyde và phosphonium ylide. Mặc dù hiệu suất phản ứng trong thực nghiệm này thấp hơn so với công bố trong tài liệu tham khảo nhưng đã tổng hợp nhiều dẫn xuất khác nhau của stilbenoid.

Bảng 1: Các thông tin về 19 sản phẩm tổng hợp được (Hiệu suất phản ứng, phần trăm gây độc tế bào MCF-7 và dữ liệu phổ ¹H-NMR)

Sản phẩm	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Phần trăm gây độc tế bào (I%)	Bộ dữ liệu phổ 1H NMR (600 MHz)
1a		19%	53,79 ± 0,40	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,48-7,23 (7H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,06 (1H; <i>d</i> ; 16,3; H-7); 6,97 (1H; <i>d</i> ; 16,3; H-8); 6,90 (2H; <i>d</i> ; 8,7 và 2,9; H _{phenyl}); 3,83 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe).
1b		21%	60,37 ± 1,04	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,26-7,17 (7H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 6,75 (2H; <i>d</i> ; 8,8 và 2,9; H _{phenyl}); 6,53 (1H; <i>d</i> ; 12,3; H-7); 6,50 (1H; <i>d</i> ; 12,3; H-8); 3,78 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe).
2		80%	78,33 ± 1,52	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,60 (1H; <i>dd</i> ; 7,7 và 1,8; H-6); 7,55 (2H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,50 (1H; <i>d</i> ; 16,0; H-7); 7,34-7,24 (4H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,10 (1H; <i>d</i> ; 16,0; H-8); 6,96 (1H; <i>t</i> ; 7,0; H-4); 6,90 (1H; <i>dd</i> ; 8,0 và 1,0; H-3); 3,89 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe).
3		31%	74,25 ± 1,41	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,51-7,36 (4H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,28-7,11 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,07 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-7); 7,06-7,04 (2H; <i>m</i> ; H-8, H _{phenyl}); 6,82 (1H; <i>dd</i> ; 8,2 và 2,5; H-4); 3,85 (3H; <i>s</i> ; 3-OMe).
4		45%	51,24 ± 5,09	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,51-7,36 (2H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,32 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-7); 7,25-7,16 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,03 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-8); 6,86 (1H; <i>d</i> ; 8,7; H-6); 6,46 (1H; <i>d</i> ; 8,7; H-5); 3,89 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,88 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 3-OMe).
5a		14%	69,37 ± 2,00	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,53 (2H; <i>d</i> ; 7,0; H _{phenyl}); 7,40 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-7); 7,30-7,15 (4H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,05 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-8); 6,78 (2H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 3,83 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,80 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe)
5b		25%	62,27 ± 5,32	(CDCl ₃): δ _H (J, Hz) 7,25-7,15 (5H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 6,85-6,75 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 6,62 (1H; <i>d</i> ; 12,2; H-7); 6,54 (1H; <i>d</i> ; 12,2; H-8); 3,78 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,51 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe)

6		39%	$60,41 \pm 2,84$	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,66–7,51 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,39 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-7); 7,33–7,18 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,01 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-8); 6,52 (1H; <i>dd</i> ; 8,6 và 2,5; H-5); 6,48 (1H; <i>d</i> ; 2,5; H-3); 3,87 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,84 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe)
7a		26%	$67,95 \pm 2,17$	(Acetone- <i>d</i> ₆): δ_H (J, Hz) 7,62 (1H; <i>dd</i> ; 7,6 và 1,7; H-6); 7,50 (2H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 7,36 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-7); 7,23 (1H; <i>ddd</i> ; 8,3; 7,3 và 1,7; H-4); 7,16 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-8); 7,00 (1H; <i>dd</i> ; 8,3; 1,1; H-3); 6,94 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 6,53 (2H; <i>s</i> ; H-3', H-5'); 3,89 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,81 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe)
7b		29%	$63,55 \pm 1,82$	(Acetone- <i>d</i> ₆): δ_H (J, Hz) 7,22 (1H; <i>ddd</i> ; 8,3; 7,4 và 1,8; H-4); 7,15 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl} , H-7); 7,00 (1H; <i>dd</i> ; 8,3 và 1,0; H-3); 6,76 (3H; <i>m</i> ; H _{phenyl} , H-8); 6,53 (2H; <i>s</i> ; H-3',5'); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,75 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe)
8a		27%	$50,76 \pm 1,38$	(Acetone- <i>d</i> ₆): δ_H (J, Hz) 7,53 (2H; <i>d</i> ; 8,5; H-2,6); 7,25 (1H; <i>t</i> ; 8,1; H-5); 7,20 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-7); 7,13 (2H; <i>m</i> ; H-2, H-6); 7,07 (1H; <i>d</i> ; 16,4; H-8); 6,94 (2H; <i>d</i> ; 8,5; H-3,5); 6,81 (1H; <i>ddd</i> ; 8,1; 2,5 và 1,0; H-4); 3,83 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 3-OMe)
8b		29%	$42,37 \pm 2,15$	(Acetone- <i>d</i> ₆): δ_H (J, Hz) 7,19 (2H; <i>d</i> ; 8,3; H-2,6); 7,17 (1H; <i>t</i> ; 8,2; H-5); 6,82 (4H; <i>m</i> ; H _{phenyl}); 6,77 (1H; <i>ddd</i> ; 8,2; 2,6 và 1,1; H-4); 6,56 (1H; <i>d</i> ; 12,2; H-7); 6,55 (1H; <i>d</i> ; 12,2; H-8); 3,77 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe); 3,67 (3H; <i>s</i> ; 3-OMe)
9a		22%	$51,43 \pm 1,27$	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,56 (1H; <i>d</i> ; 8,5; H-6); 7,37 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-7); 7,32 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-8); 7,18 (1H; <i>d</i> ; 3,0; H-6'); 6,81 (1H; <i>d</i> ; 8,8; H-3'); 6,75 (1H; <i>dd</i> ; 8,8 và 3,0; H-4'); 6,51 (1H; <i>dd</i> ; 8,5 và 2,4; H-5); 6,46 (1H; <i>d</i> ; 2,4; H-3) 3,86 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe); 3,83 (6H; <i>s</i> ; 2,2'-OMe); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 5'-OMe)

(Tiếp tục ở trang sau)

9b		28%	58,23 ± 7,64	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,09 (1H; <i>d</i> ; 8,8; H-6); 6,97 (1H; <i>d</i> ; 8,8; H-3'); 6,77 (1H; <i>d</i> ; 3,0; H-6'); 6,71 (1H; <i>m</i> ; H-7); 6,64 (1H; <i>d</i> ; 12,2; H-8); 6,44 (1H; <i>d</i> ; 8,8; 3,0; H-4'); 6,51 (1H; <i>dd</i> ; 8,8; 2,4; H-5); 6,28 (1H; <i>d</i> ; 2,4; H-3) 3,81 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,79 (3H; <i>s</i> ; 2'-OMe); 3,77 (3H; <i>s</i> ; 4-OMe); 3,52 (3H; <i>s</i> ; 5'-OMe).
10a		22%	1,90 ± 4,27	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,47 (2H; <i>d</i> ; 8,5; H-2',6'); 7,31 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-7); 7,13 (1H; <i>d</i> ; 3,0; H-6); 7,04 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-8); 6,89 (2H; <i>d</i> ; 8,5; H-3',5'); 6,82 (1H; <i>d</i> ; 8,9; H-3); 6,77 (1H; <i>dd</i> ; 8,9 và 3,0; H-4); 3,84 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe); 3,81 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe)
10b		32%	58,62 ± 6,28	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,19 (2H; <i>d</i> ; 8,8; H-2',6'); 6,82 (1H; <i>d</i> ; 8,9; H-3); 6,80 (1H; <i>d</i> ; 3,1, H-6); 6,76 (1H; <i>dd</i> ; 8,8; 3,1, H-4); 6,74 (2H; <i>m</i> ; H-3',5'); 6,57 (1H; <i>d</i> ; 12,4; H-7); 6,56 (1H; <i>d</i> ; 12,4; H-8); 3,78 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,77 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe); 3,57 (3H; <i>s</i> ; 4'-OMe).
11		35%	43,91 ± 3,73	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,43 (2H; <i>s</i> ; H-7,8); 7,20 (2H; <i>d</i> ; 2,9; H-6,6'); 6,82 (2H; <i>d</i> ; 8,0; H-3,3'); 6,78 (2H; <i>dd</i> ; 8,0 và 2,9; H-4,4'); 3,83 (6H; <i>s</i> ; 2,2'-OMe); 3,82 (6H; <i>s</i> ; 5,5'-OMe)
12		38%	9,68 ± 5,42	(CDCl ₃): δ_H (J, Hz) 7,64 (1H; <i>dd</i> ; 7,5 và 1,6; H-6'); 7,46 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-7); 7,43 (1H; <i>d</i> ; 16,6; H-8); 7,23 (1H; <i>dd</i> ; 1,6 và 0,8; H-6); 7,21 (1H; <i>m</i> ; H-4); 6,96 (1H; <i>m</i> ; H-5); 6,89 (1H; <i>dd</i> ; 8,2 và 0,8; H-3); 6,82 (1H; <i>d</i> ; 8,9; H-3'); 6,78 (1H; <i>dd</i> ; 8,2 và 1,6; H-4); 3,88 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,83 (3H; <i>s</i> ; 2'-OMe); 3,82 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe)
13		38%	50,01 ± 3,44	(Acetone- <i>d</i> ₆): δ_H (J, Hz) 7,48 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-7); 7,28 (1H; <i>t</i> ; 7,9; H-5'); 7,23 (1H; <i>m</i> ; H-6'); 7,22 (1H; <i>d</i> ; 16,5; H-8); 7,16–7,12 (2H; <i>m</i> ; H-4,4'); 6,85 (1H; <i>d</i> ; 8,9; H-3); 6,84 (1H; <i>d</i> ; 3,0; H-6); 6,83 (1H; <i>d</i> ; 3,0; H-2'); 3,85 (3H; <i>s</i> ; 2-OMe); 3,83 (3H; <i>s</i> ; 5-OMe); 3,79 (3H; <i>s</i> ; 3'-OMe)
Camptothecin ^a			56,90 ± 0,79	

^a chất đối chứng dương

Tại nồng độ thử nghiệm 100 $\mu\text{g/mL}$, 15/19 dẫn xuất stilbenoid cho khả năng gây độc tế bào ung thư vú I% > 50%. Trong đó, 10/15 dẫn xuất (**1b**, **2**, **3**, **5a**, **5b**, **6**, **7a**, **7b**, **9b** và **10b**), với phần trăm gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 (I%) là 58–78%, tương đối tốt hơn chất đối chứng dương camptothecin (I% là 57 %) (Bảng 1). Phân tích mối quan hệ cấu trúc hóa học—hoạt tính sinh học của 19 hợp chất tổng hợp được, nhận thấy hoạt tính gây độc tế bào được tăng lên khi nhóm methoxy gắn vào vị trí C-2 tại vòng A, làm gia tăng hoạt tính gây độc tế bào (**1a** < **2**; **1a** < **6**; **7a** < **8a**), và hoạt tính này có xu hướng giảm khi nhóm methoxy được gắn vào vị trí C-5 tại vòng A (**2** > **5a**; **7a** > **10a**; **7b** > **10b**) cũng như nhóm methoxy gắn vào vị trí C-4 tại vòng B (**2** > **7a**; **3** > **8a**; **5a** > **10a**).

KẾT LUẬN

Bài báo trình bày việc tổng hợp được 19 dẫn xuất methoxystilbenoid bằng phản ứng Wittig giữa muối ylide và các dẫn xuất benzaldehyde, trong số sản phẩm, có 6 dẫn xuất Z-stilbenoid và 13 dẫn xuất E-stilbenoid. Ngoài ra, các hợp chất **9a**, **9b**, và **12** lần đầu được công bố dữ liệu phổ NMR. Thử nghiệm khả năng gây độc trên tế bào ung thư vú MCF-7 cho thấy 15/19 dẫn xuất stilbenoid thể hiện hoạt tính với phần trăm gây độc I% > 50%. Kết quả này là bước đầu tiên để tiếp tục thiết kế các dẫn xuất stilbenoid gắn các nhóm thế khác, tại các vị trí khác nhau, nhằm tăng khả năng gây độc tế bào ung thư.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

CC: Sắc ký cột
DCM: Dichloromethane
MCF-7: Tế bào ung thư vú
NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân
TPP: Triphenylphosphine

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Chương trình mã số NCM2020-18-01.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả cam đoan không có bất kỳ xung đột lợi ích nào trong bài nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nguyễn Pha Lê góp phần thực hiện phản ứng tổng hợp và xử lý các dữ liệu phổ.
Trần Hoài Tú góp phần thực hiện thử nghiệm hoạt tính sinh học.
Nguyễn Trung Nhân góp phần thảo luận các kết quả nghiên cứu.

Đặng Hoàng Phú góp thảo luận các kết quả nghiên cứu và hoàn chỉnh bản thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dua P, Heiland M, Kracen AC, Deshields T. Cancer-related hair loss: a selective review of the alopecia research literature. *Psychooncology*. 2017;26(4):438–443. Available from: <https://doi.org/10.1002/pon.4039>;
- Boogaard WM, Komninos DS, Vermeij WP. Chemotherapy side effects: not all DNA damage is equal. *Cancers*. 2022;14(3):627. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>.
- Kasi PM, Grothey A. Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic and predictive marker of outcomes in solid-tumor patients. *Drugs*. 2018;78(7):737–745. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0909-3>.
- Newman DJ, Giddings LA. Natural products as leads to antitumor drugs. *Phytochem Rev*. 2014;13(1):123–137. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11101-013-9292-6>;
- Gorham J. The stilbenoids. *Progress in Phytochemistry*. 1980;6:203–252.
- Pawlus AD, Waffo-Tégou P, Shaver J, Mérillon JM. Stilbenoid chemistry from wine and the genus *Vitis*, a review. *J Int Sci Vigne Vin*. 2012;46(2):57–111. Available from: <https://doi.org/10.20870/oenone.2012.46.2.1512>.
- Cahyana AH, Ardiansah B. Antioxidative and cytotoxic effects of prenylated stilbene derivative-rich Melinjo (*Gnetum gnemon* L.) fruit rind. *AIP Conference Proceedings*. 2016;1729(1):020057. Available from: <https://doi.org/10.1063/1.4946960>.
- Malarz J, Michalska K, Yudina YV, Stojakowska A. Hairy root cultures as a source of polyphenolic antioxidants: flavonoids, stilbenoids and hydrolyzable tannins. *Plants*. 2022;11(15):1950. Available from: <https://doi.org/10.3390/plants11151950>.
- Burlando B, Clericuzio M, Cornara L. Moraceae plants with tyrosinase inhibitory activity: A review. *Mini Rev Med Chem*. 2017;17(2):108–121. Available from: <https://doi.org/10.2174/1389557516666160609071854>.
- Dvorakova M, Landa P. Anti-inflammatory activity of natural stilbenoids: A review. *Pharmacol Res*. 2017;124:126–145. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.002>.
- Scherzberg MC, Kiehl A, Zivkovic A, et al. Structural modification of resveratrol leads to increased antitumor activity, but causes profound changes in the mode of action. *Toxicol Appl Pharmacol*;287(1):67–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.05.020>.
- Ma Z, Molavi O, Haddadi A, et al. Resveratrol analog trans 3, 4, 5, 4'-tetramethoxystilbene (DMU-212) mediates antitumor effects via mechanism different from that of resveratrol. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;63(1):27–35. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0704-z>.
- Farina A, Ferranti C, Marra C. An improved synthesis of resveratrol. *Nat Prod Res*. 2006;20(3):247–252. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786410500059532>.
- D'Imperio N, Arkhypchuk AI, E OS. Z-Selectivity in the reductive cross-coupling of two benzaldehydes to stilbenes under substrate control. *Org Biomol Chem*. 2020;18(31):6171–6179. Available from: <https://doi.org/10.1039/D0OB01139H>.
- Luo F, Pan C, Wang W, et al. Palladium-catalyzed reduction of alkynes employing HSiEt₃: stereoselective synthesis of trans- and cis-alkenes. *Tetrahedron*. 2010;66(6):1399–1403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.11.098>.
- Santos JSO, Bazin MA, Lohier JF, et al. 1,2,3-Trimethoxy-4-[(E)-2-phenylvinyl]benzene and (E,E)-1,4-bis(2,3,4-trimethoxyphenyl)buta-1,3-diene. *Acta Cryst*. 2009;C65:311–313. Available from: <https://doi.org/10.1107/S0108270109019702>.

17. Heynekamp JJ, Weber WM, Hunsaker LA, et al. Substituted trans-stilbenes, including analogues of the natural product resveratrol, inhibit the human tumor necrosis factor alpha-induced activation of transcription factor nuclear factor kappaB. *J Med Chem.* 2006;49(24):7182–7189. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm060630x>.
18. Ali MA, Tsuda Y. New method for isomerization of (Z)-stilbenes into the (E)-isomers catalyzed by diaryl disulfide. *Chem Pharm Bull.* 1992;40(10):2842–2844. Available from: <https://doi.org/10.1248/cpb.40.2842>.
19. Liu J, Zhao Y, Zhou Y, et al. Imidazolylidene carbene ligated palladium catalysis of the Heck reaction in the presence of air. *Org Biomol Chem.* 2003;1:3227–3231. Available from: <https://doi.org/10.1039/b306715g>.
20. Alonso F, Riente P, Yus M. Wittig-type olefination of alcohols promoted by nickel nanoparticles: synthesis of poly-methoxylated and polyhydroxylated stilbenes. *Eur J Org Chem.* 2009;p. 6034–6042. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200900951>.
21. Zhang W, Go ML. Quinone reductase induction activity of methoxylated analogues of resveratrol. *Eur J Med Chem.* 2007;42(6):841–850. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.012>.
22. Dupont R, Cotellet P. An expeditious synthesis of polyhydroxylated 2-arylbenzo[b]furans. *Tetrahedron.* 2001;57(26):5585–5589. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040.4020\(01\)00462-8](https://doi.org/10.1016/S0040.4020(01)00462-8).
23. Khandelwal M, Hwang IC, et al. Multi-electron donor organic molecules containing hydroquinone methyl-ether as redox active units. *Bull Korean Chem Soc.* 2012;33(4):1190–1198. Available from: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.4.1190>.
24. Deck LM, Whalen LJ, et al. Activation of anti-oxidant Nrf2 signaling by substituted trans stilbenes. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(4):1423–1430. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.01.005>.
25. Anisimova NYU, Kiselevsky MV, Sosnov AV, et al. Trans-, cis-, and dihydro-resveratrol: a comparative study. *Chem Central J.* 2011;5(88):1–6.
26. Leischner C, Burkard M, Michel A, et al. Comparative analysis of the antitumor activity of cis- and trans-resveratrol in human cancer cells with different p53 status. *Molecules.* 2021;26:5586–5602. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26185586>.
27. Simoni D, Roberti M, Invidiata FP, et al. Stilbene-based anti-cancer agents: resveratrol analogues active toward HL60 leukemic cells with a non-specific phase mechanism. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006;16(12):3245–3248. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.028>.
28. Lee SK, Nam K, Hoe YH, et al. Synthesis and evaluation of cytotoxicity of stilbene analogues. *Arch Pharm Res.* 2003;26(4):253–257. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02976951>.

Synthesis of methoxystilbenoid derivatives and evaluation of cytotoxicity against breast cancer cell line

Pha-Le Nguyen^{1,2,3}, Tu Hoai Tran^{1,2,3}, Nhan Trung Nguyen^{1,2,3}, Phu Hoang Dang^{1,2,3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

³Research Lab for Drug Discovery and Development, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Phu Hoang Dang, Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Research Lab for Drug Discovery and Development, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: dhphu@hcmus.edu.vn

History

- Received: 02-07-2024
- Revised: 26-11-2024
- Accepted: 23-4-2025
- Published Online: 23-6-2025

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjns.v9i2.1395>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

Breast cancer is currently the most common cancer in women. According to the Global Cancer Observatory (Globocan 2020), there are over 2 million new cases of breast cancer diagnosed each year, accounting for 11.7% of all cancers, with an average of approximately 627,000 deaths due to breast cancer annually. Therefore, the search for new drugs that can treat breast cancer with high efficacy and minimal side effects is a pressing issue and is continuously ongoing worldwide. Stilbenoids, natural compounds commonly found in plants, possessed of various biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and anticancer properties. Literature has shown that derivatives of methoxylated stilbenoids exhibit strong cytotoxic effects against cancer cells due to the presence of methoxy groups on the benzene ring. This paper reports the successful synthesis of 19 stilbenoid derivatives via Wittig coupling reactions between phosphonium ylides and benzaldehyde derivatives. Compounds **9a**, **9b** and **12** were reported for the first time for their ¹H-NMR spectral data. The evaluation of cytotoxic activity against MCF-7 breast cancer cells, at the tested concentration of 100 μ g/mL showed that 15/19 derivatives exhibited cytotoxicity 1% more than 50%. Among them, compound **2** showed the highest cytotoxicity with 1% of $78.33 \pm 1.52\%$, compared to the positive control camptothecin (1% 56.90 ± 0.79).

Key words: breast cancer MCF-7, methoxy, stilbenoid, Wittig coupling reaction.

Cite this article : Nguyen PL, Tran TH, Nguyen NT, Dang PH. **Synthesis of methoxystilbenoid derivatives and evaluation of cytotoxicity against breast cancer cell line.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2025; 9(2): 3328-3337.