

TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC MỘT SỐ HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG QUINOLINE NHIỀU NHÓM THỂ TỪ EUGENOL TRONG TINH DẦU HƯƠNG NHU

Lê Thị Hoa¹, Nguyễn Thị Cẩm Tú², Vũ Thị Hà Mai³, Trần Thu Trang⁴

TÓM TẮT

Hai ester 5, 6 được tổng hợp từ hợp chất 4 với hiệu suất cao. Một hydroxamic acid 7 được tổng hợp từ ester 5 trong điều kiện được tối ưu hoá: dung môi ethanol/DMF (4:1) ở 25°C, hiệu suất đạt 80%. Cấu trúc của các hợp chất mới 5, 6 và 7 được xác định thông qua phân tích phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân và khối lượng. Hợp chất 7 không thể hiện hoạt tính kháng hai dòng ung thư gan và ung thư phổi ở nồng độ $IC_{50} \leq 128$ ($\mu\text{g/ml}$).

Từ khóa: Quinoline, hydroxamic acid, eugenol, tinh dầu hương nhu.

DOI: <https://doi.org/10.70117/hdujs.71.2024.683>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các hợp chất chứa dị vòng quinoline được biết đến là những hợp chất có phổ hoạt tính sinh học rộng. Nhiều hợp chất có khả năng gây độc tế bào với tính chọn lọc cao được công bố trong các công trình [1, 2, 3, 4], một số hợp chất có khả năng kháng khuẩn phổ rộng [5], chống đông kinh [6]. Một số dẫn xuất của quinoline được sử dụng trong điều trị sốt rét, lao kháng thuốc và thuốc kháng sinh thế hệ mới [7,8].

Hydroxamic acid là một trong những hợp chất được nghiên cứu rộng rãi do có hoạt tính sinh học phong phú và khả năng tạo phức tốt với nhiều ion kim loại. Gần đây, nhiều dẫn xuất của hydroxamic acid được sử dụng làm thuốc chống ung thư, điển hình như: hợp chất suberoylanilide hydroxamic acid hay vorinostat (viết tắt là SAHA) là chất chống ung thư mạnh có tên thương mại là Zolanza; hợp chất panobinostat được sử dụng để điều trị viêm tủy vào năm 2015 với tên thương mại Farydak. Nhiều hợp chất hydroxamic acid có hoạt tính ức chế rất hiệu quả sự tăng trưởng của các dòng tế bào ung thư [9, 10, 11].

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất và thiết bị

Hóa chất được sử dụng để tổng hợp có xuất xứ Việt Nam, Trung Quốc và Merk, bao gồm: Tinh dầu hương nhu (Việt nam); H_2SO_4 , HNO_3 , NaNO_2 , $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ (Trung Quốc).

Các mẫu phân tích được đo trên máy Avance Bruker tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam trong dung môi DMSO ở nhiệt độ thường. Máy đo phổ ^1H - NMR có tần số là 500 MHz và phổ ^{13}C - NMR là 125 MHz. Hoạt tính chống ung thư được thử tại Phòng Hóa sinh ứng dụng - Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức; Email: lethihoa@hdu.edu.vn

² Trường THCS Minh Khai, thành phố Thanh Hóa

³ Phòng Tổ chức - Hành chính - Quản trị, Trường Đại học Hồng Đức

⁴ Trường Đại học Văn hóa, Thể thao và Du lịch Thanh Hóa

2.2. Tổng hợp 7-(carboxymethoxy)-6-hydroxy-3-sulfoquinoline (4)

Hợp chất **4** được tổng hợp từ eugenol trong tinh dầu hương nhu qua 3 bước kế tiếp nhau [12]. Tuy nhiên, ở bước 2 quá trình tổng hợp hợp chất aci-quinone từ eugenoxycetic acid đã được thực hiện đơn giản hơn mà không làm giảm hiệu suất phản ứng bằng cách sử dụng acetic acid thương phẩm không qua tinh chế và làm lạnh sâu bằng hỗn hợp đá, muối trong khoảng 30 phút thay cho acetic acid băng trước khi nhỏ từ từ HNO₃.

2.3. Tổng hợp ester và hydroxamic acid

2.3.1. Tổng hợp các ester 5, 6

Hỗn hợp của hợp chất **4** (0,299 g, 1 mmol), alcohol (10mL) và H₂SO₄ đặc (0,01mL) được đun nóng đến 100°C (nếu chất rắn không tan hết thì thêm alcohol đến khi tan hết). Dung dịch phản ứng được đun hồi lưu ở 100°C trong 20 giờ hoặc cho đến khi thấy chất rắn mịn màu vàng nhạt tách ra với khối lượng không đổi. Hỗn hợp được làm lạnh từ từ đến nhiệt độ phòng, làm lạnh trong nước đá để tối ưu lượng chất rắn. Chất rắn được lọc và rửa nhiều lần bằng ethanol lạnh và ethyl acetate. Sau khi kết tinh lại trong ethanol, sản phẩm thu được là chất rắn màu vàng nhạt, hiệu suất đạt 70% - 75%.

***n*-Propyl-[2-(6-hydroxy-3-sulfoquinoline-7-yloxy)] acetate (5)**. Hiệu suất 75%, nhiệt độ nóng chảy 163°C. ¹H NMR (DMSO_{d6}, 500 MHz) δ (ppm): 9,07 (s, 1H, H2), 8,93(s, 1H, H4), 7,58(s, 1H, H5), 7,40(s, 1H, H8), 5,10 (s, 2H, H7a), 4,13(t, *J* = 5,5 Hz; 2H, H11), 1,61(m, 2H, H12), 0,85(t, *J* = 6,0 Hz; 3H, H13); ¹³C NMR (DMSO_{d6}, 125 MHz) δ (ppm): 140,0(C2), 138,2(C3), 136,6(C4), 110,0(C5), 149,8(C6), 154,2(C7), 101,6(C8), 140,0(C9), 124,7(C10), 66,3(C7a), 167,8(C7b), 65,4(C11), 21,4(C12), 10,0(C13). C₁₄H₁₅NO₅S.

***n*-Buthyl-[2-(6-hydroxy-3-sulfoquinoline-7-yloxy)] acetate (6)**. Hiệu suất 70%, nhiệt độ nóng chảy 165°C. IR (cm⁻¹): 3424, 3250 (O-H, N-H); 3064, 3043, 2940 (C-H); 1743, 1721(C=O); 1525, 1564 (C=C, C=N); 1289, 1154 (C-O). ¹H NMR (DMSO_{d6}, 500 MHz) δ (ppm): 9,13(d, *J* = 2,0 Hz; 1H, H2), 9,05(s, 1H, H4), 7,65(s, 1H, H5), 7,44(s, 1H, H8), 5,19(s, 2H, H7a), 4,18(t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H11), 1,58(m, 2H, H12), 1,27(m, 2H, H13), 0,83(t, *J* = 7,5 Hz 3H, H14); ¹³C NMR (DMSO_{d6}, 125 MHz) δ (ppm): 140,0(C2), 138,2(C3), 136,6(C4), 110,0(C5), 150,1 (C6), 154,2(C7), 101,6(C8), 138,9(C9), 125,0(C10), 65,5(C7a), 167,7(C7b), 64,6(C11), 29,9(C12), 18,3(C13), 13,3(C14). MS, [M+H⁺], *m/z* (au)/cường độ tương đối (%): 342/100. CTPT: C₁₅H₁₇NO₅S.

2.3.2. Tổng hợp hydroxamic acid 7

Hỗn hợp của hợp chất **5** (0,332 g, 1 mmol), C₂H₅OH và DMF(*N,N*-dimethyl formamide) tỉ lệ 4:1 được đun nóng và khuấy cho đến khi tan hết, NH₂OH.HCl (0,7 gam, 10 mmol) được cho từ từ vào hỗn hợp trên trong 30 phút ở nhiệt độ 25 °C. Hỗn hợp phản ứng được kiểm tra bằng bản mỏng TLC sau khi khuấy 30 phút cho đến khi không còn vết chất đầu. Sau 1,5 h, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch KOH 10M đến pH=8 để tối ưu lượng chất rắn màu trắng tách ra. Chất rắn được lọc và rửa nhiều lần bằng nước lạnh, ethyl acetate. Sau khi kết tinh, sản phẩm thu được là chất bột màu trắng xốp, hiệu suất đạt 80%.

2-(6-Hydroxy-3-sulfoquinoline-7-yloxy)acetohydroxamic acid (7). Hiệu suất 80%, nhiệt độ nóng chảy 183°C. IR (cm⁻¹): 3100 – 3600 (O-H, N-H); 3080 (C-H, bị che); 1649 (C=O thuộc nhóm -CO-NH-OH); 1525, 1593, 1499 (C=C, C=N); 1275, 1222 (C-O). ¹H NMR (DMSO_{d6}, 500 MHz) δ (ppm): 9,95(OH), 8,16(NH), 8,77(d, *J* = 1,5 Hz; 1H, H2), 8,20(d, *J* = 1,5 Hz; 1H, H4), 7,24(s, 1H, H5), 7,24(s, 1H, H8), 4,88(s, 2H, H7a); ¹³C NMR (DMSO_{d6}, 125 MHz) δ (ppm): 145,0(C2), 139,3(C3), 129,7(C4), 109,5(C5), 147,7(C6), 150,5(C7), 108,7 (C8), 143,1(C9), 122,8(C10), 65,1(C7a), 169,7(C7b). MS, [M+H₂O-NHOH], *m/z* (au)/ cường độ tương đối (%): 300/100. CTPT: C₁₁H₁₀N₂O₇S.

2.4. Thử hoạt tính độc tế bào

Hoạt tính kháng ung thư đã được thử nghiệm tại Phòng Hóa sinh ứng dụng - Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các dòng tế bào có nguồn gốc từ bảo tàng giống chuẩn Hoa kỳ (ATCC), được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (5% CO₂, độ ẩm 98%, nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối) và được cấy chuyển 1-2 lần trước khi thí nghiệm. Tế bào phát triển ở pha lỏng sẽ được sử dụng để thử độc tính. Mẫu thử được hòa tan bằng dung môi DMSO với nồng độ ban đầu là 20 mg/ml. Tiến hành pha loãng 2 bước trên đĩa 96 giếng thành 5 dãy nồng độ từ cao xuống thấp lần lượt là 2564, 640, 160, 40 và 10 μg/ml. Nồng độ chất thử trong đĩa thử nghiệm tương ứng là 128, 32, 8, 2 và 0,5 μg/ml. Chất tham chiếu Ellipticine pha trong DMSO với nồng độ 0,01 mM. Quá trình thử hoạt tính được tiến hành theo trình tự:

Trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm tế bào. Tiếp đó, pha tế bào bằng môi trường sạch và điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm (khoảng 1-3x10⁴ tế bào/ml tùy theo từng dòng tế bào);

Lấy vào mỗi giếng 10 μl chất thử đã chuẩn bị ở trên và 190 μl dung dịch tế bào. Đối chứng dương của thí nghiệm là môi trường có chứa tế bào, đối chứng âm chỉ có môi trường nuôi cấy;

Đĩa thí nghiệm được ủ ở điều kiện tiêu chuẩn;

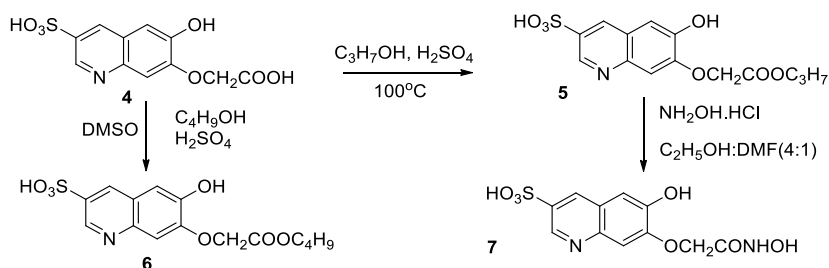
Sau 72 giờ mỗi giếng thí nghiệm được tiếp tục ủ với 10 μl MTT (5 mg/ml) trong 4h. Sau khi loại bỏ môi trường, tinh thể formaran được hòa tan bằng 100 μl DMSO 100%;

Giá trị IC₅₀ (μg/ml) được tính toán dựa trên các giá trị OD đo ở bước sóng 540 nm trên máy quang phổ Genios Tecan. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ 1.

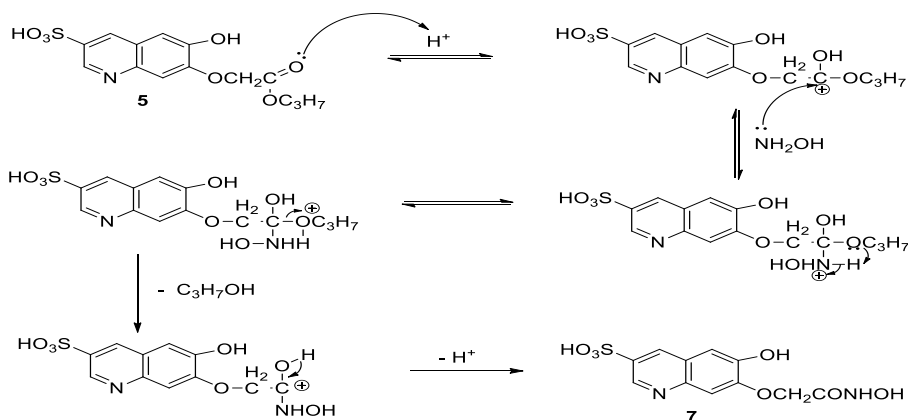


Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp các chất từ hợp chất 4

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào công bố tổng hợp hydroxamic acid từ hợp chất *n*-propyl-[2-(6-hydroxy-3-sulfoquinoline-7-yloxy)] acetate (**5**) hoặc tương tự. Vì vậy, quá trình tổng hợp hydroxamic acid **7** được tối ưu hoá bằng cách thay đổi dung môi phản ứng (Bảng 1) và thấy rằng dung môi phù hợp cho phản ứng đó là dung dịch hỗn hợp gồm C₂H₅OH và DMF tỉ lệ 4:1. Có thể cơ chế hình thành hydroxamic cân có dung môi protic như ethanol. Mặt khác dung môi DMF giúp hòa tan chất phản ứng tốt hơn. Quá trình tổng hợp được mô tả như phần thực nghiệm. Cơ chế của phản ứng tổng hợp hydroxamic acid được trình bày theo sơ đồ 2.

Bảng 1. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp hydroxamic acid

Thí nghiệm	Dung môi , V (mL)	Thời gian phản ứng	Hiệu suất %
1	Ethanol, 40	3 giờ	35
2	DMF, 6	30 phút	45
3	Ethanol : DMF 4 : 2, 8	30 phút	50
4	Ethanol : DMF 4 : 1, 10	30 phút	80



Sơ đồ 2. Cơ chế phản ứng tổng hợp hydroxamic acid 7 từ hợp chất 5

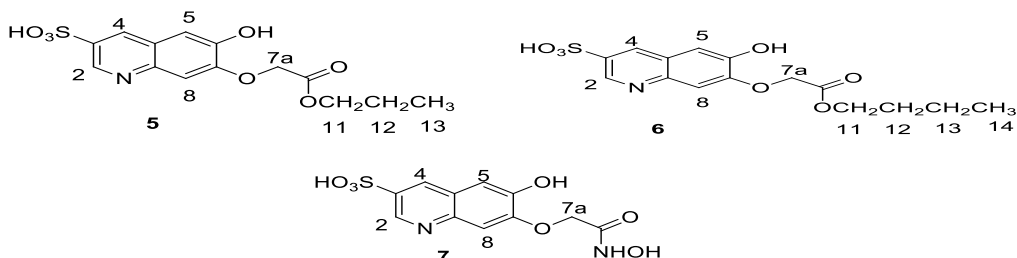
3.2. Cấu trúc

3.2.1. Phổ hồng ngoại

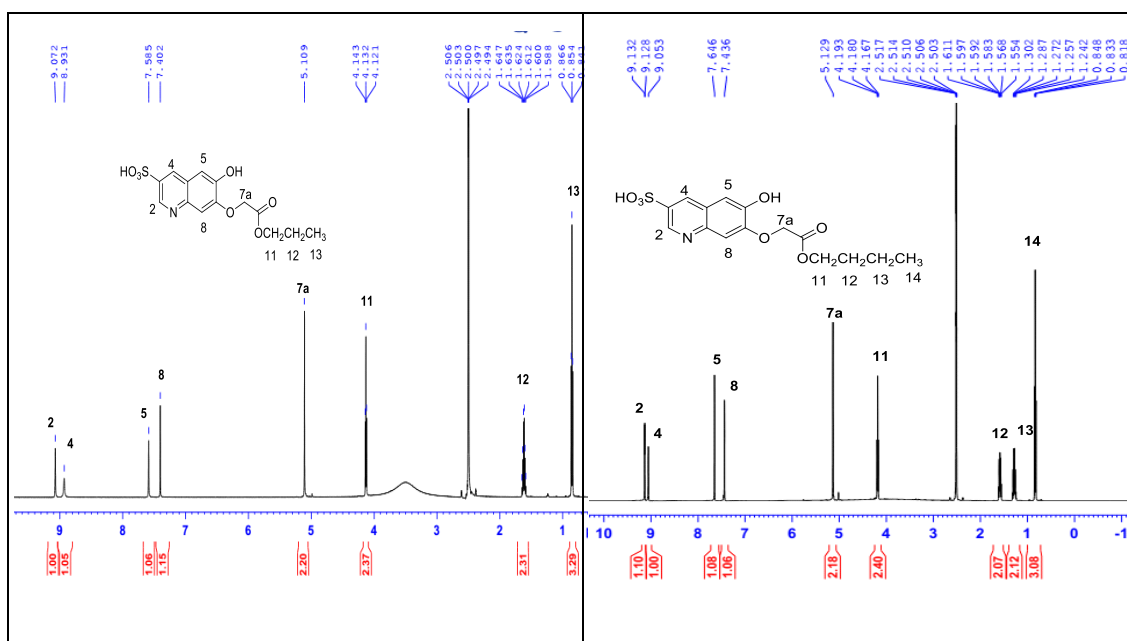
Phổ hồng ngoại của chất **7** thể hiện đầy đủ các vân dao động đặc trưng cho các nhóm chức có trong phân tử. Phổ hồng ngoại của hợp chất **7** xuất hiện vân dao động hóa trị của nhóm N-H ở 3100 - 3600 cm^{-1} , đồng thời xuất hiện vân hấp thụ ở 1649 cm^{-1} là dao động hóa trị của carbonyl thuộc nhóm $-CO-NH-OH$, thấp hơn so với tín hiệu dao động của nhóm carbonyl thuộc nhóm acid, ester tương ứng. Nguyên nhân là do nguyên tử N còn cặp electron chưa liên kết liên hợp với nhóm carbonyl thuộc nhóm $-CO-NH-OH$, làm cho nhóm carbonyl có dao động yếu hơn.

3.2.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân

Các tín hiệu của proton và carbon của các hợp chất mới được quy kết thông qua việc phân tích phổ ^1H , ^{13}C NMR và so sánh với các tín hiệu của hợp chất **4**. Việc đánh số thứ tự của các chất chỉ áp dụng cho việc phân tích phổ (không sử dụng để gọi tên).

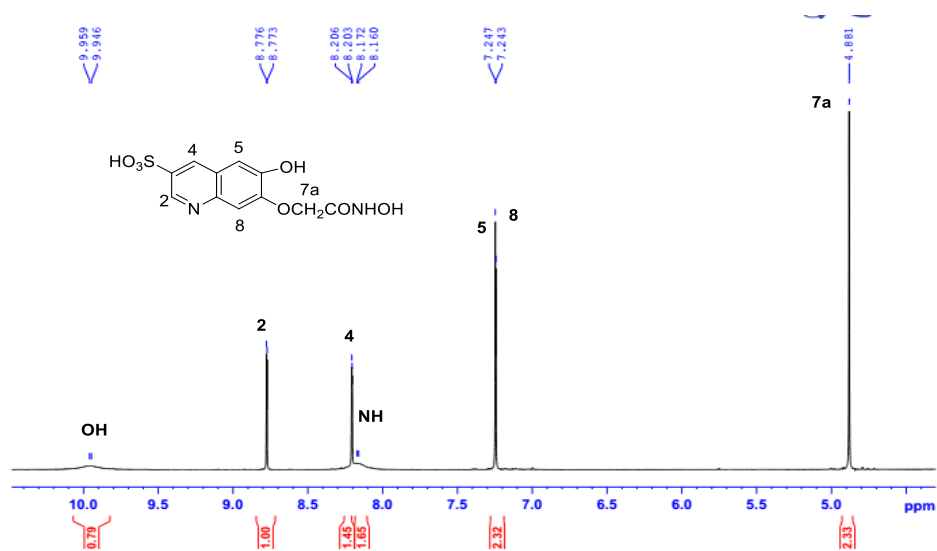


Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất nghiên cứu đều xuất hiện các tín hiệu phù hợp với công thức dự đoán sản phẩm. Trên phổ ^1H NMR của các hợp ester **5,6** (Hình 1) ngoài 4 tín hiệu proton thơm thuộc dị vòng quinoline và tín hiệu proton của nhóm $-\text{OCH}_2-$ như của hợp chất **4** còn xuất hiện các tín hiệu proton no phù hợp với các alcohol tham gia phản ứng ester hóa.



Hình 1. Phổ ^1H NMR của hợp chất **5, 6**

Tuy nhiên, trên hình phổ ^1H NMR (Hình 2) của hợp chất **7** không còn thấy xuất hiện tín hiệu của các proton no của gốc alcohol thuộc ester tương ứng ban đầu. Thay vào đó, ở vùng thơm ngoài các tín hiệu proton thơm thuộc khung quinoline của hợp chất ester, còn xuất hiện hai tín hiệu ở $\delta = 9,95$ ppm và $\delta = 8,16$ ppm được quy kết cho tín hiệu của proton nhóm OH và NH nhóm hydroxamic. Điều đó khẳng định phản ứng của hợp chất **5** với hydroxamine xảy ra tạo thành hydroxamic acid **7**. Kết quả quy kết tín hiệu ^1H NMR của các hợp chất nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.



Hình 2. Phổ ^1H NMR của hợp chất 7

Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất nghiên cứu xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng phù hợp với công thức dự kiến. Các hợp chất mới tổng hợp được đều có khung quinoline giống chất đầu, chỉ khác phần gốc alcohol do vậy để quy kết chính xác tín hiệu C chúng tôi dựa vào độ chuyển dịch hóa học, cường độ và hằng số tách J kết hợp với bộ tín hiệu phổ của hợp chất 4 [12]. Chẳng hạn, trên hình phổ ^{13}C NMR của hợp chất 5 cho thấy điểm khác biệt so với hợp chất 4 là có sự xuất hiện ba tín hiệu carbon ở vùng trường yếu. Còn đối với hình phổ ^{13}C NMR của hợp chất 7 thì số tín hiệu carbon lại tương tự hợp chất 4, không có sự xuất hiện ba tín hiệu C no ở vùng trường yếu chứng tỏ rằng nhóm COOC_3H_7 của hợp chất 5 đã chuyển thành nhóm CONHOH của hydroxamic acid 7. Kết quả quy kết tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.

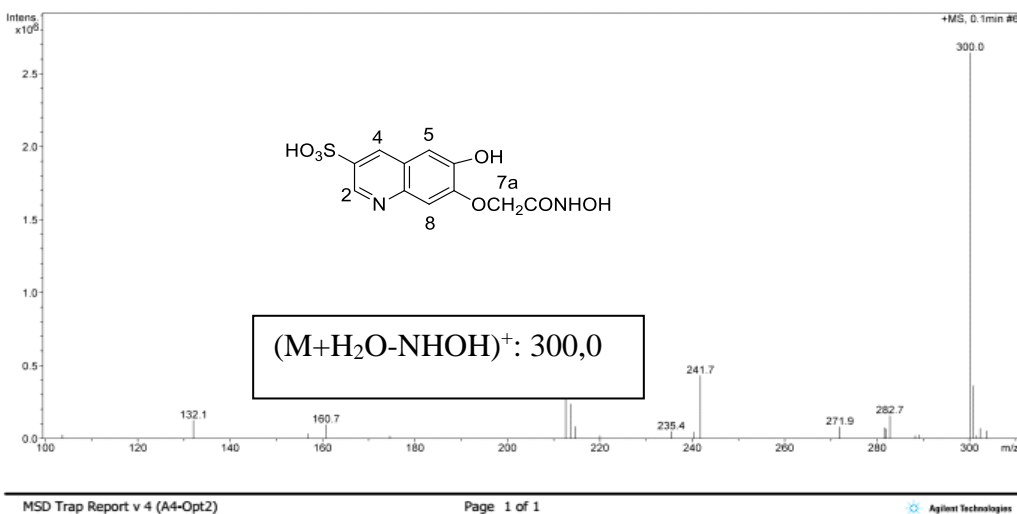
Bảng 2. Tín hiệu cộng hưởng ^1H NMR của các hợp chất 4 - 7, δ (ppm), J (Hz)

Kí hiệu	H2 H4	H5 H8	H7a -	H11 H12	H13 H14	NH OH
4	8,81d; 1H; $J = 2,0$ 8,23d; 1H; $J = 2,0$	7,27 s; 1H 7,26 s; 1H	4,90s; 2H	- -	- -	
5	9,07 s; 1H 8,93 s; 1H	7,58 s; 1H 7,40 s; 1H	5,10s; 2H -	4,13 t; 2H; $J = 5,5$ 1,61m; 2H	0,85 t; 3H; $J =$ 6,0 -	
6	9,13d; 1H; $J = 2,0$ 9,05 s; 1H	7,65 s; 1H 7,44 s; 1H	5,19s; 2H -	4,18 t; 2H; $J = 6,5$ 1,58m; 2H	1,27m; 2H 0,83t; 3H; $J =$ 7,5	
7	8,77; 1H; $J = 1,5$ 8,20; 1H; $J = 1,5$	7,24 s; 1H 7,24 s; 1H	4,88s; 2H -	- -	- -	8,16 9,95

(s: singlet, d: doublet; t: triplet, m: multiplet)

3.2.3. Phổ khối lượng

Phổ (+) MS của hợp chất **5** có peak $m/z = 300$ au ứng với ion giả phân tử $[M+H]^+$ phù hợp với công thức dự kiến của hợp chất $C_{14}H_{15}O_7NS$. Hợp chất **7** có công thức dự kiến $C_{11}H_{10}O_7N_2S$, tuy nhiên, trên phổ (+) MS của hợp chất **7** không quan sát thấy pic ion $[M+H]^+$ mà xuất hiện peak ở $m/z = 300$ au (cường độ 100%). Điều này được giải thích là do có một phân tử nước cộng vào **7**, sau đó tách ra nhóm NHOH.



Hình 3. Phổ (+) MS của hợp chất 7

Bảng 3. Tín hiệu ^{13}C NMR của các hợp chất 4 - 7; δ (ppm)

Kí hiệu	C2 C3	C4 C5	C6 C7	C8 C9	C10 C7a	C7b C11	C12 C13	C14
4	145,0 139,2	129,8 109,5	147,8 150,6	108,7 143,2	122,8 65,1	169,8 -	- -	- -
5	140,0 138,2	136,6 110,0	149,8 154,2	101,6 140,0	124,7 66,3	167,8 65,4	21,4 10,0	- -
6	140,0 138,2	136,6 110,0	150,0 154,2	101,6 138,9	125,0 65,5	167,7 64,6	29,9 18,3	13,3 -
7	145,0 139,3	129,7 109,5	147,7 150,5	108,7 143,1	122,8 65,1	169,7 -	- -	- -

3.3. Thăm dò hoạt tính kháng ung thư

Hợp chất **7** được thử hoạt tính kháng ung thư tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với hai dòng tế bào ung thư gan - Hep-G2 (Hepatocellular carcinoma) và ung thư phổi - A549 (Human lung adenocarcinoma epithelial cells). Hai dòng tế bào thử nghiệm được cung cấp bởi ATCC (American Type Culture Collection, USA) và CLS (Cell Lines Service GmbH, Cộng hòa Liên bang Đức). Kết quả cho thấy mẫu hợp chất **7** không có hoạt tính ức chế đối với cả 2 dòng tế bào gan HepG2, ung thư phổi A549 ở nồng độ $< 128\mu\text{g/ml}$.

Bảng 4. Kết quả thăm dò hoạt tính độc tế bào

STT	Chất	KH mẫu	Nồng độ ức chế 50%, IC ₅₀ (µg/ ml)	
			Hep - G2	A549
1	7	T4	> 128	> 128

4. KẾT LUẬN

Ba hợp chất mới chứa dị vòng quinoline **5**, **6**, **7** đã được tổng hợp từ eugenol trong tinh dầu hương nhu với hiệu suất cao. Cấu trúc của chúng được xác định bằng các phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng. Đặc biệt hợp chất **7** là hydroxamic acid đầu tiên chứa dị vòng quinoline được tổng hợp từ eugenol trong tinh dầu hương nhu. Điều kiện phản ứng tổng hợp hydroxamic acid từ ester **5** được tối ưu hoá.. Hợp chất **7** đã được thăm dò hoạt tính kháng ung thư, kết quả cho thấy không có biểu hiện kháng hai dòng ung thư gan và ung thư phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Luo, Z. G., Cheng, C. Z., Fang, W., Hong, Q. H., Cun, X. W., Hong, G. D., et al. (2009), *Synthesis and Biological Activities of Quinoline Derivatives as HIV-1 Integrase Inhibitors*, Chem. Res. Chin. Universities, 25 (6), 841-845.
- [2] Bawa, S., Kumar, S., Drabu, S., and Kumar, R. (2010), *Structural Modifications of Quinoline-Based Antimalarial Agents: Recent Developments*. J. Pharm, Bioall Sci, 2 (2), 64.
- [3] Meshram, H. M., Chennakesava Reddy, B., Aravind Kumar, D., Kalyan, M., Ramesh, P., Kavitha, P., et al. (2012), *Synthesis and Cytotoxicity of New Quinoline Derivatives*, Indian J. Chem. - Section B Org. Med. Chem, 51 (9), 1411-1416.
- [4] Sidoryk, K., Switalska, M., Jaromin, A., Cmoch, P., Bujak, I., Kaczmarska, M., et al. (2015), *The Synthesis of Indolo[2,3-b]Quinoline Derivatives with a Guanidine Group: Highly Selective Cytotoxic Agents*, Eur. J. Med. Chem, 105, 208-219.
- [5] Wang, H. X., Liu, H. Y., Li, W., Zhang, S., Wu, Z., Li, X., et al. (2019), *Design, Synthesis, Antiproliferative and Antibacterial Evaluation of Quinazolinone Derivatives*, Med. Chem. Res, 28 (2), 203-214.
- [6] Asif, M. et.al (2014), *Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives*, Int. J. Med. Chem, 2014, 1-27.
- [7] Byeoung-Soo Park et al. (2002), *Synthesis and evaluation of new antimalarial analogues of quinoline alkaloids derived from Cinchona ledgeriana moens extrimen*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(10), 1351-1355.
- [8] Andreas H. Diacon et al (2009), *The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant Tuberculosis*, N. Engl. J. Med., 360(23), 2397-2405.

- [9] Chen, J. B., Chern, T. R., Wei, T. T., Chen, C. C., Lin, J. H., Fang, J. M (2013), *Design and synthesis of dual-action inhibitors targeting histone deacetylases and -3 hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase for cancer treatment*, J. Med. Chem, 56, 3645-3655.
- [10] Cai, X., Zhai, H. X, Wang, J., Forrester, J., Qu, H., Yin, L., Lai, C. J., Bao, R. Q (2010), *Discovery of 7-(4-(3-ethynylphenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)N hydroxyheptanamide (CUDc-101) as a potent multi-acting HD AC, EGFR, and HER2 inhibitor for the treatment of cancer*, J. Med. Chem, 53, 2000-2009.
- [11] Marson, C, M., Savy, P., Rioja, A. S., Mahadevan, T., Mikol, C., Veerupillai, A., Nsubuga, E., Chah, W. A., Joel, S. P (2006), *Aromatic sulfide inhibitors of histone deacetylase based on arylsulfinyl-2,4-hexadienoic acid hydroxyamides*, J. Med. Chem, 49, 800-5.
- [12] Dinh, N.H., Co , L. V, Tuan, N. M., Hai, L.T.H., Meervelt , L. Van (2012), *New route to novel polysubstituted quinolines starting with eugenol, the main constituent of Ocimum sanctum L. oil*, J. Heter. Chem, 85, 627-637.

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF SOME COMPOUNDS CONTAINING POLYSUBSTITUTED QUINOLINE DERIVED FROM EUGENOL IN *OCIMUM SANCTUM L. OIL*

Le Thi Hoa, Nguyen Thi Cam Tu, Vu Thi Ha Mai, Tran Thu Trang

ABSTRACT

Two esters **5**, **6** were synthesized from compound **4** in high yield in which ester **5** was converted to hydroxamic acid **7**. The structures of new compounds were determined by IR, NMR and MS spectra. Hydroxamic acid **7** did not show any significant properties on two cell lines, Hepatocellular carcinoma (Hep-G2) and Human lung carcinoma (LU-1) at the concentration of $IC_{50} \leq 128$ ($\mu\text{g/ml}$).

Keywords: *Quinoline, hydroxamic acid, eugenol, Ocimum sanctum L. oil.*

* Ngày nộp bài: 03/6/2024; Ngày gửi phản biện: 07/6/2024; Ngày duyệt đăng: 15/11/2024

* Bài báo này là kết quả nghiên cứu từ đề tài NCKH cấp cơ sở (mã số ĐT-2023-04) của Trường Đại học Hồng Đức.