

TỔNG QUAN VỀ DẪN CHẤT AURON VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Nguyễn Thanh Trang^{1,2}, Võ Thị Cẩm Vân^{1*}

1. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

2. Trường Đại học Kỹ Thuật Y - Dược Đà Nẵng

*Email: vocamvan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/03/2023

Ngày phản biện: 06/4/2023

Ngày duyệt đăng: 29/5/2023

TÓM TẮT

Auron là nhóm hợp chất chuyển hóa thứ cấp trong cây thuộc họ flavonoid. Mặc dù tồn tại trong tự nhiên với số lượng ít và cấu trúc kém đa dạng, auron vẫn thu hút được sự chú ý của các nhà khoa học nhờ sở hữu nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng như kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, độc tế bào, ức chế các enzym liên quan đến chuyển hóa... Bài tổng quan trình bày tóm tắt các phân tích về đặc điểm cấu trúc và hoạt tính sinh học của dẫn chất auron đã được nghiên cứu và công bố trong các tài liệu cập nhật gần đây với mục tiêu nâng cao nhận thức về tiềm năng của nhóm dẫn chất này trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới.

Từ khóa: auron, chống oxy hóa, kháng khuẩn và kháng nấm, độc tế bào, ức chế enzym.

ABSTRACT

REVIEW ON STRUCTURES AND BIOACTIVITIES OF AURONES

Trang Thanh Nguyen^{1,2}, Cam-Van Thi Vo^{1*}

1. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

2. Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy

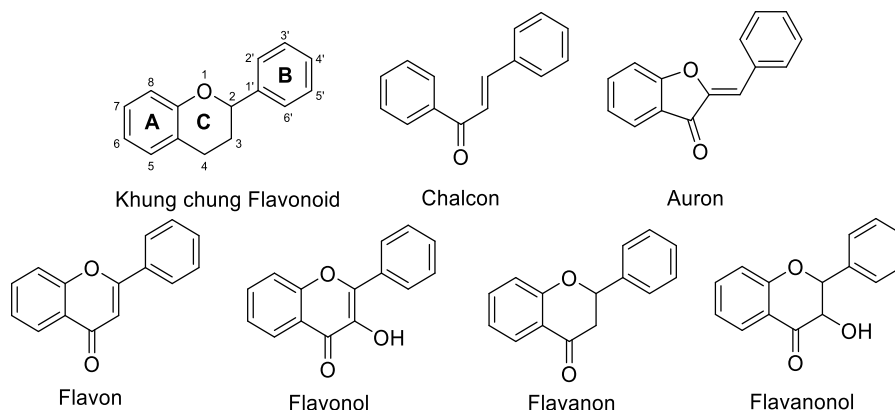
*Email: vocamvan@ump.edu.vn

Aurones are secondary metabolites produced by plants belonging to the flavonoid family. Despite their presence in small quantities and poor structural diversity in nature, aurones have recently attracted attention of the scientists with their potential biological activities including antibacterial, antifungal, antioxidant, cytotoxicity, and inhibition of some metabolite enzymes. This review summarizes the structural analysis and biological activities of aurone derivatives published recently. The goal is to raise the awareness of researchers on the potency of aurone derivatives in the drug discovery and development.

Keywords: aurones, antioxidant, antibiotics and antifungal, cytotoxicity, enzyme inhibition.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Auron là nhóm dẫn chất thuộc một phân nhóm nhỏ của nhóm hợp chất tự nhiên flavonoid (Hình 1) [1]. Trong tự nhiên, auron đóng vai trò trong việc hình thành sắc tố của hoa, lá [2]. Chúng đa số xuất hiện ở thực vật bậc cao, đặc biệt ở họ Anacardiaceae, Asteraceae, Gesneriaceae, Leguminosae, Oxalidaceae, Plumbaginaceae, Rubiaceae, Rhamnaceae và Plantaginaceae; một số ít được tìm thấy ở cây một lá mầm và tảo biển [3]. Auron tập trung chủ yếu trong hoa, lá nhưng cũng được tìm thấy ở các bộ phận khác của cây như quả, hạt và vỏ cây [4]. Auron đầu tiên được phân lập và xác định cấu trúc từ hoa của cây *Coreopsis grandiflora* vào năm 1943, bởi Geissman và Heaton [5].



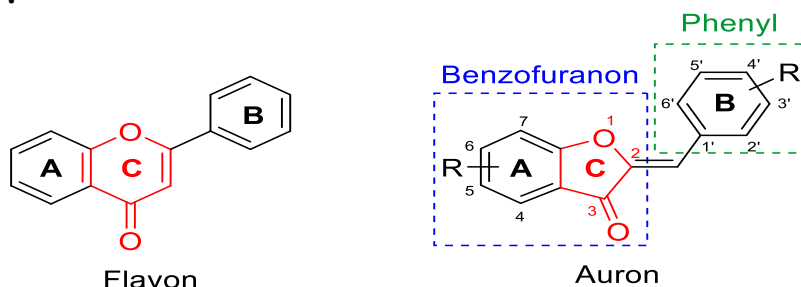
Hình 1. Cấu trúc một số phân nhóm của flavonoid

Trong khi các phân nhóm khác của flavonoid hiện diện đa dạng về số lượng và cấu trúc, auron phân lập từ tự nhiên có số lượng khiêm tốn – khoảng hơn 200 hợp chất và cấu trúc kém đa dạng [6]. Trong những năm gần đây, báo cáo trên các cấu trúc auron tự nhiên và tổng hợp với nhiều tác dụng sinh học triển vọng như chống ung thư, chống oxy hóa, ức chế tyrosinase, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus... ngày càng gia tăng.

Với mong muốn thu hút sự chú ý của độc giả về tiềm năng của nhóm hợp chất này trong nghiên cứu phát triển thuốc, chúng tôi thực hiện bài tổng quan cung cấp các thông tin về đặc điểm cấu trúc của phân nhóm auron cũng như hệ thống các cấu trúc auron tự nhiên và tổng hợp mang tác dụng sinh học tiềm năng.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Đặc điểm cấu trúc của auron

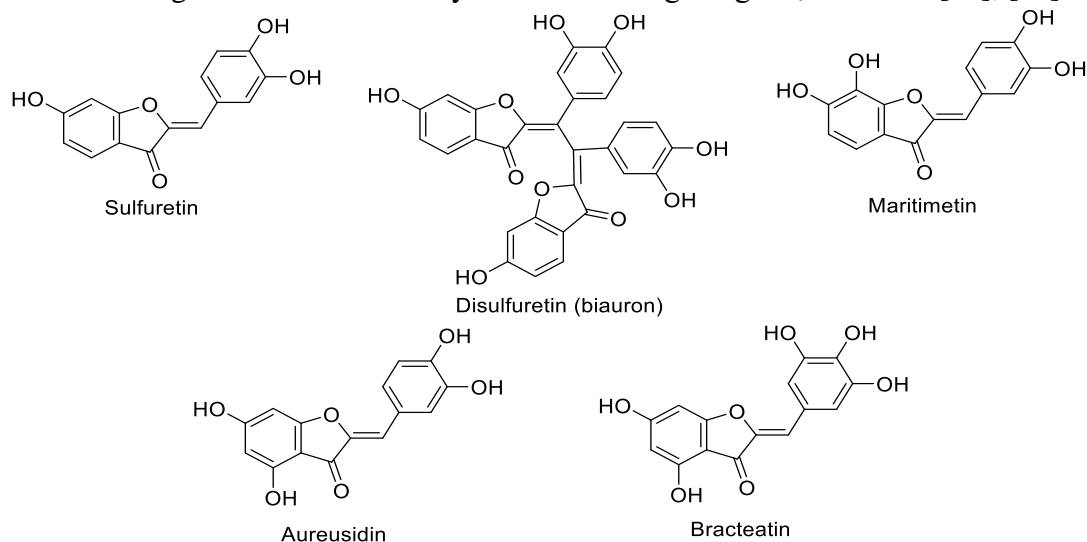


Hình 2. So sánh cấu trúc của flavon và auron

Khung cấu trúc cơ bản của auron có 15 carbon gồm hai hệ thống vòng thơm: dị vòng benzofuranon (vòng A và C) và vòng phenyl (vòng B) gắn với nhau bằng liên kết C=C ngoài vòng (Hình 2) [2], [7]. Auron là đồng phân cấu trúc của flavon. Điểm khác biệt nằm ở vòng C, vòng C của auron là vòng 5 cạnh (furan-3(2H)-on) thay vì vòng 6 cạnh (pyran-4-on) ở flavon [8]. Auron tồn tại chủ yếu dưới dạng cấu hình (Z) bền vững [9]. Tương tự các hợp chất flavonoid khác, auron hấp thụ ánh sáng trong vùng UV-Vis nhưng ở khoảng bước sóng dài hơn (370 - 430 nm) [10], [11].

Trong tự nhiên, các vị trí 4, 6, 7, 3', 4' của cấu trúc auron thường mang nhóm thế, trong khi thế tại vị trí 5 và 2' ít phổ biến hơn [12]. Nhóm thế chủ yếu dưới dạng hydroxy hóa, methoxy hóa, glycosid hóa, một số ít ở dạng biauron. Các đại diện tự nhiên của auron như aureusidin, sulfuretin, maritimetin (Hình 3) được hydroxy hóa ở nhiều vị trí. Aureusidin

thường xuất hiện ở dạng 6-glycosid (aureusin) hoặc 4-glycosid (cernuosid) [2]. Một số ít auron khác mang nhiều nhóm methoxy trên cả hai vòng cũng được báo cáo [13], [14].



Hình 3. Cấu trúc một số auron trong tự nhiên

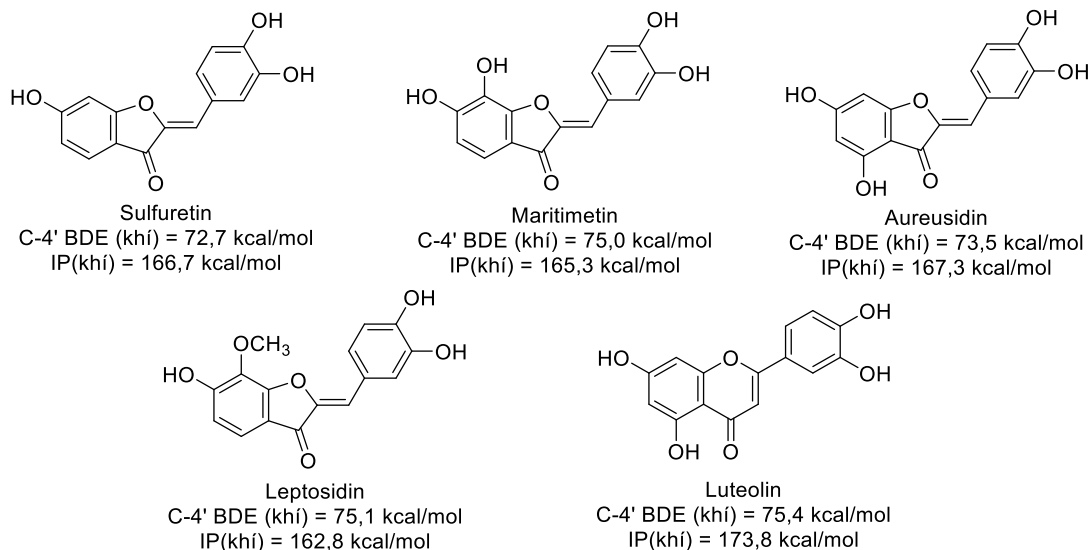
Nhóm thế hydroxy tại vị trí số 4 liên quan đến quá trình sinh tổng hợp, từ đó dẫn đến việc phân chia hai nhóm hợp chất quan trọng của auron trong tự nhiên là 4-hydroxyauron và 4-deoxyauron. Trong khi 4-deoxyauron chủ yếu được tìm thấy ở hoa của họ Asteraceae và đóng vai trò tạo sắc vàng tươi, dẫn xuất của 4-hydroxyauron như aureusidin và bracteatin phổ biến ở các họ thực vật khác như Plantaginaceae, Rubiaceae và Plumaginaceae [6].

2.2. Hoạt tính sinh học của dẫn chất auron

Trong tự nhiên, auron có vai trò tạo sắc tố vàng tươi cho cây, thu hút côn trùng trong quá trình thụ phấn. Một số dẫn chất auron có vai trò như là phytoalexin – chất hóa học tích tụ tại nơi nhiễm mầm bệnh như nấm mốc, côn trùng giúp bảo vệ cây [15]. Bên cạnh đó, dẫn chất auron tự nhiên và tổng hợp còn được báo cáo với nhiều hoạt tính sinh học đáng chú ý. Trong khuôn khổ bài tổng quan này, chúng tôi sẽ đề cập đến những hoạt tính sinh học đang là mối quan tâm của các phòng thí nghiệm hoá dược, hoá hợp chất tự nhiên tại Việt Nam như chống oxi hoá, kháng khuẩn, kháng nấm, độc tế bào, ức chế tyrosinase và glucosidase.

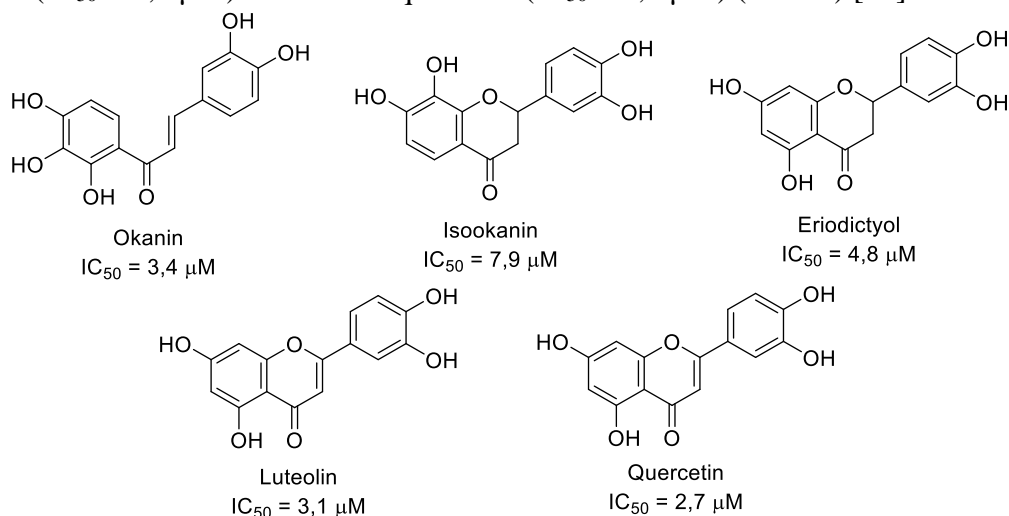
Hoạt tính chống oxi hoá

Gốc tự do được biết có liên quan đến những bệnh lý nguy hiểm như ung thư, tim mạch, thoái hóa thần kinh... Những hợp chất có khả năng bắt giữ các gốc tự do giúp phòng ngừa, làm giảm nhẹ các bệnh lý này [16]. Hợp chất flavonoid, đặc biệt các cấu trúc mang nhiều nhóm hydroxy có khả năng trung hoà các gốc tự do, thể hiện hoạt tính chống oxi hoá [17]. Vòng B với nhóm thế hydroxy ở vị trí 4' được xem là vị trí tấn công đầu tiên của các gốc tự do. Flavonoid chuyển nguyên tử hydro của nhóm 4'-hydroxy cho các gốc tự do để tạo ra gốc tự do phenoxy bền vững hơn [6]. Dẫn chất 3',4'-dihydroxy là những hợp chất chống oxi hoá tốt. Dựa trên kết quả tính toán các thông số nhiệt động học gồm năng lượng phân ly liên kết (BDE) và năng lượng ion hóa (IP), 3',4'-dihydroxyauron như sulfuretin, maritimetin, aureusidin hay leptosidin được dự đoán có khả năng bắt giữ gốc tự do tốt hơn dẫn chất 3',4'-dihydroxyflavon tương đồng là luteolin (Hình 4) [18].



Hình 4. Khả năng bắt giữ gốc tự do của 3',4'-dihydroxyauron tự nhiên và dẫn chất flavon tương đồng

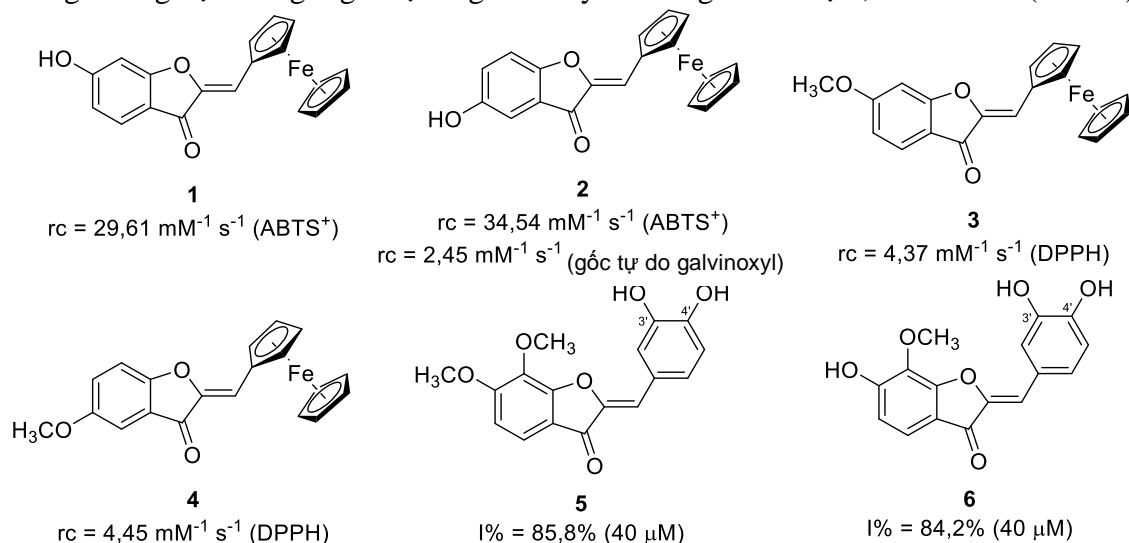
Kết quả thực nghiệm khả năng chống oxy hoá của auron cho thấy khả năng đánh bắt DPPH của auron khá gần với các flavonoid tương đồng. Maritimetin và chalcon tương đồng okanin có IC_{50} với giá trị gần nhau (lần lượt 4,1 μM và 3,4 μM), và tốt hơn flavanon tương ứng isookanin ($IC_{50} = 7,9 \mu M$) [19]. Aureusidin cũng có khả năng đánh bắt DPPH ($IC_{50} = 5,1 \mu M$) tương tự dẫn chất flavanon eriodictyol ($IC_{50} = 4,8 \mu M$) và hơi yếu hơn flavon luteolin ($IC_{50} = 3,1 \mu M$) và flavanol quercetin ($IC_{50} = 2,7 \mu M$) (Hình 5) [20].



Hình 5. Hoạt tính chống oxy hóa của các dẫn chất flavonoid tương đồng

Bên cạnh auron tự nhiên, các auron mới cũng được tổng hợp và khảo sát hoạt tính chống oxy hoá. Do quá trình oxy hóa – khử của Fe (II)/ Fe (III) nên ferrocen có thể làm tăng đáng kể hoạt tính chống oxy hoá của các hợp chất kết hợp [21]. Với ý tưởng gia tăng khả năng chống oxy hoá bằng cách lai hoá hai mảnh cấu trúc có tính oxy hoá, Jia-Feng Chen và Zai-Qun Liu đã thiết kế và tổng hợp dẫn chất auron với vòng B là ferrocenyl thay cho cấu trúc phenyl [22]. Đánh giá khả năng chống oxy hoá qua thử nghiệm đánh bắt DPPH, ABTS⁺

và gốc tự do galvinoxyl, auron **1** và **2** có khả năng đánh bắt ABTS⁺ nổi bật với hằng số vận tốc lần lượt là 29,61 và 34,54 mM⁻¹s⁻¹. Liên quan đến khả năng đánh bắt DPPH, auron **3** và **4** cho hoạt tính tốt nhất với hằng số vận tốc lần lượt là 4,37 và 4,45 mM⁻¹s⁻¹. Đặc biệt, auron **2** trong thử nghiệm bắt giữ gốc tự do galvinoxyl có hằng số tốc độ 2,45 mM⁻¹s⁻¹ (Hình 6).



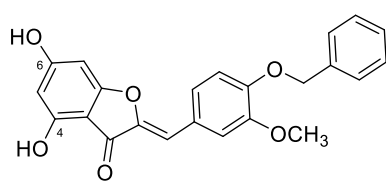
Hình 6. Hoạt tính chống oxi hóa của một số dẫn chất auron tổng hợp

Năm 2018, một số auron mang nhiều nhóm hydroxy trên cả vòng A và B đã được tổng hợp và thử hoạt tính đánh bắt DPPH. Auron **5** và **6** thể hiện hoạt tính tương đối tốt ở nồng độ 40 μM với tỷ lệ bắt giữ DPPH lần lượt là 85,8% và 84,2% [23]. Nghiên cứu cũng cho thấy nếu thay nhóm hydroxy ở vị trí 3' bằng methoxy thì hoạt tính giảm, thay nhóm hydroxy ở vị trí 4' thành nhóm methoxy thì auron gần như không còn hoạt tính.

Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

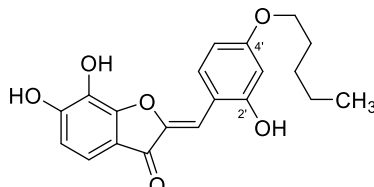
Auron có hoạt tính kháng khuẩn với phổ khá rộng, được báo cáo ức chế *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* và MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [24], [25], [26]. Một số auron được báo cáo có tác dụng kháng một số chủng nấm *Candida* [27], [28].

Năm 2019, các dẫn chất auron với nhóm thế khác nhau trên vòng A và B được tổng hợp và thử hoạt tính chống lại MRSA và *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Auron mang hai nhóm thế hydroxy ở vị trí 4 và 6 trên vòng A có hoạt tính tăng đáng kể so với các auron một nhóm hydroxy ở vị trí 4 hoặc 7 hoặc không có nhóm hydroxy nào. Auron **7** thể hiện hoạt tính tốt nhất với giá trị MIC = 15,6 μM (Hình 7). Năm 2003, Thomas và cộng sự đã thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn của loạt dẫn chất auron thông qua việc ức chế chorismat synthase – enzym tham gia tổng hợp các acid amin của vi khuẩn [29]. Kết quả cho thấy nhóm hydroxy ở vị trí 2' và alkoxy ở vị trí 4' trên vòng B cho kết quả tốt. Độ dài chuỗi alkoxy quan trọng đối với hoạt tính. Độ dài tốt nhất là 5 carbon. Auron **8** thể hiện hoạt tính ức chế chorismat synthase với giá trị IC₅₀ là 0,22 μM (Hình 7). Dẫn chất auron với vòng B là nhóm ferrocenyl và các nhóm thế khác nhau trên vòng A cũng được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính kháng *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* và *Escherichia coli* [26]. Giá trị MIC dao động từ 2 đến 32 μg/mL. Những auron cùng vòng A nhưng không có nhóm ferrocenyl không thể hiện hoạt tính ức chế vi khuẩn. Điều này nhấn mạnh vai trò của nhóm ferrocenyl và vòng benzofuranon trong hoạt tính ức chế vi sinh vật.



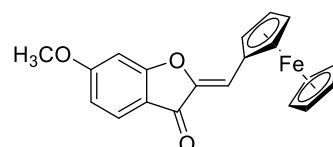
7

MIC (MRSA) = 15,6 μ M



8

MIC (*S. pneumoniae*) = 0,22 μ M



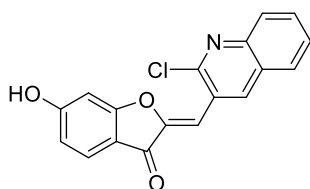
9

Ferrocenyl auron

MIC (*E. coli*) = 8 μ g/mL

MIC (*S. aureus*) = 2 - 4 μ g/mL

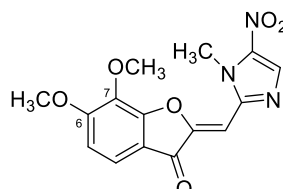
MIC (*S. epidermidis*) = 4 μ g/mL



10

Quinolin auron

MIC (*B. subtilis*) = 20,0 μ g/mL



11

MIC (*S. aureus*, MRSA) = 0,78 μ g/mL

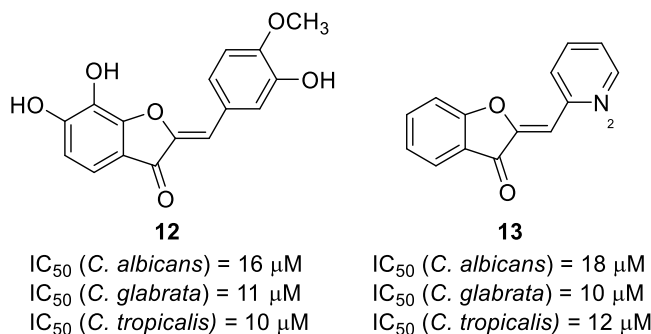
MIC (*B. subtilis*, *S. epidermidis*) = 0,39 μ g/mL

MIC (*K. pneumoniae*) = 0,2 μ g/mL

Hình 7. Một số auron có hoạt tính kháng khuẩn

Năm 2020, dẫn chất auron với vòng B là cấu trúc quinolin (10) được báo cáo thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tương đối tốt với MIC là 20,0 μ g/mL trên *Bacillus subtilis* [25]. Loạt các dẫn chất auron với vòng B là 1-methyl-5-nitro-imidazol và 1-methyl-4-nitro-imidazol cũng được tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn Gram (+) và Gram (-) [30]. Trong đó, auron 11 với vòng B là 1-methyl-5-nitro-imidazol và hai nhóm thế methoxy ở vị trí 6, 7 trên vòng A thể hiện hoạt tính tốt hơn Amoxicillin trên MRSA (MIC = 12,5 μ g/mL), *B. subtilis* (MIC = 12,5 μ g/mL) và *K. pneumoniae* (MIC >100 μ g/mL).

Năm 2017, Sutton và các cộng sự đã tiến hành thử nghiệm *in vitro* hoạt tính kháng nấm trên *Candida sp.* của các auron với nhóm thế khác nhau trên vòng A, B và các auron với B là dị vòng thơm như pyridin, pyrrol, thiophen... [27]. Những hợp chất này tác động tương đối tốt khi hai auron 12 và 13 (Hình 8) thể hiện hoạt tính kháng nấm với IC₅₀ thấp hơn 20 μ M trên cả ba chủng *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*. Vị trí nhóm thế và mức độ oxi hóa đều được cho là quan trọng đối với hoạt tính kháng nấm. Nếu thay thế vị trí nhóm hydroxy và nhóm methoxy hoặc thay nhóm hydroxy thành nhóm methoxy trên vòng B làm giảm hoạt tính kháng nấm của auron 12, giảm số lượng nhóm hydroxy trên vòng A cũng ảnh hưởng đến hoạt tính. Với các hợp chất có vòng B là dị vòng thì dị vòng pyridin với nitro ở vị trí số 2 cho kết quả tốt nhất.

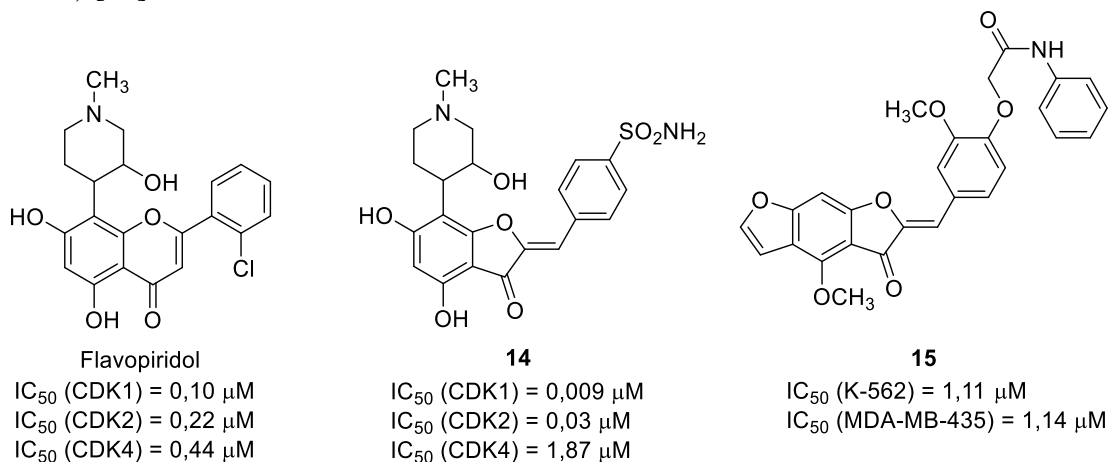


Hình 8. Một số auron có hoạt tính kháng nấm

Hoạt tính độc tế bào, kháng ung thư

Ung thư là một nhóm các bệnh liên quan đến việc tăng sinh tế bào một cách mất kiểm soát và những tế bào đó có khả năng xâm lấn những mô khác bằng cách phát triển trực tiếp vào mô lân cận hoặc di chuyển đến những bộ phận khác trong cơ thể (di căn). Di căn là nguyên nhân chính gây ra tử vong ở những bệnh nhân mắc ung thư [31].

CDK (cyclin-dependent kinase) là enzym liên quan đến việc kiểm soát chu trình tế bào. Trong tế bào ung thư, hoạt động của CDK không bình thường dẫn đến tế bào tăng sinh quá mức. Do đó ức chế CDK chọn lọc có thể điều trị một số bệnh ung thư ở người [32]. Năm 2002, một số auron được tổng hợp dựa trên cấu trúc của flavopiridol (một chất ức chế tốt CDK) và thể hiện hoạt tính ức chế chọn lọc trên CDK 1 hơn so với CDK 2 và 4; chất có hoạt tính tốt nhất auron **14** có IC_{50} trên CDK 1, 2, 3 lần lượt là 0,009 μM ; 0,03 μM ; 1,87 μM (Hình 9) [33].

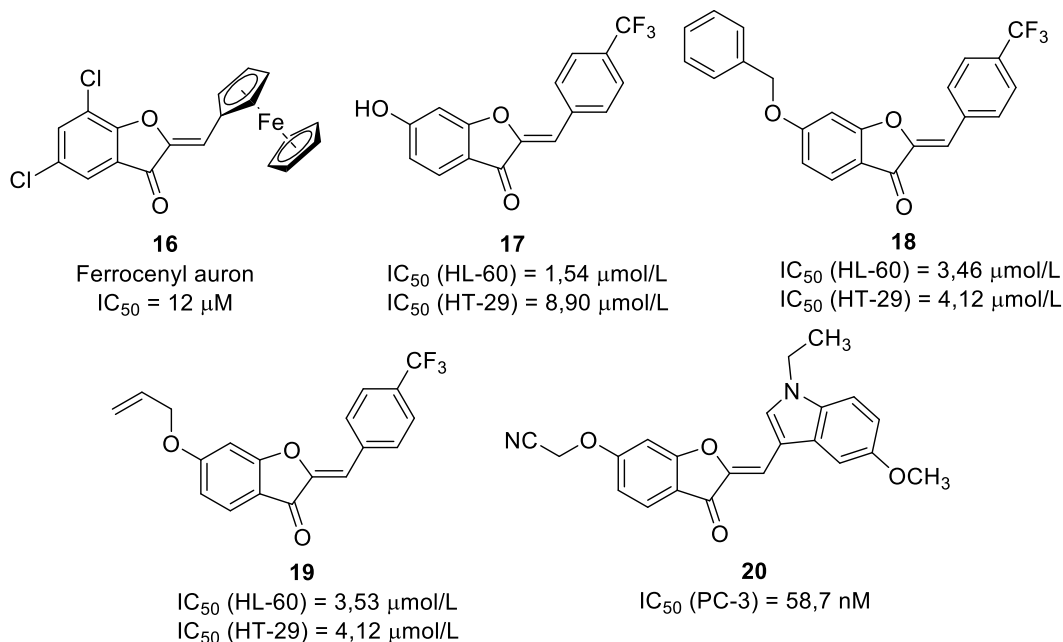


Hình 9. Cấu trúc của những auron có hoạt tính ức chế CDK chọn lọc

Năm 2018, Hanan và các cộng sự cũng đã tổng hợp một số auron và sàng lọc về hoạt tính độc tế bào [34]. Kết quả cho thấy dẫn chất furoauron **15** là hợp chất đầy hứa hẹn với khả năng ức chế tăng trưởng chống lại ung thư bạch cầu (K-562) và khối u ác tính (MDA-MB-435) ở nồng độ 10 μM với phần trăm ức chế tăng trưởng GI lần lượt là 70,33% và 79,61%. Kết quả thử nghiệm khả năng ức chế CDK 2 *in vitro* của auron **15** tốt hơn Erlotinib (IC_{50} = 7,05 μM).

Năm 2013, các dẫn xuất ferrocenyl auron được tổng hợp và đánh giá hoạt tính độc tế bào trên khối u ác tính B16 ở chuột [35]. Trong đó, auron **16** với nhóm thế halogen trên

vòng A cho thấy hoạt động gây độc tế bào tốt nhất. Năm 2015, một loạt những dẫn chất triflormethyl auron cũng đã được tổng hợp và đánh giá hoạt tính chống lại ung thư bạch cầu (HL-60), ung thư biểu mô đại trực tràng (HT-29), kết quả cho thấy các dẫn chất này đều có khả năng ức chế HL-60 và HT-29 tốt hơn 5-fluorouracil (IC_{50} lần lượt là 12,92 $\mu\text{mol/L}$ và 9,56 $\mu\text{mol/L}$) [36]. Trong đó, auron **17** ức chế HL-60 tốt nhất với $IC_{50} = 1,54 \mu\text{mol/L}$ và auron **18**, **19** ức chế HT-29 tốt nhất ($IC_{50} = 4,12 \mu\text{mol/L}$). Năm 2019, Xie đã có báo cáo về hoạt tính ức chế quá trình polyme hóa tubulin của auron [37]. Auron **20** ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư tuyến tiền liệt PC-3 tốt nhất ($IC_{50} = 58,7 \text{ nM}$). Kết quả của các nghiên cứu trên về những auron có hoạt tính kháng ung thư tốt được trình bày trong Hình 10.



Hình 10. Cấu trúc những auron có tiềm năng kháng ung thư

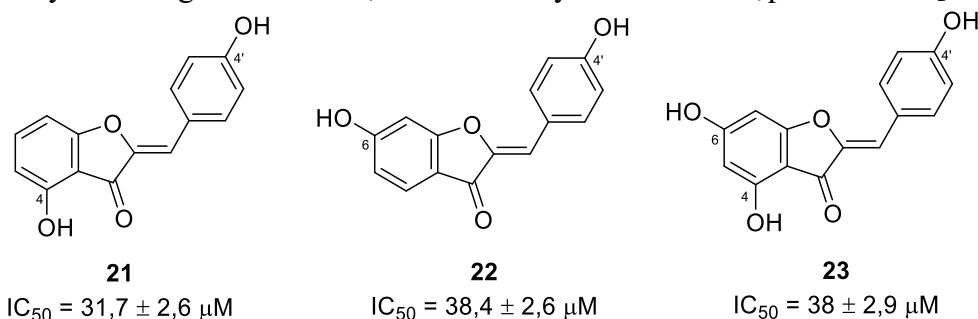
Hoạt tính ức chế enzym

Enzym tyrosinase

Melanin bảo vệ cơ thể khỏi tác động của các loại bức xạ ion hóa khác nhau, bao gồm cả tia UV [38]. Quá trình sinh tổng hợp melanin được xúc tác bởi nhiều enzym trong đó có tyrosinase. Tyrosinase xúc tác quá trình oxi hóa tyrosine và L-dopa thành dopaquinon [39]. Tuy nhiên, lượng melanin tăng quá mức sẽ gây ra các rối loạn sắc tố da như nám da, đen da...

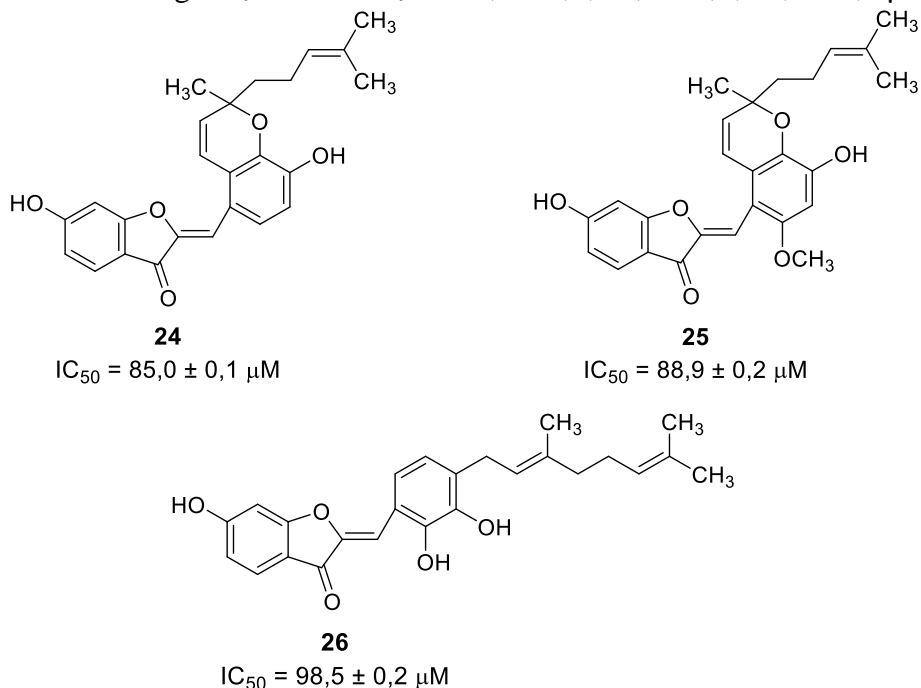
Các dẫn chất phenolic trong đó có flavonoid là những chất ức chế tyrosinase tiềm năng [40]. Auron được đánh giá như một chất ức chế tyrosinase yếu nhưng các dẫn chất tổng hợp của nó với nhiều hơn hai nhóm thế hydroxy ở các vị trí 4, 4' và 6 cho khả năng ức chế tốt hơn [41]. Okombi S và cộng sự (2006) đã đánh giá hoạt động ức chế tyrosinase của auron trên tế bào hắc tố ở những người khỏe mạnh. Chất ức chế tham chiếu là acid kojic được sử dụng ở nồng độ có hiệu lực (7 mM). Sự có mặt của nhóm hydroxy ở vị trí 4, 4' (**21**), 6, 4' (**22**) và 4, 6, 4' (**23**) được chứng minh là quan trọng để có hiệu lực ức chế tyrosinase tốt (Hình 11) [42]. Loại bỏ nhóm hydroxy trên vòng B làm mất hoàn toàn hoạt tính. Giữ nhóm 4'-hydroxy và loại bỏ các nhóm hydroxy trên vòng A, phần trăm ức chế là 39% ở

nồng độ 0,1 mM. Như vậy, nhóm hydroxy ở vòng B đóng vai trò quan trọng hơn các nhóm thế hydroxy trên vòng A đối với hoạt tính ức chế tyrosinase của hợp chất auron [42].



Hình 11. Một số auron có hoạt động ức chế tyrosinase tốt đánh giá trên tế bào hắc tố người

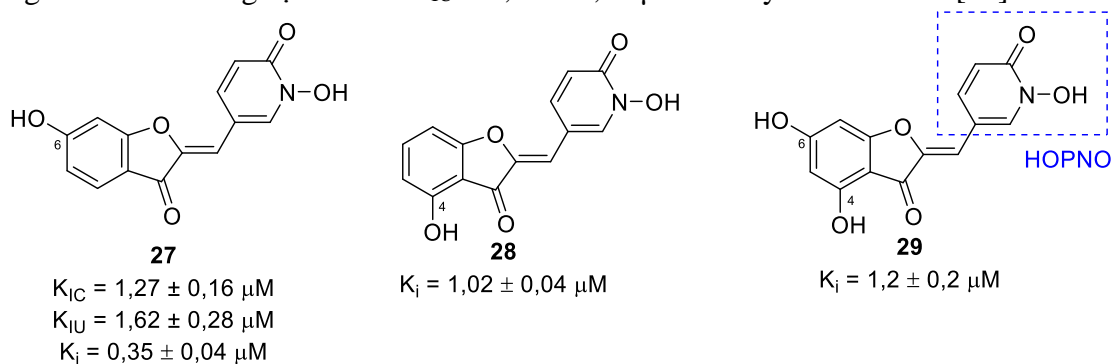
Năm 2012, Nguyễn Thị Thanh Mai và cộng sự đã phân lập được ba auron mới từ dịch chiết methanol của lá cây Sa kê (*Artocarpus altilis*), họ Dâu tằm (Moraceae) gồm altilisin H **24**, altilisin I **25**, và altilisin J **26** (Hình 12). Ba hợp chất này có hoạt tính ức chế tyrosinase nằm tốt với giá trị IC_{50} lần lượt là $85,0 \pm 0,1$; $88,9 \pm 0,2$; $98,5 \pm 0,2 \mu M$ [43].



Hình 12. Các dẫn chất auron có hoạt tính ức chế tyrosinase phân lập từ dịch chiết lá cây Sa kê (*Artocarpus altilis*)

Cùng vào năm 2012, Dubois C và cộng sự đã đánh giá tác động của một số auron đối với hoạt tính ức chế tyrosinase của nấm. Theo đó, nhóm hydroxy trên vòng A được cố định ở vị trí 6 và tùy theo vị trí nhóm OH trên vòng B mà các dẫn chất auron có khả năng ức chế khác nhau. Các auron ức chế tyrosinase dựa trên sự tạo phức chelat với đồng (II) của enzym thông qua vòng B. Ngoài ra, 2-hydroxypyridin-*N*-oxid (HOPNO) được báo cáo là chất ức chế tyrosinase với hằng số ức chế cạnh tranh 1,8 mM và có khả năng tạo phức chelat

tốt. Trên cơ sở đó, auron **27** (Hình 13) với vòng B được thay thế bằng HOPNO hoạt động như một chất ức chế mới, hiệu quả với hằng số ức chế cạnh tranh $K_{IC} = 1,27 \pm 0,16 \mu\text{M}$ và hằng số ức chế không cạnh tranh $K_{IU} = 1,62 \pm 0,28 \mu\text{M}$ trên tyrosinase nấm [44].

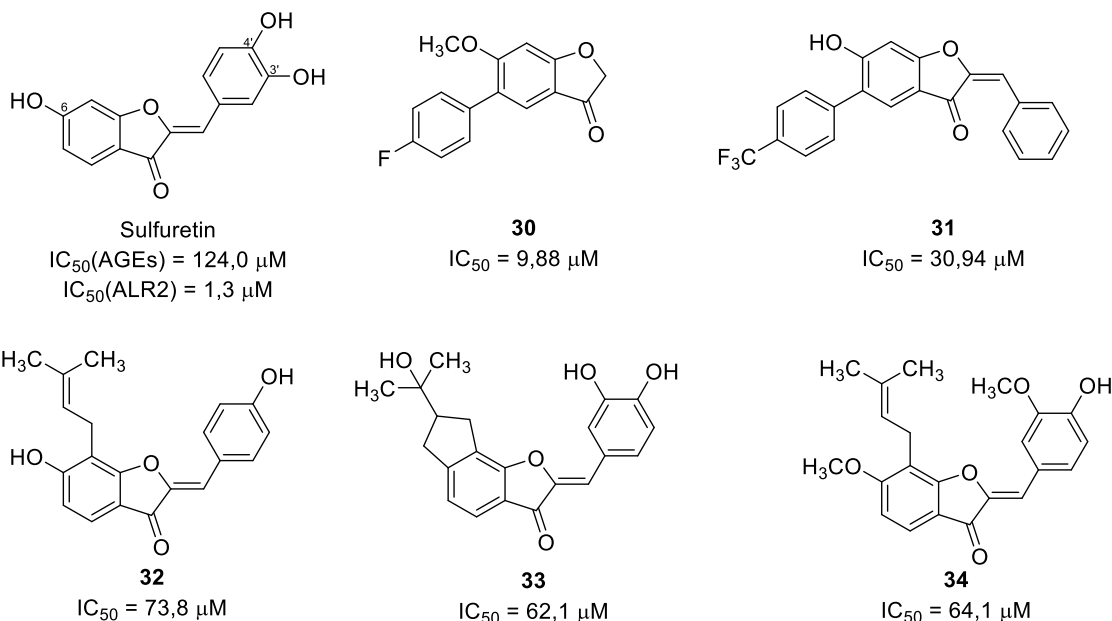


Hình 13. Hoạt tính ức chế tyrosinase nấm của các dẫn chất auron với vòng B được thay thế bằng HOPNO

Dựa vào kết quả nghiên cứu trên, Haudecoeur R và cộng sự (2017) đã tiến hành thử nghiệm đánh giá khả năng ức chế tyrosinase của các dẫn xuất auron có vị trí nhóm thế hydroxy khác nhau trên vòng A và có vòng B được thay thế bằng HOPNO. Thử nghiệm *in vitro* trên tyrosine tái tổ hợp tinh khiết cho thấy 6-hydroxyauron gắn HOPNO **27** là chất ức chế tyrosinase ở người hiệu quả nhất với hằng số ức chế $K_i = 0,35 \pm 0,04 \mu\text{M}$, hoạt động mạnh gấp 3,5 lần so với **28** ($K_i = 1,02 \pm 0,04 \mu\text{M}$) và **29** ($K_i = 1,2 \pm 0,2 \mu\text{M}$). Điều này cho thấy sự hiện diện của nhóm hydroxyl ở vị trí 4 của auron có thể làm giảm hoạt tính ức chế. Khả năng của auron **27**, **28**, **29** trong việc ngăn cản quá trình sinh tổng hợp melanin trên mô hình tế bào ung thư hắc tố MNT-1 lysate ở người cũng đã được đánh giá. Hợp chất **27** cho giá trị $IC_{50} = 16,6 \mu\text{M}$, mạnh gấp đôi so với **28** ($IC_{50} = 30 \mu\text{M}$) và **29** ($IC_{50} = 34 \mu\text{M}$) tuy nhiên lại có khả năng hạn chế trong việc ngăn cản sự hình thành hắc tố trong toàn bộ tế bào MNT-1 [45].

Enzym chuyển hoá bệnh đái tháo đường

Aldose reductase (ALR2) là enzym đầu tiên trong quá trình chuyển hóa glucose theo con đường polyol, xúc tác chuyển D-glucose thành D-sorbitol. Tăng đường huyết kéo dài cũng dẫn đến sự hình thành các sản phẩm cuối cùng của quá trình glycat hóa (Advanced Glycation Endproducts - AGEs). ALR2 và AGEs đều có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của các biến chứng đái tháo đường, trên cơ sở đó nhiều hợp chất tự nhiên và tổng hợp được đánh giá hoạt tính ức chế ALR2 *in vitro* và *in vivo* [46]. Năm 2008, Lee và cộng sự đã khảo sát khả năng ức chế của các hợp chất được phân lập từ cao ethyl acetat của *Rhus verniciflua* trên ALR2 và AGEs [46]. Kết quả cho thấy sulfuretin có khả năng ức chế AGEs cao nhất trong tất cả các chất khảo sát với $IC_{50} = 124,0 \mu\text{M}$, gấp 10 lần chất đối chiếu aminoguanidin ($IC_{50} = 1450,0 \mu\text{M}$). Sulfuretin cũng thể hiện khả năng ức chế ALR2 tương đối mạnh ($IC_{50} = 1,3 \mu\text{M}$). Song và cộng sự (2010) đã đánh giá tác dụng điều trị đái tháo đường của sulfuretin trên chuột [47]. Chuột được tiêm streptozotocin (chất gây tăng đường huyết và giảm insulin máu), sau đó xử lý với sulfuretin thì nhận thấy rằng sulfuretin có khả năng chống lại sự phát triển của đái tháo đường, nồng độ insulin tăng lên khoảng hơn ba lần và không ảnh hưởng đến nồng độ glucose.



Hình 14. Các dẫn chất auron có khả năng điều trị đái tháo đường

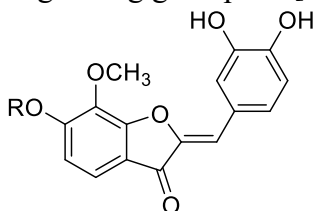
Năm 2017, loạt dẫn chất của 6-hydroxyauron và 6-hydroxybenzofuran-3(2*H*)-on đã được tổng hợp, đánh giá khả năng ức chế α -glucosidase và gia tăng quá trình tiêu thụ glucose. Trong đó **30** là hợp chất có hoạt tính ức chế α -glucosidase tốt nhất ($IC_{50} = 9,88 \mu\text{M}$) so với chất chuẩn acarbose ($IC_{50} = 50,30 \mu\text{M}$). Ngoài ra hợp chất **30** và auron **31** (Hình 14) cũng thể hiện khả năng thúc đẩy quá trình tiêu thụ glucose ở tế bào HepG2 đáng kể. Ở nồng độ $1 \mu\text{M}$, **30** và **31** tiêu thụ lần lượt khoảng $2,8 \text{ mmol/L}$ và $3,5 \text{ mmol/L}$ so với chứng dương metformin tiêu thụ $3,1 \text{ mmol/L}$ ở nồng độ 1 mM [48].

Đánh giá hoạt tính chống đái tháo đường của các hợp chất có trong hạt cây *Psoralea corylifolia* thông qua khả năng ức chế DGAT, PTP1B và α -glucosidase, Zhu và cộng sự (2019) đã thu được kết quả khả quan. Auron **32** ức chế diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) – enzym xúc tác cho quá trình chuyển hoá triacylglycerol với IC_{50} là $35,2 \mu\text{M}$. Thêm vào đó, **32** cũng cho khả năng ức chế PTP1B tương đối cao ($IC_{50} = 11,3 \mu\text{M}$). Nghiên cứu cũng chỉ ra auron **32** và coryauron A **33** (Hình 14) có khả năng ức chế α -glucosidase tương đối mạnh với IC_{50} lần lượt là $73,8 \mu\text{M}$ và $62,1 \mu\text{M}$ so với chất đối chiếu acarbose ($IC_{50} = 214,8 \mu\text{M}$) [48].

Năm 2020, Chen và cộng sự đã tìm ra auron **34** được phân lập từ dịch chiết ethyl acetat của thân cây *Acanthopanax senticosus* có tác dụng ức chế α -glucosidase với $IC_{50} = 64,1 \pm 1,2 \mu\text{M}$ [49].

Năm 2021, các auron **35**, **36** được phân lập từ hoa *Coreopsis lanceolate* được đánh giá có tiềm năng chống đái tháo đường. Cụ thể, Kim và cộng sự nhận thấy rằng tiểu đảo tụy khi được xử lý với alloxan sẽ làm giảm số lượng tế bào β (tế bào tiết ra insulin có chức năng điều chỉnh chuyển hoá hấp thu từ các carbohydrat hay chất béo) gây ra tiểu đường. Nghiên cứu sự thay đổi kích thước của tiểu đảo tụy sau khi được xử lý với alloxan, hợp chất auron **35**, **36** và chứng dương glibemiprid (một loại thuốc chống đái tháo đường tuýp II) thu được kết quả như sau: alloxan làm giảm kích thước tiểu đảo tụy tương đối mạnh (47,8%) nhưng khi tiểu đảo tụy bị tổn thương được xử lý với auron **35**, **36** thì sẽ khôi phục kích thước của

tiêu đảo tụy với phân trăm lần lượt khoảng 98,7% và 89,8%. Trong đó, auron **35** gây ra sự khôi phục tương đương so với chứng dương glimepirid [50].



35 R= H

36 R= β -D-glucopyranose

Hình 15. Các auron có tiềm năng chống đái tháo đường phân lập từ hoa *Coreopsis lanceolate*

III. KẾT LUẬN

Mặc dù được phát hiện và công bố lần đầu tiên vào năm 1943, auron đến nay vẫn chưa được nghiên cứu rộng rãi như các phân nhóm khác của flavonoid. Các thông tin về đặc điểm cấu trúc và một số hoạt tính sinh học đáng chú ý được nghiên cứu gần đây của dẫn chất auron cho thấy đây là một khung cấu trúc tiềm năng trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới. Các hướng tiếp theo trên nhóm hợp chất này có thể là: (i) tổng hợp các dẫn chất mới để gia tăng hoạt tính sinh học, (ii) xây dựng mối liên hệ cấu trúc và tác dụng sinh học, (iii) nghiên cứu cơ chế ở mức độ phân tử của dẫn chất auron.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn tài trợ của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF). Nguyễn Thanh Trang được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF. 2022.ThS.093.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ninomiya M., and Koketsu M. Minor flavonoids (chalcones, flavanones, dihydrochalcones, and aurones). *Natural Products*. 2013. 1867-1900.
2. Boumendjel A. Aurones: a subclass of flavones with promising biological potential. *Current Medicinal Chemistry*. 2003. 10(23), 2621-2630, <https://doi.org/10.2174/0929867033456468>.
3. Iwashina T. The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. *Journal of Plant Research*. 2000. 113, 287-299, <https://doi.org/10.1007/PL00013940>.
4. Nakayama T. Enzymology of aurone biosynthesis. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2002. 94(6), 487-491, [https://doi.org/10.1016/S1389-1723\(02\)80184-0](https://doi.org/10.1016/S1389-1723(02)80184-0).
5. Geissman T.A., and Heaton C.D. Anthochlor Pigments. IV. The Pigments of *Coreopsis grandiflora*, Nutt. I. *Journal of the American Chemical Society*. 1943. 65(4), 677-683, <https://doi.org/10.1021/ja01244a050>.
6. Boucherle B., Peuchmaur M., Boumendjel A., and Haudecoeur R. Occurrences, biosynthesis and properties of aurones as high-end evolutionary products. *Phytochemistry*. 2017. 142, 92-111, <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.06.017>.
7. Sui G., Li T., Zhang B., Wang R., Hao H., et al. Recent advances on synthesis and biological activities of aurones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2021. 29, 115895, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115895>.

8. Gholami A., De Geyter N., Pollier J., Goormachtig S., and Goossens A. Natural product biosynthesis in *Medicago* species. *Natural Product Reports*. 2014. 31(3), 356-380, <https://doi.org/10.1039/c3np70104b>.
9. Popova A.V., Bondarenko S.P., and Frasinuk M.S. Aurones: Synthesis and Properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2019. 55(4), 285-299, <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02457-x>.
10. Andersen Ø., and Jordheim M. Chemistry of Flavonoid-Based Colors in Plants. 2010. 547-614. Vol. 3. <https://doi.org/10.1016/B978-008045382-8.00086-1>.
11. Mazziotti I., Petrarolo G., and La Motta C. Aurones: A Golden Resource for Active Compounds. *Molecules*. 2021. 27(1), <https://doi.org/10.3390/molecules27010002>.
12. Haudecoeur R., and Boumendjel A. Recent advances in the medicinal chemistry of aurones. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. 19(18), 2861-2875, <https://doi.org/10.2174/092986712800672085>.
13. Seabra R.M., Andrade P.B., Ferreres F., and Moreira M.M. Methoxylated aurones from *Cyperus capitatus*. *Phytochemistry*. 1997. 45(4), 839-840, [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00035-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00035-6).
14. Ferreira E.O., Salvador M.J., Pral E.M., Alfieri S.C., Ito I.Y., et al. A new heptasubstituted (E)-aurone glucoside and other aromatic compounds of *Gomphrena agrestis* with biological activity. *Zeitschrift fur Naturforschung J Biosci*. 2004. 59(7-8), 499-505, <https://doi.org/10.1515/znc-2004-7-808>.
15. Pare P.W., Dmitrieva N., and Mabry T.J. Phytoalexin aurone induced in *Cephalocereus senilis* liquid suspension culture. *Phytochemistry*. 1991. 30(4), 1133-1135, [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)95189-6](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)95189-6).
16. Ai P.H.L., Hua H., and Chuong P.H. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*. 2008. 4(2), 89-96.
17. Sarian M.N., Ahmed Q.U., Mat So'ad S.Z., Alhassan A.M., Murugesu S., et al. Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed Research International*. 2017. 2017, 8386065, <https://doi.org/10.1155/2017/8386065>.
18. Nenadis N., and Sigalas M.P. A DFT study on the radical scavenging potential of selected natural 3',4'-dihydroxy aurones. *Food Research International*. 2011. 44(1), 114-120, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.054>.
19. Wang W., Chen W., Yang Y., Liu T., Yang H., et al. New phenolic compounds from *Coreopsis tinctoria* Nutt. and their antioxidant and angiotensin i-converting enzyme inhibitory activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015. 63(1), 200-207, <https://doi.org/10.1021/jf504289g>.
20. Luo Y., Li X., He J., Su J., Peng L., et al. Isolation, characterisation, and antioxidant activities of flavonoids from chufa (*Eleocharis tuberosa*) peels. *Food Chemistry*. 2014. 164, 30-35, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.04.103>.
21. Liu Z.-Q. Enhancing Antioxidant Effect against Peroxyl Radical-Induced Oxidation of DNA: Linking with Ferrocene Moiety! *The Chemical Record*. 2019. 19, <https://doi.org/10.1002/tcr.201800201>.
22. Chen J.F., and Liu Z.Q. Ferrocenyl-appended aurone and flavone: which possesses higher inhibitory effects on DNA oxidation and radicals? *Chemical Research in Toxicology*. 2015. 28(3), 451-459, <https://doi.org/10.1021/tx500405b>.
23. Nakabo D., Okano Y., Kandori N., Satahira T., Kataoka N., et al. Convenient Synthesis and Physiological Activities of Flavonoids in *Coreopsis lanceolata* L. Petals and Their Related Compounds. *Molecules*. 2018. 23(7), <https://doi.org/10.3390/molecules23071671>.

24. Olleik H., Yahiaoui S., Roulier B., Courvoisier-Dezord E., Perrier J., et al. Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. 165, 133-141, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.022>.
25. Kumar G., Lathwal E., Saroha B., Kumar S., Kumar S., et al. Synthesis and Biological Evaluation of Quinoline-Based Novel Aurones. 2020. 5(12), 3539-3543, <https://doi.org/10.1002/slct.201904912>.
26. Tiwari K.N., Monserrat J.P., Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., et al. In vitro inhibitory properties of ferrocene-substituted chalcones and aurones on bacterial and human cell cultures. *Dalton Transactions*. 2012. 41(21), 6451-6457, <https://doi.org/10.1039/c2dt12180h>.
27. Sutton C.L., Taylor Z.E., Farone M.B., and Handy S.T. Antifungal activity of substituted aurones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. 27(4), 901-903, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.01.012>.
28. Song Y.X., Ma Q., and Li J. A new aurone glycoside with antifungal activity from marine-derived fungus *Penicillium* sp. FJ-1. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. Zhongguo Zhongyao Zazhi. China Journal of Chinese Materia Medica*. 2015. 40(6), 1097-1101,
29. Thomas M.G., Lawson C., Allanson N.M., Leslie B.W., Bottomley J.R., et al. A series of 2(Z)-2-benzylidene-6,7-dihydroxybenzofuran-3[2H]-ones as inhibitors of chorismate synthase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. 13(3), 423-426, [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)00957-5](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)00957-5).
30. Hadj-esfandiari N., Navidpour L., Shadnia H., Amini M., Samadi N., et al. Synthesis, antibacterial activity, and quantitative structure-activity relationships of new (Z)-2-(nitroimidazolylmethylene)-3(2H)-benzofuranone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007. 17(22), 6354-6363, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.09.062>.
31. WHO, and Organization W.H. Cancer. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
32. Malumbres M., and Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 2009. 9(3), 153-166, <https://doi.org/10.1038/nrc2602>.
33. Schoepfer J., Fretz H., Chaudhuri B., Muller L., Seeber E., et al. Structure-based design and synthesis of 2-benzylidene-benzofuran-3-ones as flavopiridol mimics. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002. 45(9), 1741-1747, <https://doi.org/10.1021/jm0108348>.
34. Hassan G.S., Georgey H.H., George R.F., and Mohammed E.R. Construction of some cytotoxic agents with aurone and furoaurone scaffolds. *Future Medicinal Chemistry*. 2018. 10(1), 27-52, <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0147>.
35. Monserrat J.-P., Tiwari K.N., Quentin L., Pigeon P., Jaouen G., et al. Ferrocenyl flavonoid-induced morphological modifications of endothelial cells and cytotoxicity against B16 murine melanoma cells. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2013. 734, 78-85, <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.12.031>.
36. Zheng X., Wang H., Liu Y.-M., Yao X., Tong M., et al. Synthesis, Characterization, and Anticancer Effect of Trifluoromethylated Aurone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2015. 52, 296-301, <https://doi.org/10.1002/jhet.1969>.
37. Xie Y., Kril L.M., Yu T., Zhang W., Frasinuk M.S., et al. Semisynthetic aurones inhibit tubulin polymerization at the colchicine-binding site and repress PC-3 tumor xenografts in nude mice and myc-induced T-ALL in zebrafish. *Scientific Reports*. 2019. 9(1), 6439, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42917-0>.
38. Chang T.S. An updated review of tyrosinase inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2009. 10(6), 2440-2475, <https://doi.org/10.3390/ijms10062440>.
39. Chang T.-S. Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity. 2012. 5(9), 1661-1685,

40. Zolghadri S., Bahrami A., Hassan Khan M.T., Munoz-Munoz J., Garcia-Molina F., et al. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2019. 34(1), 279-309, <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1545767>.
 41. Obaid R.J., Mughal E.U., Naeem N., Sadiq A., Alsantali R.I., et al. Natural and synthetic flavonoid derivatives as new potential tyrosinase inhibitors: a systematic review. *RSC Advances*. 2021. 11(36), 22159-22198, <https://doi.org/10.1039/D1RA03196A>.
 42. Okombi S., Rival D., Bonnet S., Mariotte A.-M., Perrier E., et al. Discovery of Benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (Aurones) as Inhibitors of Tyrosinase Derived from Human Melanocytes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. 49(1), 329-333, <https://doi.org/10.1021/jm050715i>.
 43. Mai N.T.T., Hai N.X., Phu D.H., Trong P.N.H., and Nhan N.T. Three new geranyl aurones from the leaves of *Artocarpus altilis*. *Phytochemistry Letters*. 2012. 5(3), 647-650, <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2012.06.014>.
 44. Dubois C., Haudecoeur R., Orio M., Belle C., Bochet C., et al. Versatile effects of aurone structure on mushroom tyrosinase activity. *ChemBioChem*. 2012. 13(4), 559-565, <https://doi.org/10.1002/cbic.201100716>.
 45. Haudecoeur R., Carotti M., Gouron A., Maresca M., Buitrago E., et al. 2-Hydroxypyridine-N-oxide-Embedded Aurones as Potent Human Tyrosinase Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2017. 8(1), 55-60, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.6b00369>.
 46. Lee E.H., Song D.G., Lee J.Y., Pan C.H., Um B.H., et al. Inhibitory effect of the compounds isolated from *Rhus verniciflua* on aldose reductase and advanced glycation endproducts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2008. 31(8), 1626-1630, <https://doi.org/10.1248/bpb.31.1626>.
 47. Song M.Y., Jeong G.S., Kwon K.B., Ka S.O., Jang H.Y., et al. Sulfuretin protects against cytokine-induced beta-cell damage and prevents streptozotocin-induced diabetes. *Experimental and Molecular Medicine*. 2010. 42(9), 628-638, <https://doi.org/10.3858/emm.2010.42.9.062>.
 48. Zhu G., Luo Y., Xu X., Zhang H., and Zhu M. Anti-diabetic compounds from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *Fitoterapia*. 2019. 139, 104373, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104373>.
 49. Chen H.J., Zhang X.S., Zhang J.W., Gu H.X., and Huang J.X. Chemical constituents from the stems of *Acanthopanax senticosus* with their inhibitory activity on α -glucosidase. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2021. 23(8), 803-808, <https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1783657>.
 50. Kim H.G., Nam Y.H., Jung Y.S., Oh S.M., Nguyen T.N., et al. Aurones and Flavonols from *Coreopsis lanceolata* L. Flowers and Their Anti-Oxidant, Pro-Inflammatory Inhibition Effects, and Recovery Effects on Alloxan-Induced Pancreatic Islets in Zebrafish. *Molecules*. 2021. 26(20), <https://doi.org/10.3390/molecules26206098>.
-