

TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT BENZIMIDAZOLE

Cao Thị Cẩm Nhung*, La Bảo Ngọc
Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế
*Email: cnhung.farmacista@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu tổng hợp và sàng lọc hoạt tính sinh học hướng tác động kháng ung thư đang được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Để tạo cơ sở cho việc phát triển thuốc ung thư mới có hoạt tính cao, chúng tôi lựa chọn nghiên cứu tổng hợp các dẫn chất từ khung benzimidazole và thử hoạt tính gây độc tế bào của chúng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tổng hợp và đánh giá được hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất benzimidazole. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tổng hợp các dẫn chất benzimidazole bằng các phản ứng ngưng tụ cơ bản. Cấu trúc của các chất tổng hợp được xác định bằng phương pháp phổ 2D-NMR và MS. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư in vitro của các chất được đánh giá theo phương pháp SRB trên dòng tế bào ung thư phổi (A549), ung thư vú (MCF7) và ung thư tử cung (Hela). **Kết quả:** Bốn dẫn chất benzimidazole đã được tổng hợp và khẳng định cấu trúc bằng các phương pháp phổ, bao gồm: 4-methoxybenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (**2a**), 4-chlorobenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (**2b**), 2-(2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (**2c**), 2-(2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (**2d**). Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư cho thấy hai dẫn chất **2b** và **2d** thể hiện hoạt tính gây độc trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC₅₀ từ 63,42 - 90,28 µg/mL. **Kết luận:** Đã tổng hợp và đánh giá được hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất benzimidazole.

Từ khóa: dẫn chất benzimidazole, tổng hợp, hoạt tính gây độc tế bào.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY EVALUATION OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Cao Thi Cam Nhung, La Bao Ngoc
Hue University of Medicine and Pharmacy

Background: Presently, many scientists are interested in synthesis and screening of biological activity towards anti-cancer effects of new compounds. In order to create a basis for the development of new highly active cancer drugs, we selected the synthesis of new derivatives from the benzimidazole framework and tested their cytotoxic activity. **Objectives:** The main objective was to synthesize some benzimidazole derivatives and test their cytotoxicity on human cancer cell lines. **Material and Methods:** A series of benzimidazole derivatives were synthesized by the condensation of ethyl 1H-benzimidazole-2-carboxylate or 2-hydrazinobenzimidazole with substituted aromatic aldehydes. Their structural identification was based on 2D-NMR and MS data. The in vitro cytotoxic activities of all synthesized compounds against human lung carcinoma cells (A549), human breast carcinoma cells (MCF7) and human cervical carcinoma

cells (Hela) were evaluated by the SRB assay. **Results:** Four compounds of benzimidazole were synthesized and determined their structures including: 4-methoxybenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (2a), 4-chlorobenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (2b), 2-(2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (2c), 2-(2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (2d). The result showed that compounds 2b and 2d exhibited activity against the tested cell lines with IC_{50} values ranging from 63,42 to 90,28 $\mu\text{g/mL}$. **Conclusion:** In this study, benzimidazole derivatives were synthesized and evaluated for their cytotoxic activity.

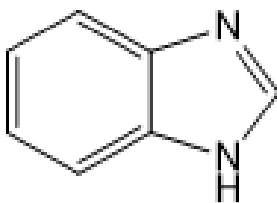
Keywords: benzimidazole derivatives, synthesis, cytotoxic activity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc nghiên cứu phát triển và tìm ra các thuốc điều trị ung thư mới, hiệu quả ngày càng trở nên cần thiết và cấp bách trước tình hình số ca mắc mới và tử vong do ung thư ngày càng gia tăng. Hợp chất benzimidazole (1H-benzo[d]imidazole) và các dẫn chất của nó có vai trò quan trọng trong tổng hợp thuốc bởi hoạt tính sinh học đa dạng và phong phú. Đặc biệt, nhiều công trình nghiên cứu đã chỉ ra khả năng chống ung thư hiệu quả của benzimidazole và các dẫn chất với cơ chế tác dụng liên quan tới khả năng ức chế các enzyme kinase [2], [3], [6].

Nhằm mục đích góp phần tạo ra sự phong phú về mặt cấu trúc và đánh giá sơ bộ hoạt tính kháng ung thư của nhóm dẫn chất benzimidazole, nghiên cứu có 2 mục tiêu:

- Tổng hợp được một số dẫn chất benzimidazole.
- Đánh giá được hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất benzimidazole đã tổng hợp được.



Hình 1. Cấu trúc của benzimidazole

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là ethyl 1H-benzimidazole-2-carboxylat và 2-hydrazinobenzimidazole.

Các hóa chất dùng trong tổng hợp được đặt mua từ các nhà cung cấp Aldrich, Merk và được sử dụng trực tiếp, không phải trải qua thêm bất kỳ quá trình tinh chế nào: Ethyl 1H-benzimidazole-2-carboxylat, 2-mercaptobenzimidazole, hydrazin hydrat, 4-hydroxybenzaldehyd, 4-methoxylbenzaldehyd, 4-chlorobenzaldehyd, 4-nitrobenzaldehyd, các dung môi khác.

Trang thiết bị cho tổng hợp: Máy cô quay chân không Buchi, máy khuấy từ gia nhiệt IKA, máy đo điểm nóng chảy Stuart, tủ sấy Memmert, cân phân tích Sartorius, Bình chạy sắc ký, đèn soi UV bước sóng 254 nm và 365 nm, bản mỏng silica gel 60 F254 (Merk), các dụng cụ thủy tinh...

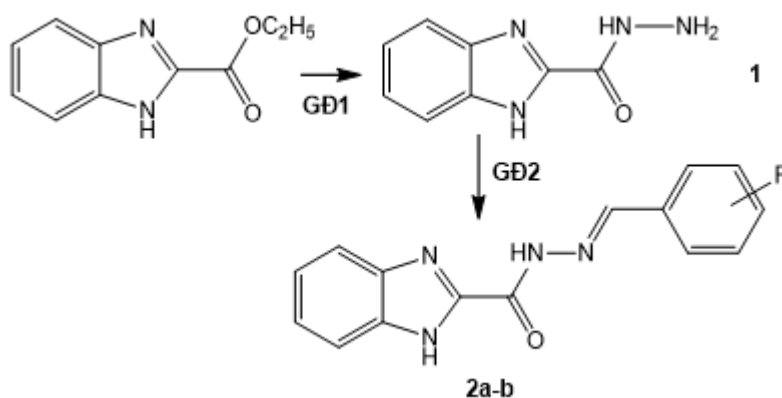
Trang thiết bị đo phổ, xác định cấu trúc: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$) được ghi trên máy Bruker AC-500 MHz tại Viện Hóa học – Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, phổ khối lượng (MS) được đo trên máy LTQ Orbitrap XLTM với kỹ thuật ion hóa phun mù điện tử (ESI).

Đòng tế bào thử nghiệm: Các đòng tế bào ung thư phổi A549, tế bào ung thư vú MCF7 và tế bào ung thư tử cung Hela ở người do Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam cung cấp.

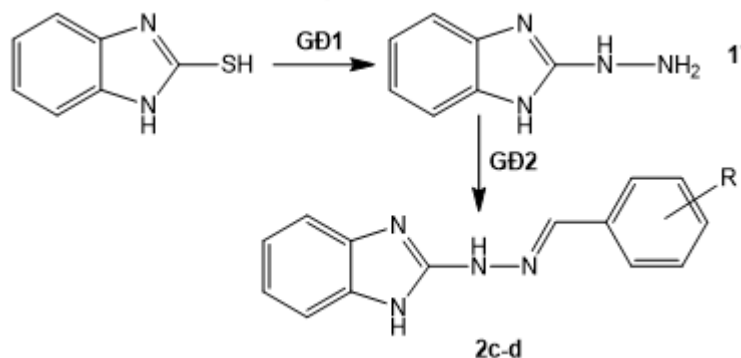
2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp tổng hợp

Các dẫn chất benzimidazole được tổng hợp theo hai quy trình, mỗi quy trình gồm hai giai đoạn:



Quy trình 1



Quy trình 2

Hình 2. Quy trình tổng hợp các dẫn chất hydrazone mang khung benzimidazole 2a-d

Quy trình 1: Tổng hợp các dẫn chất hydrazone mang khung benzimidazole (2a-b) từ nguyên liệu ban đầu là ethyl 1H-benzimidazole-2-carboxylat:

Giai đoạn 1: Tổng hợp dẫn chất 1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (1):

Đun hỗn hợp gồm ethyl 1H-benzimidazole-2-carboxylat (10 mmol) và hydrazin (30 mmol) ở nhiệt độ 60°C - 70°C , theo dõi phản ứng bằng SKLM pha động chloroform : ethyl acetat = 1:1, thời gian phản ứng khoảng 6 giờ. Làm lạnh, lọc thu tủa. Rửa và tinh chế tủa bằng ethanol lạnh, sấy trong điều kiện chân không, nhiệt độ 60°C .

Giai đoạn 2: Tổng hợp các dẫn chất hydrazone mang khung benzimidazole (2a-b)

Phân tán 1H-benzimidazole-2-carbohydrazide (1) (1 mmol) vào 5 ml ethanol, thêm tiếp dẫn chất của benzaldehyd (2 mmol) vào bình phản ứng, thêm một giọt acid acetic đặc, đun hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C - 70°C trong khoảng 4 - 5 giờ. Làm lạnh, lọc rửa tủa bằng ethanol lạnh, sấy khô. Kết tinh lại nhiều lần trong ethanol để tinh chế sản phẩm.

Quy trình 2: Tổng hợp các dẫn chất benzimidazole mang khung hydrazon (2c-d) từ nguyên liệu ban đầu là 2-mercaptobenzimidazole.

Giai đoạn 1: Tổng hợp dẫn chất 2-hydrazinobenzimidazole (1'):

Đun hỗn hợp gồm 2-hydrazinobenzimidazole (10 mmol) và hydrazin (30 mmol) ở nhiệt độ 60°C - 70°C, theo dõi phản ứng bằng SKLM pha động chloroform : ethyl acetat = 1:1, thời gian phản ứng khoảng 6 giờ. Làm lạnh, lọc thu tủa. Rửa và tinh chế tủa bằng ethanol lạnh, sấy trong điều kiện chân không, nhiệt độ 60°C.

Giai đoạn 2: Tổng hợp các dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole (2c-d)

Phân tán 2-hydrazinobenzimidazole (1') (1 mmol) vào 5 ml ethanol, thêm tiếp dẫn chất của benzaldehyd (3 mmol) vào bình phản ứng, thêm một giọt acid acetic đặc, đun hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C - 70°C trong khoảng 4 - 5 giờ. Làm lạnh, lọc rửa tủa bằng ethanol lạnh, sấy khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột (sử dụng hệ dung môi n-hexan: aceton = 2:1).

Phương pháp thử tác dụng gây độc tế bào ung thư

Thử hoạt tính kháng tế bào ung thư (thử độc tính tế bào) *in vitro* của các dẫn chất tổng hợp được trên các dòng tế bào ung thư phổi A549, ung thư vú MCF7 và ung thư tử cung Hela ở người tại Viện Công nghệ sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam theo phương pháp của Monks (1991) [1].

Nguyên tắc thử và cách tiến hành: Phép thử tiến hành xác định hàm lượng protein tế bào tổng số dựa vào mật độ quang học (OD - Optical Density) đo được khi thành phần protein của tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamin B (SRB). Giá trị OD máy đo được tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein, do đó lượng tế bào càng nhiều (lượng protein càng nhiều) thì giá trị OD càng lớn. Phép thử được thực hiện trong điều kiện cụ thể như sau:

- Tripsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm để điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm.

- Chất thử đã pha ở các nồng độ vào các giếng của đĩa 96 giếng, thêm tế bào đã điều chỉnh nồng độ thích hợp ở trên vào các giếng này sao cho nồng độ chất thử trong giếng là 100 - 20 - 4 - 0,8 $\mu\text{g/mL}$. Giếng không có chất thử nhưng có tế bào ung thư (190 μL) sẽ được sử dụng làm đối chứng ngày 0. Sau 1 giờ, giếng đối chứng ngày 0 tế bào sẽ được cố định bằng Trichloroacetic acid - TCA.

- Ủ trong tủ ấm 72 giờ. Sau 72 giờ, tế bào được cố định bằng TCA trong 1 giờ, được nhuộm bằng SRB trong 30 phút ở 37°C, rửa 3 lần bằng acetic acid rồi để khô ở nhiệt độ phòng.

- 10 mM unbuffered Tris base để hòa tan lượng SRB, lắc nhẹ trong 10 phút.

- Đọc kết quả OD ở bước sóng 515 nm trên máy ELISA Plate Reader (Biotek).

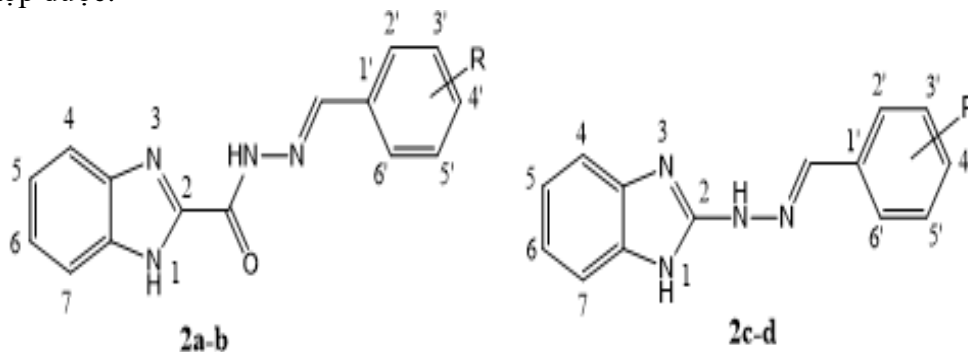
- Phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticin ở các nồng độ 10; 2; 0,4; 0,08 $\mu\text{g/mL}$ được sử dụng như là chất đối chứng tham khảo; DMSO 10% luôn được sử dụng làm đối chứng âm.

Đánh giá: Giá trị IC_{50} sẽ được xác định nhờ vào phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng hợp hóa học

Dữ liệu về tính chất và phổ của các dẫn chất hydrazone mang khung benzimidazole tổng hợp được:



Hình 3. Cấu trúc của các dẫn chất hydrazone mang khung benzimidazole tổng hợp được (2a-d)

4-methoxybenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazone (2a): Chất rắn, màu trắng, không tan trong nước, ít tan trong ethanol, tan trong aceton và DMF. Hiệu suất thực tế: 71% (0,21 g). T_{nc}° : 258,5 – 260,0°C. MS (ESI) m/z 316,9 $[M+Na]^+$. ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 3,82 (s; 3H; OCH_3), δ 7,05 (d; 2H; $J=9,0$ Hz; H_{Ar}), δ 7,33 (s; 2H; H_{Ar}), δ 7,58 (s; 1H; H_{Ar}), δ 7,69 (d; 2H; $J=9,0$ Hz; H_{Ar}), δ 7,77 (s; 1H; H_{Ar}), δ 8,59 (s; 1H; $CH=N$), δ 12,32 (s; 1H; $NH-N$), δ 13,45 (s; 1H; H_1). $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 54,83; 112,55; 114,34; 119,87; 122,73; 124,30; 126,71; 128,84; 134,48; 142,48; 144,78; 149,21; 155,06; 160,98.

4-chlorobenzylidene-1H-benzimidazole-2-carbohydrazone (2b): Chất rắn, màu trắng, không tan trong nước, ít tan trong ethanol, tan trong aceton và DMF. Hiệu suất thực tế: 76% (0,23 g). T_{nc}° : 272,1 – 275,0 °C. MS (ESI) m/z 296,8 $[M-H]^-$. ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 7,35 (s; 2H; H_{Ar}), δ 7,55 (d; 2H; $J=8,5$ Hz; H_{Ar}), δ 7,77 (d; 4H; $J=8,5$ Hz; H_{Ar}), δ 8,66 (s; 1H; $CH=N$), δ 12,55 (s; 1H; $NH-N$), δ 13,51 (s; 1H; H_1). $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 112,69; 119,87; 124,60; 128,82; 128,95; 133,11; 134,69; 144,55; 148,01; 155,34.

2-(2-(4-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (2c): Chất rắn, màu trắng, không tan trong nước, ít tan trong ethanol, tan trong aceton, DMF. Hiệu suất thực tế: 73% (0,19 g). T_{nc}° : 268,0 - 270,5 °C. MS (ESI) m/z 268,8 $[M-H]^-$. ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 7,00 (m; 2H; H_{Ar}), δ 7,25 (t; 2H; $J=7,0$ Hz, H_{Ar}), δ 7,49 (dt; 2H; $J_1=7,5$ Hz, $J_2=2,0$ Hz; H_{Ar}), δ 7,85 (dt; 2H; $J_1=7,5$ Hz, $J_2=1,5$ Hz; H_{Ar}), δ 8,01 (s; 1H; $CH=N$); δ 11,47 (s; 1H; $NH-N$); δ 11,57 (s; 1H; H_1). $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 109,29; 114,83; 119,30; 120,51; 127,93; 128,55; 132,96; 133,08; 134,18; 139,34; 153,42.

2-(2-(4-nitrobenzylidene)hydrazinyl)-1H-benzimidazole (2d): Chất rắn, màu nâu đỏ, không tan trong nước, ít tan trong ethanol, tan trong aceton, DMF. Hiệu suất thực tế: 88% (0,25 g). T_{nc}° : 263,5 - 265,1°C. MS (ESI) m/z 282,0 $[M+H]^+$. ^1H-NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 7,00 (dd; 2H; $J_1=7,0$ Hz, $J_2=4,5$ Hz; H_{Ar}), δ 7,27 (dd; 2H; $J_1=10,0$ Hz, $J_2=6,0$; H_{Ar}), δ 8,07 (d; 2H; $J=7,5$ Hz; H_{Ar}), δ 8,13 (s; 1H; $CH=N$); δ 8,26 (d; 2H; $J=7,0$ Hz; H_{Ar}); δ 11,70 (s; 2H; $NH-N$, H_1). $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ 109,41; 114,33; 119,87; 120,78; 123,81; 126,87; 132,83; 138,66; 142,05; 146,59; 153,69.

Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư A549, MCF7 và Hela của các dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole (**2a-d**) được thể hiện lần lượt qua giá trị IC₅₀ ở bảng 2.

Bảng 1. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất 2a-d

Hợp chất TB ung thư	IC ₅₀ (µg/mL)				Ellipticin
	2 _a (R=4-OCH ₃)	2 _b (R= 4-Cl)	2 _c (R= 4-Cl)	2 _d (R= 4-NO ₂)	
A549	>100	>100	>100	84,76 ± 2,30	0,37 ± 0,04
MCF7	>100	>100	>100	90,28 ± 2,01	0,46 ± 0,04
Hela	>100	63,42 ± 3,64	>100	>100	0,43 ± 0,05

Ghi chú: Ellipticin được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Nhận xét: Trong 4 dẫn chất tổng hợp được, dẫn chất **2b** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư Hela với giá trị IC₅₀ = 63,42 ± 3,64 µg/mL. Dẫn chất **2d** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên tế bào ung thư A549 và MCF7 với giá trị IC₅₀ lần lượt là 84,76 ± 2,30 µg/mL và 90,28 ± 2,01 µg/mL. Các dẫn chất còn lại không thể hiện hoạt tính ở các nồng độ nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Tổng hợp hóa học

Các hợp chất trung gian 1*H*-benzimidazole-2-carbohydrazide (**1**) được tổng hợp từ phản ứng giữa ethyl 1*H*-benzimidazole-2-carboxylat với hydrazin theo cơ chế thế ái nhân acyl; 2-hydrazinobenzimidazole (**1'**) được tổng hợp từ phản ứng giữa 2-mercaptobenzimidazole với hydrazin theo cơ chế cộng hợp ái nhân. Phân tử hydrazin là tác nhân ái nhân mạnh nên có thể tiến hành phản ứng ở môi trường trung tính, dung môi sử dụng là ethanol. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 60°C - 70°C, nhiệt độ phản ứng quá cao (>100°C) sẽ gây phân hủy hydrazin.

Phản ứng tổng hợp các dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole (**2a-d**) được thực hiện trong dung môi ethanol, nhiệt độ 60°C - 70°C. Phản ứng cộng hợp ái nhân, loại nước, sử dụng acid acetic làm xúc tác do môi trường H⁺ thuận lợi cho tác nhân nucleophile tấn công vào nhóm -CHO của nhân thơm.

Cấu trúc của các dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole (**2a-d**) được khẳng định qua 3 loại phổ, gồm: Phổ khối lượng (MS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (¹H-NMR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 (¹³C-NMR).

Bốn dẫn chất tổng hợp được đo phổ khối lượng ở chế độ phun mù điện tử ESI (+) và ESI (-). Trên phổ đồ của các dẫn chất đều cho pic của ion phân tử với khối lượng đúng như dự kiến, cường độ pic mạnh. Ngoài ra, trên phổ đồ của hai dẫn chất **2b** và **2c** còn xuất hiện pic của các ion đồng vị do có mang nhóm thế -Cl. Khi quan sát phổ đồ của hai dẫn chất này, có thể thấy xuất hiện 1 pic liền kề và có tỷ lệ cường độ khoảng 1:3 so với pic ion có số khối bằng [M-H]⁻.

Phổ ¹H-NMR của các chất **2a-d** cho thấy: tín hiệu proton của nhóm -NH có độ dịch chuyển hóa học lớn nhất với giá trị từ 11,47 - 13,51 ppm, tín hiệu đặc trưng của proton của nhóm -N=CH xuất hiện trong khoảng dịch chuyển từ 8,00 - 8,85 ppm, các proton thơm

trong khung benzimidazole và khung aryl nằm đan xen nhau trong vùng dịch chuyển hóa học từ 6,94 - 8,07 ppm.

Phổ ^{13}C -NMR trong nghiên cứu này được đo ở dạng phổ ^{13}C khử hoàn toàn tương tác spin-spin và xuất hiện các tín hiệu đặc trưng: nguyên tử carbon của nhóm thế $-\text{OCH}_3$ có độ dịch chuyển hóa học ở khoảng 54,83 ppm, từ 139,34 - 149,21 ppm là tín hiệu của nguyên tử carbon của nhóm $\text{C}=\text{N}$, nguyên tử Carbon C_2 của vòng benzimidazole có độ dịch chuyển trong khoảng 148,01 - 155,06 ppm, độ dịch chuyển hóa học của nhóm $\text{C}=\text{O}$ từ 155,34 - 160,98 ppm.

So sánh kết quả phân tích phổ MS, ^1H -NMR và ^{13}C -NMR của các hợp chất tổng hợp được so với tài liệu tham khảo [4], [5] có thể khẳng định 4 chất tổng hợp được có công thức cấu tạo hoàn toàn như dự kiến.

Thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Trong 4 dẫn chất tổng hợp được, chỉ có hai dẫn chất **2b** và **2d** có hoạt tính gây độc tế bào ung thư yếu trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm. Cụ thể, dẫn chất **2b** thể hiện hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư Hela với giá trị $\text{IC}_{50} = 63,42 \pm 3,64 \mu\text{g/mL}$ trong khi dẫn chất **2d** thể hiện hoạt tính trên dòng tế bào ung thư phổi A549 và tế bào ung thư vú MCF7 với giá trị IC_{50} tương ứng là $84,76 \pm 2,30 \mu\text{g/mL}$ và $90,28 \pm 2,01 \mu\text{g/mL}$.

Tiếp theo, khi so sánh ảnh hưởng của nhóm hút điện tử và nhóm đẩy điện tử được thế ở cùng vị trí 4' trên vòng phenyl đến hoạt tính gây độc trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm, sơ bộ nhận thấy dẫn chất có nhóm thế hút điện tử ($\text{R} = -\text{Cl}$ và $-\text{NO}_2$) thể hiện tác dụng gây độc tế bào lớn hơn so với dẫn chất mang nhóm thế đẩy điện tử ($\text{R} = -\text{OCH}_3$).

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, 4 dẫn chất hydrazon mang khung benzimidazole đã được tổng hợp và khẳng định cấu trúc bằng các phương pháp phổ MS, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên 3 dòng tế bào ung thư phổi A549, ung thư vú MCF7 và ung thư tử cung Hela ở người cho thấy có 2 dẫn chất **2b** và **2d** thể hiện hoạt tính trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC_{50} từ 63,42 - 90,28 $\mu\text{g/mL}$. Mặc dù chưa tìm được các dẫn chất sở hữu tác dụng gây độc tế bào ung thư thực sự mạnh, tuy nhiên, những kết quả trên đây cũng góp phần bổ sung thêm nguồn các hợp chất tổng hợp và có thể được sử dụng trong những nghiên cứu tiếp theo với hy vọng tìm ra cấu trúc có hoạt tính gây độc tế bào ung thư tốt hơn hoặc sàng lọc các hoạt tính sinh học khác.

Lời cảm ơn

Đề tài được hoàn thành nhờ một phần kinh phí từ Đề tài Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế - mã số 18/20.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alley MC, Scudiero DA, Monks A, Hursey ML, Czerwinski MJ, Fine DL, Abbott BJ, Mayo JG, Shoemaker RH, Boyd MR (1988), Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay, *Cancer research*, vol 48 (3), pp. 589-601.
2. Indira. M. Madawali , Gaviraj E. N, Navanath. V. Kalyane and B. Shivakumar (2019), A Review On Substituted Benzimidazoles: Biologically Active Compounds, *Am. J. PharmTech Res.*, vol 9(03).
3. Renate Determann, Jan Dreher, Knut Baumann, Lutz Preu, Peter G Jones, Frank Totzke, Christoph Schächtele, Michael H G Kubbutat, Conrad Kunick (2012), 2-Anilino-4-

- (benzimidazol-2-yl) pyrimidines – A multikinase inhibitor scaffold with antiproliferative activity toward cancer cell lines, *European journal of medicinal chemistry*, vol 53, pp. 254-263.
4. Srinivas Bethi, Matta Vidyasagar, Rajamanohar.K, Venkateshwar Rao J and Sandeep, Gummudavelly (2011), Synthesis and pharmacological evaluation of new benzimidazole derivatives, *Der Chemica Sinica*, vol 2 (1), pp. 84-90.
 5. Valentina Onnis, Monica Demurtas, Alessandro Deplano, Gianfranco Balboni, Anna Baldisserotto, Stefano Manfredini, Salvatore Pacifico, Sandra Liekens, Jan Balzarini Design (2016), Synthesis and Evaluation of Antiproliferative Activity of New Benzimidazolehydrazones, *Molecules*, vol 21(5), pp. 579
 6. Yunqi Li, Chunyan Tan, Chunmei Gao, Cunlong Zhang, Xudong Luan, Xiaowu Chen, Hongxia Liu, Yuzong Chen, Yuyang Jiang (2011), Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors, *Bioorganic & medicinal Chemistry Research*, vol 19 (15), pp. 4529-4535.

(Ngày nhận bài: 21/10/2021 – Ngày duyệt đăng: 12/01/2022)
