

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Tiến Đạt
2. Giới tính: Nam
3. Ngày sinh: 10/08/1996
4. Nơi sinh: Ninh Bình
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: Số 3484/QĐ-ĐHKHTN ngày 15/12/ 2021 của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo (nếu có):
 - Gia hạn thời gian đào tạo theo quyết định số 5271/QĐ-ĐHKHTN ngày 31/12/2025.
 - Hiệu chỉnh lại tên đề tài luận án theo kết luận của buổi seminar: với tên ban đầu là “*Nghiên cứu tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất thiacyclopentane chứa dị vòng nito*” thành “*Nghiên cứu tổng hợp, cấu tạo và khảo sát hoạt tính sinh học dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacyclopentane-4 ether*”.
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu tổng hợp, cấu tạo và khảo sát hoạt tính sinh học dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacyclopentane-4 ether
8. Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ
9. Mã số: 9440112.02
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Lê Tuấn Anh và PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:
 - 11.1. Mục đích và đối tượng nghiên cứu của luận án

Luận án hướng tới việc thiết kế và tổng hợp các phân tử lai mới kết hợp giữa khung vòng lớn (aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacyclopentane-4 ether) và dị vòng chứa nitrogen (piperidone và tetrahydropyridine). Nghiên cứu nhằm làm rõ mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính sinh học (SAR), đồng thời tìm kiếm các hợp chất có tiềm năng ứng dụng trong điều trị ung thư và đái tháo đường type 2.

Đối tượng nghiên cứu cụ thể của đề tài bao gồm các nhóm chất và các nội dung thực nghiệm sau:

 - Các tiền chất và sản phẩm tổng hợp:

- + Các tiền chất dialdehyde podand (dẫn xuất từ diethylene glycol và diethylene disulfide).
- + Dẫn xuất crown-4 ether (**7a-d**) và thiacycrown-4 ether (**9a-d**) chứa nhân piperidone.
- + Dẫn xuất thiacycrown-4 ether chứa nhân tetrahydropyridine - THP (**10a-e**).
- + Dẫn xuất chuyển hóa hóa học từ crown ether 7a (**11, 12, 13**)
- Hoạt tính sinh học ứng dụng:
 - + Hoạt tính gây độc tế bào (*in vitro* qua phương pháp SRB) trên các dòng tế bào ung thư người (HepG2, MCF-7, A549).
 - + Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase liên quan đến điều trị tiểu đường type 2.

11.2. Các phương pháp nghiên cứu đã sử dụng

Các hợp chất mục tiêu được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko–Kritschenko kết hợp với các phản ứng hữu cơ thông dụng như thế nucleophile và chuyển hóa nhóm chức. Quá trình tổng hợp được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột và kết tinh lại.

Hợp chất tổng hợp được phân tích và xác định cấu trúc toàn diện dựa trên các dữ kiện phổ hiện đại (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS) và phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (X-ray) để làm rõ cấu hình lập thể.

Hoạt tính gây độc tế bào được đánh giá bằng phương pháp SRB trên các dòng tế bào ung thư người, trong khi hoạt tính ức chế α -glucosidase được xác định thông qua giá trị IC_{50} và so sánh với chất chuẩn acarbose. Nghiên cứu mô phỏng phân tử được thực hiện bằng phương pháp mô hình hóa đồng dạng và molecular docking trên phần mềm MOE, kết hợp phân tích tương tác bằng Discovery Studio.

11.3. Các kết quả chính của luận án

Luận án đã tổng hợp thành công 18 hợp chất, trong đó có 16 hợp chất mới, bao gồm các dẫn xuất crown ether và thiacycrown ether chứa nhân piperidone, tetrahydropyridine cùng các sản phẩm chuyển hóa tương ứng.

- 4 dẫn xuất crown ether có chứa nhân dị vòng piperidone (**7a-d**).

- 04 dẫn xuất trithiacrown ether có chứa nhân dị vòng piperidone (**9a-d**).
- 05 dẫn xuất trithiacrown ether có chứa nhân dị vòng tetrahydropyridine (**10a-d**).
- 03 dẫn xuất chuyển hóa (**11-13**)

Cấu trúc của toàn bộ các hợp chất đã được xác lập bằng các phương pháp phổ hiện đại; đồng thời cấu trúc tinh thể của hai hợp chất đại diện (**7c**) và (**9d**) được xác nhận bằng nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Về phương diện khảo sát hoạt tính sinh học, 16 hợp chất khảo sát không biểu hiện hoạt tính gây độc tế bào đáng kể trên các dòng tế bào ung thư được thử nghiệm (HeLa, MCF7, RD, HepG2 và Lu1). Ngược lại, khảo sát khả năng ức chế enzym α -glucosidase cho thấy 05 hợp chất (**9a**), (**9b**), (**9d**), (**10a**) và (**10d**) thể hiện hoạt tính đáng chú ý với mức phần trăm ức chế cao 80-90% ức chế ở nồng độ 256 $\mu\text{g/mL}$ và giá trị IC_{50} thấp hơn đáng kể so với các hợp chất khác. Trong số đó, hai hợp chất (**9b**) có giá trị $\text{IC}_{50} = 2,72 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ và (**10a**) có giá trị $\text{IC}_{50} = 2,42 \pm 0,26$ $\mu\text{g/mL}$ thể hiện khả năng ức chế nổi bật nhất, vượt trội so với chất chuẩn acarbose, cho thấy tiềm năng trở thành các khung cấu trúc dẫn đầu cho định hướng phát triển chất ức chế α -glucosidase mới.

12. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

Tiếp tục nghiên cứu tổng hợp phát triển dãy hợp chất crown ether mới chứa các dị tố S, N và khảo sát hoạt tính sinh học của dãy hợp chất này. Kết hợp sử dụng phương pháp molecular docking để tối ưu hóa cấu trúc phân tử hợp chất tổng hợp được nhằm nâng cao hoạt tính.

13. Các công trình công bố liên quan đến luận án:

1) **Dat T. Nguyen**, Hieu H. Truong, Nhung T. Dao, Van T. T. Tran, Olga S. Gorchakovac, Anh T. Le (2023), “Unexpected hydrazine- and hydroxylamine-induced transformations of aza-14-crown-4 incorporating 4-oxopiperidine-3-carboxylate moiety”, *Mendeleev Commun.*, 33, 708–710.

2) **Nguyen Tien Dat**, Tran Thi Thanh Van, Dao Thi Nhung, Cao Quoc Anh, Tran Thanh Hang, Vu Thi Thao, Victor Khrustalev, Le Tuan Anh (2024), “Trithiazacrown

Ethers Containing Piperidine Heterocycle: Synthesis, Structural Characterization and Evaluation Of α -Glucosidase Inhibitory Activity”, *ChemistrySelect*, 9, e202303741.

3) **Nguyen Tien Dat**, Dao Thi Nhung, Tran Thi Thanh Van, Le Quang Tien, Nguyen Manh Linh, Le Tuan Anh (2025), “Trithiacrown ethers containing tetrahydropyridine subunit: Synthesis, Structural Characterization, *In vitro* and *In silico* studies of their inhibitory activity against α -glucosidase”, *Mendeleev Commun.*, 35, 447–449.

TM. Tập thể hướng dẫn
(Ký và ghi rõ họ tên)



PGS. Ts. Lê Tuấn Anh

Hà Nội, ngày tháng.....năm 2026

Nghiên cứu sinh
(Ký và ghi rõ họ tên)

Nguyễn Tiến Đạt

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Nguyen Tien Dat
2. Sex: Male
3. Date of birth: August 10, 1996
4. Place of birth: Ninh Binh
5. Admission decision number No. 3484/QD-DHKHTN dated December 15, 2021 by the VNU University of Science, Vietnam National University, Hanoi.
6. Changes in academic process
 - Extension of training duration according to Decision No. 5271/QD-DHKHTN dated December 31, 2025.
 - Revision of the thesis title based on the conclusions of the academic seminar: The original title "*Study on the synthesis and cytotoxicity evaluation of some thiacycrown*

ether derivatives containing nitrogen heterocycles" was amended to "Study on the synthesis, structure, and biological activity evaluation of aza-14-crown-4 ether and aza-14-thiacrown-4 ether derivatives".

7. Official thesis title: Study on the synthesis, structure, and biological activity evaluation of aza-14-crown-4 ether and aza-14-thiacrown-4 ether derivatives
8. Major: Organic Chemistry
9. Code: 9440112.02
10. Supervisors: Assoc. Prof. Dr. Le Tuan Anh and Assoc. Prof. Dr. Tran Thi Thanh Van
11. Summary of the new findings of the thesis

11.1. Objectives and subjects of research

This dissertation focuses on the design and synthesis of novel hybrid molecules combining macrocyclic frameworks (aza-14-crown-4 ether and aza-14-thiacrown-4 ether) with nitrogen-containing heterocycles (piperidone and tetrahydropyridine). The study aims to elucidate the structure–activity relationships (SAR) of these hybrid systems and to identify compounds with potential applications in cancer therapy and type 2 diabetes treatment.

The research subjects include the following classes of compounds and experimental investigations:

- Synthetic precursors and target compounds:
- + Dialdehyde podand precursors derived from diethylene glycol and diethylene disulfide.
- + Piperidone-containing crown-4 ether derivatives (**7a–d**) and thiacycrown-4 ether derivatives (**9a–d**).
- + Tetrahydropyridine-containing thiacycrown-4 ether derivatives (**10a–e**).
- + Chemically transformed derivatives obtained from crown ether **7a** (**11–13**).
- Biological activity evaluations:
- + *In vitro* cytotoxicity evaluation via the SRB assay against representative human cancer cell lines (HepG2, MCF-7, A549).

- + *In vitro* α -glucosidase enzyme inhibitory assay related to the treatment of type 2 diabetes.

11.2. Research methodologies

The target compounds were synthesized through the Petrenko–Kritschenko multicomponent condensation reaction in combination with conventional organic transformations, including nucleophilic substitution and functional group modifications. Reaction progress was monitored by thin-layer chromatography (TLC), and the products were purified by column chromatography and recrystallization. The structures of the synthesized compounds were comprehensively characterized using advanced spectroscopic technique (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS), and single-crystal X-ray diffraction (X-ray) for stereochemical verification. Cytotoxic activity was evaluated using the SRB assay on selected human cancer cell lines, whereas α -glucosidase inhibitory activity was assessed through IC_{50} determination and comparison with the reference inhibitor acarbose. *In silico* studies were conducted using homology modeling and molecular docking approaches implemented in MOE 2019.0102, followed by protein–ligand interaction analysis using Discovery Studio.

11.3. Main results of the thesis

A total of 18 compounds were successfully synthesized, including 16 previously unreported compounds. These comprise various crown ether and thiacycrown ether derivatives:

- 04 crown ether derivatives containing a piperidone heterocycle (**7a-d**).
- 04 trithiacrown ether derivatives containing a piperidone heterocycle (**9a-d**).
- 05 trithiacrown ether derivatives containing a tetrahydropyridine subunit (**10a-e**).
- 03 transformed derivatives (**11-13**).

The structural elucidation of all compounds was clearly established via ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR, and HRMS. Furthermore, the crystalline architectures of two representative compounds, (**7c**) and (**9d**), were directly confirmed by single-crystal X-ray diffraction, validating the synthetic pathways and the proposed structural models.

Biological evaluation revealed that none of the sixteen tested compounds exhibited significant cytotoxic activity against the investigated cancer cell lines (HeLa, MCF-7, RD, HepG2, and Lu1). In contrast, α -glucosidase inhibition studies identified five compounds, namely **(9a)**, **(9b)**, **(9d)**, **(10a)**, and **(10d)**, as potent inhibitors, displaying inhibition rates of 80–90% at a concentration of 256 $\mu\text{g/mL}$ and considerably lower IC_{50} values than the remaining compounds. Among them, compounds **(9b)** ($\text{IC}_{50} = 2.72 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$) and **(10a)** ($\text{IC}_{50} = 2.42 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$) demonstrated the strongest inhibitory activities, outperforming the reference drug acarbose. These findings suggest that the trithiacrown ether scaffold represents a promising lead structure for the development of novel α -glucosidase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus.

12. Further research directions

To continue the synthesis and development of novel crown ether series containing multiple S, N heteroatoms, and to comprehensively evaluate their broader biological profiles. Additionally, molecular docking methods will be integrated into the synthetic loop to optimize the molecular architecture of the target compounds to further enhance their potency.

13. Thesis-related publications

4) **Dat T. Nguyen**, Hieu H. Truong, Nhung T. Dao, Van T. T. Tran,^a Olga S. Gorchakovac, Anh T. Le (2023), “Unexpected hydrazine- and hydroxylamine-induced transformations of aza-14-crown-4 incorporating 4-oxopiperidine-3-carboxylate moiety”, *Mendeleev Commun.*, 33, 708–710.

5) **Nguyen Tien Dat**, Tran Thi Thanh Van, Dao Thi Nhung, Cao Quoc Anh, Tran Thanh Hang, Vu Thi Thao, Victor Khrustalev, Le Tuan Anh (2024), “Trithiazacrown Ethers Containing Piperidine Heterocycle: Synthesis, Structural Characterization and Evaluation Of α -Glucosidase Inhibitory Activity”, *ChemistrySelect*, 9, e202303741.

6) **Nguyen Tien Dat**, Dao Thi Nhung, Tran Thi Thanh Van, Le Quang Tien, Nguyen Manh Linh, Le Tuan Anh (2025), “Trithiacrown ethers containing tetrahydropyridine

subunit: Synthesis, Structural Characterization, *In vitro* and *In silico* studies of their inhibitory activity against α -glucosidase”, *Mendelev Comm.*, 35, 447–449.

Date:

On behalf of academic supervisors

PhD. Student



Assoc. Prof. Dr. Le Tuan Anh

Nguyễn Tiến Đạt