

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN**

**NGUYỄN MẠNH LINH**

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG PHẢN ỨNG**  
**PETRENKO-KRITSCHENKO TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT**  
**CROWN ETHER MỚI CÓ KHẢ NĂNG THỂ HIỆN HOẠT TÍNH**  
**GÂY ĐỘC TẾ BÀO TRÊN DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC**

**Hà Nội - 2022**

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI**  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN**

**NGUYỄN MẠNH LINH**

**NGHIÊN CỨU ÁP DỤNG PHẢN ỨNG  
PETRENKO-KRITSCHENKO TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT  
CROWN ETHER MỚI CÓ KHẢ NĂNG THỂ HIỆN HOẠT TÍNH  
GÂY ĐỘC TẾ BÀO TRÊN DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ**

**Chuyên ngành: Hóa hữu cơ**

**Mã số: 9440112.02**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

- 1. PGS.TS. Lê Tuấn Anh**
- 2. PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân**

**Hà Nội - 2022**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi và các cộng sự. Các kết quả nghiên cứu không trùng lặp và chưa từng công bố trong các tài liệu khác.

*Hà Nội, Ngày 09 tháng 09 năm 2022*

*Tác giả luận án*

**Nguyễn Mạnh Linh**

## LỜI CẢM ƠN

Luận án tiến sĩ này được thực hiện tại Bộ môn Hóa học Hữu cơ - khoa Hóa học - trường Đại học Khoa học Tự nhiên- ĐHQGHN.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc nhất tới **PGS.TS. Lê Tuấn Anh, PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân** đã hướng dẫn tôi thực hiện luận án. Thời gian tiến hành nghiên cứu, hoàn thành luận án là quãng thời gian dài và khó khăn nhưng bên tôi luôn có sự chỉ bảo, giúp đỡ của thầy cô. Thầy cô đã giao đề tài, tận tình hướng dẫn, truyền đạt nhiều kinh nghiệm quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn các thầy, cô giáo trong khoa Hóa học – trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã truyền đạt và trang bị kiến thức cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Th.S. Nguyễn Tiên Đạt cùng các bạn học viên, sinh viên phòng thí nghiệm Hữu cơ II đã luôn kề bên giúp đỡ, chia sẻ với tôi trong thời gian hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới đơn vị công tác là trường Đại học Y Dược – Đại học Thái Nguyên, Khoa Dược, các đồng nghiệp trong bộ môn Bào chế và công nghiệp Dược đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn toàn thể gia đình đã luôn ở bên cạnh động viên, giúp đỡ, chia sẻ những khó khăn, vướng mắc trong cuộc sống để tôi hoàn thành luận án này.

*Hà Nội, Ngày 09 tháng 09 năm 2022*

**Nghiên cứu sinh**

**Nguyễn Mạnh Linh**

## MỤC LỤC

### LỜI CAM ĐOAN

### LỜI CẢM ƠN

MỤC LỤC.....	1
DANH MỤC SƠ ĐỒ .....	5
DANH MỤC HÌNH.....	9
DANH MỤC BẢNG .....	11
MỞ ĐẦU .....	12
<b>CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN.....</b>	<b>14</b>
1.1. Hợp chất crown ether .....	14
1.2. Hợp chất azacrown ether .....	16
1.3. Các hợp chất polyether mạch thẳng – podand.....	17
1.3.1. Hợp chất azapodand .....	20
1.3.2. Hợp chất thiapodand .....	21
1.4. Hợp chất azacrown chứa dị vòng pyrrole (pyrrole azacrown) .....	23
1.5. Hợp chất azacrown ether với dị vòng sáu cạnh chứa nitơ .....	26
1.6. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko. ....	35
<b>CHƯƠNG 2 - THỰC NGHIỆM .....</b>	<b>37</b>
2.1. Tổng hợp các dẫn xuất podand – tiền chất cho các phản ứng ngưng tụ.....	37
2.1.1. Tổng hợp podand 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenoxy)-3-oxapentane ( <b>3a</b> ).....	38
2.1.2. Tổng hợp podand 1,5- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3-oxapentane ( <b>3b</b> ).....	38
2.1.3. Tổng hợp podand 1,8- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane ( <b>3c</b> ).....	39
2.1.4. Tổng hợp tiền chất <i>N,N-bis</i> (2-tosyloxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>6</b> ).....	39
2.1.5. Tổng hợp podand <i>N,N-bis</i> (2-formylphenoxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7a</b> ).....	40
2.1.6. Tổng hợp podand <i>N,N-bis</i> (1-naphthaloxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7b</b> ) .....	41
2.1.7. Tổng hợp dẫn xuất 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenthio)-3-oxapentane ( <b>10a</b> ).....	42
2.1.8. Tổng hợp dẫn xuất 1,8- <i>bis</i> (2-formylphenthio)-3,5-dioxapentane ( <b>10b</b> ).....	42
2.1.9. Tổng hợp 2,6- <i>bis</i> (tosyloxymethyl)pyridine ( <b>12</b> ).....	42
2.1.10. Tổng hợp podand 2,6- <i>bis</i> [(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine ( <b>13</b> ).....	43

2.2. Chuyển hóa các dẫn xuất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton -----	44
2.2.1. Tổng hợp 1,5- <i>bis</i> -[2-(2-phenylcarbonylvinyl)benzenoxy]-3-oxapentane ( <b>15a</b> )..	44
2.2.2. Tổng hợp 1,5- <i>bis</i> -{2-[2-(2-chlorobenzen)carbonylvinyl]benzenoxy}-3-oxapentane ( <b>15b</b> ).....	45
2.2.3. Tổng hợp 1,5- <i>bis</i> -[2-(2-phenylcarbonylvinyl)benzenthio]-3-oxapentane ( <b>16a</b> ) .	45
2.2.4. Tổng hợp 1,5- <i>bis</i> -{2-[2-(2-chlorobenzen) carbonylvinyl]benzenthio}-3-oxapentane ( <b>16b</b> ).....	46
2.3. Tổng hợp các heterocrown ether mới trên cơ sở phản ứng đa tác nhân Petrenko-Kritschenko. -----	47
2.3.1. Azacrown ether từ podand 1,5- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3-oxapentane ( <b>3b</b> ) .....	47
2.3.2. Azacrown ether từ podand 1,5- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3-oxapentane ( <b>7a,7b</b> ) ...	54
2.3.3. Azacrown ether từ 1,5- <i>bis</i> (2-formylphensulfanyl)-3-oxapentane ( <b>10a</b> ).....	60
2.3.4. Azacrown ether từ 2,6- <i>bis</i> [(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine ( <b>13</b> ) .....	63
2.4. Tổng hợp azacrown ether mới chứa dị vòng $\gamma$ -aminopiperidine trên cơ sở ngưng tụ bất thường trong điều kiện phản ứng đa tác nhân Petrenko-Kritschenko -----	69
2.4.1. Tổng hợp ethyl 34-amino-12,15,18,21-tetraoxa-36-azahexacyclo-[30.3.1.0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>3,8</sup> .0 <sup>22,31</sup> .0 <sup>25,30</sup> ]hexatriacontane-2,4,6,8,10,22(23),24,26,28,30,33-undecaen-33-carboxylate ( <b>23</b> ).....	69
2.4.2. Tổng hợp benzyl 23-amino-8,14-dithio-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.-0 <sup>271</sup> .0 <sup>15,20</sup> ]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18,22-heptaen-22-carboxylate ( <b>24</b> ) .....	71
2.4.3. Tổng hợp 31-oxo-12,15,18-trioxa-32,33-diazahexacyclo-[27.3.1.0 <sup>2,11</sup> .0 <sup>3,8</sup> .0 <sup>19,28</sup> .0 <sup>22,27</sup> ]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-30-carboxamide ( <b>26</b> ) .....	72
2.5. Khảo sát hoạt tính sinh học các hợp chất tổng hợp được -----	73
<b>CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN</b> .....	81
3.1. Tổng hợp các dẫn xuất podand chứa hai nhóm aldehyde -----	84
3.1.1. Tổng hợp podand 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenoxy)-3-oxapentane ( <b>3a</b> ), podand 1,5- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3-oxapentane ( <b>3b</b> ) và podand 1,8- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane ( <b>3c</b> ) .....	85

3.1.2. Tổng hợp podand <i>N,N</i> -bis(2-formylphenoxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7a</b> ) và podand <i>N,N</i> -bis(1-naphthaloxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7b</b> ) .....	88
3.1.3. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane ( <b>10</b> ).....	91
3.1.4. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine ( <b>13</b> ).....	93
3.2. Phản ứng ngưng tụ croton từ các hợp chất podand ( <b>3,10</b> ) - tổng hợp dẫn xuất chứa nhóm <i>E</i> -chalcone .....	94
3.3. Tổng hợp các heterocrown ether trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Krischenko .....	96
3.3.1. Tổng hợp bis-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone .....	97
3.3.2. Tổng hợp bis(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone	105
3.3.3. Tổng hợp dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone.....	109
3.3.4. Tổng hợp diaza-4,11-crown-4 ether chứa đồng thời dị vòng $\gamma$ -piperidone và dị vòng pyridine ( <b>22a-f</b> ) .....	113
3.3.5. Tổng hợp bis(naphtho)azacrown ether với dị vòng perhydro-1,3-diazin-4-one ( <b>26</b> )	117
3.4. Tổng hợp bis(areno)azacrown ether chứa dị vòng $\gamma$ -aminopiperidine .....	118
<b>KẾT LUẬN</b> .....	123
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ</b> .....	125
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b> .....	127
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Viết đầy đủ
NAD	Nicotinamid Adenin Dinucleotid
$K_s$	Stability constant
HepG2	Hepatocellular carcinoma
MCF7	Human breast adenocarcinoma
RD	Human rhabdomyosarcoma
FL (HeLa)	Human cervix carcinoma
Lu1	Human lung adenocarcinoma
CS	Cell survival
$IC_{50}$	The half maximal inhibitory concentration
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MCR	multicomponent reaction
TMS	Tetramethylsilane
DMF	Dimethylformamide
DCM	Dichloromethane
MEME	Minineal Essential Medium with Eagle's salts
PSF	Potassium penicillin– streptomycin– fungizone
NAA	Nonessential amino acid
DMEM	Dullbecco's modified Minimum Essential Medium
PBS	Phosphate buffered saline
SRB	Sulforhodamin B
TCA	Tricloacetic Acid
TLC	Thin layer chromatography
IR	Infrared spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry
LCMS	Liquid chromatography–mass spectrometry
MS	Mass Spectrometry
NCI	National Cancer Institute
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
VAST	Vietnam Academy of Science and Technology
ĐHKHTN-	Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc Gia Hà Nội
ĐHQGHN	
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Tổng hợp hệ phức chất bipyridinopodand với ion Cu <sup>+</sup> .....	18
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp dẫn xuất <i>N</i> -alkylpyridinium podand ( <b>26a-g</b> ) .....	19
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp hexathia-18-crown-6 ether ( <b>36</b> ) .....	22
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp dithia-18-crown-6 ether qua phản ứng <i>S</i> -alkyl hóa .....	22
Sơ đồ 1.5. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyrrole azacrown ether.....	23
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp dẫn xuất tetrahydropyrrole azacrown ether .....	25
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp dẫn xuất azacrown ether có dị vòng pyridine ( <b>53</b> ) và 1,4-dihydropyridine-4-on ( <b>54</b> ).....	26
Sơ đồ 1.8. Quá trình tổng hợp pyridine azacrownophane ( <b>57a-d</b> ).....	28
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophanes ( <b>59</b> ) bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch.....	29
Sơ đồ 1.10. Tổng hợp <i>S,S</i> -pyridinocrown ether ( <b>65</b> ) xúc tác dị thể.....	30
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp (1,4-dihydropyridino)-14-azacrown-4 ether.....	30
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp phức của (1,4-dihydropyridino)-azacrown ether với cation benzylamine ( <b>73</b> ).....	31
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp azacrown ether ( <b>76</b> ) bằng phản ứng ngưng tụ ba tác nhân ...	31
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp azacrown ether ( <b>76</b> ) trên cơ sở phản ứng cộng Michael .....	31
Sơ đồ 1.15. Quá trình acyl hóa các dẫn xuất azacrown ether ( <b>76</b> ).....	32
Sơ đồ 1.16. Quá trình tổng hợp gián tiếp azacrown ether ( <b>76a</b> ).....	33
Sơ đồ 1.17. Tổng hợp hệ <i>bis</i> (benzo)- <i>bis</i> -piridinoaza-14-crown-4 ether ( <b>79</b> ).....	33
Sơ đồ 1. 18. Tổng hợp phức chất giữa <i>bis</i> (benzo)- <i>bis</i> -piridinoaza-14-crown-4 ether ( <b>79c</b> ) với các cation kim loại chuyển tiếp .....	33
Sơ đồ 1.19. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Strecker tổng hợp $\alpha$ -amino cyanide hoặc $\alpha$ -amino acid .....	35
Sơ đồ 1.20. So sánh hai phương pháp tổng hợp thông thường (phương pháp A) và phương pháp ngưng tụ đa tác nhân (phương pháp B) .....	35
Sơ đồ 1.21. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko .....	36
Sơ đồ 2.1. Phản ứng tổng hợp 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenoxy)-3-oxapentane ( <b>3a</b> ).....	38
Sơ đồ 2.2. Phản ứng tổng hợp 1,5- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3-oxapentane ( <b>3b</b> ).....	38

Sơ đồ 2.3. Phản ứng tổng hợp 1,8- <i>bis</i> (1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane ( <b>3c</b> ) .....	39
Sơ đồ 2.4. Phản ứng tổng hợp <i>N,N-bis</i> (2-tosyloxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>6</b> ) .....	39
Sơ đồ 2.5. Phản ứng tổng hợp podand <i>N,N-bis</i> (2-formylphenoxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7a</b> ) .....	40
Sơ đồ 2.6. Phản ứng tổng hợp podand <i>N,N-bis</i> (1-naphthaloxyethyl)- <i>N</i> -tosylamine ( <b>7b</b> ) .....	41
Sơ đồ 2.7. Phản ứng tổng hợp 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenthio)-3-oxapentane ( <b>10a</b> ) .....	42
Sơ đồ 2.8. Phản ứng tổng hợp 1,5- <i>bis</i> (2-formylphenthio)-3-oxapentane ( <b>10b</b> ) .....	42
Sơ đồ 2.9. Phản ứng tổng hợp chất 2,6- <i>bis</i> (tosyloxymethyl)pyridine ( <b>12</b> ) .....	43
Sơ đồ 2.10. Phản ứng tổng hợp 2,6- <i>bis</i> [(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine ( <b>13</b> ) .....	43
Sơ đồ 2.11. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất <i>bis</i> ( <i>trans</i> -chalcone) ( <b>15a</b> ) .....	44
Sơ đồ 2.12. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất <i>bis</i> ( <i>trans</i> -chalcone) ( <b>15b</b> ) .....	45
Sơ đồ 2.13. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất <i>bis</i> ( <i>trans</i> -chalcone) ( <b>16a</b> ) .....	46
Sơ đồ 2.14. Phản ứng tổng hợp <i>bis</i> ( <i>trans</i> -chalcone) ( <b>16b</b> ) .....	46
Sơ đồ 2.15. Quy trình chung tổng hợp các azacrown ether theo phản ứng Petrenko-Kritschenko .....	47
Sơ đồ 2.16. Tổng hợp [(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>18a</b> ) .....	48
Sơ đồ 2.17. Tổng hợp [(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>18b</b> ) .....	49
Sơ đồ 2.18. Tổng hợp [(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>18c</b> ) .....	50
Sơ đồ 2.19. Tổng hợp dẫn xuất crown chứa nhóm liên hợp dienone ( <b>19</b> ) .....	51
Sơ đồ 2.20. Tổng hợp $\gamma$ -piperidinoazacrown ether ( <b>18d</b> ) .....	52
Sơ đồ 2.21. Tổng hợp [(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>18e</b> ) .....	52
Sơ đồ 2.22. Tổng hợp [(3,5-diethyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>18f</b> ) .....	53
Sơ đồ 2.23. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-[(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>20a</b> ) .....	55
Sơ đồ 2.24. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-[(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>20b</b> ) .....	56
Sơ đồ 2.25. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-[(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether ( <b>20c</b> ) .....	57
Sơ đồ 2.26. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-( $\gamma$ -piperidino)azacrown ether ( <b>20d</b> ) .....	58
Sơ đồ 2.27. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-( $\gamma$ -piperidino)azacrown ether ( <b>20e</b> ) .....	59
Sơ đồ 2.28. Tổng hợp <i>N</i> -Ts-( $\gamma$ -piperidino)azacrown ether ( <b>20f</b> ) .....	59
Sơ đồ 2.29. Tổng hợp [(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether ( <b>21a</b> ) .....	61
Sơ đồ 2.30. Tổng hợp [(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether ( <b>21b</b> ) .....	61

Sơ đồ 2.31. Tổng hợp [(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether ( <b>21c</b> ).....	62
Sơ đồ 2.32. Tổng hợp [(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether ( <b>21d</b> )...	62
Sơ đồ 2.33. Tổng hợp pyridino[(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether ( <b>22a</b> ) .	64
Sơ đồ 2.34. Tổng hợp pyridino[(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether ( <b>22b</b> ) .	65
Sơ đồ 2.35. Tổng hợp pyridino[(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether ( <b>22c</b> )..	66
Sơ đồ 2.36. Tổng hợp pyridino( $\gamma$ -piperidino)-4,11-diazacrown ether ( <b>22d</b> ).....	67
Sơ đồ 2.37. Tổng hợp pyridino[(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether ( <b>22e</b> ).	67
Sơ đồ 2.38. Tổng hợp pyridino[(3,5-diethyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether ( <b>22f</b> ).....	68
Sơ đồ 2.39. Tổng hợp [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]-14-azacrown ether ( <b>23</b> ) .	69
Sơ đồ 2.40. Tổng hợp [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]-4,12-dithia-8-azacrown ether ( <b>24</b> ) .....	71
Sơ đồ 2.41. Tổng hợp [(5-amido)- $\gamma$ -1,3-diazino]-14-azacrown ether ( <b>26</b> ).....	72
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các tiền chất podand chứa hai nhóm aldehyde .....	82
Sơ đồ 3.2. Phản ứng ngưng tụ croton các hợp chất podand ( <b>3,10</b> ) – tổng hợp các dẫn xuất ( <b>15,16</b> ) chứa nhóm <i>E</i> -chalcone.....	83
Sơ đồ 3.3. Chiến lược tổng quát tổng hợp các $\gamma$ -piperidinoazacrown ether .....	83
Sơ đồ 3.4. Chiến lược tổng quát tổng hợp (pyridino)- $\gamma$ -piperidinoazacrown ether .....	83
Sơ đồ 3.5. Chiến lược tổng hợp [(5-amido)- $\gamma$ -1,3-diazino]-14-azacrown ether.....	84
Sơ đồ 3.6. Crown ether chứa nhóm dienone ( <b>19</b> ) – sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp azacrown ether theo Petrenko-Kritschenko .....	84
Sơ đồ 3.7. Tổng hợp các dẫn xuất [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]azacrown ether ( <b>23,24</b> ).....	84
Sơ đồ 3.8. Tổng hợp các podand ( <b>3a-c</b> ) .....	86
Sơ đồ 3.9. Định hướng tổng hợp các podand ( <b>7a,b</b> ).....	88
Sơ đồ 3.10. Tổng hợp các podand ( <b>10</b> ) có chứa các dị tố lưu huỳnh.....	91
Sơ đồ 3.11. Tổng hợp hợp chất pyridinopodand ( <b>13</b> ).....	93
Sơ đồ 3.12. Tổng hợp dẫn xuất podand ( <b>15,16</b> ) chứa nhóm <i>bis</i> -( <i>trans</i> -chalcone) .....	95
Sơ đồ 3.13. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko.....	96
Sơ đồ 3.14. Tổng hợp các dẫn xuất <i>bis</i> -(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone .....	98
Sơ đồ 3.15. Tổng hợp <i>bis</i> (naphtho)crownophane chứa nhóm aryldienone ( <b>19</b> ).....	104

Sơ đồ 3.16. Tổng hợp các dẫn xuất <i>bis</i> (aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone ( <b>20a-f</b> ) .....	105
Sơ đồ 3.17. Tổng hợp dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone ( <b>21a-d</b> )	109
Sơ đồ 3.18. Tổng hợp hợp chất diaza-4,11-crown-4 ether ( <b>22a-f</b> ).....	113
Sơ đồ 3.19. Tổng hợp <i>bis</i> (naphtho)azacrown ether chứa perhydro-1,3-diazin-4-one ( <b>26</b> )	118
Sơ đồ 3.20. Phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko giữa tác nhân podand với benzyl acetoacetate ( <b>17g</b> ) và ethyl acetoacetate ( <b>17d</b> ) .....	119
Sơ đồ 3.21. Đề xuất cơ chế hình thành sản phẩm azacrown ether chứa dị vòng $\gamma$ -aminopiperidine ( <b>23 và 24</b> ) .....	122

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Một số ví dụ về các hợp chất crown:.....	14
Hình 1.2. Crown ether và khả năng tạo phức:.....	16
Hình 1.3. Một số hợp chất heterocrown ether .....	17
Hình 1.4. Hợp chất cryptand và phức chất của chúng với các cation $M^+$ và $NH_4^+$ ..	17
Hình 1.5. Hợp chất podand đồng phân mạch thẳng của vòng crown ether.....	18
Hình 1.6. Một số ví dụ về hợp chất heteropodand .....	18
Hình 1.7. Một số hợp chất tetrakis(benzo)crown ether là sản phẩm ngưng tụ aldol từ các podand thành phần.....	19
Hình 1.8. Dẫn xuất podand ( <b>27a,b</b> ) chứa dị vòng 1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one...20	
Hình 1.9. Azapodand chứa dị vòng triazole ( <b>28</b> ).....	21
Hình 1.10. Phức chất azapodand [(S,S)- <b>29</b> -Cu(I)].....	21
Hình 1.11. Ví dụ về các dẫn xuất thiapodand .....	21
Hình 1.12. Một số dẫn xuất thiapodand ( <b>32,33</b> ) có tính chọn lọc và tạo phức tốt với ion $Ag^+$ .....	21
Hình 1.13. Hợp chất dibenzo-1,7-dithiapodand ( <b>40</b> ), <i>N</i> -tosyl-dibenzo-4- azapodand ( <b>41</b> ) .....	22
Hình 1.14. Hợp chất azacrown chứa dị vòng imidazole .....	24
Hình 1.15. Khả năng phát hiện các ion kim loại nặng của các azacrown ( <b>46</b> ) và ( <b>47</b> ) thông qua sự thay đổi màu sắc của hỗn hợp dung dịch – phương pháp định tính. ....	24
Hình 1.16. Mô hình phức chất giữa phối tử - azacrown ( <b>44-47</b> ) với $Pb(ClO_4)_2$ .....	25
Hình 1.17. Công thức cấu tạo pyridine azacrown ether.....	26
Hình 1.18. Hoạt chất kháng sinh valinomycin và phức chất với ion $K^+$ .....	27
Hình 1.19. Công thức ví dụ một số hợp chất azacrown ( <b>55a,b</b> ) .....	27
Hình 1.20. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của pyridinocrownophanes ( <b>59</b> ) .....	29
Hình 1.21. Công thức cấu tạo của hợp chất đại diện nhóm azacrown ether ( <b>76</b> ) dựa trên dữ liệu phân tích cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể X-ray hợp chất azacrown ether ( <b>76b</b> ) ( $R^1 = H, R^2 = Me$ ).....	32

Hình 1.22. Công thức cấu tạo của các phức chất azacrown ether ( <b>79c</b> ) với các cation kim loại chuyển tiếp $\text{Co}^{2+}$ và $\text{Zn}^{2+}$ .....	34
Hình 3.1. Các tiền chất podand với hai nhóm chức arylaldehyde .....	85
Hình 3.2. Phổ khối lượng của hợp chất ( <b>3c</b> ) .....	86
Hình 3.3. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>3c</b> ) .....	87
Hình 3.4. Cấu trúc phân tử của podand ( <b>3c</b> ) .....	88
Hình 3.5. Phổ hồng ngoại hợp chất ( <b>7a</b> ) .....	89
Hình 3.6. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>7a</b> ) .....	89
Hình 3.7. Cấu tạo phân tử của chất ( <b>7a</b> ) theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể..	90
Hình 3.8. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>7b</b> ) .....	91
Hình 3.9. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>10a</b> ) .....	92
Hình 3.10. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>13</b> ) .....	94
Hình 3.11. Công thức cấu tạo của thuốc hóa dược Elafibranor .....	94
Hình 3.12. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất ( <b>15a</b> ) .....	95
Hình 3.13. Một số hoạt chất chứa nhân piperidine ứng dụng trong thực tiễn .....	97
Hình 3.14. Dự kiến một số azacrown ether mới chứa nhân piperidone và diazine. .	97
Hình 3.15. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất ( <b>18a</b> ) .....	98
Hình 3.16. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ( <b>18a</b> ) .....	101
Hình 3.17. Cấu tạo phân tử hợp chất <b>18a</b> $\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (dạng solvat hóa). .....	103
Hình 3.18. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất diazacrown ether ( <b>20a</b> ) .....	106
Hình 3.19. Cấu tạo phân tử và cấu trúc dimer của hợp chất ( <b>20a</b> ) .....	108
Hình 3.20. Tương tác H – C của hợp chất ( <b>21d</b> ) .....	110
Hình 3.21. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất ( <b>22a</b> ) .....	114
Hình 3.22. Công thức cấu tạo của hợp chất ( <b>22a</b> ) .....	115
Hình 3.23. Hai phân tử độc lập ( <b>22a</b> ) về mặt tinh thể được xếp chồng lên nhau tại các vị trí nguyên tử được đánh dấu: N28, O8, N27, O16 .....	116
Hình 3.24. Nhóm carboxylic hoạt hóa các proton nhóm methylene .....	118
Hình 3.25. Công thức cấu tạo của azacrown ether dạng solvat hóa <b>23</b> $\cdot\text{MeOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ..	121

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Đường kính cation và kích thước không gian nội vùng crown ether (Á)	15
Bảng 2.1. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc azacrown ( <b>18a</b> )	48
Bảng 2.2. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất ( <b>20a</b> )	55
Bảng 2.3. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất ( <b>22a</b> )	64
Bảng 2.4. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất ( <b>23</b> )	70
Bảng 2.5. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư	76
Bảng 2.6. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào theo chỉ số IC50	78
Bảng 2.7. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định theo chỉ số nồng độ MIC	80
Bảng 3.1. Độ dịch chuyển hóa học proton các nhóm methylene của các phân tử ( <b>3, 10</b> )	92
Bảng 3.2. Độ dịch chuyển hóa học proton của các nhóm <i>E</i> -chalcone phân tử ( <b>15, 16</b> )	96
Bảng 3.3 Dữ liệu phổ <sup>1</sup> H-NMR của các hợp chất ( <b>18a-d</b> )	99
Bảng 3.4 Dữ liệu liên kết hydro trong tinh thể phân tử hợp chất ( <b>18a</b> ) (Á and °)	103
Bảng 3.5. Dữ liệu liên kết hydro trong tinh thể phân tử hợp chất ( <b>20a</b> ) (Á and °)	108
Bảng 3.6. Tương tác giữa nguyên tử C và H của hợp chất ( <b>21d</b> )	112
Bảng 3.7. Liên kết hydrogen trong phân tử <b>22a</b> • <b>2CHCl<sub>3</sub></b> dạng tinh thể [Á and °]	115
Bảng 3.8. Liên kết hydro trong phân tử <b>23</b> • <b>MeOH</b> • <b>H<sub>2</sub>O</b> dạng tinh thể [Á and °]	120

## MỞ ĐẦU

Hợp chất crown ether là các dẫn xuất vòng polyether hình thành từ 1,2-ethylen glycol được ứng dụng rộng rãi trong hóa học phối trí, hóa kỹ thuật, công nghệ vật liệu, kỹ thuật điện tử và trong tổng hợp hóa học với vai trò là các phối tử, chất xúc tác chuyển pha, vật liệu cảm biến điện tử,... Khi thay thế một hoặc vài nguyên tử oxy trong vòng crown ether bằng các dị tố khác như nitơ (N), lưu huỳnh (S), selen (Se),... chúng ta thu được các hợp chất heterocrown ether. Các hợp chất heterocrown ether thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực hóa học, kỹ thuật, dược học, mỹ phẩm... nhờ các tính chất hóa học đặc biệt của nhóm dị tố như các hợp chất heterocrown ether có khả năng tạo phức tốt, tính bền vững và độ chọn lọc cao với nhiều ion kim loại,  $\text{NH}_4^+$ , các cation ammonium hữu cơ,... Trong đó phải kể đến sự có mặt của các dị vòng chứa dị tố nitơ (hoặc lưu huỳnh) đã góp phần nâng cao khả năng ứng dụng của heterocrown ether trong công nghệ vật liệu mới như vật liệu huỳnh quang, vật liệu cảm biến quang học và trong vai trò chất xúc tác các quá trình oxy hóa khử,...

Các hợp chất tích hợp đồng thời vòng crown ether và các dị vòng chứa nitơ đã được nghiên cứu và bước đầu các hợp chất này thể hiện các hoạt tính sinh học hữu ích (hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư, ...). Dị vòng piperidine-4-one là một trong những cấu trúc quan trọng của các hợp chất tự nhiên và hoạt chất tổng hợp với nhiều ứng dụng thực tiễn quan trọng (được sử dụng làm thuốc trong điều trị các bệnh liên quan tới tim mạch, thần kinh, có tác dụng giảm đau, chống ung thư, ... và vai trò là thuốc bảo vệ thực vật trong nông nghiệp), tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu tích hợp vòng crown ether với dị vòng piperidine-4-one và khảo sát đánh giá hoạt tính sinh học của hệ phức hợp  $\gamma$ -piperidonoazacrown ether.

Cùng với sự phát triển của hóa học tổ hợp, tổng hợp hóa dược đã có được những thành công trong việc phát triển các phương pháp mới, góp phần cung cấp số lượng lớn các thư viện chất phục vụ nghiên cứu khảo sát, đánh giá và phát triển các loại thuốc hóa dược mới. Trong các phương pháp tổng hợp mới được phát triển, phương pháp tổng hợp đa tác nhân nổi trội với các ưu điểm như giảm thời gian tiến

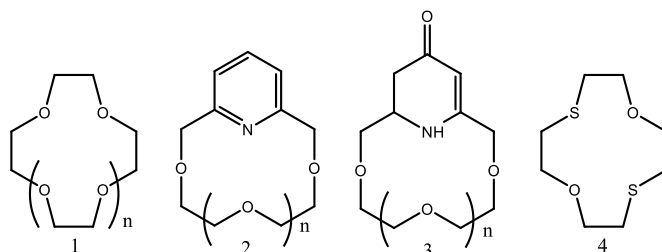
hành phản ứng, tiết kiệm năng lượng, vật tư tiêu hao như hóa chất, dung môi, phản ứng xảy ra đơn giản, trong một bước (một hệ phản ứng), đặc biệt không cần phân lập các sản phẩm trung gian, ... và sản phẩm mong muốn thu được hiệu suất cao.

Nội dung của luận án tập trung nghiên cứu áp dụng những ưu điểm của phản ứng đa tác nhân nhằm tổng hợp các dẫn xuất mới, đồng thời khảo sát và đánh giá hoạt tính sinh học hữu ích của các sản phẩm này. Sản phẩm chính của luận án - các dẫn xuất piperidonoazacrown ether - là hợp chất crown ether có chứa dị vòng piperidine-4-one. Hợp chất piperidonoazacrown ether có chứa đồng thời dị vòng nitơ, không chỉ là đối tượng nghiên cứu của hóa học phức chất (khả năng tạo phức, độ bền và độ chọn lọc với các ion kim loại,...) mà còn là đối tượng nghiên cứu của tổng hợp hóa dược, dược học với khả năng thể hiện tính chất hóa học và hoạt tính sinh học đa dạng, hữu ích. Vì vậy, nghiên cứu sinh đã triển khai đề tài luận án tiến sĩ với chủ đề: ***“Nghiên cứu áp dụng phản ứng Petrenko-Kritschenko tổng hợp các dẫn xuất crown ether mới có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư”*** – với mục tiêu tìm kiếm các dẫn xuất piperidonoazacrown ether mới và các sản phẩm tổng hợp liên quan, có hoạt tính sinh học hữu ích và có khả năng ứng dụng làm thuốc hóa dược.

## CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN

### 1.1. Hợp chất crown ether

Các hợp chất vòng polyether (**1**) với công thức cấu tạo được hình thành từ các nhóm 1,2-ethylenglycol thường được gọi là các hợp chất crown ether. Năm 1967, lần đầu tiên các hợp chất crown ether được nghiên cứu có hệ thống và ứng dụng rộng rãi trong khoa học và kỹ thuật [67]. Kể từ đó, hàng nghìn hợp chất crown với cấu trúc tương tự đã được nghiên cứu, phát triển và công bố trên các tạp chí quốc tế uy tín, trong các sách chuyên khảo và các đăng ký sở hữu trí tuệ (patent) [13, 14, 25, 33, 42, 104] mở ra nhánh mới trong lĩnh vực hóa học hữu cơ – hóa học các hợp chất đại phân tử - supermolecular chemistry [16, 27, 96, 98, 100]. Hai mươi năm sau khi công bố phương pháp tổng hợp và ứng dụng đầu tiên của các hợp chất crown ether – Chalers Pedersen [67]– đã được trao giải thưởng Nobel cùng với hai nhà khoa học khác là Donald J. Cram và Jean-Marie Lehn về những đóng góp cho sự nghiên cứu, phát triển và ứng dụng của lĩnh vực hóa học mới – Hóa học các hợp chất crown ether [41, 99, 101, 102] .



Hình 1.1. Một số ví dụ về các hợp chất crown:

1 – crown ether; 2 - azacrownophane; 3 – azacrown ether; 4 - thiocrown ether

Các hợp chất crown ether được ứng dụng rộng rãi trong hóa học phân tích, chiết tách và phân lập các ion kim loại, đặc biệt là các ion kim loại kiềm và kiềm thổ [25, 67, 103, 104]. Khi thay thế một hoặc vài nguyên tử oxy trong vòng crown bằng các dị tố khác thì chúng ta thu được các hợp chất heterocrown ether; ví dụ khi thay bởi nguyên tử nitơ thì chúng ta thu được các hợp chất azacrown ether (ví dụ, các chất **2** và **3**); khi thay bởi các nguyên tử lưu huỳnh thì chúng ta có các hợp chất thiocrown ether (chất **4**) [14, 25, 60, 98, 100]. Các hợp chất heterocrown ether thu hút sự quan tâm chú ý của các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực hóa học, kỹ thuật,

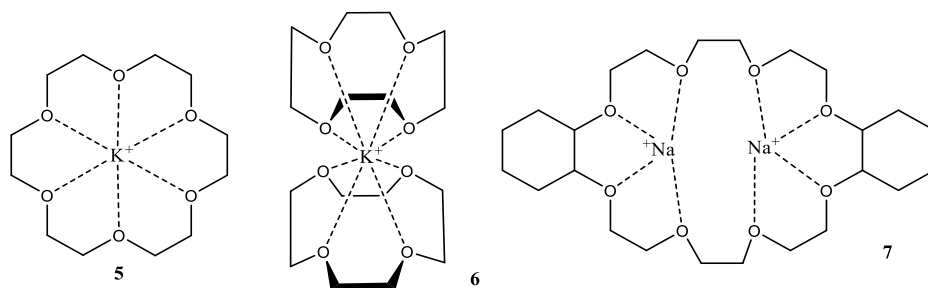
được học, mỹ phẩm, ... do các tính chất hóa học đặc biệt của nhóm heterocrown ether như khả năng tạo phức tốt, bền vững và độ chọn lọc cao với nhiều ion kim loại,  $\text{NH}_4^+$  và các cation ammonium hữu cơ [32, 34, 78, 89]. Bên cạnh các ứng dụng trong hóa học phối trí, các hợp chất heterocrown ether với khả năng tích hợp các dị vòng chứa dị tố nitơ (hoặc lưu huỳnh) góp phần nâng cao khả năng thể hiện các hoạt tính sinh học hữu ích – hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư [2, 5, 51, 52], ứng dụng trong nghiên cứu giả lập, mô phỏng co-enzyme NAD, ứng dụng trong hóa kỹ thuật, trong nghiên cứu huỳnh quang, trong các quá trình oxy hóa khử, trong vai trò chất xúc tác chuyển pha, ...[13, 40, 72].

Các nghiên cứu sau này đã xác định được khả năng tạo phức bền của crown ether với các ion kim loại phụ thuộc vào mối liên quan giữa kích thước không gian nội phân tử và bán kính ion – bản chất các cation (bảng 1.1). Thông thường, các hợp chất 12-crown-4 tạo phức bền với ion  $\text{Li}^+$ , hợp chất 15-crown-5 tạo phức bền vững nhất với các ion  $\text{Na}^+$ , các dẫn xuất 18-crown-6 tạo phức bền vững với các ion  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  [88].

*Bảng 1.1 Đường kính cation và kích thước không gian nội vùng crown ether (Å)*

Cation	Đường kính cation	Crown ether	Đường kính nội vùng crown
$\text{Li}^+$	1,36	12-crown-4	1,2 – 1,5
$\text{Na}^+$	1,90	15-crown-5	1,7 – 2,2
$\text{K}^+$	2,66	18-crown-6	2,6 – 3,2
$\text{NH}_4^+$	2,86	18-crown-6	2,6 – 3,2
$\text{Rb}^+$	2,94	18-crown-6	2,6 – 3,2
$\text{Cs}^+$	3,38	21-crown-7	3,4 – 4,3

Tuy nhiên, trong trường hợp vùng không gian nội vùng crown quá nhỏ so với kích thước ion và ngược lại, khi thể tích nội vùng quá lớn so với đường kính cation, sẽ xảy ra trường hợp tạo phức theo các tỷ lệ thích hợp giữa phối tử và cation. Tại hình 1.2 trường hợp phức (6) hai phân tử 12-crown-4 ether tạo phức với một ion  $\text{K}^+$  dưới dạng sandwich; trường hợp phức (7) do kích thước nội vùng crown ether quá lớn so với bán kính ion  $\text{Na}^+$ , nên chúng ta thu được phức chất trong đó một phân tử crown ether tạo liên kết phối trí với hai cation  $\text{Na}^+$  [76].



Hình 1.2. Crown ether và khả năng tạo phức:

5 - phức chất theo tỷ lệ 1:1 = ligand : ion  $K^+$ ; 6 – phức chất theo tỷ lệ 2:1 = ligand : ion  $K^+$ ; 7  
– phức chất theo tỷ lệ 1:2 = ligand : ion  $Na^+$

Với mục tiêu đánh giá định lượng độ bền của phức chất, người ta sử dụng thông số hằng số bền ( $K_s$  – stability constant) được xác định theo công thức sau:

$$K_s = \frac{[L.M^+]}{[L][M^+]}$$

Trong đó:  $[L.M^+]$  – nồng độ của phức chất

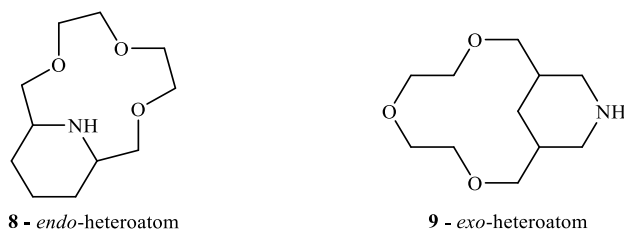
$[L]$  – nồng độ của phối tử tự do

$[M^+]$  – nồng độ của cation tự do

## 1.2. Hợp chất azacrown ether

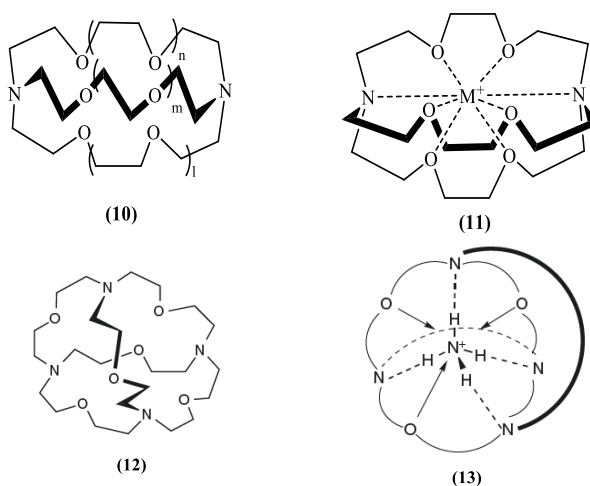
Nhờ ứng dụng thực tiễn của các hợp chất crown ether trong nhiều ngành công nghiệp và các lĩnh vực khác nhau, yêu cầu thường xuyên đặt ra đối với nghiên cứu đó là phát triển phương pháp tổng hợp đơn giản, hiệu quả, chi phí thấp và tìm kiếm các ứng dụng hữu ích của chúng. Nghiên cứu các tài liệu tổng quan về các hợp chất crown trong giai đoạn 1967 – 2017, chưa có nhiều các nghiên cứu đề cập đến các hợp chất thiaazacrown, trong đó một số nguyên tử oxy được thay thế bởi nguyên tử lưu huỳnh và sự kết hợp vòng crown ether với các dị vòng như pyridine và  $\gamma$ -piperidone.

Các dị vòng khi tích hợp với vòng crown ether, thì có hai khả năng đối với dị nguyên tố, đó là: 1) Dị tố có thể trực tiếp tham gia vào vòng crown ether, khi đó được gọi là endo-heteroatom. 2) Dị tố không tham gia vào vòng crown ether, có vị trí exo-heteroatom.



Hình 1.3. Một số hợp chất heterocrown ether

Nhờ các liên kết qua nhóm ethyl và nguyên tử nitơ với hóa trị ba, lai hóa  $sp^3$  đã hình thành nhóm các hợp chất hữu cơ mới - các đại phân tử cryptand. Cryptand là một trong những cấu trúc không gian (3D) của các hợp chất aminoether no – dẫn xuất của crown ether. Ba nhà khoa học Donald Cram, Jean-Marie Lehn và Charles Pedersen đã được nhận giải thưởng Nobel vào năm 1987 nhờ những phát minh và ứng dụng các hợp chất cryptand, crown ether vào cuộc sống [76].

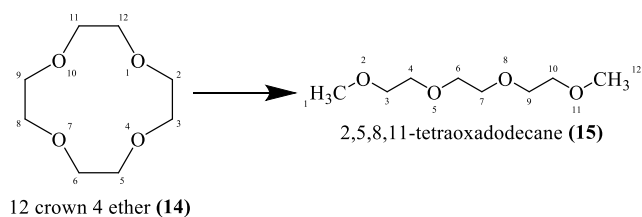


Hình 1.4. Hợp chất cryptand và phức chất của chúng với các cation  $M^+$  và  $NH_4^+$

Trong phần tổng quan chúng tôi sẽ trình bày một số phương pháp tổng hợp và ứng dụng các hợp chất polyether mạch thẳng (dạng mở vòng crown ether) – hợp chất podand, các hợp chất azacrown ngưng tụ với các dị vòng chứa nitơ, như pyrrole, imidazole, pyridine,  $\gamma$ -piperidone. Ngoài ra, luận án cũng trình bày tổng quan về phản ứng ngưng tụ đa tác nhân – một trong những phương pháp tổng hợp hữu cơ hiện đại và hiệu quả được áp dụng phổ biến hiện nay.

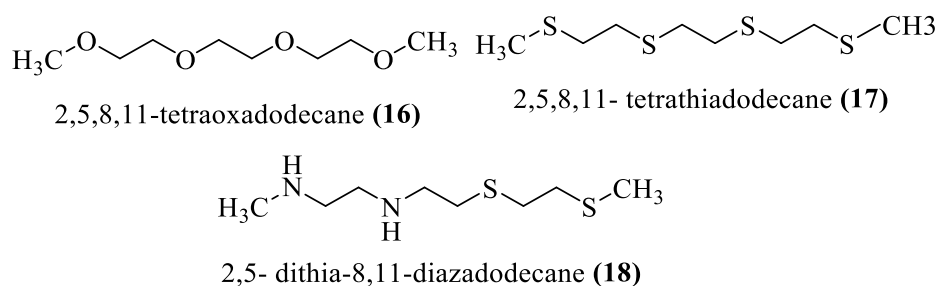
### 1.3. Các hợp chất polyether mạch thẳng – podand

Các hợp chất polyether mạch thẳng, hay còn gọi là các hợp chất polyethylenglycol  $(-O-CH_2-CH_2-O-)_n$  được coi là các dẫn xuất mở vòng của crown ether, ví dụ hợp chất 12-crown-4 ether (14) có podand tương ứng (15) (hình 1.5).



Hình 1.5. Hợp chất podand đồng phân mạch thẳng của vòng crown ether

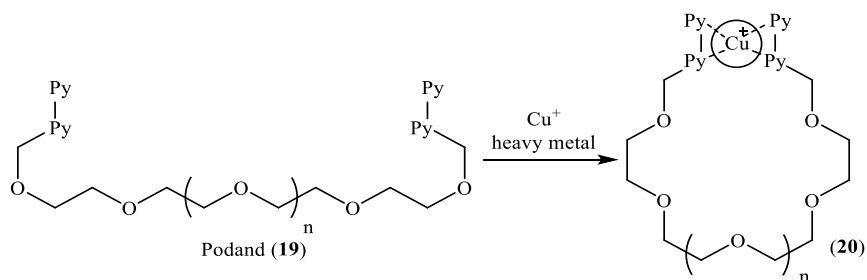
Podand được tích hợp từ “pod” (với nghĩa bàn chân) và “ligand” (phối tử), bởi tương tự như hợp chất crown ether, ứng dụng phổ biến nhất đối với podand là khả năng tạo phức với các ion kim loại [79, 87]. Bên cạnh khả năng tạo phức với các ion kim loại, hợp chất podand còn là các tiền chất quan trọng trong tổng hợp các heterocrown ether mới [52, 53, 80-82].



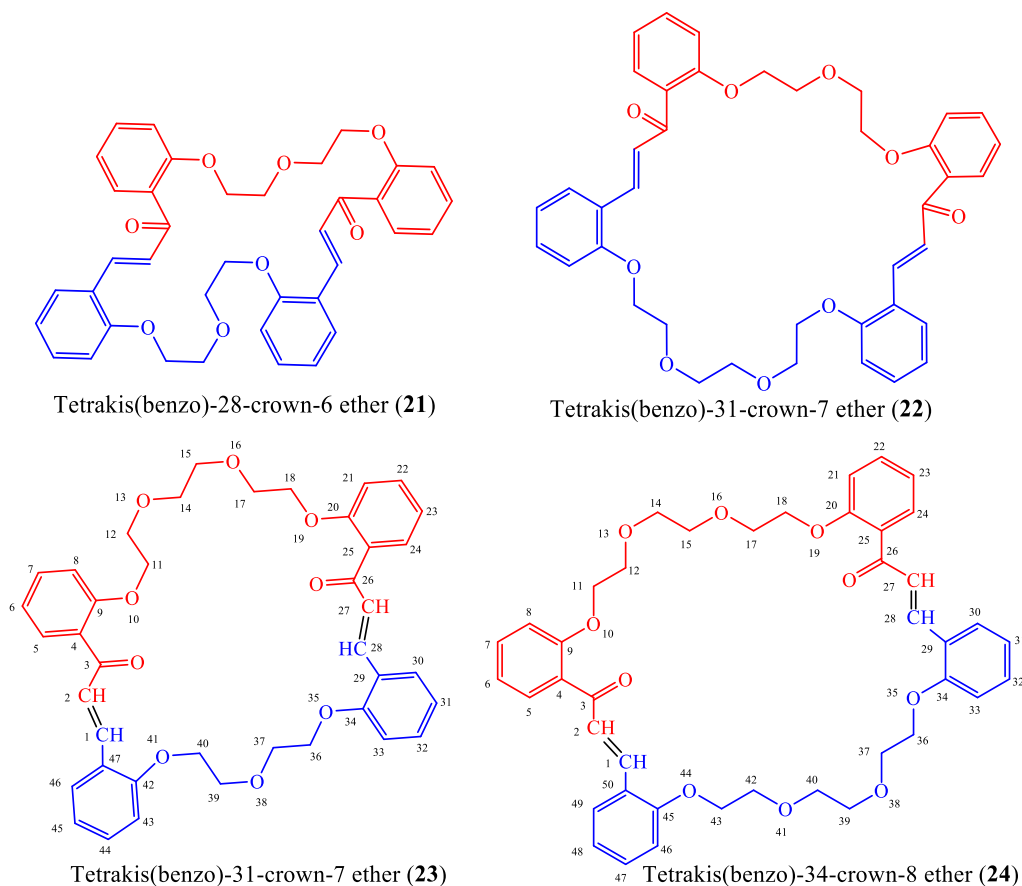
Hình 1.6. Một số ví dụ về hợp chất heteropodand

Dựa vào sự xuất hiện của các dị tố, podand có thể phân loại thành các nhóm oxopodand (podand thông thường), thiapodand và azapodand,... Ngoài ra, các podand có thể phân loại dựa trên đặc điểm các nhóm đầu, cuối trên mạch.

Tương tự các hợp chất crown ether, hợp chất podand có khả năng tạo phức với một số cation kim loại. Hợp chất bipyridinopodand (19) thể hiện khả năng tạo phức với ion kim loại chuyển tiếp  $\text{Cu}^+$  và tạo thành sản phẩm pseudocrown ether – cấu trúc giả crown ether (20) (sơ đồ 1.1)[63].

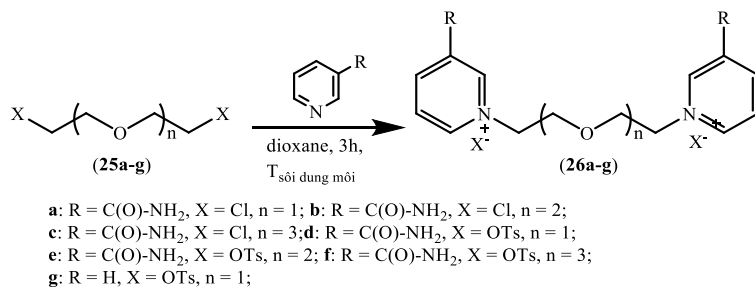


Sơ đồ 1.1. Tổng hợp hệ phức chất bipyridinopodand với ion  $\text{Cu}^+$



Hình 1.7. Một số hợp chất tetrakis(benzo)crown ether là sản phẩm ngưng tụ aldol từ các podand thành phần

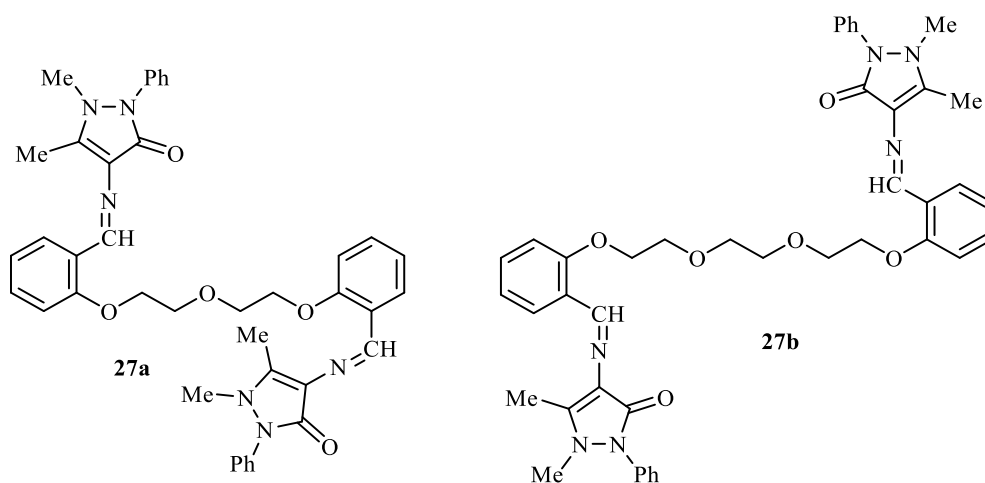
Các hợp chất podand với các nhóm chức hoạt động ở hai đầu mạch dễ dàng tham gia vào các chuyển hóa hóa học như các phản ứng ngưng tụ aldol. Trong các công bố, bằng phản ứng domino ngưng tụ aldol từ các podand thành phần (thể hiện màu xanh và đỏ trên hình 1.7), nhóm nghiên cứu đã tổng hợp thành công các đại dị vòng tetrakisbenzo-28(31)-crown-6(7) ether (**21,22**) và tetrakisbenzo-31(34)-crown-7(8) ether (**23,24**). [1, 49, 84]



Sơ đồ 1.2. Tổng hợp dẫn xuất N-alkylpyridinium podand (**26a-g**)

Bên cạnh khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại, một số podand với dị vòng pyridine cũng thể hiện một số hoạt tính sinh học hữu ích, như hoạt tính kháng vi sinh vật kiềm định. Sơ đồ 1.2 trình bày một số phương pháp tổng hợp các podand chứa dị vòng pyridine [65].

Một số podand với dị vòng pyrazole (**27**) ở hai đầu đã được nhóm nghiên cứu của giáo sư Popova V.A. từ Viện Hàn lâm khoa học Liên bang Nga tổng hợp thành công. Các podand này có khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại kiềm, kiềm thổ, và kim loại chuyển tiếp [68].

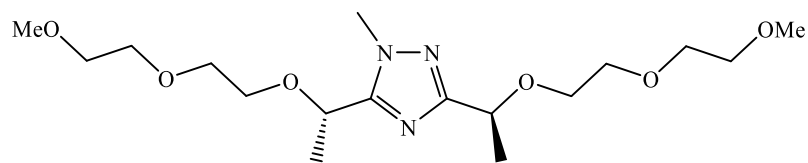


Hình 1.8. Dẫn xuất podand (**27a,b**) chứa dị vòng 1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Xuất phát từ các đặc trưng hóa lý (độ âm điện, mật độ electron, khả năng lai hóa, ...) của các nguyên tố N, S, ... so với nguyên tố oxy, nên khi thay thế một hoặc toàn bộ các nguyên tử oxy trên mạch polyethyleneglycol, sẽ thu được các hợp chất heteropodand mới và hứa hẹn khả năng thể hiện các hoạt tính sinh học hữu ích, cũng như khả năng tạo phức tốt, độ chọn lọc cao với các ion kim loại cùng nhiều ứng dụng thực tiễn lý thú.

### 1.3.1. Hợp chất azapodand

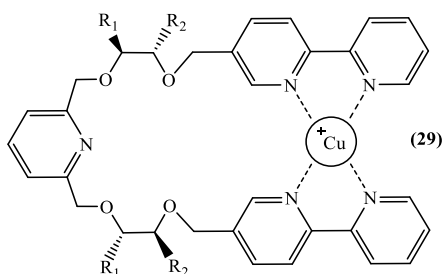
Với mục tiêu tăng độ bền của phức chất và tăng tính chọn lọc của phối tử đối với các ion kim loại, nguyên tử oxy trên mạch polyether được thay thế bởi các nguyên tử nitơ trong các hợp chất heteropodand. Rất nhiều dẫn xuất azapodand đã được nghiên cứu và phát triển, trong cấu tạo của các nhóm chất này thường có mặt các dị vòng nitơ, ví dụ, azapodand (**28**) chứa dị vòng triazole [91].



Hình 1.9. Azapodand chứa dị vòng triazole (28)

Các nguyên tử nitơ, với đôi điện tử tự do – tác nhân chính hình thành các liên kết cho nhận với các ion kim loại là ưu điểm của các hợp chất azapodand so với các podand truyền thống trong vai trò là phối tử tạo phức với ion kim loại, đặc biệt các ion kim loại chuyển tiếp

Một số azapodand có chứa các dị vòng pyridine và 2,2'-bipyridine (29), tạo phức tốt với các ion  $\text{Cu}^+$  đã được nghiên cứu tổng hợp thành công [36].



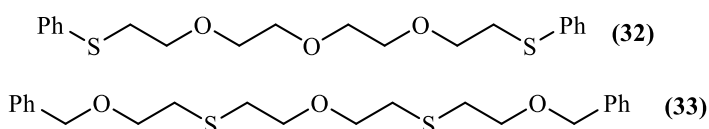
Hình 1.10. Phức chất azapodand [(S,S)-29-Cu(I)]

### 1.3.2. Hợp chất thiapodand

Các hợp chất thiapodand là những polyether mạch thẳng, trong đó một hoặc toàn bộ các nguyên tử oxy được thay thế bằng các nguyên tử lưu huỳnh. Các thiapodand đã được tổng hợp và bước đầu đã xác định được một số ứng dụng trong hóa kỹ thuật với khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại kiềm, kiềm thổ và kim loại chuyển tiếp [20, 39].



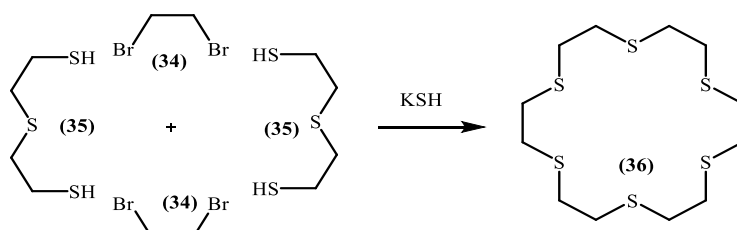
Hình 1.11. Ví dụ về các dẫn xuất thiapodand



Hình 1.12. Một số dẫn xuất thiapodand (32,33) có tính chọn lọc và tạo phức tốt với ion  $\text{Ag}^+$

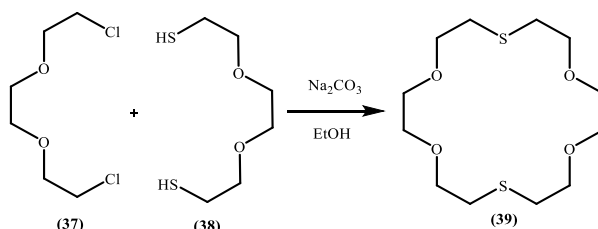
Dẫn xuất *bis*-phenylthiapodand (**32,33**) được tổng hợp và ứng dụng chế tạo thành công màng điện cực nhờ tính chọn lọc và khả năng tạo phức tốt với  $\text{Ag}^+$  [23].

Bên cạnh khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại, các dẫn xuất thiapodand cũng là tác nhân quan trọng trong tổng hợp các dẫn xuất thiacrown ether – nhóm hợp chất hữu cơ với cấu trúc tương tự các crown ether, trong đó nguyên tử oxy được thay thế bởi nguyên tử lưu huỳnh. Trong công trình của Meadow và cộng sự [62], lần đầu tiên, đã trình bày phương pháp alkyl hóa tuần tự đóng vòng dimercaptan (**35**) bởi  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$  (**34**) khi có mặt của KSH cho sản phẩm thia-18-crown-6 ether toàn phần (**36**).

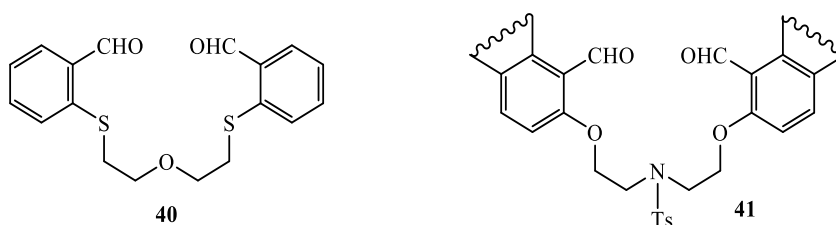


Sơ đồ 1.3. Tổng hợp hexathia-18-crown-6 ether (**36**)

Tương tự, trên cơ sở phản ứng alkyl hóa trong môi trường kiềm dẫn xuất thiol; dithia-18-crown-6 ether (**39**) đã được tổng hợp với hiệu suất 59% từ hai podand (**37**) và (**38**) trong dung môi ethanol với sự có mặt của  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [28].



Sơ đồ 1.4. Tổng hợp dithia-18-crown-6 ether qua phản ứng S-alkyl hóa



Hình 1.13. Hợp chất dibenzo-1,7-dithiapodand (**40**), *N*-tosyl-dibenzo-4-azapodand (**41**)

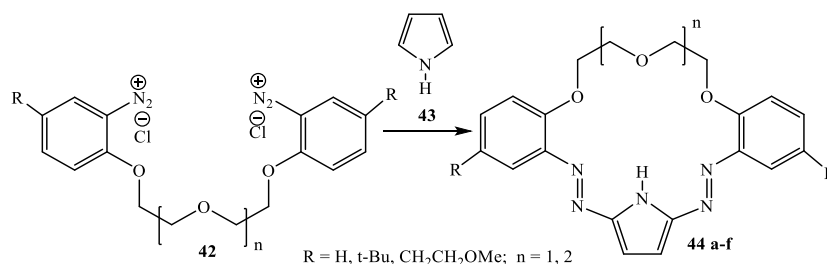
Xuất phát từ các nghiên cứu tổng quan về podand và hợp chất thiapodand, azapodand chúng tôi dự kiến nghiên cứu tổng hợp một số hợp chất

diarylheteropodand (**40,41**) có chứa nhóm chức aldehyde (-CHO) – là trung tâm cho các phản ứng ngưng tụ aldol và các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko (hình 1.13).

Các hợp chất podand và heteropodand có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp từ các chất ban đầu khác nhau, điều kiện phản ứng phụ thuộc nhiều vào bản chất và độ hoạt động hóa học, đặc trưng hóa lý của các tiền chất này. Tuy nhiên, đặc trưng cơ bản của các phản ứng tổng hợp podand đó là phản ứng được thực hiện trong môi trường kiềm mạnh [3, 4, 6, 19].

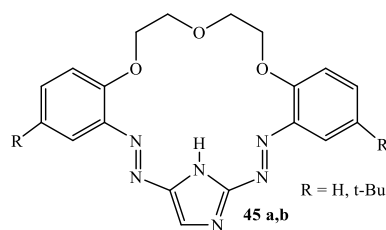
#### 1.4. Hợp chất azacrown chứa dị vòng pyrrole (pyrrole azacrown)

Dẫn xuất azacrown ether chứa dị vòng pyrrole (**44**) đã được tổng hợp thành công từ hợp chất podand (**42**) (ở dạng muối diazonium) khi ngưng tụ với pyrrole (**43**) trong môi trường kiềm (pH = 11-12) tại nhiệt độ phòng trong khoảng 12 giờ. Hợp chất azacrown chứa dị vòng pyrrole (ngưng tụ tại vị trí số 2,5 trên vòng pyrrole) thu được với hiệu suất không cao từ 25 đến 42% [58, 89].



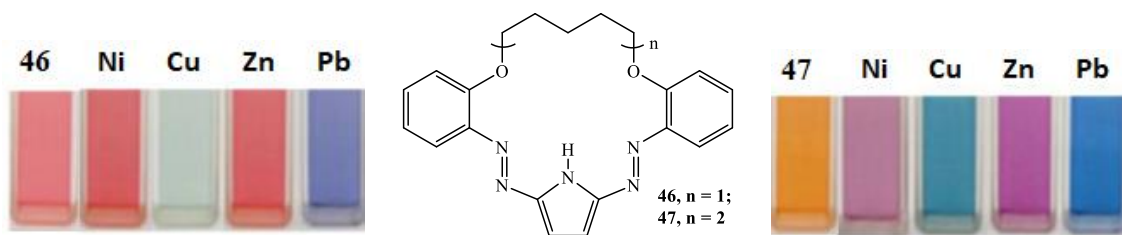
#### Sơ đồ 1.5. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyrrole azacrown ether

Cùng với các sản phẩm azacrown chứa dị vòng pyrrole, trong nghiên cứu trên, Jan F. Biernat và cộng sự cũng phân lập được các hợp chất azacrown chứa dị vòng imidazole (**45**) với hiệu suất từ 30 – 42%. Các hợp chất azacrownophane (**44**, **45**) được nghiên cứu khả năng tạo phức với các ion kim loại  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Se^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  và bước đầu được ứng dụng như các hợp chất mang ion trong nghiên cứu màng điện cực chọn lọc ion (ion-selective membrane electrode). Các dẫn xuất imidazole có độ chọn lọc tốt với các ion natri, trong khi các azacrown chứa dị vòng pyrrole lại có tính chọn lọc tốt với ion kali [89].



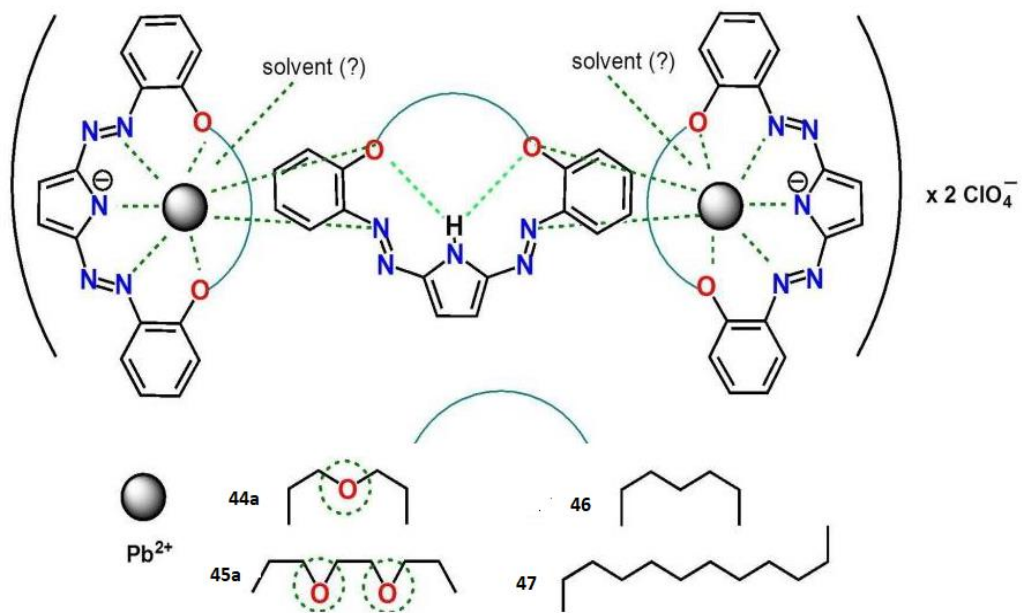
Hình 1.14. Hợp chất azacrown chứa dị vòng imidazole

Tiếp tục hướng nghiên cứu này, Ewa Wagner-Wysiecka và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất azacrown chứa dị vòng pyrrole (**46,47**), mục đích nghiên cứu khả năng tạo phức với các ion kim loại nặng, giúp nhận biết và loại bỏ những tác nhân gây độc mạnh đối với sức khỏe con người. Nhóm nghiên cứu đã xác định được khả năng tạo phức tốt của dẫn xuất azacrown này với ion  $Pb^{2+}$  - cho màu sắc và quang phổ đặc trưng trong dung môi acetonitrile hoặc hỗn hợp acetonitrile/nước.

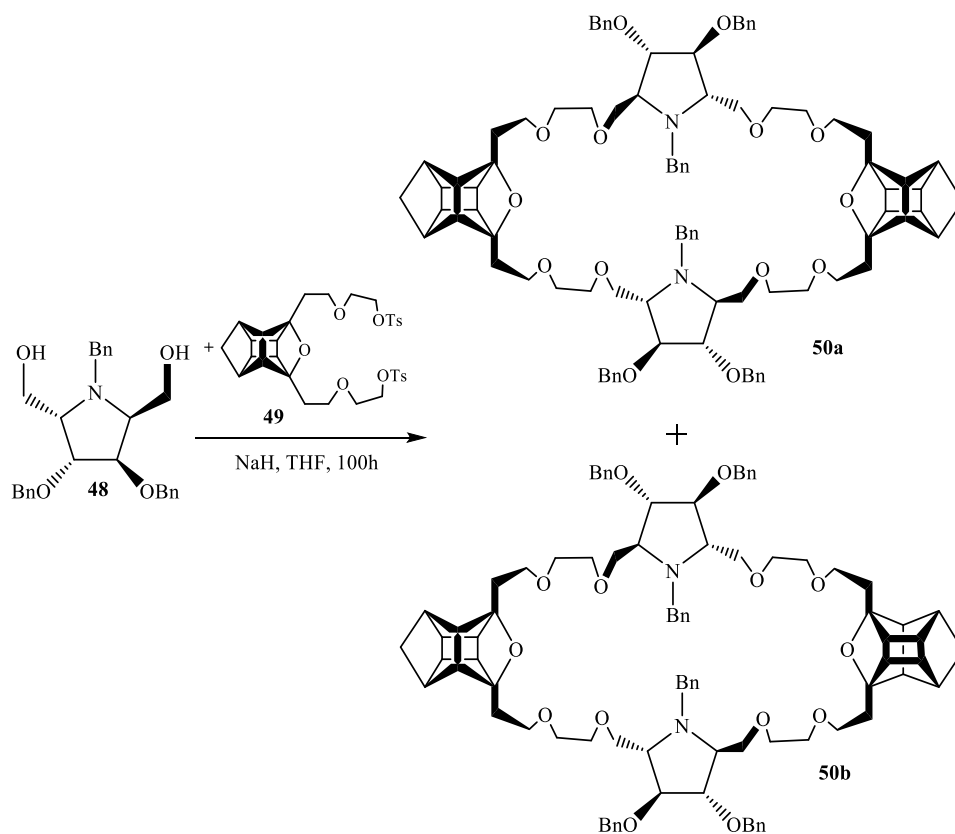


Hình 1.15. Khả năng phát hiện các ion kim loại nặng của các azacrown (**46**) và (**47**) thông qua sự thay đổi màu sắc của hỗn hợp dung dịch – phương pháp định tính.

Từ hình 1.16 có thể nhận thấy khi thêm dung dịch  $Zn(ClO_4)_2$  hoặc  $Ni(ClO_4)_2$  hoặc  $Cu(ClO_4)_2$  hoặc  $Pb(ClO_4)_2$  dung dịch sẽ thay đổi màu đặc trưng. Trong đó đối với ion  $Pb^{2+}$ , từ dung dịch màu đỏ (azacrown **46**) thành màu xanh tím và từ dung dịch màu cam (azacrown **47**) thành màu xanh lam. Sự xuất hiện mạch hydrocarbon trên azacrown (**46, 47**) không làm ảnh hưởng đến khả năng tạo phức với các ion  $Pb^{2+}$ . Đặc biệt, dung dịch azacrown (**46**) trong hỗn hợp acetonitrile/nước được đề xuất như thuốc thử nhận biết ion  $Pb^{2+}$  với nồng độ phát hiện là  $2,71 \cdot 10^{-7} M$  (hay 56,1  $\mu g/l$ ) – mở ra hướng nghiên cứu mới ứng dụng các azacrown chứa dị vòng pyrrole để nhận biết các ion kim loại nặng [32].



Hình 1.16. Mô hình phức chất giữa phối tử - azacrown (**44-47**) với  $Pb(ClO_4)_2$



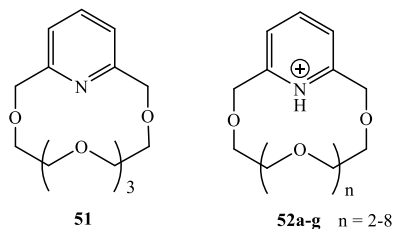
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp dẫn xuất tetrahydropyrrole azacrown ether

Phản ứng giữa tetrahydropyrrole (**48**) với dẫn xuất ditosylate (**49**) trong dung môi THF với sự có mặt của NaH (0-20°C) sau khoảng 100 giờ cho hỗn hợp phản

ứng chứa hai đồng phân quang học diastereomer (**50a,b**) – dẫn xuất diazacrown chứa hai khung pyrrole [59].

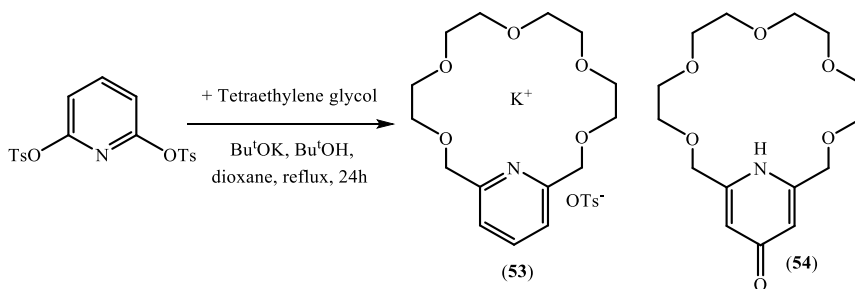
### 1.5. Hợp chất azacrown ether với dị vòng sáu cạnh chứa nito

Bên cạnh các nghiên cứu phát triển và ứng dụng các hợp chất crown ether và việc tích hợp các dị vòng sáu cạnh chứa dị tố nito – hình thành lớp azacrown ether mới cũng được tập trung nghiên cứu từ những năm 1970. Những công bố của D.J.Cram và M. Newcomb [26] có thể được coi là những công bố đầu tiên về việc tích hợp dị vòng pyridine vào vòng crown ether và tổng hợp thành công các hợp chất azacrown dạng (**51**) (vòng 18-crown-6 ether). Hợp chất azacrown (**51**) có khả năng tạo phức chất với độ bền cao, đặc biệt với các cation alkylammonium – do tạo thành các liên kết hydro nội phức bền vững. Chính nhờ hiệu ứng này mà các azacrown (**51**) trong vai trò các phối tử có khả năng ứng dụng mô phỏng enzyme và vận chuyển ion qua màng sinh học (biomembrane: lipid membrane). Tuy nhiên, một trong những khó khăn chính là sự phức tạp trong quá trình tổng hợp và hiệu suất tạo thành các azacrown chưa cao.



Hình 1.17. Công thức cấu tạo pyridine azacrown ether

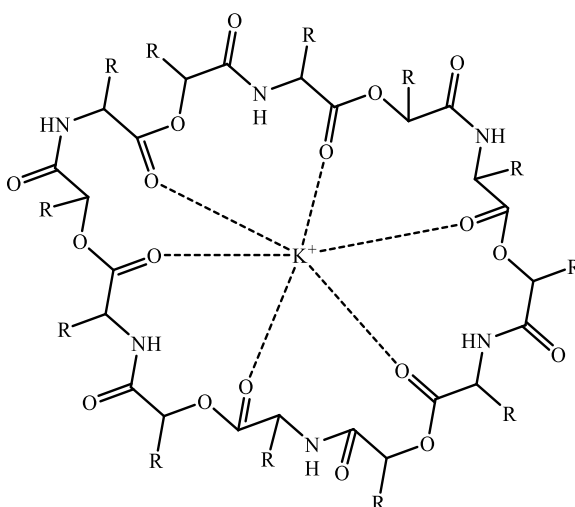
Cũng đã xác định được rằng, trong dãy các pyridine azacrown (**52a-g**) tính axit và khả năng tạo phức với các cation phụ thuộc vào kích thước vòng và bản chất của dung môi [35].



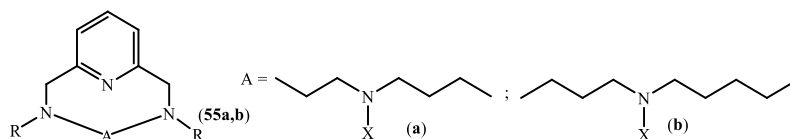
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp dẫn xuất azacrown ether có dị vòng pyridine (**53**) và 1,4-dihydropyridine-4-on (**54**)

Trong công trình [64] tác giả đã trình bày phương pháp tổng hợp và khả năng tạo phức của của pyridine azacrown ether với ion  $K^+$ .

Bên cạnh việc nghiên cứu tổng hợp các đại phân tử có chứa các dị vòng pyrrole, pyridine, ... nhằm phát triển các ứng dụng trong kỹ thuật, công nghệ, các azacrown ether còn được tổng hợp với mục tiêu tìm kiếm các hoạt chất tiềm năng (tương tự như các phân tử hợp chất thiên nhiên – valinomycin [76]) có khả năng thể hiện các hoạt tính sinh học hữu ích ứng dụng như hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn, gây độc tế bào, ...



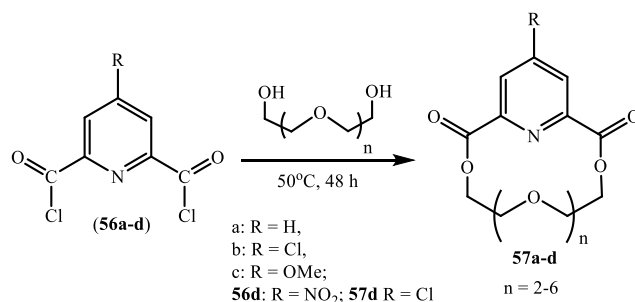
Hình 1.18. Hoạt chất kháng sinh valinomycin và phức chất với ion  $K^+$



Hình 1.19. Công thức ví dụ một số hợp chất azacrown (55a,b)

Trong công bố [37], Dan Cook và các cộng sự đã trình bày phương pháp tổng hợp các hợp chất azacrown (55a,b), trong đó các nguyên tử oxy của vòng polyethylether được thay thế hoàn toàn bằng các nguyên tử ni-tơ.

Dãy các dị vòng pyridine azacrown ether (57) cũng được tổng hợp thành công bằng phương pháp ngưng tụ bis-chloranhydride (56) với polyethylene glycol. Phản ứng được đun nóng trong dung môi trong khoảng 48 giờ. Phân tử HCl được tạo thành trong phản ứng được loại bỏ trong quá trình cất loại dung môi benzene dưới áp suất thấp.

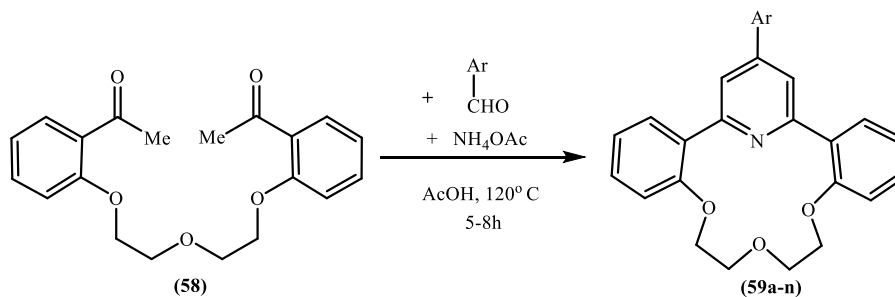


### Sơ đồ 1.8. Quá trình tổng hợp pyridine azacrownophane (**57a-d**)

Nhóm nghiên cứu xác định được rằng, trong trường hợp nhóm thế NO<sub>2</sub> ở vị trí 4 trên nhân pyridine (**56d**), sẽ xảy ra phản ứng ngưng tụ đồng thời. Tiếp theo đó là phản ứng thế ipso – thay thế nhóm NO<sub>2</sub> bằng nguyên tử Cl (**57d**). Hiệu suất của quá trình tổng hợp các azacrownophane này có thể đạt tới 91%. Bước đầu đã xác định, các dẫn xuất 15-azacrown-5 khác với các hợp chất azacrownophane còn lại (18-azacrown-6) ở chỗ đã không tạo phức với các ion kim loại như K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ag<sup>+</sup>, ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup> hay các cation alkyl-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>.

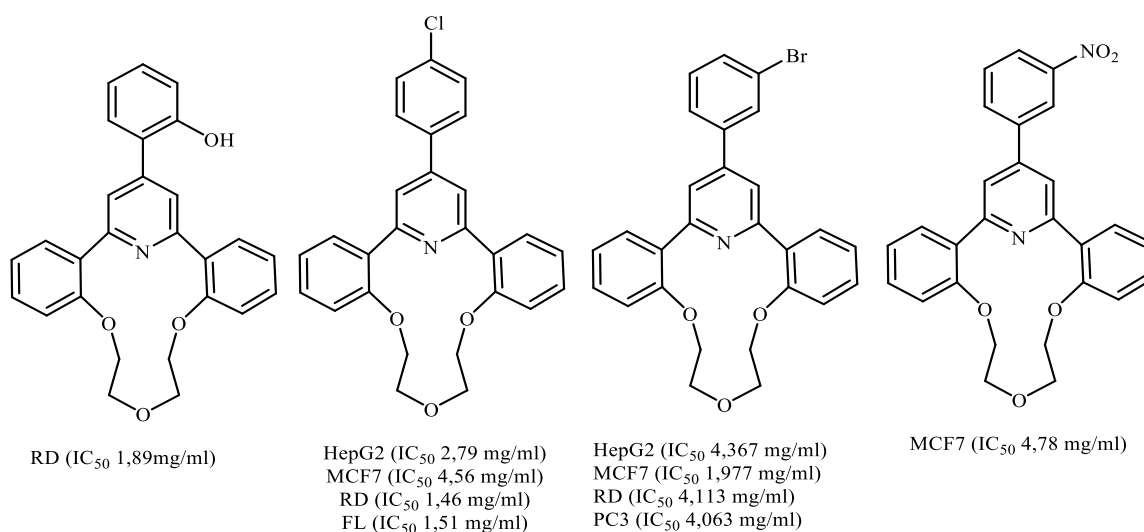
Nghiên cứu quá trình tạo phức của azacrownophane (**57a-d**) với các ion kim loại Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> và Sr<sup>2+</sup> và đánh giá khả năng vận chuyển qua màng (membrane transport) nhận thấy tốc độ giảm dần theo thứ tự OCH<sub>3</sub> > H > Cl. Hiện tượng này cũng tương đồng với các cation ammonium hữu cơ và tuân theo nguyên tắc nhóm thế ở vị trí số 4 – nhóm đầy điện tử gia tăng tính bazơ của dị vòng pyridine. Trong khi đó, do kích thước của cation Rb<sup>+</sup> quá lớn nên không tạo phức nội vòng crown ether và không tuân thủ theo định hướng trên [17].

Tiếp tục nghiên cứu và phát triển các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophane chứa dị vòng pyridine, Soldatenkov A.T. và các cộng sự đã áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch tổng hợp thành công pyridinocrownophanes (**59**) chứa dị vòng  $\gamma$ -aryl- hoặc  $\gamma$ -heteroarylpyridine từ 1,5-bis(2-acetylphen-oxy)-3-oxapentane (**58**), aldehyde thơm và muối ammonium acetate. Phản ứng được thực hiện đun hồi lưu trong dung môi - acetic acid trong khoảng 5 – 8 giờ [2, 50, 52, 83]. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các pyridinocrownophanes (**59**), nhóm tác giả đã xác định được một số dẫn xuất có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt trên một số dòng tế bào ung thư như HepG2, MCF7, RD, FL, ...



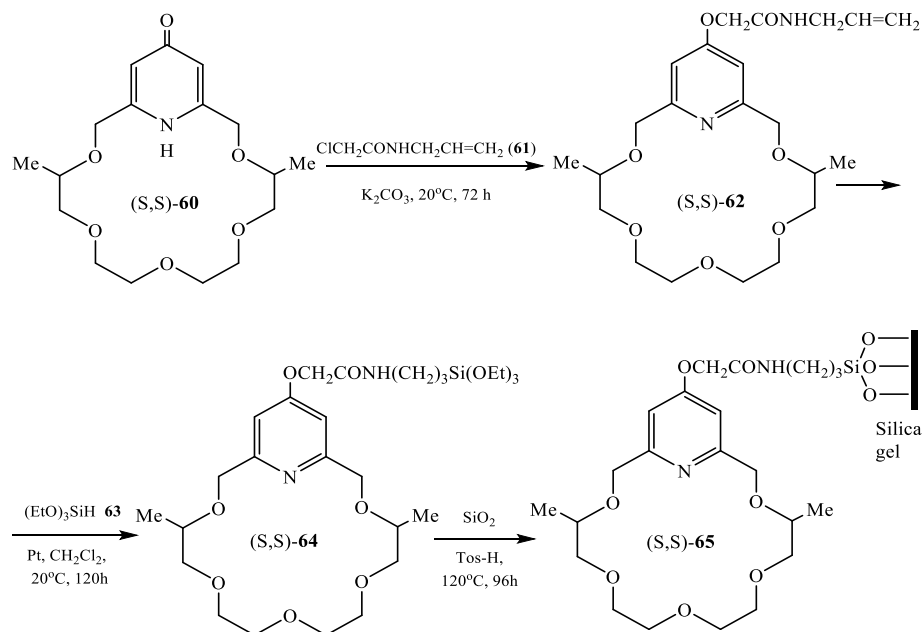
Ar = Ph, *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
*p*-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-thienyl, 2-pyrrolyl.

**Sơ đồ 1.9. Tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownphanes (59) bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch**



**Hình 1.20. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của pyridinocrownphanes (59)**

P.Huszthy và các cộng sự đã tổng hợp và phân lập thành công đồng phân enantiomer pyridino-18-crown-6 ether tinh khiết và phức chất của chúng với các cation dạng amin hữu cơ và aminoacid [30, 38, 71, 77]. Tác giả đã thực hiện các phản ứng tổng hợp dị thể, gắn với pha rắn nhằm mục đích tạo hệ bền vững giúp nâng cao hiệu quả khi phân lập các sản phẩm đồng phân lập thể [31, 47]. Cụ thể, đồng phân (*S,S*)-azacrown (**65**) được tổng hợp từ dẫn xuất (*S,S*)-**60** khi tương tác với *N*-allylchloroacetamide (**61**) trong môi trường kiềm. Sản phẩm thu được là enantiomer (*S,S*)-**62**, với liên kết đôi ở cuối mạch nhánh [31]. Ở giai đoạn tiếp theo tiến hành phản ứng khử hóa xúc tác dị thể và thu được sản phẩm triethoxysilane azacrown ether (*S,S*)-**64**. Hợp chất triethoxysilane (*S,S*)-**64** được đun nóng với silicagen và tạo liên kết cộng hóa trị thu được sản phẩm *S,S*-pyridinocrown ether (**65**).

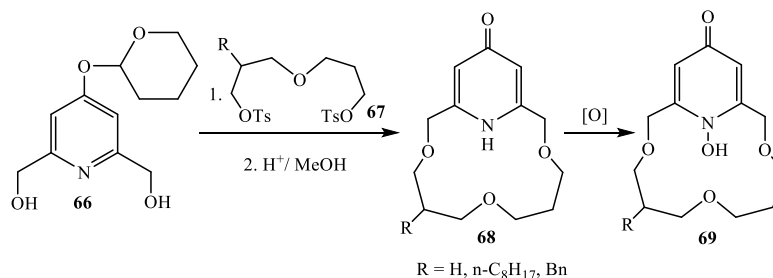


**Sơ đồ 1.10. Tổng hợp *S,S*-pyridinocrown ether (**65**) xúc tác dị thể**

Phản ứng ngưng tụ giữa 2,6-dihydroxymethylpyridine (**66**) với 4-oxapentan-1,7-ditozylate (**67**) cho sản phẩm (1,4-dihydropyridino)-14-azacrown-4 ether (**68**) (hiệu suất thu được trong khoảng 21-35%) [11, 12, 15].

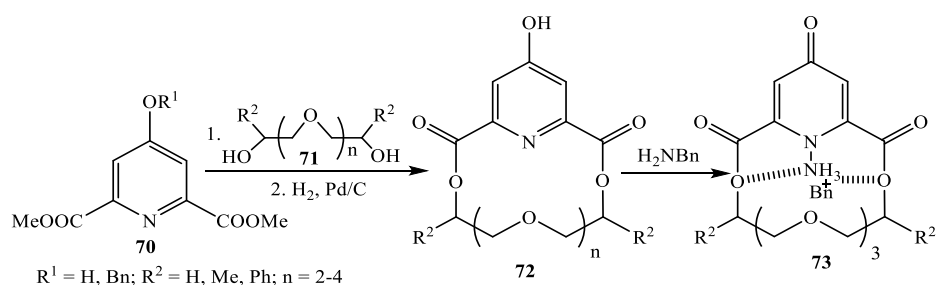
Phản ứng được tiến hành trong lượng dư lớn hỗn hợp dung dịch *tert*-butanol và dioxane với sự có mặt của NaOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (đun nóng, 24 giờ). Sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ bằng cách đun hồi lưu trong dung môi methanol với sự có mặt của *p*-toluene sulfonic acid thu được crownophane (**68**). Theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, kích thước được tạo bởi vòng crown ether có đường kính khoảng 4.0Å phù hợp hoàn toàn với kích thước các cation Li<sup>+</sup> và Na<sup>+</sup>.

Các cation này có thể nằm hoàn toàn trong vòng crown ether. Dẫn xuất azacrown (**68**) tiếp tục oxy hóa với sự có mặt của *meta*-chloroperoxybenzoic acid, khi đó nhóm NH sẽ chuyển hóa thành N-OH và thu được dẫn xuất crown (**69**) [10].



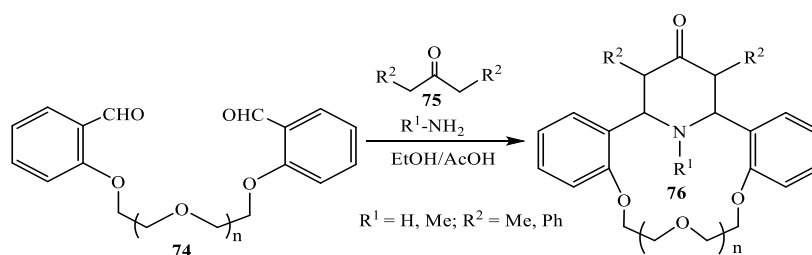
**Sơ đồ 1.11. Tổng hợp (1,4-dihydropyridino)-14-azacrown-4 ether**

Trong công bố [9], quá trình tạo phức giữa các cation alkylamine hoặc alkylammonium với các dẫn xuất azacrown ether đã được nghiên cứu. Các dẫn xuất azacrown ether (**72**), có chứa dị vòng 4-hydroxypyridine được tổng hợp từ dimethyl este (**70**) và ethylene glycol (**71**) với hiệu suất đạt 57% trong benzene. Theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn phân tử tia X, trong quá trình hình thành phức chất giữa azacrown (**72**) với benzylamine, vòng 4-hydroxypyridine chuyển hóa thành dạng 4-pyridone ở azacrown (**73**).

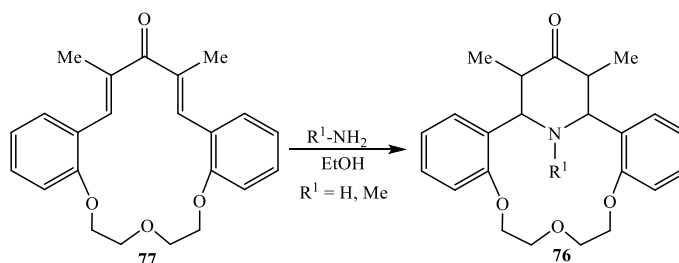


Sơ đồ 1.12. Tổng hợp phức của (1,4-dihydroxypyridino)-azacrown ether với cation benzylamine (**73**)

Trên cơ sở phản ứng ngưng tụ giữa dialdehyde (**74**) với các dẫn xuất keton (**75**) và muối ammonium acetate hoặc methylammonium acetate, nhóm các aza-14-crown-4 ether (**76**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất trong khoảng 20% - 74% [53, 54, 56].



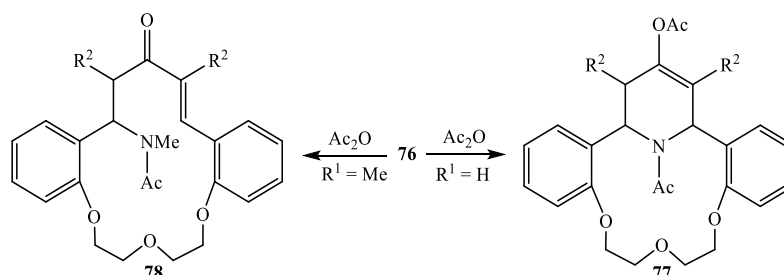
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp azacrown ether (**76**) bằng phản ứng ngưng tụ ba tác nhân



Sơ đồ 1.14. Tổng hợp azacrown ether (**76**) trên cơ sở phản ứng cộng Michael

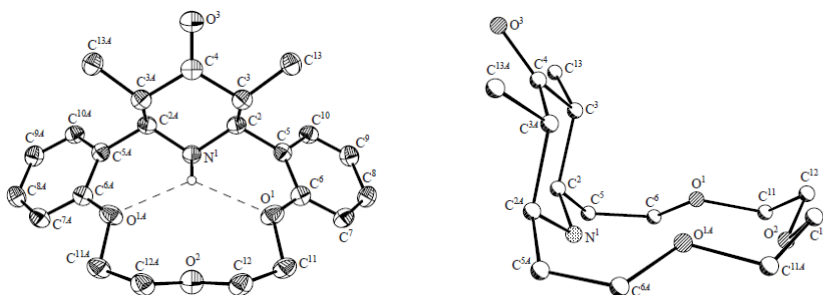
Nhóm nghiên cứu cũng phát triển phương pháp tổng hợp azacrown (76) trên cơ sở phản ứng cộng hợp Michael vào liên kết đôi liên hợp tại hợp chất (77) theo sơ đồ 1.14 [48].

Nghiên cứu quá trình chuyển hóa của các azacrown ether (76) trong điều kiện phản ứng acetyl hóa xác định được rằng, phụ thuộc vào bản chất nhóm thế R tại nguyên tử nitơ ở vòng piperidone sẽ thu được các sản phẩm N- và O-acyl hóa – các dẫn xuất enolacetate (78) (hiệu suất đạt 53 – 63%) hoặc sản phẩm mở vòng piperidone – dẫn xuất 16-crown-3 (79) (hiệu suất đạt 62%) [55].



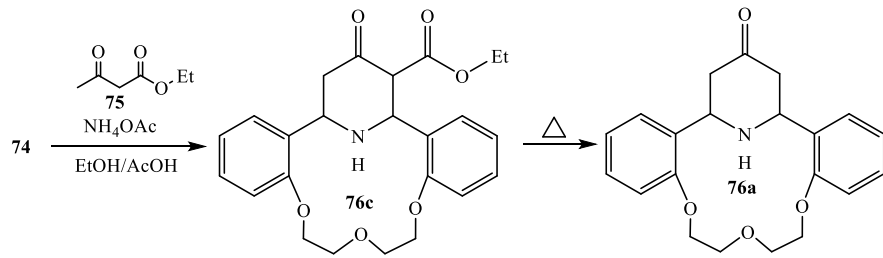
Sơ đồ 1.15. Quá trình acyl hóa các dẫn xuất azacrown ether (76)

Cấu tạo của các azacrown ether (76) cũng được nghiên cứu bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray), qua đó xác định được chính xác cấu hình của các trung tâm bất đối trên vòng piperidone và kích thước tương đối của vùng không gian nội vòng crown ether. Ví dụ azacrown ether (76b) ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ ) trong tinh thể tồn tại ở dạng đồng phân racemic với cấu hình *rac*-(2S\*,3R\*,3AS\*,2AR\*) và vùng không gian nội vòng azacrown ether có kích thước là 4,02 Å [54].

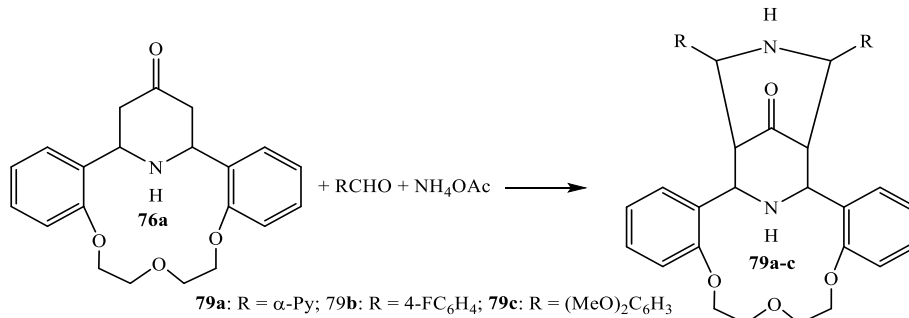


Hình 1.21. Công thức cấu tạo của hợp chất đại diện nhóm azacrown ether (76) dựa trên dữ liệu phân tích cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể X-ray hợp chất azacrown ether (76b) ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Me$ )

Đại diện đơn giản nhất của nhóm azacrown ether (76) là dẫn xuất (76a) với các nhóm thế  $R_1 = R_2 = H$ , không thể tổng hợp được bằng phản ứng ngưng tụ giữa dialdehyde (74) và acetone, do đó Levov A.H. và cộng sự đã tổng hợp theo sơ đồ 1.16 thông qua hợp chất trung gian (76c).

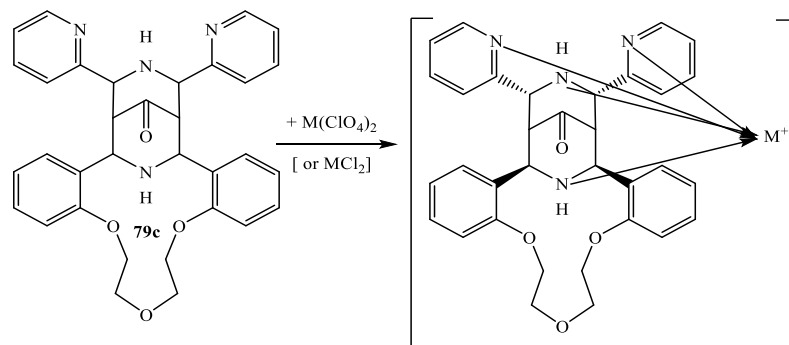


Sơ đồ 1.16. Quá trình tổng hợp gián tiếp azacrown ether (**76a**)



Sơ đồ 1.17. Tổng hợp hệ bis(benzo)-bis-piridinoaza-14-crown-4 ether (**79**)

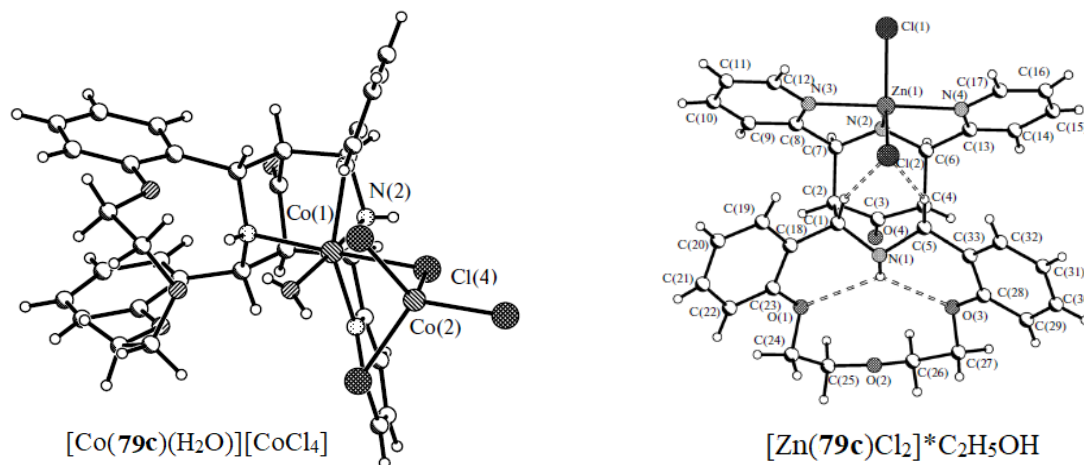
Nhận thấy hợp chất (**76a**) với hai nhóm methylene ( $-\text{CH}_2-$ ) tại vị trí alpha ( $-\alpha-$ ) so với nhóm carbonyl ( $\text{C}=\text{O}$ ) có các nguyên tử hydro linh động, dễ dàng tham gia vào phản ứng ngưng tụ aldol. Trong công bố [46], A.I. Komarova đã phát triển phương pháp mới và tổng hợp thành công dẫn xuất bis(benzo)-bis-piridinoaza-14-crown-4 ether (**79**) với hiệu suất giao động trong khoảng 10% - 20%.



Sơ đồ 1. 18. Tổng hợp phức chất giữa bis(benzo)-bis-piridinoaza-14-crown-4 ether (**79c**) với các cation kim loại chuyển tiếp

Dựa trên các sản phẩm bis(benzo)-bis-piridinoaza-14-crown-4 ether (**79**) thu được, V.I. Sokol đã nghiên cứu và tổng hợp thành công một số phức chất của các azacrown ether nhóm này với các cation  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$  và  $\text{Zn}^+$ . Bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray), các sản phẩm phức chất của azacrown ether

(79c) với các ion  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^+$  và  $\text{Zn}^+$  đã xác định được chính xác công thức cấu tạo phức chất, cấu hình của các tâm bất đối và xác định chính xác liên kết phối trí giữa bốn nguyên tử nitơ với các cation kim loại chuyển tiếp [74, 75].



Hình 1.22. Công thức cấu tạo của các phức chất azacrown ether (79c) với các cation kim loại chuyển tiếp  $\text{Co}^{2+}$  và  $\text{Zn}^+$

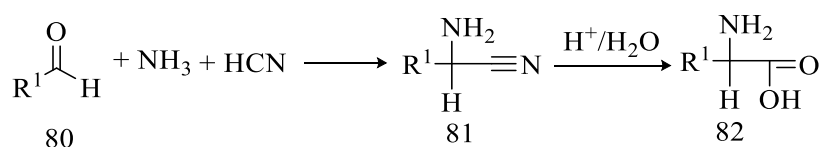
Phân tử (79c) với 4 nguyên tử nitơ, 4 nguyên tử oxy và vòng aza-14-crown-4 ether là các trung tâm thuận lợi và cạnh tranh nhau trong việc tạo liên kết với các cation kim loại. Chính vì vậy, Sokol và các cộng sự đã có đóng góp ý nghĩa trong việc xác định rõ ràng các trung tâm tạo liên kết phối trí với cation kim loại chuyển tiếp.

Với tiềm năng ứng dụng cao trong hóa kỹ thuật, hóa học phức chất và bước đầu có những đánh giá, khảo sát hoạt tính sinh học của các hệ tích hợp giữa vòng crown ether và các dị vòng chứa nitơ, định hướng nghiên cứu và phát triển các hợp chất azacrown ether có chứa các dị vòng như pyridine,  $\gamma$ -piperidone, pyrrole,... luôn có tính thời sự và thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trong các lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, công nghệ hóa học, hóa học phối trí, hóa dược,... Điều này, cũng khẳng định tính mới và tính sáng tạo của các kết quả thu được trong phần nghiên cứu thực nghiệm của luận án khi so sánh với các tài liệu trong phần tổng quan.

Cùng với việc điều chế và xác định chính xác công thức cấu tạo, đặc trưng hóa lý của các hợp chất mới thu được, luận án cũng đề cập đến một công cụ hữu hiệu, đơn giản giúp tổng hợp thành công các sản phẩm azacrown ether – đó là phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko.

### 1.6. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko.

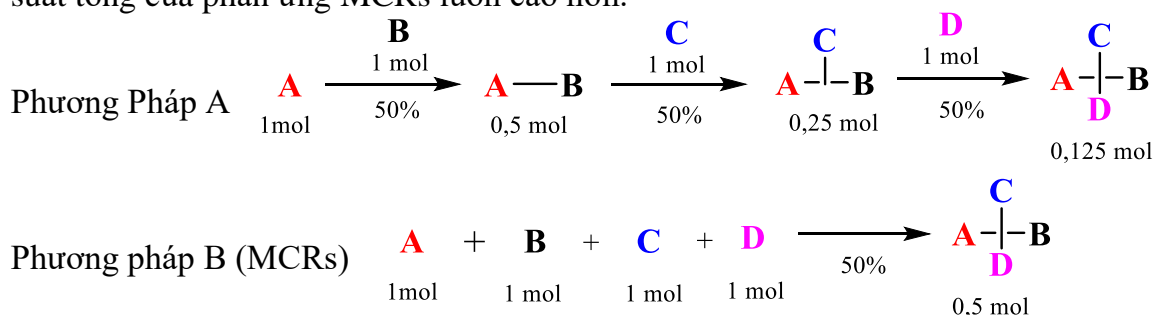
Trong phần này, luận án sẽ trình bày các khái niệm cơ bản của phản ứng ngưng tụ đa tác nhân (MCRs) – là các phản ứng ngưng tụ, trong đó từ các chất ban đầu tham gia phản ứng để tạo thành một sản phẩm, và tất cả hoặc hầu hết các nguyên tử của các chất ban đầu đều tham gia vào hình thành sản phẩm mới [29]. Hiện nay, MCRs đang là một trong những công cụ hữu hiệu trong tổng hợp hữu cơ giúp điều chế các sản phẩm mới với nhiều ưu điểm như: phản ứng dễ thực hiện (one-pot), tạo sản phẩm cuối cùng không cần phân lập và tinh chế các sản phẩm trung gian; hiệu suất đạt mức tối đa; không tạo sản phẩm phụ; thân thiện với môi trường; giảm giá thành điều chế sản phẩm hữu ích [85]. Với các ưu điểm đó, luận án đã lựa chọn phản ứng ngưng tụ đa tác nhân như là một trong những phương pháp tổng hợp chính được thực hiện trong các nghiên cứu thực nghiệm.



Sơ đồ 1.19. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Strecker tổng hợp  $\alpha$ -amino cyanide hoặc  $\alpha$ -amino acid

Một trong những phản ứng ngưng tụ đa tác nhân đầu tiên được biết đến là phản ứng Strecker – phản ứng tổng hợp  $\alpha$ -amino cyanide (**81**) hoặc  $\alpha$ -amino acid (**82**) (Sơ đồ 1.19) – được đề cập đến từ những năm 1850 [95].

Một trong những ưu điểm dễ nhận thấy khi so sánh phản ứng ngưng tụ đa tác nhân với phản ứng thông thường (diễn tiến qua nhiều phản ứng đơn lẻ) đó là hiệu suất tổng của phản ứng MCRs luôn cao hơn.

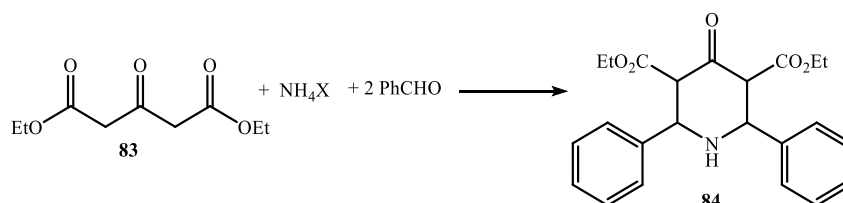


Sơ đồ 1.20. So sánh hai phương pháp tổng hợp thông thường (phương pháp A) và phương pháp ngưng tụ đa tác nhân (phương pháp B)

Từ sơ đồ 1.20 có thể thấy, nếu theo phương pháp truyền thống thì hiệu suất tổng của toàn bộ quá trình tổng hợp sản phẩm ABCD tối đa đạt 12,5%; trong khi đó theo phương pháp B hiệu suất có thể đạt 50% tức là nhiều hơn gấp 4 lần.

Dựa vào bản chất hóa học của các tác nhân ban đầu, phản ứng ngưng tụ đa tác nhân có thể được phân thành hai nhóm chính là: phản ứng ngưng tụ đa tác nhân trên cơ sở dẫn xuất isocyanide và phản ứng ngưng tụ đa tác nhân trên cơ sở ngưng tụ dẫn xuất carbonyl [85].

Đối tượng nghiên cứu của luận án là phương pháp tổng hợp hệ thiazacrown ether mới chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone từ các tác nhân podand ban đầu có chứa đồng thời hai nhóm chức arylaldehyde - dễ tham gia phản ứng ngưng tụ aldol và/hoặc tham gia các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân trên cơ sở tương tác của nhóm carbonyl. Các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân trên cơ sở tương tác của nhóm carbonyl phổ biến có thể kể đến là các phản ứng Petrenko-Kritschenko [94], phản ứng Mannich [93], phản ứng Hantzsch [92].



### Sơ đồ 1.21. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko

Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko được chính tác giả công bố lần đầu tiên vào tháng 2 năm 1912 trên tạp chí Hóa học Thực hành của Liên bang Đức [94].

Ngày nay, phản ứng Petrenko-Kritschenko là phương pháp hữu hiệu tổng hợp các dẫn xuất, các hợp chất chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone và tổng hợp các dẫn xuất của alkaloid tropinone [8, 22, 24, 43, 53, 66, 81].

## CHƯƠNG 2 - THỰC NGHIỆM

- Điểm nóng chảy được đo bằng phương pháp đo mao quản trên máy STUART SMP3 (BIBBY STERILIN- Anh).

- Phổ hồng ngoại (IR) được ghi trên máy phổ FTIR MAGNA 760 (NICOLET-US) tại Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội và tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam bằng phương pháp ép viên với bột KBr.

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  được ghi trên máy Bruker 500 MHz tại Phòng thí nghiệm Hóa dược, Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc Gia Hà Nội (ĐHKHTN-ĐHQHN) và tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Dung môi chụp phổ là  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  với chất chuẩn nội là TMS.

- Phổ khối lượng được ghi trên máy AutoSpec Premier và LC/MS LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific) tại Khoa Hoá học, Trường ĐHKHTN-ĐHQHN.

- Hoạt tính sinh học của các chất được tiến hành thử nghiệm và đọc kết quả tại phòng Sinh học thực nghiệm - Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Các công thức hợp chất ở **CHƯƠNG 2** biệt lập với các hợp chất xuất hiện trong **CHƯƠNG 1** và được đánh số lại từ đầu.

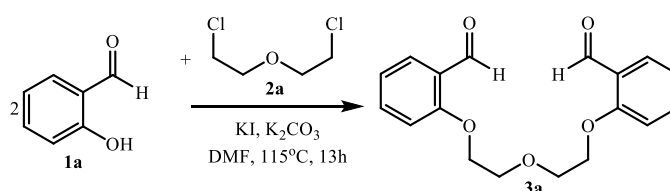
### 2.1. Tổng hợp các dẫn xuất podand – tiền chất cho các phản ứng ngưng tụ

#### *Phương pháp chung tổng hợp các podand (3a-c)*

Cho hỗn hợp gồm 36,52 g (0,22 mol) KI và 30,36 g (0,22 mol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  và 150 ml dung môi DMF vào bình cầu ba cổ thể tích 250ml. Lắp sinh hàn hồi lưu, nhiệt kế và khuấy đều hỗn hợp ở nhiệt độ  $30^\circ\text{C}$  trong 20 phút. Thêm từ từ 0,20 mol tác nhân arylaldehyde [24,4 g hợp chất 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**), hoặc 34,4 g hợp chất 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**1b**)] vào hỗn hợp ban đầu thu được hỗn hợp màu vàng chanh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt, khuấy đều và duy trì ở nhiệt độ  $80^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. thêm từ từ 0,10 mol tác nhân dichloroether [14,3 g dẫn xuất dichlorodiethyl ether (**2a**), hoặc 18,7 g 1,8-dichloro-3,6-dioxaoctane (**2b**)] vào hỗn

hợp phản ứng. Khuấy đều, gia nhiệt đến 115-120°C và duy trì nhiệt độ trong khoảng 10-13 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng - TLC) để nguội đến nhiệt độ phòng rồi đổ dung dịch thu được vào 800 ml nước đá bào (0-4°C) thu được kết tủa. Lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Büchner. Sản phẩm (**3**) được kết tinh lại trong ethyl acetate, thu được tinh thể hình kim, màu trắng.

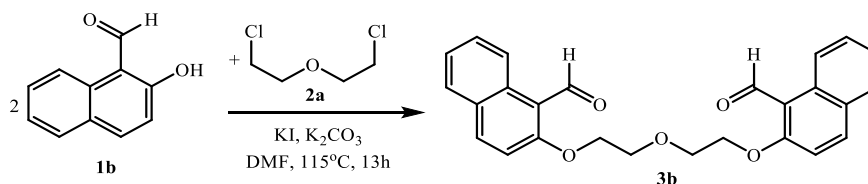
### 2.1.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (**3a**)



#### Sơ đồ 2.1. Phản ứng tổng hợp 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (**3a**)

Sản phẩm (**3a**) có dạng tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất H = 53%,  $t_{nc}^{\circ} = 66 - 67^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,85$  ( $\text{SiO}_2$ , ethylacetate:*n*-hexane = 2:1). Phổ hồng ngoại IR, (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3074; 2939; 2889; 1690 (CO); 1596; 1293; 1236 (-C-O-C-). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 3,99 (t, 4H,  $J = 6,5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4,27 [t, 4H,  $J = 6,5$  Hz,  $2x(-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-)$ ], 6,89 – 7,05 (m, 4H,  $H_{\text{thom}}$ ), 7,52 (t, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ), 7,81 (d.d, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ), 10,49 (s, 2H,  $2x\text{CHO}$ ). Phổ khối lượng (EI),  $m/z$ , ( $I_{\text{tương đối}}$  %): 314  $[\text{M}]^+$  (5), 297  $[\text{M-OH}]^+$  (100), 149  $[\text{O}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]^+$  (46), 121  $[\text{O}=\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}]^+$  (28). Phổ khối lượng (LCMS/ESI $^+$ ),  $m/z$ : 337,37  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 2.1.2. Tổng hợp podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (**3b**)

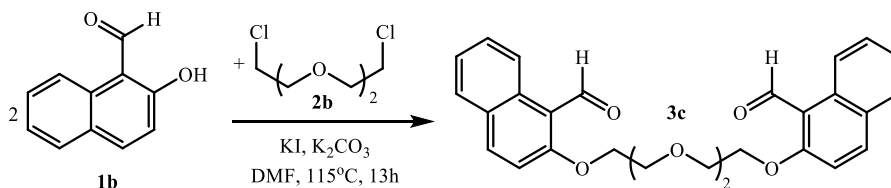


#### Sơ đồ 2.2. Phản ứng tổng hợp 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (**3b**)

Sản phẩm (**3b**) có dạng tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất H = 75%,  $t_{nc}^{\circ} = 164 - 166^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,48$  ( $\text{SiO}_2$ , ethylacetate:*n*-hexane = 1:1). Phổ hồng ngoại IR, (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1663 (CO); 1252; 1155; 1130; 1080 (-C-O-C-). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 3,93 – 3,94 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4,33 – 4,35

[m, 4H, 2x(-CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)], 7,18 – 7,20 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,31 – 7,36 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,50 – 7,53 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,66 (d, 2H, *J* = 8,0, H<sub>thom.</sub>), 7,93 (d, 2H, *J* = 9,0, H<sub>thom.</sub>), 9,16 (d, 2H, *J* = 9,0, H<sub>thom.</sub>), 10,85 (s, 2H, 2xCHO). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm: 69,4; 70,0; 114,0; 117,3; 124,9; 128,2; 128,8; 129,8; 131,4; 137,5; 163,2; 192,0. Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 415,22 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>.

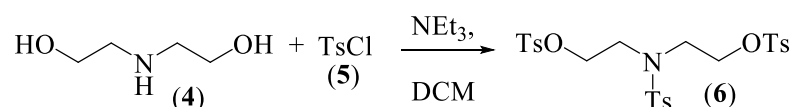
### 2.1.3. Tổng hợp podand 1,8-bis(1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane (3c)



#### Sơ đồ 2.3. Phản ứng tổng hợp 1,8-bis(1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane (3c)

Sản phẩm (3c) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất phản ứng H = 82%, *t*<sub>nc</sub><sup>o</sup> = 174 - 175°C, *R<sub>f</sub>* = 0,60 (SiO<sub>2</sub>, ethylacetate:*n*-hexane = 1:1). Phổ hồng ngoại IR, (KBr), *v*(δ), cm<sup>-1</sup>: 1665 (CO); 1252; 1155; 1130; 1080 (-C-O-C-). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm, (*J*, Hz): 3,76 – 3,77 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 3,91 – 3,94 [m, 4H, 2x(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-)], 4,35 – 4,37 [m, 4H, 2x(-CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)], 7,24 – 7,28 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,41 – 7,42 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,61 – 7,62 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 7,74 – 7,75 (m, 2H, H<sub>thom.</sub>), 8,00 (d, 2H, H<sub>thom.</sub>), 9,26 (d, 2H, *J* = 9,0, H<sub>thom.</sub>), 10,93 (s, 2H, 2xCHO). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm: 69,3; 69,7; 71,0; 114,1; 117,2; 117,2; 124,8; 124,9; 128,2; 128,7; 129,8; 131,46; 137,4; 163,4; 192,2. Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>), *m/z*, (*I*<sub>trong đối</sub>, %): 459,07 [M+H]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> (15%); 481,05 [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na<sup>+</sup> (100%); 496,99 [M+K]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>K<sup>+</sup> (55%). Công thức cấu tạo của hợp chất podand (3c) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).

### 2.1.4. Tổng hợp tiền chất N,N-bis(2-tosyloxyethyl)-N-tosylamine (6)



#### Sơ đồ 2.4. Phản ứng tổng hợp N,N-bis(2-tosyloxyethyl)-N-tosylamine (6)

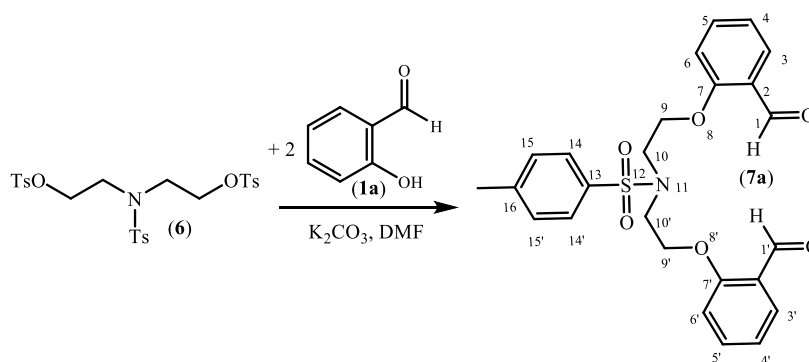
Hỗn hợp phản ứng gồm 1,05g (10,0 mmol) diethanolamine (4), 4,2 ml (30,0 mmol) triethylamine và 15 ml dung môi dichloromethane đựng trong bình

nón khuấy đều ở nhiệt độ phòng 30 phút. thêm từ từ dung dịch gồm 5,72 g (30,0 mmol) 4-toluenesulfonyl chloride (**5**) hòa tan trong 40 ml dichloromethane vào hỗn hợp phản ứng, giữ lạnh ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó để ở nhiệt độ phòng 2 giờ tiếp theo. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng TLC), loại bỏ dung môi dichloromethane dưới áp suất thấp và thu được chất rắn màu trắng (**6**). Sản phẩm kết tinh lại từ hỗn hợp dichloromethane/ethanol = 2/1 (theo thể tích), hiệu suất phản ứng H = 70%. Giá trị  $R_f = 0,40$  ( $\text{SiO}_2$ , ethylacetate:*n*-hexane = 2:1 (theo thể tích),  $t_{nc}^o = 148 - 152^\circ\text{C}$ . Giá trị tương ứng với tài liệu tham khảo [90].

#### *Phương pháp chung tổng hợp các podand (7a,b)*

Hỗn hợp phản ứng gồm 8,2 mmol dẫn xuất chứa nhóm carbonyl [1,0 g 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**), hoặc 1,41 g 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**1b**)], và 2,26 g (16,4 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  trong 15,0 ml dimethylformamide (DMF) trong bình cầu với sinh hàn hồi lưu được đun nóng đến 80°C và duy trì trong 1 giờ. Thêm từ từ (16,4 mmol) *N,N*-bis(2-tosyloxyethyl)-*N*-tosylamine (**6**) vào đồng thời đun nóng hỗn hợp đến 100 - 110°C, duy trì phản ứng trong khoảng 10 – 12 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và đổ vào 100 ml nước đá vụn (0-4°C) thu được kết tủa màu trắng. Lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Büchner. Kết tinh lại bằng ethyl acetate thu được sản phẩm (**7a,b**) dưới dạng tinh thể màu trắng.

#### **2.1.5. Tổng hợp podand *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (7a)**

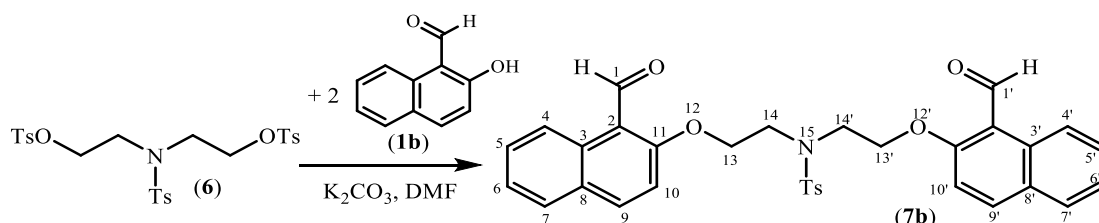


#### Sơ đồ 2.5. Phản ứng tổng hợp podand *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (**7a**)

Sản phẩm (**7a**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất phản ứng H = 48%,  $t_{nc}^o = 136 - 138^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0,60$  ( $\text{SiO}_2$ , ethylacetate:*n*-hexane = 1:3). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3068; 2926; 2879; 1668 (CO); 1157 (-C-O-C-). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta_{\text{H}}$ , ppm: 10,28 (s, 2H,  $\text{H}_{1,1'}$ , 2xCHO); 7,75 (d.d, 2H,

H<sub>3,3'</sub>,  $J = 7,5$  và  $1,5$  Hz); 7,70 (d, 2H, H<sub>14,14'</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,51 (d.t, 2H, H<sub>5,5'</sub>,  $J = 8,5$  và  $1,5$  Hz); 7,21 (d, 2H, H<sub>15,15'</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,03 (t, 2H, H<sub>4,4'</sub>,  $J = 7,5$  Hz); 6,09 (d, 2H, H<sub>6,6'</sub>,  $J = 8,5$  Hz); 3,78 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-N(Ts)-CH<sub>2</sub>-,  $J = 5,5$  Hz); 4,30 (t, 4H, 2xO-CH<sub>2</sub>-,  $J = 6,0$  Hz); 2,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Phổ khối lượng (ESI),  $m/z$ : 466 [M-H]<sup>-</sup>. Công thức phân tử : C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S. Công thức cấu tạo của hợp chất podand (**7a**) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).

### 2.1.6. Tổng hợp podand *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (**7b**)



#### Sơ đồ 2.6. Phản ứng tổng hợp podand *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (**7b**)

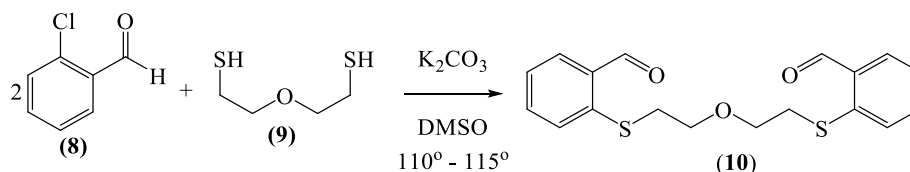
Sản phẩm podand (**7b**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 47,7 %,  $t_{nc}^{\circ} = 144 - 146^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,60$  (SiO<sub>2</sub>, ethylacetate:*n*-hexane = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup> : 2926; 2875; 1982; 1695 (CO); 1622; 1598; 1516; 1452; 1369; 1267; 1246; 1138. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta_H$ , ppm: 10,77 (s, 2H, CHO); 9,10 (d, 2H, H<sub>4,4'</sub>,  $J = 8,5$  Hz); 7,93 (d, 2H, H<sub>9,9'</sub>,  $J = 9,5$  Hz); 7,72 (d, 2H, H<sub>7,7'</sub>,  $J = 8,5$  Hz); 7,67 (d, 2H, H<sub>18,18'</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,55 (t.d, 2H, H<sub>5,5'</sub>,  $J = 7,0$  và  $1,5$  Hz); 7,37 (t.d, 2H, H<sub>6,6'</sub>,  $J = 8,0$  và  $1,0$  Hz); 7,21 (d, 2H, H<sub>19,19'</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,17 (d, 2H, H<sub>10,10'</sub>,  $J = 9,0$  Hz); 3,79 (t, 4H, -CH<sub>2</sub>-N(Ts)-CH<sub>2</sub>-,  $J = 5,5$  Hz); 4,46 (t, 4H, 2xO-CH<sub>2</sub>-,  $J = 6,0$  Hz); 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 568 [M+H]<sup>+</sup>. Công thức phân tử : C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S.

#### Phương pháp chung tổng hợp podand (**10a,b**)

Hỗn hợp phản ứng gồm 2,04 g (14,26 mmol) 2-chlorobenzanaldehyde (**8**), 1,0 g (7,23 mmol) dẫn xuất *bis*-(2-mercaptoethyl) ether (**9a**) hoặc 1,31 g (7,23 mmol) 1,8-*bis*-(mercapto)-3,5-dioxaoctane (**9b**) và 1,5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> trong 15,0 ml DMSO được khuấy đều tại nhiệt độ 110 - 115°C trong khoảng 10 đến 15 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và đổ vào 100ml nước đá bào (0-4°C) thu được kết tủa màu vàng nhạt. Lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Büchner. Kết tinh lại từ

ethanol tuyệt đối thu được tinh thể podand (**10**) màu trắng.

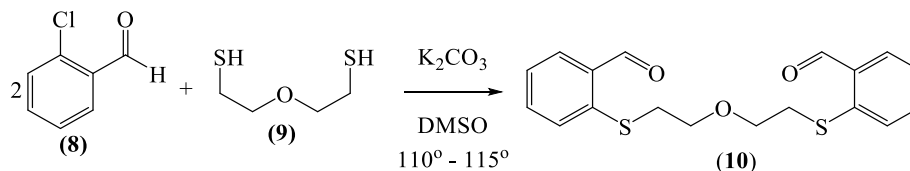
### 2.1.7. Tổng hợp dẫn xuất 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (**10a**)



Sơ đồ 2.7. Phản ứng tổng hợp 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (**10a**)

Sản phẩm podand (**10a**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 60%,  $R_f = 0,55$  (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1),  $t_{nc}^{\circ} = 56 - 58^{\circ}\text{C}$ . Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3066; 2924; 2879; 1680 (CO); 1284; 1193 (-C-O-C-). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta_{\text{H}}$ , ppm: 3,14 [t, 4H,  $J = 6,5$  Hz;  $2 \times (-\text{S}-\text{CH}_2)$ ]; 3,68 (t, 4H,  $J = 6,5$  Hz;  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ ); 7,33 (td,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8,0$  Hz; 1,0 Hz); 7,49 (t,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7,0$  Hz); 7,53 (td,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 8,0$  Hz; 1,5 Hz); 7,84 (dd,  $2\text{H}_{\text{Ar}}$ ,  $J = 7,5$  Hz; 1,5 Hz); 10,42 (s, 2H,  $2 \times \text{CHO}$ ). Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 346,7 [M]<sup>+</sup>. Công thức phân tử:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}_2$ .

### 2.1.8. Tổng hợp dẫn xuất 1,8-bis(2-formylphenthio)-3,5-dioxapentane (**10b**)



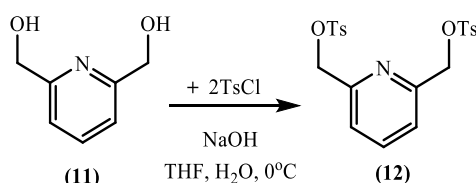
Sơ đồ 2.8. Phản ứng tổng hợp 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (**10b**)

Sản phẩm podand (**10b**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 52%,  $R_f = 0,40$  (hexane:ethylacetate = 3:1),  $t_{nc}^{\circ} = 60 - 61^{\circ}\text{C}$ . Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2893; 2862; 2756; 1678 (CO); 1587; 1554 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{thom}}$ ); 1195 (-C-O-C<sub>ether</sub>-); 1111. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta_{\text{H}}$ , ppm: 3,16 [t, 4H,  $J = 6,5$  Hz,  $2 \times (\text{S}-\text{CH}_2)$ ]; 3,60 (s, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ); 3,70 (t, 4H,  $J = 6,5$  Hz,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ); 7,32 (t.d, 2H,  $J = 7,5$  and 1,5 Hz,  $\text{H}^{2,2'}$ ); 7,48 - 7,53 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,83 (d.d, 2H,  $J = 7,5$  and 1,5 Hz,  $\text{H}^{1,1'}$ ), 10,42 (s, 2H,  $2 \times \text{CHO}$ ). Phổ khối lượng LCMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$  (I, %): 413 (100) [M+Na]<sup>+</sup>. Công thức phân tử:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$ .

### 2.1.9. Tổng hợp 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**12**)

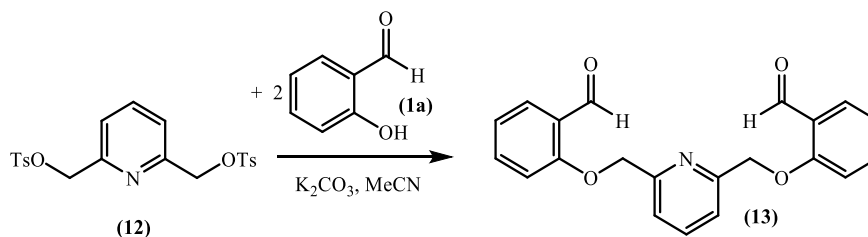
Hỗn hợp phản ứng gồm 0,5 g (3,6 mmol) 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine (**11**) và 0,5 g (12,5 mmol) NaOH trong 2 ml THF và 2 ml H<sub>2</sub>O đựng trong bình nón

được khuấy đều và giữ lạnh tại nhiệt độ  $-5^{\circ}\text{C}$ . Thêm từ từ qua phễu nhỏ giọt dung dịch chứa 1,5 g (7,9 mmol) TsCl hòa tan trong 4,0 ml THF vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng TLC), hỗn hợp sau phản ứng được chiết bằng ethylacetate (3x10 ml), dịch chiết được gom và làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Loại ethylacetate bằng phương pháp cất quay dưới áp suất giảm thu được 1,37 g (85%) chất rắn màu trắng,  $t_{\text{nc}}^{\circ} = 107 - 108^{\circ}\text{C}$ ,  $R_f = 0,50$  (*n*-hexan: ethylacetat = 1:1). Giá trị tương ứng với tài liệu tham khảo [19].



Sơ đồ 2.9. Phản ứng tổng hợp chất 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**12**)

#### 2.1.10. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (**13**)



Sơ đồ 2.10. Phản ứng tổng hợp 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (**13**)

Hỗn hợp gồm 1,35 g (3,0 mmol) 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**12**), 1 ml (8,3 mmol) 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**) và 2,0 g (14,5 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  trong 10 ml acetonitril đựng trong bình nón được đun sôi trong khoảng 16 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng TLC), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và đổ vào 50 ml nước đá lạnh ( $0-4^{\circ}\text{C}$ ) thu được kết tủa màu hồng nhạt. Lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Büchner. Sản phẩm được kết tinh lại trong ethanol thu được tinh thể màu trắng với hiệu suất  $H = 82,6\%$ ,  $R_f = 0,45$  (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1),  $t_{\text{nc}}^{\circ} = 81 - 83^{\circ}\text{C}$ . Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta_H$ , ppm: 5,35 [s, 4H, 2x(-O-CH<sub>2</sub>-)]; 7,05 – 7,15 (m, 4H<sub>thom</sub>); 7,51 – 7,60 (m, 4H<sub>thom</sub>); 7,81 – 7,92 (m, 2H<sub>thom</sub>); 10,45 (s, 2H, 2xCHO). Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 348,25 [M+H]<sup>+</sup>. Công thức phân tử :  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ .

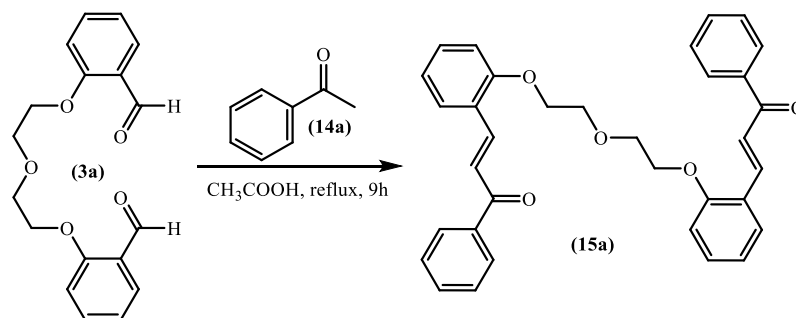
## 2.2. Chuyển hóa các dẫn xuất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton

Nghiên cứu các tài liệu liên quan tới nhóm hợp chất chalcone và nhận thấy từ các hợp chất podand có thể phát triển thành các dẫn xuất mới có cấu tạo tương đồng các hợp chất chalcone. Trên cơ sở đó, chúng tôi triển khai tổng hợp một số sản phẩm ngưng tụ croton (**15,16**) có cấu trúc chứa nhóm *E*-chalcone.

*Phương pháp chung tổng hợp các sản phẩm ngưng tụ croton (15,16):*

Trong bình nón tam giác với sinh hàn hồi lưu, hỗn hợp phản ứng gồm 1,0 mmol podand [0,31 g (**3a**) hoặc 0,35 g (**10a**)], và 2,0 mmol dẫn xuất aryl methyl ketone [0,24 g (**14a**) hoặc 0,31 g (**14b**)] trong 10,0 ml acetic acid (băng), được đun sôi trong khoảng 8-10 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng TLC), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng và trung hòa bằng dung dịch  $K_2CO_3$  tới pH = 7,0. Dung dịch sau trung hòa được chiết bằng DCM (3x30 ml) và làm khô bằng  $Na_2SO_4$  khan. Cô quay dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm (**15,16**) ở dạng keo màu vàng nhạt.

### 2.2.1. Tổng hợp 1,5-bis-[2-(2-phenylcarbonylvinyl)benzenoxy]-3-oxapentane (**15a**)

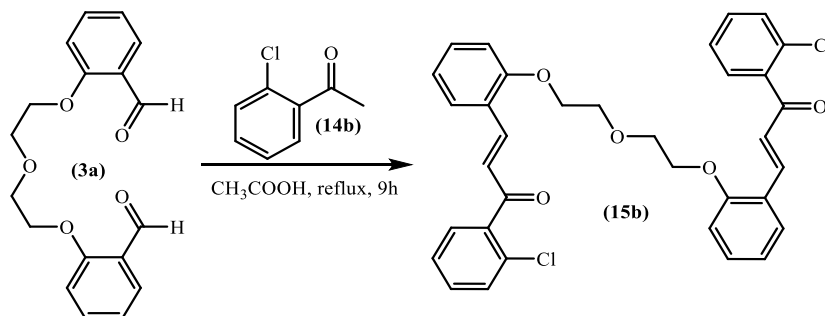


Sơ đồ 2.11. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất bis(trans-chalcone) (**15a**)

Sản phẩm (**15a**) có dạng tinh thể màu vàng, hiệu suất H% = 75%, giá trị  $R_f$  = 0,51 (ethylacetate:n-hexane = 1:3),  $t_{nc}$  = 118 - 119°C. Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $cm^{-1}$  : 2920; 2858; 1647 (CO); 1595; 1564 ( $-C=C_{thom-}$ ); 1489; 1448; 1328; 1273; 1246 ( $-C-O-C_{ether-}$ ); 1120; 1053. Phổ  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 8,10 {d, 2H, 2x[ $-(C=O)-CH=CH-Ar$ ], *J* = 15,5Hz}; 8,02 (d, 4H, *J* = 8,0Hz); 7,73 {d, 2H, 2x[ $-(C=O)-CH=CH-Ar$ ], *J* = 15,5Hz}; 7,60 (dd, 2H, *J* = 8,0 và 2,0 Hz); 7,55 (m, 2H); 7,46 (m, 4H); 7,32 (td, 2H, *J* = 7,0 và 1,5 Hz); 6,99 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz); 6,90 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz); 4,22 (t, 4H,  $Ar-O-CH_2-CH_2-O$ , *J* = 5,5 Hz); 4,02

(t, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  $J = 5,5$  Hz). Phổ khối lượng (ESI+),  $m/z$ : 519 [M+H]<sup>+</sup>, công thức phân tử: C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>.

### 2.2.2. Tổng hợp 1,5-bis-[2-[2-(2-chlorobenzen)carbonylvinyl]benzenoxy]-3-oxapentane (15b)



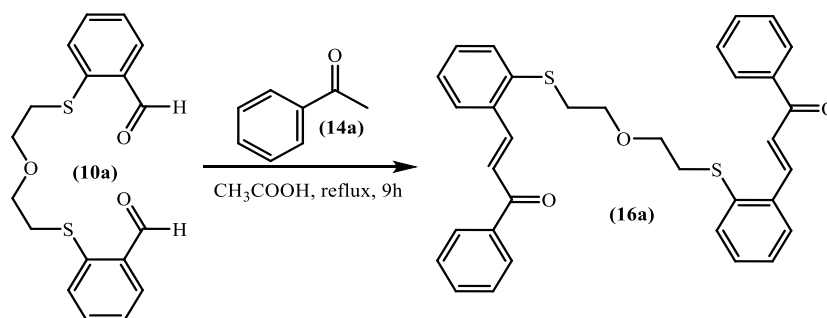
Sơ đồ 2.12. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất bis(trans-chalcone) (15b)

Sản phẩm (15b) dạng keo màu vàng, hiệu suất H% = 62%, giá trị  $R_f = 0,36$  (ethylacetate:*n*-hexane = 1:3).  $t_{nc} = 112 - 113^\circ\text{C}$ . Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3064; 2926; 2870; 1643 (CO); 1593 (C=C<sub>thom</sub>); 1487; 1448; 1300; 1244; 1205 (-C-O-C<sub>ether</sub>-); 1126; 1016. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 7,73 {d, 2H, 2x[-(C=O)-CH=CH-Ar],  $J = 16,5\text{Hz}$ }; 7,49 (dd, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,37 (dd, 2H,  $J = 7,0$  và 2,0 Hz); 7,33 (dd, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,18 – 7,30 (m, 10H); 6,91 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 6,82 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz); 4,03 (t, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  $J = 5,0$  Hz); 3,75 (t, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  $J = 5,0$  Hz). Phổ khối lượng (ESI+),  $m/z$ : 587 [M<sup>2x(35Cl)}</sup>+H]<sup>+</sup> (100%); 589 [M<sup>35Cl,37Cl}</sup>+H]<sup>+</sup> (35%); 591 [M<sup>2x(37Cl)}</sup>+H]<sup>+</sup> (60%); công thức phân tử: C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

### 2.2.3. Tổng hợp 1,5-bis-[2-(2-phenylcarbonylvinyl)benzenethio]-3-oxapentane (16a)

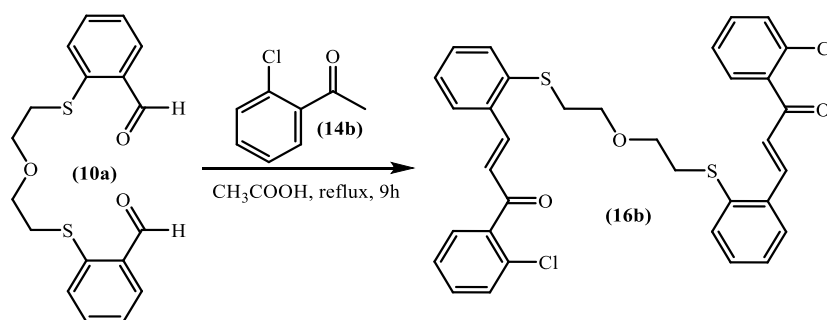
Sản phẩm (16a) dạng keo màu vàng, hiệu suất H% = 56%, giá trị  $R_f = 0,53$  (ethylacetate:*n*-hexane = 1:3),  $t_{nc} = 60 - 61^\circ\text{C}$ . Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3057; 2954; 2924; 2858; 1658 (CO); 1597 (C=C<sub>thom</sub>); 1460; 1309; 1265; 1211 (-C-O-C<sub>ether</sub>-); 1105; 1012. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 8,33 {d, 2H, 2x[-(C=O)-CH=CH-Ar],  $J = 15,5\text{Hz}$ }; 8,00 (d, 4H,  $J = 7,0\text{Hz}$ ); 7,67 (dd, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,54 – 7,57 (m, 2H); 7,46 – 7,50 (m, 6H); 7,40 {d, 2H, 2x[-(C=O)-CH=CH-Ar],  $J = 15,5\text{Hz}$ }; 7,32 (td, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,25 (t, 2H,  $J = 8,0$  Hz);

3,56 (t, 4H, -Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  $J = 6,5$  Hz); 3,03 (t, 4H, Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O,  $J = 6,5$  Hz). Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>), m/z: 551 [M+H]<sup>+</sup>, công thức phân tử: C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.



Sơ đồ 2.13. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất bis(*trans*-chalcone) (**16a**)

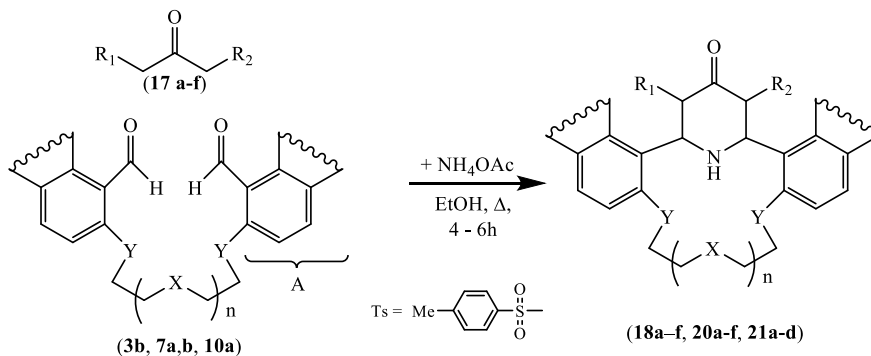
#### 2.2.4. Tổng hợp 1,5-bis-{2-[2-(2-chlorobenzoyl)vinyl]benzenethio}-3-oxapentane (**16b**)



Sơ đồ 2.14. Phản ứng tổng hợp bis(*trans*-chalcone) (**16b**)

Sản phẩm (**16b**) dạng keo màu vàng, hiệu suất H% = 58%, giá trị R<sub>f</sub> = 0,55 (ethylacetate:n-hexane = 1:3), t<sub>nc</sub> = 58 – 59°C. Phổ hồng ngoại IR (KBr), ν(δ), cm<sup>-1</sup>: 3057; 2922; 2858; 1656 (CO); 1593 (-C=C<sub>thom</sub>-); 1460; 1431; 1319; 1296; 1267; 1209 (-C-O-C<sub>ether</sub>-); 1101; 1014. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm, (J, Hz): 8,06 {d, 2H, 2x[-(C=O)-CH=CH-Ar],  $J = 16,0$ Hz}; 7,66 (dd, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,43 – 7,48 (m, 6H); 7,40 (td, 2H,  $J = 7,5$  và 1,5 Hz); 7,26 – 7,36 (m, 6H); 7,03 {d, 2H, 2x[-(C=O)-CH=CH-Ar],  $J = 16,0$ Hz}; 3,49 (t, 4H, -Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  $J = 6,5$  Hz); 2,95 (t, 4H, -Ar-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-,  $J = 6,5$  Hz). Phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>), m/z: 619 [M<sup>2x(35Cl)</sup>+H]<sup>+</sup> (100%), 620 [M<sup>35Cl,37Cl</sup>+H]<sup>+</sup> (52%), 621 [M<sup>2x(37Cl)</sup>+H]<sup>+</sup> (68%), công thức phân tử: C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.

### 2.3. Tổng hợp các heterocrown ether mới trên cơ sở phản ứng đa tác nhân Petrenko-Kritschenko.



**3b:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>, n = 1; X = N-Ts, Y = O; **7a:** A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **7b:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>; X = O, Y = S, A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **10a:** n = 1; **10b:** n = 2.

X=Y=O, A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>; **18a, 17a:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ph; **18b, 17b:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ph; **18c, 17c:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub>;

**18d, 17d:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -COOEt; **18e, 17e:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-; **18f, 17f:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

X = N-Ts, Y = O, A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **20a:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Ph; **20b:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ph; **20c:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub>;

**20d:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -COOEt;

X = N-Ts, Y = O, A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>; **20e:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=Ph; **20f:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -COOEt;

X = O, Y = S, A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n = 1; **21a:** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = Ph; **21b:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Ph; **21c:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = -CH<sub>3</sub>;

**21d:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-;

#### Sơ đồ 2.15. Quy trình chung tổng hợp các azacrown ether theo phản ứng

##### Petrenko-Kritschenko

#### 2.3.1. Azacrown ether từ podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (3b)

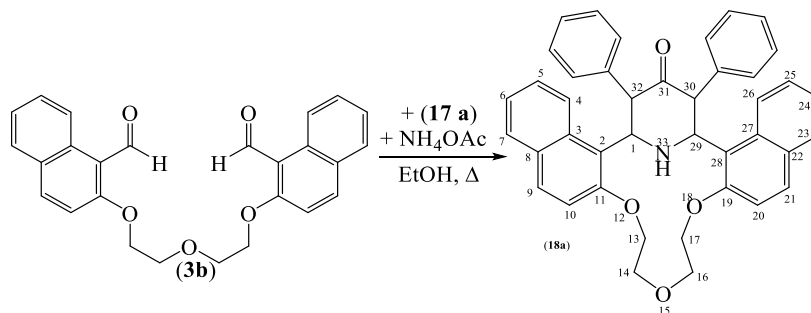
##### Phương pháp chung tổng hợp các sản phẩm azacrown ether (18a-f)

Hỗn hợp gồm 0,15 g (0,36 mmol) podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (**3b**), và 0,36 mmol dẫn xuất ketone (**17**) [76,0 mg dibenzyl ketone (**17a**), hoặc 50,0 mg methyl benzyl ketone (**17b**), hoặc 26,0 mg methyl ethyl ketone (**17c**), hoặc 45,0 mg ethyl acetoacetate (**17d**), hoặc 36,0 mg methyl isobutyl ketone (**17e**), hoặc 31,0 mg *n*-propyl methyl ketone (**17f**)], và 0,56 g (7,2 mmol) amonium acetate được đun sôi hồi lưu trong 10,0 ml ethanol. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC, phản ứng kết thúc sau khoảng 4–6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, dung môi ethanol được làm bay hơi dưới áp suất thấp và bổ sung 20 ml nước cất. Hỗn hợp sau đó được chiết với dung môi ethylacetate (3 × 20 ml), dịch chiết được rửa bởi dung dịch NaCl bão hòa và được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất thấp và

kết tủa thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethylacetate (tỷ lệ tương ứng lần lượt là 4:1, 2:1, 1:1) và kết tinh lại từ hệ dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) thu được sản phẩm azacrown ether tinh khiết (**18a-f**).

Sản phẩm (**19**) thu được trong quá trình phân lập hỗn hợp phản ứng tổng hợp (**18c**)

**2.3.1.1. Tổng hợp 30,32-diphenyl-12,15,18-trioxa-33-azahehexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.-0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27),24-nonaen-31-oh (**18a**)**



Sơ đồ 2.16. Tổng hợp [(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (**18a**)

Sản phẩm (**18a**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 60% (0,13 g),  $t_{nc} = 220 - 221^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,50$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:2). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3306 (NH); 1705 (CO); 1622; 1597; 1448 (Ar); 1145; 1101; 1055 (-C-O-C-). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 4,20 – 4,22 (br.m, 4H, H<sup>14,16</sup>); 4,40 – 4,42 (br.m, 4H, H<sup>13,17</sup>); 4,91 (t, 1H, *J* = 12,5, NH); 5,24 (d, 2H, *J* = 10,5, H<sup>30,32</sup>); 5,52 (t, 2H, *J* = 11,5, H<sup>1,29</sup>); 6,88 (t, 2H, *J* = 7,5, H<sub>thom</sub>); 6,97 (t, 4H, *J* = 7,5, H<sub>thom</sub>); 7,11 – 7,14 (m, 6H, H<sub>thom</sub>); 7,19 (t, 2H, *J* = 7,5, H<sub>thom</sub>); 7,41 (t, 2H, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,57 (d, 2H, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,61 (d, 2H, *J* = 9,0, H<sub>thom</sub>); 8,07 (d, 2H, *J* = 9,0, H<sub>thom</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 62,0; 62,5; 67,1; 70,0; 112,4; 120,4; 122,4; 123,1; 126,4; 126,6; 127,5; 128,3; 129,1; 129,3; 129,7; 132,6; 136,3; 154,5; 208,1. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 606,2651 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>41</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub>, *m/z*: 606,2639. Công thức cấu tạo của hợp chất (**18a**) cũng được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử.

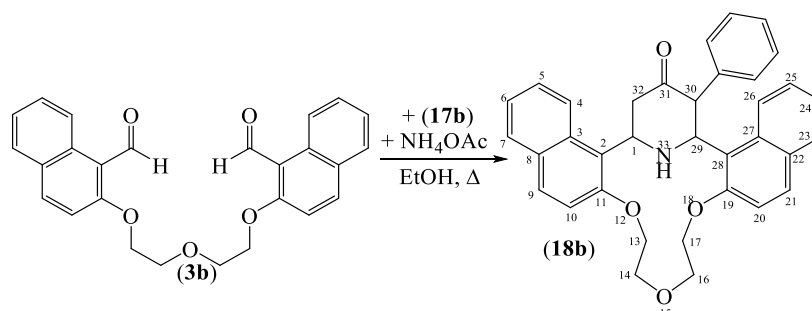
Bảng 2.1. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc azacrown (**18a**)

Ký hiệu chất	<b>18a</b>
Công thức phức của đơn tinh thể	C <sub>42</sub> H <sub>37</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>
Khối lượng phân tử	690,63

Ký hiệu chất	18a
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Bước sóng	0,71073 Å
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	P2 <sub>1</sub> /n
a, Å	12,0602(15)
b, Å	25,981(3)
c, Å	12,0826(14)
$\alpha$ , deg	90
$\beta$ , deg	117,033(3)
$\gamma$ , deg	90
V, Å <sup>3</sup>	3372,3(7)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	4
Khối lượng riêng (tính toán)	1,360 g/mm <sup>3</sup>
Hệ số hấp thụ ( $\mu$ , mm <sup>-1</sup> )	0,239
Tổng số tia phản xạ	34783
Số tia phản xạ độc lập	6323

Kết quả phân tích cho các thông số về tọa độ nguyên tử C, H; độ dài liên kết [Å], giá trị góc liên kết [°], góc nhị diện,... của hợp chất (**18a**) được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục 3.1 và 3.2). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả (bảng 3.4).

### 2.3.1.2. Tổng hợp 30-phenyl-12,15,18-trioxa-33-azahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27),24-nonaen-31-oh (**18b**)

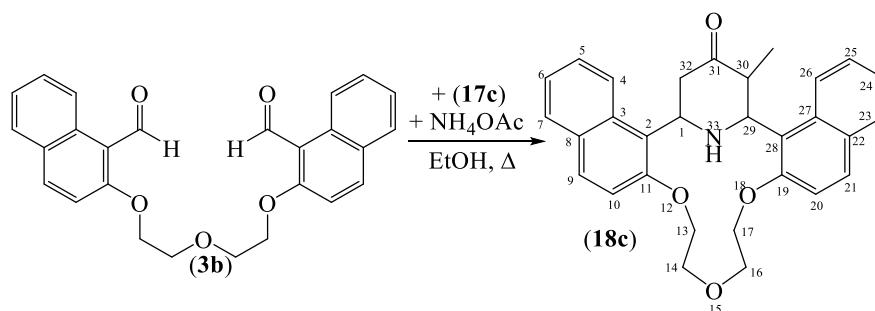


#### Sơ đồ 2.17. Tổng hợp [(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown azacrown ether (**18b**)

Sản phẩm (**18b**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 47% (0,09 g),  $t_{nc}$  = 285 – 286°C, giá trị  $R_f$  = 0,55 (*n*-hexane:ethylacetate = 1:3). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3339 (NH); 1695 (CO); 1620; 1595; 1450 (Ar); 1144; 1099; 1049

(-C-O-C-). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 2,84 (dd, 1H,  $J = 14,5$  và  $J = 3,0$ ,  $\text{H}_{eq}^{32}$ ); 3,75 (t, 1H,  $J=13,5$ ,  $\text{H}_{ax}^{32}$ ); 4,10 – 4,19 (m, 4H,  $2x\text{H}^{14,16}$ ); 4,30 – 4,45 (m, 4H,  $2x\text{H}^{13,17}$ ); 4,86 (t, 1H,  $J = 12,0$ , NH); 5,02 (d, 1H,  $J = 11,0$ ,  $\text{H}^{30}$ ); 5,28–5,36 (m, 2H,  $\text{H}^{1,29}$ ); 6,90 (t, 1H,  $J = 7,0$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 6,98 (t, 2H,  $J = 7,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,06 (d, 2H,  $J = 7,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,11 (d, 1H,  $J = 9,0$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,16 (t, 1H,  $J = 7,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,24 (d, 1H,  $J = 9,0$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,35 (t, 2H,  $J = 7,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,54–7,58 (m, 2H,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,59 (d, 1H,  $J = 9,0$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,67–7,90 (m, 2H,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,95 (d, 1H,  $J = 9,0$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 8,20 (d, 1H,  $J = 8,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 47,6; 56,5; 62,1; 62,5; 66,8; 67,1; 69,6; 69,9; 112,3; 113,0; 120,5; 121,4; 122,2; 122,4; 123,0; 123,4; 126,5 (2C); 127,0; 127,6; 128,3; 128,8; 129,1 (2C); 129,4; 129,6; 129,7; 132,0; 132,6; 136,4; 154,4; 154,8; 209,5. Phổ HRMS ( $\text{ESI}^+$ ),  $m/z$ : 530,2336  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Tính toán cho công thức  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{NO}_5^+$ ,  $m/z$ : 530,2326.

**2.3.1.3. Tổng hợp 30-methyl-12,15,18-trioxa-33-azahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27),24-nonaen-31-oh (18c)**

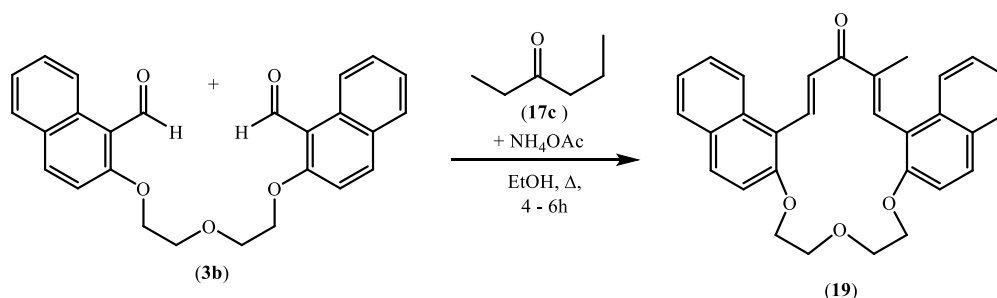


**Sơ đồ 2.18. Tổng hợp [(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (18c)**

Sản phẩm **(18c)** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 45% (0,076 g),  $t_{nc} = 147 - 148^\circ\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,45$  ( $n$ -hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3378 (NH); 1705 (CO); 1622; 1597; 1450 (Ar); 1138; 1107; 1059 (-C-O-C-). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 0,88 (d, 3H,  $J = 6,5$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,72 (br.d, 1H,  $J = 13,0$ ,  $\text{H}_{eq}^{32}$ ); 3,63–3,66 (br.m, 1H,  $\text{H}_{ax}^{32}$ ); 3,71–3,77 (br.m, 1H,  $\text{H}^{30}$ ); 3,94–4,37 (m, 8H,  $\text{H}^{13,14,16,17}$ ); 4,79–4,80 (br.m, 2H,  $\text{H}^{1,29}$ ); 5,12 (br.s, 1H, NH); 7,23 (t, 2H,  $J = 8,5$ ,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,32 (br.s, 2H,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,47–7,55 (br.m, 2H,  $\text{H}_{thom}$ ); 7,73–7,79 (br.m, 4H,  $\text{H}_{thom}$ ); 8,14 (br.s, 2H,  $\text{H}_{thom}$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 11,2; 14,0; 22,5; 31,3; 47,8; 49,8; 57,1; 62,1; 67,0; 69,8;

112,4; 112,9; 120,9; 121,4; 122,0; 122,2; 122,7; 123,8; 124,7; 127,0; 128,7 (2C); 129,3; 129,7; 131,0; 132,0; 133,3; 154,5; 154,8; 212,3. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 468,2173 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>,  $m/z$ : 468,2169.

**2.3.1.4. Tổng hợp (20E,23E)-21-methyl-8,9,11,12-tetrahydro-22H-dinaphtho[2,1-h:1',2'-o][1,4,7]trioxacyclohexadecin-22-one (19)**



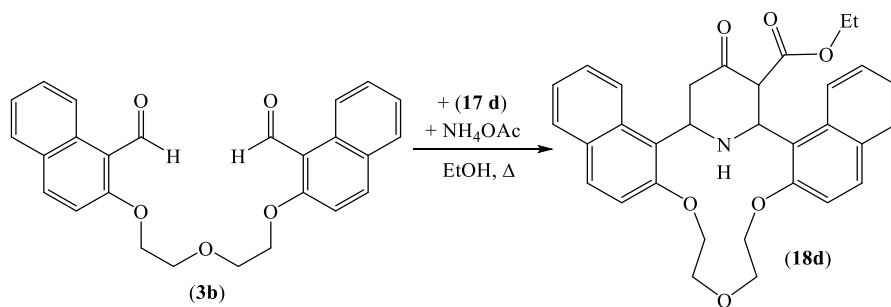
*Sơ đồ 2.19. Tổng hợp dẫn xuất crown chứa nhóm liên hợp dienone (19)*

Trong quá trình phân lập sản phẩm (18c), khi sử dụng hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethylacetate = 2:1, thu được sản phẩm (19) dạng tinh thể có màu vàng, hiệu suất H% = 20% (32 mg),  $t_{nc}$  = 120–121°C (phân hủy). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm, (*J*, Hz): 1,83 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 3,86 – 3,88 (2H, m, H<sup>14</sup>); 3,99 – 4,01 (2H, m, H<sup>16</sup>); 4,40 – 4,42 (4H, m, H<sup>13,17</sup>); 7,31 (2H, t, *J* = 8,5, H<sub>thom</sub>); 7,38 – 7,42 (2H, m, H<sub>thom</sub>); 7,48 (1H, t, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,57 (1H, t, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,67 (1H, d, *J* = 8,5, H<sub>thom</sub>); 7,79 (1H, d, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,82 (1H, d, *J* = 8,0, H<sub>thom</sub>); 7,85 – 7,87 (2H, m, H<sub>thom</sub>), 8,09 (1H, s, H<sub>thom</sub>), 8,36 (1H, d, *J* = 9,0, H<sub>thom</sub>), 8,41 (1H, d, *J* = 16,0, H<sup>32</sup>), 8,53 (1H, d, *J* = 16,0, H<sup>1</sup>). Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 451,1939. [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>O<sub>4</sub>. Tính toán cho công thức,  $m/z$ : 451,1909.

**2.3.1.5. Tổng hợp ethyl 31-oxo-12,15,18-trioxa-33-azahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27),24-nonaen-30-carboxylate (18d)**

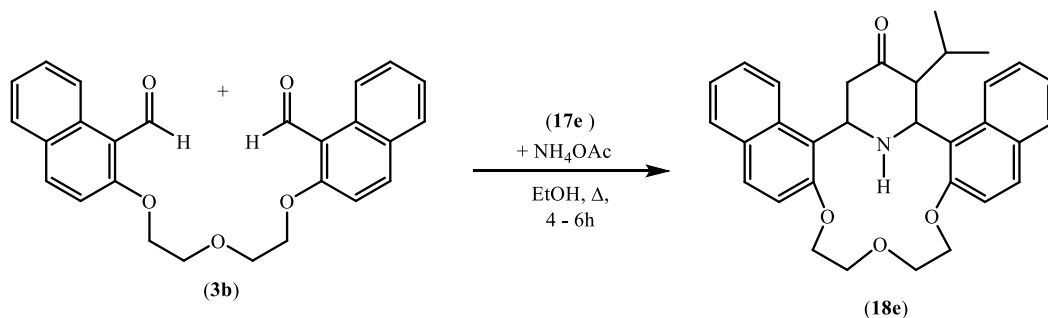
Sản phẩm (18d) có dạng tinh thể màu vàng nhạt, hiệu suất H% = 52% (0,1 g),  $t_{nc}$  = 233 – 234°C, giá trị  $R_f$  = 0,50 (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3320 (NH); 1726 (CO); 1697 (CO); 1452; 1516; 1597 (Ar); 1032; 1103; 1150 (-C–O–C-). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ, ppm, (*J*, Hz): 0,77 (t, 3H, *J* = 7,0, CH<sub>3</sub>); 2,75 (d, 1H, *J* = 14,0, H<sub>eq</sub><sup>32</sup>); 3,57 (t, 1H, *J* = 12,5, H<sub>ax</sub><sup>32</sup>); 3,75–3,88 (m, 2H, 2xH<sup>14</sup>); 3,90–4,15 (m, 4H, 2xH<sup>16</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,25–4,34

(m, 4H, 2xH<sup>13,17</sup>); 4,64 (t, 1H,  $J = 12,5$ , NH); 4,76 (d, 1H,  $J = 10,5$ , H<sup>30</sup>); 5,20 (t, 1H,  $J = 12,5$ , H<sup>1</sup>); 5,45 (t, 1H,  $J = 11,5$ , H<sup>29</sup>); 7,20–7,22 (m, 2H, H<sub>thom</sub>); 7,30 (t, 1H,  $J = 7,0$ , H<sub>thom</sub>); 7,34 (t, 1H,  $J = 7,5$ , H<sub>thom</sub>); 7,50–7,56 (m, 2H, H<sub>thom</sub>); 7,70–7,79 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 8,14 (d, 1H,  $J = 8,5$ , H<sub>thom</sub>); 8,26 (d, 1H,  $J = 8,5$ , H<sub>thom</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm: 13,7; 46,4; 55,9; 58,0; 60,6; 62,7; 66,8; 67,1; 69,6; 69,8; 112,6; 112,9; 119,5; 120,9; 122,1; 123,3; 123,4; 123,5; 126,9; 127,2; 128,4; 128,8; 129,3 (2C); 129,9; 130,3; 131,9; 132,6; 154,8; 154,9; 169,2; 205,8. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 526,2242 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>,  $m/z$ : 526,2224.



Sơ đồ 2.20. Tổng hợp  $\gamma$ -piperidinoazacrown ether (18d)

2.3.1.6. Tổng hợp 30-isopropyl-12,15,18-trioxa-33-azahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.-0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27),24-nonaen-31-oh (18e).

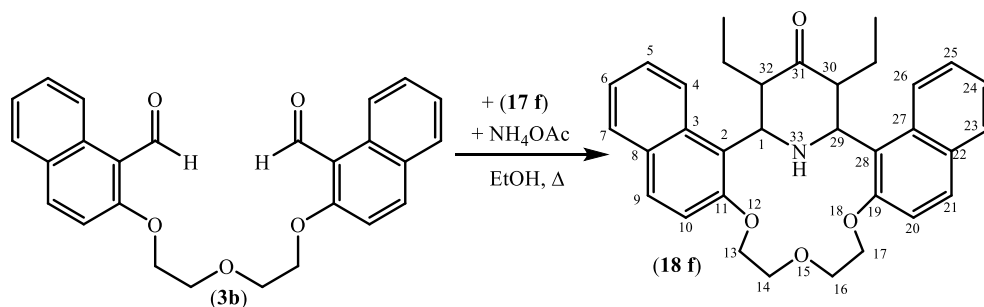


Sơ đồ 2.21. Tổng hợp [(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (18e)

Sản phẩm (18e) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 65% (0,12 g),  $t_{nc} = 206-207^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,4$  (n-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3335 (NH); 1694 (CO); 1622; 1595; 1450 (Ar); 1159; 1099; 1051 (-C-O-C-). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 0,81 (d, 3H,  $J = 7,0$ , CH<sub>3</sub>); 1,01 (d, 3H,  $J = 7,0$ , CH<sub>3</sub>); 1,83 – 1,89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,67(dd, 1H,  $J =$

14,0 và  $J = 3,5$ ,  $H_{eq}^{32}$ ); 3,51 (td, 1H,  $J = 14,0$  và  $J = 1,5$ ,  $H_{ax}^{32}$ ); 3,67 (dd, 1H,  $J = 10,5$  và  $J = 1,5$ ,  $H^{30}$ ); 3,95 (td, 1H,  $J = 10,0$  và  $J = 2,0$ ); 4,01 (td, 1H,  $J = 10,0$  và  $J = 3,0$ ,  $H^{14}$ ); 4,15 – 4,05 (m, 2H,  $H^{16}$ ); 4,23 – 4,32 (m, 4H,  $H^{13,17}$ ); 4,55 (t, 1H,  $J = 12,5$ ,  $H^{29}$ ); 5,01 (t, 1H,  $J = 10,0$ , NH); 5,17 (td, 1H,  $J = 12,5$  và  $J = 4,0$ ,  $H^1$ ); 7,20 (t, 2H,  $J = 8,0$ ,  $H_{thom}$ ); 7,27–7,35 (m, 2H,  $H_{thom}$ ); 7,47–7,56 (m, 2H,  $H_{thom}$ ); 7,74 (d, 2H,  $J = 9,0$ ,  $H_{thom}$ ); 7,76 (d, 2H,  $J = 9,5$ ,  $H_{thom}$ ); 8,17 (dd, 2H,  $J = 9,0$  và  $J = 2,0$ ,  $H_{thom}$ ). Phổ  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm: 18,5; 21,3; 27,6; 48,5; 55,8; 58,7; 60,1; 60,4; 66,8; 67,1; 69,8; 112,7; 113,1; 121,6; 121,9; 122,2; 122,7; 123,2 (2C); 126,9; 127,0; 128,7; 128,8; 129,3; 129,5 (2C); 129,7; 132,0; 132,6; 154,7; 154,9; 211,9. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 496,2490  $[M+H]^+$ . Tính toán cho công thức  $C_{32}H_{34}NO_4$ ,  $m/z$ : 496,2483.

**2.3.1.7. Tổng hợp ethyl 2-{32-ethyloxycarbonylmethyl-31-oxo-12,15,18-trioxa-33-azahexacyclo[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(28),20,22(27)-,24-nonaen-30-yl}acetate (18f).**



**Sơ đồ 2.22. Tổng hợp [(3,5-diethyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (18f)**

Sản phẩm (18f) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 60% (0.11 g),  $t_{nc} = 210 - 211^\circ C$ , giá trị  $R_f = 0,45$  ( $n$ -hexane:ethylacetat = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $cm^{-1}$ : 3335 (NH); 1683 (CO); 1622; 1599; 1450 (Ar); 1159; 1099; 1051 (-C-O-C-). Phổ  $^1H$ -NMR (500MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm, ( $J$ , Hz): 0,75 (t, 6H,  $J = 7,0$ , 2xCH<sub>3</sub>); 0,83–1,00 (m, 4H, 2xCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,71–1,81 (m, 2H,  $H^{30,32}$ ); 3,65 (br.t, 1H,  $J = 8,0$ , NH); 4,02 (td, 2H,  $J=10,5$  và  $J=2,0$ , 2xH<sup>14</sup>); 4,13 (br.d, 2H,  $J=10,5$ , 2xH<sup>16</sup>); 4,28 (br.d, 2H,  $J = 10,0$ , 2xH<sup>13</sup>); 4,36 (br.t, 2H,  $J = 9,5$ , 2xH<sup>17</sup>); 4,75 (br.d, 2H,  $J = 6,0$ ,  $H^{1,29}$ ); 7,21 (d, 2H,  $J = 9,0$ ,  $H_{thom}$ ); 7,29 (t, 2H,  $J = 7,5$ ,  $H_{thom}$ ); 7,48 (t, 2H,  $J = 8,5$ ,  $H_{thom}$ ); 7,72 (d, 2H,  $J = 8,0$ ,  $H_{thom}$ ); 7,75 (d, 2H,  $J = 9,0$ ,  $H_{thom}$ ); 8,10 (d, 2H,  $J = 9,0$ ,  $H_{thom}$ ). Phổ  $^{13}C$ -NMR (125MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ppm: 13,0; 19,4; 58,9; 62,3; 67,1;

69,9; 112,8; 121,0; 122,8; 123,2; 126,9; 128,6; 129,3; 129,6; 133,2; 154,7; 212,8. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 510,2644 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>  $m/z$ : 510,2639.

### 2.3.2. Azacrown ether từ podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (7a,7b)

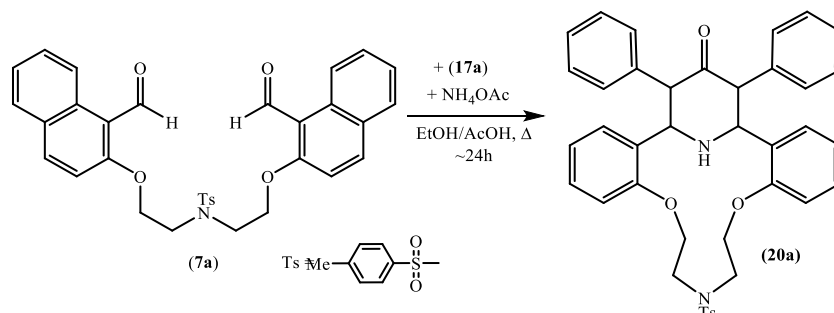
#### Phương pháp chung tổng hợp azacrown ether (20a-f)

Hỗn hợp gồm 0,64 mmol podand [0,30 g *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (7a) hoặc 0,36 g *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (7b)] và 0,64 mmol dẫn xuất ketone (17) [135,0 mg dibenzyl ketone (17a), hoặc 88,9 mg methyl benzyl ketone (17b), hoặc 46,0 mg methyl ethyl ketone (17c), hoặc 80,0 mg ethylacetoacetate (17d)] được khuấy đều trong hỗn hợp ethanol (20 ml)/acetic acid (1 ml) tại 50°C với sự có mặt của 0,49 g (6,4 mmol) ammonium acetate. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC sau khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng (25°C), được trung hòa bởi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, sau đó được chiết với dung môi dichloromethane (3×30 ml). Dịch chiết được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan. Sau đó, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất thấp, tinh chế kết tủa thu được bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethylacetate (tỷ lệ tương ứng lần lượt là 4:1, 2:1, 1:1) và kết tinh lại từ ethanol tuyệt đối thu được sản phẩm 1,7-diaza-14-crown-4 ether tinh khiết (20a-f).

#### 2.3.2.1. Tổng hợp 11-tosyl-22,24-diphenyl-8,14-dioxa-11,25-diazatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (20a)

Sản phẩm (20a) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 53%,  $t_{nc} = 275 - 277^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,53$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3296; 2926; 2875; 1695 (CO). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm ( $J$ , Hz): 7,80 (d, 2H, H<sub>thom</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,35 (d, 2H, H<sub>thom</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 7,12 – 7,14 (br.m, 4H, H<sub>thom</sub>); 7,02 – 7,08 (m, 10H, 2xC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-); 6,78 (d, 2H, H<sub>thom</sub>,  $J = 8,0$  Hz); 6,75 (br.d, 2H, H<sub>thom</sub>,  $J = 6,5$  Hz); 6,61 (br.t, 2H, H<sub>thom</sub>,  $J = 6,5$  Hz); 4,89 (br.d, 2H, H<sup>1,21</sup>,  $J = 8,5$  Hz), 4,38 – 4,45 (br.m, 7H, H<sup>22,24</sup>, 2x H<sup>9,13</sup>, NH<sup>25</sup>); 3,76 (br.s, 2H, 2xH<sup>10</sup>); 3,61 (br.m, 2H, 2x H<sup>12</sup>); 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , ppm: 156,2; 131,7; 130,0; 129,5; 128,5; 127,7; 126,3; 121,2; 51,1; 21,5. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 703,2441 [M+HCOO]<sup>-</sup>. Tính toán cho công

thức  $C_{41}H_{39}N_2O_7S^-$ ,  $m/z$ : 703,2483 [ $C_{40}H_{38}N_2O_5S + HCOO^-$ ]. Công thức cấu tạo của azacrown ether (**20a**) cũng được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử (X-ray).



Sơ đồ 2.23. Tổng hợp *N*-Ts-[(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (**20a**)

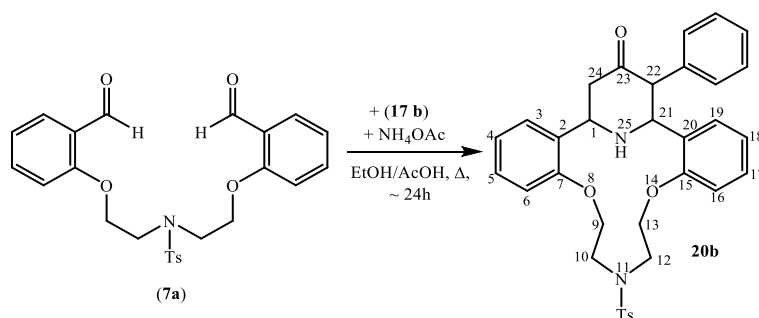
Bảng 2.2. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất (**20a**)

Ký hiệu chất	<b>20a</b>
Công thức phức của đơn tinh thể	$C_{40}H_{38}N_2O_5S$
Khối lượng phân tử	658,78
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Bước sóng	0,96330 Å
Hệ tinh thể	Triclinic
Nhóm không gian	$P\bar{1}$
a, Å	11,606 (2)
b, Å	13,856 (3)
c, Å	14,920 (3)
$\alpha$ , deg	83,37 (3)
$\beta$ , deg	67,38 (3)
$\gamma$ , deg	71,40 (3)
V, Å <sup>3</sup>	2099,0 (9)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	2
Khối lượng riêng (tính toán)	1,042 g/mm <sup>3</sup>
Hệ số hấp thụ ( $\mu$ , mm <sup>-1</sup> )	0,25
Tổng số tia phản xạ	21088

Ký hiệu chất	20a
Số tia phản xạ độc lập	8513
Số tia phản xạ với điều kiện $I > 2\sigma(I)$	4201
Độ sai lệch $R[F^2 > 2s(F^2)]$	0,118
Độ sai lệch $wR(F^2)$	0,289

Kết quả phân tích cho các thông số về tọa độ nguyên tử C, H; độ dài liên kết [Å], giá trị góc liên kết [°], góc nhị diện của hợp chất (**20a**) được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục 3.2). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

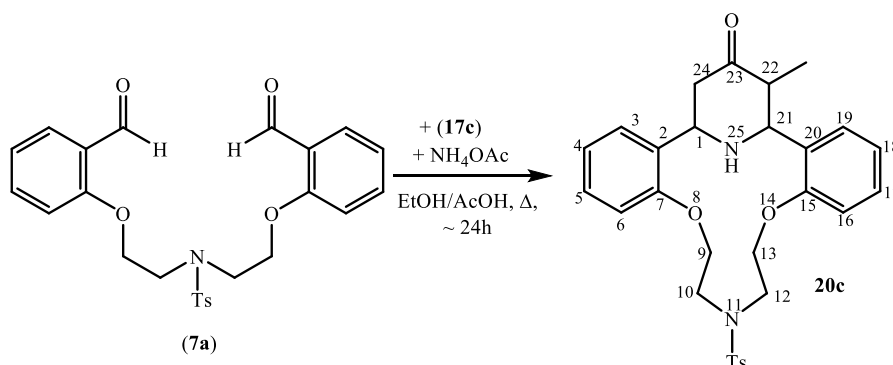
### 2.3.2.2. Tổng hợp 11-tosyl-22-phenyl-8,14-dioxa-11,25-diazatetracyclo[19.3.1.-0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (**20b**)



#### Sơ đồ 2.24. Tổng hợp N-Ts-[(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (**20b**)

Sản phẩm (**20b**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 75%,  $t_{nc} = 230 - 232^\circ\text{C}$ .  $R_f = 0,7$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3311; 2916; 2848; 1699 (CO). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta_{\text{H}}$ , ppm, ( $J$ , Hz): 7,76 (d, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,32 (d, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,24 (br.t, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 7,0$  Hz); 7,14 (br.t, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 7,5$  Hz), 7,08 (br.d, 1H,  $H_{\text{Ph}}$ ,  $J = 7,0$  Hz); 6,94 – 7,04 (m, 4H,  $H_{\text{thom}}$ ); 6,89 (br.d, 2H,  $H_{\text{Ph}}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 6,76 (br.d, 1H,  $H_{\text{Ph}}$ ,  $J = 8,5$  Hz); 6,64 (br.s, 1H,  $H_{\text{Ph}}$ ); 4,10 – 4,50 (br. m, 7H,  $H^{1,21}$ ,  $2xH^{13,9}$ ,  $\text{NH}^{25}$ ); 3,30 – 3,90 (br.m, 6H,  $H^{22}$ ,  $H_{\text{ax}}^{24}$ ,  $2xH^{10,12}$ ); 2,72 (d.d, 1H,  $H_{\text{eq}}^{24}$ ,  $J = 13,5$  và  $J = 3,0$  Hz), 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , ppm: 156,7; 156,2; 144,1; 129,9; 129,5; 129,3; 129,0; 128,4; 127,9; 127,5; 126,6; 121,7; 112,7; 51,7; 31,5; 21,4; 14,0. Phổ HRMS ( $\text{ESI}^+$ ),  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  583,2268 và  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$  615,2531. Tính toán cho công thức  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$ : 583,2261 và cho công thức  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}^+$ : 615,2523.

**2.3.2.3. Tổng hợp 11-tosyl-22-methyl-8,14-dioxa-11,25-diazatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (20c)**



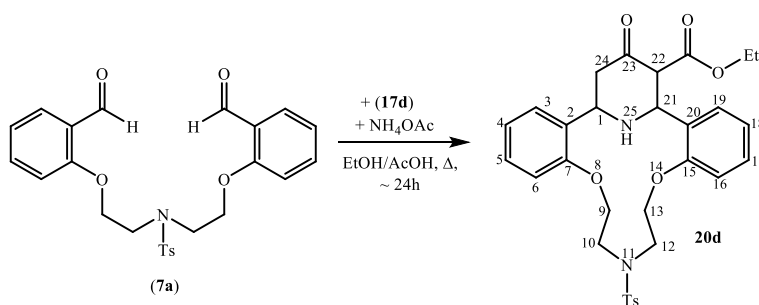
**Sơ đồ 2.25. Tổng hợp N-Ts-[(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]azacrown ether (20c)**

Sản phẩm (**20c**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 52 %,  $t_{nc} = 172 - 174^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,55$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3265; 2920; 2850; 1710 (CO). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta_H$ , ppm, (J, Hz): 7,73 (d, 2H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,5$  Hz); 7,29 (d, 2H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,18 – 7,26 (br.m, 4H,  $H_{thom}$ ); 6,93 (br.t, 1H,  $H_{thom}$ ,  $J = 7,5$  Hz); 6,90 (br.t, 1H,  $H_{thom}$ ,  $J = 7,5$  Hz); 6,85 (d, 1H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 6,81 (d, 1H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,5$  Hz); 4,15 – 4,45 (br.m, 6H,  $H^{1,21}$ , 2x  $H^{13,29}$ ); 4,02 – 4,12 (br.m, 2H,  $H^{22}$ ,  $\text{NH}^{25}$ ); 3,45 – 3,90 (br.m, 4H, 2x $H^{10,12}$ ); 3,15 (br.t, 1H,  $H_{ax}^{24}$ ,  $J = 12,0$  Hz); 2,61 (d.d, 1H,  $H_{eq}^{24}$ ,  $J = 13,5$  và 3,0 Hz); 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,08 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7,0$  Hz). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_C$ , ppm: 158,0; 157,9; 144,8; 130,9; 130,7; 129,7; 129,6; 128,7; 121,9; 121,6; 113,5; 62,8; 60,5; 52,8; 52,3; 37,7; 33,4; 32,6; 27,7; 23,3; 21,3; 14,4; 14,3. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  521,2686. Tính toán cho công thức  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^+$ : 521,2105.

**2.3.2.4. Tổng hợp ethyl 23-oxo-11-tosyl-8,14-dioxa-11,25-diazatetracyclo-[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-22-carboxylate (20d)**

Sản phẩm (**20d**), tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 22%,  $t_{nc} = 194 - 196^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,62$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3315; 2920; 2852; 1730 [(EtO)-CO-]; 1710 (CO). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta_H$ , ppm, (J, Hz): 7,74 (d, 2H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,29 (d, 2H,  $H_{thom}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,05 – 7,22 (br.m, 4H,  $H_{thom}$ ); 6,93 (br.s, 2H,  $H_{thom}$ ); 6,83 (br.d, 2H,  $H_{thom}$ ,  $J = 7,5$  Hz);

4,20 – 4,42 (br.m, 6H, H<sup>1,21,22</sup>, NH<sup>25</sup>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3,45 – 3,78 (br.m, 5H, H<sub>ax</sub><sup>24</sup>, 2xH<sup>9,13</sup>); 3,05 – 3,45 (br.s, 4H, 2xH<sup>10,12</sup>); 2,58 (d.d, 1H, H H<sub>eq</sub><sup>24</sup>, *J* = 13,0 và *J* = 2,0 Hz); 2,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 0,88 (br.t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7,0Hz). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 210,8; 156,6; 144,1; 129,9; 129,6; 128,9; 128,8; 127,4; 126,2; 121,7; 112,6; 70,2; 67,2; 63,2; 52,0; 48,7; 34,1; 31,9; 31,5; 30,3; 30,1; 29,6; 29,3; 29,2; 29,1; 24,9; 22,6; 21,4; 14,1. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 579,2161 [M+H]<sup>+</sup> và 611,2421 [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup>: 579,2159 và cho công thức C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 611,2422.

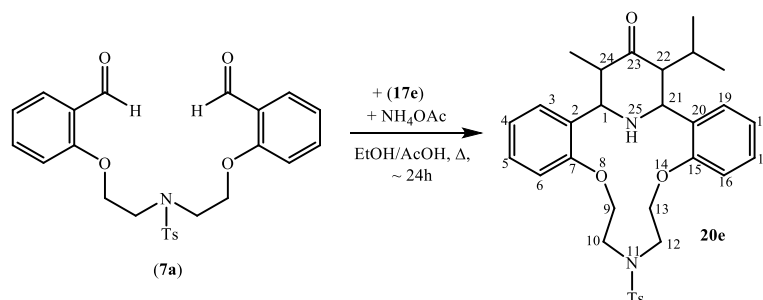


Sơ đồ 2.26. Tổng hợp N-Ts-(γ-piperidino)azacrown ether (**20d**)

### 2.3.2.5. Tổng hợp 15-tosyl-30,32-diphenyl-12,18-dioxa-15,33-diazahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-31-one (**20e**)

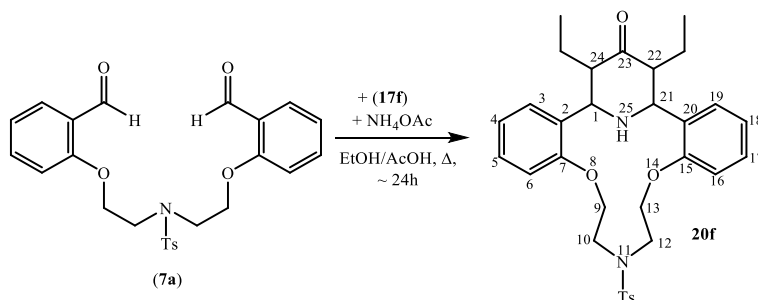
Sản phẩm (**20e**), tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 35,7%, *t*<sub>nc</sub> = 293 – 295°C, giá trị R<sub>f</sub> = 0,40 (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr), ν(δ), cm<sup>-1</sup>: 3342; 3028; 2920; 1701. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS), δ<sub>H</sub>, ppm, (*J*, Hz): 8,37 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 9,0 Hz); 7,93 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 8,0 Hz); 7,70 (d, 2H, 2xH<sup>α</sup>, *J* = 9,0 Hz); 7,65 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,5 Hz); 7,56 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 8,0 Hz); 7,46 (d, 2H, 2xH<sup>β</sup>, *J* = 9,0 Hz); 7,39 (t, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 8,0 Hz); 7,29 (d, 4H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,0 Hz); 7,21 (t, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,0 Hz); 6,95 (t, 4H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,5 Hz); 6,83 (t, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,5 Hz); 5,79 (t, 2H, H<sup>1,29</sup>, *J* = 11,5 Hz); 5,31 (d, 2H, H<sup>30,32</sup>, *J* = 11,0 Hz); 4,75 (t, 1H, NH<sup>33</sup>, *J* = 12,0 Hz); 4,64 – 4,67 (m, 2H, 2xH<sup>19</sup>); 4,56 – 4,59 (m, 2H, 2xH<sup>13</sup>); 3,99 – 4,03 (m, 2H, 2xH<sup>14</sup>); 3,39 – 3,43 (m, 2H, 2xH<sup>16</sup>); 2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 154,0; 144,7; 132,4; 130,1; 129,5; 129,5; 128,1; 127,8; 127,4; 126,4; 126,2; 123,5; 123,0; 114,0; 67,6; 62,3; 61,8; 51,9; 21,5; 13,8. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 759,2892 [M+H]<sup>+</sup> và 791,2799 [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>. Tính

toán cho công thức  $C_{48}H_{43}N_2O_5S^+$ : 759,2887 và cho công thức  $C_{49}H_{47}N_2O_6S^+$ : 791,3149.



Sơ đồ 2.27. Tổng hợp N-Ts-( $\gamma$ -piperidino)azacrown ether (**20e**)

**2.3.2.6. Tổng hợp ethyl 31-oxo-15-tosyl-12,18-dioxa-15,33-diazahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-30-carboxylate (**20f**)**



Sơ đồ 2.28. Tổng hợp N-Ts-( $\gamma$ -piperidino)azacrown ether (**20f**)

Sản phẩm (**20f**) dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 26,2%,  $t_{nc} = 178 - 180^\circ\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,45$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3350; 2981; 2927; 1732; 1707; 1622. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta_H$  ppm: 8,27 (d, 1H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 8,5$  Hz); 8,10 (d, 1H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 8,5$  Hz); 7,75 – 7,79 (m, 3H,  $H_{\text{thom}}$ ); 7,77 (d, 2H,  $2xH^a$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,70 (d, 1H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,50 – 7,56 (m, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ); 7,37 (t, 2H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 7,5$  Hz); 7,32 (d, 2H,  $2xH^b$ ,  $J = 8,0$  Hz); 7,22 (d, 1H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 9,0$  Hz); 7,18 (d, 1H,  $H_{\text{thom}}$ ,  $J = 9,0$  Hz); 5,45 (t, 1H,  $H^{29}$ ,  $J = 12,0$  Hz); 5,20 (t, 1H,  $H^1$ ,  $J = 12,0$  Hz); 5,00 (t, 1H,  $\text{NH}^{33}$ ,  $J = 12,5$  Hz); 4,64 – 4,67 (m, 2H,  $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$ ); 4,58 (d, 1H,  $H^{30}$ ,  $J = 11,0$  Hz); 4,35 – 4,43 (m, 2H,  $2xH^{13}$ ); 3,75 – 3,91 (m, 5H,  $2x H^{14,16,17}$ ); 3,55 (m, 1H,  $H^{17}$ ); 3,35 (t, 1H,  $H_{ax}^{32}$ ,  $J = 13,5$  Hz); 2,76 (d.d, 1H,  $H_{eq}^{32}$ ,  $J = 14,0$  và  $J = 3,0$  Hz); 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,81 (t, 3H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$ ,  $J = 7,0$  Hz). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_C$ , ppm: 168,9; 154,6; 154,3; 132,2; 131,5; 130,2; 130,0;

129,7; 129,6; 129,5; 128,7; 128,2; 127,6; 127,1; 126,8; 123,9; 123,6; 122,2; 121,1; 114,3; 113,6; 68,9; 67,6; 62,5; 60,6; 57,6; 55,6; 52,2; 51,4; 46,5; 21,5; 13,7. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 679,2474 [M+H]<sup>+</sup> và 711,2738 [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup>: 679,2472 và cho công thức C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 711,2735.

### 2.3.3. Azacrown ether từ 1,5-bis(2-formylphensulfanyl)-3-oxapentane (10a)

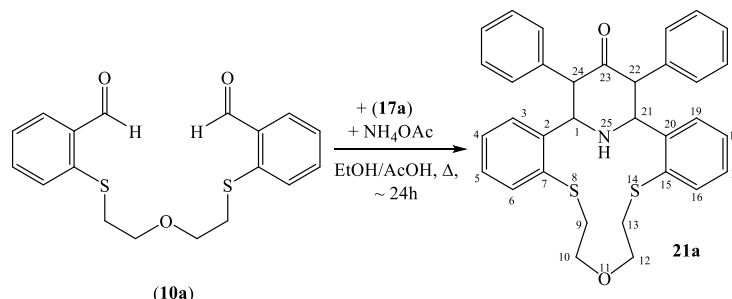
#### *Phương pháp chung tổng hợp azacrown ether (21a-d)*

Hỗn hợp gồm 1,0 mmol (0,346 g) podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (**10a**) và 1,0 mmol dẫn xuất ketone (**17**) [211,0 mg dibenzyl ketone (**17a**), hoặc 139,0 mg methyl benzyl ketone (**17b**), hoặc 72,0 mg methyl ethyl ketone (**17c**), hoặc 125,0 mg ethylacetoacetate (**17d**)] và 10,0 mmol (770 mg) amoniacetate được khuấy đều trong hỗn hợp ethanol (10 ml)/acetic acid (0,3 ml) tại 50°C. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC sau khoảng 24 giờ phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng (25°C), được trung hòa bởi K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, và được chiết với dung môi dichloromethane (3×30 ml). Dịch chiết được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan. Sau đó, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất thấp. Tinh chế kết tủa thu được bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethyl acetate (tỷ lệ tương ứng lần lượt là 4:1, 2:1, 1:1) và kết tinh lại từ ethanol tuyệt đối thu được sản phẩm dithiaazacrown ether tinh khiết (**21a-d**).

#### 2.3.3.1. Tổng hợp 22,24-diphenyl-8,14-dithia-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.-0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (21a)

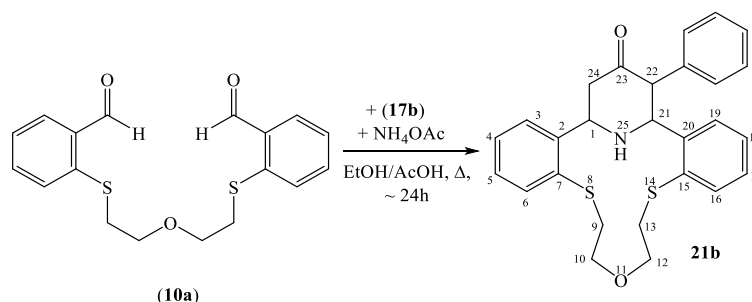
Sản phẩm (**21a**) dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 34,5%, giá trị R<sub>f</sub> = 0.51 (*n*-hexane/EtOAc 1:3), *t*<sub>nc</sub> = 201 - 203°C. Phổ IR (KBr), *ν*( $\delta$ ), cm<sup>-1</sup>: 3304; 3026; 2918; 2850; 1718; 1099. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta$ <sub>H</sub>, ppm, (J, Hz): 7,65 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 8,0 Hz); 7,31 (d, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 8,0 Hz); 7,22 (t, 2H, H<sub>thom</sub>, *J* = 7,5 Hz); 7,13 – 7,16 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 7,05 – 7,10 (m, 8H, H<sub>thom</sub>); 5,77 (d, 2H, *J* = 11,5 Hz, 2xH<sup>1,21</sup>); 4,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H, 2xH<sup>22,24</sup>); 3,48 – 3,50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,05 – 3,09 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ <sub>C</sub>, ppm: 227,5; 157,4; 144,0; 133,9; 133,6; 129,7; 128,0; 126,8; 111,2; 100,8; 68,5; 62,7;

60,6; 37,4; 29,7; 22,3; 14,2. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 538,1355 [M+H]<sup>+</sup> và 560,1142 [M+Na]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức [C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 538,1869 [M+H]<sup>+</sup> và cho công thức [C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 560,1688 [M+Na]<sup>+</sup>.



Sơ đồ 2.29. Tổng hợp [(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether (**21a**)

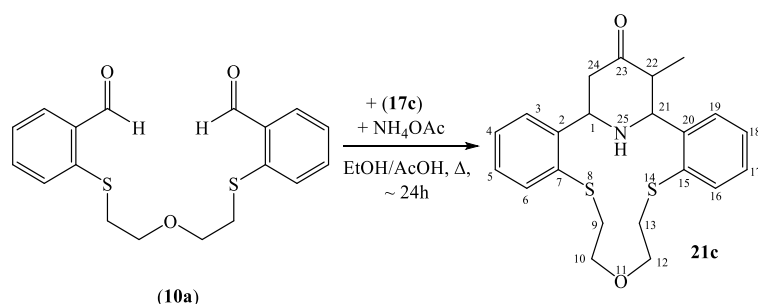
### 2.3.3.2. Tổng hợp 22-phenyl-8,14-dithia-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.-0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (**21b**)



Sơ đồ 2.30. Tổng hợp [(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether (**21b**)

Sản phẩm (**21b**) dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 26,8%, giá trị R<sub>f</sub> = 0.45 (*n*-hexane/EtOAc 1:3),  $t_{nc}$  = 156 - 158°C. Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3290; 3057; 2916; 2852; 1687; 1099. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm, (J, Hz): 7,60 (br.d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,55 (d.d,  $J$  = 7,5 và  $J$  = 1,0 Hz, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,53 (d.d,  $J$  = 7,5 và  $J$  = 1,5 Hz, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,32 (t.d,  $J$  = 7,5 và  $J$  = 1,5 Hz, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,24 - 7,28 (m, 2H, H<sub>thom</sub>); 7,14 - 7,21 (m, 3H, H<sub>thom</sub>); 7,02 - 7,11 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 5,5 (br.s, 1H, H<sub>piperidone</sub>); 5,30 (br.s, 1H, H<sub>piperidone</sub>); 4,00 (d, 1H,  $J$  = 11,5 Hz, H<sub>piperidone</sub>); 3,48 - 3,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,03 - 3,18 (m, 7H, 3xCH<sub>2</sub> và H<sub>ax</sub><sup>24</sup>); 2,67 (d.d, 1H,  $J$  = 13,5 và  $J$  = 3,0 Hz, H<sub>eq</sub><sup>24</sup>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , ppm: 207,5; 144,1; 143,6; 135,0; 134,2; 133,7; 133,1; 129,7; 128,7; 128,2; 128,0; 127,8; 127,1; 126,9; 68,5; 68,2; 63,3; 47,5; 37,4; 37,3. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 462,1555 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức [C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 462,1556 [M+H]<sup>+</sup>.

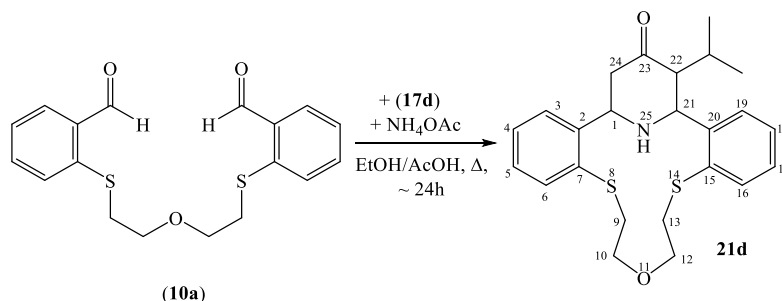
**2.3.3.3. Tổng hợp 22-methyl-8,14-dithia-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.-0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (21c)**



**Sơ đồ 2.31. Tổng hợp [(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether (21c)**

Sản phẩm (21c) dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 30,8 %, giá trị  $R_f = 0,47$  (*n*-hexane/ethylacetate 1:1),  $t_{nc} = 141 - 143^\circ\text{C}$ . Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3298; 3057; 2960; 2920; 2848; 1703; 1114. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CHCl}_3$ , TMS),  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 7,49 – 7,56 (br.m, 4H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,23 – 7,30 (br.m, 4H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 5,01 (br.s, 1H,  $\text{H}_{\text{piperidone}}$ ); 4,86 (br.s, 1H,  $\text{H}_{\text{piperidone}}$ ); 3,52 – 3,56 (br.m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,05 – 3,16 (br.m, 7H, 3x $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{22}$ ); 2,97 (br.m, 1H,  $\text{H}_{\text{ax}}^{24}$ ); 2,83 (br.s, 1H,  $\text{H}_{\text{eq}}^{24}$ ); 0,83 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta$ , ppm, (*J*, Hz): 210,0; 144,2; 134,8; 134,3; 133,5; 133,3; 128,6; 128,0; 127,1; 115,2; 112,4; 101,7; 68,5; 68,4; 50,0; 47,4; 37,3; 20,2; 10,1. Phổ HRMS, ( $\text{ESI}^+$ ),  $m/z$ : 400,1402 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> và 432,1662 [ $\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức  $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ : 400,1399 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> và cho công thức  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}_2]^+$ : 432,1662 [ $\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.

**2.3.3.4. Tổng hợp 22-isopropyl-8,14-dithia-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>2,7</sup>.-0<sup>15,20</sup>]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (21d)**



**Sơ đồ 2.32. Tổng hợp [(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,12-dithia-8-azacrown ether (21d)**

Sản phẩm (21d) dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 30,4 %, giá trị  $R_f = 0,63$  (*n*-hexane/ethylacetate 3:1),  $t_{nc} = 152 - 154^\circ\text{C}$ . Phổ (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3377;

3057; 2972; 2927; 2856; 1697; 1112. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta_{\text{H}}$ , ppm, ( $J$ , Hz): 7,54 (d,  $J= 7,5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,46 – 7,50 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,27 – 7,29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,20 – 7,25 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 5,13 (d,  $J= 10,0$  Hz, 1H, CH); 5,07 (d,  $J= 11,5$  Hz, 1H, CH); 3,52 – 3,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,07 – 3,18 (6H,  $3\times\text{CH}_2$ ); 2,90 (t,  $J= 13,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ax}}^{24}$ ); 2,75 (br.d,  $J = 10,5$  Hz,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}^{22}$ ); 2,47 (d.d,  $J= 14,0$  và  $J= 3,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{eq}}^{24}$ ); 1,68 – 1,73 (m, 1H,  $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,03 (d,  $J= 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 0,83 (d,  $J= 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 209,8; 145,2; 145,1; 144,8; 144,7; 134,7; 134,6; 133,7; 133,5; 128,9; 128,6; 128,3; 128,3; 68,8; 68,6; 60,4; 60,2; 56,9; 48,7; 37,7; 37,6; 26,8; 21,5; 18,8. Phổ HRMS, ( $\text{ESI}^+$ ),  $m/z$ : 428,1690  $[\text{M}+\text{H}]^+$  và 460,1954  $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ . Tính toán cho công thức  $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ : 428,1712  $[\text{M}+\text{H}]^+$  và cho công thức  $[\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{S}_2]^+$ : 460,1975  $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$ .

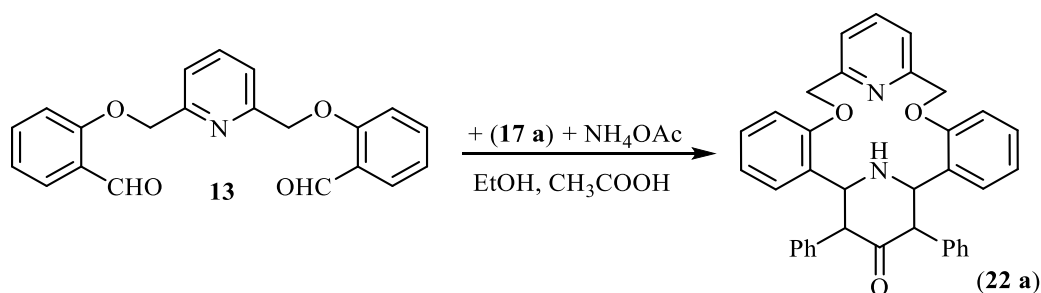
#### 2.3.4. Azacrown ether từ 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (13)

##### *Phương pháp chung tổng hợp các sản phẩm diazacrown ether (22a-f)*

Hỗn hợp gồm 0,25 g (0,72 mmol) podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridin (**13**), và 1,1 mmol dẫn xuất ketone (**17a-f**) [231,0 mg dibenzyl ketone (**17a**), hoặc 147,0 mg methyl benzyl ketone (**17b**), hoặc 80 mg methyl ethyl ketone (**17c**), hoặc 127 mg ethyl acetoacetate (**17d**), hoặc 110,0 mg methyl isobutyl ketone (**17e**), hoặc 95,0 mg *n*-propyl methyl ketone (**17f**)], và 0,56 g (7.2 mmol)  $\text{NH}_4\text{OAc}$  được khuấy đều trong hỗn hợp 20,0 ml EtOH và 1,0 ml  $\text{CH}_3\text{COOH}$  tại  $60^\circ\text{C}$ . Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC, phản ứng kết thúc sau khoảng 11–20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, cất loại bớt dung môi dưới áp suất thấp. Sau đó thêm vào 30 ml nước cất và trung hòa bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Hỗn hợp tiếp tục được chiết với dung môi dichloromethane ( $3\times 10$  ml), dịch chiết được rửa bởi dung dịch NaCl bão hòa và được làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$ . Dung môi DCM được làm bay hơi dưới áp suất thấp và kết tủa thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải *n*-hexane/ethylacetate (1:1) và kết tinh lại từ hệ dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  thu được sản phẩm azacrown ether tinh khiết (**22a-f**).

**2.3.4.1. Tổng hợp 25-oxo-24,26-diphenyl-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]octacos-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen (22a)**

Sản phẩm (**22a**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 45,3%,  $t_{nc} = 238 - 239^{\circ}\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,52$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ , TMS),  $\delta_H$ , ppm, (*J*, Hz): 7,98 (br.s, 1H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,59 (br.s, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 6,64 (br.s, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 6,90 (br.s, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 6,99 – 7,17 (br.m, 14H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ , 2xPh); 5,36 (br.s, 2H,  $\text{H}^{1,24}$ ); 5,15 (br.s, 2H,  $\text{H}^{25,27}$ ); 4,97 (br.s, 1H,  $\text{H}^{28}$ ); 4,46 (br.s, 4H, 2x $\text{H}^{9,16}$ ). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ),  $\delta_C$ , ppm: 157,2; 156,0; 137,6; 131,6; 129,3; 128,4; 127,3; 125,8; 121,1; 120,0; 111,8; 69,6; 69,0; 61,9. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 539,2336 [M+H]<sup>+</sup> và 561,2139 [M+Na]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 539,2329 và  $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}^+$ : 561,2149. Công thức cấu tạo của hợp chất (**22a**) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).



Sơ đồ 2.33. Tổng hợp pyridino[(3,5-diphenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether (**22a**)

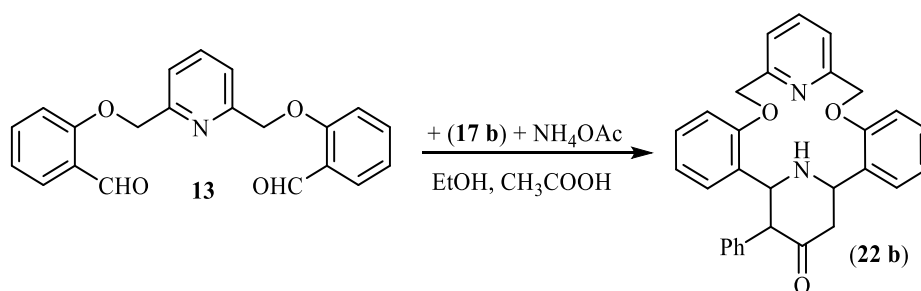
Bảng 2.3. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất (**22a**)

Ký hiệu chất	<b>22a</b> • 2CHCl <sub>3</sub>
Công thức phức của đơn tinh thể	$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2(\text{CHCl}_3)$
Khối lượng phân tử	777,36
Nhiệt độ khảo sát (K)	120°K
Bước sóng	0,71073 Å
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	$P2_1/n$
a, Å	10,9906 (16),
b, Å	19,149 (3),
c, Å	34,090 (5)

Ký hiệu chất	22a • 2CHCl <sub>3</sub>
$\beta$ , deg	96,159 (2)
V, Å <sup>3</sup>	7133,1 (18)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	8
Khối lượng riêng (tính toán)	1,042 g/mm <sup>3</sup>
Hệ số hấp thụ ( $\mu$ , mm <sup>-1</sup> )	0,52
Tổng số tia phản xạ	46553
Số tia phản xạ độc lập	10332
Số tia phản xạ với điều kiện $I > 2\sigma(I)$	8144
Độ sai lệch $R[F^2 > 2s(F^2)]$	0,107
Độ sai lệch $wR(F^2)$	0,253

Kết quả phân tích các thông số về tọa độ nguyên tử C, H; độ dài liên kết [Å], giá trị góc liên kết [°], góc nhị diện của hợp chất (**22a**) được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục 5.1). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

**2.3.4.2. Tổng hợp 25-oxo-24-phenyl-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]octacos-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen (22b)**

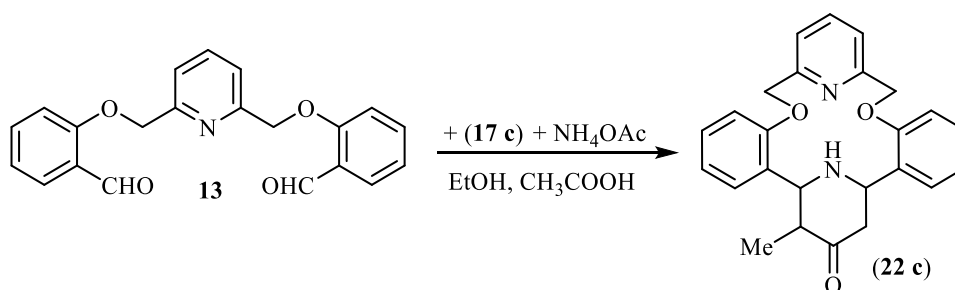


Sơ đồ 2.34. Tổng hợp pyridino[(3-phenyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether (**22b**)

Sản phẩm (**22b**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 40,1 %,  $t_{nc}$  = 211 - 212°C, giá trị  $R_f$  = 0,34 (*n*-hexane:ethylacetat = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3263; 3057; 3028; 2920; 2872; 1710; 1593. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  $\delta_H$ , ppm, (*J*, Hz): 7,78 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>thom</sub>); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>thom</sub>); 6,66 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H<sub>thom</sub>); 6,82 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>thom</sub>);

6,95 – 6,99 (5H, m, 5xH<sub>Ph</sub>); 7,05 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz, H<sub>thom</sub>); 7,12 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz, H<sub>thom</sub>); 7,28 – 7,34 (m, 2H, H<sub>thom</sub>); 5,17 – 5,25 (m, 4H, 2x H<sup>9,16</sup>); 4,34 – 4,37 (br.m, 3H, H<sup>24,25</sup>, H<sub>eq</sub><sup>27</sup>); 3,37 (t, 1H,  $J = 13,0$  Hz, H<sup>1</sup>); 2,68 (dd, 1H,  $J = 14,0$  Hz,  $J^5 = 3,0$  Hz, H<sub>ax</sub><sup>27</sup>); 1,26 (br.s, 1H, H<sup>28</sup>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , ppm: 157,4; 157,1; 156,3; 156,1; 137,2; 136,6; 129,3; 129,1; 128,6; 127,8; 126,4; 121,4; 121,0; 120,9; 120,9; 111,9; 70,3; 69,9; 62,2; 47,5; 40,2; 40,1; 39,9. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 463,2019 [M+H]<sup>+</sup> và 495,2275 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 463,2016 và cho công thức C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 495,2278.

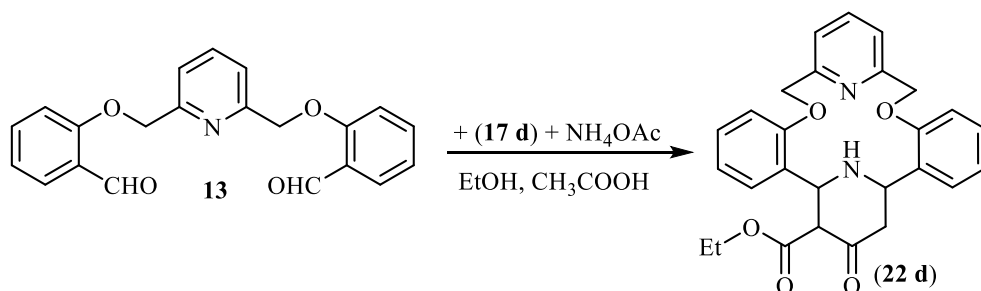
**2.3.4.3. Tổng hợp 25-oxo-24-methyl-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]octacos-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen (22c)**



**Sơ đồ 2.35. Tổng hợp pyridino[(3-methyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether (22c)**

Sản phẩm (22c) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 28.8 %,  $t_{nc} = 217 - 218^\circ\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,61$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ , cm<sup>-1</sup>: 3327; 3296; 3061; 2960; 2922; 2852; 1701; 1589. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm, (J, Hz): 7,76 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz, H<sub>thom</sub>); 7,31 (d, 2H,  $J = 8,0$  Hz, H<sub>thom</sub>); 6,95 – 7,00 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 7,25 – 7,29 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 4,21 (br.s, 1H, H<sup>1</sup>); 3,70 (br.s, 1H, H<sup>24</sup>); 3,09 – 3,28 (br.m, 2H, 2x H<sup>27</sup>); 2,58 (d, 1H,  $J = 13,0$  Hz, H<sup>25</sup>); 1,72 (br.s, 1H, H<sup>28</sup>); 5,16 (s, 2H, 2xH<sup>9</sup>); 5,19 – 5,25 (br.m, 2H, 2x H<sup>16</sup>); 0,83 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz, H<sub>Me</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , ppm: 213,1; 157,3; 156,2; 156,0; 137,2; 129,2; 129,0; 121,4; 120,9; 111,9; 69,9; 65,6; 49,2; 11,0. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 401,1863 [M+H]<sup>+</sup> và 433,2116 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 401,1860 và cho công thức C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 433,2122.

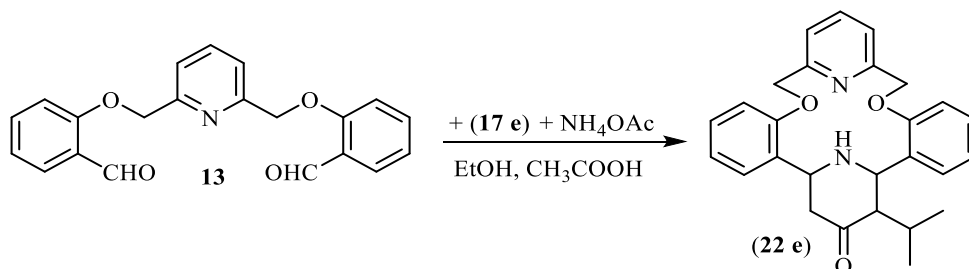
**2.3.4.4. Tổng hợp ethyl 25-oxo-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]-octacos-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen-24-carboxylate (22d)**



**Sơ đồ 2.36. Tổng hợp pyridino( $\gamma$ -piperidino)-4,11-diazacrown ether (22d)**

Sản phẩm (22d) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 32,0 %,  $t_{nc}$  = 198 - 199°C, giá trị  $R_f$  = 0,45 (*n*-hexane:ethylacetate = 2:3). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm: 7,76 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz,  $H_{thom}$ ); 7,30 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz,  $H_{thom}$ ); 7,24 - 7,30 (m, 4H,  $H_{thom}$ ); 6,88 - 6,96 (m, 4H,  $H_{thom}$ ); 5,13 - 5,21 (m, 4H, 2xH<sup>9,16</sup>); 4,40 (br.s, 1H, H<sup>1</sup>); 4,17 (br.s, 1H, H<sup>24</sup>); 3,98 - 4,02 (br.m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,21 (br.s, 1H, H<sup>27</sup>); 2,57 (br.d, 1H,  $J$  = 14,0 Hz, H<sup>25</sup>); 1,03 (t, 3H,  $J$  = 7,0 Hz, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta_C$ , ppm: 204,9; 169,1; 157,6; 157,1; 156,1; 155,9; 137,2; 131,9; 130,7; 129,4; 129,2; 127,4; 121,3; 121,0; 120,9; 120,8; 111,9; 111,9; 89,9; 69,9; 69,8; 62,6; 60,5; 46,8; 13,9. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 459,1920 [M+H]<sup>+</sup> và 491,2183 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 459,1914 và cho công thức C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 491,2277.

**2.3.4.5. Tổng hợp 25-oxo-24-isopropyl-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]-octacos-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen (22e)**

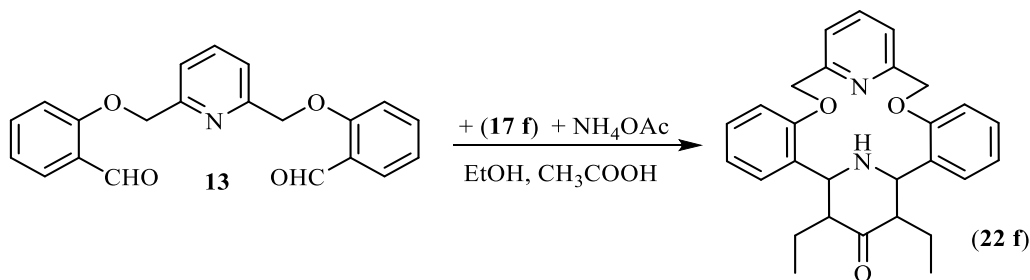


**Sơ đồ 2.37. Tổng hợp pyridino[(3-isopropyl)- $\gamma$ -piperidino]-4,11-diazacrown ether (22e)**

Sản phẩm (22e) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 36,1 %,  $t_{nc}$  = 240 - 241°C, giá trị  $R_f$  = 0,45 (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm: 7,72 (t, 1H,  $J$  = 8,0 Hz,  $H_{thom}$ ); 7,34 (br.s, 2H,  $H_{thom}$ ); 6,91 -

6,97 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 7,18 – 7,43 (m, 4H, H<sub>thom</sub>); 5,09 – 5,22 (br.m, 4H, 2xH<sup>9,16</sup>); 4,21 (br.s, 2H, H<sup>1,24</sup>); 3,03 – 3,21 (br.m, 2H, 2x H<sup>27</sup>); 2,50 (br.d, 1H, *J* = 13,0 Hz, H<sup>25</sup>); 1,75 (br.s, 1H, H<sup>28</sup>); 0,79 (d, 3H, *J* = 7,5 Hz, H<sub>Me</sub>); 0,98 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, H<sub>Me</sub>); 1,75 (br.s, 1H, H-CH<sub>-isopropyl</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 156,3; 156,0; 137,1; 129,1; 121,4; 120,9; 111,8; 69,8; 59,0; 29,7; 26,5; 20,6; 17,5. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 429,2173 [M+H]<sup>+</sup>, 451,2119 [M+Na]<sup>+</sup> và 461,2438 [M+MeOH+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 429,2173, cho công thức C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 451,1992 và cho công thức C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 461,2435

**2.3.4.6. Tổng hợp 25-oxo-24,26-diethyl-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1<sup>10,14</sup>.0<sup>2,7</sup>.0<sup>17,22</sup>]octacosa-2,4,6,10,12,14,17(22),18,20-nonaen (22f)**



Sơ đồ 2.38. Tổng hợp pyridino[(3,5-diethyl)-γ-piperidino]-4,11-diazacrown ether (**22f**)

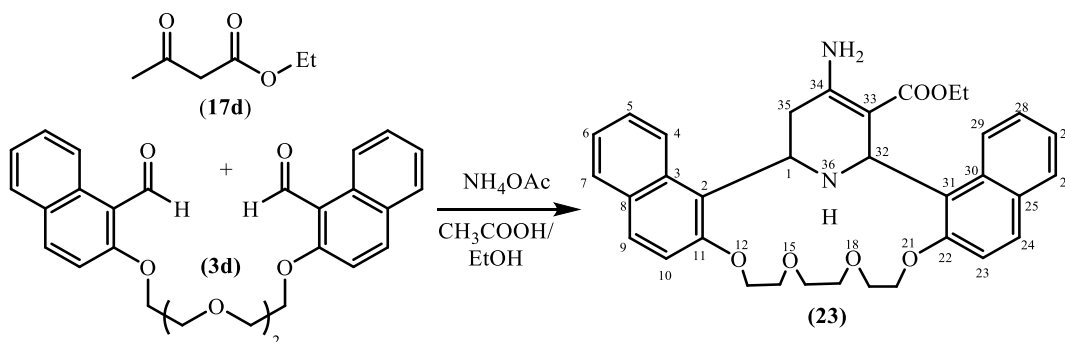
Sản phẩm (**22f**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 26,2 %, *t<sub>nc</sub>* = 219 - 220°C, giá trị R<sub>f</sub> = 0,38 (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS), δ<sub>H</sub>, ppm: 7,78 (br.s, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,32 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H<sub>thom</sub>); 7,20 – 7,29 (br.m, 4H, H<sub>thom</sub>); 6,90 – 7,04 (br.m, 4H, H<sub>thom</sub>); 5,09 – 5,21 (m, 4H, 2x H<sup>9,16</sup>); 3,68 (br.s, 2H, H<sup>1,24</sup>); 3,17 (br.s, 2H, H<sup>25,27</sup>); 1,40 – 1,60 (br.m, 5H, H<sup>28</sup>, 2x-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,65 – 0,80 (m, 6H, 2xH<sub>Me</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>C</sub>, ppm: 211,8; 157,8; 156,2; 137,2; 132,4; 128,9; 121,0; 120,7; 114,4; 111,7; 70,2; 69,9; 57,5; 29,9; 19,4; 11,8. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>), *m/z*: 443,2331 [M+H]<sup>+</sup>. Tính toán cho công thức C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 443,2329.

## 2.4. Tổng hợp azacrown ether mới chứa dị vòng $\gamma$ -aminopiperidine trên cơ sở ngưng tụ bất thường trong điều kiện phản ứng đa tác nhân Petrenko-Kritschenko

### Tổng hợp các azacrown ether có chứa dẫn xuất 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridine

Trong điều kiện phản ứng Petrenko-Kritschenko và với lượng dư lớn tác nhân amoniacetate, xuất phát từ các dẫn xuất acetoacetate, có thể thu được sản phẩm 4-amino-1,2,5,6-tetrahydropyridine thay thế cho sản phẩm piperidin-4-one.

#### 2.4.1. Tổng hợp ethyl 34-amino-12,15,18,21-tetraoxa-36-azahexacyclo-[30.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>22,31</sup>.0<sup>25,30</sup>]hexatriacontane-2,4,6,8,10,22(23),24,26,28,30,33-undecaen-33-carboxylate (23).



#### Sơ đồ 2.39. Tổng hợp [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]-14-azacrown ether (23)

Hỗn hợp phản ứng gồm 200 mg (0,44 mmol, 1,0 equiv) podand (3d), 62,98 mg (0,484 mmol, 1,1 equiv) ethylacetoacetate (17d), 677 mg (8,8 mmol, 20 equiv) ammoniacetate và 13,2 mg acetic acid băng (10,8 ml, 0,5 equiv) đun hồi lưu trong 6 ml ethanol trong khoảng 24 giờ. Sau khi kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng TLC và thấy phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, trung hòa bằng  $\text{K}_2\text{CO}_3$  và được chiết bằng ethylacetate ( $3 \times 10$  ml), rửa dịch chiết bằng nước và làm khô bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Dung môi ethylacetate được làm bay hơi dưới áp suất thấp và kết tủa được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải ethylacetate:n-hexane (2:1). Sau khi kết tinh lại trong methanol và dichloromethane thu được 150 mg sản phẩm (23) dưới dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 60%,  $t_{nc} = 186-188^\circ\text{C}$ .

Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS),  $\delta_{\text{H}}$ , ppm, (J, Hz): 0,80 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J=7,0$  Hz); 2,32 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{eq}}^{35}$ ,  $J=15,0$  Hz và  $J=3,0$  Hz); 2,76 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{ax}}^{35}$ ,  $J=14,0$  Hz,  $J=3,0$  Hz); 3,70 – 3,74 (m, 4H,  $\text{H}^{16,17}$ ); 3,78-3,81 (m, 4H,  $\text{H}^{14,19}$ ); 3,88-3,91 (m, 4H,  $\text{H}^{13,20}$ ); 4,37-4,40 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5,10 (d, 1H,  $\text{H}^{32}$ ,  $J=11,0$  Hz); 5,19 (t, 1H,  $\text{H}^1$ ,  $J=11,0$  Hz); 5,42 (t, 1H, NH,  $J=11,0$  Hz); 7,17 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ,  $J=9,0$  Hz); 7,30-7,34 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ , NH<sub>2</sub>); 7,39-7,43 (2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 7,52-7,54 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ); 8,19 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ,  $J=9,0$  Hz); 8,34 (d, 2H,  $\text{H}_{\text{thom}}$ ,  $J=8,8$  Hz). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , ppm: 13,6 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 47,1 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 56,7 (C35); 58,0 (C1); 60,6 (C32); [62,4; 66,8; 67,0; 69,5; 69,7; 70,0] (6x-O- $\text{CH}_2$ -); 109,8 (C33); [112,6; 112,9; 119,5; 120,9; 122,0; 123,2; 123,4; 123,5; 126,8; 127,4; 128,3; 128,6; 129,3; 129,3; 129,9; 130,6; 131,9; 132,6; 15,4; 154,8] (20x $\text{C}_{\text{naphtho}}$ ); 155,1 (C34), 169,1 (CO). Phổ HRMS ( $\text{ESI}^+$ ),  $m/z$ : 569,2662  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Tính toán cho công thức  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6^+$ ,  $m/z$ : 569,2652. Công thức cấu tạo của hợp chất crown ether (**23**) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).

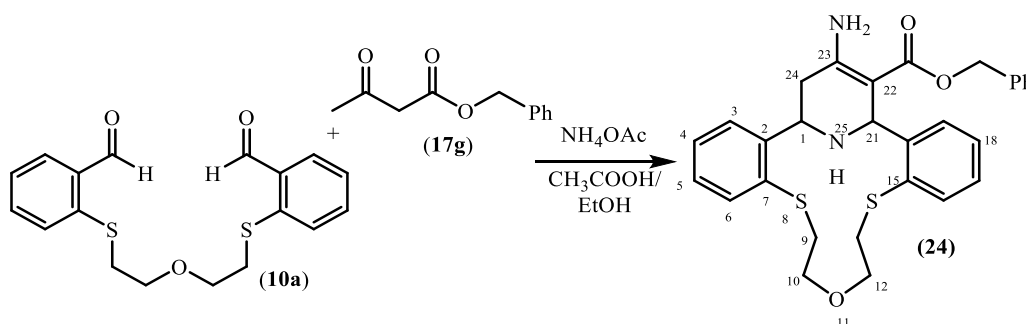
Bảng 2.4. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất (**23**)

Ký hiệu chất	<b>23</b> •2 $\text{CH}_3\text{OH}$ • $\text{H}_2\text{O}$
Công thức phức của đơn tinh thể	$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$
Khối lượng phân tử	618,71
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Bước sóng	0,78790 Å
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	$P2_1/n$
a, Å	12,490 (3)
b, Å	20,595 (4)
c, Å	13,061 (3)
$\alpha$ , deg	90°
$\beta$ , deg	109,90(3)°
$\gamma$ , deg	90°
V, Å <sup>3</sup>	3159,1(14)

Ký hiệu chất	23•2CH <sub>3</sub> OH•H <sub>2</sub> O
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	4
Khối lượng riêng (tính toán)	1,301 g/mm <sup>3</sup>
Hệ số hấp thụ ( $\mu$ , mm <sup>-1</sup> )	0,115
Tổng số tia phản xạ	27774
Số tia phản xạ độc lập	7317
Số tia phản xạ với điều kiện $I > 2\sigma(I)$	6533

Kết quả phân tích cho các thông số về tọa độ nguyên tử C, H; độ dài liên kết [Å], giá trị góc liên kết [°], góc nhị diện của hợp chất (23) được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục 6.1 và bảng phụ lục 6.2). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

#### 2.4.2. Tổng hợp benzyl 23-amino-8,14-dithio-11-oxa-25-azatetracyclo[19.3.1.0<sup>271</sup>.0<sup>15,20</sup>]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18,22-heptaen-22-carboxylate (24)



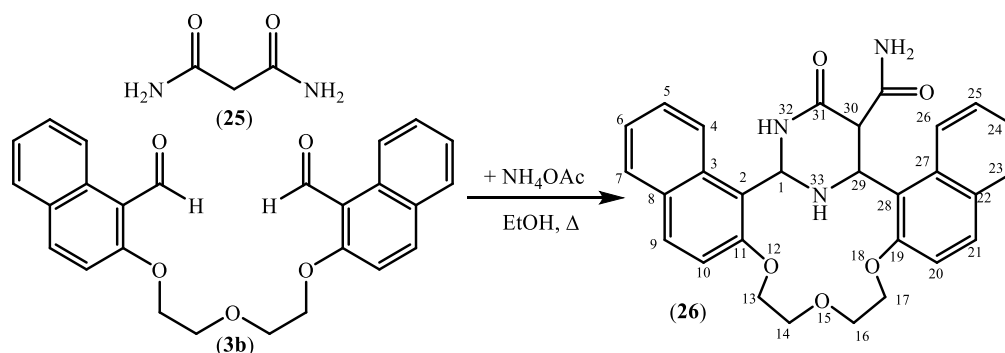
#### Sơ đồ 2.40. Tổng hợp [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]-4,12-dithia-8-azacrown ether (24)

Hỗn hợp phản ứng gồm 0,30 g (0,87 mmol) podand 1,5- bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (10a), 0,17 g (0,87 mmol) benzyl acetoacetate và 0,67 g (8,7 mmol) ammonium acetate được khuấy đều và đun nóng tại nhiệt độ 50<sup>0</sup>C trong 10,0 ml dung môi ethanol với sự có mặt của 0,3 ml acetic acid. Tiến trình phản ứng được kiểm soát bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng và trung hòa bằng dung dịch K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bão hòa. Sau khi trung hòa, hỗn hợp được chiết với dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Dung môi được làm bay hơi

dưới áp suất thấp và kết tủa được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, sau đó kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối. Sản phẩm (**24**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 38,6%, giá trị  $R_f = 0,62$  (*n*-hexane:ethylacetate 1:1),  $t_{nc} = 160 - 162^\circ\text{C}$ .

Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3251, 3197 (NH<sub>2</sub>, NH), 3020, 2929, 2841, 1674 (CO), 1066. Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>, TMS),  $\delta_H$ , ppm, (J, Hz): 7,65 (br.s, 1H, H<sub>thom</sub>); 7,47 (br.d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H<sub>thom</sub>); 7,27 – 7,35 (m, 5H, H<sub>thom</sub>); 7,15 – 7,25 (m, 6H, H<sub>thom</sub>); 6,92 (br.s, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-CO-); 5,86 (br.s, 1H, NH); 5,60 (br.s, 1H, H<sub>piperidine</sub>); 5,04 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H, H<sub>ax</sub><sup>24</sup>); 4,91 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H, H<sub>eq</sub><sup>24</sup>); 4,58 (br.s, 1H, H<sub>piperidine</sub>); 2,60 - 3,69 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>). Phổ <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C$  ppm: 166,7; 154,2; 142,2; 137,3; 133,9; 132,6; 131,6; 129,2; 128,7; 128,0; 127,3; 126,9; 125,9; 119,6; 93,9; 69,4; 67,3; 64,4; 61,0; 53,4; 43,7; 33,9; 33,6; 21,3. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 519,1743 [M+H]<sup>+</sup>, tính toán cho công thức [C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 519,1771 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 2.4.3. Tổng hợp 31-oxo-12,15,18-trioxa-32,33-diazahexacyclo-[27.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>19,28</sup>.0<sup>22,27</sup>]tritriaconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-30-carboxamide (**26**)



#### Sơ đồ 2.41. Tổng hợp [(5-amido)- $\gamma$ -1,3-diazino]-14-azacrown ether (**26**)

Phương pháp tổng hợp thực hiện tương tự quá trình tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether (**18**). Sản phẩm thu được có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H% = 44%,  $t_{nc} = 250 - 251^\circ\text{C}$ , giá trị  $R_f = 0,50$  (*n*-hexane:ethylacetate = 1:1). Phổ IR (KBr),  $\nu(\delta)$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3336; 3298; 3194 (NH, NH<sub>2</sub>); 1680 (CO); 1645 (CO); 1620; 1595; 1465 (Ar); 1132; 1097; 1057 (C–O–C). Phổ <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , ppm ( $J$ , Hz): 3,60 – 3,66 (m, 3H, H<sup>29</sup>, NH<sub>2</sub>); 3,93 – 4,00 (m, 2H, 2xH<sup>14</sup>); 4,09 – 4,16 (m, 2H, 2xH<sup>16</sup>); 4,29 – 4,38 (m, 3H, 2xH<sup>17</sup>, H<sup>30</sup>); 4,42 (br.d, 2H,  $J = 10,5$ , 2xH<sup>13</sup>); 4,59 (br.s, 1H, NH); 5,69 (d, 1H,  $J = 10,5$ Hz, H<sup>1</sup>); 6,75 (br.s, 1H, NH<sup>32</sup>); 7,32 (t, 1H,

$J = 7,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,37 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $H_{\text{thom}}$ ); 7,40 (d, 1H,  $J = 9,0$  Hz,  $H_{\text{thom}}$ ); 7,44 (d, 1H,  $J = 9,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,53 (t, 1H,  $J = 8,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,58 (t, 1H,  $J = 8,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,79 (d, 1H,  $J = 8,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,83 (d, 1H,  $J = 8,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,86 (d, 1H,  $J = 9,0, H_{\text{thom}}$ ); 7,95 (d, 1H,  $J = 9,0, H_{\text{thom}}$ ); 8,30 (d, 1H,  $J = 14,0, H^{26}$ ); 8,32 (d, 1H,  $J = 13,5, H^4$ ). Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , ppm: 57,2; 67,9; 69,0; 69,3; 71,3; 71,7; 72,4; 115,1; 115,4; 119,3; 120,5; 121,6; 123,6; 124,7; 125,4; 125,5; 129,0; 129,5; 130,5; 130,7; 131,4; 131,6; 132,5; 133,5; 134,8; 134,9; 157,1; 158,1; 175,2. Phổ HRMS (ESI<sup>+</sup>),  $m/z$ : 498,2008  $[\text{M}+\text{H}]^+$  và 520,1861  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Tính toán cho công thức  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$ : 498,2023 và cho công thức  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5$ : 520,1843.

## **2.5. Khảo sát hoạt tính sinh học các hợp chất tổng hợp được**

### ***Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư***

***a. Các dòng tế bào được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào được cung cấp từ phòng Sinh học Thực nghiệm – Viện Hoá học các Hợp chất Thiên nhiên, gồm:***

- i. FL (HeLa, *Human cervix carcinoma*): Ung thư tử cung
- ii. MCF7 (*Human breast adenocarcinoma*): Ung thư biểu mô vú
- iii. RD (*Human rhabdomyosarcoma*): Ung thư mô liên kết
- iv. HepG2 (*Hepatocellular carcinoma*): Ung thư gan người
- v. Lu1 (*Human lung adenocarcinoma*): Ung thư phổi người
- vi. Vero cell line: tế bào thường từ thận của khỉ xanh trưởng thành châu Phi.

### ***b. Môi trường nuôi các dòng tế bào ung thư***

- Môi trường MEME (Minineal Essential Medium with Eagle's salts) bổ sung 7-10% huyết thanh bê tươi, 1% dịch kháng sinh PSF (potassium penicillin–streptomycin–fungizone) và 1% NAA (nonessential amino acid). Hoặc môi trường DMEM (Dullbecco's modified Minimum Essential Medium): 10% huyết thanh bê tươi, 1% dịch kháng sinh (PSF), 1% NAA.

- Dịch kháng sinh PSF: 100 đơn vị penixilin/ml, 100  $\mu\text{g}$  streptomycin sunfat/ml, 0,25  $\mu\text{g}$  amphotericin B/ml.

- Đệm PBS (phosphate buffered saline, g/l): NaCl 8; KCl 0,2;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1,15;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0,2; Khử trùng 1 atm trong 30 phút.

### ***c. Phương pháp thực nghiệm xác định hoạt tính gây độc tế bào***

Nuôi tế bào ung thư *in vitro* theo Skehan và cộng sự [73]. Xác định hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư theo phương pháp SRB của Likhivitayawuid và các cộng sự [57] đang được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI). Phương pháp này đã được phòng Sinh học Thực nghiệm thuộc Viện Hoá học các Hợp chất Thiên nhiên (VAST) áp dụng từ năm 1996. Phép xác định gồm hai bước như sau:

*Bước 1: Sàng lọc tìm các mẫu thử có hoạt tính*

*i. Chuẩn bị tế bào*

- Dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, hoạt hóa và duy trì trong các môi trường dinh dưỡng MEME, Eagle hoặc DMEM có bổ sung huyết thanh bê tươi 7-10%.

- Tế bào được nuôi trong các điều kiện tiêu chuẩn (CO<sub>2</sub> 5%; độ ẩm 98%; nhiệt độ 37°C, vô trùng tuyệt đối), tế bào được hoạt hoá trước khi tiến hành thí nghiệm từ 18-24 giờ.

- Dùng dung dịch trypsin versel 0,1% để tách tế bào sau khi đã rửa tế bào bằng đệm PBS. Pha tế bào bằng môi trường sạch, đếm số lượng, tạo huyền dịch tế bào ở nồng độ thí nghiệm ( khoảng 3-5x10<sup>4</sup> tế bào/ml tùy theo từng loại tế bào thử nghiệm).

*ii. Chuẩn bị mẫu thử*

- Hòa tan mẫu thử bằng dung môi DMSO với nồng độ 4 mg/ml đối với chất thô, 2 mg/ml đối với chất tinh.

*iii. Tiến hành thí nghiệm*

- Nhỏ vào các giếng của phiên thí nghiệm theo định lượng sau:

○ Dây đối chứng âm: DMSO 10%

○ Dây đối chứng dương: chất chuẩn có khả năng diệt tế bào, elipitine hoặc colchicine, pha tới nồng độ 0,01 mM trong DMSO.

○ Dây thí nghiệm: mẫu thử + dịch huyền phù tế bào

- Phiên được ủ trong tủ CO<sub>2</sub> ở 37°C trong 3 ngày.

*iv. Kết thúc thí nghiệm và đánh giá kết quả*

Tế bào sau khi ủ 3 ngày được cố định bằng dung dịch TCA lạnh. Rửa, để khô, nhuộm SRB 0,4% trong acetic acid 1% và rửa lại bằng acetic acid 1% để loại màu thừa; để khô, hoà lại bằng dung dịch đệm trisbazo 10M trên máy lắc ngang.

Đọc trên máy ELISA ở bước sóng 495-515 nm.

Chú ý: Luôn phải có phiến đối chứng cho lượng tế bào ở thời điểm bắt đầu thí nghiệm (ngày 0). Phiến đối chứng ngày 0 có chứa dịch huyền phù tế bào trong các giếng, để ủ ấm CO<sub>2</sub> ở 37°C trong 30 phút. Cách cố định và nhuộm như trên.

v. Tính kết quả

- Tính giá trị CS % (% Cell Survival – tỷ lệ sống sót)
- Giá trị CS: là khả năng sống sót của tế bào ở nồng độ ban đầu của mẫu thử, mẫu nào cho giá trị CS ≤ 50% thì được đánh giá là có hoạt tính.

- Giá trị CS(%) được tính theo công thức:

$$CS\% = \left[ \frac{OD(\text{mẫu thử}) - OD(\text{ngày 0})}{OD(DMSO) - OD(\text{ngày 0})} 100\% \right] \pm \delta$$

- Trong đó: OD: mật độ quang      δ: độ lệch tiêu chuẩn

- o σ được tính theo công thức:

$$\delta = \sqrt{\frac{(\sum x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- o Trong đó: x<sub>i</sub> : giá trị OD tại giếng i

- $\bar{x}$ : giá trị OD trung bình

- n: số giếng thử lặp lại

o Các mẫu có biểu hiện hoạt tính (CS<sub>50</sub> ≤ 50% ± σ) sẽ được chọn ra cho thử nghiệm bước 2 để tìm giá trị IC<sub>50</sub>.

Bước 2: Xác định giá trị IC<sub>50</sub>

- Dùng giá trị CS% của 10 nồng độ, dựa vào chương trình Table curve theo thang giá trị logarit của đường cong phát triển tế bào và nồng độ chất thử để tính giá trị IC<sub>50</sub>.

Công thức:  $\frac{1}{y} = a + b \ln X$

- o Trong đó: y: nồng độ chất thử

- X: Giá trị CS (%)

- Các mẫu thô có giá trị IC<sub>50</sub> ≤ 20 μg/ml được coi là có hoạt tính.

**d. Kết quả khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất tổng hợp được**

*Bảng 2.5. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư*

Số	Hợp chất	(µg/ml)	Tỷ lệ sống sót của các dòng tế bào ung thư (%)						Kết luận
			Cell survival (%)						
			HepG2	Lu-1	RD	MCF-7	HeLa (FL)	Vero	
0	DMSO		100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	
0	Chất chuẩn	5	1,57±1,03	2,32±0,95	1,56±0,63	3,26±1,11	3,42±1,63	32,07±1,23	
1.	<b>10a</b>	20	<b>11,7±1,00</b>	53,82±2,15	<b>0,0±0,0</b>	<b>4,36±2,66</b>	N/A	N/A	<b>Dương tính với HepG2, RD và MCF-7</b>
2.	<b>10b</b>	10	<b>3,42±0,90</b>	<b>48,25±0,91</b>	<b>13,54±1,67</b>	<b>17,50±0,43</b>	N/A	74,26±1,41	<b>Dương tính với HepG2, RD và MCF-7</b>
3.	<b>18a</b>	10	8,09±2,42	N/A	94,57±1,00	92,46±2,48	N/A	N/A	Âm tính
4.	<b>18c</b>	10	62,45±2,73	N/A	56,01±1,46	79,42±0,25	N/A	N/A	Âm tính
5.	<b>18d</b>	10	68,65±1,34	N/A	98,97±1,22	99,77±0,05	N/A	N/A	Âm tính
6.	<b>18e</b>	10	98,82±0,95	98,47±0,67	99,45±0,48	94,95±1,15	N/A	N/A	Âm tính
7.	<b>18f</b>	10	<b>49,78±1,07</b>	<b>30,41±2,38</b>	<b>30,22±0,79</b>	<b>15,47±1,62</b>	N/A	N/A	<b>Dương tính với HepG2, Lu-1, RD, MCF-7</b>
8.	<b>19a</b>	10	96,97±1,68	98,36±0,52	85,07±1,91	99,45±0,12	N/A	99,13±0,85	Âm tính
9.	<b>19b</b>	10	81,58±2,76	97,63±0,88	90,33±3,02	98,85±0,52	N/A	88,23±2,52	Âm tính
10.	<b>19c</b>	10	88,47±1,67	96,42±2,51	92,79±2,55	98,72±0,36	N/A	74,67±0,95	Âm tính
11.	<b>19d</b>	10	<b>0,60±0,33</b>	<b>0,0±0,0</b>	<b>0,0±0,0</b>	<b>15,39±1,52</b>	N/A	63,87±1,02	<b>Dương tính với HepG2, Lu-1, RD, MCF-7</b>

№	Hợp chất	(µg/ml)	Tỷ lệ sống sót của các dòng tế bào ung thư (%)						Kết luận
			Cell survival (%)						
			HepG2	Lu-1	RD	MCF-7	HeLa (FL)	Vero	
12.	<b>19e</b>	10	99,24±0,44	98,95±1,03	95,57±2,17	99,07±0,59	N/A	99,88±0,12	Âm tính
13.	<b>19f</b>	10	95,55±1,84	99,95±0,05	97,01±1,37	98,87±0,80	N/A	87,28±2,41	Âm tính
14.	<b>20a</b>	5	97,65±2,21	98,16±0,39	96,33±1,41	99,30±0,87	99,14±0,72	93,56±1,98	Âm tính
15.	<b>20b</b>	5	98,06±1,28	97,92±1,55	99,02±0,67	96,14±1,62	97,56±1,70	85,34±2,32	Âm tính
16.	<b>20c</b>	10	92,48±1,34	86,96±1,29	99,19±0,51	99,35±0,57	N/A	N/A	Âm tính
17.	<b>20d</b>	5	<b>31,29±2,09</b>	<b>48,61±1,65</b>	99,22±0,34	84,12±2,27	97,33±0,91	95,79±1,57	<b>Dương tính với các dòng HepG2 và Lu-1</b>
18.	<b>20e</b>	5	99,12±0,57	96,89±2,51	98,39±1,12	98,77±1,60	99,60±0,14	92,98±2,08	Âm tính
19.	<b>20f</b>	10	99,02±0,31	99,84±0,09	98,93±1,03	98,77±1,46	N/A	N/A	Âm tính
20.	<b>21a</b>	10	99,49±1,17	95,43±2,29	99,24±1,62	83,42±2,29	N/A	52,76±1,36	Âm tính
21.	<b>21b</b>	20	93,62±1,77	77,07±1,69	65,71±0,82	96,15±1,52	N/A	N/A	Âm tính
22.	<b>21c</b>	20	98,43±0,66	91,13±1,63	92,86±1,35	89,23±1,56	N/A	99,75±0,22	Âm tính
23.	<b>21d</b>	10	<b>49,61±2,30</b>	63,89±1,08	67,35±3,00	<b>49,69±1,51</b>	N/A	<b>39,89±1,16</b>	<b>Dương tính với HepG2, MCF-7 và Vero</b>
24.	<b>22a</b>	10	96,90±1,05	87,25±0,71	92,45±2,13	84,07±2,01	N/A	82,08±2,71	Âm tính
25.	<b>22b</b>	10	97,25±2,66	99,65±0,34	98,62±1,24	93,37±1,77	N/A	95,37±0,35	Âm tính
26.	<b>24</b>	10	98,57±0,74	97,59±0,72	97,95±2,10	92,32±1,66	N/A	57,03±1,53	Âm tính

Bảng 2.6. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào theo chỉ số IC<sub>50</sub>

№	Mẫu	Dòng tế bào, Giá trị IC <sub>50</sub>								
		HepG2		Lu-1		RD		MCF-7		Vero
		µg/ml	µM	µg/ml	µM	µg/ml	µM	µg/ml	µM	µg/ml
0	Chất chứng	0,28		0,49		0,23		0,47		
1.	10a	2,16	5,97	N/A	-	0,76	2,10	4,43	12,23	N/A
2.	10b	3,99	10,23	8,28	21,23	4,48	11,49	6,37	16,33	N/A
3.	18f	9,92	19,5	4,85	9,5	6,25	12,8	3,82	7,5	N/A
4.	22d	6,36	13,88	2,93	6,40	2,09	4,56	5,89	12,86	N/A
5.	20d	4,32	7,47	4,64	8,03	N/A	-	N/A	-	N/A
6.	21d	9,87	23,11	-	-	-	-	9,92	23,23	9,62

**Khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định**

**a. Phương pháp khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định**

Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được tiến hành để đánh giá hoạt tính kháng sinh của các mẫu chiết được thực hiện trên phiến vi lượng 96 giếng (96-well microtiter plate) theo phương pháp hiện đại của Vander Bergher và Vlietlinck (1991) [86], và McKane và Kandel (1996) [61].

**b. Các chủng vi sinh vật kiểm định**

- + Vi khuẩn Gr (-): - *Escherichia coli* (ATCC 25922)  
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145)
- + Vi khuẩn Gr (+): - *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* (ATCC 6633)  
- *Staphylococcus aureus subsp. aureus* (ATCC 25923)
- + Nấm sợi: - *Aspergillus niger* (ATCC 6275)  
- *Fusarium oxysporum* (ATCC 7601)
- + Nấm men: - *Candida albicans* (ATCC 10231)  
- *Saccharomyces cerevisiae* (VTCC-Y-62)

**c. Đối chứng dương tính**

- + Streptomycin cho vi khuẩn Gr (+)
- + Tetracyclin cho vi khuẩn Gr (-)
- + Nystatin hoặc Amphotericin B cho nấm sợi và nấm men.

Kháng sinh pha trong DMSO 100% với nồng độ thích hợp.

**d. Đối chứng âm tính**

Vi sinh vật kiểm định không trộn kháng sinh và chất thử.

+ Môi trường duy trì và bảo tồn giống: Saboraud Dextrose Broth (SDB-Sigma) cho nấm men và nấm mốc. Trypcase Soya Broth (TSB-Sigma) cho vi khuẩn.

+ Môi trường thí nghiệm: Eugon Broth (Difco, Mỹ) cho vi khuẩn, Mycophil (Difco, Mỹ) cho nấm.

**e. Tiến hành thí nghiệm**

+ Các chủng kiểm định được hoạt hóa và pha loãng theo tiêu chuẩn McFarland 0,5 rồi tiến hành thí nghiệm.

+ Các phiên thí nghiệm trong tủ ấm 37°C/24 giờ cho vi khuẩn và 30°C/48 giờ đối với nấm sợi và nấm men.

**f. Tính kết quả**

+ *Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC-Minimum Inhibitory Concentration) của mẫu:* Các mẫu được pha loãng theo các thang nồng độ thấp dần, để tính nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là nồng độ mà ở đó vi sinh vật bị ức chế gần như hoàn toàn.

**g. Kết quả thử vi sinh vật**

*Bảng 2.7. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định theo chỉ số nồng độ MIC*

ST T	Ký hiệu mẫu	Nồng độ đầu của mẫu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, $\mu\text{g/ml}$ )								Nhận xét
			Vi khuẩn Gr(-)		Vi khuẩn Gr(+)		Nấm mốc		Nấm men		
			<i>E.coli</i>	<i>P. Aeru- ginosa</i>	<i>B. subtillis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>	<i>F. Oxy- sporum</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>	
1	15a	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
2	15b	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
3	16a	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
4	16b	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
5	16c	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
6	18a	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
7	18b	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
8	<b>18c</b>	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	<b>Dương tính với một chủng VSV</b>
9	<b>18d</b>	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	
10	18e	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
11	18f	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
12	22a	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
13	<b>22b</b>	100	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	<b>Dương tính với hai chủng VSV</b>
14	<b>22c</b>	100	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	
15	22d	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
16	22e	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính
17	22f	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Âm tính

Các thử nghiệm hoạt tính sinh học *in vitro* các dẫn xuất trong luận án được thực hiện tại phòng thí nghiệm Sinh học

Thực nghiệm - Viện Hóa học các Hợp chất Thiên nhiên- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

### CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Nội dung nghiên cứu của luận án tập trung vào xây dựng chiến lược tổng hợp các hợp chất diazacrown ether mới trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko, nghiên cứu khẳng định cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được bằng các phương pháp hóa lý hiện đại và khảo sát đánh giá hoạt tính sinh học của một số hợp chất mới thu được.

Xuất phát từ nội dung nghiên cứu, luận án đề ra các nhiệm vụ chính:

a. Tổng hợp các dẫn xuất podand làm tiền chất cho các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân: 1,5-*bis*(2-formylphenoxy)-3-oxapentane; 1,5-*bis*(1-naphthaloxy)-3-oxapentane; podand 1,8-*bis*(1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane; *N,N-bis*(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine; *N,N-bis*(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine, 1,5-*bis*(2-formylphenthio)-3-oxapentane, 1,8-*bis*(2-formylphenthio)-3,5-dioxaoctane; 2,6-*bis*[(2-formylphenyl)-oxymethyl]pyridine.

b. Tổng hợp các chất ngưng tụ croton có chứa cấu trúc nhóm *E*-chalcone.

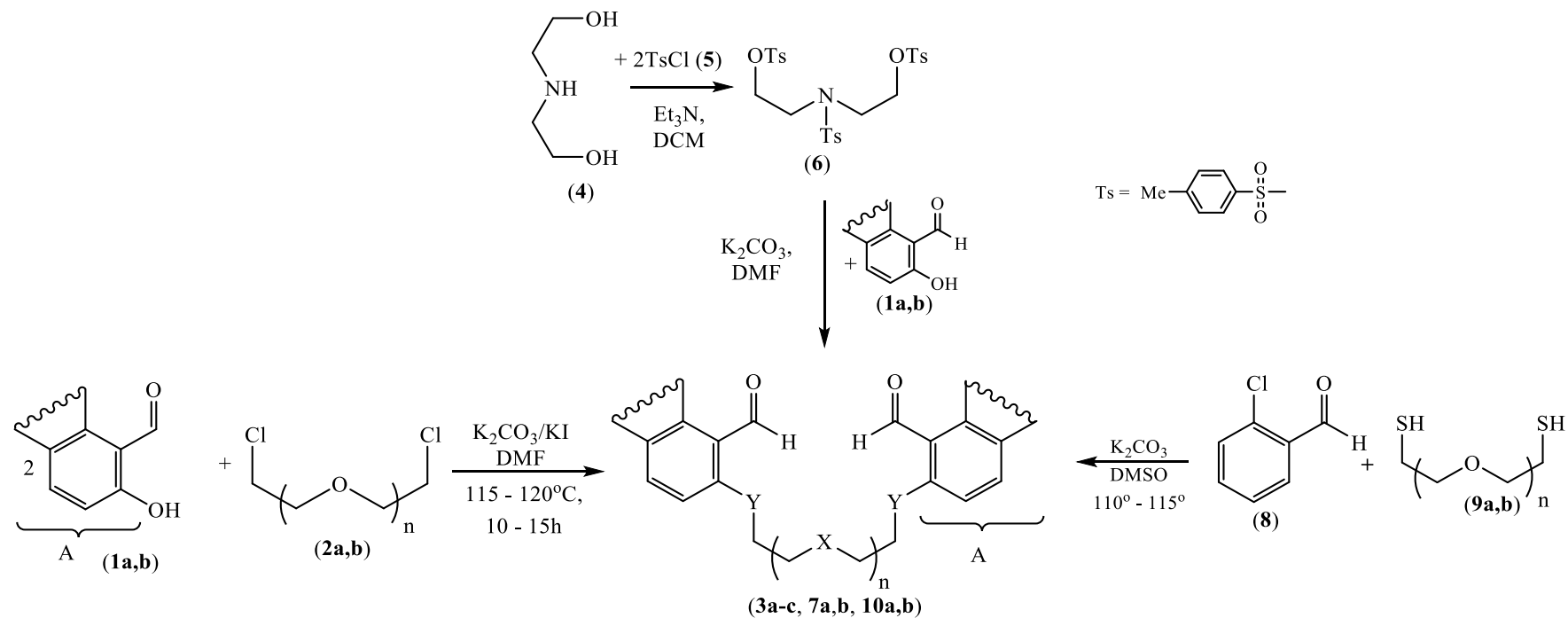
c. Áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko, tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether có chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone hoặc vòng diazine hoặc hợp chất diazacrown ether có chứa đồng thời dị vòng  $\gamma$ -piperidone và pyridine.

d. Xác định và nghiên cứu cấu trúc một số sản phẩm chuyển hóa đặc biệt trong điều kiện phản ứng tổng hợp các azacrown ether.

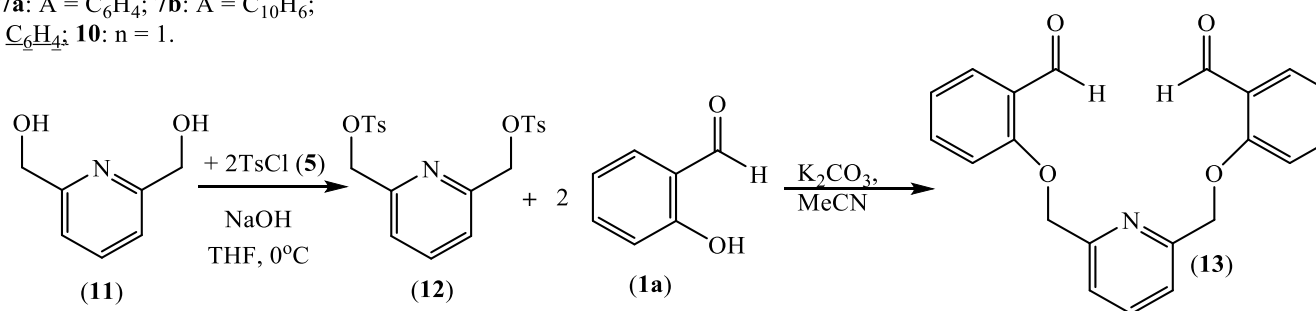
e. Xác định cấu trúc các sản phẩm tạo thành bằng các phương pháp hóa lý hiện đại: IR, NMR, HPLC-MS, đặc biệt bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).

f. Khảo sát hoạt tính sinh học của một số sản phẩm thu được: đánh giá hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn, ... và hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư và tế bào thường.

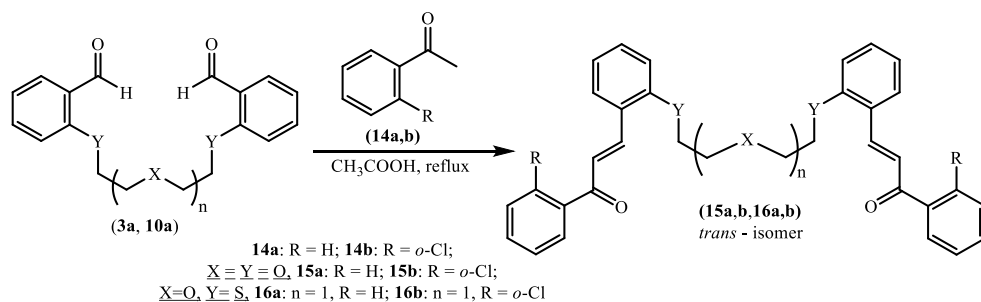
Chiến lược nghiên cứu tổng hợp các hợp chất podand, sản phẩm ngưng tụ croton và các hợp chất azacrown ether mới được thể hiện qua các sơ đồ sau.



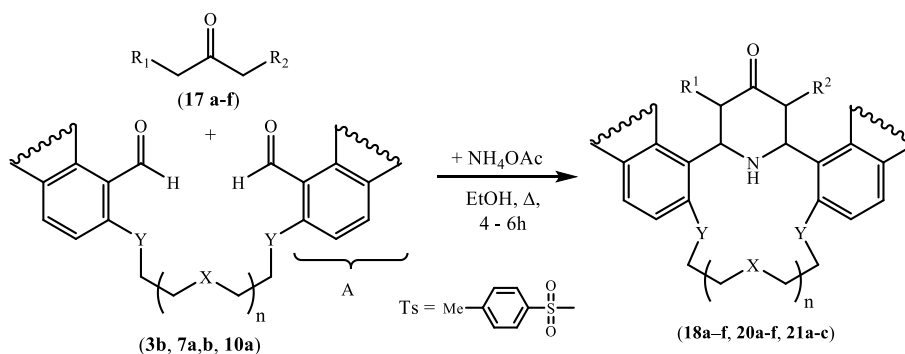
**1a:** A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **1b:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>; **2a,9a,10a:** n = 1; **2b,9b,10b:** n = 2;  
X=Y=O: **3a:** A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, n = 1; **3b:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>, n = 1; **3c:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>, n = 2;  
X = N-Ts, Y = O: **7a:** A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **7b:** A = C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>;  
X = O, Y = S, A = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>: **10:** n = 1.



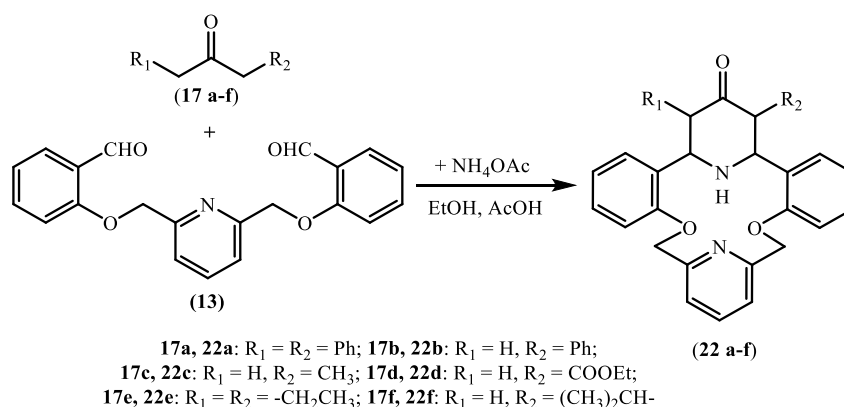
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các tiền chất podand chứa hai nhóm aldehyde



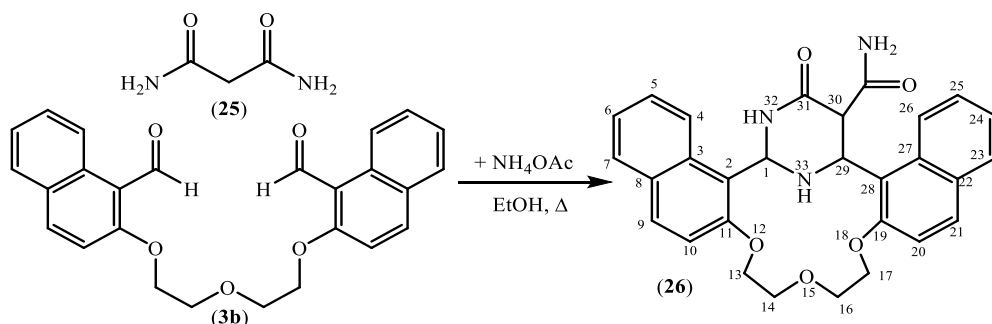
Sơ đồ 3.2. Phản ứng ngưng tụ croton các hợp chất podand (**3,10**) – tổng hợp các dẫn xuất (**15,16**) chứa nhóm E-chalcone



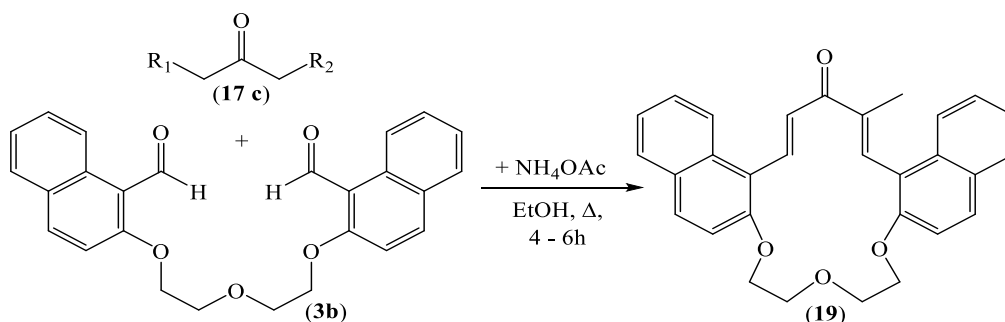
Sơ đồ 3.3. Chiến lược tổng quát tổng hợp các γ-piperidinoazacrown ether



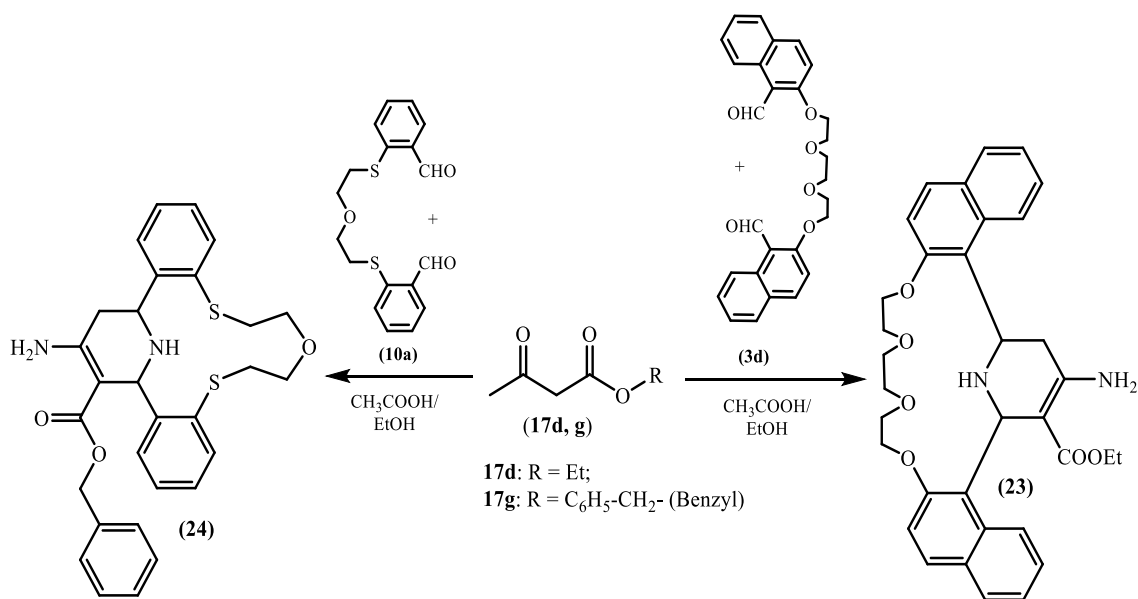
Sơ đồ 3.4. Chiến lược tổng quát tổng hợp (pyridino)-γ-piperidinoazacrown ether



Sơ đồ 3.5. Chiến lược tổng hợp [(5-amido)-γ-1,3-diazino]-14-azacrown ether



Sơ đồ 3.6. Crown ether chứa nhóm dienone (19) – sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp azacrown ether theo Petrenko-Kritschenko

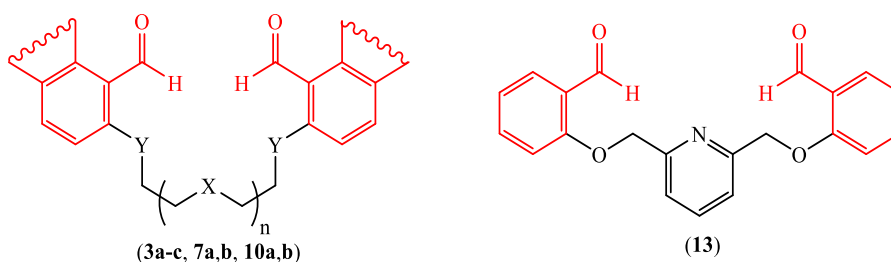


Sơ đồ 3.7. Tổng hợp các dẫn xuất [(4-amino)-1,2,5,6-tetrahydropyridino]azacrown ether (23,24)

### 3.1. Tổng hợp các dẫn xuất podand chứa hai nhóm aldehyde

Các tiền chất podand, cho các phản ứng ngưng tụ croton và phản ứng ngưng tụ đa tác nhân, được tổng hợp trong luận án đều có đặc điểm chung là các nhóm thế

đầu và cuối mạch podand đều có chứa nhóm chức arylaldehyde, và trong luận án được gọi chung là các hợp chất podand dialdehyde (hình 3.1).



Hình 3.1. Các tiền chất podand với hai nhóm chức arylaldehyde

Với đặc trưng có chứa các nhóm aldehyde tương đối hoạt động về mặt hóa học, nên các hợp chất dialdehyde (**3,7,10** và **11**) là đối tượng nghiên cứu của các phản ứng ngưng tụ trên cơ sở nhóm arylaldehyde này.

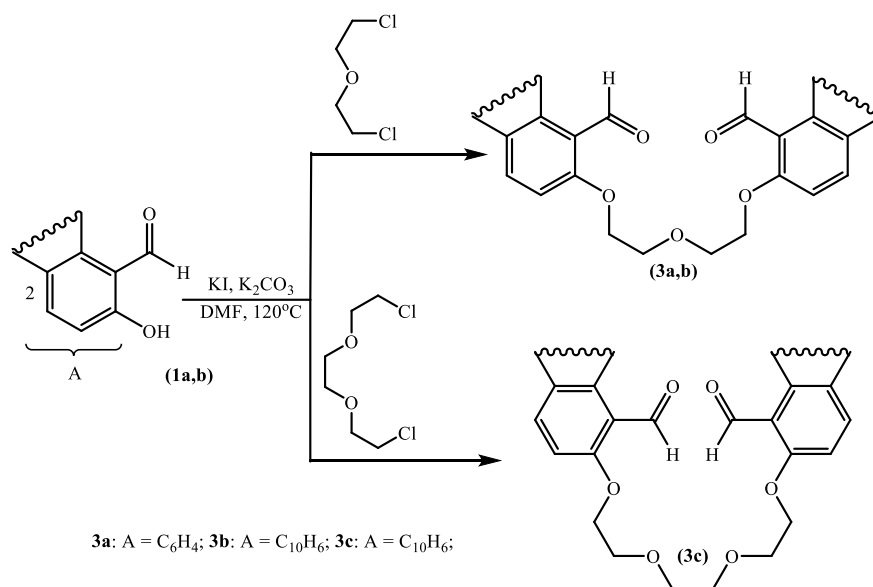
### 3.1.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (**3a**), podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (**3b**) và podand 1,8-bis(1-naphthaloxy)-3,6-dioxaoctane (**3c**)

Các hợp chất podand với mạch polyether (**3**) được tổng hợp từ các tiền chất 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**) hoặc 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**1b**) khi ngưng tụ với dichlorodiethyl ether (**2a**) hoặc 1,8-dichloro-3,6-dioxaoctane (**2b**) trong môi trường kiềm mạnh với sự có mặt của muối KI theo sơ đồ 3.8.

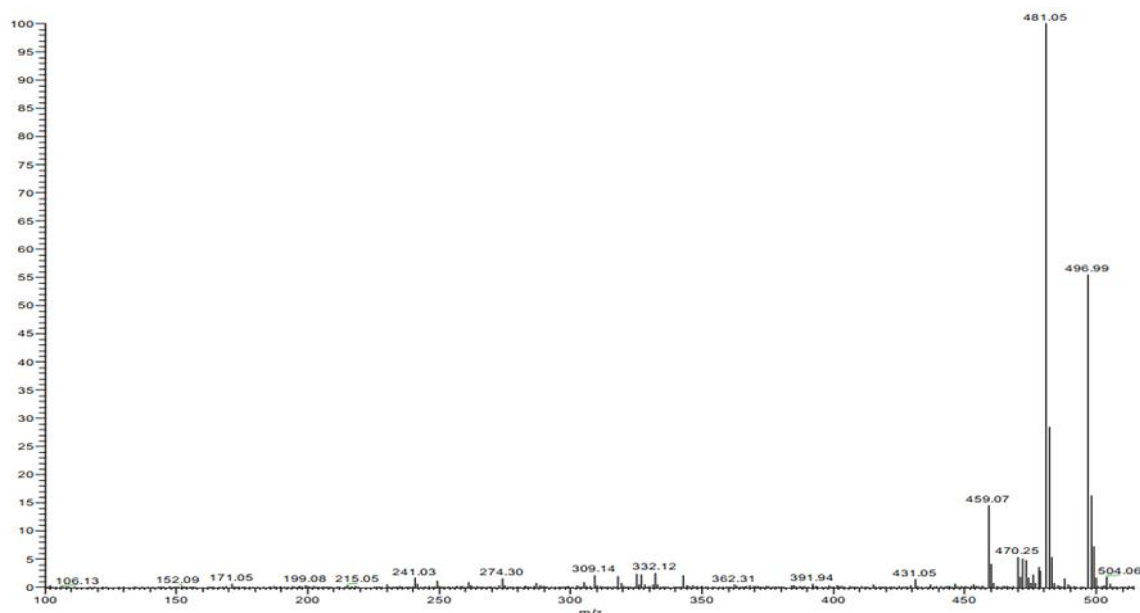
Phản ứng được thực hiện trong dung môi DMF khan tại nhiệt độ khoảng 120°C với sự có mặt đồng thời các tác nhân KI và K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> khan. Sau khoảng 13 giờ, hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu vàng chanh sang màu đỏ nâu, khi đó phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và đổ vào bình chứa 800 ml nước đá (nhiệt độ khoảng 0 – 4°C) sẽ thu được kết tủa màu đỏ nâu. Lọc rửa kết tủa trên phễu lọc Büchner và kết tinh lại từ ethylacetate thu được các sản phẩm podand với hiệu suất đạt được lần lượt là H% = 53% (podand **3a**), H% = 75% (podand **3b**) và H% = 82% (podand **3c**).

Khảo sát điều kiện tối ưu, xác định được rằng sự có mặt của nước sẽ làm giảm hiệu suất tạo thành sản phẩm podand của phản ứng, đồng thời sản phẩm tạo thành dưới dạng dầu, khó phân lập. Nếu nhiệt độ phản ứng dưới 100°C thì phản ứng

sẽ không xảy ra hoặc hiệu suất rất thấp. Cấu tạo của các hợp chất (**3a-c**) được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và HRMS. Trong đó hợp chất (**3a**) tương đồng với các thông số tại các tài liệu tham khảo [51,52].



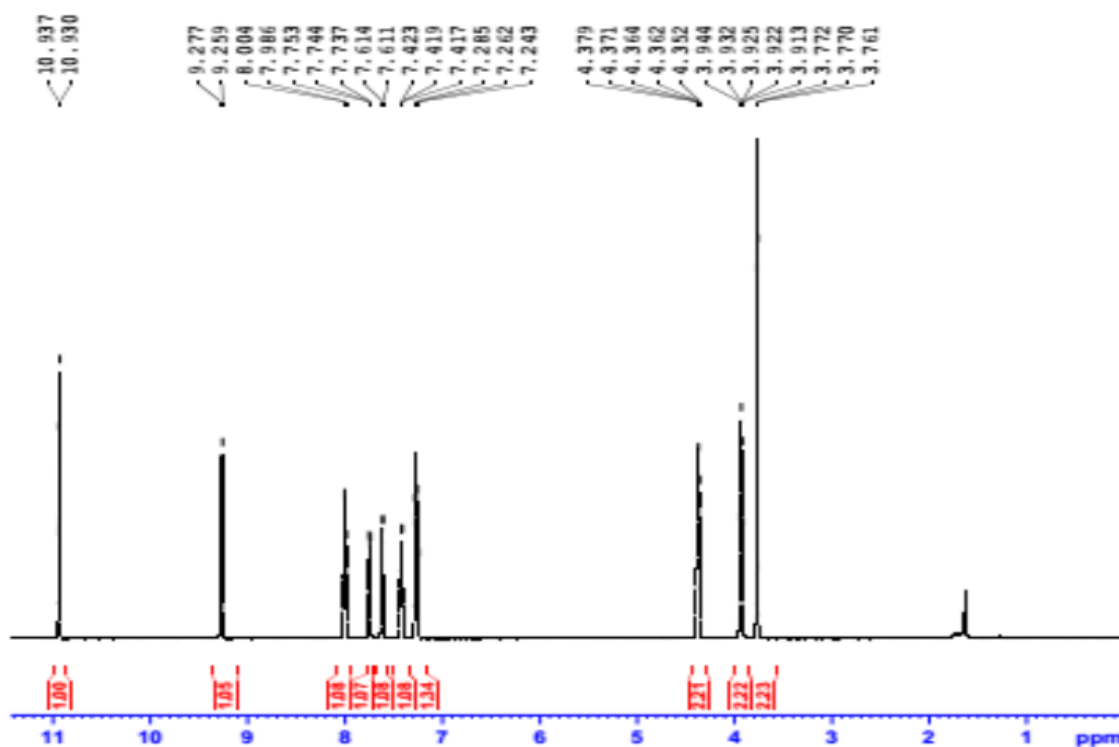
Sơ đồ 3.8. Tổng hợp các podand (**3a-c**)



Hình 3.2. Phổ khối lượng của hợp chất (**3c**)

Trên phổ hồng ngoại các hợp chất (**3b**) và (**3c**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm carbonyl (CO) với cường độ mạnh lần lượt tương ứng tại 1663 và 1665  $\text{cm}^{-1}$ . Phổ khối lượng ( $\text{ESI}^+$ ) của hợp chất (**3b**) cho

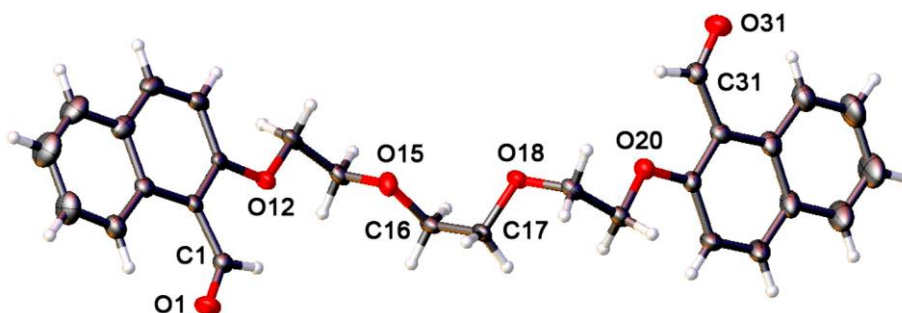
giá trị  $[M+H]^+ = 415,22$  tương ứng với công thức phân tử của **(3b)** là  $C_{26}H_{22}O_5$ . Trong khi đó phổ khối lượng (ESI<sup>+</sup>) của hợp chất **(3c)** cho các tín hiệu ion giả phân tử lần lượt  $[M+H]^+ = 459,07$  (ứng với công thức  $C_{28}H_{27}O_6^+$ ),  $[M+Na]^+ = 481,05$  (ứng với công thức  $C_{28}H_{26}O_6Na^+$  với cường độ 100%) và giá trị  $[M+K]^+ = 496,99$  (ứng với công thức  $C_{28}H_{26}O_6K^+$ ) (hình 3.2).



Hình 3.3. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **(3c)**

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân các hợp chất **(3b)** và **(3c)** dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của hai proton thuộc hai nhóm aldehyde (CHO) dưới dạng singlet lần lượt tại  $\delta = 10,85$  ppm và  $\delta = 10,93$  ppm tương ứng. Đối với hợp chất **(3b)**, tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm methylene ( $-CH_2-$ ) lần lượt tại 3,93 – 3,94 ppm và 4,33 – 4,35 ppm dưới dạng hai tín hiệu multiplet (mỗi tín hiệu tương ứng với 4H). Đối với hợp chất **(3c)** khi mạch polyether được kéo dài thêm 2 nhóm methylene, thì các  $H_{\text{methylene}}$  của mạch  $Ar-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-Ar$  cho ba cụm tín hiệu cộng hưởng dưới dạng multiplet tại 3,76 – 3,77 (m, 4H,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ) và 3,91 – 3,94 [m, 4H,  $2x(-CH_2-\underline{CH_2}-O-CH_2-)$ ] và 4,35 – 4,37 [m, 4H,  $2x(-\underline{CH_2}-O-C_6H_4-)$ ] (hình 3.3).

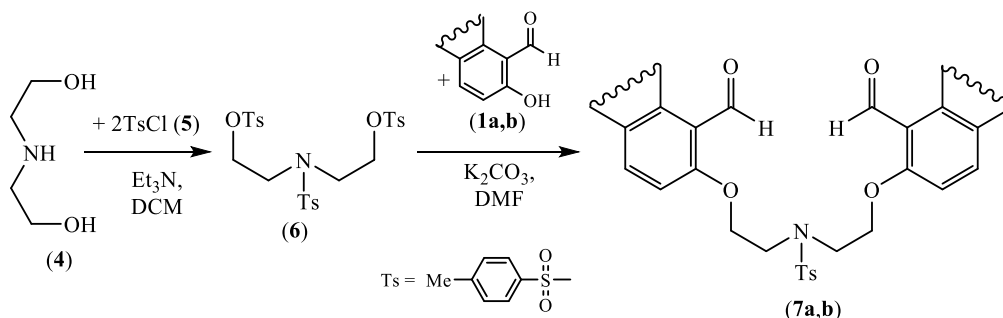
Bên cạnh đó, cấu tạo của hợp chất (**3c**) cũng được chứng minh bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (hình 3.4).



Hình 3.4. Cấu trúc phân tử của podand (**3c**)

### 3.1.2. Tổng hợp podand *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (**7a**) và podand *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (**7b**)

Với mục tiêu tổng hợp các hợp chất podand, trong đó nguyên tử nitơ (N) sẽ thay thế nguyên tử oxy trung tâm của chuỗi polyether, chúng tôi đã phát triển định hướng tổng hợp theo sơ đồ sau.

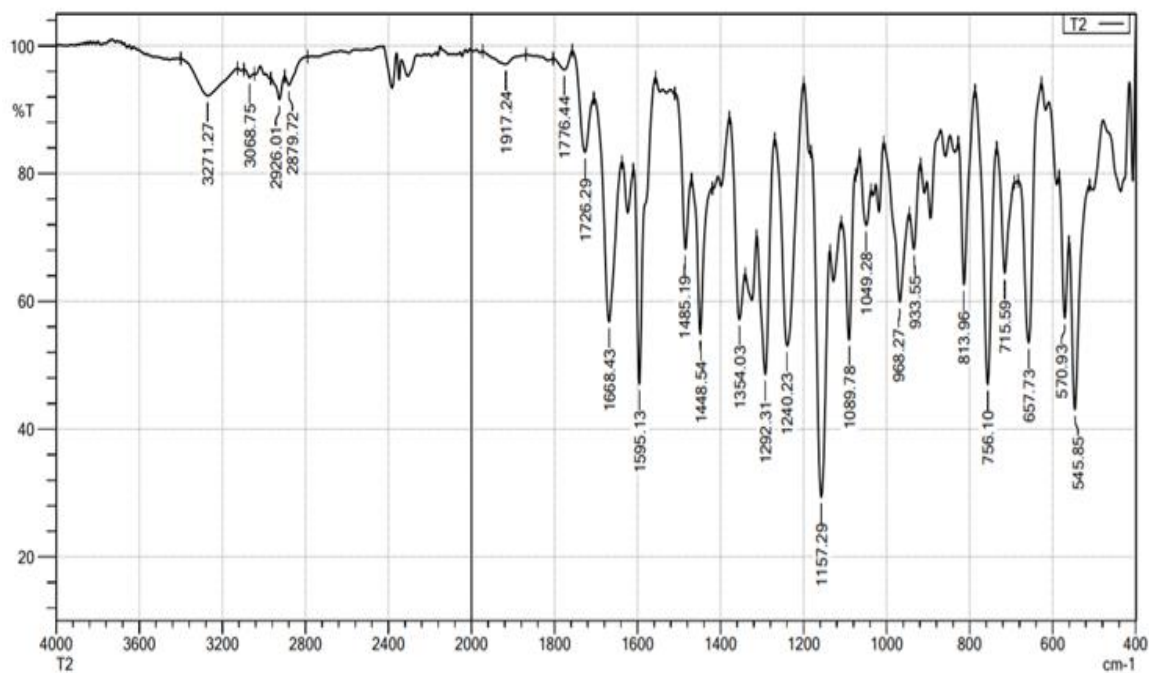


Sơ đồ 3.9. Định hướng tổng hợp các podand (**7a,b**)

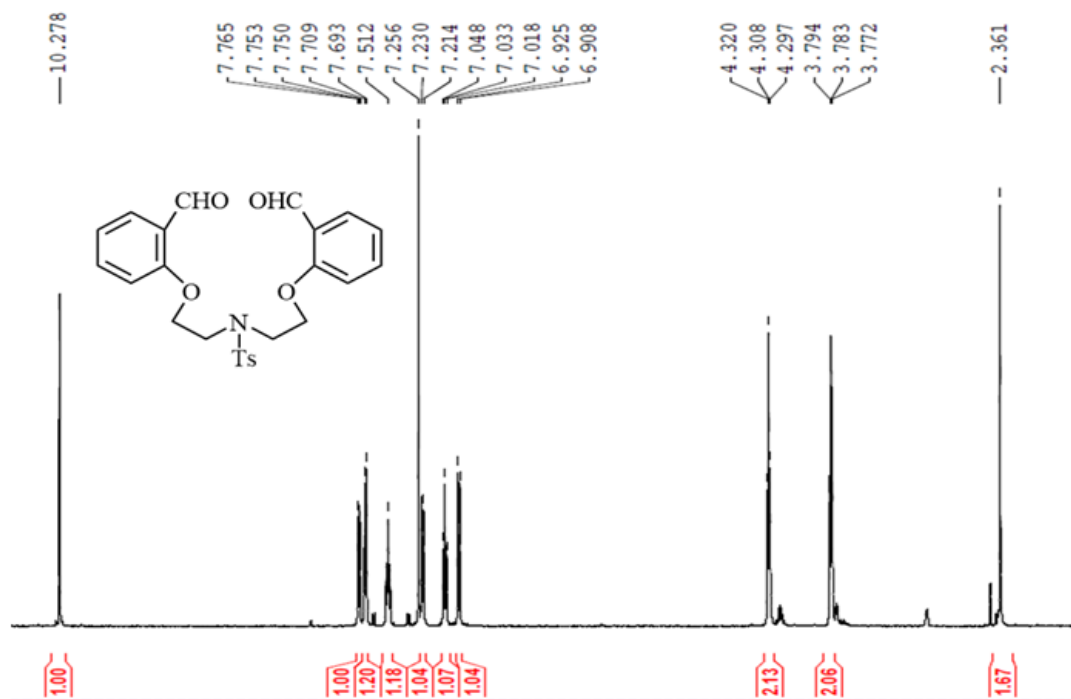
Các podand (**7**) được tổng hợp qua hai giai đoạn dựa trên tài liệu tham khảo [94,95]. Xuất phát từ tác nhân diethanolamine (**4**), sau khi tương tác với 4-toluenesulfonyl chloride (**5**) trong dung môi DCM với sự có mặt của triethylamine sẽ thu được sản phẩm trung gian *N,N*-bis(2-tosyloxyethyl)-*N*-tosylamine (**6**). Tiếp theo từ sản phẩm trung gian (**6**) khi tương tác với 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**), hoặc 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**1b**) trong môi trường kiềm (hệ  $K_2CO_3/DMF$ ) chúng ta thu được các podand *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (**7a**) và *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (**7b**) tương ứng (sơ đồ 3.9).

Công thức cấu tạo của các hợp chất (**7a,b**) được chứng minh bằng các phương pháp IR, NMR và MS. Cụ thể, trên phổ hồng ngoại hợp chất (**7a**) dễ dàng

nhận thấy đặc trưng rõ nét của dao động hóa trị của nhóm CO tại  $1668\text{ cm}^{-1}$ .



Hình 3.5. Phổ hồng ngoại hợp chất (7a)

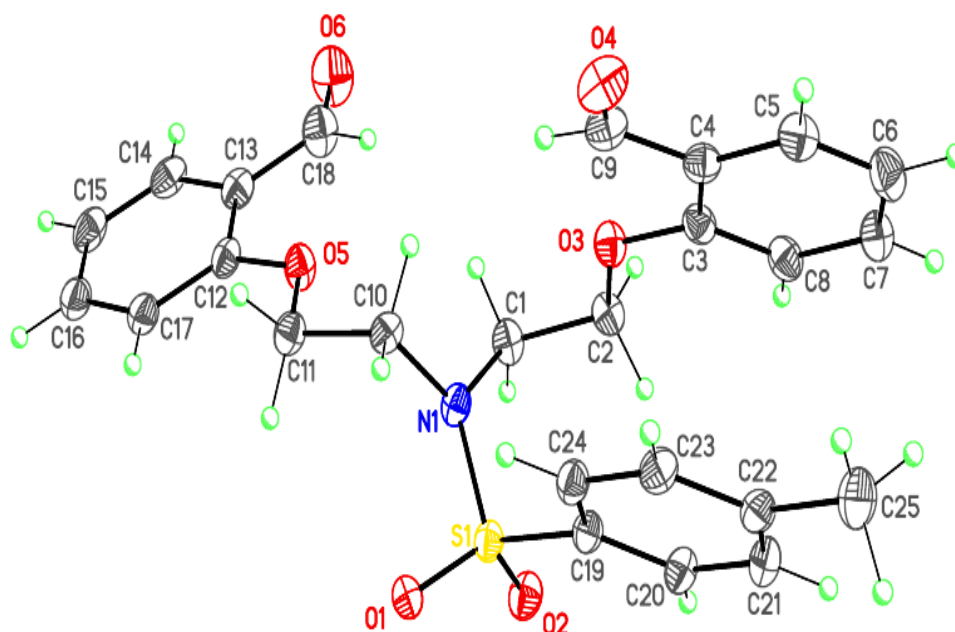


Hình 3.6. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất (7a)

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ , tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm aldehyde dưới dạng singlet tại  $\delta = 10,28\text{ ppm}$  với cường độ tương ứng 2H. Các proton nhân thơm cộng hưởng trong khoảng  $7,75 - 6,09\text{ ppm}$ , trong đó dễ dàng

nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của hai cặp proton  $H_{14,14'}$  và  $H_{15,15'}$  tại  $\delta = 7,70$  và  $7,21$  ppm tạo thành hiệu ứng “mái nhà” với hằng số tương tác  $J = 8,0$  Hz. Tín hiệu cộng hưởng của tám proton methylene dưới dạng triplet, dễ dàng nhận thấy tại  $\delta = 3,78$ ppm ( $-\text{CH}_2\text{-N(Ts)-CH}_2-$ ) và  $\delta = 4,30$ ppm ( $2\times\text{O-CH}_2-$ ). Ngoài ra, sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta = 2,36$ ppm dưới dạng singlet với cường độ 3H khẳng định sự có mặt của nhóm  $\text{CH}_3$  của cấu phần N-Ts trong phân tử.

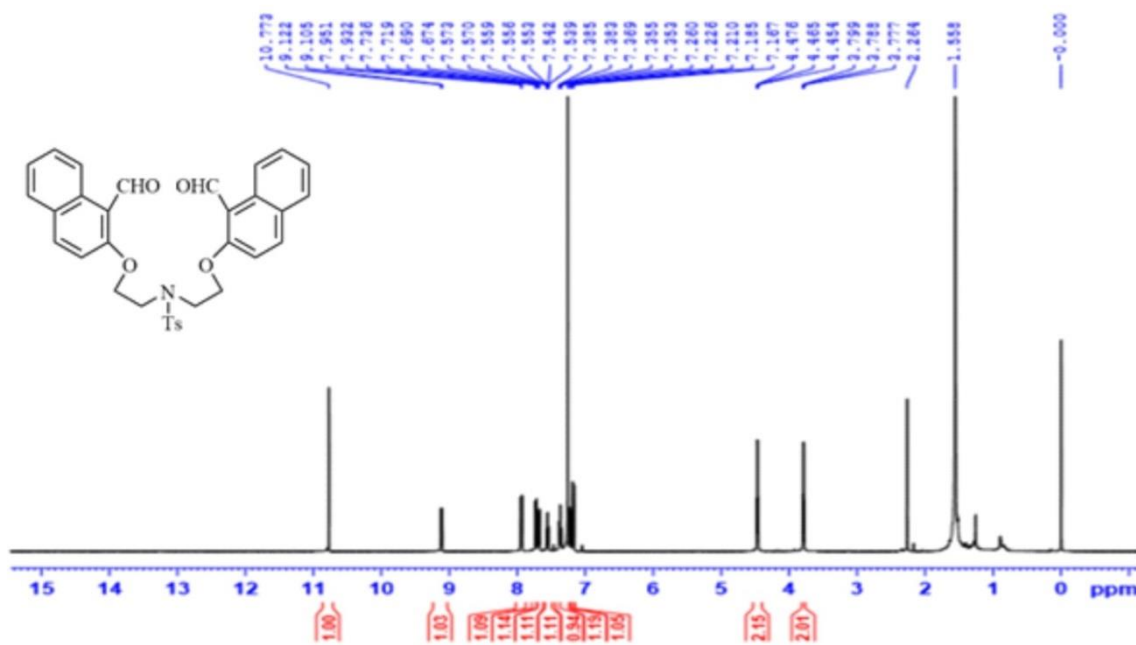
Phổ khối lượng (ESI) cũng cho tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M-H}]^- = 466$ , tương ứng với công thức phân tử  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}$ . Cấu tạo của hợp chất (**7a**) cũng được khẳng định chắc chắn bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).



Hình 3.7. Cấu tạo phân tử của chất (**7a**) theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể

Công thức cấu tạo của hợp chất (**7b**) cũng được khẳng định bằng phương pháp phổ IR,  $^1\text{H-NMR}$  và MS. Tương tự podand (**7a**), phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$  cho tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm aldehyde dưới dạng singlet tại  $\delta = 10,77$  ppm với cường độ tương ứng 2H. Mười sáu (16) proton nhân thơm cộng hưởng trong khoảng  $9,10 - 7,17$  ppm, trong đó dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng dạng AA'BB' của hai cặp proton  $H_{18,18'}$  và  $H_{19,19'}$  lần lượt tại  $\delta = 7,67$  và  $7,21$  ppm với hiệu ứng “mái nhà” và hằng số tương tác  $J = 8,0$  Hz. Tín hiệu cộng hưởng của tám proton methylene dưới dạng triplet, dễ dàng nhận thấy tại  $\delta = 3,79$

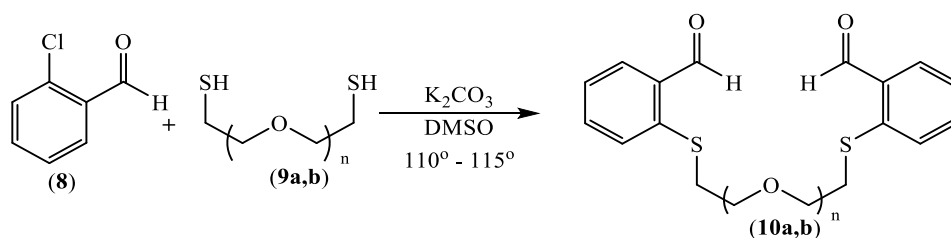
ppm (-CH<sub>2</sub>-N(Ts)-CH<sub>2</sub>-) và  $\delta = 4,46\text{ppm}$  (2xO-CH<sub>2</sub>-). Ngoài ra, sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng tại  $\delta = 2,26\text{ppm}$  dưới dạng singlet với cường độ 3H khẳng định sự có mặt của nhóm CH<sub>3</sub> của cấu phần N-Ts trong phân tử. Phổ khối lượng cho tín hiệu ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 568$ , tương ứng với công thức phân tử C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>S.



Hình 3.8. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất (7b)

### 3.1.3. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-oxapentane (10)

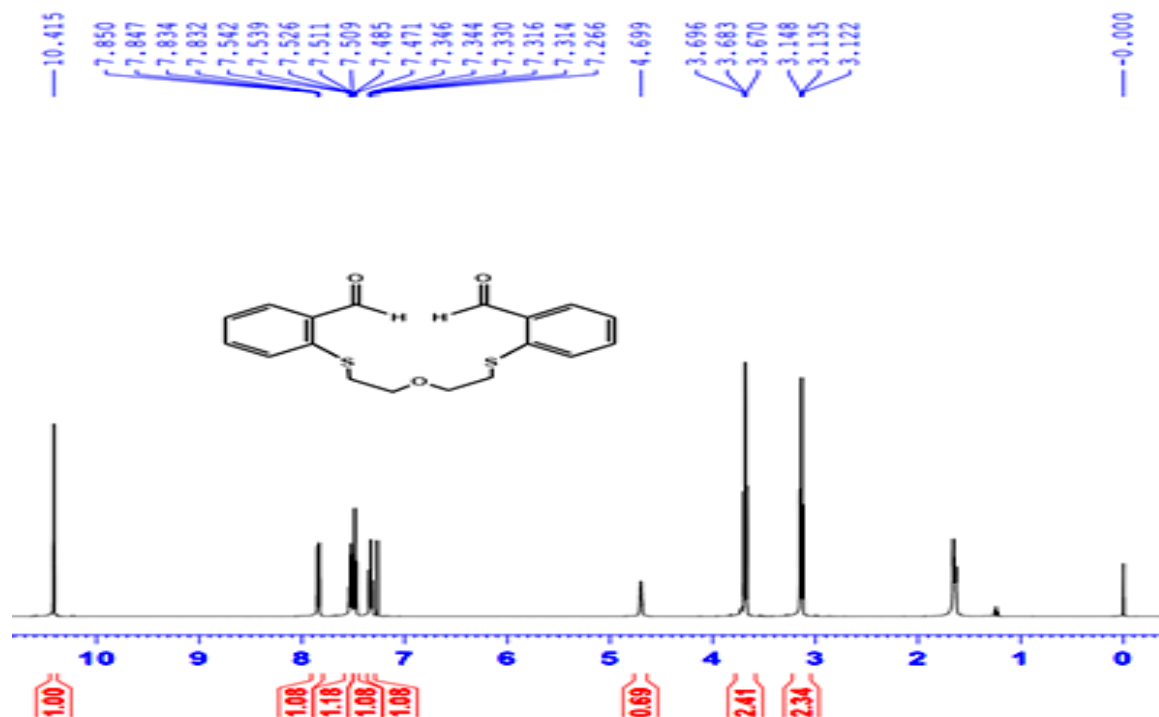
Tiếp tục phát triển các podand mới, trong đó nguyên tử oxy được thay thế bằng các dị tố khác như lưu huỳnh (S), chúng tôi đặt mục tiêu tổng hợp podand (10) theo sơ đồ sau.



Sơ đồ 3.10. Tổng hợp các podand (10) có chứa các dị tố lưu huỳnh

Sản phẩm (10a,b) được tổng hợp từ các dẫn xuất dithiol là bis-(2-mercaptoethyl) ether (9a) hoặc 1,8-bis(mercapto)-3,5-dioxaoctane (9b) khi tương tác với 2-chlorobenzanaldehyde (8) trong môi trường kiềm (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMSO). Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ khoảng 110 - 115°C trong khoảng 10 đến 15 giờ. Sau

khi phản ứng kết thúc và tinh chế hỗn hợp phản ứng thu được podand (**10a,b**) với hiệu suất lần lượt tương ứng 60% và 52%. Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế nucleophin vào nhân thơm ( $S_NAr$ ) có chứa nhóm halogen. Dung môi phân cực DMSO và  $K_2CO_3$  tạo môi trường kiềm mạnh có tác dụng tăng hiệu suất và tốc độ phản ứng thế nucleophin -  $S_NAr$ .



Hình 3.9. Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất (**10a**)

Bảng 3.1. Độ dịch chuyển hóa học proton các nhóm methylene của các phân tử (**3**, **10**)

Nhóm methylene	Hợp chất <b>3a</b> (X = O, <b>3a</b> )	Hợp chất <b>10a</b> (X = S, <b>10a</b> )	Ghi chú
$-\underline{CH}_2-O-\underline{CH}_2-$	3,99	3,68	chuyển dịch về vùng từ trường mạnh
$-\underline{CH}_2-X-$ $C_6H_4-$	4,27	3,14	chuyển dịch về vùng từ trường mạnh

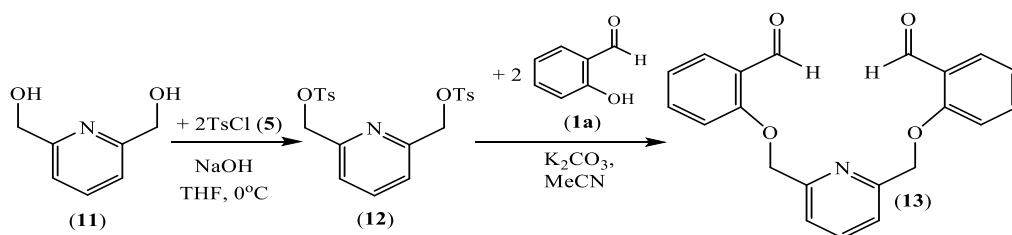
Công thức cấu tạo của các podand (**10a,b**) được khẳng định bằng các phương pháp phổ như IR,  $^1H$ -NMR và MS. Trên phổ hồng ngoại, dễ dàng nhận thấy tín hiệu của dao động hóa trị nhóm aldehyde (CO) lần lượt tương ứng tại  $1680\text{ cm}^{-1}$ . Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất (**10**) có tín hiệu đặc trưng của proton nhóm aldehyde tại 10,42

ppm (2H, 2xCHO). Sự xuất hiện của dị tố lưu huỳnh (S), khiến độ chuyển dịch hóa học của các proton nhóm methylene có thay đổi về phía từ trường mạnh (so sánh với podand (**3a**)) và dưới dạng triplet tại  $\delta = 3,14$ ppm (nhóm -S-CH<sub>2</sub>) và  $\delta = 3,68$ ppm (nhóm -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-) (bảng 3.1).

Phổ khối lượng của hợp chất (**10**) lần lượt cho giá trị  $[M]^+ = 346$  ứng với công thức phân tử C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.

### 3.1.4. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (**13**)

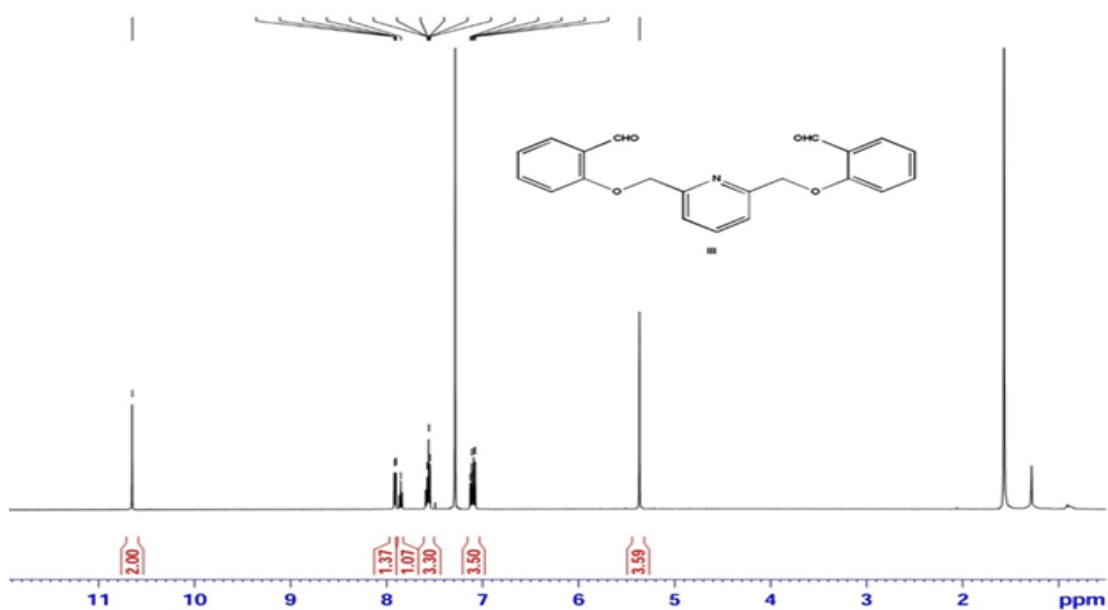
Với mục tiêu phát triển các hệ diazacrown ether có chứa đồng thời các dị vòng pyridine và  $\gamma$ -piperidone, chúng tôi đã thiết kế và tổng hợp thành công podand (**13**) có chứa dị vòng pyridine đồng thời với hai nhóm chức arylaldehyde theo sơ đồ sau.



#### Sơ đồ 3.11. Tổng hợp hợp chất pyridinopodand (**13**)

Quy trình tổng hợp podand (**13**) thông qua hai bước, trước tiên 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**12**) được tổng hợp từ 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine (**11**) khi tương tác với TsCl trong môi trường kiềm, sau đó hợp chất trung gian (**12**) phản ứng với 2-hydroxybenzaldehyde (**1a**) trong hệ K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeCN cho sản phẩm podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (**13**) có chứa dị vòng pyridine với hiệu suất đạt 82,6%.

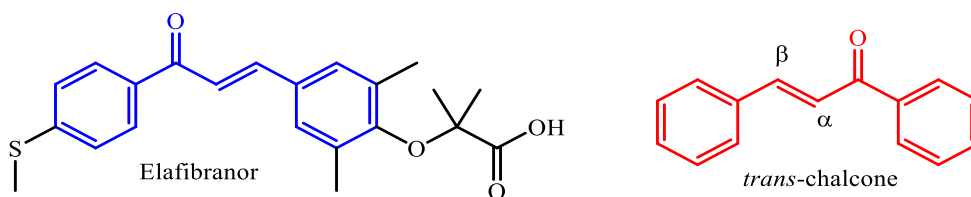
Cấu tạo của hợp chất podand (**13**) được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như NMR và MS. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân podand (**13**) cho các giá trị đặc trưng của 2 proton nhóm aldehyde tại  $\delta = 10,45$  ppm (2xCHO) dưới dạng singlet. Tại vùng từ trường mạnh, cũng xuất hiện tín hiệu cộng hưởng dạng singlet tại  $\delta = 5,35$  ppm tương ứng với 4H, đó là các proton nhóm methylene (-O-CH<sub>2</sub>-Py-CH<sub>2</sub>-O-). Phổ khối lượng cho tín hiệu ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 348,25$  ứng với công thức phân tử C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>.



Hình 3.10. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất (13)

### 3.2. Phản ứng ngưng tụ croton từ các hợp chất podand (3,10) - tổng hợp dẫn xuất chứa nhóm *E*-chalcone

Trên cơ sở các podand (3,10) và xuất phát từ các tài liệu tham khảo [21, 97], chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất (15,16) có chứa cấu trúc nhóm *E*-chalcone (hình 3.2), tương đồng với nhóm dược tính trên thuốc hóa dược Elafibranor (được phát triển bởi Genfit với ký hiệu GFT 505), thuốc này hiện đang được thử nghiệm để điều trị các bệnh về tim mạch, tiểu đường, kháng insulin, rối loạn lipid máu và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) [21]

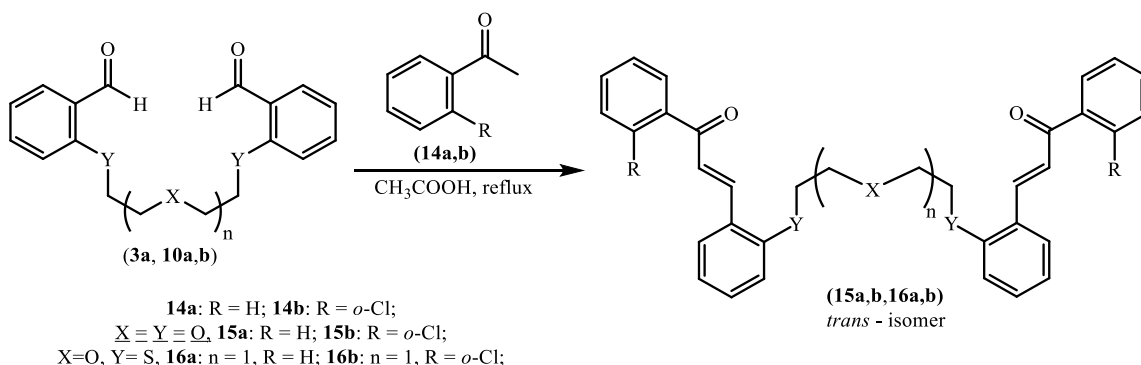


Hình 3.11. Công thức cấu tạo của thuốc hóa dược Elafibranor

Với mục tiêu đó, chúng tôi đã triển khai tổng hợp một số sản phẩm ngưng tụ croton (15,16) với cấu trúc có chứa nhóm *E*-chalcone theo sơ đồ 3.12.

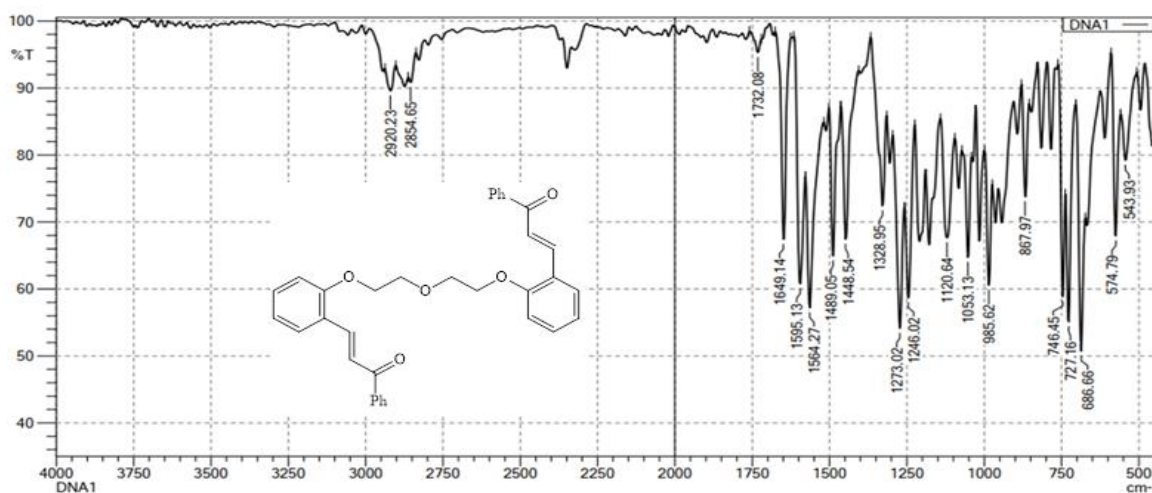
Quá trình ngưng tụ croton giữa các podand (3,10) với các dẫn xuất keton (14a,b) được đun sôi hồi lưu trong dung môi acetic acid (băng) trong khoảng 8-10 giờ. Sau khi trung hòa, phân lập và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột lần lượt

thu được các dẫn xuất *bis-trans*-chalcone (**15a**, **15b**, **16a**, **16b**) với hiệu suất dao động trong khoảng 38% – 75%.



Sơ đồ 3.12. Tổng hợp dẫn xuất podand (**15,16**) chứa nhóm bis-(*trans*-chalcone)

Công thức cấu tạo của các hợp chất (**15a,b**) và (**16a,b**) được chứng minh đầy đủ bằng các phương pháp IR, NMR và MS.



Hình 3.12. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất (**15a**)

Phổ hồng ngoại các hợp chất (**15**, **16**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu dao động của nhân thơm (=C-H) ở vị trí  $3057\text{ cm}^{-1}$  với cường độ thấp và dao động hóa trị tại  $1460 - 1430\text{ cm}^{-1}$ . Dao động hóa trị của các nhóm enone (-CO-CH=CH) có thể tìm thấy trong khoảng  $1643 - 1658\text{ cm}^{-1}$  do có sự liên hợp của nhóm carbonyl với các liên kết bội. Các liên kết đôi (C=C) xuất hiện trong khoảng  $1564 - 1597\text{ cm}^{-1}$  [18, 45, 97]. Trên phổ cộng hưởng từ  $^1\text{H-NMR}$  các dẫn xuất *E*-chalcone, sẽ dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của H nhóm vinyl với hằng số tương tác spin-spin  $J$  vào khoảng  $15,0 - 16,5\text{ Hz}$  (khả định cấu hình *trans*); trong đó  $\text{H}^\alpha$  ở vùng từ trường

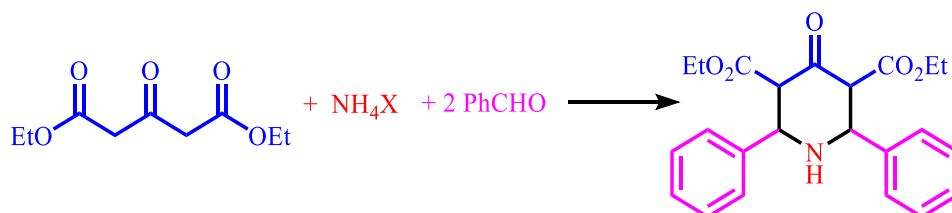
mạnh (7,03 – 7,40 ppm) và H<sup>β</sup> ở vùng từ trường yếu (7,73 – 8,33 ppm) (xem bảng 3.2) [7, 44, 69, 70].

Bảng 3.2. Độ dịch chuyển hóa học proton của các nhóm E-chalcone phân tử (**15**, **16**).

Hợp chất	Độ chuyển dịch hóa học (ppm)		Ghi chú
	$[-(C=O)-CH^{\alpha}=\underline{CH}^{\beta}-Ar]$	$[-(C=O)-\underline{CH}^{\alpha}=\underline{CH}^{\beta}-Ar]$	
<b>15a</b>	8,10 ( $J = 15,5\text{Hz}$ )	7,33 ( $J = 15,5\text{Hz}$ )	
<b>15b</b>	7,73 ( $J = 16,5\text{Hz}$ )	7,18 – 7,30	chồng lấn tín hiệu
<b>16a</b>	8,33 ( $J = 15,5\text{Hz}$ )	7,40 ( $J = 15,5\text{Hz}$ )	
<b>16b</b>	8,06 ( $J = 16,0\text{Hz}$ )	7,03 ( $J = 16,0\text{Hz}$ )	

### 3.3. Tổng hợp các heterocrown ether trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Krischenko

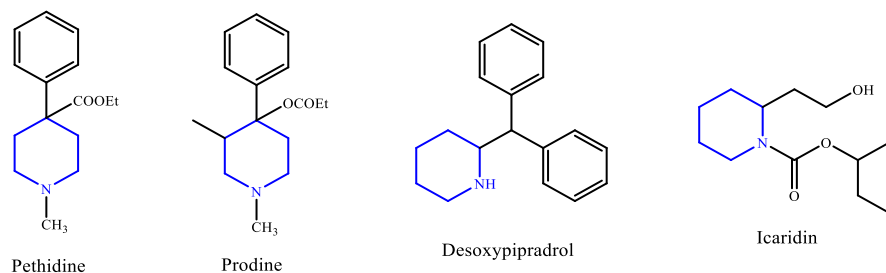
Phản ứng Petrenko-Krischenko là phản ứng ngưng tụ đa tác nhân kinh điển giữa các dẫn xuất ketone, aldehyde thơm và muối amonium (hoặc dẫn xuất amine bậc một). Đây là công cụ hữu hiệu trong tổng hợp các dị vòng piperidine-4-one (trong một số trường hợp là dị vòng tetrahydropyrane).



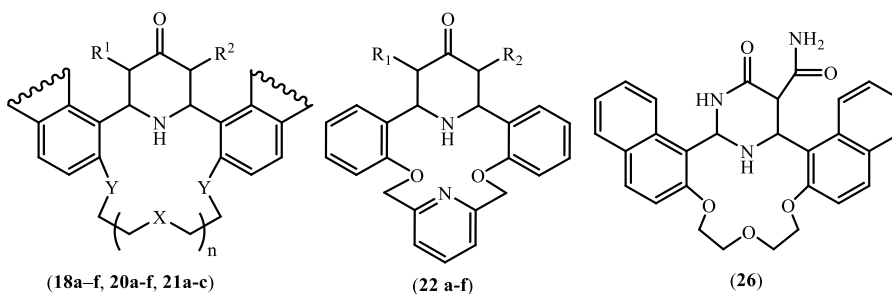
Sơ đồ 3.13. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Krischenko

Các khung piperidine cũng là thành phần của nhiều hoạt chất có nguồn gốc tự nhiên và tổng hợp có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích đã được ứng dụng trong thực tiễn.

Trên cơ sở các tác nhân podand (**3a-c**, **7a,b**, **10a** và **13**) chứa hai nhóm chức aldehyde (hình 3.1), chúng tôi đã áp dụng phản ứng Petrenko-Krischenko trong vai trò là phản ứng cơ sở trong tổng hợp các hợp chất dị vòng mới chứa đồng thời nhân piperidone và vòng crown ether.



Hình 3.13. Một số hoạt chất chứa nhân piperidine ứng dụng trong thực tiễn



Hình 3.14. Dự kiến một số azacrown ether mới chứa nhân piperidone và diazine.

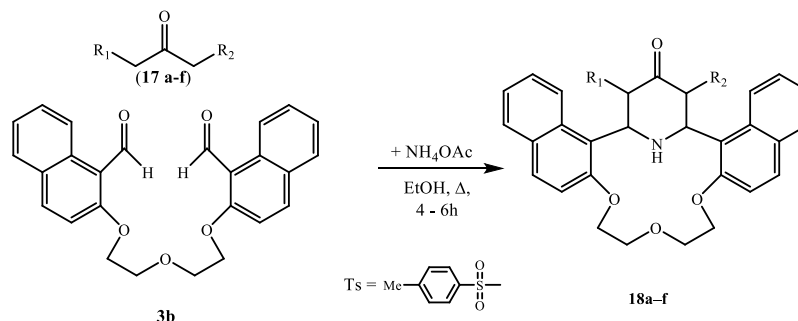
Các hợp chất dị vòng mới, có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích của nhân piperidone, đồng thời thể hiện tính chất của các hợp chất crown ether. Sự có mặt của nguyên tử nitơ trong vòng crown ether cũng góp phần gia tăng khả năng tạo phức với các ion kim loại và độ bền của các phức chất này.

### 3.3.1. Tổng hợp bis-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone

Trên cơ sở podand 1,5-bis(1-naphthaloxy)-3-oxapentane (**3b**) và ketone (**17**) với sự có mặt của  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , trong điều kiện phản ứng Petrenko-Krischenko, đã tổng hợp thành công dẫn xuất azacrown ether (**18a-f**) có chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone với hiệu suất dao động trong khoảng 47% – 65%. Phản ứng được tiến hành trong dung môi ethanol, tại nhiệt độ khoảng  $50^\circ\text{C}$  và trong 4-6 giờ. Các sản phẩm azacrown ether (**18a-f**) được phân lập và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, đồng thời kết tinh lại từ hệ dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (1:1).

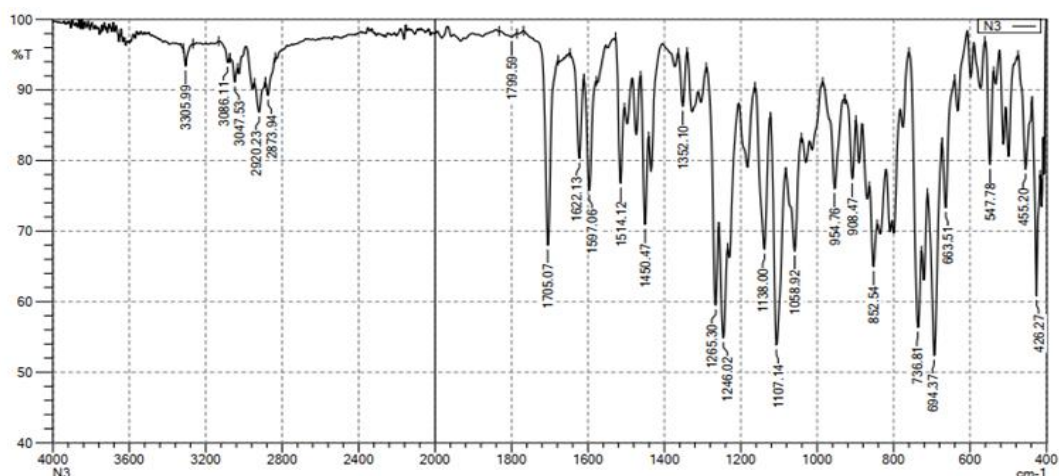
Công thức cấu tạo của các dẫn xuất (**18a-f**) được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và HPLC-MS hoặc MS. Đặc biệt, công thức cấu tạo của hợp chất **18a** cũng được khẳng định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử X-ray. Trên phổ hồng ngoại của hợp chất (**18a**), thấy không còn tín hiệu dao động đặc trưng của nhóm aldehyde ( $\text{CHO}$ ) ở  $1662\text{ cm}^{-1}$  (đặc trưng cho tiền chất podand **3**), mà thay vào đó xuất hiện tín hiệu đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm ketone  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-CO-}$  ở  $1705\text{ cm}^{-1}$ , đặc biệt tín hiệu của nhóm

NH ở  $3306\text{ cm}^{-1}$ , đồng thời vẫn tồn tại các tín hiệu đặc trưng cho dao động biến dạng của các nhóm ether (-C-O-C-) ở khoảng  $1107\text{ cm}^{-1}$  và  $1246\text{ cm}^{-1}$  và của liên kết C=C trên nhân thơm ở khoảng  $1597\text{ cm}^{-1}$ ,  $1514\text{ cm}^{-1}$  và  $1450\text{ cm}^{-1}$  (hình 3.15).



17a, 18a:  $R_1 = R_2 = \text{Ph}$ ; 17b, 18b:  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Ph}$ ;  
 17c, 18c:  $R_1 = \text{H}, R_2 = -\text{CH}_3$ ; 17d, 18d:  $R_1 = \text{H}, R_2 = -\text{COOEt}$ ;  
 17e, 18e:  $R_1 = \text{H}, R_2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ; 17f, 18f:  $R_1 = R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$

Sơ đồ 3.14. Tổng hợp các dẫn xuất bis-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone



Hình 3.15. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất (18a)

Trên phổ khối lượng phân giải cao của các dẫn xuất (18) có sự xuất hiện của các pic ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  hoặc  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Cụ thể, trên phổ khối lượng của (18a) thấy tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  với  $m/z = 606,2651$  với cường độ mạnh, tính toán cho thấy phù hợp với công thức  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{NO}_4^+$  với  $m/z = 606,2639$ .

Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ , đặc trưng chung của các dẫn xuất nhóm (18) đó là các tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm polyether ở trong khoảng  $3,70 - 4,20\text{ ppm}$ ; hai  $\beta$ -proton của nhân pyridine luôn cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet trong

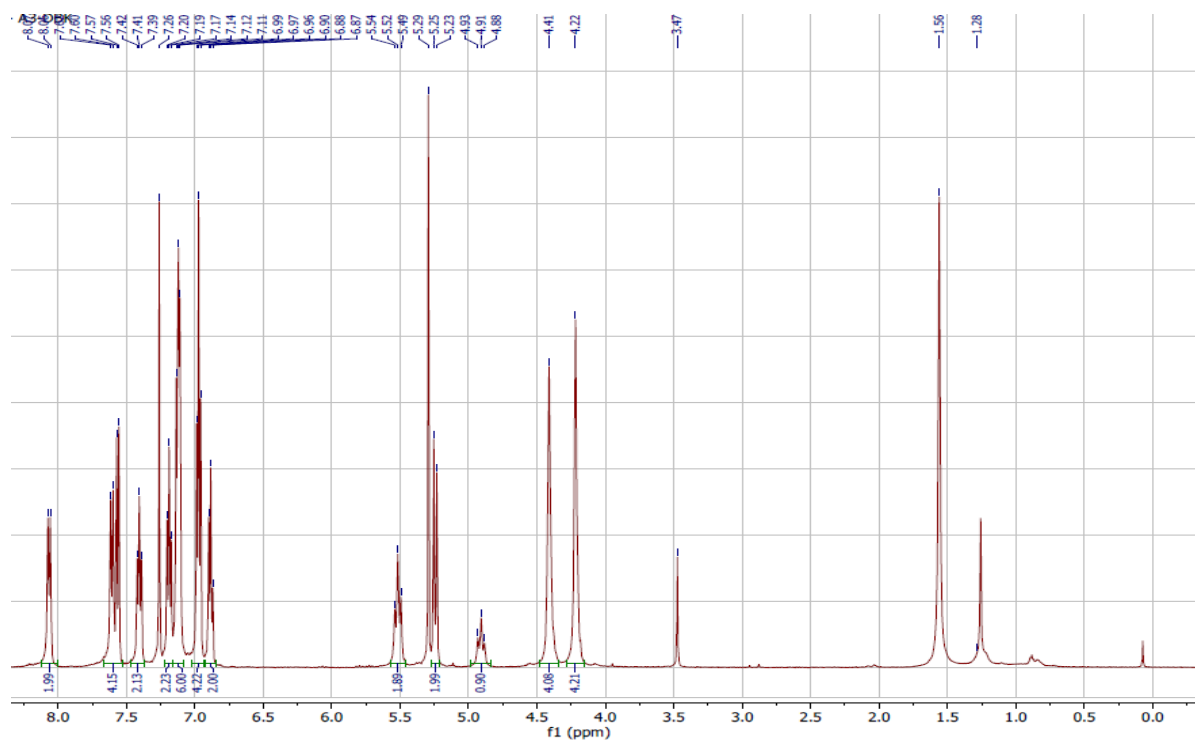
khoảng 7,45 ppm– 7,60 ppm. Các tín hiệu cộng hưởng của các proton nhân thơm khác được đặc trưng cho từng dẫn xuất với các nhóm thế khác nhau (bảng 3.3).

Bảng 3.3 Dữ liệu phổ  $^1\text{H-NMR}$  của các hợp chất (**18a-d**)

Ký hiệu	$\text{R}^1$	$\text{R}^1$	Dữ liệu đặc trưng của $^1\text{H-NMR}$ (ppm)				
			$\text{H}_{\text{aryl}}$	$\text{NH}_{\text{piperidone}}$	$\text{H}_{\text{piperidone}}$	$\text{H}_{\text{ether}}$	Các H khác
<b>18a</b>	Ph	Ph	6,88 (2H, t, $J = 7,5$ ); 6,97 (4H, t, $J = 7,5$ ); 7,11 – 7,14 (6H, m); 7,19 (2H, t, $J = 7,5$ ); 7,41 (2H, t, $J = 8,0$ ); 7,57 (2H, d, $J = 8,0$ ); 7,61 (2H, d, $J = 9,0$ ); 8,07 (2H, d, $J = 9,0$ )	4,91 (t, 1H, $J = 12,5$ , NH)	5,24 (2H, d, $J = 10,5$ , $\text{H}^{30,32}$ ); 5,52 (2H, t, $J = 11,5$ , $\text{H}^{1,29}$ )	4,20 – 4,22 (br. m, 4H, $\text{H}^{14,16}$ ); 4,40 – 4,42 (br. m, 4H, $\text{H}^{13,17}$ )	
<b>18b</b>	H	Ph	6,90 (1H, t, $J = 7,0$ ); 6,98 (2H, t, $J = 7,5$ ); 7,06 (2H, d, $J = 7,5$ ); 7,11 (1H, d, $J = 9,0$ ); 7,16 (1H, t, $J = 7,5$ ); 7,24 (1H, d, $J = 9,0$ ); 7,35 (2H, t, $J = 7,5$ ); 7,54–7,58 (2H, m); 7,59 (1H, d, $J = 9,0$ ); 7,67–7,90 (2H, m); 7,95 (1H, d, $J = 9,0$ ); 8,20 (1H, d, $J = 8,5$ ).	4,86 (1H, t, $J = 12,0$ , NH)	2,84 (1H, dd, $J = 14,5$ , và $J = 3,0$ , $\text{H}_{\text{eq}}^{32}$ ); 3,75 (1H, t, $J = 13,5$ , $\text{H}_{\text{ax}}^{32}$ ); 5,02 (1H, d, $J = 11,0$ , $\text{H}^{30}$ ); 5,28–5,36 (2H, m, $\text{H}^{1,29}$ )	4,10 – 4,19 (m, 4H, $2 \times \text{H}^{14,16}$ ); 4,30 – 4,45 (m, 4H, $2 \times \text{H}^{13,17}$ );	

Ký hiệu	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	Dữ liệu đặc trưng của <sup>1</sup> H-NMR (ppm)				
			H <sub>aryl</sub>	NH <sub>piperidone</sub>	H <sub>piperidone</sub>	H <sub>ether</sub>	Các H khác
18c	H	CH <sub>3</sub>	7,23 (2H, t, <i>J</i> = 8,5); 7,32 (2H, br. s); 7,47–7,55 (2H, br. m); 7,73–7,79 (4H, br. m); 8,14 (2H, br. s)	5,12 (1H, br. s, NH)	2,72 (1H, br. d, <i>J</i> = 13,0, H <sub>eq</sub> <sup>32</sup> ); 3,63–3,66 (1H, br. m, H <sub>ax</sub> <sup>32</sup> ); 3,71–3,77 (1H, br. m, H <sup>30</sup> ); 4,79–4,80 (2H, br. m, H <sup>1,29</sup> )	3,94–4,37 (8H, m, H <sup>13,14,16,17</sup> )	0,88 (3H, d, <i>J</i> = 6,5, CH <sub>3</sub> )
18d	H	COO Et	7,20–7,22 (2H, m); 7,30 (1H, t, <i>J</i> = 7,0); 7,34 (1H, t, <i>J</i> = 7,5); 7,50–7,56 (2H, m); 7,70–7,79 (4H, m); 8,14 (1H, d, <i>J</i> = 8,5); 8,26 (1H, d, <i>J</i> = 8,5)	4,64 (1H, t, <i>J</i> = 12,5, NH)	2,75 (1H, d, <i>J</i> = 14,0, H <sub>eq</sub> <sup>32</sup> ); 3,57 (1H, t, <i>J</i> = 12,5, H <sub>ax</sub> <sup>32</sup> ); 4,76 (1H, d, <i>J</i> = 10,5, H <sup>30</sup> ); 5,20 (1H, t, <i>J</i> = 12,5, H <sup>1</sup> ); 5,45 (1H, t, <i>J</i> = 11,5, H <sup>29</sup> )	3,75–3,88 (2H, m, 2xH <sup>14</sup> ); 3,90–4,15 (2H, m, 2xH <sup>16</sup> ); 4,25–4,15 (4H, m, 2xH <sup>13,17</sup> )	0,77 (3H, t, <i>J</i> = 7,0, CH <sub>3</sub> ); 3,90–4,15 (m, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> );
18e		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7,20 (2H, t, <i>J</i> = 8,0); 7,27–7,35 (2H, m); 7,47–7,56 (2H, m); 7,74 (2H, d, <i>J</i> = 9,0); 7,76 (2H, d, <i>J</i> = 9,5); 8,17 (2H, dd, <i>J</i> = 9,0 và <i>J</i> = 2,0).	5,01 (1H, t, <i>J</i> = 10,0, NH)	2,67 (1H, dd, <i>J</i> = 14,0 và <i>J</i> = 3,5, H <sub>eq</sub> <sup>32</sup> ); 3,51 (1H, td, <i>J</i> = 14,0 và <i>J</i> = 1,5, H <sub>ax</sub> <sup>32</sup> ); 3,67 (1H, dd, <i>J</i> = 10,5 và <i>J</i> = 1,5, H <sup>30</sup> ); 4,55 (1H, t, <i>J</i> = 12,5, H <sup>29</sup> );	4,01 (1H, td, <i>J</i> = 10,0 và <i>J</i> = 3,0, H <sup>14</sup> ); 4,15–4,05 (2H, m, H <sup>16</sup> ); 4,23–4,32 (4H, m, H <sup>13,17</sup> )	0,81 (3H, d, <i>J</i> = 7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,01 (3H, d, <i>J</i> = 7,0, CH <sub>3</sub> ); 1,83–1,89 (1H, m,

Ký hiệu	R <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	Dữ liệu đặc trưng của <sup>1</sup> H-NMR (ppm)				
			H <sub>aryl</sub>	NH <sub>piperidone</sub>	H <sub>piperidone</sub>	H <sub>ether</sub>	Các H khác
					5,17 (1H, td, $J = 12,5$ và $J = 4,0$ , H <sup>1</sup> )		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>18f</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C H <sub>3</sub>	7,21 (2H, d, $J = 9,0$ ); 7,29 (2H, t, $J = 7,5$ ); 7,48 (2H, t, $J = 8,5$ ); 7,72 (2H, d, $J = 8,0$ ); 7,75 (2H, d, $J = 9,0$ ); 8,10 (2H, d, $J = 9,0$ ).	3,65 (1H, br. t, $J = 8,0$ , NH);	1,71–1,81 (2H, m, H <sup>30,32</sup> ); 4,75 (br.d, 2H, $J = 6,0$ , H <sup>1,29</sup> );	4,02 (2H, td, $J = 10,5$ và $J = 2,0$ , 2xH <sup>14</sup> ); 4,13 (2H, br.d, $J = 10,5$ , 2xH <sup>16</sup> ); 4,28 (2H, br.d, $J = 10,0$ , 2xH <sup>13</sup> ); 4,36 (2H, br.t, $J = 9,5$ , 2xH <sup>17</sup> )	0,75 (6H, t, $J = 7,0$ , 2xCH <sub>3</sub> ); 0,83–1,00 (4H, m, 2xCH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> )

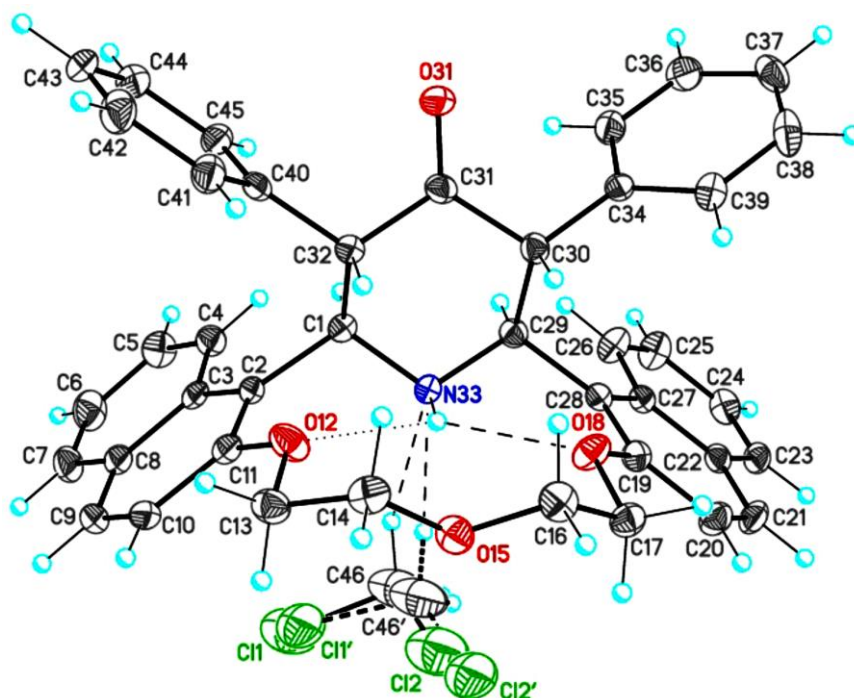


Hình 3.16. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất (18a)

Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất (**18a**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của các proton methylen nhóm polyether dưới dạng multiplet rộng (br.m.) trong khoảng  $\delta = 4,20 - 4,22$  và  $\delta = 4,40 - 4,42$ , mỗi nhóm tương ứng với 4H. Proton của nhóm  $\text{NH}_{\text{piperidone}}$  cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng triplet với  $J = 12,5$  Hz tại vị trí  $\delta = 4,91$  ppm. Bốn proton của nhân piperidone  $\text{H}^{1,29,30,32}$  cho hai tín hiệu cộng hưởng dưới dạng doublet tại  $\delta = 5,24\text{ppm}$  (có hằng số tương tác spin – spin  $J = 10,5$ ) và tại  $\delta = 5,52\text{ppm}$  ( $J = 11,5$ ). Các tín hiệu cộng hưởng của các proton nhân thơm (22H) lần lượt xuất hiện tương ứng trong khoảng  $\delta = 6,88 - 8,07$  ppm.

Cấu trúc phân tử của nhóm *bis*-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa di vòng  $\gamma$ -piperidone (**18**) đã được khẳng định chắc chắn bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể. Đơn tinh thể hợp chất (**18a**) được nuôi cấy trong môi trường dichloromethane. Từ kết quả phân tích dữ liệu đơn tinh thể hợp chất (**18a**) có hệ đối xứng trục  $C_s(m)$ . Tuy nhiên do hiệu ứng của mạng tinh thể mà cấu trúc hình học của phân tử trong tinh thể (**18a**) hơi lệch so với cấu trúc lý thuyết. Ngoài ra, hợp chất (**18a**) còn kết tinh ở dạng monosolvate với dung môi dichloromethane: **18a**\* $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Phân tử hợp chất (**18a**) là một hệ ngưng tụ sáu vòng gồm đại di vòng aza-14-crown-4 ether; vòng piperidone, hai vòng naphthalene. Vòng aza-14-crown-3 ether có cấu hình dạng bát (a bowl conformation) và được ổn định nhờ hai liên kết hydro nội phân tử  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  (bảng 3.4). Cấu hình của chuỗi polyether  $\text{C}(11)\text{--O}(12)\text{--C}(13)\text{--C}(14)\text{--O}(15)\text{--C}(16)\text{--C}(17)\text{--O}(18)\text{--C}(19)$  là  $t\text{--}g^-\text{--}t\text{--}t\text{--}g^+\text{--}t$  [t viết tắt của dạng *trans* và g theo cấu hình gauche của liên kết đơn với góc liên kết lần lượt tương ứng là  $180^\circ$  (đối với t) và  $\pm 60^\circ$  (đối với g)]. Cấu hình của vòng piperidone có dạng ghế và hai nhóm thế phenyl cũng như hai nhóm thế naphthalene chiếm vị trí equatorial thuận lợi hơn về mặt năng lượng và cản trở không gian. Các góc được tạo giữa mặt phẳng  $\text{C}(1)\text{--C}(29)\text{--C}(30)\text{--C}(32)$  (vòng piperidone) và các mặt phẳng của hai nhân naphthalene (ngưng tụ với khung aza-14-crown-3 ether) lần lượt là  $71,71(8)^\circ$  và  $77,11(8)^\circ$ . Nguyên tử nitơ có cấu hình chóp tam giác (a trigonally pyramidal). Phân tử hợp chất (**18a**) có 4 tâm bất đối xứng, cụ thể là C(1), C(29), C(30) và C(32) do đó có thể có tối đa 16 diastereomer. Tinh thể của hợp chất (**18a**) thu được ở dạng

hỗn hợp đồng phân racemic và bao gồm cặp đồng phân đối quang (*enantiomeric pair*) với cấu hình các tâm đối xứng như sau: *rac-1RS,29SR,30RS,32SR*.



Hình 3.17. Cấu tạo phân tử hợp chất **18a**\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (dạng solvat hóa).

Các nét đứt thể hiện liên kết hydro nội phân tử N-H...O và liên kết hydro giữa các phân tử C-H...N

Bảng 3.4 Dữ liệu liên kết hydro trong tinh thể phân tử hợp chất (**18a**) (Å và °)

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(17)-H(17A)...O(31) <sup>#1</sup>	0,99	2,52	3,223(3)	127
N(33)-H(33)...O(12)	0,86(3)	2,51(3)	3,023(3)	119(2)
N(33)-H(33)...O(18)	0,86(3)	2,31(3)	2,890(3)	125(2)
C(46)-H(46B)...N(33)	0,99	2,40	3,283(17)	148
C(46')-H(46D)...N(33)	0,99	2,29	3,27(4)	167
N(33)-H(33)...O(18)	0,86(3)	2,31(3)	2,890(3)	125(2)

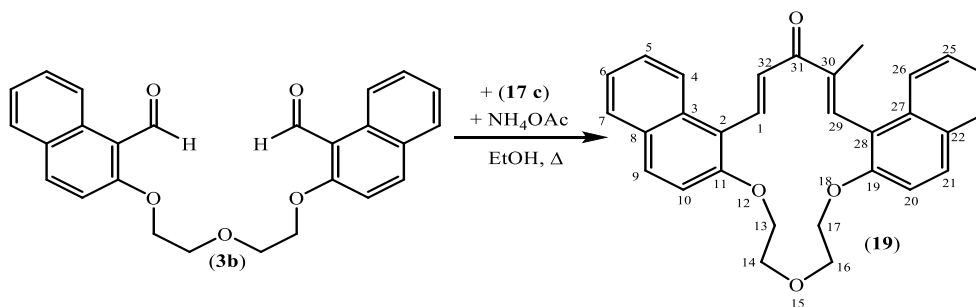
Yếu tố đối xứng tương đối: <sup>#1</sup>: x-1/2, -y+1/2, z-1/2

Trong mạng tinh thể, phân tử hợp chất (**18a**) tạo solvat hóa với phân tử CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> thông qua liên kết hydro C-H...N (Bảng 3.4 và Hình 3.17). Bên cạnh đó cũng tồn tại liên kết hydro yếu C-H...O nội phân tử dạng *zig-zag*. Các liên kết hydro với độ dài tương ứng với tương tác Van-der-Waals.

Các dẫn xuất bis-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether (**18**) sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối đã được nghiên cứu đánh giá hoạt tính sinh học:

- Hoạt tính kháng vi sinh vật kiềm định: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25923), *Bacillus subtilis* (ATCC 11774), *Staphylococcus aureus subsp. aureus* (ATCC11632), *Aspergillus niger* (439), *Fusarium oxysporum* (M42), *Candida albicans* (ATCC 7754), và *Saccharomyces cerevisiae* (SH 20). Nồng độ thử nghiệm ban đầu để xác định giá trị MIC (nồng độ ức chế tối thiểu) của các hợp chất crown ether là 50  $\mu\text{g/ml}$ . Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng các hợp chất (**18c**) và (**18d**) có giá trị MIC = 50  $\mu\text{g/ml}$  ức chế sự phát triển đối với chủng nấm *Aspergillus niger*.

- Hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người: Ung thư gan - Hepatocellular carcinoma (HepG2), Ung thư phổi - Human lung adenocarcinoma (Lu1), Ung thư cơ vân tim - Rhabdosarcoma (RD), Ung thư biểu mô vú - Human breast adenocarcinoma (MCF7) theo phương pháp - Sulfo Rhodamine B (SRB). Kết quả khảo sát *in vitro* cho thấy chỉ có hợp chất (**18f**) thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư dòng HepG2, Lu-1, RD và MCF-7 với nồng độ thử nghiệm 10  $\mu\text{g/ml}$ . Hợp chất (**18f**) tiếp tục được đánh giá khả năng tiêu diệt tế bào ung thư HepG2, Lu1, RD, và MCF-7 thông qua chỉ số  $\text{IC}_{50}$  và cho kết quả tương ứng lần lượt như sau:  $\text{IC}_{50} = 19,5\mu\text{M}$  (HepG2);  $\text{IC}_{50} = 9,5\mu\text{M}$  (Lu1);  $\text{IC}_{50} = 12,8\mu\text{M}$  (RD);  $\text{IC}_{50} = 7,5\mu\text{M}$  (MCF-7) (bảng 2.6).



### Sơ đồ 3.15. Tổng hợp bis(naphtho)crownphane chứa nhóm aryldienone (**19**)

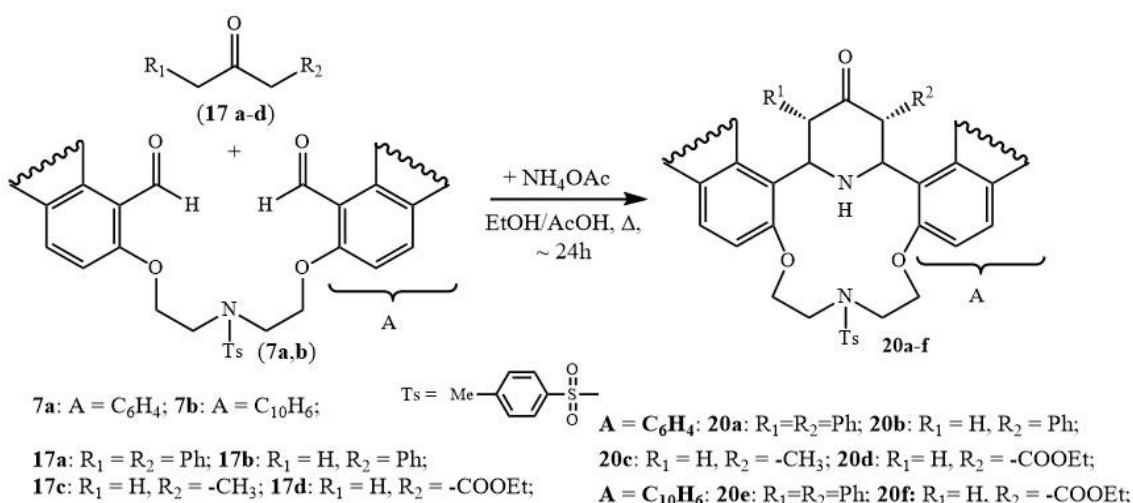
Trong quá trình nghiên cứu tổng hợp azacrown ether (**18c**), khi tinh chế hỗn hợp sản phẩm bằng hệ dung môi *n*-hexane:AcOEt = 2:1 đã thu được sản phẩm

bis(naphtho)crownophane (**19**) có chứa hệ liên hợp aryldienone và cầu nối crown ether (hiệu suất 20%).

Công thức cấu tạo của hợp chất crownophane (**19**) được chứng minh bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$ ) và phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của 3 proton nhóm  $\text{CH}_3$  dưới dạng singlet tại  $\delta = 1,83$  ppm. Tín hiệu của proton  $\text{H}^{29}$  dưới dạng singlet tại  $\delta = 8,09$  ppm và tín hiệu của 2 proton  $\text{H}^{32}$ ,  $\text{H}^1$  của hệ liên hợp arylenone lần lượt cộng thường tại  $\delta = 8,41$  ppm và  $\delta = 8,53$  ppm với hằng số tương tác spin – spin  $J = 16,0$  Hz. Giá trị hằng số  $J$  cho thấy các proton  $\text{H}^1$  và  $\text{H}^{32}$  ở vị trí trans tại liên kết đôi. Phổ khối lượng phân giải cao (**19**) cho thấy pic ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  với  $m/z$ : 451,1939 phù hợp với công thức  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4$ .

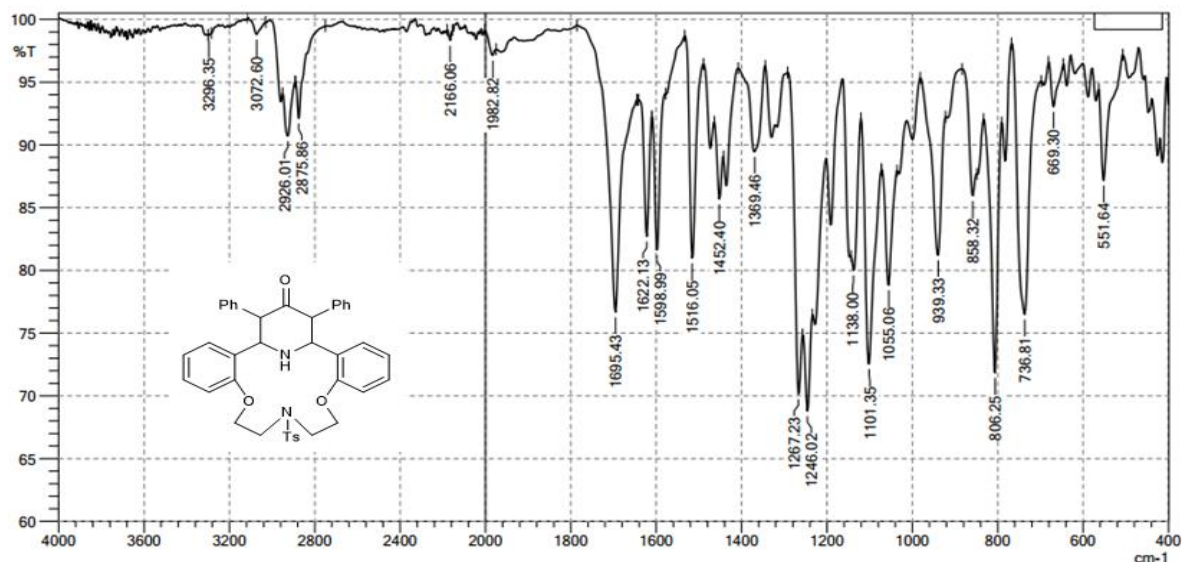
### 3.3.2. Tổng hợp bis(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone

Tiếp tục nghiên cứu ứng dụng phản ứng đa tác nhân Petrenko-Krischenko nhằm tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether mới có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích, chúng tôi đã phát triển phương pháp tổng hợp crown ether mới dựa trên podand *N,N*-bis(2-formylphenoxyethyl)-*N*-tosylamine (**7a**) hoặc *N,N*-bis(1-naphthaloxyethyl)-*N*-tosylamine (**7b**). Phản ứng được thực hiện trong dung môi ethanol với sự có mặt của acetic acid tại  $50^\circ\text{C}$ . Sau khoảng 24 giờ, phản ứng xảy ra hoàn toàn và diazacrown ether (**20a-f**) thu được với hiệu suất trong khoảng 22 – 75% dưới dạng tinh thể màu trắng.



Sơ đồ 3.16. Tổng hợp các dẫn xuất bis(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone (**20a-f**)

Cấu tạo của các dẫn xuất *bis*(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether (**20a-f**) chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, HRMS và phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử tia X.



Hình 3.18. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất diazacrown ether (**20a**)

Trên phổ hồng ngoại các hợp chất diazacrown ether (**20a-f**) có thể nhận thấy không còn tín hiệu dao động hóa trị đặc trưng cho nhóm aldehyde tại  $1668\text{cm}^{-1}$  (đối với podand **7a**) và  $1695\text{cm}^{-1}$  (đối với podand **7b**), thay vào đó là tín hiệu dao động hóa trị đặc trưng cho các nhóm keton  $1695 - 1710\text{cm}^{-1}$  (**20a-f**) và tín hiệu dao động hóa trị của nhóm NH ở  $3265 - 3350\text{cm}^{-1}$  (hình 3.18 – ví dụ phổ hồng ngoại hợp chất **20a**). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất *bis*(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone (**20a-f**) cho tín hiệu đặc trưng dạng doublet của các hydrocarbon thơm nhóm tosylate  $2\text{xH}^{\alpha}$ ,  $2\text{xH}^{\beta}$  với độ chuyển dịch hóa học trong khoảng:  $\delta = 7,70 - 7,80$  (d,  $2\text{xH}^{\alpha}$ ),  $\delta = 7,29 - 7,46$  (d,  $2\text{xH}^{\alpha}$ ) tương ứng và hằng số tương tác spin – spin trong khoảng  $J = 8,0 - 9,0\text{Hz}$ . Tín hiệu cộng hưởng của các proton nhân piperidone xuất hiện trong khoảng  $\delta = 3,30 - 5,80$  ppm, tín hiệu có thể chồng lấn với tín hiệu cộng hưởng proton của các nhóm thế khác trên nhân piperidone. Tuy nhiên, trong một số trường hợp (ví dụ, hợp chất **20e**) đã xác định được giá trị  $J$  trong khoảng  $11,0 - 14,0\text{Hz}$  điều đó chứng tỏ các

proton chiếm vị trí axial trên nhân piperidone và các nhóm thế phenyl hoặc các nhóm thế khác chiếm vị trí equatorial.

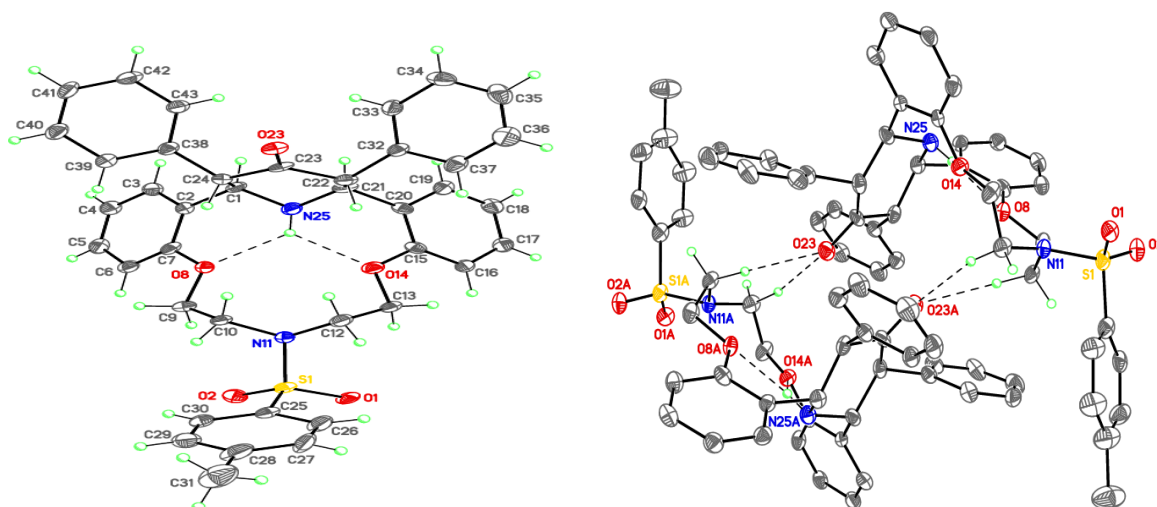
Trên phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) của các dẫn xuất (**20**) có sự xuất hiện của các tín hiệu ion giả phân tử  $[M+HCOO]^-$  hoặc  $[M+H]^+$  hoặc  $[M+CH_3OH+H]^+$ . Cụ thể, trên phổ khối lượng của (**20a**) thấy pic khối lượng phân tử  $[M+HCOO]^-$  với  $m/z = 703,2441$  với cường độ mạnh, tính toán cho thấy phù hợp với công thức  $C_{41}H_{39}N_2O_7S^-$ , với  $m/z = 703,2483$ .

Công thức cấu tạo của hợp chất 1,7-diaza-14-crown-4 ether (**20a**) cũng được khẳng định chắc chắn bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử (*single crystal X-ray diffraction study*). Nhìn chung, phân tử (**20a**) có sở hữu đối xứng trục  $C_s(m)$  lý tưởng. Trong mạng tinh thể phân tử (**20a**) tồn tại ở dạng solvate hóa dung môi chloroform với dạng **20a**•**2CHCl<sub>3</sub>**. Cấu tạo phân tử (**20a**) bao gồm hệ bốn vòng ngưng tụ có chứa vòng 1,7-diaza-14-crown-4 ether, vòng piperidone và hai vòng benzene. Vòng 1,7-diaza-14-crown-4 ether có cấu hình dạng bát và được ổn định bền vững nhờ hai liên kết hydro nội phân tử N—H•••O (hình 3.19).

Cấu hình của mạch azapolyether C7-O8-C9-C10-N11-C12-C13-O14-C15 có dạng  $t-g^- -g^- -g^+ -g^+ -t$  ( $t = trans, 180^\circ$ ;  $g = gauche, \pm 60^\circ$ ). Cấu hình của vòng trung tâm piperidone có dạng ghé lệch (do phân nhóm carbonyl bị phẳng hóa). Hai nhóm thế phenyl chiếm vị trí equatorial lợi thế về mặt năng lượng và giảm tối đa cản trở không gian. Các góc được tạo bởi mặt phẳng giữa các nguyên tử C1-C21-C22-C24 (vòng piperidone) và mặt phẳng của hai vòng benzene (ngưng tụ với vòng diaza-14-crown-4 ether) lần lượt là  $81,66(13^\circ)$  và  $81,08(13^\circ)$ . Cả hai nguyên tử nitơ đều có cấu hình dạng chóp tam giác (trigonally pyramidal). Phân tử crown ether (**20a**) có bốn tâm bất đối xứng, cụ thể là các nguyên tử carbon C1, C21, C22 và C24 do đó có thể có tối đa 16 đồng phân diastereomer.

Tinh thể phân tử (**20a**) thu được ở dạng hỗn hợp đồng phân racemic, với cặp đồng phân đối quang (enantiomeric pair) với cấu hình các trung tâm bất đối như sau: *rac-1RS,21SR,22RS,24SR*. Trong tinh thể, các phân tử (**20a**) kết hợp thành các

dimer đối xứng tâm (centrosymmetrical) thông qua các liên kết hydro C—H···O, các liên kết này phù hợp với tiêu chuẩn liên kết Van-der-Waals (hình 3.20).



Hình 3.19. Cấu tạo phân tử và cấu trúc dimer của hợp chất (20a)

Các nét đứt thể hiện liên kết hydro nội phân tử N-H...O

Bảng 3.5. Dữ liệu liên kết hydro trong tinh thể phân tử hợp chất (20a) (Å và °)

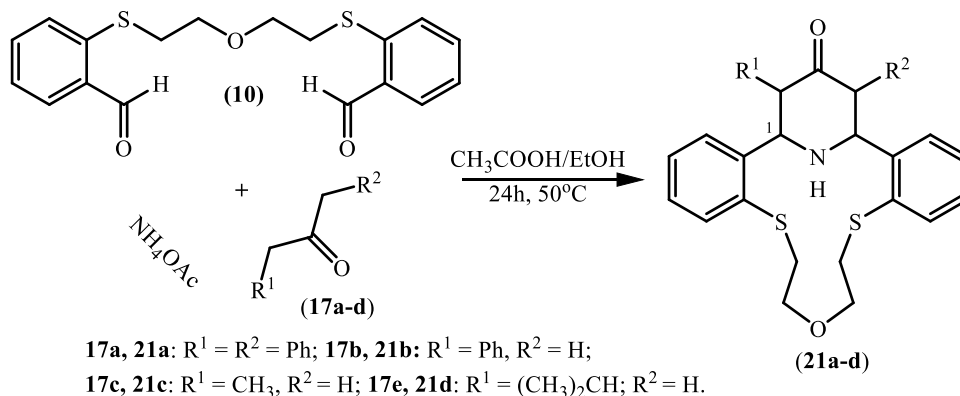
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C10—H10A···O23 <sup>a</sup>	0,99	2,35	3,312(5)	164
C12—H12B···O23 <sup>a</sup>		0,99	2,36	3,321(4)
N25—H25···O8		0,90	2,23	2,851(4)
N25—H25···O14		0,90	2,28	2,879(3)

Yếu tố đối xứng tương đối: <sup>a</sup> :  $-x+1, -y+1, -z+1$

Các dẫn xuất *N*-tosyl-1,7-diaza-14-crown-4 ether (20a,b,d và e) được lựa chọn và tinh chế nhằm khảo sát đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người: Ung thư gan - Hepatocellular carcinoma (HepG2), Ung thư phổi - Human lung adenocarcinoma (Lu1), Ung thư cơ vân tim - Human Rhabdomyosarcoma (RD), Ung thư tử cung - HeLa cervical cancer cells (HeLa) và dòng tế bào Vero. Kết quả khảo sát *in vitro* cho thấy chỉ có hợp chất (20d) thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư dòng HepG2, Lu-1 với nồng độ thử nghiệm 5 µg/ml. Hợp chất (20d) tiếp tục được khảo sát khả năng diệt tế bào ung thư HepG2, Lu1 thông qua chỉ số IC<sub>50</sub> và cho kết quả tương ứng lần lượt như sau: IC<sub>50</sub> = 4,32 µg/ml (HepG2) và IC<sub>50</sub> = 4,64 µg/ml (Lu1) (bảng 2.6).

### 3.3.3. Tổng hợp dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone

Tiếp tục phát triển hướng nghiên cứu tổng hợp các azacrown ether mới, có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào, chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenylthio)-3-oxapentane (**10**) với hiệu suất 60% từ 2-chlorobenzanaldehyde và bis-(2-mercaptoethyl) ether trong dung môi DMSO tại nhiệt độ 110°C trong 15 giờ. Trên cơ sở chất ban đầu (**10**) đã tổng hợp thành công một số hợp chất dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone (**21a-d**) thông qua phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Krischenko (sơ đồ 3.17).

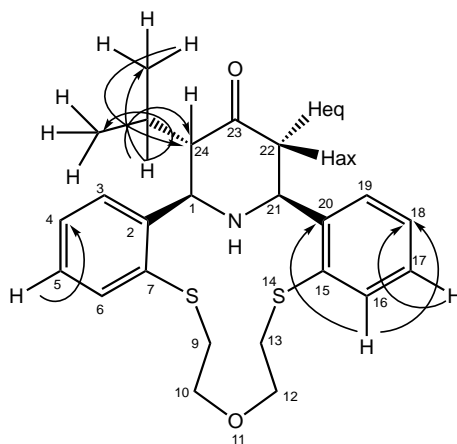


#### Sơ đồ 3.17. Tổng hợp dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng $\gamma$ -piperidone (**21a-d**)

Dẫn xuất ketone (**17a-c,e**) với nhóm carbonyl (CO) đã hoạt hóa các proton nhóm methylene tại vị trí  $\alpha$ , tham gia ngưng tụ croton với hai nhóm aldehyde của podand (**10a**). Muối ammonium acetate hoạt động như tác nhân amine đã tham gia cộng hợp in situ tạo sản phẩm dithiacrown ether (**21a-d**). Phản ứng tổng hợp (**21a-d**) được thực hiện trong dung môi ethanol với xúc tác axit và xảy ra hoàn toàn sau khoảng 24 giờ. Cấu tạo của các hợp chất dithiaaza-14-crown-4 ether (**21a-d**) được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, IR, HRMS.

Trên phổ hồng ngoại các hợp chất dithiaazacrown ether (**21a-d**), dao động hóa trị nhóm CO của dị vòng piperidone xuất hiện với cường độ mạnh trong khoảng 1700 cm<sup>-1</sup>; dao động hóa trị của nhóm NH với cường độ yếu trong khoảng 3290–3344 cm<sup>-1</sup>. Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H-NMR thấy rõ ràng sự phân vùng nhóm tín hiệu cộng hưởng các proton thơm và các proton alkyl. Trong trường hợp

$R_2=H$  (các chất **21b–d**), việc hình thành dị vòng  $\gamma$ -piperidone với hai nguyên tử hydro tại vị trí CH- 22 được khẳng định rõ trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1H$ -NMR. Tín hiệu các proton  $H^{ax}$  và  $H^{eq}$  dưới dạng doublet-doublet với hằng số tương tác spin – spin (geminal coupling constant)  $J= 13–14$  Hz. Ngoài ra, có thể giá trị tương tác spin – spin (vicinal coupling constant)  $J= 3–4$  Hz thể hiện sự tương tác với proton tại vị trí CH-21. Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^{13}C$ -NMR, nguyên tử carbon của nhóm CO cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet với giá trị  $\delta$  khoảng 200 ppm, các nguyên tử carbon thơm có tín hiệu cộng hưởng carbon trong khoảng  $\delta = 101–157$  ppm và tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử carbon thuộc nhân piperidone và mạch polyether cũng như một số nhóm thế alkyl xuất hiện trong khoảng  $\delta$  từ 10 đến 70 ppm.



Hình 3.20. Tương tác H – C của hợp chất (**21d**)

Hợp chất (**21d**) cũng được lựa chọn làm chất đại diện khảo sát tương tác các nguyên tử carbon và hydro thông qua hai hoặc ba liên kết bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) và HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) (phụ lục phổ).

Ngoài ra, phổ khối lượng phân giải cao, cũng khẳng định chắc chắn công thức phân tử của các hợp chất (**21b–d**).

Các hợp chất (**21a–d**) cũng được thử nghiệm *in vitro* đánh giá khả năng gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người như HeLa, HepG2, MCF7 và Lu-1 và dòng tế bào thường Vero. Hoạt chất ellipticine được sử dụng như chất đối chứng, để so sánh và đánh giá hoạt tính của các dithiaazacrown ether (**21a–d**). Từ kết quả khảo

sát hoạt tính sinh học tại bảng 2.5, liên hệ với cấu tạo của crown ether, nhận thấy, các hợp chất dithiaazacrown ether có thể chia thành hai nhóm, nhóm thứ nhất là các crown ether (**21a,b**) có chứa các nhóm thế hút điện tử (*electron-withdrawing*) và nhóm thứ hai là các crown ether (**21c,d**) chứa các nhóm thế đẩy điện tử (*electron-donating*) trên dị vòng piperidone. Các hợp chất dithiaazacrown ether có chứa nhóm thế hút điện tử không có khả năng gây độc tế bào trên các dòng tế bào thử nghiệm và trong nhóm thứ 2, chỉ có hợp chất (**21d**) với nhóm thế isopropyl có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc trên các dòng tế bào HepG2, MCF-7 và Vero (giá trị CS < 50%). Hợp chất (**21d**) được tiếp tục đánh giá hoạt tính gây độc tế bào dựa trên chỉ số IC<sub>50</sub> (bảng 2.6).

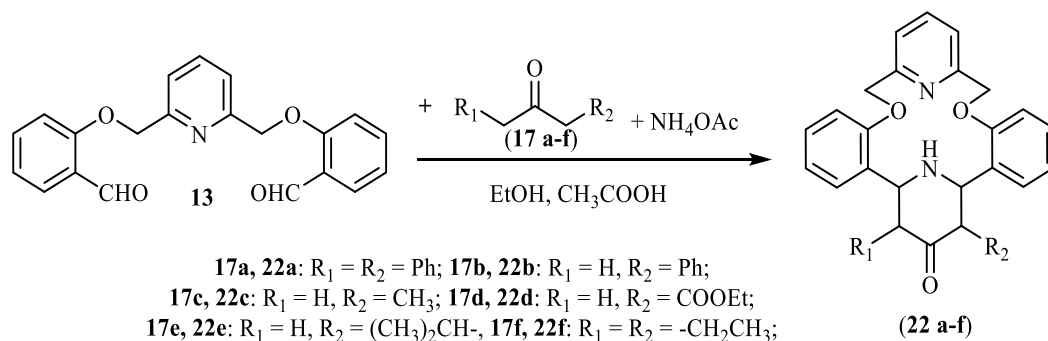
Bảng 3.6. Tương tác giữa nguyên tử C và H của hợp chất (21d)

	C	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C9	C10	C12	C13	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C24	
H	ppm	18,8	21,5	26,8	56,9	145,2	134,6	128,3	128,7	133,6	144,8	37,6	68,6	68,8	37,7	144,7	133,7	128,3	128,9	134,7	145,1	60,2	48,7	60,4	
CH <sub>3</sub>	0,83	DB																						X	
CH <sub>3</sub>	1,03		DB																						
CH	1,68 – 1,73	X	X	DB																					X
H <sup>1</sup>	5,07				DB																				
H <sup>3</sup>	7,46 – 7,50						DB																		
H <sup>4</sup>	7,20 – 7,25							DB																	
H <sup>5</sup>	7,27-7,29							X	DB																
H <sup>6</sup>	7,46 – 7,50									DB															
H <sup>9</sup>	3,07 – 3,18											DB													
H <sup>10</sup>	3,07 – 3,18												DB												
H <sup>12</sup>	3,52 – 3,55													DB											
H <sup>13</sup>	3,07 – 3,18														DB										
H <sup>16</sup>	7,46 – 7,50																DB		X		X				
H <sup>17</sup>	7,20 – 7,25																	DB	X						
H <sup>18</sup>	7,20 – 7,25																		DB						
H <sup>19</sup>	7,54																			DB					
H <sup>21</sup>	5,13																					DB			
H <sup>eq</sup>	2,47																						DB		
H <sup>ax</sup>	2,90																						DB		
H <sup>24</sup>	2,75																								DB

DB: liên kết trực tiếp; X: Tương tác thông qua 2 hoặc 3 liên kết (dựa trên dữ liệu phổ HSQC và HMBC).

### 3.3.4. Tổng hợp diaza-4,11-crown-4 ether chứa đồng thời dị vòng $\gamma$ -piperidone và dị vòng pyridine (22a-f)

Tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các hệ dị vòng azacrown ether mới có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích, chúng tôi đã lần đầu tiên tổng hợp được các hợp chất diaza-4,11-crown-4 ether có chứa đồng thời dị vòng  $\gamma$ -piperidone và dị vòng pyridine trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko chứa tác nhân podand (**13**) và các dẫn xuất ketone (**17a-f**) khi có mặt  $\text{NH}_4\text{OAc}$ . Phản ứng được thực hiện trong dung môi ethanol tại  $60^\circ\text{C}$  với xúc tác acetic acid, sản phẩm thu được có dạng tinh thể màu trắng với hiệu suất trong khoảng 29% - 45%. Công thức cấu tạo của các hợp chất diaza-4,11-crown-4 ether (**22a-f**) được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và HPLC-MS và X-ray.

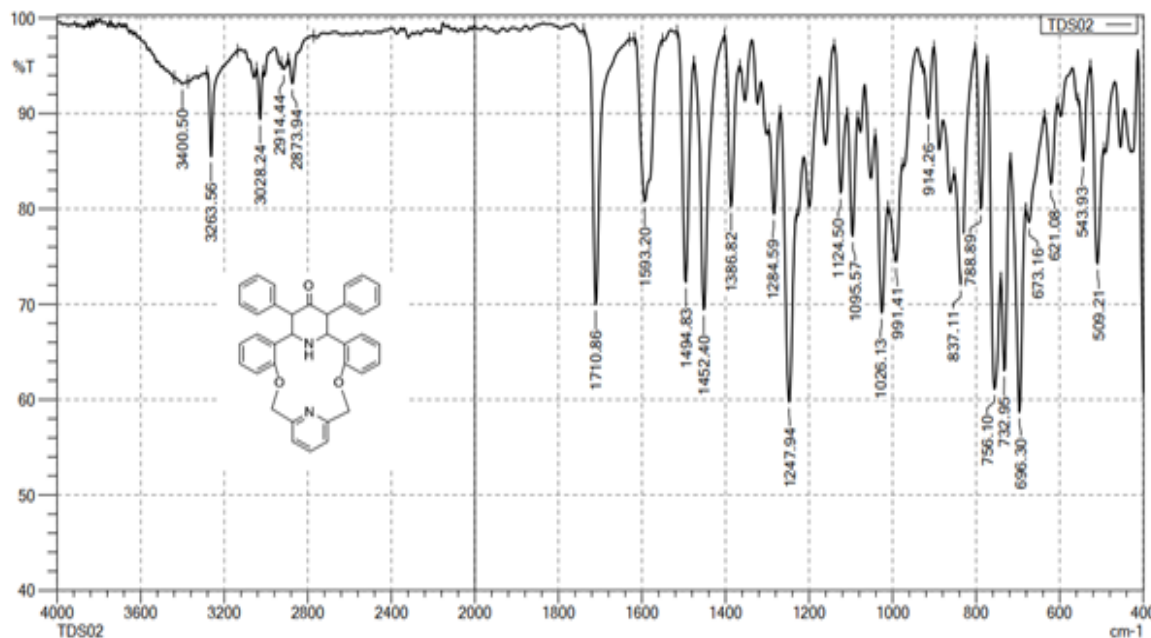


Sơ đồ 3.18. Tổng hợp hợp chất diaza-4,11-crown-4 ether (**22a-f**)

Trên phổ hồng ngoại của các hợp chất (**22**), xuất hiện tính hiệu dao động hóa trị đặc trưng của nhóm ketone (CO) với cường độ mạnh trong khoảng  $1710\text{ cm}^{-1}$  –  $1701\text{ cm}^{-1}$  và tín hiệu đặc trưng của nhóm NH ở  $3327\text{ cm}^{-1}$  –  $3263\text{ cm}^{-1}$ , đồng thời vẫn tồn tại các tín hiệu đặc trưng cho dao động hóa trị của các nhóm ether (-C-O-C-) ở khoảng  $1026\text{ cm}^{-1}$  và  $1247\text{ cm}^{-1}$  và của liên kết C=C trên nhân thơm ở khoảng  $1593\text{ cm}^{-1}$ ,  $1494\text{ cm}^{-1}$  và  $1452\text{ cm}^{-1}$  (hình 3.22).

Trên phổ khối lượng phân giải cao của các dẫn xuất (**22a**) dễ nhận thấy các tín hiệu của các tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  hoặc  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Cụ thể, trên phổ khối lượng (HRMS-ESI<sup>+</sup>) của (**22a**) có tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  với  $m/z = 539,2336$  với cường độ mạnh (100%) và tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 561,2139$  (1%) tính

toán cho thấy phù hợp với công thức  $C_{36}H_{31}N_2O_3^+$  với  $m/z = 539,2329$  và  $C_{36}H_{30}N_2O_3Na^+$ : 561,2149. Đối với một số hợp chất (**22b-e**) trên phổ HRMS có sự xuất hiện của tín hiệu ion giả phân tử  $[M+MeOH+H]^+ = 495,2275$  với cường độ 5%.

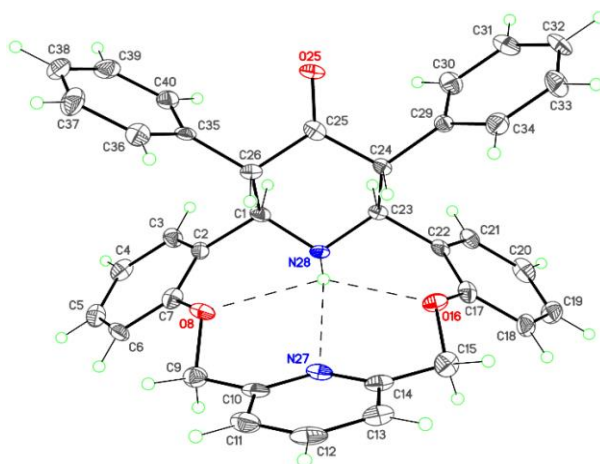


Hình 3.201. Phổ hồng ngoại IR của hợp chất (**22a**)

Trên phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất (**22a**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của các proton methylen  $-CH_2-$  dưới dạng singlet tù (br.s.) tại  $\delta = 4,46$  ppm tương ứng với 4H. Proton của nhóm  $NH_{\text{piperidone}}$  cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet tù tại 4,97 ppm. Bốn proton của nhân piperidone  $H^{1,24,25,27}$  cho hai tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet tù tại  $\delta = 5,36$  ppm và  $\delta = 5,15$  ppm. Các tín hiệu cộng hưởng của các proton thơm nhân pyridine lần lượt xuất hiện tại  $\delta = 7,98$  ppm (cường độ 1H) và  $\delta = 7,59$  ppm (cường độ 2H) đều dưới dạng singlet tù. Các proton của bốn nhóm thế là các nhân thơm trên vòng  $\gamma$ -piperidone trong khoảng  $\delta = 6,64 - 7,17$  ppm.

Nhằm khẳng định chắc chắn cấu tạo phân tử của các hợp chất diazacrown ether (**22a-f**), hợp chất (**22a**) đã được tổng hợp dưới dạng đơn phân tử và được nuôi cấy trong dung môi chloroform. Hợp chất (**22a**) kết tinh dưới dạng tinh thể đơn tà (monoclinic) với yếu tố nhóm là  $P2_1/n$  với hai dạng đơn tinh thể phân tử độc lập. Hai phân tử độc lập có cấu hình hình học rất tương đồng và được phân biệt bởi sự sai lệch ở góc tạo bởi hai mặt phẳng nhân phenyl tại vị trí C29 và vị trí C34 so với

vòng piperidinone (hình 3.24). Phân tử (**22a**) có hệ đối xứng trục nội tại tại  $C_s(m)$  lý tưởng. Với các hiệu ứng của mạng tinh thể, cấu trúc hình học của phân tử trong tinh thể (**22a**) sẽ lệch so với tính toán lý thuyết (hiệu ứng tương tự với hợp chất (**18a**)). Hợp chất (**22a**) kết tinh dưới dạng disolvate với hai phân tử chloroform **22a** • **2CHCl<sub>3</sub>**. Phân tử hợp chất (**22a**) là một hệ ngưng tụ năm vòng với vòng trung tâm là diaza-14-crown-4 ether, vòng piperidinone, vòng pyridine và hai vòng benzene. Vòng diaza-14-crown-4 ether có cấu hình dạng bát (bowl conformation), và được ổn định bởi hai liên kết hydro N—H···O và liên kết hydro N—H···N nội phân tử (intramolecular hydrogen bond) (bảng 3.9). Cấu hình của chuỗi azapolyether C7—O8—C9—C10—N27—C14—C15—O16—C17 có dạng  $t-g^-t-t-g^+t$  ( $t = trans, 180^\circ$ ;  $g = gauche, \pm 60^\circ$ ).



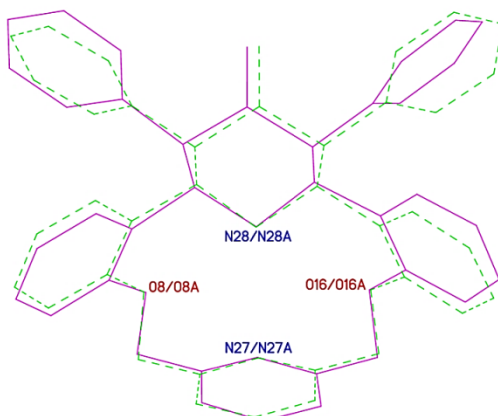
Hình 3.212. Công thức cấu tạo của hợp chất (**22a**)

Bảng 3.7. Liên kết hydrogen trong phân tử **22a**•**2CHCl<sub>3</sub>** dạng tinh thể [Å và °]

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N28—H28···O8	0,81 (9)	2,63 (8)	3,017 (9)	111 (7)
N28—H28···O16	0,81 (9)	2,51 (9)	3,053 (9)	126 (7)
N28—H28···N27	0,81 (9)	2,66 (9)	3,452 (10)	169 (8)
N28A—H28A···O8A	0,78 (9)	2,51 (9)	2,995 (9)	121 (7)
N28A—H28A···O16A	0,78 (9)	2,58 (8)	3,023 (9)	118 (7)
N28A—H28A···N27A	0,78 (9)	2,68 (9)	3,455 (10)	174 (8)
C41—H41···N28	1,00	2,22	3,101 (10)	146
C42—H42···O25	1,00	2,33	3,151 (10)	139
C43—H43···N28A	1,00	2,17	3,088 (10)	151

C44—H44A...O25A	1,00	2,09	3,060 (7)	162
-----------------	------	------	-----------	-----

D – nguyên tử cho proton ; A – nguyên tử nhận proton;



Hình 3.223. Hai phân tử độc lập (**22a**) về mặt tinh thể được xếp chồng lên nhau tại các vị trí nguyên tử được đánh dấu: N28, O8, N27, O16

Vòng piperidone có dạng ghé lệch (do phần nhóm carbonyl bị phẳng hóa). Hai nhóm thế phenyl chiếm giữ các vị trí lợi thế về không gian – vị trí equatorial (equatorial position). Các góc nhị diện (dihedral angle) tạo bởi mặt phẳng vòng piperidone C1/C23/C24/C26 với hai vòng benzene (ngưng tụ với vòng diaza-14-crown-2-ether) lần lượt là  $74,0(3)^\circ$  và  $70,9(3)^\circ$ . Nguyên tử N28 có cấu hình dạng chóp tam giác (a trigonally pyramidal). Phân tử (**22a**) có bốn tâm bất đối xứng là C1, C23, C24 và C26 do đó có thể có tối đa 16 đồng phân lập thể (diastereomer). Tinh thể (**22a**) được phân lập dạng đơn tinh thể là hỗn hợp đồng phân đối quang (racemic) với cặp đồng phân đối quang (enantiomeric pair) có cấu hình các trung tâm bất đối là: *rac-1RS,23SR,24RS,26SR*. Trong tinh thể, phân tử (**22a**) tạo thành liên kết hydrogen với phân tử chloroform (dạng solvate hóa) theo tỷ lệ 1:2 thông qua các liên kết hydro giữa các phân tử C—H...O và C—H...N (Bảng 3.7).

Các hợp chất diaza-4,11-crown-4 ether tổng hợp được (**22a-f**) được khảo sát đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên các dòng tế bào ung thư người HepG2, Lu-1, RD, MCF-7 và dòng tế bào thường Vero. Kết quả thu được cho thấy hợp chất (**22d**) có khả năng ức chế các dòng tế bào HepG2, Lu-1, RD và MCF-7. Đặc biệt với khả năng ức chế sự phát triển và diệt hoàn toàn tế bào ung thư người dòng Lu-1 và RD (CS = 0%) với nồng độ thử nghiệm là  $10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  (tương đương  $21,8 \mu\text{M}$ ) của hợp chất (**22d**). Hợp chất (**22d**) tiếp tục được thử nghiệm đánh giá khả năng gây độc tế bào theo đại lượng  $\text{IC}_{50}$ . Diazacrown (**22d**) ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư người dòng HepG2, Lu-1, RD và MCF-7 với giá trị  $\text{IC}_{50}$  lần

lượt tương ứng là  $6,36 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  ( $13,8 \mu\text{M}$ ),  $2,93 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  ( $6,3 \mu\text{M}$ ),  $2,09 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  ( $4,6 \mu\text{M}$ ) và  $5,89 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  ( $12,8 \mu\text{M}$ ). Ngoài ra, hợp chất (**22d**) cũng được nghiên cứu đánh giá khả năng gây độc trên dòng tế bào thường – Vero và cho kết quả âm tính (bảng 2.6).

Tiếp tục nghiên cứu khảo sát hoạt tính sinh học, các hợp chất diazacrown ether (**22a-f**) được đánh giá hoạt tính kháng các vi sinh vật kiểm định như: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Fusarium oxysporum* (ATCC 7601), *Saccharomyces cerevisiae* (VTCC–Y–62) và *Candida albicans* (ATCC 10231). Nồng độ thử nghiệm ban đầu là  $50 \mu\text{g}/\text{ml}$  đối với các hợp chất dithiacrown tổng hợp được và tăng dần nồng độ. Kết quả thử nghiệm cho thấy các hợp chất (**22b**) và (**22c**) có khả năng kháng khuẩn trên các dòng vi khuẩn Gram dương (*Gram-positive*) - *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) và trên chủng nấm *Aspergillus niger* (ATCC 6275) với nồng độ ức chế tối thiểu MIC =  $100 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$  (bảng 2.7.)

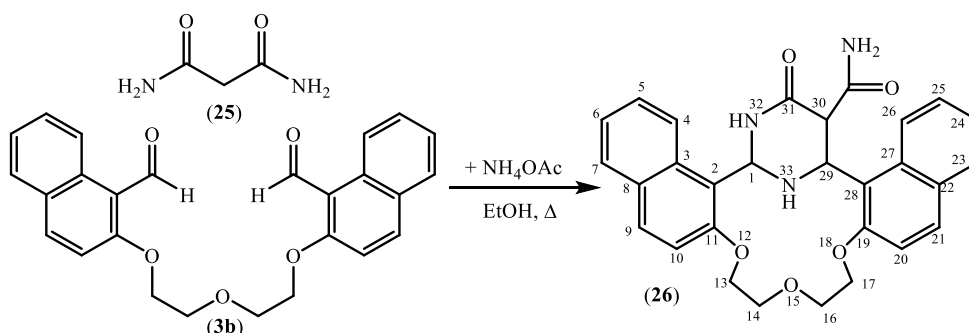
### 3.3.5. Tổng hợp bis(naphtho)azacrown ether với dị vòng perhydro-1,3-diazin-4-one (26)

Từ các tài liệu tổng quan [4, 82], dựa trên phản ứng domino tổng hợp các azacrown ether đã nghiên cứu ở các phần trên, chúng tôi đề xuất phương pháp tổng hợp sử dụng tác nhân diamide của malonic acid (**25**) thay thế cho các tác nhân ketone và đã thu được (perhydro)pyrimidino)azacrown ether (**26**) có chứa hai nhóm thế naphthalene ngưng tụ trên vòng aza-14-crown-4 ether.

Công thức cấu tạo của hợp chất (**26**) được chứng minh đầy đủ bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và HRMS.

Trên phổ hồng ngoại IR của sản phẩm (**26**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu dao động hóa trị của hai nhóm amide tại  $\nu = 1680 \text{ cm}^{-1}$  và  $1645 \text{ cm}^{-1}$ , tương ứng với nhóm amide vòng trên nhân perhydrodiazine và nhóm amide thế tại vị trí C<sup>30</sup>. Tín hiệu dao động của các nhóm amin NH, NH<sub>2</sub> tại  $3336 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3298 \text{ cm}^{-1}$  và  $3194 \text{ cm}^{-1}$ .

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ , tín hiệu cộng hưởng từ hạt nhân của các proton nhóm methylene (CH<sub>2</sub>) dưới dạng multiplet trong các khoảng  $\delta = 3,93 - 4,00$  ( $2x\text{H}^{14}$ );  $\delta = 4,09 - 4,16$  ( $2x\text{H}^{16}$ );  $\delta = 4,29 - 4,38$  ( $2x\text{H}^{17}$ ) và  $\delta = 4,42$  ( $2x\text{H}^{13}$ ). Mỗi nhóm tương ứng với hai proton. Tín hiệu của proton H<sup>1</sup> trên vòng perhydrodiazine xuất hiện tại 5,69 ppm với hằng số tương tác spin – spin  $J = 10,5 \text{ Hz}$ .

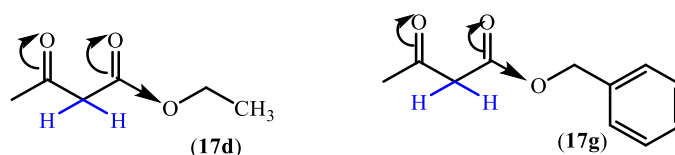


Sơ đồ 3.19. Tổng hợp bis(naphtho)azacrown ether chứa perhydro-1,3-diazin-4-one (**26**)

Phổ khối lượng phân giải cao (HRMS- ESI<sup>+</sup>) cho thấy tín hiệu ion giả phân tử [M+H]<sup>+</sup> với  $m/z = 498,2008$  và [M+Na]<sup>+</sup> với  $m/z = 520,1861$  lần lượt tương ứng với công thức phân tử được tính toán cho C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ( $m/z = 498,2023$ ) và C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> ( $m/z = 520,1843$ ).

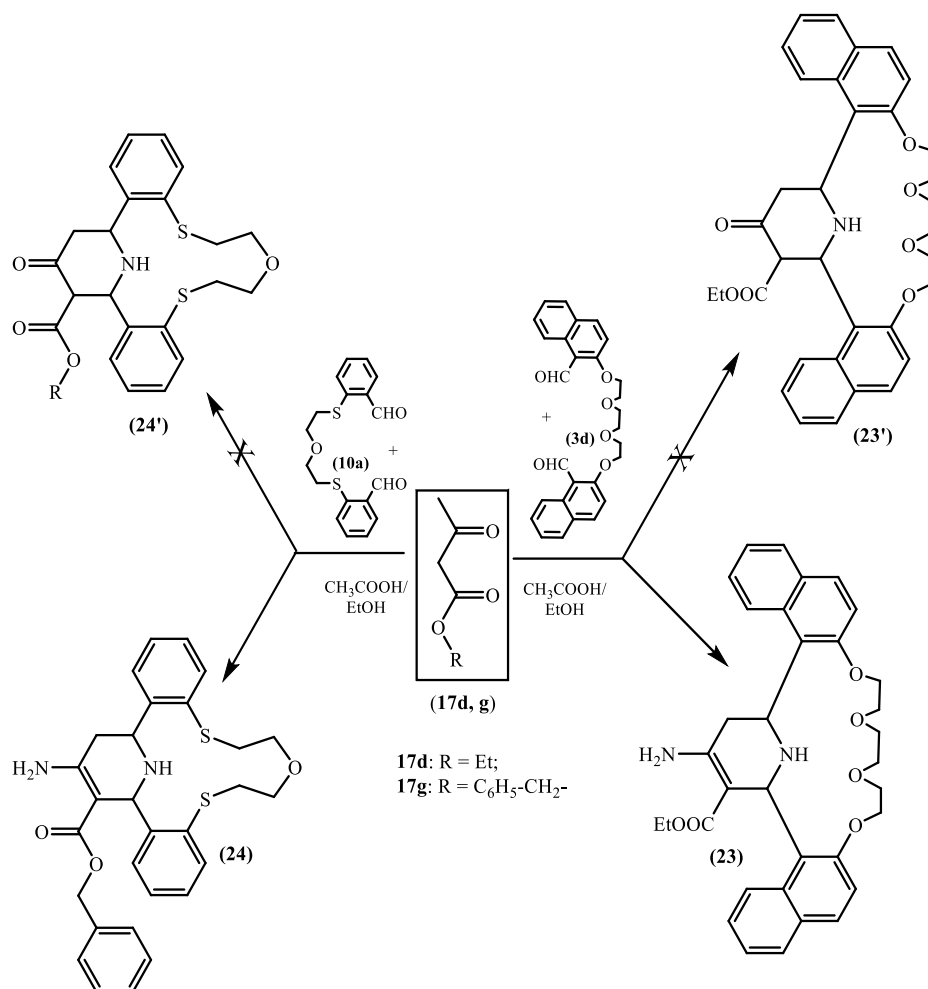
### 3.4. Tổng hợp bis(areno)azacrown ether chứa dị vòng $\gamma$ -aminopiperidine

Trong quá trình nghiên cứu áp dụng phản ứng Petrenko-Krischenko tổng hợp các hệ dị vòng crown ether mới, chúng tôi đã xác định được sự tạo thành các hệ crown ether có chứa dị vòng  $\gamma$ -aminopiperidine trong điều kiện dư ammonium acetate. Phản ứng xảy ra khi tác nhân keton (**17**) có gắn với nhóm thế hút electron mạnh như nhóm C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>O-(CO)- và CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-(CO)- và có sự chuyển dịch electron, hoạt hóa mạnh các proton nhóm methylene (-CH<sub>2</sub>-) như hình sau:



Hình 3.234. Nhóm carboxylic hoạt hóa các proton nhóm methylene

Sự gia tăng mức độ hút điện tử trên các ketone (**17d,g**), cùng với sự xuất hiện của nhóm carboxylic (-O-CO-) đã ảnh hưởng đến quá trình hình thành sản phẩm phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko. Cụ thể, thay vì hình thành các crown ether chứa dị vòng piperidone (**23',24'**) chúng tôi thu được sản phẩm chứa dị vòng 4-aminotetrahydropyridine (**23,24**).



Sơ đồ 3.20. Phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko giữa tác nhân podand với benzyl acetoacetate (17g) và ethyl acetoacetate (17d)

Công thức cấu tạo của các hợp chất (23 và 24) được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, HRMS và phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể. Trên phổ hồng ngoại (IR) của sản phẩm crown ether (24), dễ dàng nhận thấy dao động hóa trị nhóm carbonyl (CO) tại  $\nu = 1674 \text{ cm}^{-1}$  dưới dạng tín hiệu mạnh, ngoài ra tín hiệu dao động của nhóm amin:  $-\text{NH}_2$  và NH tại  $3252$  và  $3198 \text{ cm}^{-1}$ . Đặc biệt trên phổ khối lượng phân giải cao (HRMS-ESI<sup>+</sup>) nhận thấy pic với giá trị  $m/z = 519,1743$  tính toán phù hợp với ion giả phân tử  $[\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$  với  $m/z = 519,1771$ , độ lệch khối  $\Delta = 5,4 \times 10^{-6}$ . Tương tự, cấu tạo của sản phẩm azacrown ether (23) cũng được khẳng định chắc chắn bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HRMS và phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể. Trên phổ khối lượng phân giải cao, tín hiệu ion giả phân tử  $[\text{M}+\text{H}]^+$  có giá trị  $m/z = 569,2662$  phù hợp với công thức  $[\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}]^+$  với  $m/z = 569,2652$ , độ lệch khối  $\Delta = 1,7 \times 10^{-6}$ . Đơn tinh thể azacrown ether được kết tinh lại trong dung môi methanol

dưới dạng solvat hóa với 1 phân tử methanol và 1 phân tử nước: **23•MeOH•H<sub>2</sub>O** . Vòng aza-17-crown-5 ether có cấu hình dạng bát và được ổn định bền vững nhờ ba liên kết giữa các phân tử N-H...O và một liên kết nội phân tử O-H...N. Thông số về độ dài liên kết và góc liên kết có tại bảng 3.8.

Bảng 3.8. Liên kết hydro trong phân tử **23•MeOH•H<sub>2</sub>O** dạng tinh thể [Å và °]

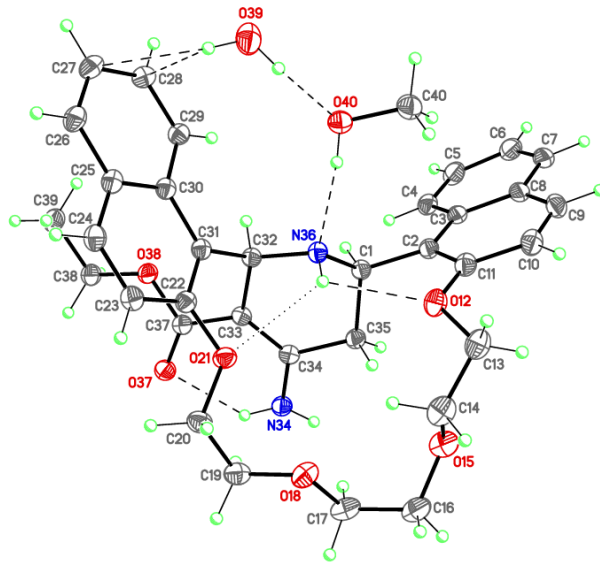
$D^*—H\cdots A^*$	$D—H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D—H\cdots A$
N34—H34A...O37	0,884(15)	2,027(15)	2,7087(13)	133,1(12)
N34—H34B...O39 <sup>#1</sup>	0,890(15)	2,079(15)	2,9667(14)	175,6(13)
N36—H36...O12	0,898(13)	2,358(13)	2,8321(15)	113,0(10)
N36—H36...O21	0,898(13)	2,573(13)	3,1216(13)	120,1(10)
O39—H39D...O40	0,95(2)	1,83(2)	2,7735(13)	173,8(18)
O40—H40...N36	0,858(18)	2,017(18)	2,8708(13)	173,2(16)

\*  $D$  – nguyên tử cho proton ;  $A$  – nguyên tử nhận proton;

Yếu tố đối xứng tương đối #1:  $-x+1/2, y-1/2, -z+3/2$

Cấu hình chuỗi polyether C11—O12—C13—C14—O15—C16—C17—O18—C19—C20—O21—C22 có dạng  $g^+-g^+-t-g^+-g^- -t-g^+-g^+-g^-$  ( $t = trans, 180^\circ$ ;  $g = gauche, \pm 60^\circ$ ). Vòng 1,2,5,6-tetrahydropyridine có dạng ghé không đối xứng do ảnh hưởng của nhóm NH<sub>2</sub>. Nhóm thế naphthalene ở vị trí C32 chiếm vị trí equatorial lợi thế về cản trở không gian.

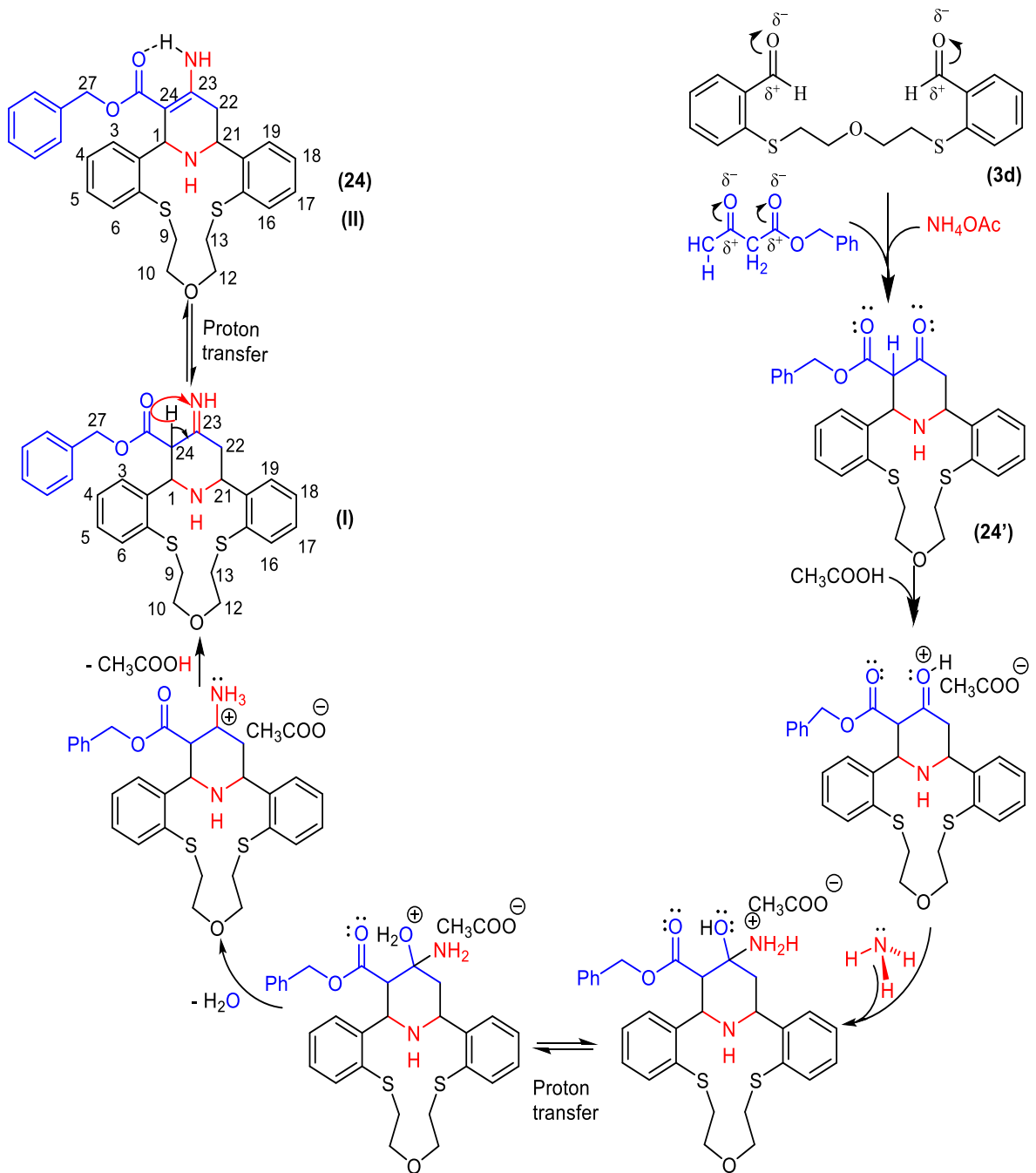
Như vậy, bằng các phương phổ <sup>1</sup>H-NMR, IR, HRMS, <sup>13</sup>C-NMR và đặc biệt bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray) đã chứng minh được sự hình thành sản phẩm azacrown ether chứa dị vòng  $\gamma$ -aminopiperidine (**23**, **24**) khi thực hiện phản ứng ngưng tụ *bis*-arylaldehyde với dẫn xuất acetoacetate trong điều kiện phản ứng Petrenko-Kritschenko.



Hình 3.245. Công thức cấu tạo của azacrown ether dạng solvat hóa  
**23•MeOH•H<sub>2</sub>O.**

Đường nét đứt thể hiện các liên kết hydro nội phân tử N—H...O và giữa các phân tử  
O—H...N và O—H...O

Cơ chế phản ứng hình thành sản phẩm azacrown ether (**23** và **24**) được đề xuất theo sơ đồ 3.21. Trong đó, sản phẩm ngưng tụ azacrown ether (**23** và **24**) có thể tồn tại dưới dạng tautomer: imine (**I**) và enamine (**II**). Trong dạng tautomer (**II**), liên kết hydro nội phân tử giữa nguyên tử O (nhóm CO) và nguyên tử H (nhóm NH<sub>2</sub>) giúp tạo thành vòng sáu cạnh. Chính vì vậy dạng enamine (**II**) là sản phẩm bền vững hơn về mặt nhiệt động học so với dạng imine (**I**). Sự hình thành sản phẩm enamine (**II**) cũng được khẳng định trên phổ <sup>13</sup>C-NMR với 9 tín hiệu cộng hưởng lần lượt tại δ(ppm) = 93,96; 69,42; 67,39; 64,41; 61,09; 53,45; 43,73; 33,96; 33,61 và 21,36 tương ứng với các nguyên tử carbon C1, C9, C10, C12, C13, C21, C22, C24, C27. Trong dạng tautomer imine (**I**) các nguyên tử carbon có lai hóa sp<sup>3</sup> và chỉ trong dạng tautomer enamine (**II**) nguyên tử carbon C24 có lai hóa sp<sup>2</sup> phù hợp với độ chuyển dịch hóa học δ = 93,96 ppm.



Sơ đồ 3.21. Đề xuất cơ chế hình thành sản phẩm azacrown ether chứa dị vòng  $\gamma$ -aminopiperidine (**23** và **24**)

## KẾT LUẬN

1. Tổng hợp thành công 40 hợp chất trong đó có 38 hợp chất mới, đặc biệt là 26 hợp chất azacrown ether của (06) nhóm hợp chất: *bis*-(naphthalen-1-yl)aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone; *bis*(aren)-1,7-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone; dithiaaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng  $\gamma$ -piperidone; diaza-4,11-crown-4 ether chứa đồng thời dị vòng  $\gamma$ -piperidone và dị vòng pyridine; *bis*(naphtho)azacrown ether với dị vòng perhydro-1,3-diazin-4-one; *bis*(areno)azacrown ether chứa dị vòng  $\gamma$ -aminopiperidine.

2. Các sản phẩm được phân lập, tinh chế và xác định cấu trúc bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như: phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , IR, HRMS. Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử đã xác định chính xác cấu trúc cho 06 đơn tinh thể các hợp chất (**3c**, **7a**, **18a**, **20a**, **22a**, **23**).

3. Các nhóm sản phẩm mới này được khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và cho kết quả cụ thể như sau: Bốn mẫu thử nghiệm (các azacrown ether **18c**, **18d** và **22b**, **22c**) có tác dụng kháng nấm sợi *Aspergillus niger* (439) với nồng độ MIC là 50  $\mu\text{g/ml}$  và 100  $\mu\text{g/ml}$ . Ngoài ra, các azacrown ether (**22b**, **22c**) có tác dụng kháng vi khuẩn Gram (+) *Bacillus subtilis subsp. spizizenii* (ATCC 6633) với nồng độ MIC là 100  $\mu\text{g/ml}$ .

4. Khảo sát đánh giá hoạt tính gây độc tế bào (*in vitro*) trên 5 dòng tế bào ung thư người là HepG2, Lu1, FL (HeLa), RD, MCF-7 và dòng tế bào thường Vero, đã xác định nhóm các chất azacrown ether mới có hoạt tính gây độc tế bào tốt trên các dòng tế bào ung thư:

- Hợp chất (**10a**) có chỉ số  $\text{IC}_{50}$  lần lượt là:  $\text{IC}_{50/\text{HepG2}} = 5,97 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{RD}} = 2,10 \mu\text{M}$  và  $\text{IC}_{50/\text{MCF-7}} = 12,23 \mu\text{M}$ .

- Hợp chất (**10b**) ức chế 4 dòng tế bào với chỉ số  $\text{IC}_{50}$  lần lượt là :  $\text{IC}_{50/\text{HepG2}} = 10,23 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{Lu-1}} = 21,23 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{RD}} = 11,49 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{MCF-7}} = 16,33 \mu\text{M}$ ;

- Hợp chất (**19d**) ức chế 4 dòng tế bào với các thông số lần lượt là :  $\text{IC}_{50/\text{HepG2}} = 13,88 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{Lu-1}} = 6,40 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{RD}} = 4,56 \mu\text{M}$ ;  $\text{IC}_{50/\text{MCF-7}} = 12,86 \mu\text{M}$ .

- Hợp chất **(18f)** ức chế 3 dòng tế bào ung thư với chỉ số  $IC_{50}$  tương ứng như sau:  $IC_{50/HepG2} = 19,5 \mu M$ ;  $IC_{50/Lu-1} = 9,5 \mu M$ ;  $IC_{50/RD} = 12,8 \mu M$ ;  $IC_{50/MCF-7} = 7,5 \mu M$ .

- Hợp chất **(20d)** ức chế 02 dòng tế bào với chỉ số  $IC_{50}$  lần lượt như sau:  $IC_{50/HepG2} = 7,47 \mu M$  và  $IC_{50/Lu1} = 8,03 \mu M$ .

- Hợp chất **(21d)** gây độc trên các 03 dòng tế bào HepG2, MCF-7 và Vero với chỉ số  $IC_{50}$  tương ứng như sau:  $IC_{50/HepG2} = 23,11 \mu M$ ,  $IC_{50/MCF-7} = 23,23 \mu M$  và  $IC_{50} = 9,62 \mu g/ml$  (Vero)

- Các hợp chất **(10b, 19d)** và **(20d)** không gây độc trên dòng tế bào thường Vero.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Anh T. Le, Van T. T. Tran, Hieu H. Truong, **Linh M. Nguyen**, Duc M. Luong, Thuyen T. Do, Dat T. Nguyen, Nhung T. Dao, Dat T. Le, Anatoly T. Soldatenkov, Victor N. Khrustalev, (2019), “Synthesis and cytotoxicity of novel  $\gamma$ -piperidonodibenzo-1,7-diaza-14-crown-4 ethers”. *Mendeleev Communications*, 29, pp. 375-377.
2. **Linh M. Nguyen**, Hieu H. Truong, Victor N. Khrustalev, Sang T. Truong, Dat T. Nguyen, Van T. T. Tran, Son T. Mai, Van T. Tran, Anh T. Le, (2020), “Synthesis and biological evaluation of novel phane-structured diazacrowns containing  $\gamma$ -piperidone and pyridine rings”. *Mendeleev Communications*, 30(6), pp.753 –755.
3. Thanh Van Tran Thi, **Manh Linh Nguyen**, Tien Dat Nguyen, The Duan Le, Hong Hieu Truong, Victor N. Khrustalev, Tuan Anh Le, (2021), “Synthesis of the first dithiaaza-17-crown-5 ethers containing piperidin-4-one subunit”. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 57 (10), pp. 1057–1060.
4. N. T. Dao, D. T. Nguyen, **L. M. Nguyen**, V. T. T. Tran, T. T. Do, A. T. Le, (2021), “Synthesis of Dithiacrown Ethers and Evaluation of Their Cytotoxic Activity”. *Chemistry Select*, 6, pp. 11081– 11085.
5. Đào Thị Nhung, Nguyễn Ngọc Trâm, Lê Tuấn Anh, Phạm Thị Thanh Tâm, **Nguyễn Mạnh Linh**, Trương Hồng Hiếu, (2021), “Domino reaction of podand derivatives and alkyl acetoacetate”. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, 26, số đặc biệt, pp. 224 – 228.
6. Phạm Thị Thanh Tâm, **Nguyen Manh Linh**, Do Thao Thuyen, Nguyen Tien Dat, Tran Thanh Van, Le Thi Huyen, Tran Thi Thanh Van, Le Tuan Anh, (2020), “Synthesis and Transformation of Novel Dibenzothipodand Derivatives”. *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, 36 (4), pp. 82 - 89.
7. Nguyễn Tiến Đạt, **Nguyễn Mạnh Linh**, Phạm Thị Thanh Tâm, Lương Minh Đức, Đỗ Thảo Thuyền, Lê Tuấn Anh, Trần Thị Thanh Vân, (2019), “Studying on synthesis and evaluation cytotoxic activity of some diarylthiopodand derivatives”. *Vietnam Journal of Chemistry*, 57 (4e3,4), pp. 195-198.
8. Nguyen Manh Linh, Nguyen Tien Dat, Tran Thi Thanh Van, Dao Thi Nhung, Truong Hong Hieu, (2019) “Molecular structure and cytotoxicity of novel

dibenzo-1,8-diaza-14-crown-4 ethers containing  $\gamma$ -piperidone fragment”. *Poster hội nghị hóa học toàn quốc*.

9. **Nguyễn Mạnh Linh**, Phạm Thị Thanh Tâm, Đỗ Thảo Thuyến, Nguyễn Tiến Đạt, Trần Thị Thanh Vân, Lê Tuấn Anh, (2022), “Nghiên cứu tổng hợp và hoạt tính kháng khuẩn của một số dẫn xuất 3-oxapentane podand”. *Tạp chí Đại học Quốc gia Hà Nội*. (Đã gửi đăng bài)

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tài liệu tiếng Việt Nam

1. Lê Tuấn Anh, Trương Hồng Hiếu, Nguyễn Thị Thanh Phượng, Đào Thị Nhung, Trần Thị Thanh Vân, A.T. Soldatenkov (2015), "Tổng hợp Tetrakisbenzo-28(31)-crown-6(7)-ethers", *Tạp chí Hóa học*. 53(4E2), pp. 153 – 156.
2. Lê Tuấn Anh, Trương Hồng Hiếu, Nguyễn Thị Thanh Phượng, Trần Thị Thanh Vân, Đào Thị Nhung, A.T. Soldatenkov (2015), "Tổng hợp và hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất  $\gamma$ -(3-R-phenyl)pyridine có chứa vòng crown ether", *Tạp chí Hóa học*. 53(4E1), pp. 141 – 145.
3. Phượng Nguyễn Thị Thanh (2018), *Nghiên cứu tổng hợp và hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất bis(areno)azacrown ether*, Luận án tiến sĩ, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.
4. Tô Hải Tùng (2013), *Nghiên cứu tổng hợp, cấu tạo và tính chất của một số aza-14-crown-4-ether chứa dị vòng Nitơ*, Luận văn thạc sĩ, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam.
5. Tùng Tô Hải, et al. (2015), "Study on synthesis under microwave irradiation and cytotoxic activity of some dibenzo (perhydrotriazino) aza-14-crown-4-ether derivatives", *Vietnam Journal of Science Technology*. 53(5), pp. 598-598.

### Tài liệu tiếng Anh

6. Bailey Neil A, et al. (1991), "Metal-ion selectivity by macrocyclic ligands. Part 1. The interaction of NiII and CuII with pyridinyl-derived N3O2 macrocycles; the X-ray structures of a free macrocycle, its endomacrocyclic complexes of NiII and CuII and an exomacrocyclic nickel (II) complex", *Journal of the Chemical Society(S)*, pp. 627-637.
7. Barros Ana IRNA, et al. (2004), "Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring", *Tetrahedron Letters*. 60(31), pp. 6513-6521.

8. Bermudez J, et al. (1992), "3-oxagranatane (3-oxa-9-azabicyclo [3.3. 1] nonane) derivatives as highly potent serotonin 5-Ht3 receptor antagonists", *Bioorganic medicinal chemistry*. 2(6), pp. 519-522.
9. Bradshaw Jerald S, et al. (1985), "Proton-ionizable crown compounds. 2. Synthesis, complexation properties, and structural studies of macrocyclic polyether-diester ligands containing 4-hydroxypyridine subcyclic unit", *The Journal of Organic Chemistry*. 50(24).
10. Bradshaw Jerald S, et al. (1988), "Proton-ionizable crown compounds. 16. Synthesis, structural features, and cation transport studies of crown ethers containing the 4-pyridone N-hydroxide subcyclic group", *The Journal of Organic Chemistry*. 53(12), pp. 2811-2816.
11. Bradshaw Jerald S, et al. (1987), "Proton-ionizable crown compounds. 9. Synthesis and structural studies of new 14-crown-4 compounds containing a pyridine or 4-pyridone subcyclic unit", *Journal of heterocyclic chemistry*. 24(2), pp. 415-419.
12. Bradshaw Jerald S, et al. (1986), "Proton-Ionizable crown compounds. 8. Synthesis and structural studies of macrocyclic polyether ligands containing a 4-thiopyridone subcyclic unit", *Journal of heterocyclic chemistry*. 23(6), pp. 1837-1843.
13. Bradshaw Jerald S and Izatt, Reed M.J (1997), "Crown ethers: the search for selective ion ligating agents", *Accounts of chemical research*. 30(8), pp. 338-345.
14. Bradshaw Jerald S, Krakowiak, Krzysztof E, and Izatt, Reed M (1993), *Aza-crown macrocycles*, Vol. 89, Wiley-Interscience, simultaneously in Canada.
15. Bradshaw Jerald S, et al. (1986), "Proton-ionizable crown compounds. 3. Synthesis and structural studies of macrocyclic polyether ligands containing a 4-pyridone subcyclic unit", *Accounts of chemical research*. 23(2), pp. 353-360.
16. Bradshaw JS, et al. (1996), *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, New York.
17. Bradshaw JS, et al. (1980), "Cation complexing properties of synthetic macrocyclic polyether-diester ligands containing the pyridine subcyclic unit", *Journal of the American Chemical Society*. 102(2), pp. 467-474.

18. Braun Roland U, Ansorge, Markus, and Müller, Thomas JJ (2006), "Coupling–isomerization synthesis of chalcones", *Chemistry–A European Journal*. 12(35), pp. 9081-9094.
19. Cabezon Beatriz, et al. (2000), "Self-Complementary [2] Catenanes and Their Related [3] Catenanes", *Chemistry–A European Journal*. 6(12), pp. 2262-2273.
20. Calisir Umit and Çiçek, Baki (2017), "Comparison of classic and microwave-assisted synthesis of benzo-thio crown ethers, and investigation of their ion pair extractions", *Journal of Molecular Structure*. 1148, pp. 505-511.
21. Cariou Bertrand and Staels, Bart J. (2014), "GFT505 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes", *Expert opinion on investigational drugs*. 23(10), pp. 1441-1448.
22. Chapman OL and Koch, TH J. (1966), "A Synthetic Entry to the Hydroazulenes. 4, 5-Trimethylenetropone", *The Journal of Organic Chemistry*. 31(4), pp. 1042-1045.
23. Chung Sarah, et al. (1997), "Silver (I)-selective membrane electrodes based on sulfur-containing podands", *Talanta*. 44(7), pp. 1291-1298.
24. Clarke Paul A, Zaytzev, Andrey V, and Whitwood, Adrian C.J. (2007), "Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of highly functionalized piperidines: a five-component condensation", *Tetrahedron Letters*. 48(30), pp. 5209-5212.
25. Cooper Stephen R (1992), *Crown compounds: toward future applications*, Wiley-VCH.
26. Cram DJ and Cram, JM J. (1974), "Complexes Between Organic Compounds Simulate the Substrate Selectivity of Enzymes", *Science*. 183, pp. 803-809.
27. Cram Donald J and Cram, Jane M (1994), *Container molecules and their guests*, Royal Society of Chemistry.
28. Dann JR, Chiesa, PP, and Gates Jr, JW J. (1961), "Sulfur-containing large-ring compounds. The preparation of 4, 7, 13, 16-tetraoxa-1, 10-dithiacyclooctadecane and related compounds", *The Journal of Organic Chemistry*. 26(6), pp. 1991-1995.

29. Dömling Alexander and Ugi, Ivar J. (2000), "Multicomponent reactions with isocyanides", *Angewandte Chemie International Edition*. 39(18), pp. 3168-3210.
30. Farkas Viktor, et al. (2003), "Probing the discriminating power of chiral crown hosts by CD spectroscopy", *Chirality: The Pharmacological, Biological, Chemical Consequences of Molecular Asymmetry*. 15(S1), pp. S65-S73.
31. Farkas Viktor, et al. (2006), "Enantioseparation of protonated primary arylalkylamines and amino acids containing an aromatic moiety on a pyridino-crown ether based new chiral stationary phase", *Tetrahedron: Asymmetry*. 17(12), pp. 1883-1889.
32. Galiński Błażej, et al. (2021), "Novel Diazocrowns with Pyrrole Residue as Lead (II) Colorimetric Probes", *Materials*. 14(23), p. 7239.
33. Gokel George J. (1991), "Crown ethers and cryptands", *Monographs in Supramolecular Chemistry Series*, pp. 115-117.
34. Gokel George W and Garcia, Blanche J J. (1977), "Crown-cation complex effects. III. Chemistry and complexes of monoaza-18-crown-6", *Tetrahedron Letters*. 18(4), pp. 317-320.
35. Grootenhuis Peter DJ, et al. (1986), "Complexes of macrocyclic polyethers and neutral guest molecules: a systematic approach to the complexation of water molecules by 2, 6-pyridinium crown ethers", *Journal of the American Chemical Society*. 108(4), pp. 780-788.
36. Habata Yoichi, et al. (1997), "Organization of Chiral Pyridine-Containing Bisbipyridino Podands by Cu (I) and Their Enantiomeric Recognition of (R)- and (S)- $\alpha$ -Phenylethylammonium Perchlorates", *Journal of the American Chemical Society*. 119(30), pp. 7145-7146.
37. Haoyun An, et al. (1998), "Solution phase combinatorial chemistry. Discovery of 13- and 15-membered polyazapyridinocyclophane libraries with antibacterial activity", *Tetrahedron Letters*. 54(16), pp. 3999-4012.

38. Hathaway Jon K., et al. (1995), "Enantiomeric recognition by chiral pyridino-18-crown-6 for 1-naphthylethylamine. The effect of alkyl substituents on the macrocycle ring", *Supramolecular Chemistry*. 5(1), pp. 9-13.
39. Hutchison Aaron, Atwood, David, and Santilliann-Jiminez, Q Eduardo J (2008), "The removal of mercury from water by open chain ligands containing multiple sulfurs", *Journal of hazardous materials*. 156(1-3), pp. 458-465.
40. Itsikson Nadezhda A, et al. (2003), "Modification of macrocyclic compounds by azaheterocycles", *Heterocycles*. 61, pp. 593-637.
41. Izatt Reed M J (2007), "Charles J. Pedersen: Innovator in macrocyclic chemistry and co-recipient of the 1987 Nobel Prize in chemistry", *Chemical Society Reviews*. 36(2), pp. 143-147.
42. Izatt Reed M, et al. (1991), "Thermodynamic and kinetic data for macrocycle interactions with cations and anions", *Chemical Reviews*. 91(8), pp. 1721-2085.
43. Jarevang T, et al. (1998), "Novel bioactive tropinone derivatives from sesquiterpenoid unsaturated dialdehydes via the Robinson-Schopf reaction", *Acta chemica scandinavica*. 52(11), pp. 1350-1352.
44. Jung YounJung, et al. (2008), "Ferrocenyl chalcones containing anthracenyl group: Synthesis, X-ray crystal structures and electrochemical properties", *Polyhedron*. 27(2), pp. 861-867.
45. Kamakshi R and Reddy, BSR J (2008), "Synthesis of chalcone-based fluorescent polymers: Diels-Alder reaction of chalcones and their polymerization through ROMP", *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 46(4), pp. 1521-1531.
46. Komarova AI, et al. (2008), "On the synthesis of the first representatives of bis (benzo) bispidinoaza-14-crown-4 ethers", *Chemistry of heterocyclic compounds*. 5(44), pp. 624-625.
47. Köntös Zoltán, et al. (1999), "Enantioseparation of racemic organic ammonium perchlorates by a silica gel bound optically active di-tert-butylpyridino-18-crown-6 ligand", *Tetrahedron: Asymmetry*. 10(11), pp. 2087-2099.
48. Le An Tuan, et al. (2008), "Synthesis of dibenzo derivatives of (4-oxotetrahydropyrano) oxa-14-crown-4 and 1, 4, 7-trioxacyclohexadeca-8, 10,

- 13, 15-tetraen-12-one. Transformation of the latter into (4-oxopiperidino) aza-14-crown-4", *Russian journal of organic chemistry*. 44(3), pp. 462-464.
49. le Anh T, et al. (2011), "(2E, 25E)-11, 14, 17, 33, 36, 39, 42-Hepta-oxa-pentacyclo-[41.4. 0.0. 0.0] hepta-tetra-conta-1 (43), 2, 5 (10), 6, 8, 18, 20, 22, 25, 27, 29, 31, 44, 46-tetra-decaene-4, 24-dione", *Acta crystallographica. Section E, Structure reports online*. 67(Pt 5), pp. o1128-9.
50. Le Anh T and TT, Nguyen Phuong (2014), "Synthesis and Molecular Structure of Dibenzo [4-( $\alpha$ -Thienyl-and  $\alpha$ -Pyrrolyl) pyrido] aza-14-crown-4 Ethers", *Макрогетероциклы*. 7(4), pp. 386-390.
51. Le Tuan Anh, et al. (2018), "Synthesis and Cytotoxicity of Dibenzo [( $\gamma$ -aryl) pyridino] aza-17-crown-5 Ethers", *Макрогетероциклы*. 11(2), pp. 197-202.
52. Le Tuan Anh, et al. (2015), "Synthesis and biological activity of ( $\gamma$ -arylpyridino)-dibenzoaza-14-crown-4 ethers", *Mendeleev Communications*. 25(3), pp. 224-225.
53. Levov Alexander N, et al. (2006), "Synthesis of dibenzopiperidinoaza-14-crown-4 ethers and their one-step conversion into dibenzo-16-crown-3", *Mendeleev Communications*. 16(1), pp. 35-36.
54. Levov AN, et al. (2008), "Synthesis and molecular structure of bis (areno) piperidinoaza-14 (17)-crowns-4 (5)", *Russian journal of organic chemistry*. 44(3), pp. 456-461.
55. Levov AN, et al. (2008), "Transformations of dibenzo ( $\gamma$ -oxopiperidino) aza-14-crowns-4 upon acylation. Molecular structure of dibenzo-16-crown-3", *Russian Journal of Organic Chemistry*. 44(4), pp. 612-616.
56. Levov AN, et al. (2006), "Synthesis of dibenzoazacrown ethers including a  $\gamma$ -piperidone moiety", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 42(1), pp. 125-126.
57. Likhitwitayawuid Kittisak, et al. (1993), "Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinolme alkaloids from *Stephania erecta*", *Journal of Natural Products*. 56(1), pp. 30-38.

58. Luboch Elzbieta, et al. (2006), "Pyrrole azocrown ethers. Synthesis, complexation, selective lead transport and ion-selective membrane electrode studies", *Supramolecular Chemistry*. 18(7), pp. 593-601.
59. Marchand Alan P, et al. (2001), "Synthesis of novel chiral, cage-annulated macrocycles", *Arkivoc*. 3, pp. 13-21.
60. McDaniel Christopher W, Bradshaw, Jerald S, and Izatt, Reed M (1990), "Proton-ionizable crown ethers", *Heterocycles* 3, pp. 665-677.
61. McKane L and Judi, K (1996), "Microbiology Essentials and Applications, McGraw-Hill", *Inc. USA*, pp. 787-809.
62. Meadow Jacob R and Reid, E Emmet, "Ring Compounds and Polymers from Polymethylene Dihalides and Dimercaptans<sup>1</sup>", *Journal of the American Chemical Society (1934)*. 56(10), pp. 2177-2180.
63. Nabeshima Tatsuya, Inaba, Tadashi, and Furukawa, Naomichi (1987), "Transition metal induced selective alkaline metal ion transport by asynthetic ionophore with double recognition sites for metals", *Tetrahedron letters*, 28(49), pp. 6211-6214.
64. Nakatsuji Yohji, et al. (1985), "New proton-ionizable macrocyclic ligands. Synthesis, basicity, reactions, and structures of two aza crown ethers containing the 4-hydroxypyridine unit", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*(12), pp. 749-751.
65. Ovchinnikova IG, et al. (2003), "Synthesis and antibacterial activity of *N*-alkylpyridinium podands", *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 37(11), pp. 582-584.
66. Paquette Leo A and Heimaster, John W (1966), "The Stereochemical Course of a Robinson-Schöpf Biogenetic-Type Reaction. The Conformation of Certain Tricyclic Tropane Congeners<sup>1</sup>", *Journal of the American Chemical Society*. 88(4), pp. 763-768.
67. Pedersen Charles J (1967), "Cyclic polyethers and their complexes with metal salts", *Journal of the American Chemical Society*. 89(26), pp. 7017-7036.

68. Popova VA, et al. (1990), "Synthesis and properties of podands with 4-antipyryliminomethine groups", *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. 39(9), pp. 1911-1914.
69. Rao Maddali LN, Houjou, Hirohiko, and Hiratani, Kazuhisa (2001), "Novel synthesis of macrocycles with chalcone moieties through mixed aldol reaction", *Tetrahedron Letters*. 42(47), pp. 8351-8355.
70. Rao Yerra Koteswara, Fang, Shih-Hua, and Tzeng, Yew-Min (2004), "Differential effects of synthesized 2'-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution", *Bioorganic medicinal chemistry*. 12(10), pp. 2679-2686.
71. Samu Erika, et al. (1999), "Enantiomerically pure chiral pyridino-crown ethers: synthesis and enantioselectivity toward the enantiomers of  $\alpha$ -(1-naphthyl) ethylammonium perchlorate", *Tetrahedron: Asymmetry*. 10(18), pp. 3615-3626.
72. Sandford Graham (2003), "Macrocycles from perhalogenated heterocycles", *Chemistry—A European Journal*. 9(7), pp. 1464-1469.
73. Skehan Philip, et al. (1990), "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening", *Journal of the National Cancer Institute*. 82(13), pp. 1107-1112.
74. Sokol VI, et al. (2011), "Synthesis and molecular structure of the cobalt (ii) chloride complex with *bis*-( $\alpha$ -pyridyl)-substituted *bis*-pidinoaza-14-crown-4", *Russian Chemical Bulletin*. 60(10), pp. 2124-2127.
75. Sokol VI, et al. (2014), "Synthesis and crystal and molecular structures of new copper and zinc complexes with aza-14-crown-4 ether having di ( $\alpha$ -pyridyl)-substituted *bis*pidine subunit", *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. 59(10), pp. 1094-1100.
76. Soldatenkov Anatoly T, Pozharskii, Alexander F, and Katritzky, Alan R (2011), *Heterocycles in life and society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications*, John Wiley & Sons, United Kingdom.

77. Somogyi L, et al. (1998), "CD-monitored enantiomeric discrimination of organic ammonium salts by chiral pyridino macrocycles", *Enantiomer*. 3(6), pp. 439-451.
78. Späth Andreas and König, Burkhard (2010), "Molecular recognition of organic ammonium ions in solution using synthetic receptors", *Beilstein journal of organic chemistry*. 6(1), p. 32.
79. Swinburne Adam N and Steed, Jonathan W (2012), "Podands", *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*.
80. Thi Thanh Tam Pham, et al. (2020), "Synthesis of the first dibenzo-4, 12-dithio-8-azacrownophanes containing  $\gamma$ -arylpyridine subunit", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 56(9), pp. 1234-1236.
81. Truong Hong Hieu, A. T. Soldatenkov, Le Tuan Anh, To Hai Tung, S. A. (2009), "Synthesis of the first representatives of dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4-ethers", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 45(11), pp. 1406 – 1407.
82. Truong Hong Hieu, A. T. Soldatenkov, Le Tuan Anh, To Hai Tung, S. A. Soldatova (2011), "Domino synthesis of the first representative of dibenzo(perhydropyrimidino)aza-14-crown-4-ethers series", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 47(10), pp. 1583 – 1585.
83. Truong Hong Hieu, Le Tuan Anh, A. T. Soldatenkov, N. I. Gorlovsov, S. A. Soldatova (2011), "One-step synthesis of 1,4-bis(8,11,14-trioxa-25-azatetracyclopentaco-23-yl)-benzene", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 47, pp. 1586 – 1588.
84. Truong Hong Hieu, et al. (2017), "Synthesis of tetrakisbenzo-31 (34)-crown-7 (8) ethers", *Макрогетероциклы*. 10(1), pp. 94-97.
85. Tuch Arounarith and Walle, Stefan (2004), "Multicomponent reactions", *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials*, pp. 685-705.
86. Vanden Berghe DA (1991), "Screening methods for antibacterial and antiviral agents from higher plants", *Methods in plant biochemistry*, pp. 47-69.

87. Vogtle Fritz and Weber, E (1979), "Multi-dentate acyclic neutral ligands and their complexation", *Angewandte Chemie-International Edition in English*. 18(10), pp. 753-776.
88. Vögtle Fritz and Weber, Edwin (1985), *Host Guest Complex Chemistry Macrocycles: Synthesis, Structures, Applications*, Springer Science & Business Media, Berlin.
89. Wagner-Wysiecka Ewa, et al. (2003), "Chromogenic macrocyclic derivatives of azoles—synthesis and properties", *Tetrahedron Letters*. 59(24), pp. 4415-4420.
90. Yar Muhammad, et al. (2013), "Synthesis, Biological Evaluation and Study of the Effect of Various N-Substituents on the Thermal Stabilities of Some New Diethanolamine Derivatives", *Asian Journal of Chemistry*. 25(13).
91. Zhang Xian Xin, Bradshaw, Jerald S, and Izatt, Reed M (1997), "Enantiomeric recognition of amine compounds by chiral macrocyclic receptors", *Chemical reviews*. 97(8), pp. 3313-3362.

#### Tài liệu tiếng Đức

92. Hantzsch A J. (1881), "Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen", *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 14(2), pp. 1637-1638.
93. Mannich Carl and Krösche, W (1912), "Ueber ein kondensationsprodukt aus formaldehyd, ammoniak und antipyrin", *Archiv der Pharmazie*. 250(1), pp. 647-667.
94. Petrenko-Kritschenko P (1912), "Über die Kondensation des Acetondicarbonsäureesters mit Aldehyden. Ammoniak und Aminen", *Journal für Praktische Chemie*. 85(1), pp. 1-37.
95. Strecker Adolph (1850), "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper", *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 75(1), pp. 27-45.

#### Tài liệu tiếng Pháp

96. Dietrich Bernard, Viout, Paulette, and Lehn, J-M (1992), *Aspects de la chimie des composés macrocycliques Macrocyclic chemistry*, Weinheim ; New York : VCH.

97. Issa FM, et al. (1983), *Spectroscopic investigation of some chalcones*, faculté des sciences de l'Université d'Ankara, Ankara Turquie.

Тài liệu tiếng Nga

98. Дж. В. Стив Дж. Л. Этвуд ; пер. с англ. И. Г. Варшавской [и др.] ; под ред. А. Ю. Цивадзе, В. В. Арсланова, А. Д. Гарновского (2007), *Супрамолекулярная химия*, Moscow.

99. Крам Д Дж . (1989), *Получение молекулярных комплексов типа “хозяин-гость”*, Новое в жизни, науке, технике. Сер. Химия, Russia.

100. Лен Жан-Мари (1998), *Супрамолекулярная химия*, Vol. 25, Концепции и перспективы, Новосибирск.

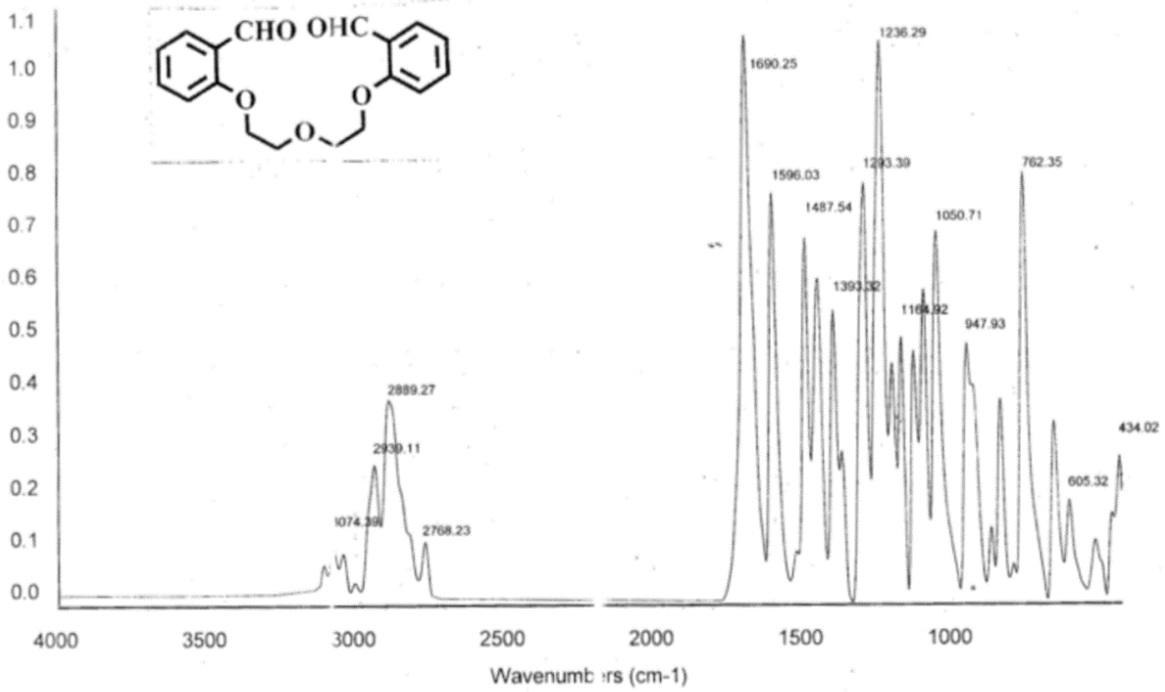
101. Лен ЖМ (1989), "Супрамолекулярная химия–масштабы и перспективы", *Нобелевская лекция*, Новое в жизни, науке и технике. Сер. Химия. М.: Знание, Russia, pp. 3-36.

102. Педерсен Ч Дж : Знание (1989), "Открытие краун-эфиров", *Новое в жизни, науке и технике. Сер. “Химия”*. М, Russia.

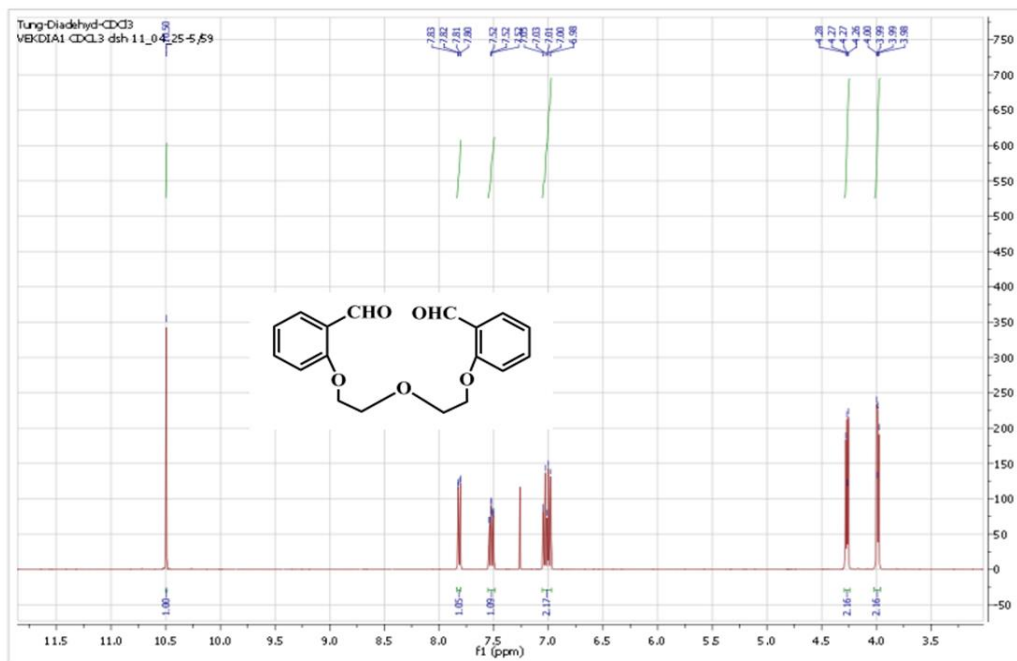
103. Скопенко ВВ Цивадзе АЮ, Савранский ЛИ, Гарновский АД (2008), *Координационная Химия*, Естественные науки, Известия высших учебных заведений, Северо-Кавказский регион, 139.

104. Хираока М (1986), *Краун-соединения. Свойства и применение*, Мир, Токио, Япония.

# PHỤ LỤC PHỔ



Phổ IR hợp chất 3a

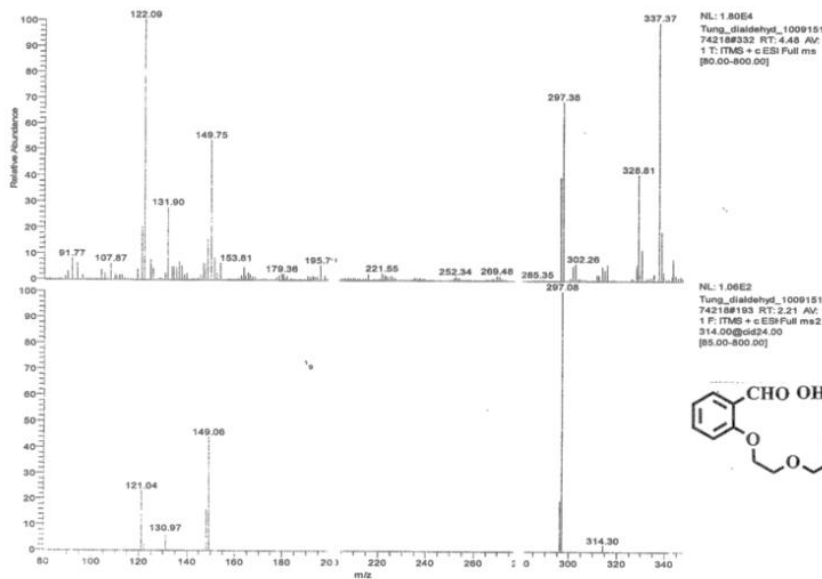


Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 3a

Lab: Materials chemistry, Faculty of Chemistry, HUS-VN J  
 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Ha Noi  
 Tel: 844.38.253.053; Fax: 844.38.241.140 Mail: Chem.vnu@edu.vn  
 Tung\_dialdehyd\_100915174218

File name: Tung\_dialdehyd  
 Solvent: l leOH  
 Method: l l+H/M+Na  
 Tung\_dya: ethyl

Mass Spectrometer  
**LTO Orbitrap XL™**  
 Thermo SCIENTIFIC company  
 Resolution: >60 000 Da  
 Sensitivity: 10<sup>14</sup>  
 Tandem: n >= 15  
 Mass Accuracy: <= 2ppm  
 Operator: MS: Dao Thi Nhung  
 Mobile: 0948 119 043  
 Email: dtnhungn@yahoocom

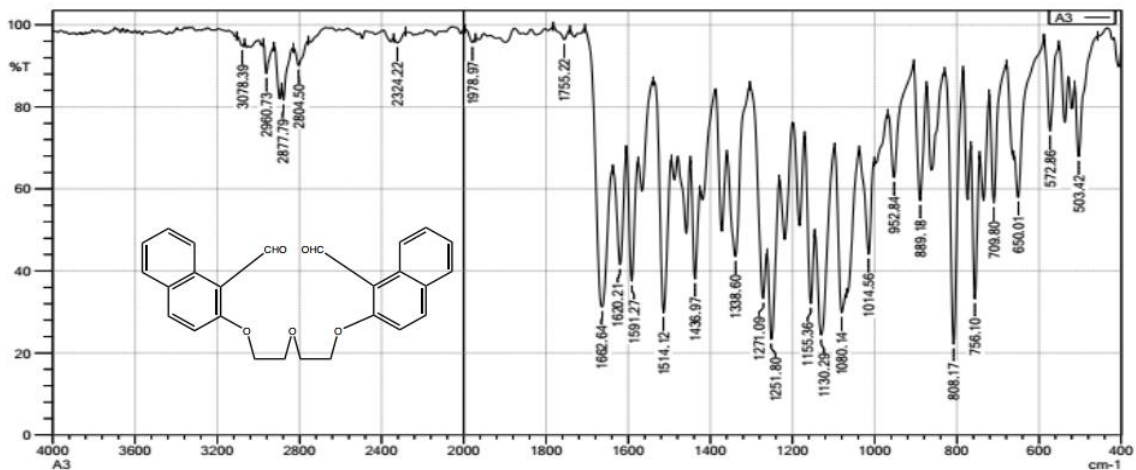


Phổ MS hợp chất 3a

1/31/2018 1:32:43 PM  
 Instrument: FTIR Affinity - 1S

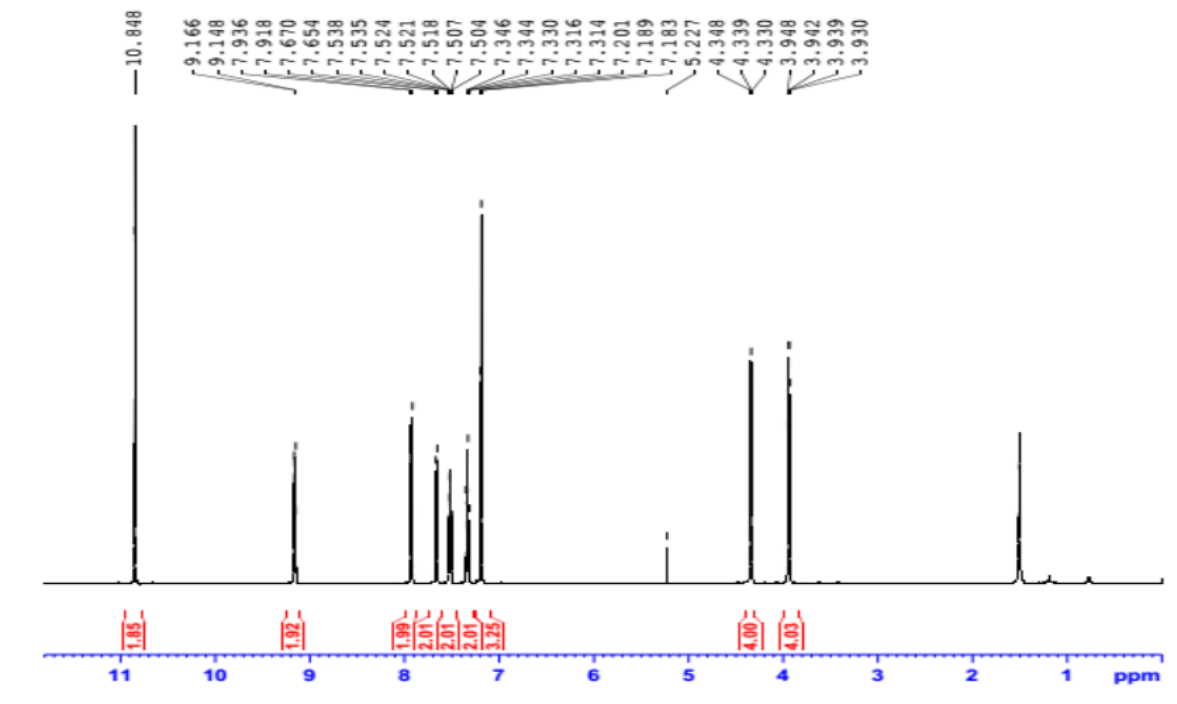
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

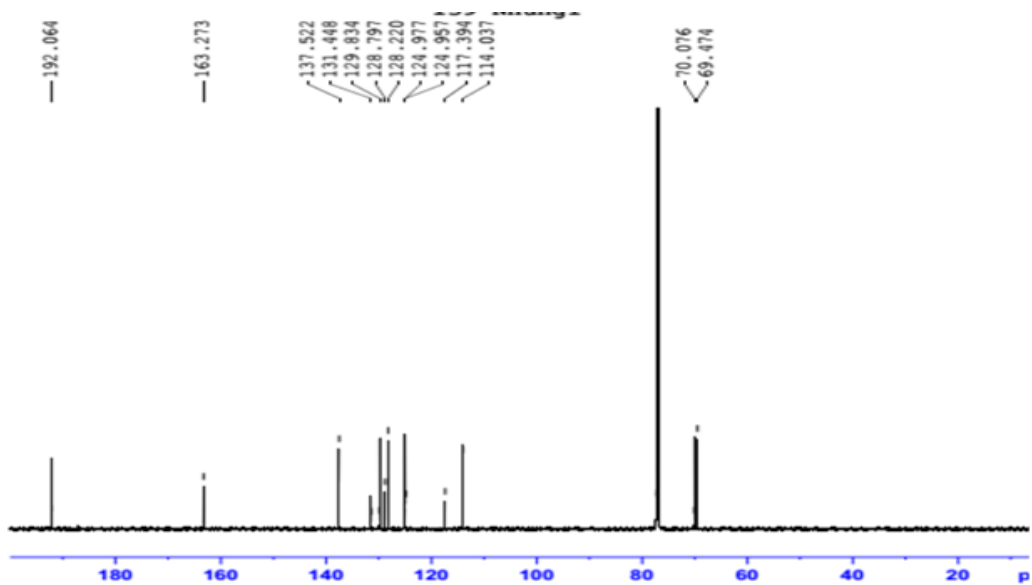


Comment:  
 File name: C:\Program Files\LabSolutions\VRData\IR - 10 -2017W\at lieu\A31.ispd  
 No of Scans: 20  
 Intensity Mode: %Transmittance  
 Min: 400 cm-1  
 Resolution: 4 [cm-1]  
 Atmosphere Correction: OFF  
 Max: 4000 cm-1

Phổ IR hợp chất 3b



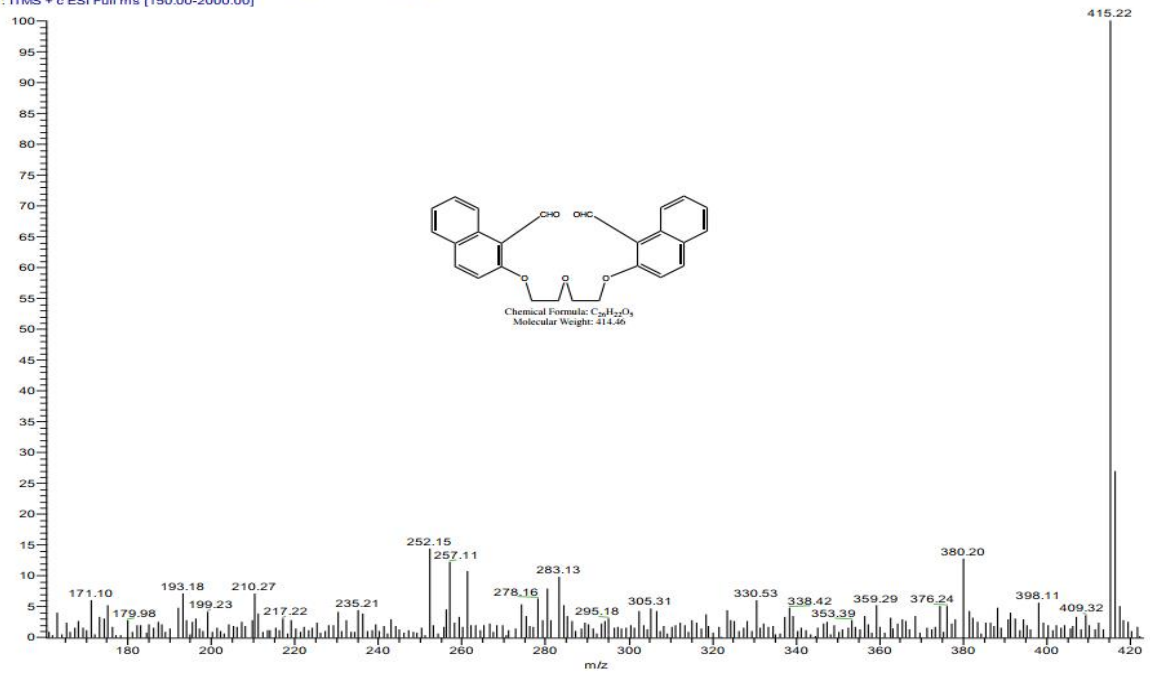
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 3b



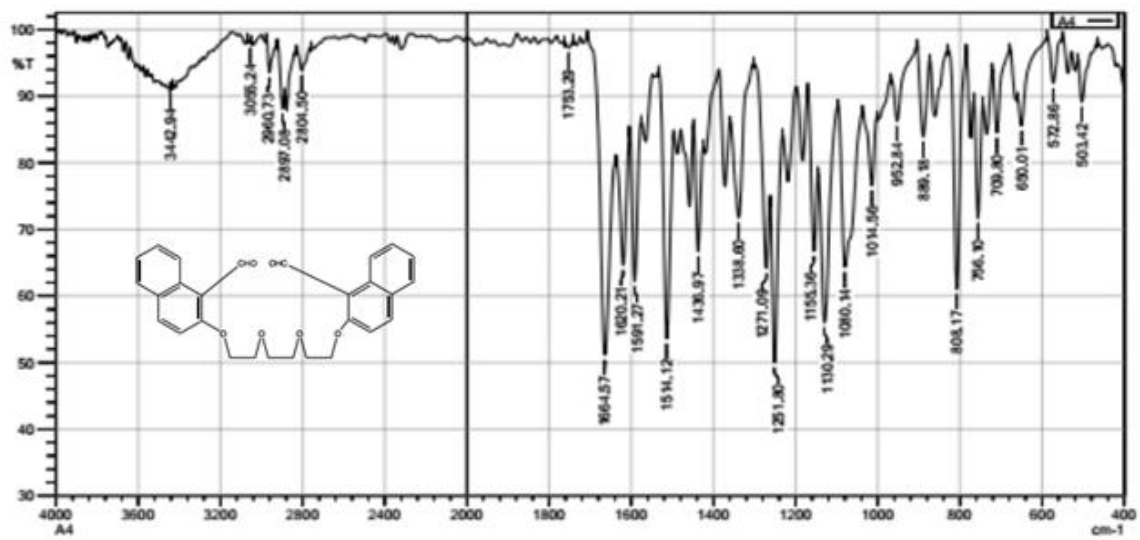
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 3b

MEOH

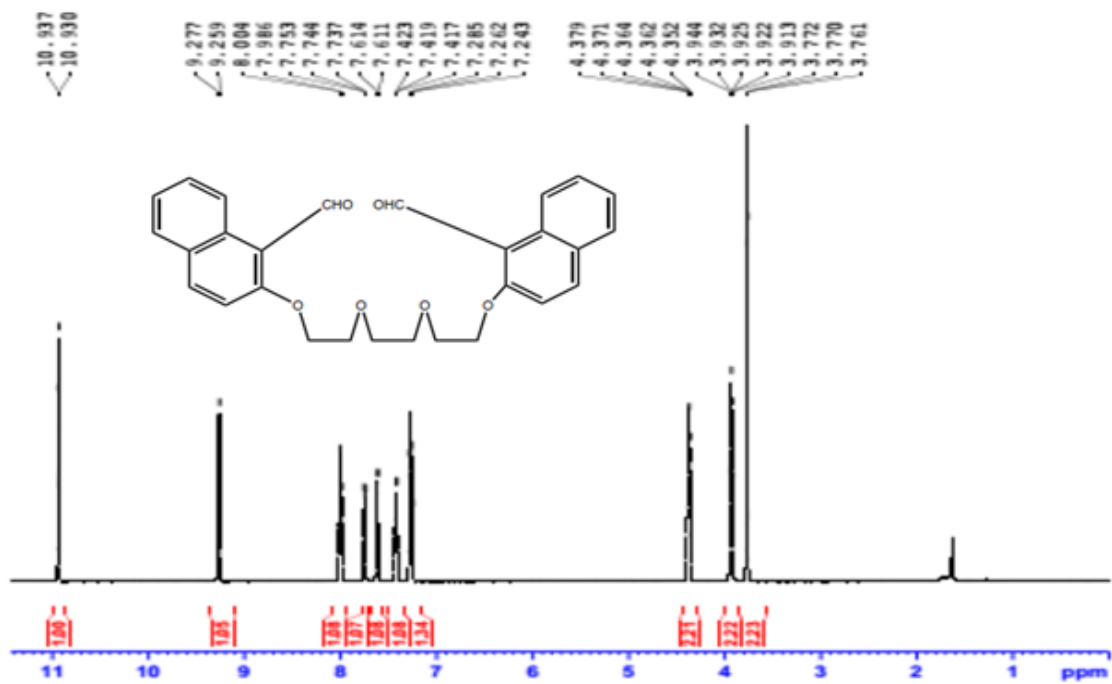
bisnaphataldehyt\_170714123555 #320 RT: 1.28 AV: 1 NL: 3.97E5  
T: ITMS + c ESI Full ms [150.00-2000.00]



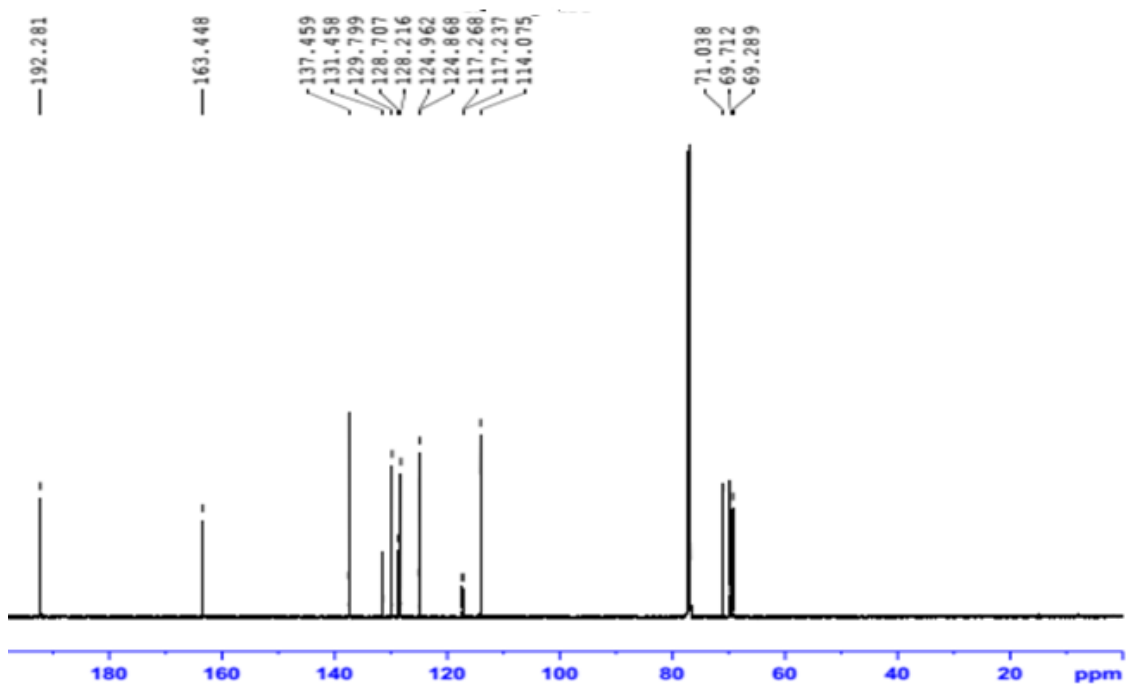
Phổ MS của hợp chất 3b



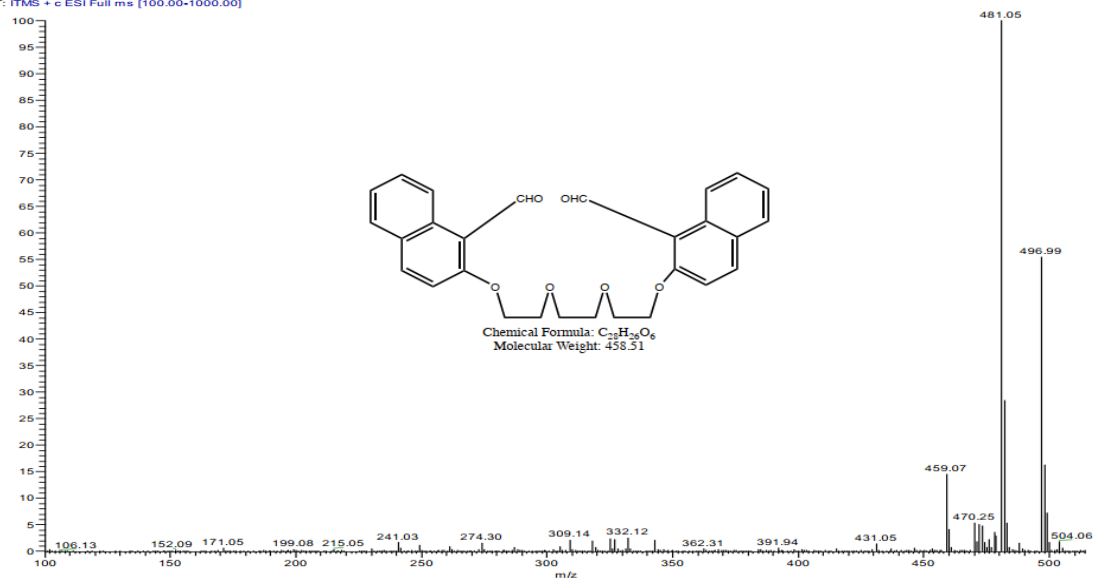
Phổ IR hợp chất 3c



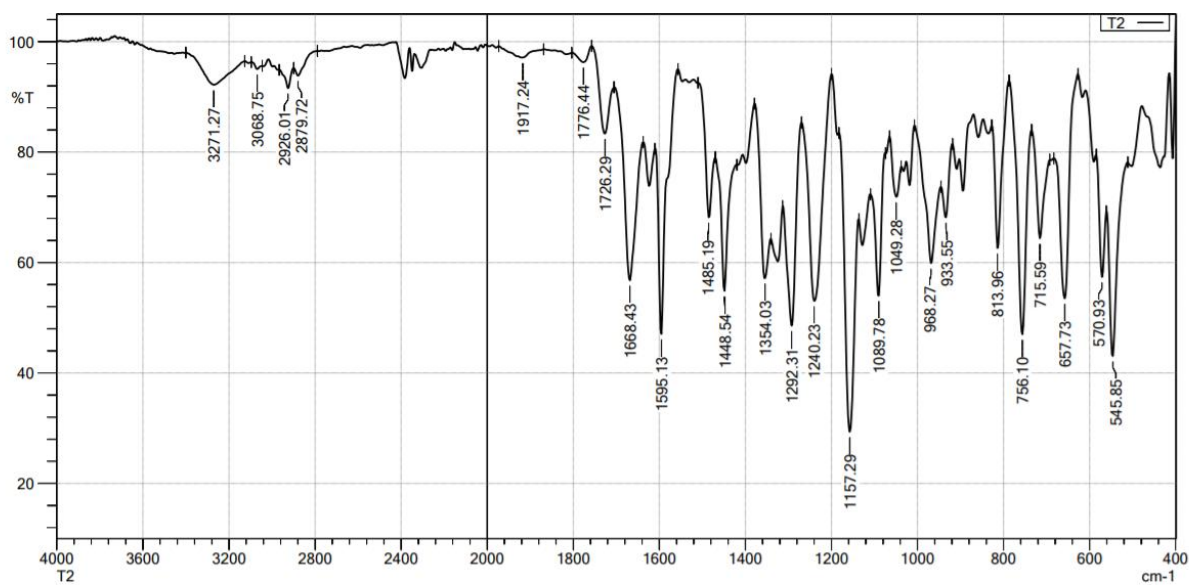
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 3c



Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 3c

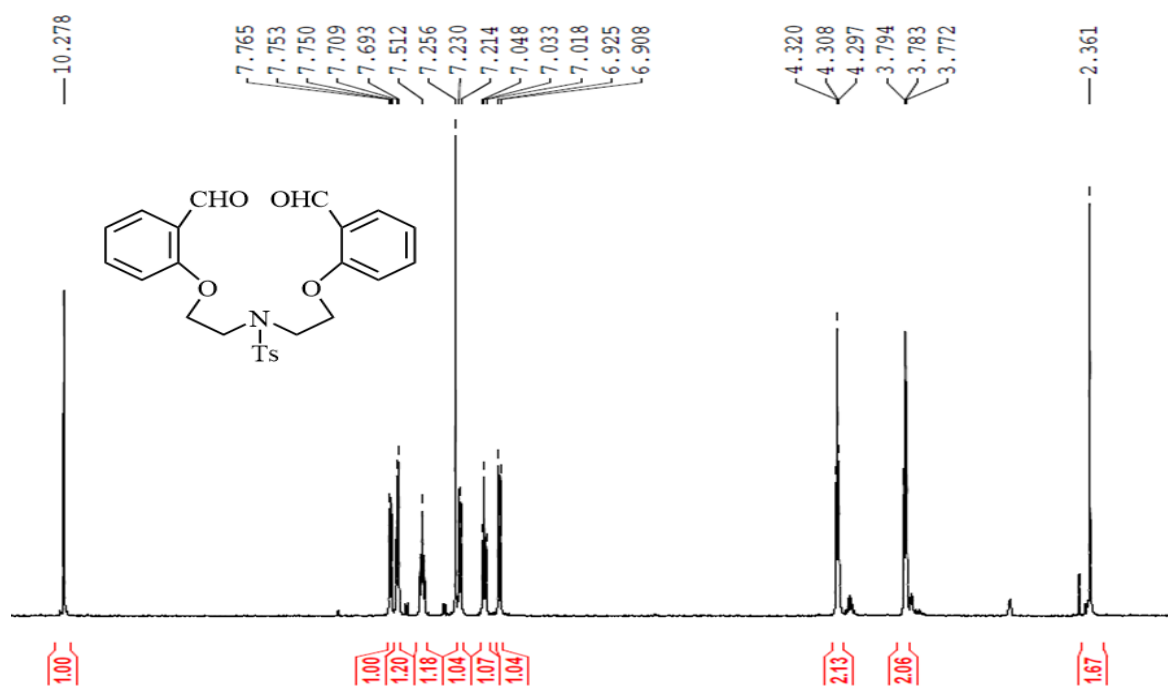


Phổ HRMS của hợp chất 3c

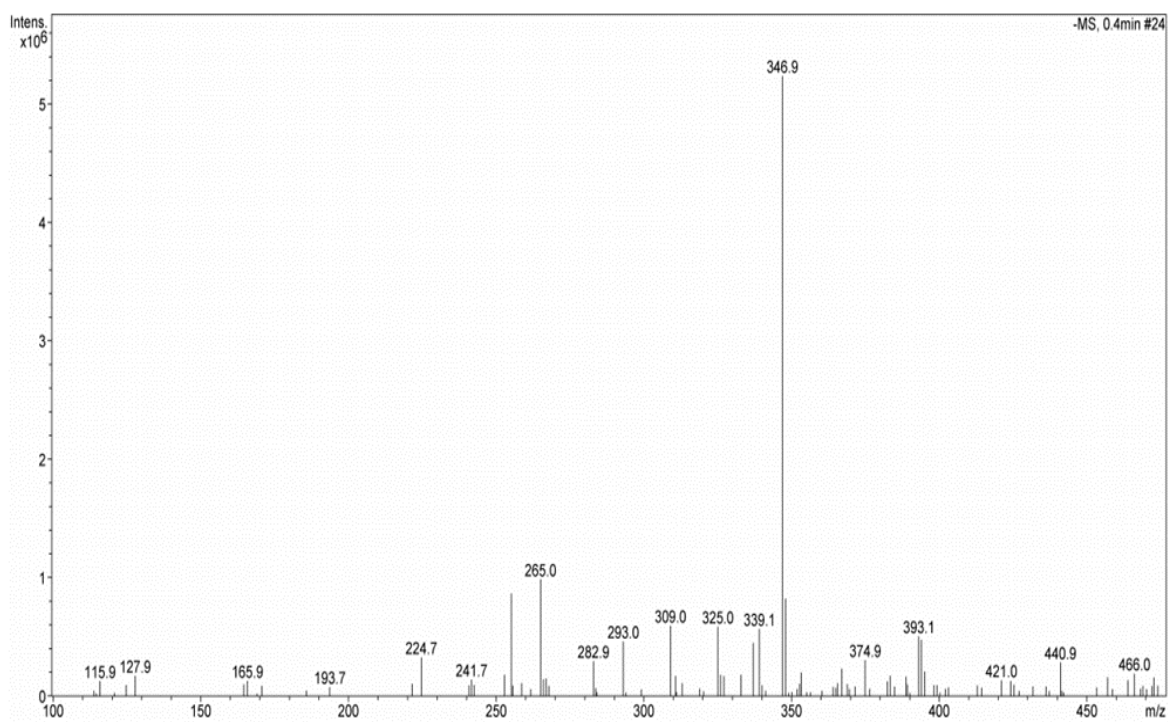


Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\IR - 10 -2017\Huu co\C.Van\T21.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1 Max: 4000 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF

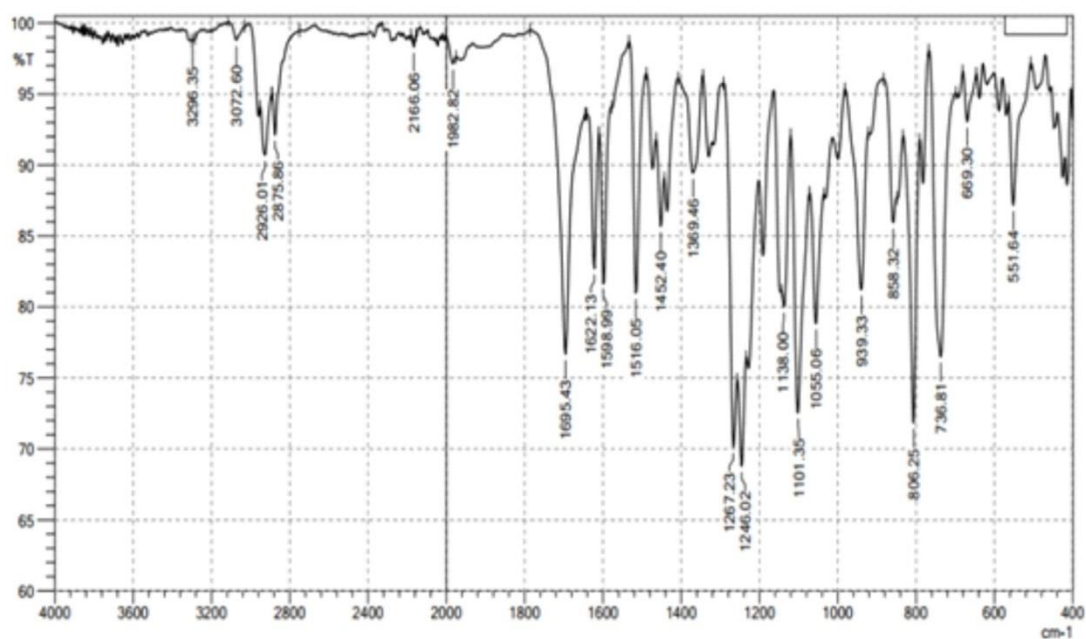
Phổ IR hợp chất 7a



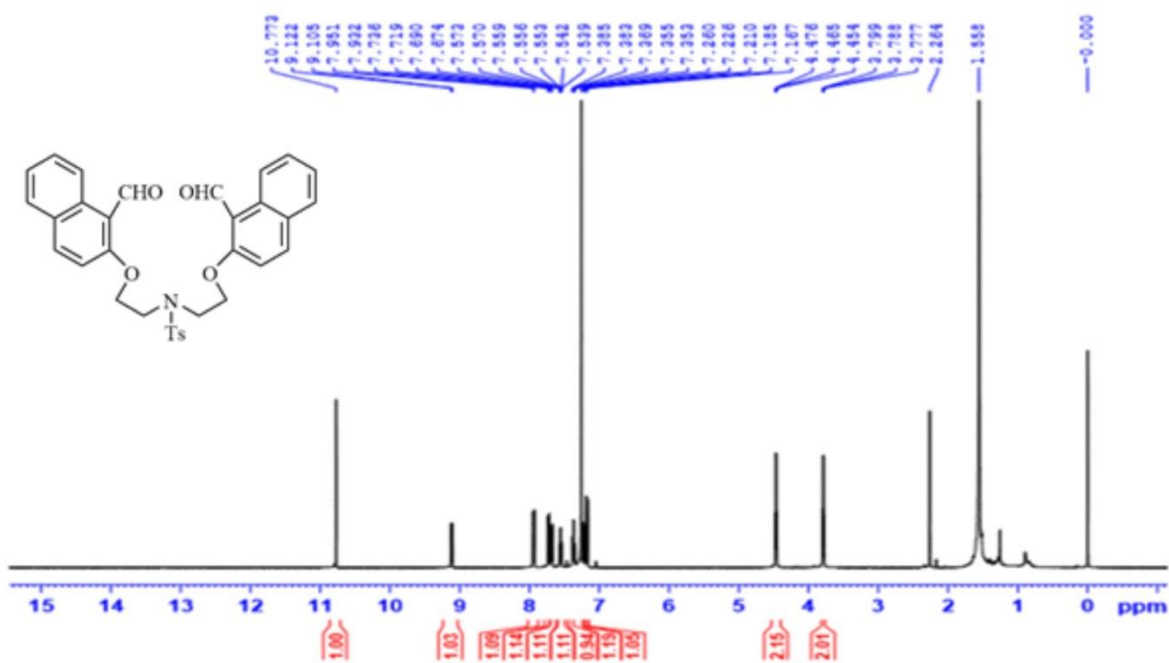
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 7a



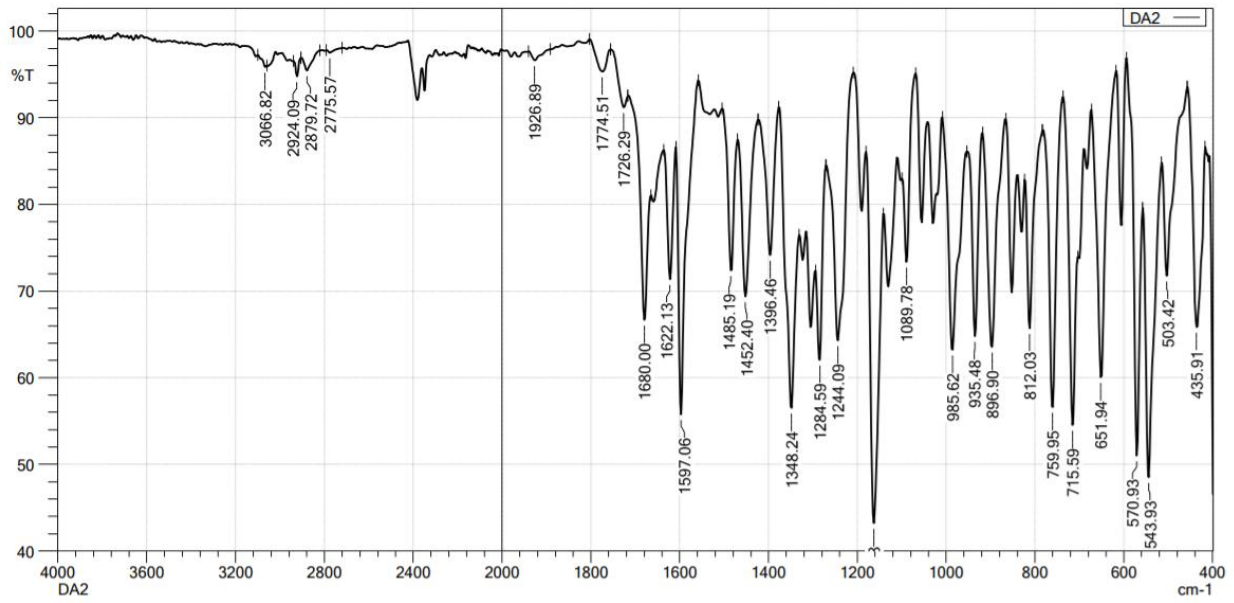
Phổ HRMS của hợp chất 7a



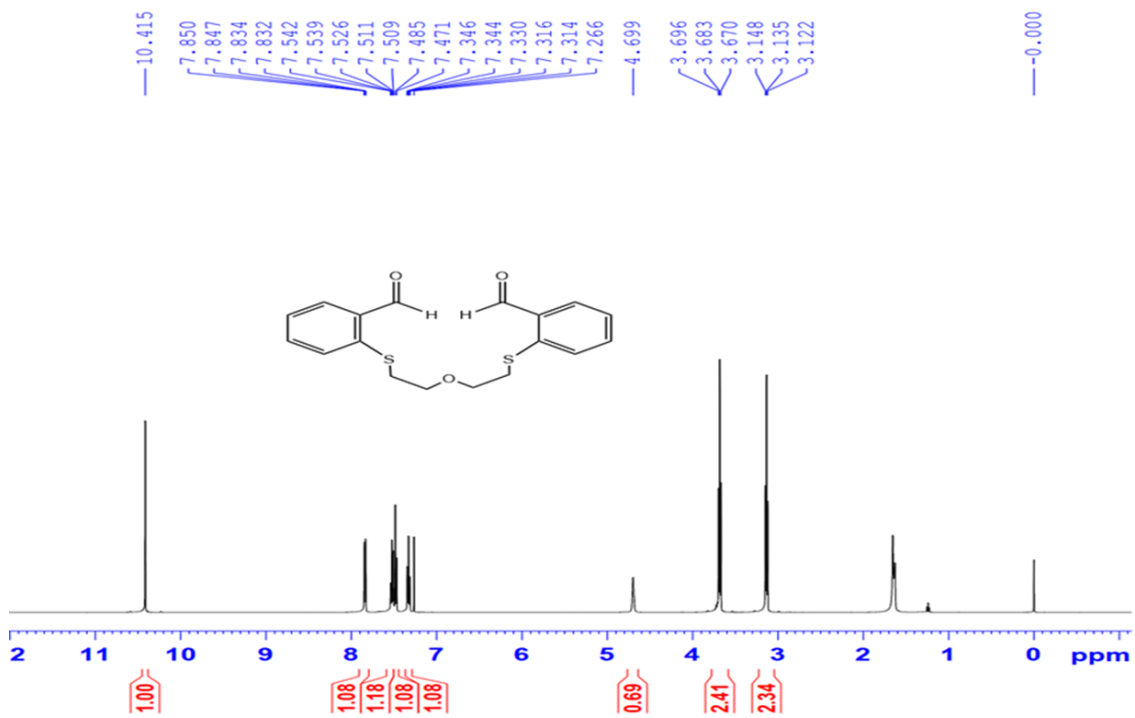
Phổ IR hợp chất 7b



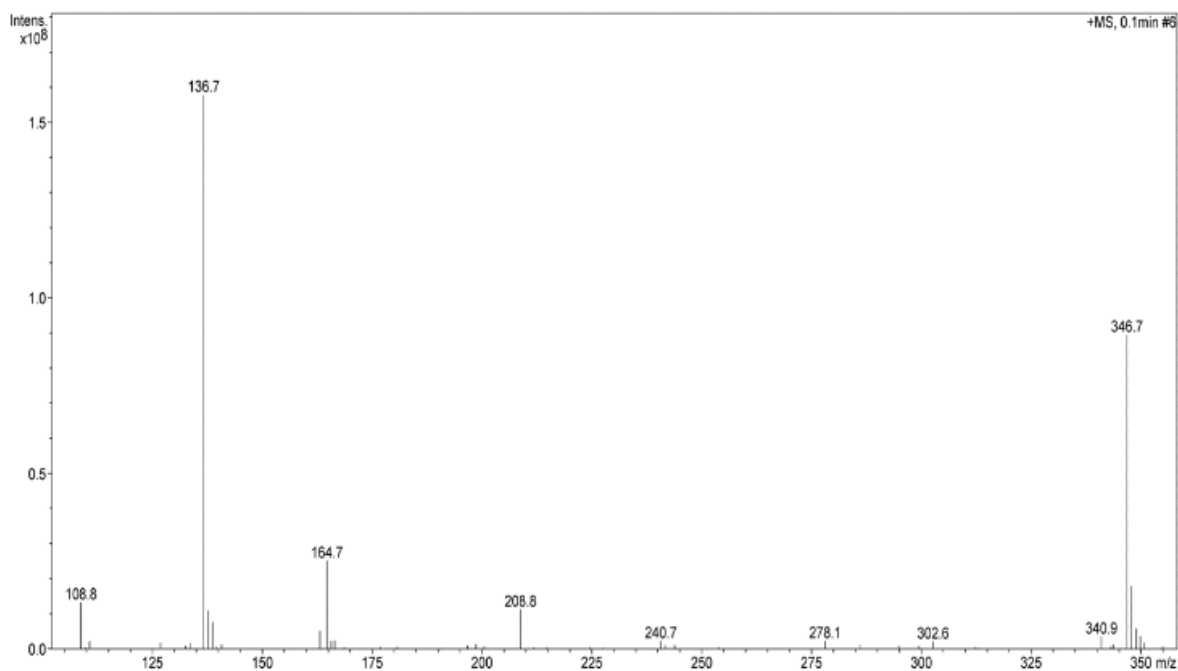
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 7b



Phổ IR của hợp chất 10a



Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 10a

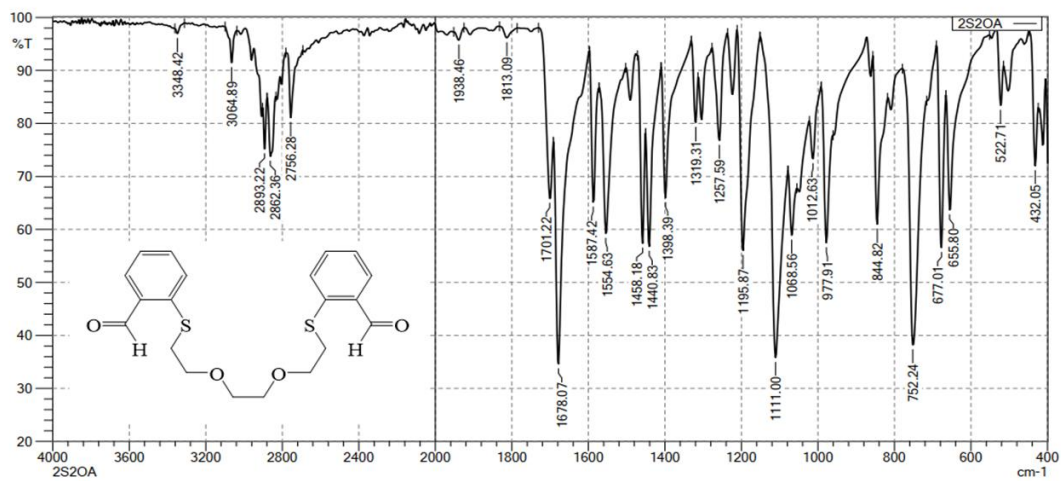


Phổ HRMS của hợp chất 10a

8/6/2020 3:48:32 PM  
Instrument: FTIR Affinity - 1S

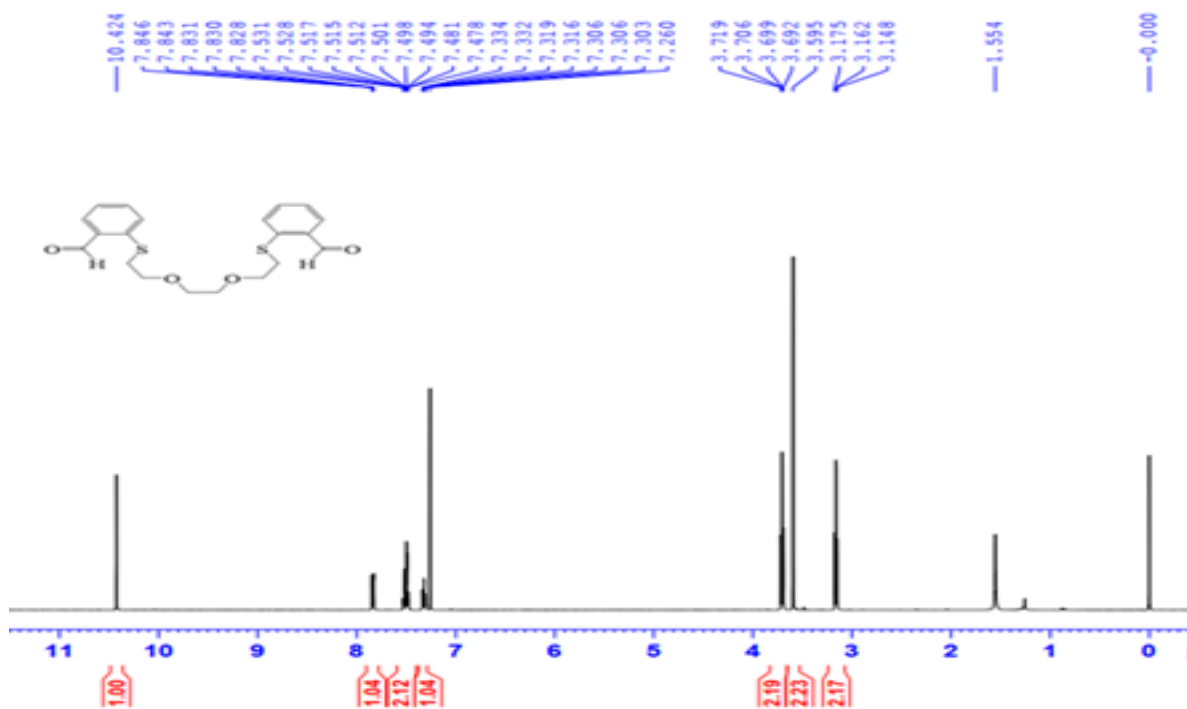
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU



Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co/C Van\Dat 2020\Dat 0608\2S20A1.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm<sup>-1</sup> Max: 4000 cm<sup>-1</sup>  
Resolution: 4 [cm<sup>-1</sup>]  
Atmosphere Correction: OFF

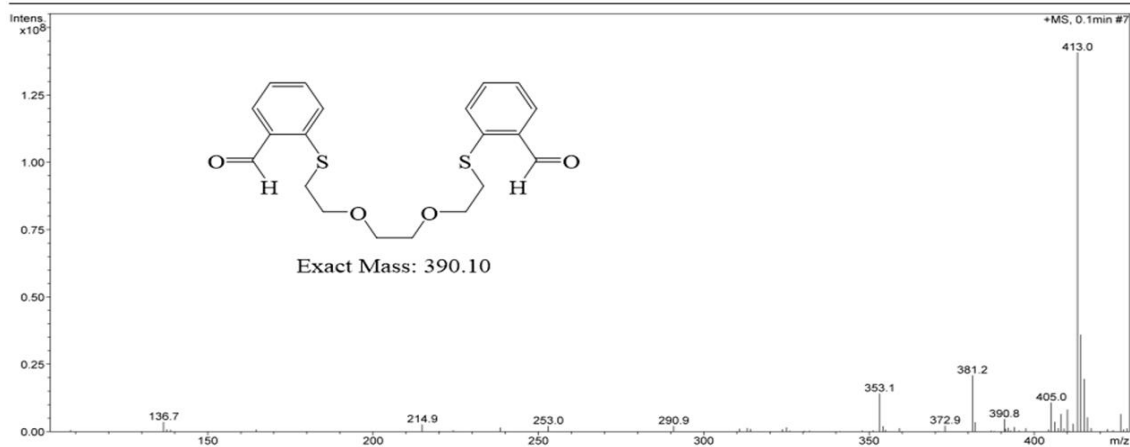
Phổ IR của hợp chất 10b



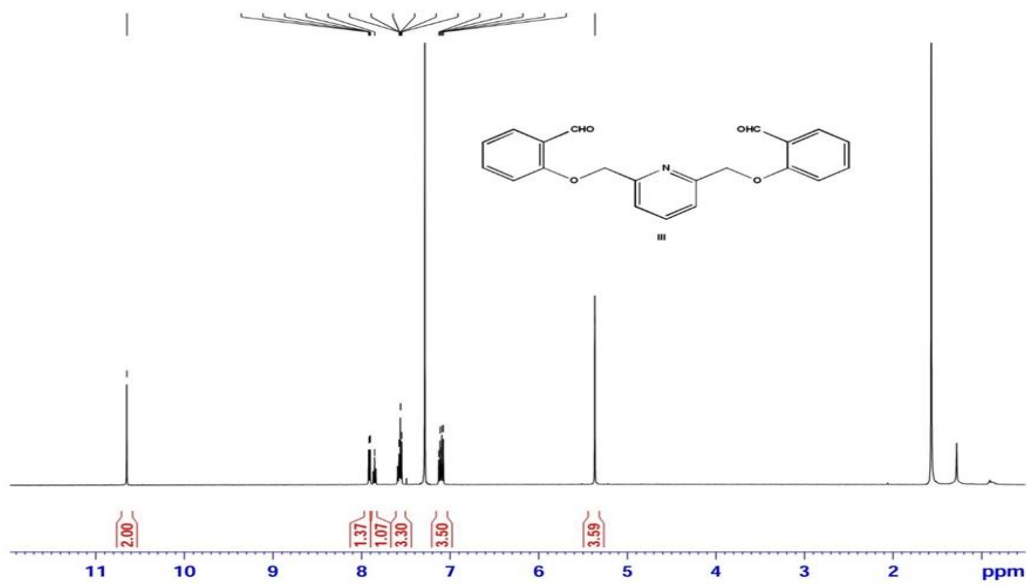
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 10b

Display Report - Selected Window Selected Analysis

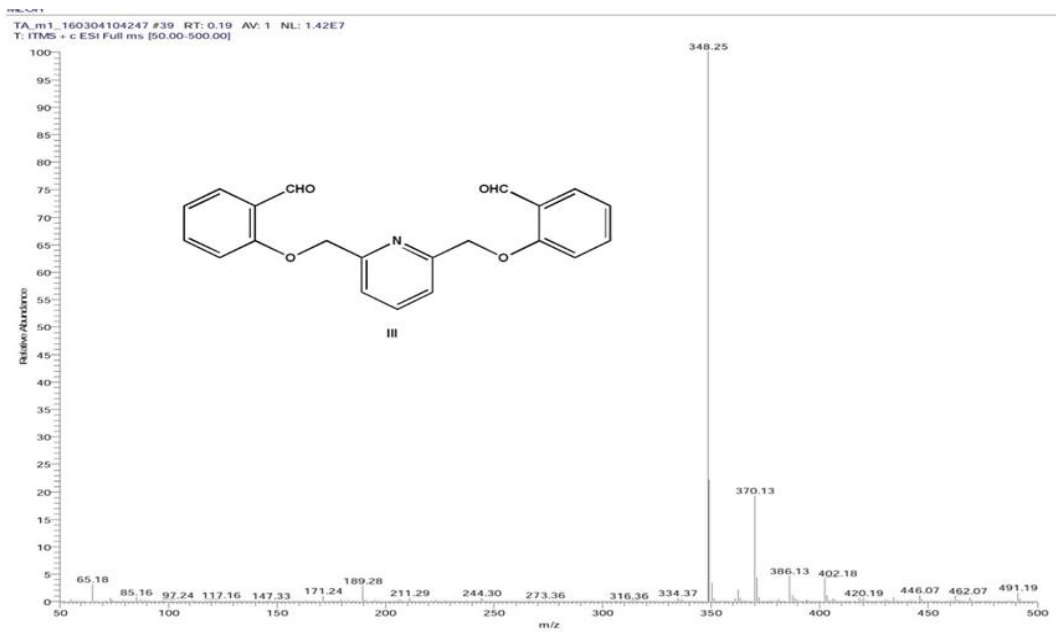
**Analysis Name:** 2520A.d **Instrument:** LC-MSD-Trap-SL **Print Date:** 7/24/2020 3:10:14 PM  
**Method:** Quang\_2021.m **Operator:** 2195410AE0000514 **Acq. Date:** 7/24/2020 3:08:26 PM  
**Sample Name:** 2520A  
**Analysis Info:** Column Eclipse XDB-C18, 4.6 x150mm  
 ESI Ion source



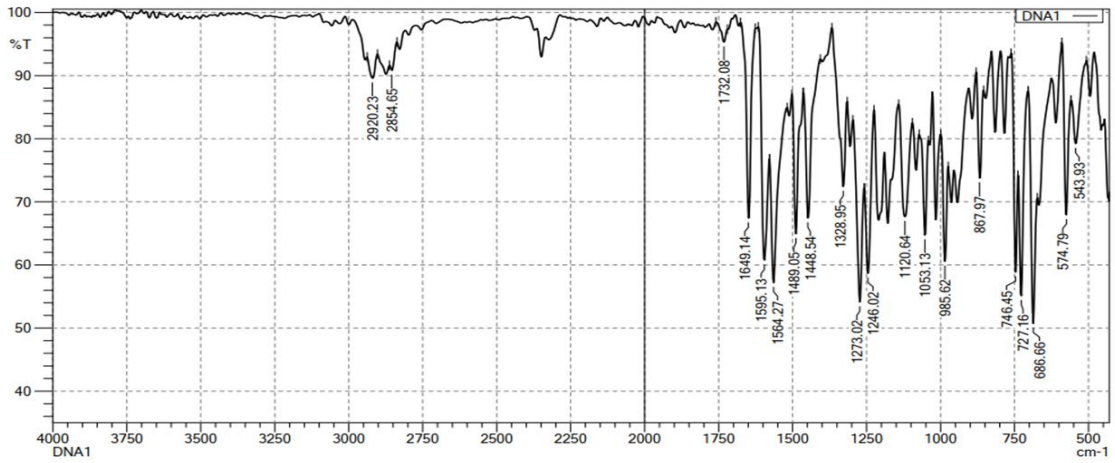
Phổ HRMS của hợp chất 10b



Phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất 13

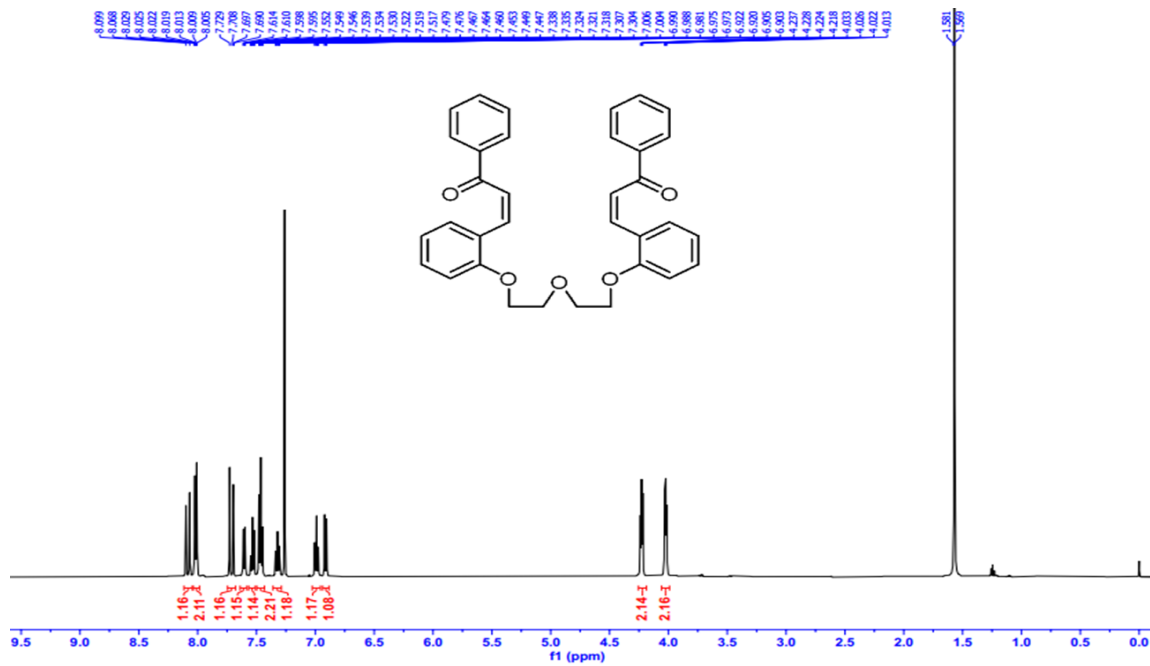


Phổ HRMS của hợp chất 13



Comment:  
File name: D:\IR 2020\Huu co\Chi Van\DNA1.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1] Max: 4000 cm-1  
Atmosphere Correction: OFF

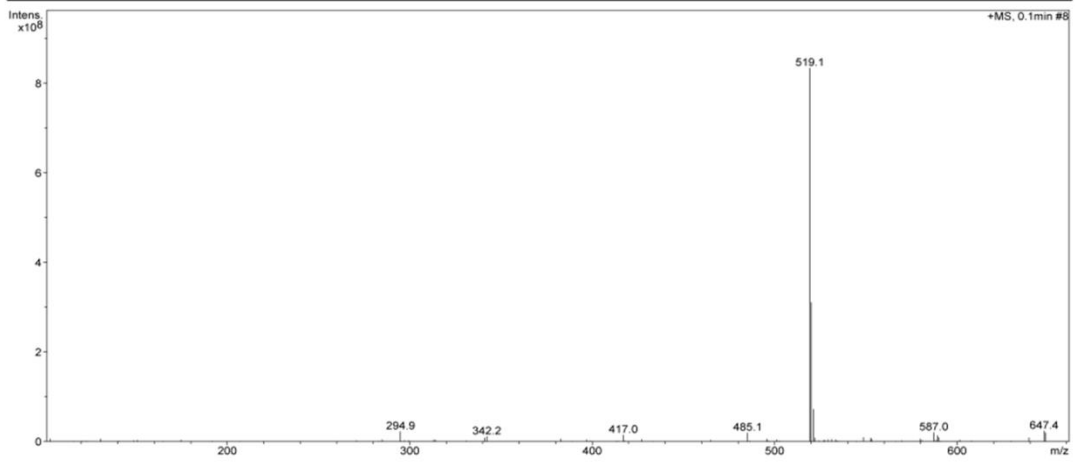
Phổ IR của hợp chất 15a



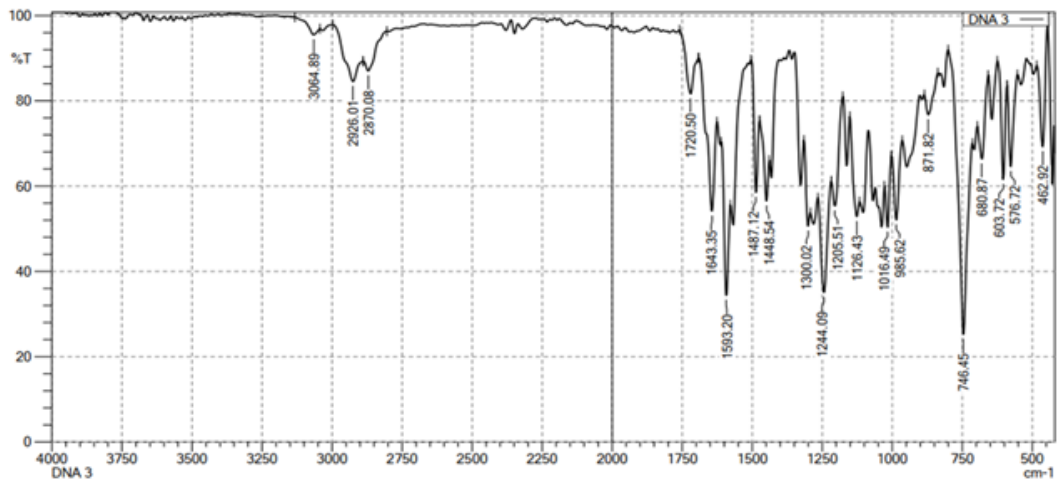
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 15a

## Display Report - Selected Window Selected Analysis

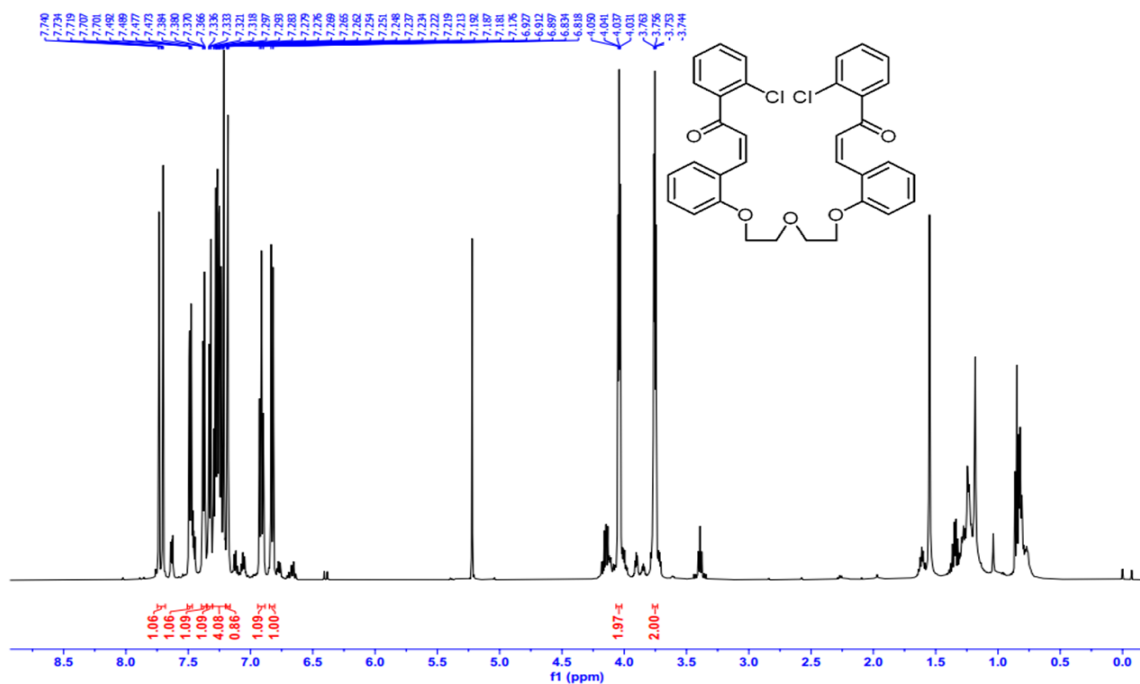
**Analysis Name:** DNA1.d      **Instrument:** LC-MSD-Trap-SL      **Print Date:** 4/12/2021 2:29:51 PM  
**Method:** Quang\_2021.m      **Operator:** 2195410AE0000514      **Acq. Date:** 4/12/2021 2:28:17 PM  
**Sample Name:** DNA1  
**Analysis Info:**



Phổ HRMS của hợp chất 15a



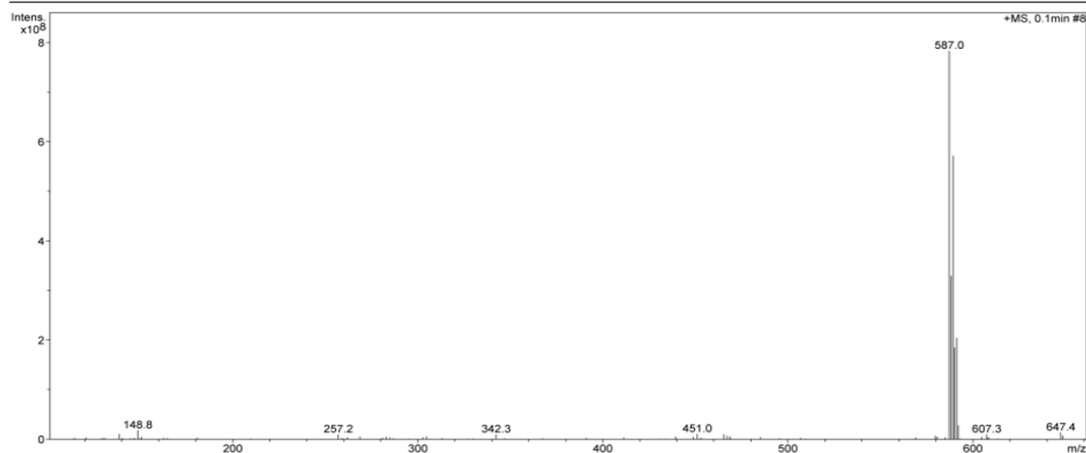
Phổ IR của hợp chất 15b



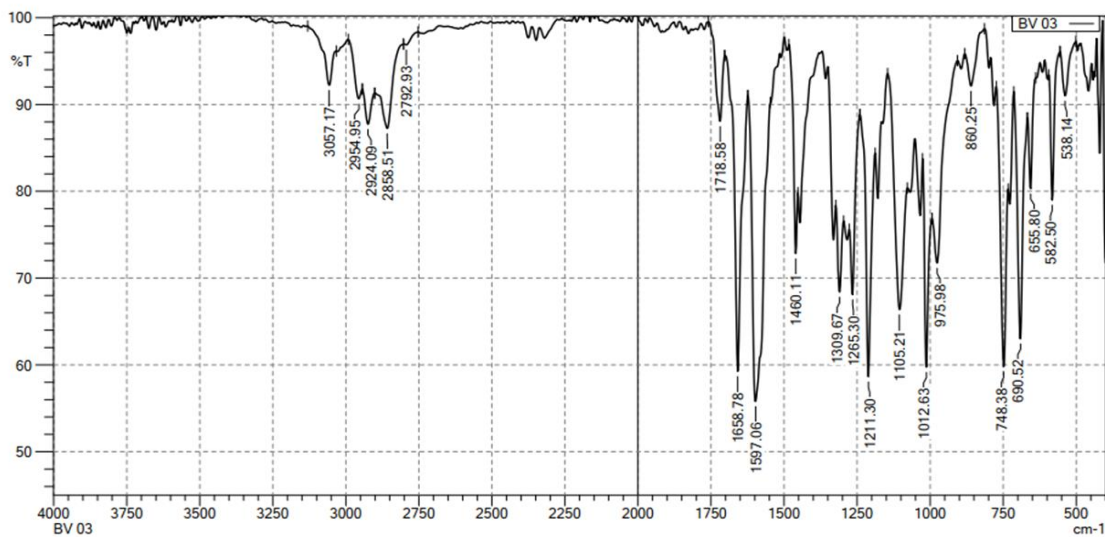
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 15b

Display Report - Selected Window Selected Analysis

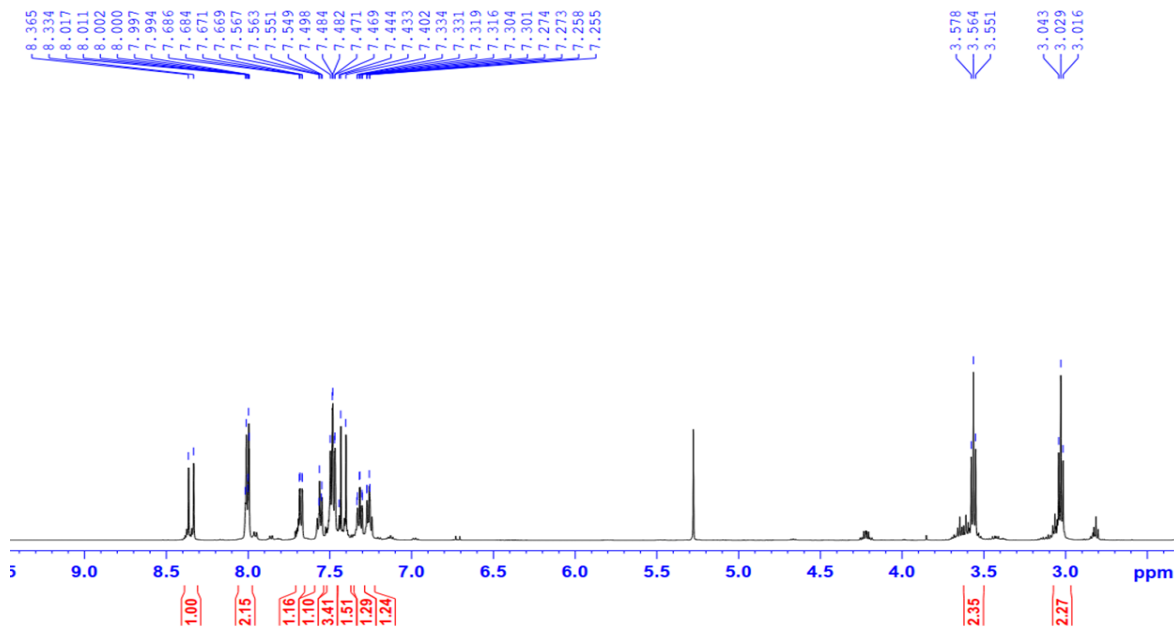
<b>Analysis Name:</b> DNA3.d	<b>Instrument:</b> LC-MSD-Trap-SL	<b>Print Date:</b> 4/12/2021 2:22:54 PM
<b>Method:</b> Quang_2021.m	<b>Operator:</b> 2195410AE0000514	<b>Acq. Date:</b> 4/12/2021 2:20:58 PM
<b>Sample Name:</b> DNA3		
<b>Analysis Info:</b>		



Phổ HRMS của hợp chất 15b



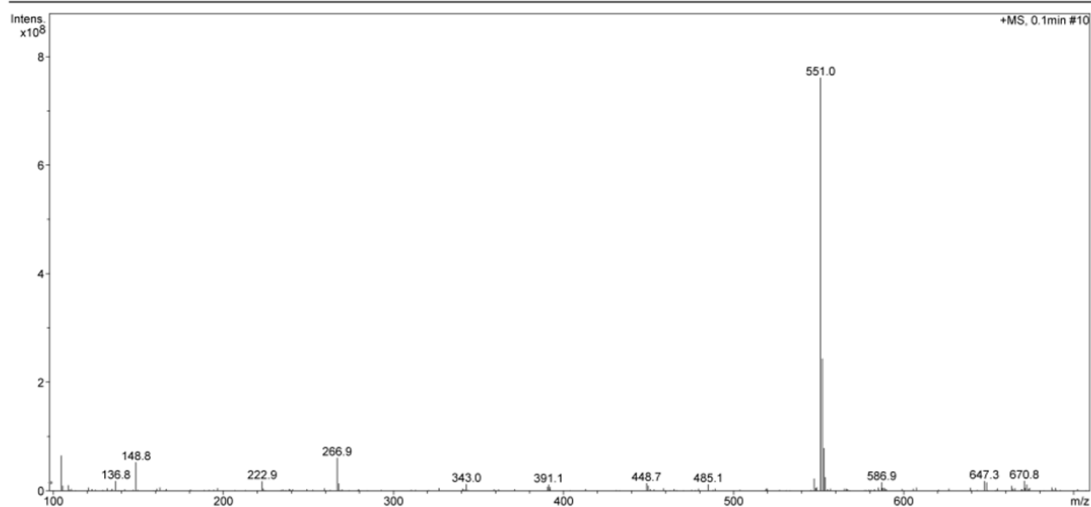
Phổ IR của hợp chất 16a



Phổ 1H – NMR của hợp chất 16a

## Display Report - Selected Window Selected Analysis

**Analysis Name:** BV03.d      **Instrument:** LC-MSD-Trip-SL      **Print Date:** 4/12/2021 2:59:48 PM  
**Method:** Quang\_2021.m      **Operator:** 2195410AE0000514      **Acq. Date:** 4/12/2021 2:57:59 PM  
**Sample Name:** BV03  
**Analysis Info:**

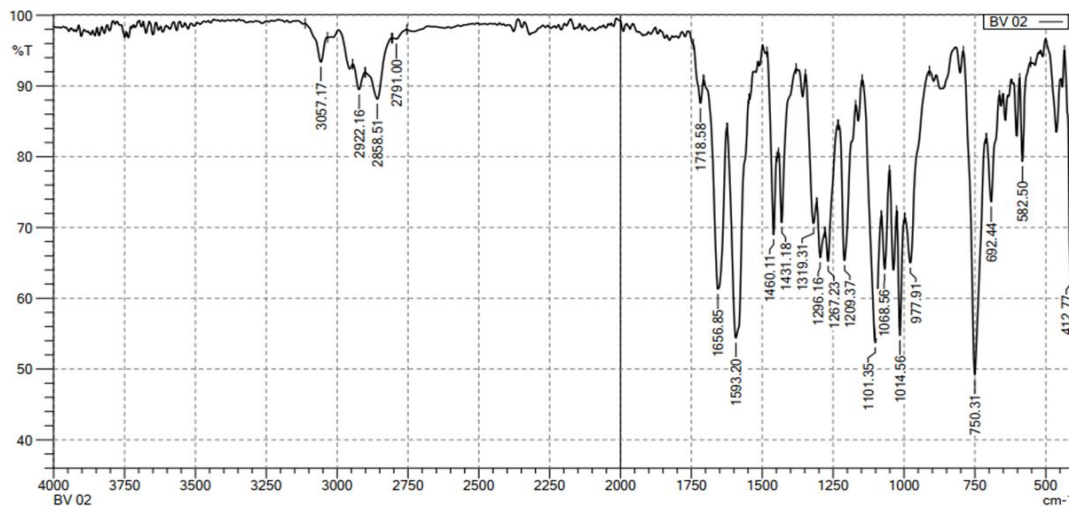


Phổ HRMS của hợp chất 16a

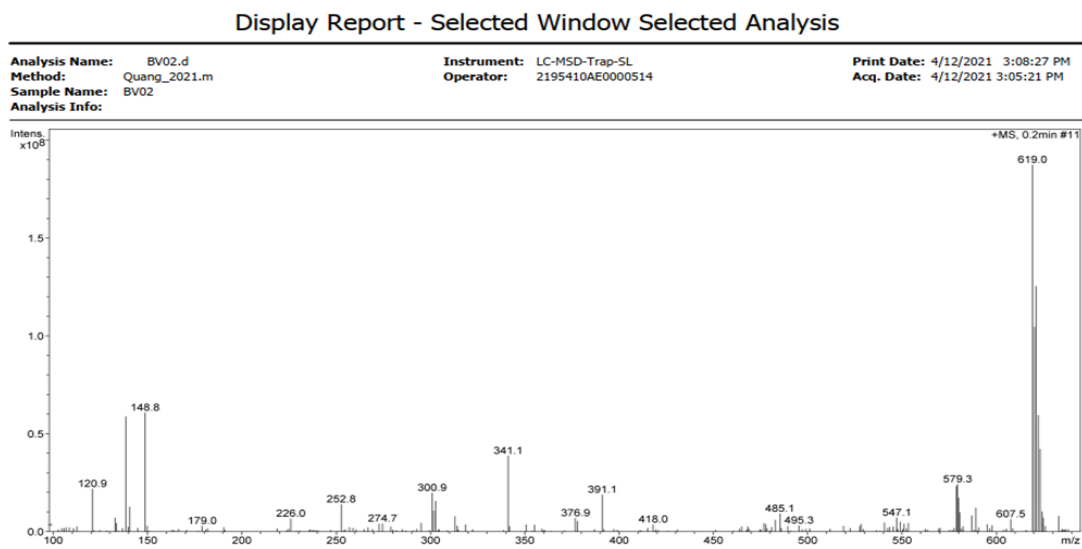
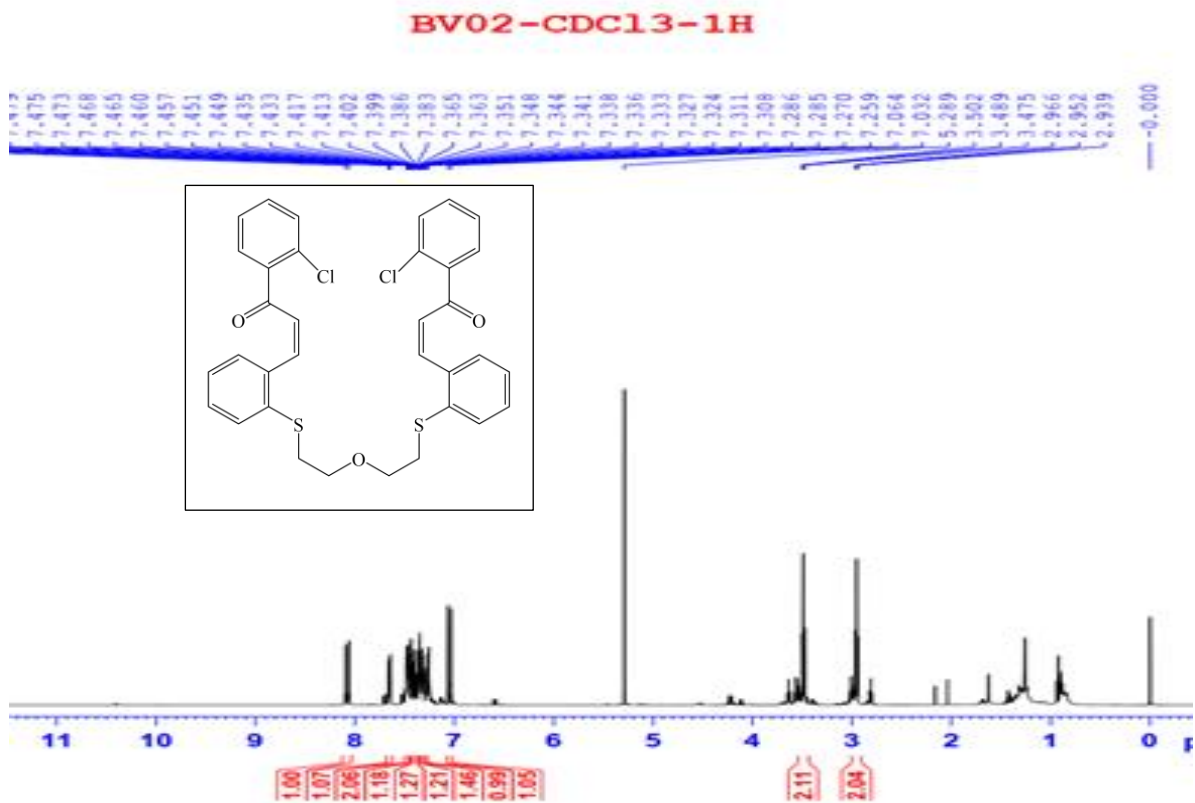
4/14/2021 5:00:32 PM  
Instrument: FTIR Affinity - 1S

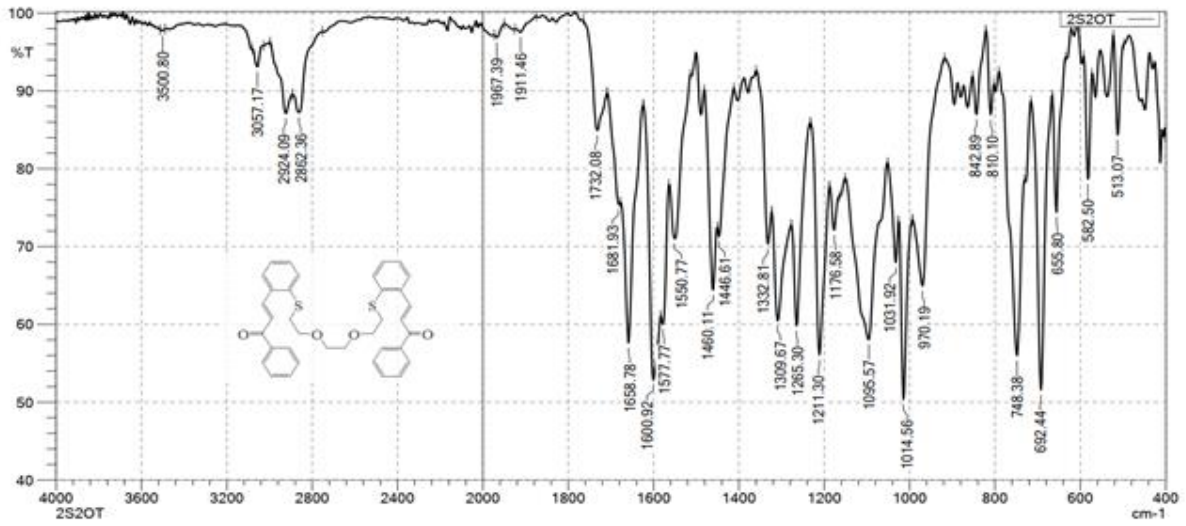
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

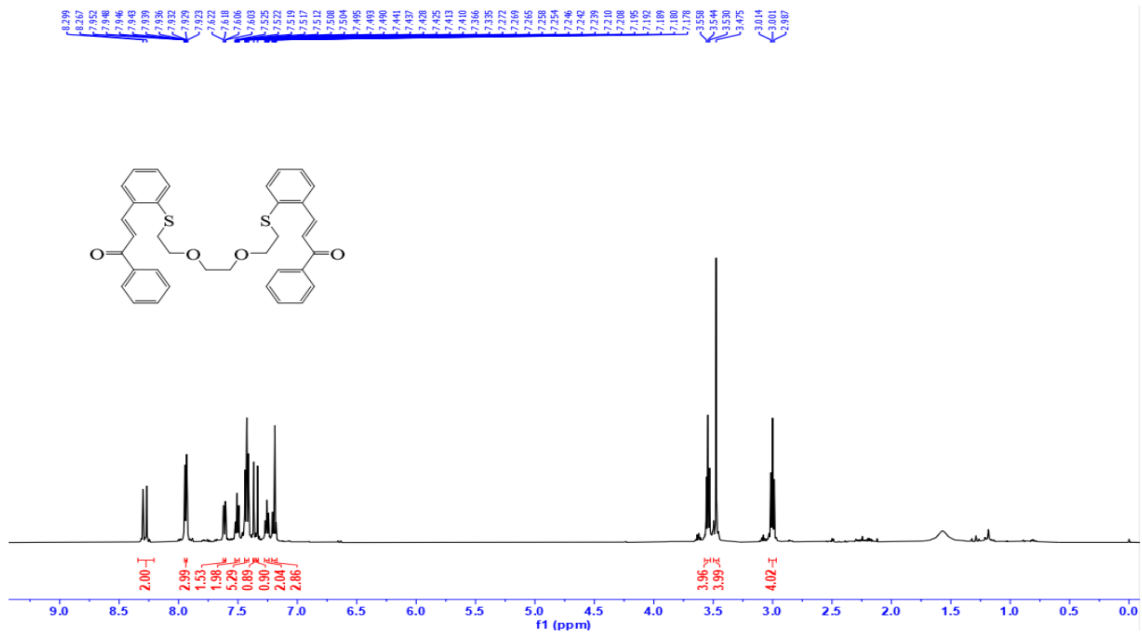


Phổ IR của hợp chất 16b





Phổ IR của hợp chất 16c



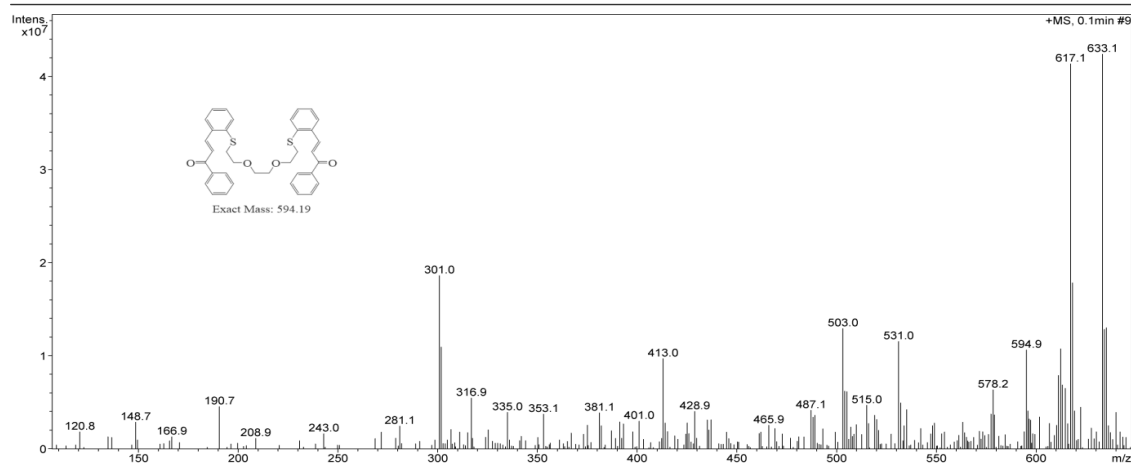
Phổ <sup>1</sup>H - NMR của hợp chất 16c

## Display Report - Selected Window Selected Analysis

**Analysis Name:** 2S20T.d  
**Method:** Quang\_2021.m  
**Sample Name:** 2S20T  
**Analysis Info:** Column Eclipse XDB-C18, 4.6 x150mm  
ESI Ion source

**Instrument:** LC-MSD-Trap-SL  
**Operator:** 2195410AE0000514

**Print Date:** 8/4/2020 2:51:30 PM  
**Acq. Date:** 8/4/2020 2:48:21 PM

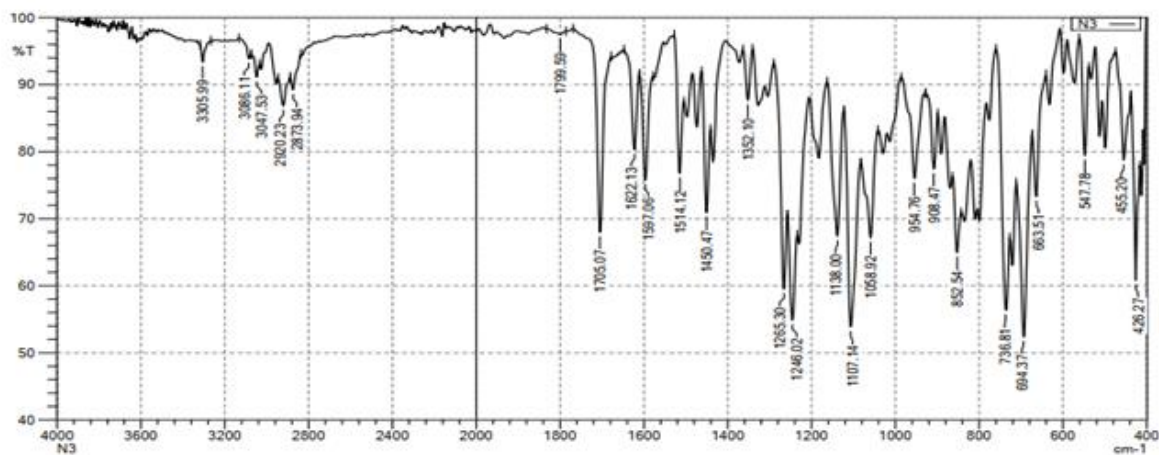


MSD Trap Report v 4 (A4-Opt2)

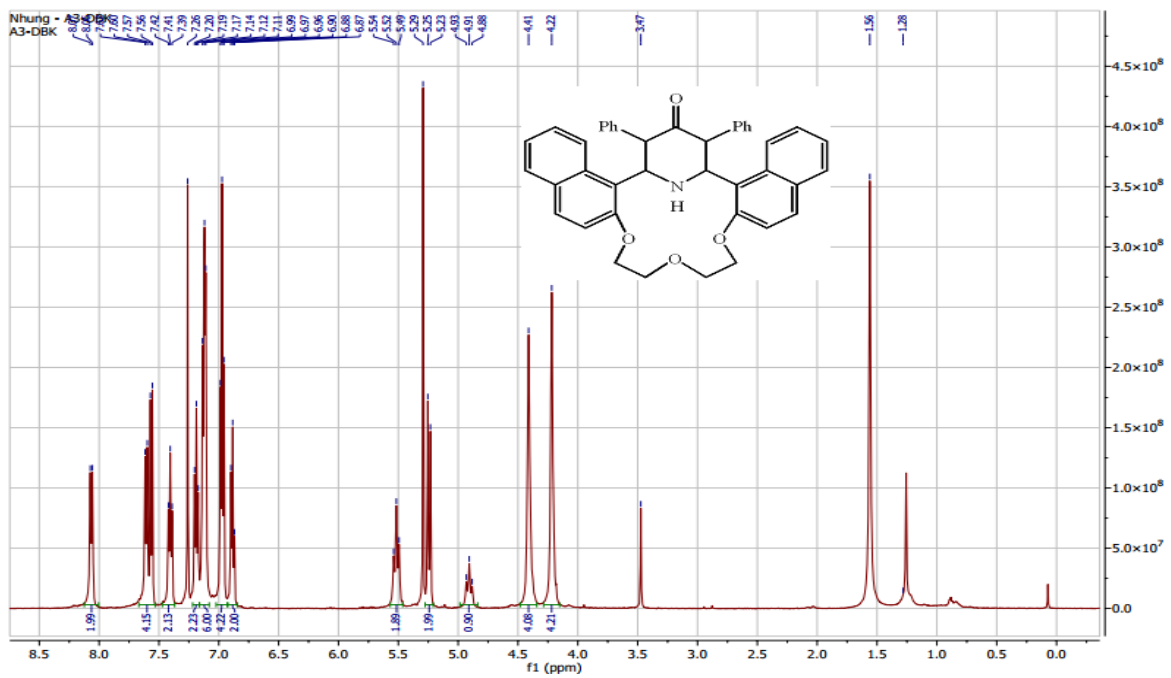
Page 1 of 1

Agilent Technologies

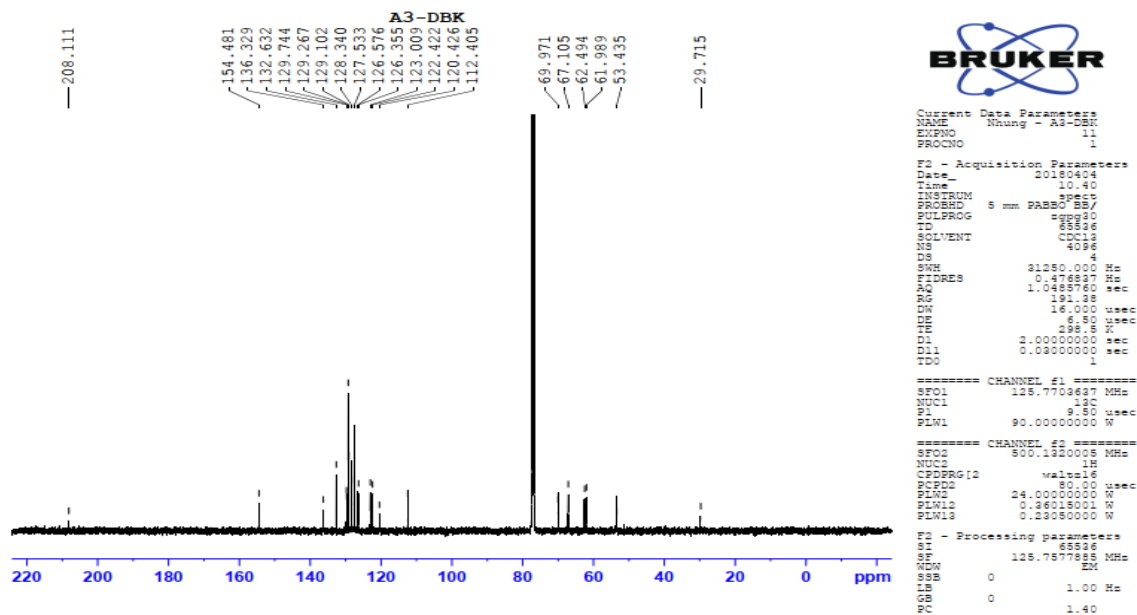
### Phổ MS của hợp chất 16c



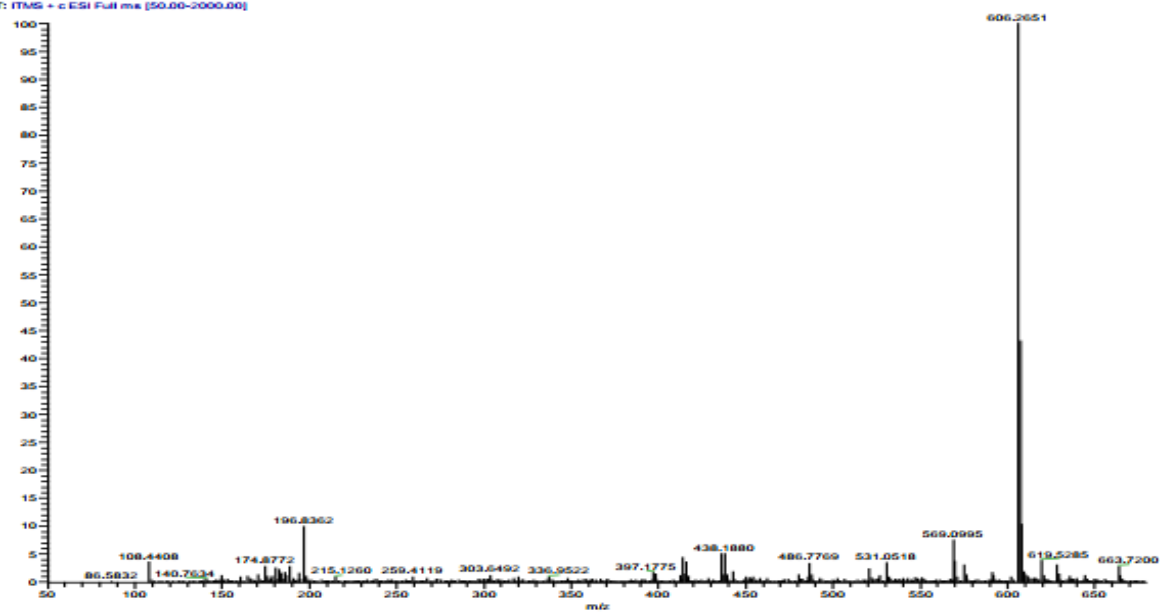
### Phổ IR của hợp chất 18a



Phổ <sup>1</sup>H - NMR của hợp chất 18a



Phổ <sup>13</sup>C - NMR của hợp chất 18a



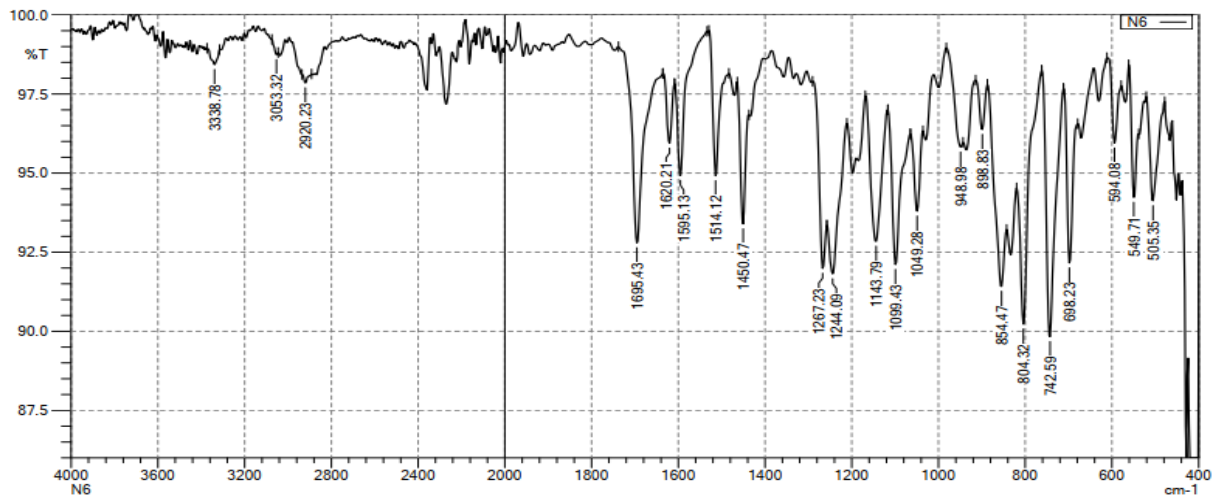
Phổ HRMS của hợp chất 18a

8/20/2018 2:08:42 PM

Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

Instrument: FTIR Affinity - 1S



Comment:

File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Wat lieu\VC.Nhung\VC.Nhung\N61.ispd

No of Scans: 20

Intensity Mode: %Transmittance

Min: 400 cm-1

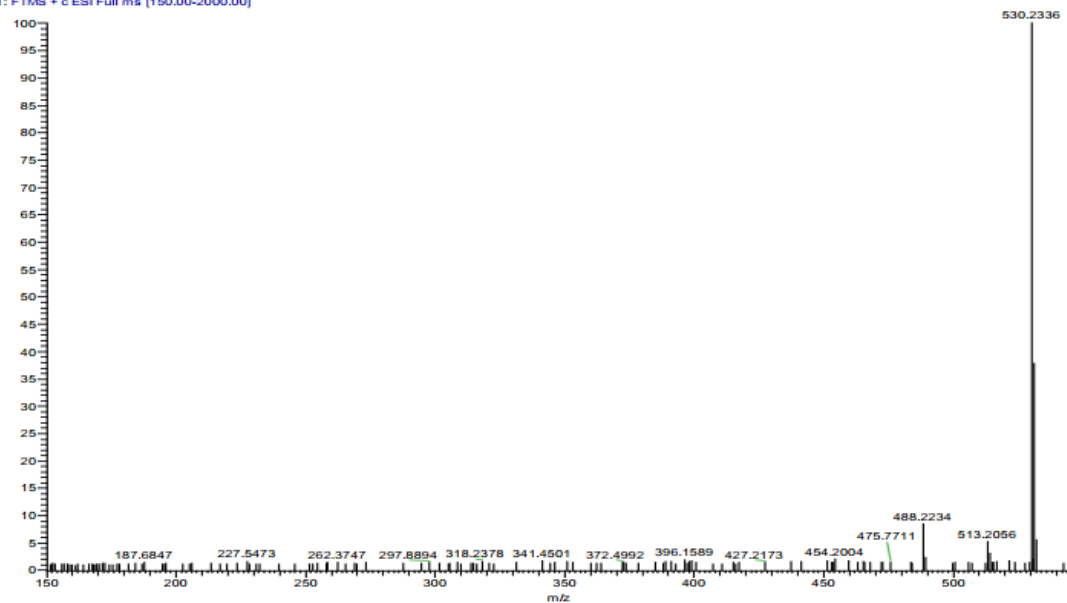
Max: 4000 cm-1

Resolution: 4 [cm-1]

Atmosphere Correction: OFF

Phổ IR của hợp chất 18b



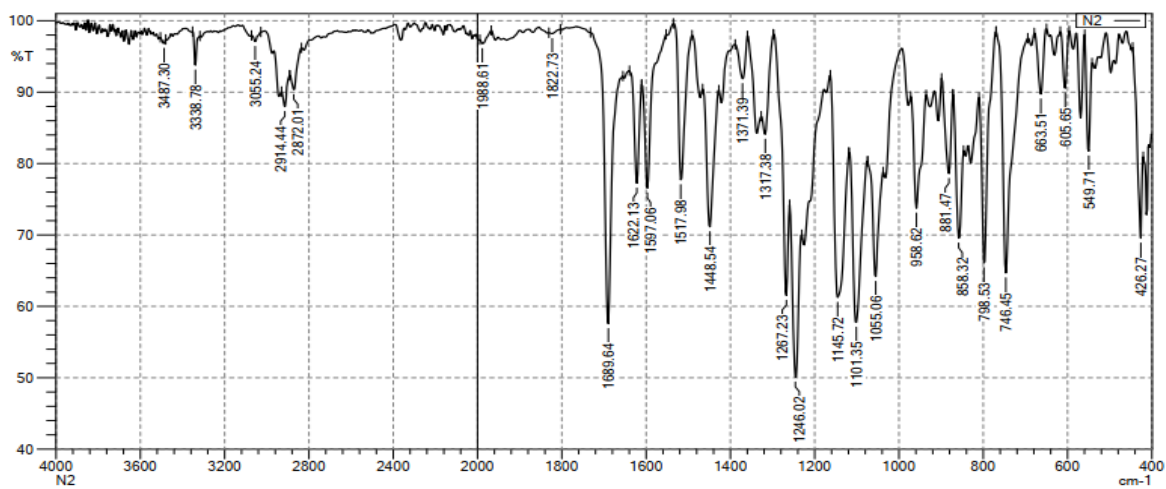
A3\_PHENYLACETONE\_AXIT\_PD8\_180621104906 #109 RT: 1.17 AV: 1 NL: 3.36E6  
T: FTMS + c ESI Full m/z [150.00-2000.00]

Phổ HRMS của hợp chất 18b

8/20/2018 1:58:34 PM  
Instrument: FTIR Affinity - 1S

Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

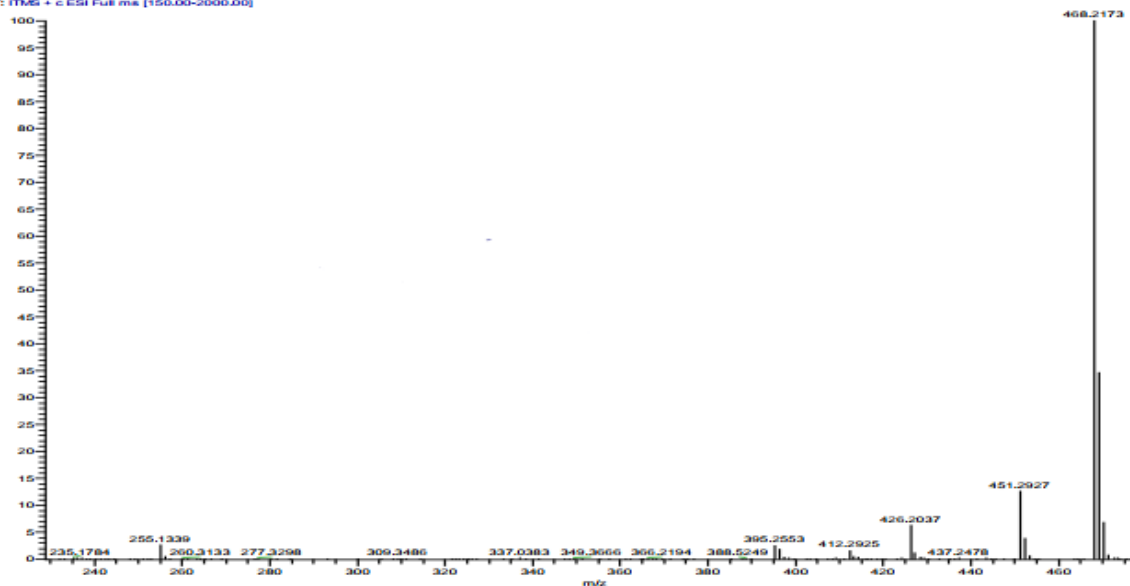
SHIMADZU



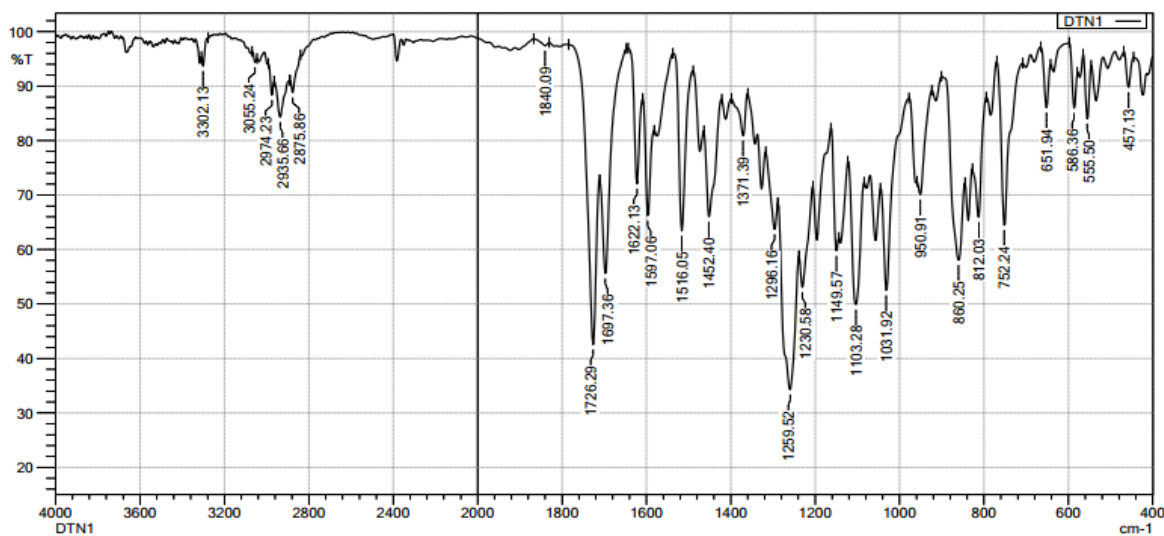
Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Wat lieu\C.Nhung\C.Nhung\N21.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1 Max: 4000 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF

Phổ IR của hợp chất 18c



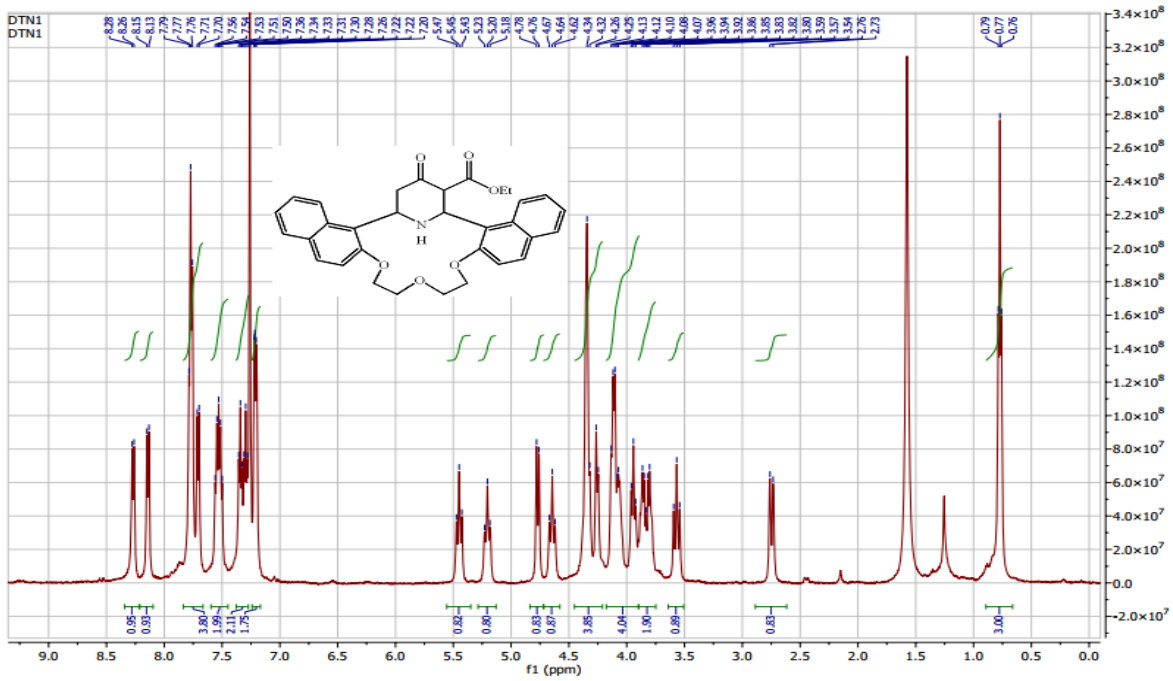


Phổ HRMS của hợp chất 18c

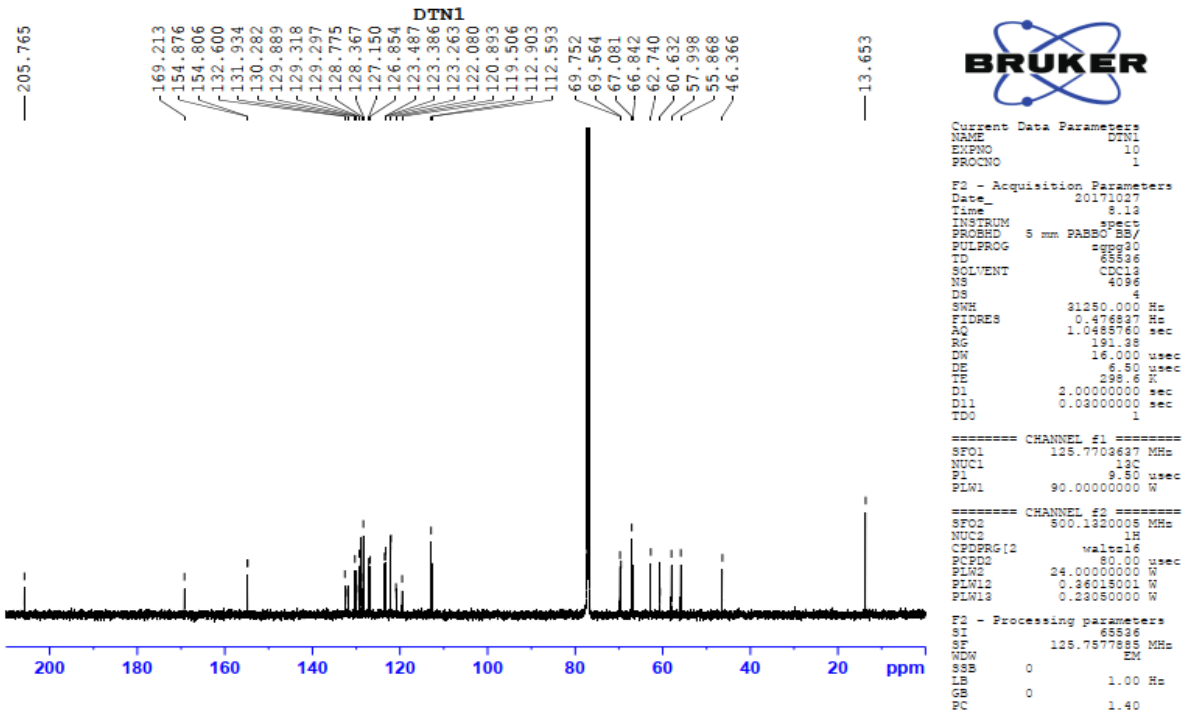


Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\VRData\IR - 10 -2017\at lieu\C.Nhung\DTN11.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1 Max: 4000 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF

Phổ IR của hợp chất 18d



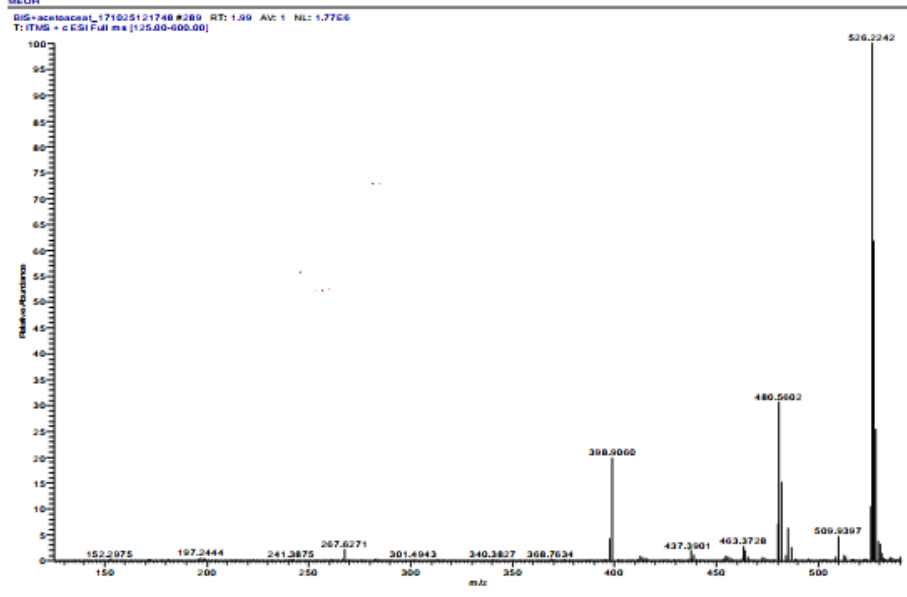
Phổ <sup>1</sup>H - NMR của hợp chất 18d



Phổ <sup>13</sup>C - NMR của hợp chất 18d

Lab: Materials chemistry, Faculty of Chemistry, HUS-VNU  
 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Ha Noi  
 Tel: 844.38.253.053; Fax: 844.38.241.140 Mail: [Chem.vnu@edu.vn](mailto:Chem.vnu@edu.vn)  
 015.4263303041.171025121748 10050017 12:17:48 PM  
 MEQH

File name: m1  
 Solvent: MeOH  
 MODE: ESI, M+H...

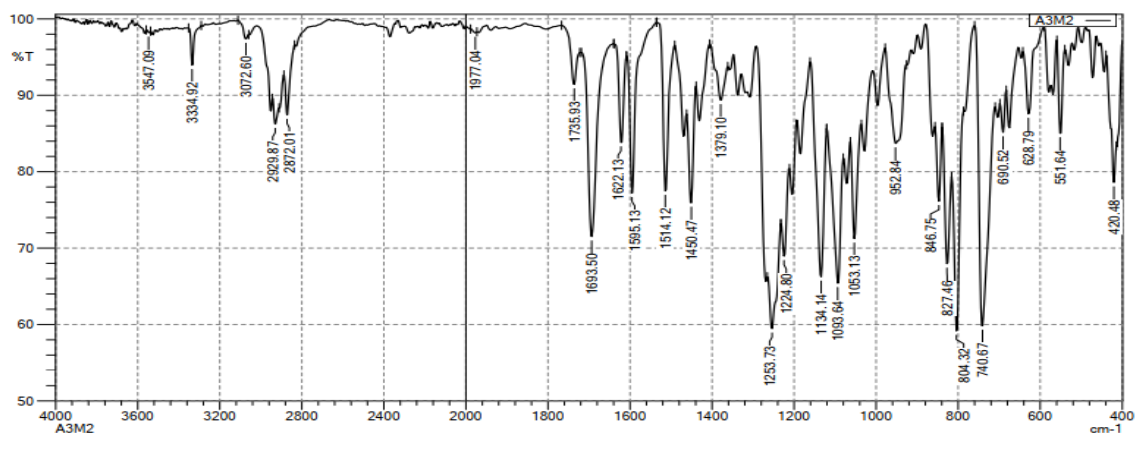


Phổ HRMS của hợp chất 18d

12/19/2018 10:03:13 AM  
 Instrument: FTIR Affinity - 1S

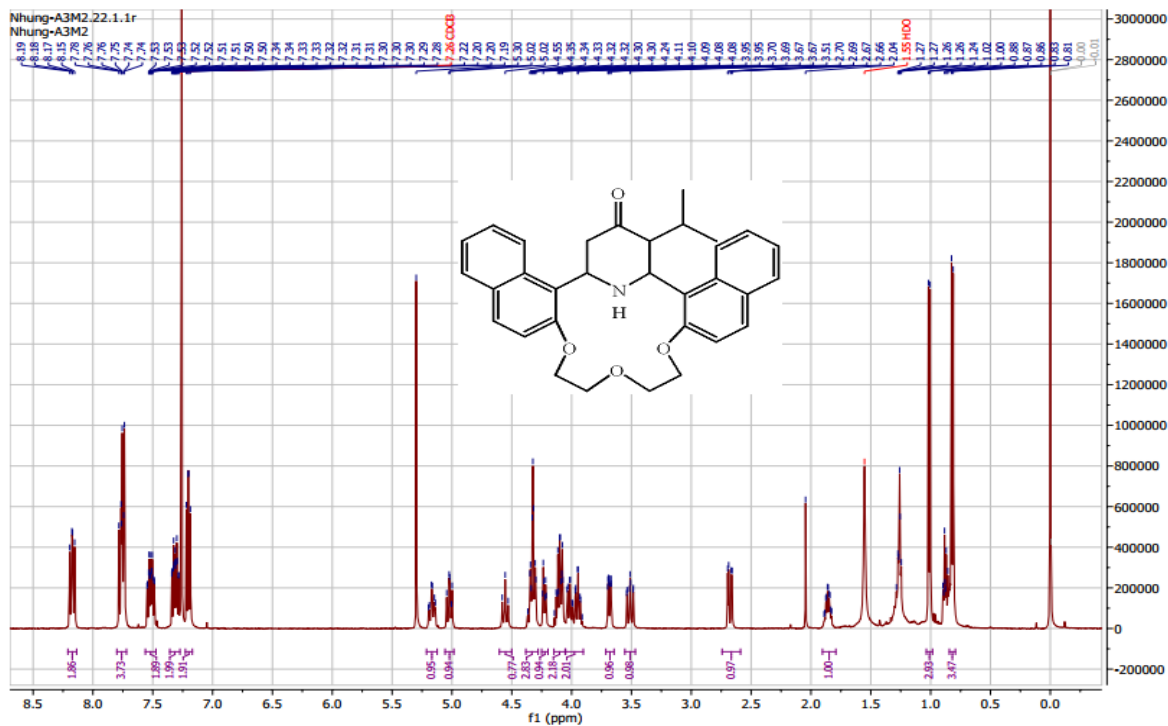
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

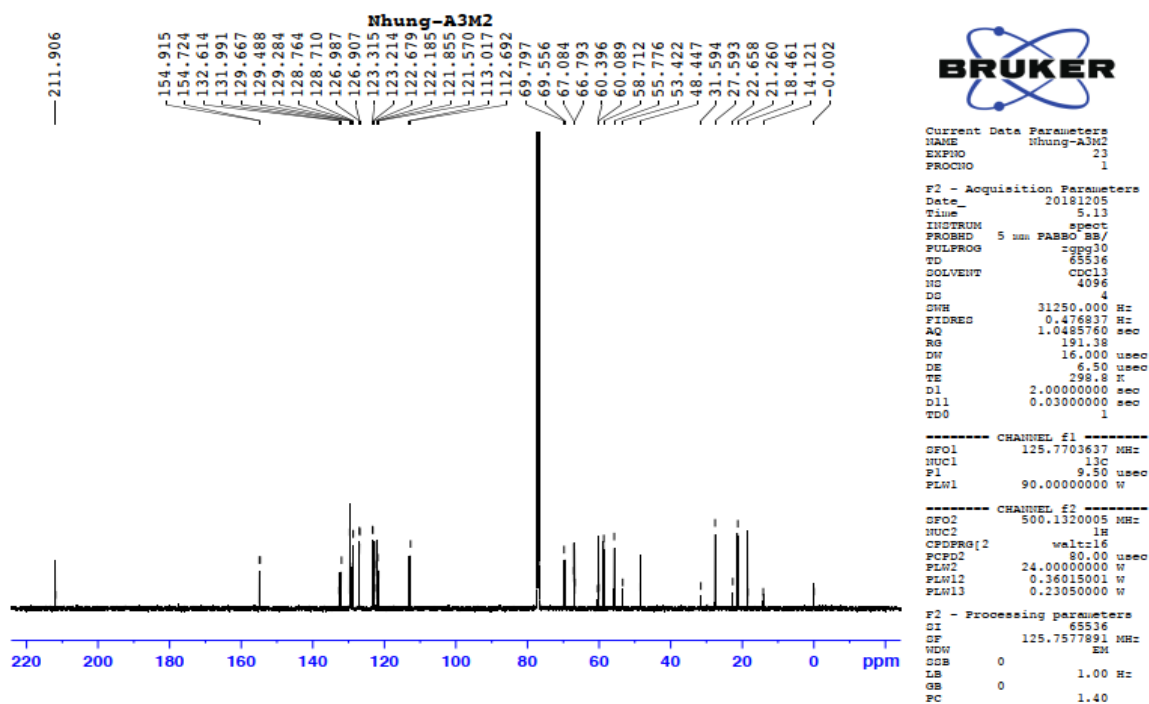


Comment:  
 File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Wat lieu\C.Nhung\C.Nhung 1912018\A3M2.ispd  
 No of Scans: 20  
 Intensity Mode: %Transmittance  
 Min: 400 cm-1 Max: 4000 cm-1  
 Resolution: 4 [cm-1]  
 Atmosphere Correction: OFF

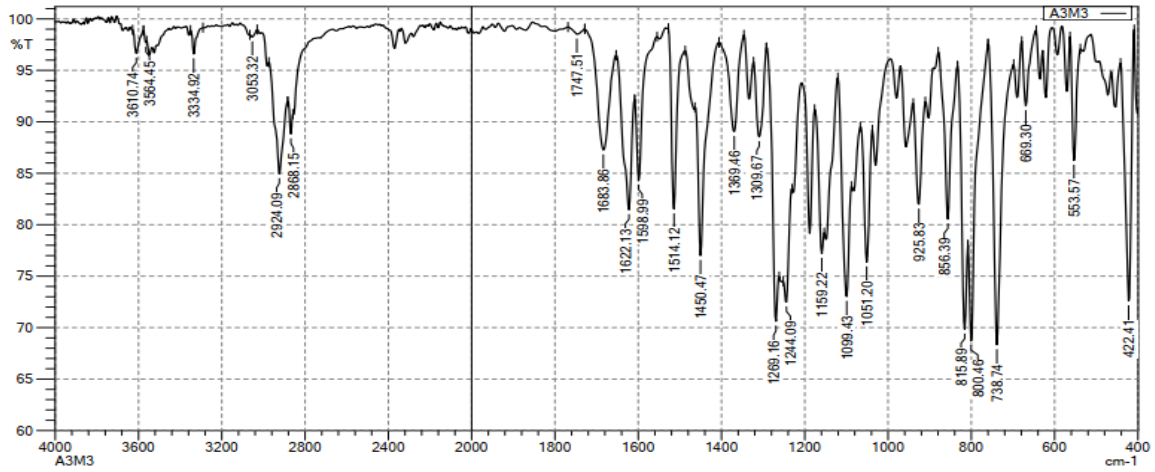
Phổ IR của hợp chất 18e



Phổ  $^1\text{H}$  - NMR của hợp chất 18e

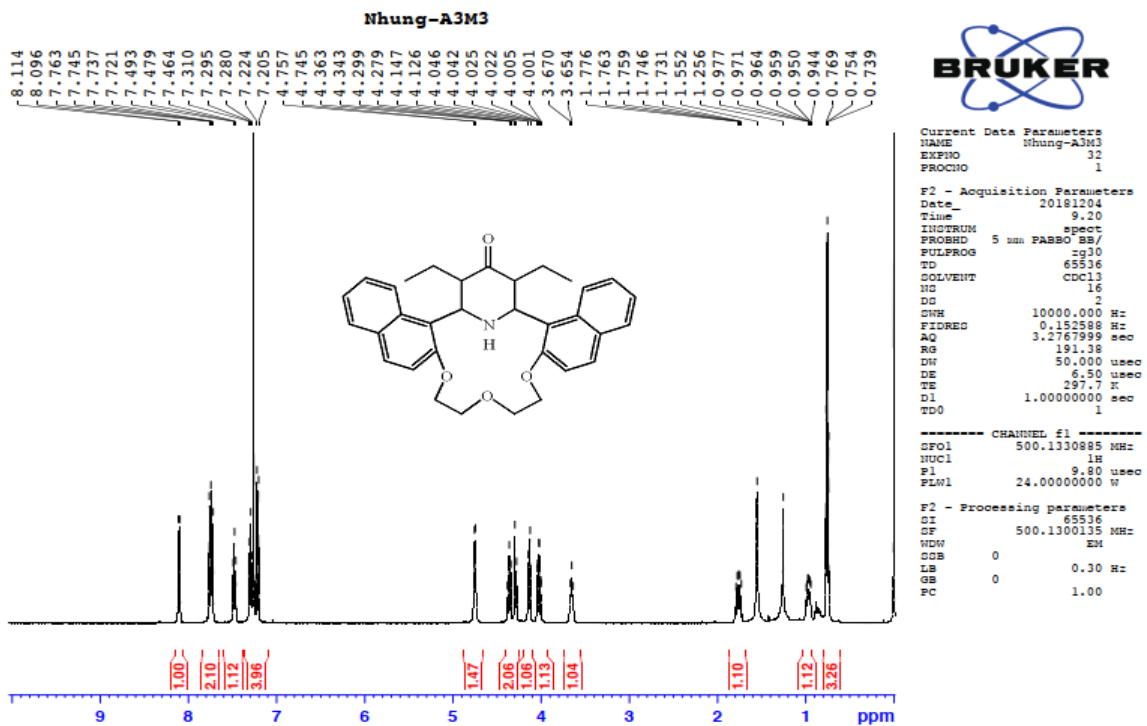


Phổ  $^{13}\text{C}$  - NMR của hợp chất 18e

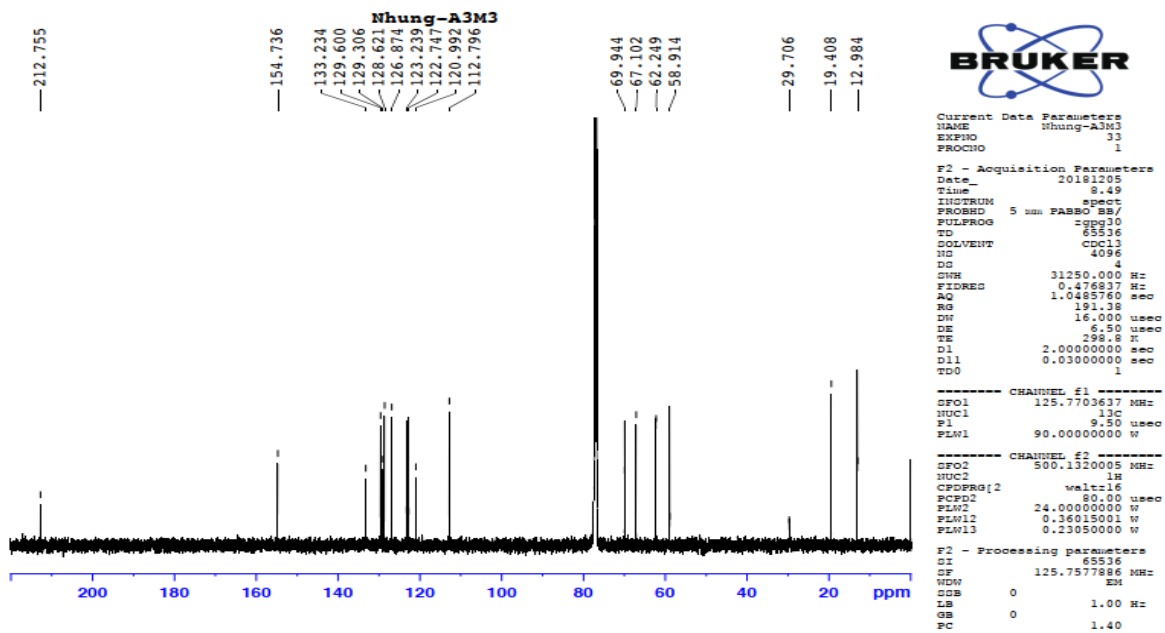


Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Wat lieu\C.Nhung\C.Nhung 1912018\A3M3.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: % Transmittance  
Min: 400 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF  
Max: 4000 cm-1

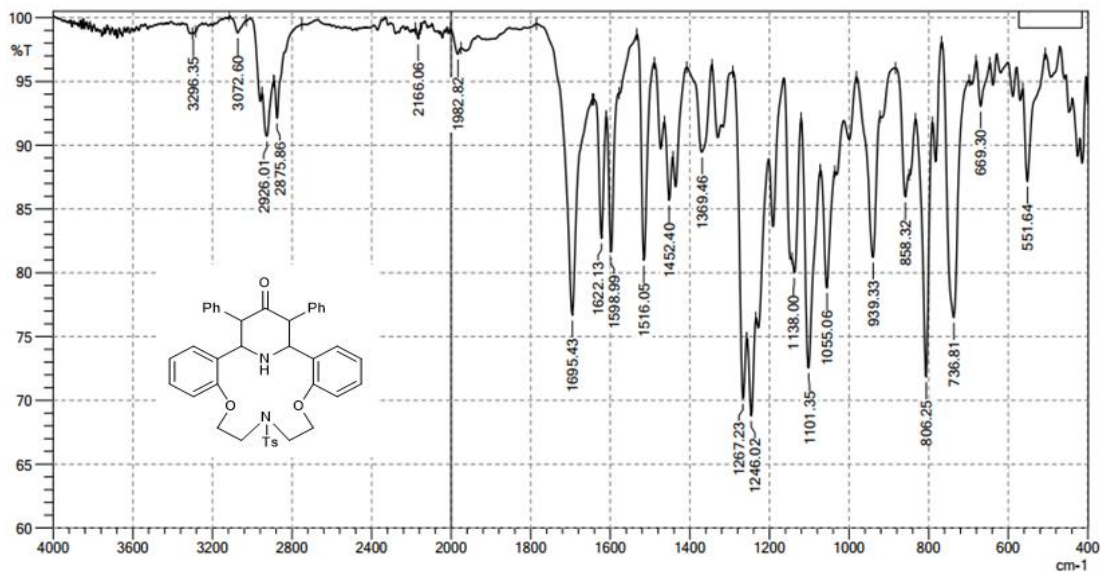
### Phổ IR của hợp chất 18f



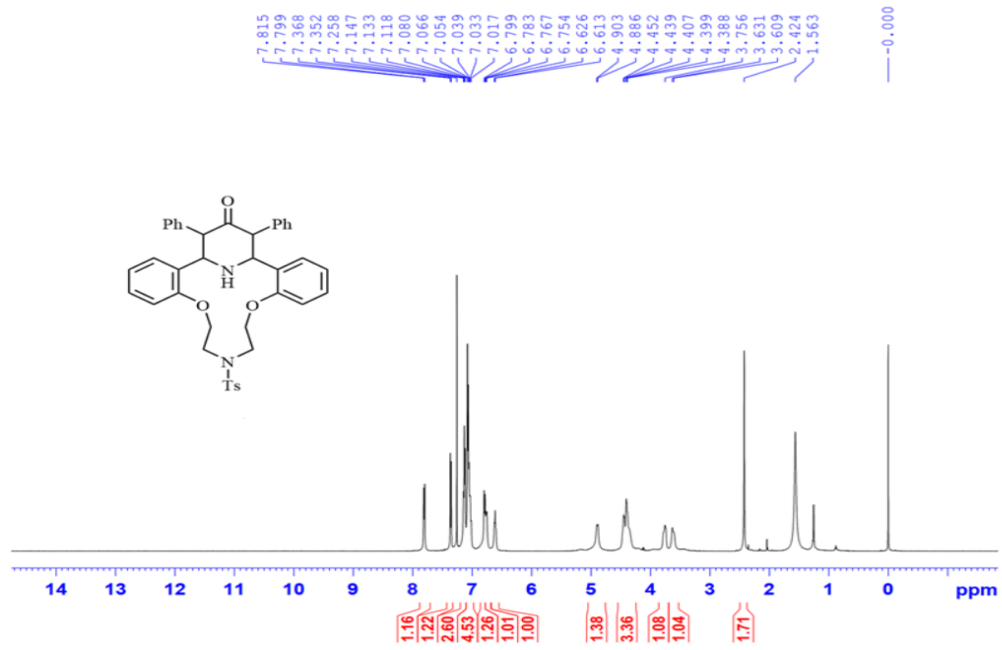
### Phổ <sup>1</sup>H - NMR của hợp chất 18f



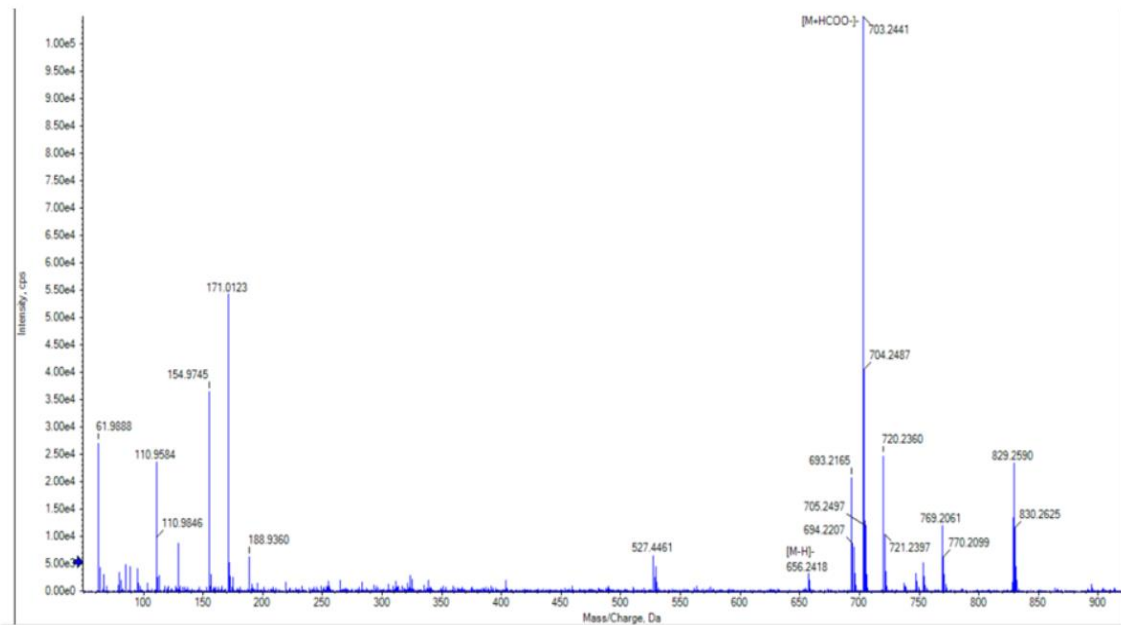
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 18f



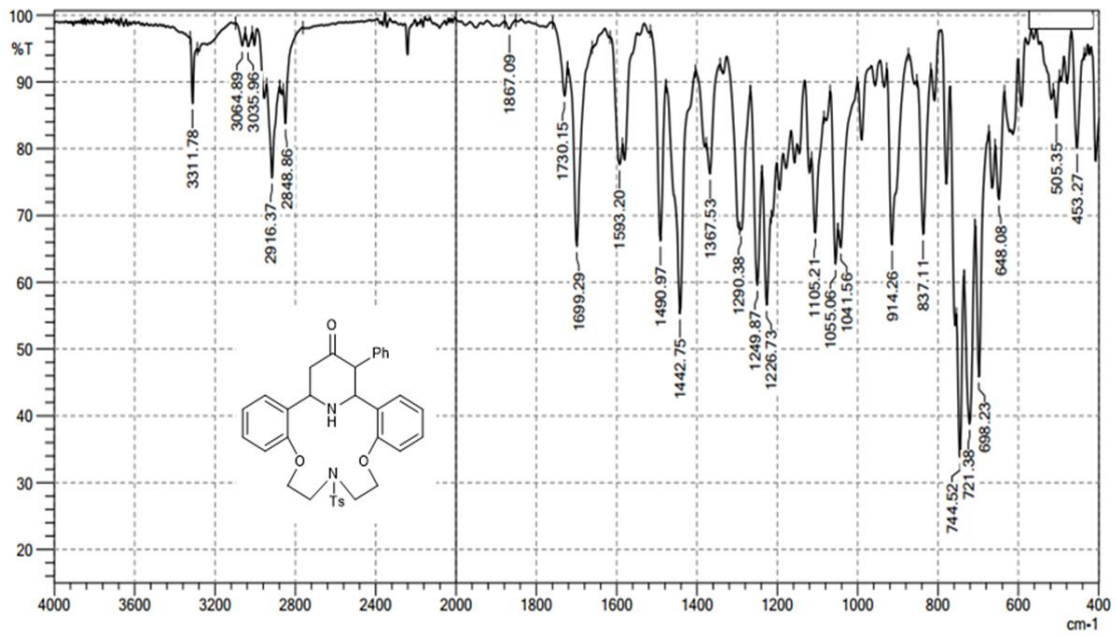
Phổ IR của hợp chất 20a



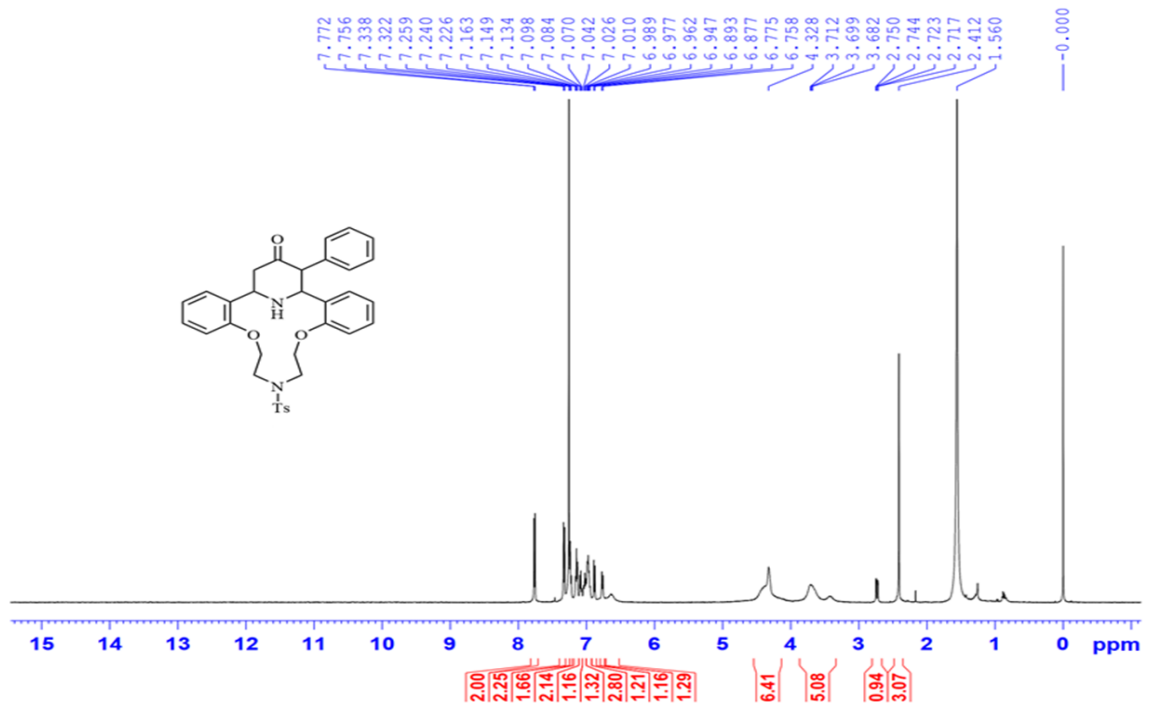
Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 20a



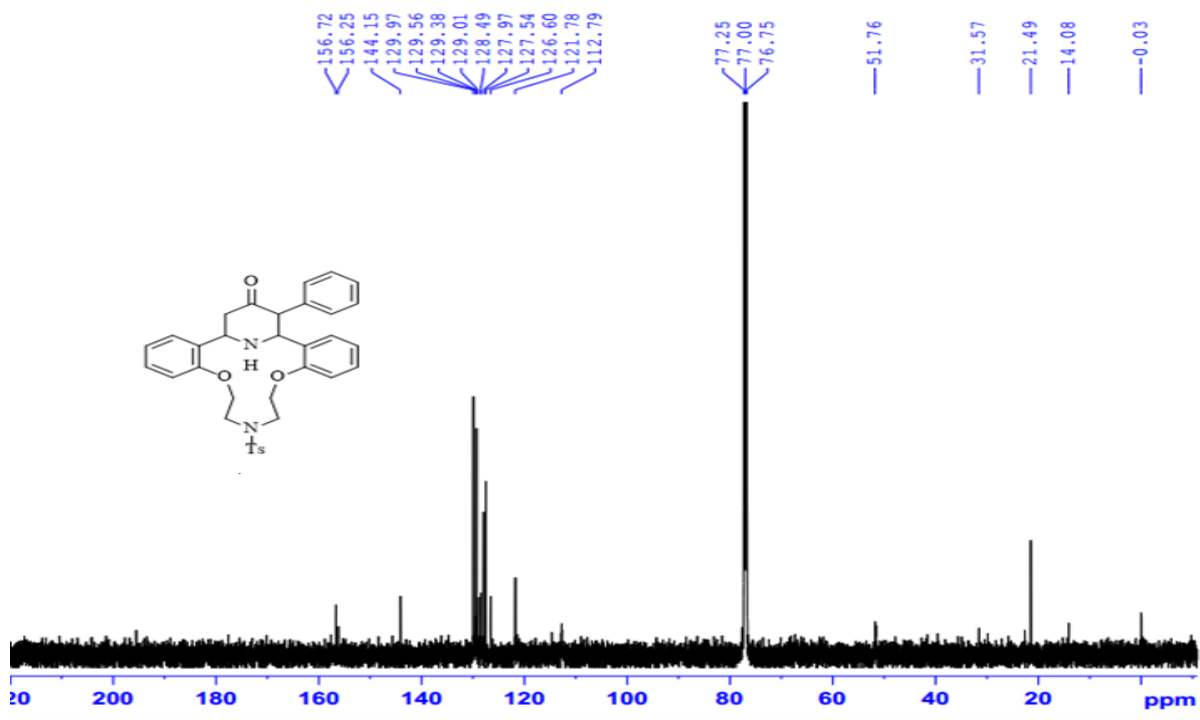
Phổ HRMS của hợp chất 20a



Phổ IR của hợp chất 20b



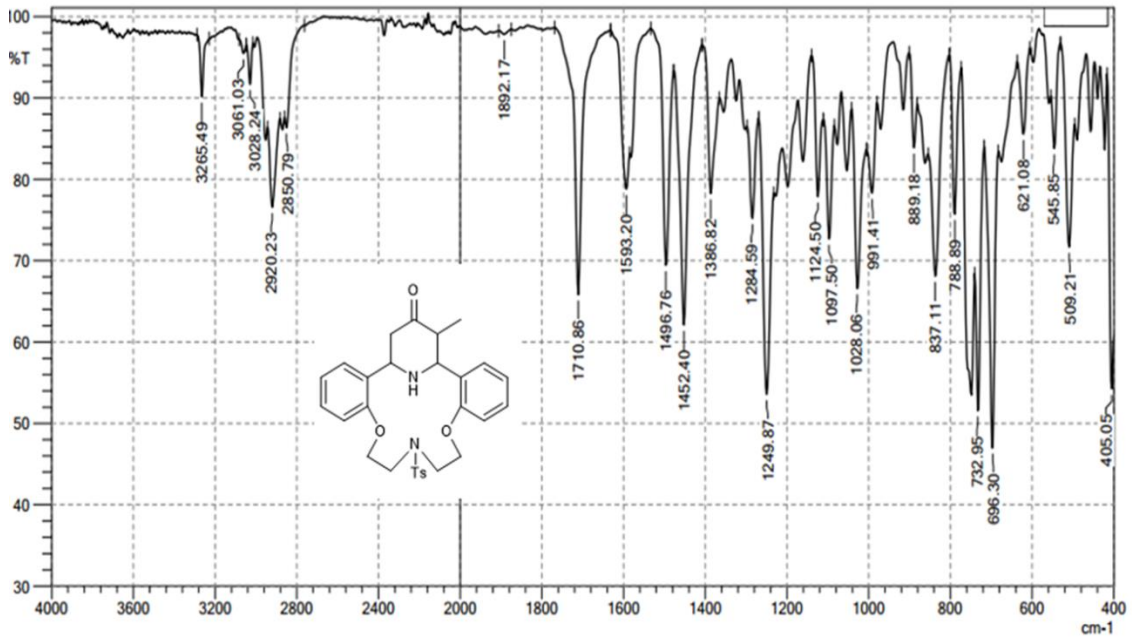
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 20b



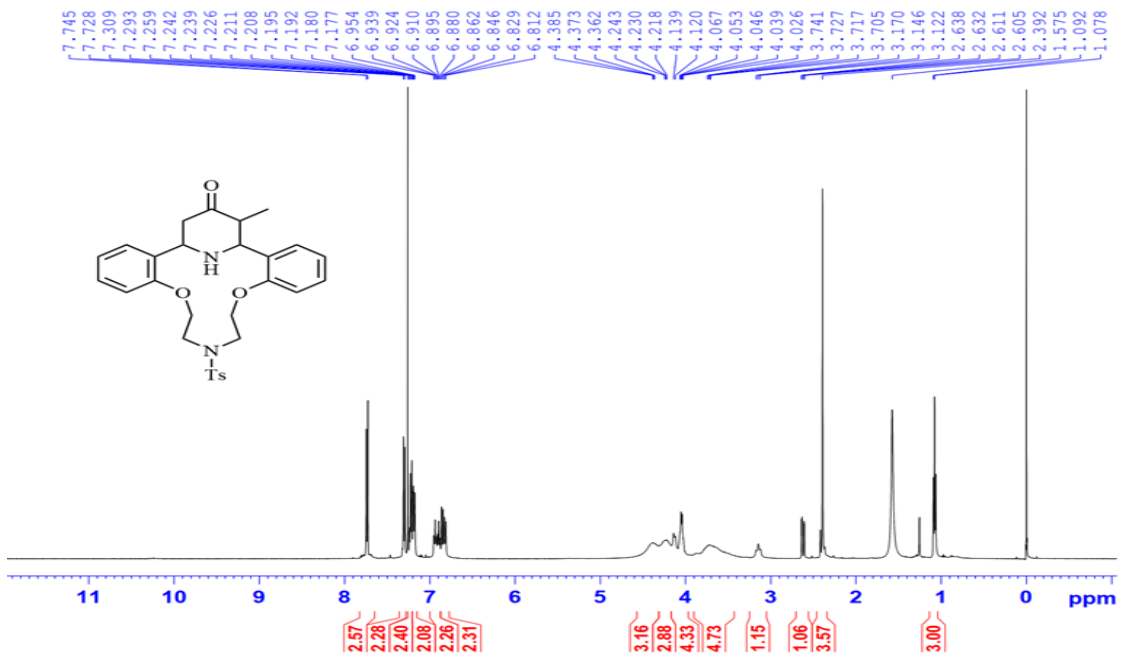
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 20b



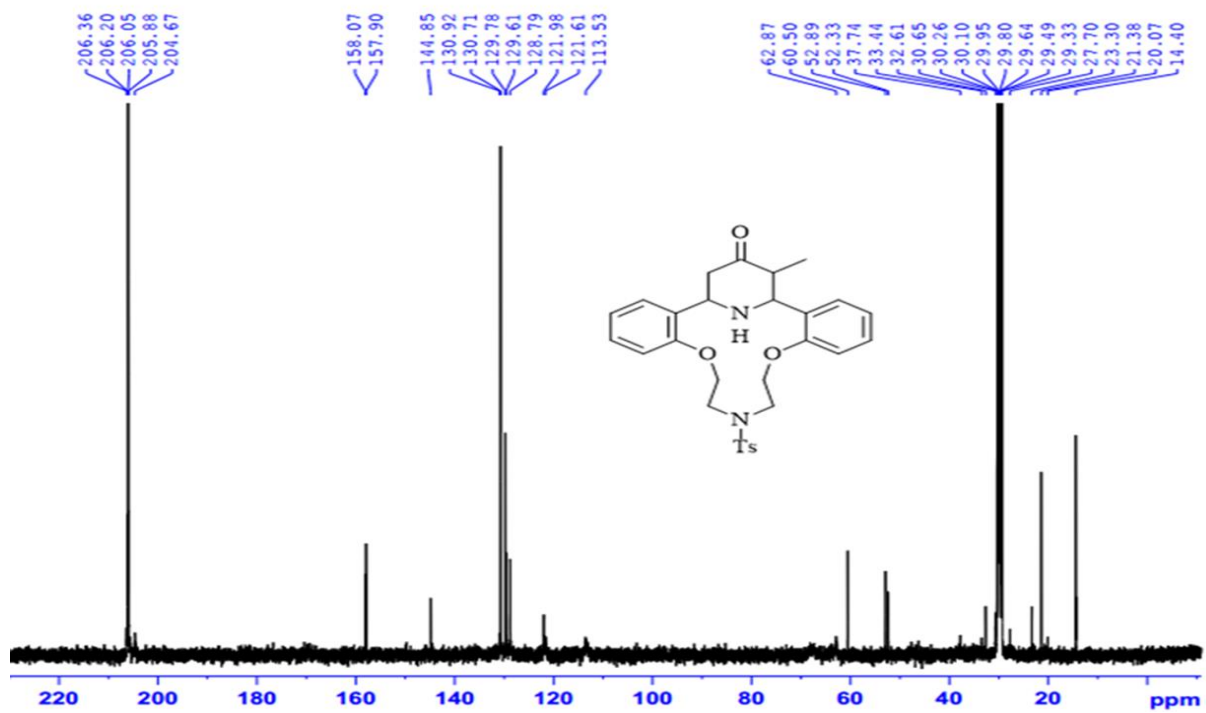
Phổ HRMS của hợp chất 20b



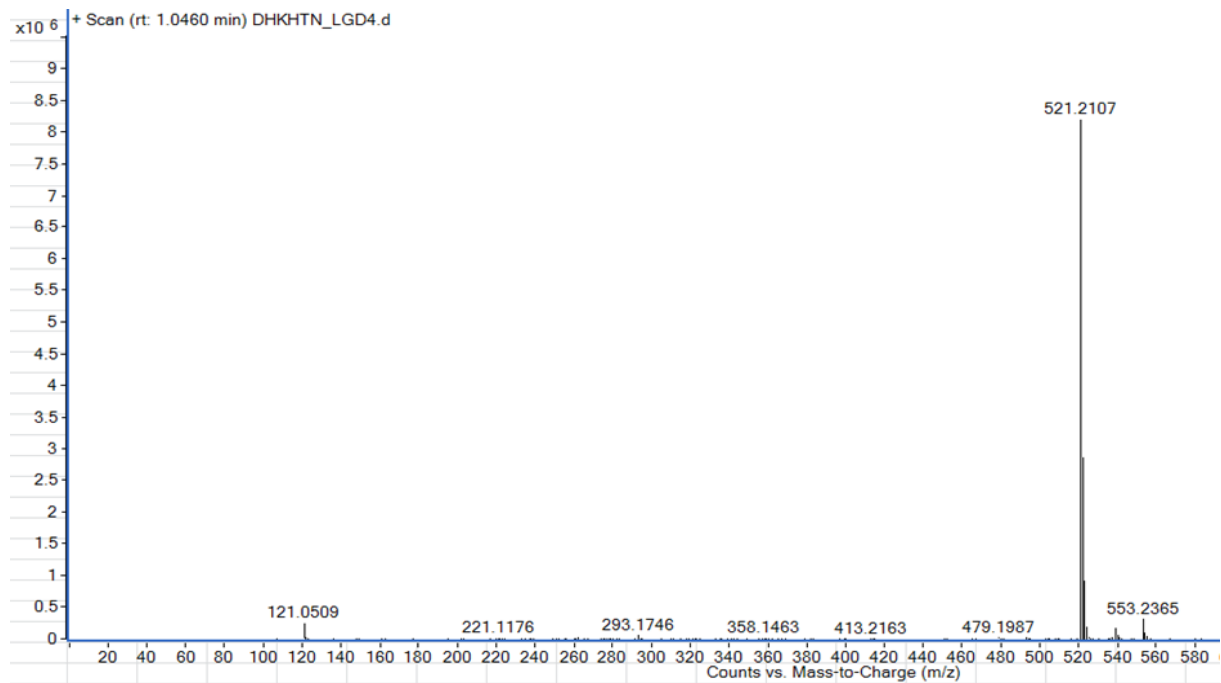
Phổ IR của hợp chất 20c



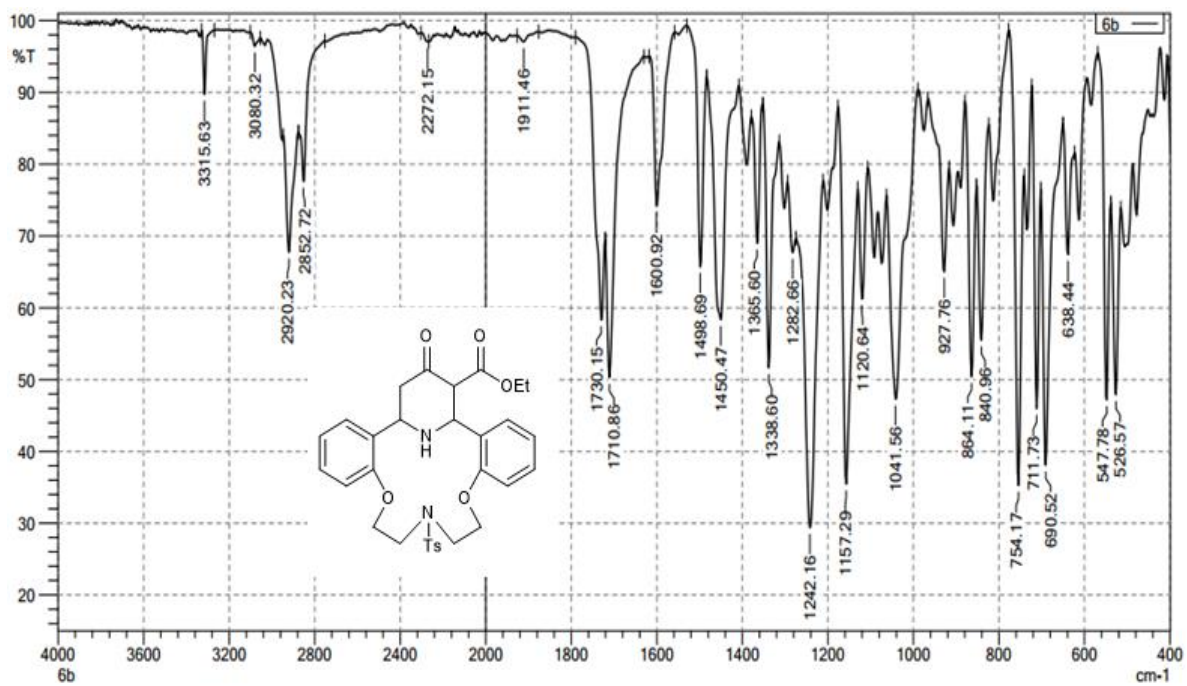
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 20c



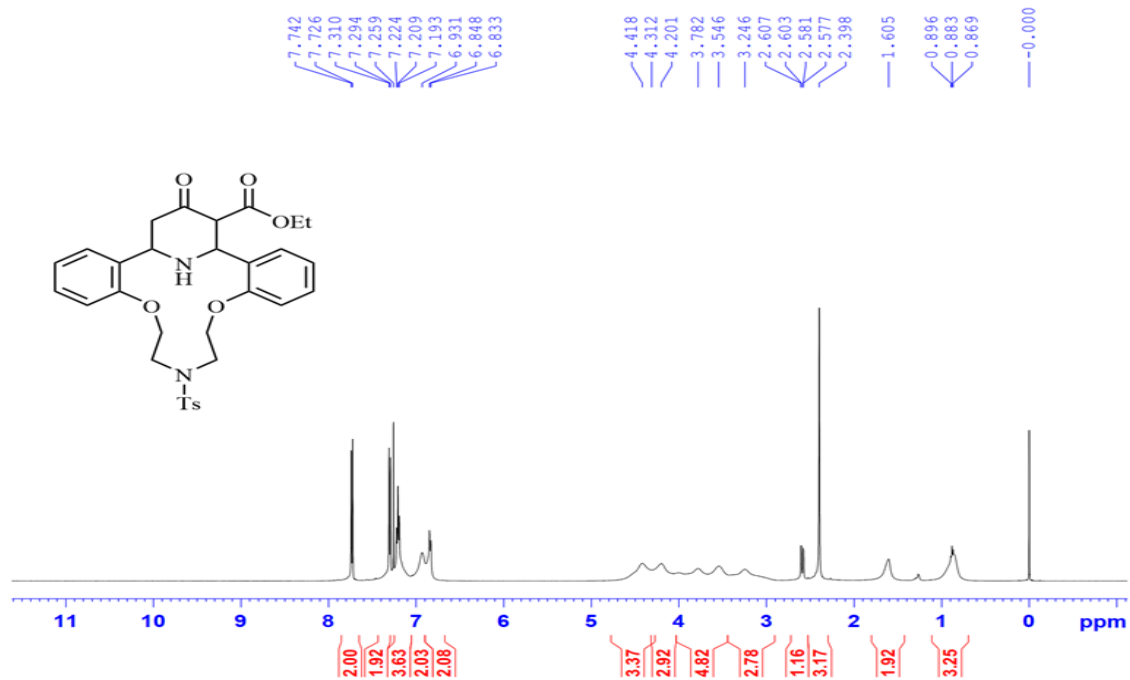
Phổ <sup>13</sup>C – NMR của hợp chất 20c



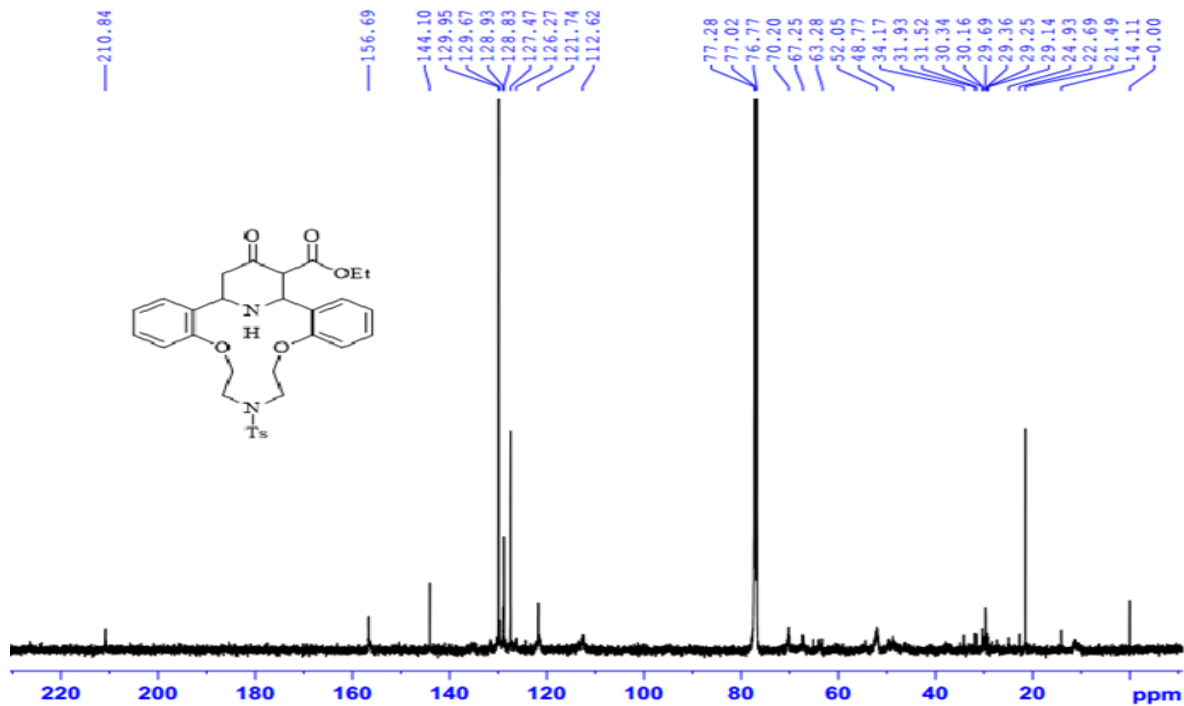
Phổ HRMS của hợp chất 20c



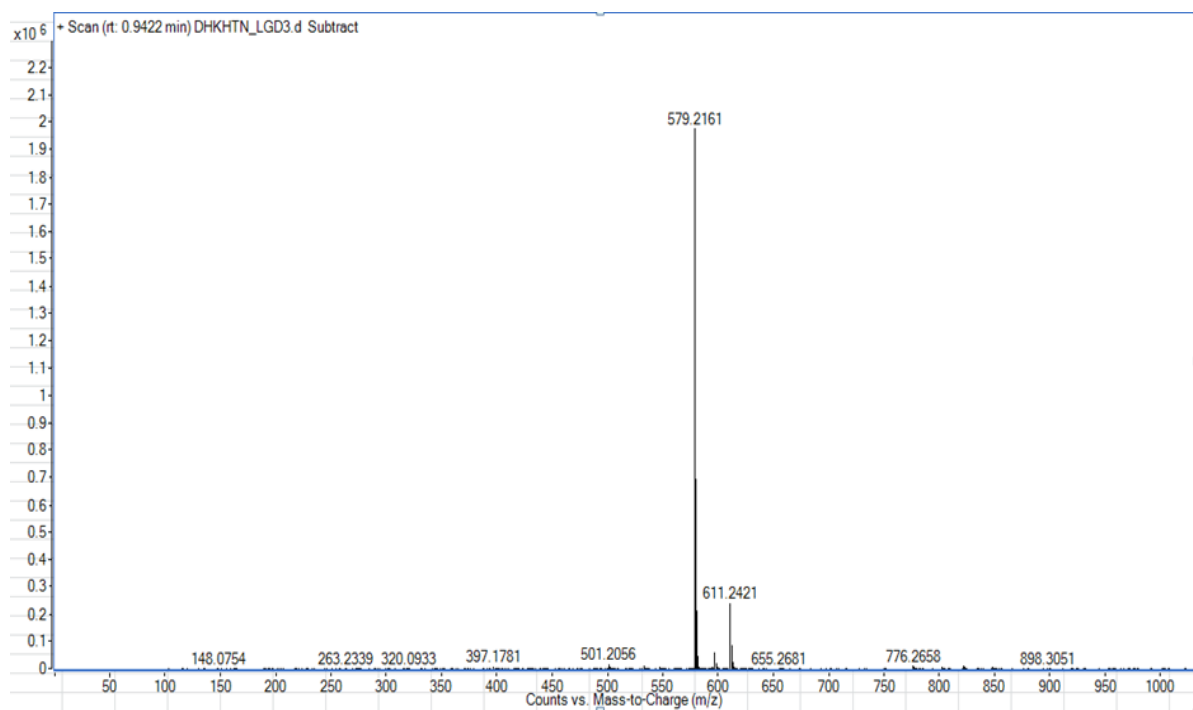
Phổ IR của hợp chất 20d



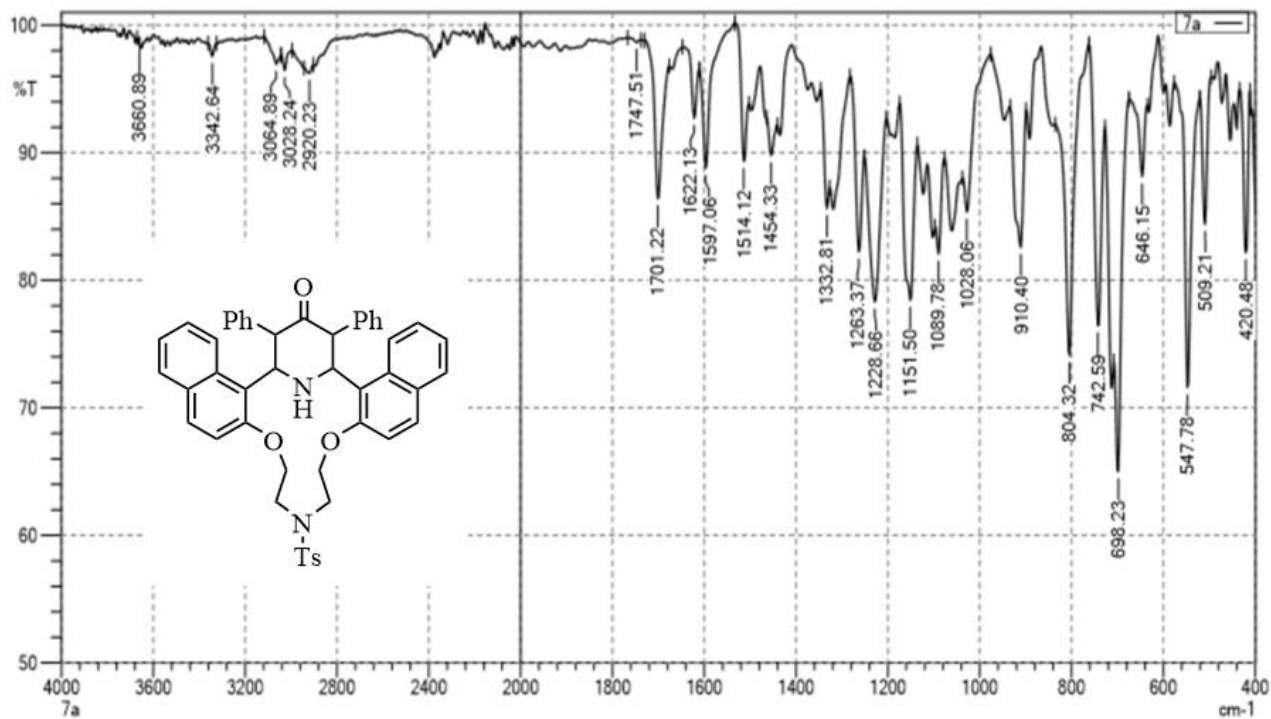
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 20d



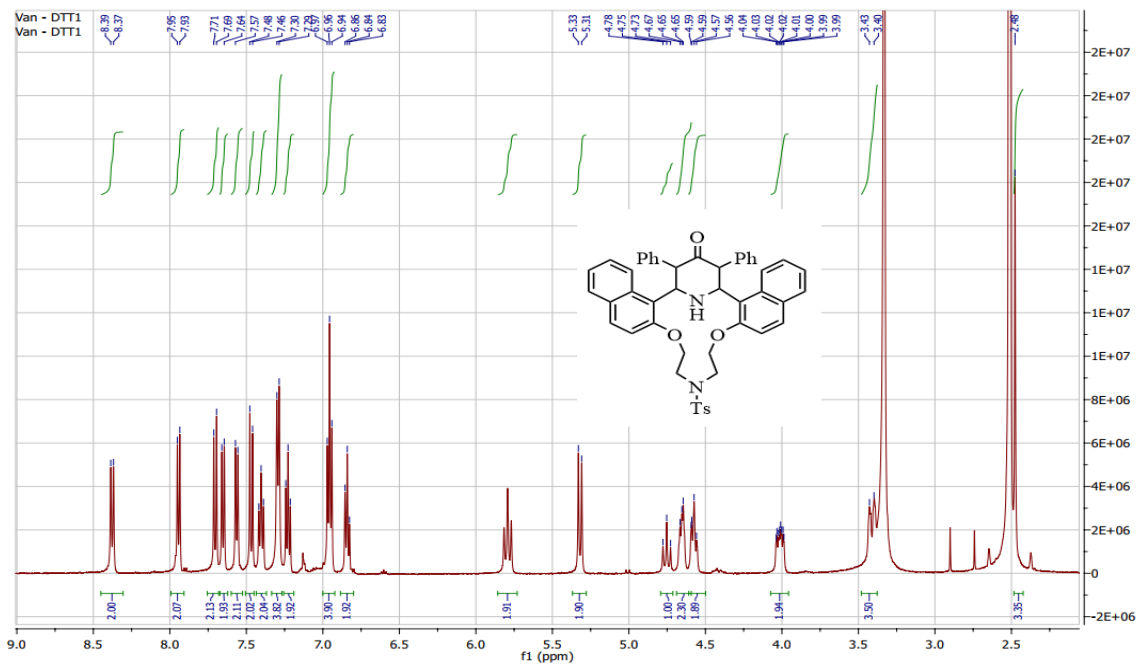
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 20d



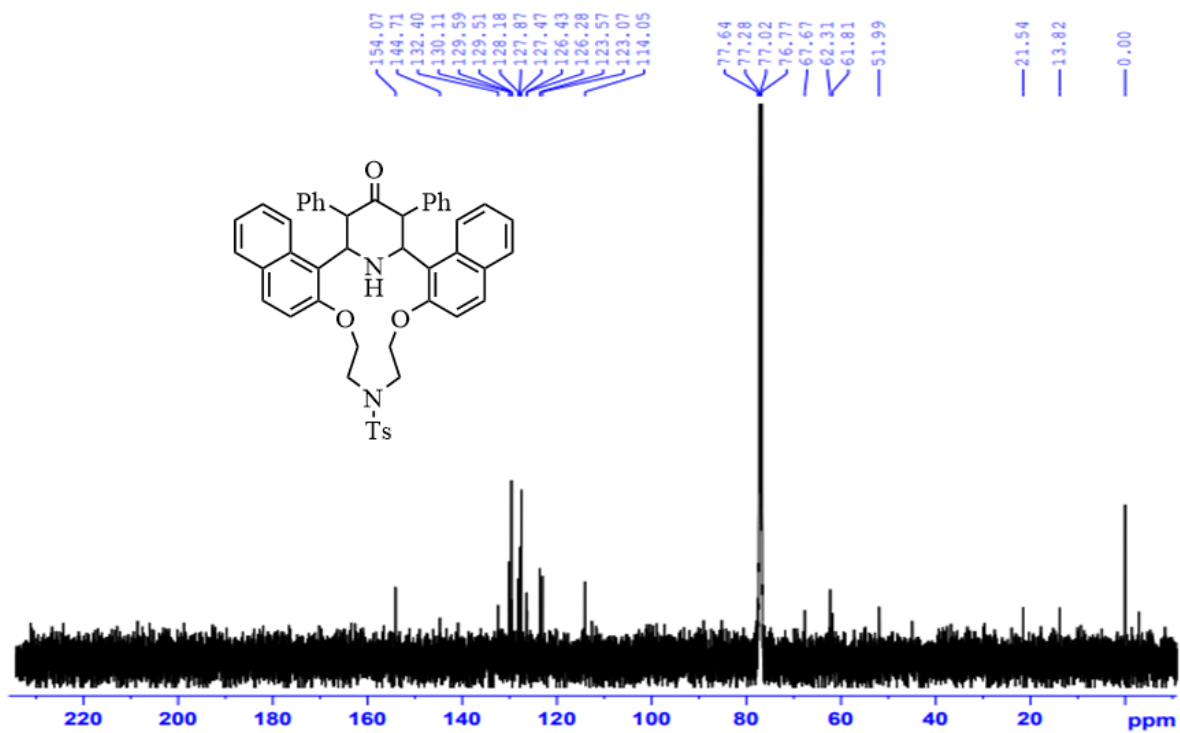
Phổ HRMS của hợp chất 20d



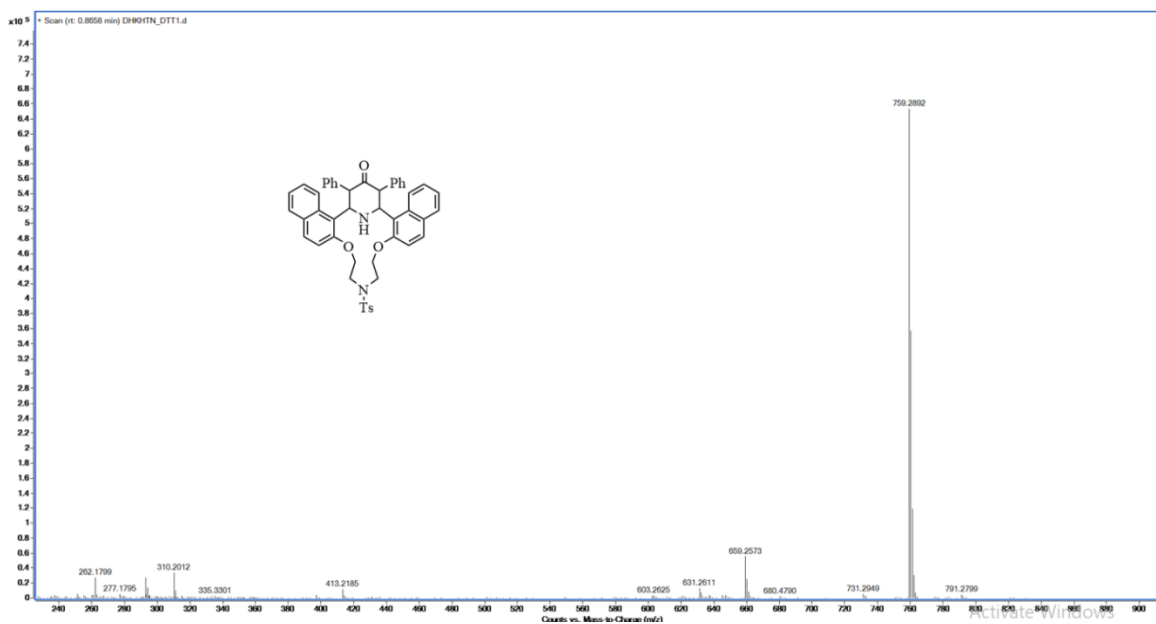
Phổ IR của hợp chất 20e



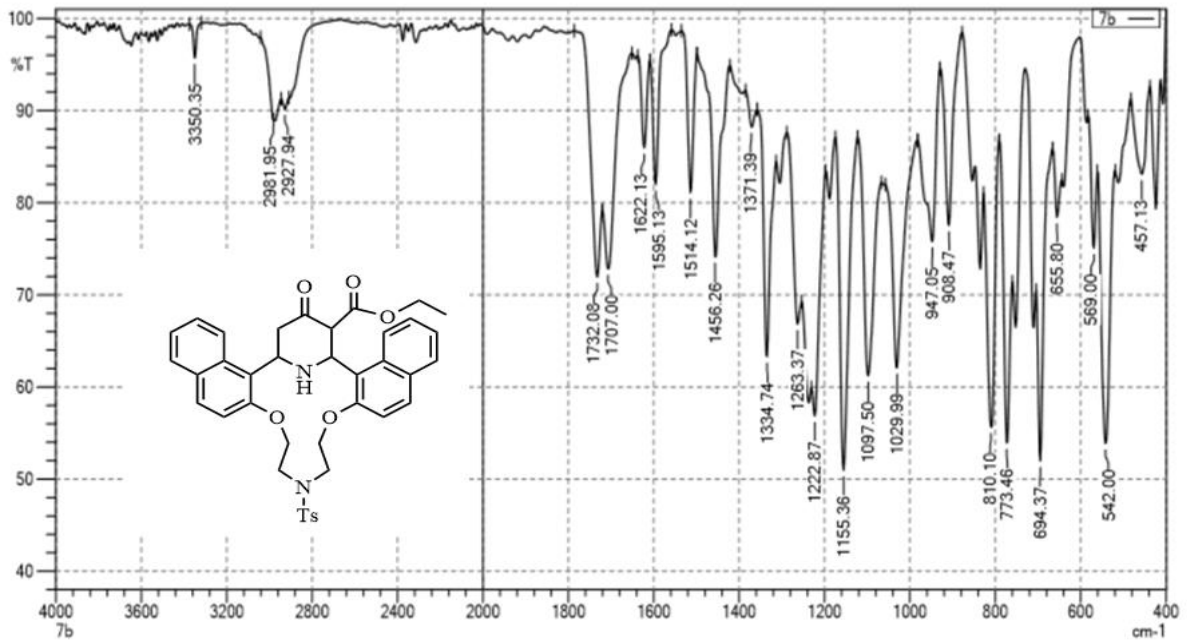
Phổ <sup>1</sup>H - NMR của hợp chất 20e



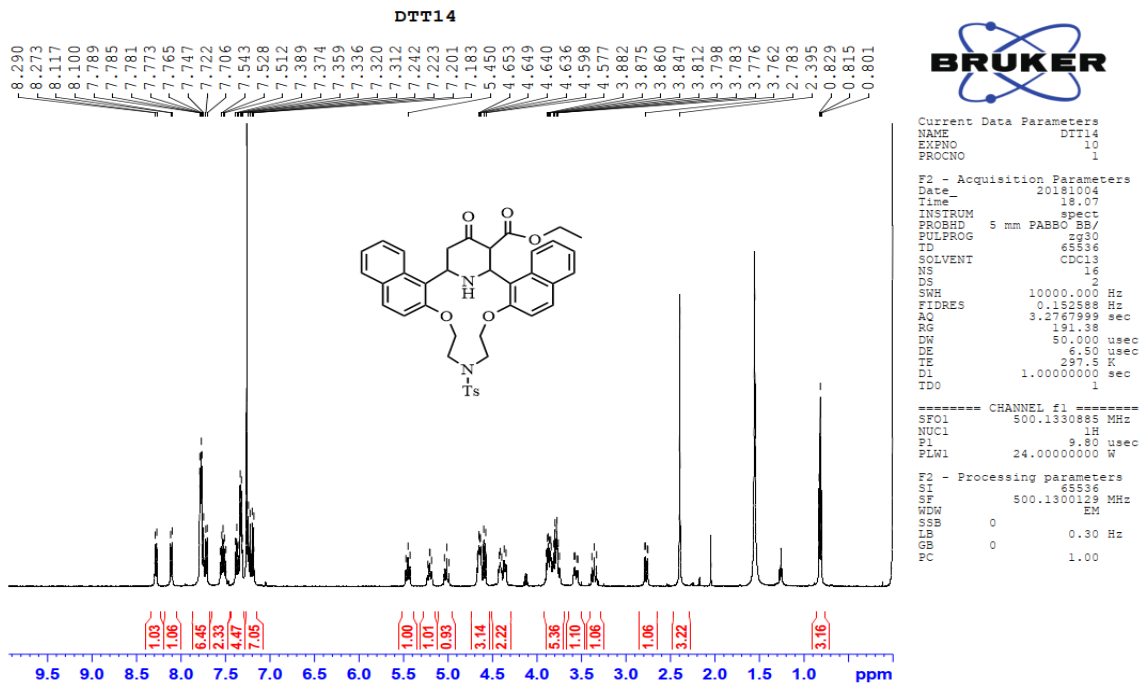
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 20e



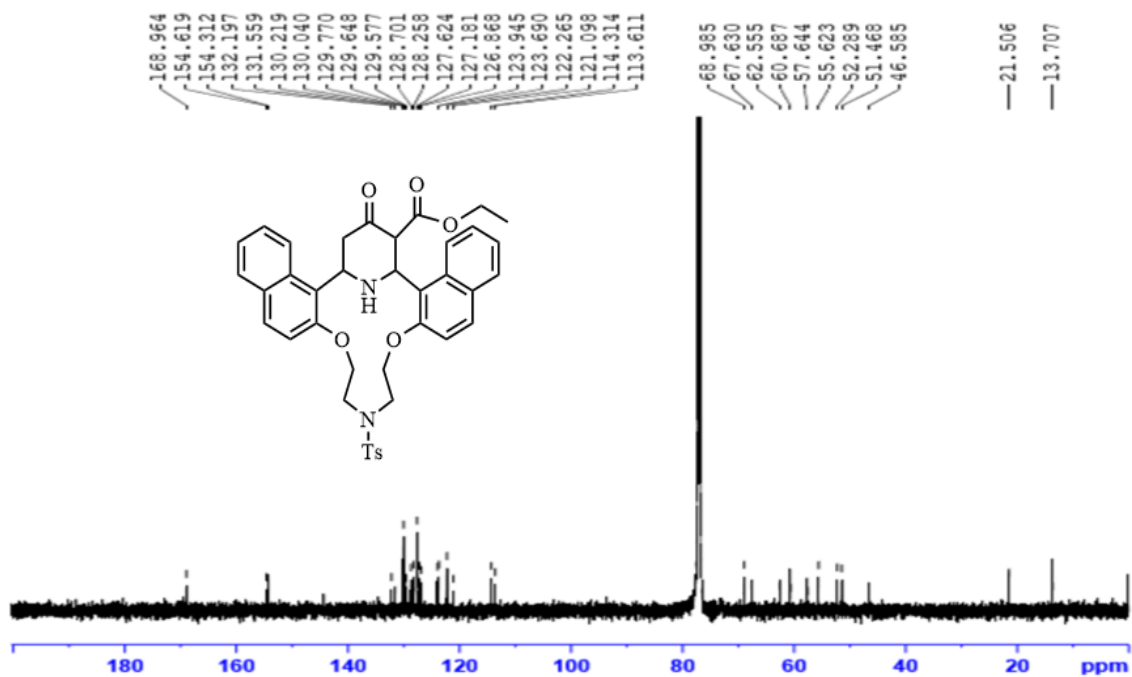
Phổ HRMS của hợp chất 20e



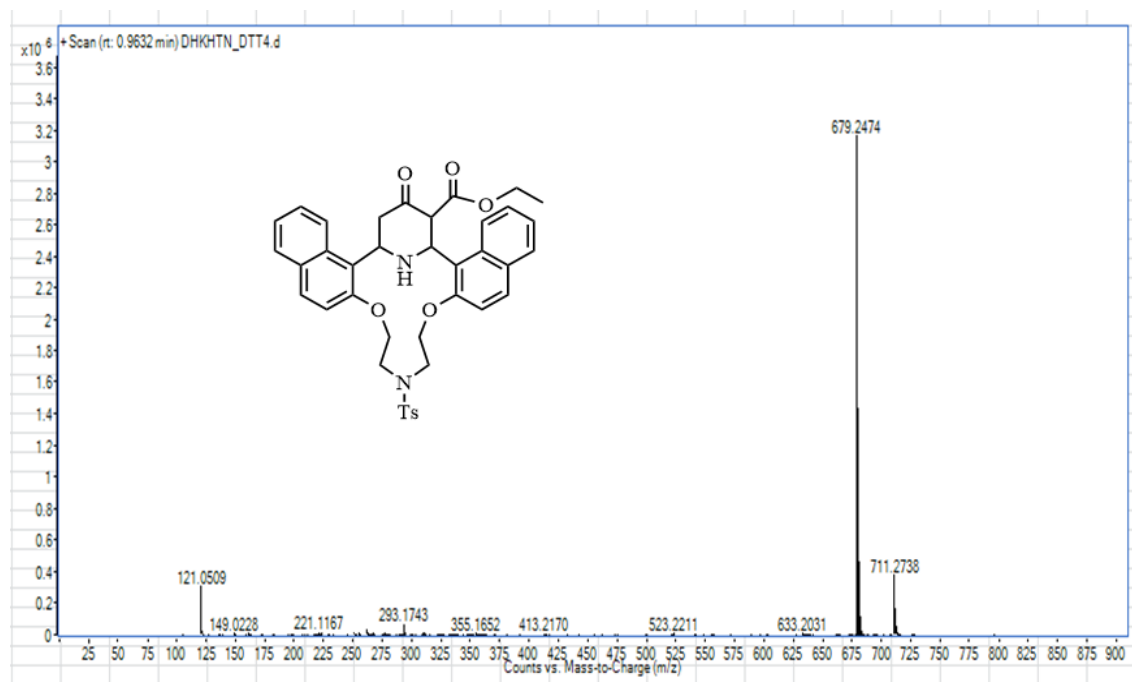
Phổ IR của hợp chất 20f



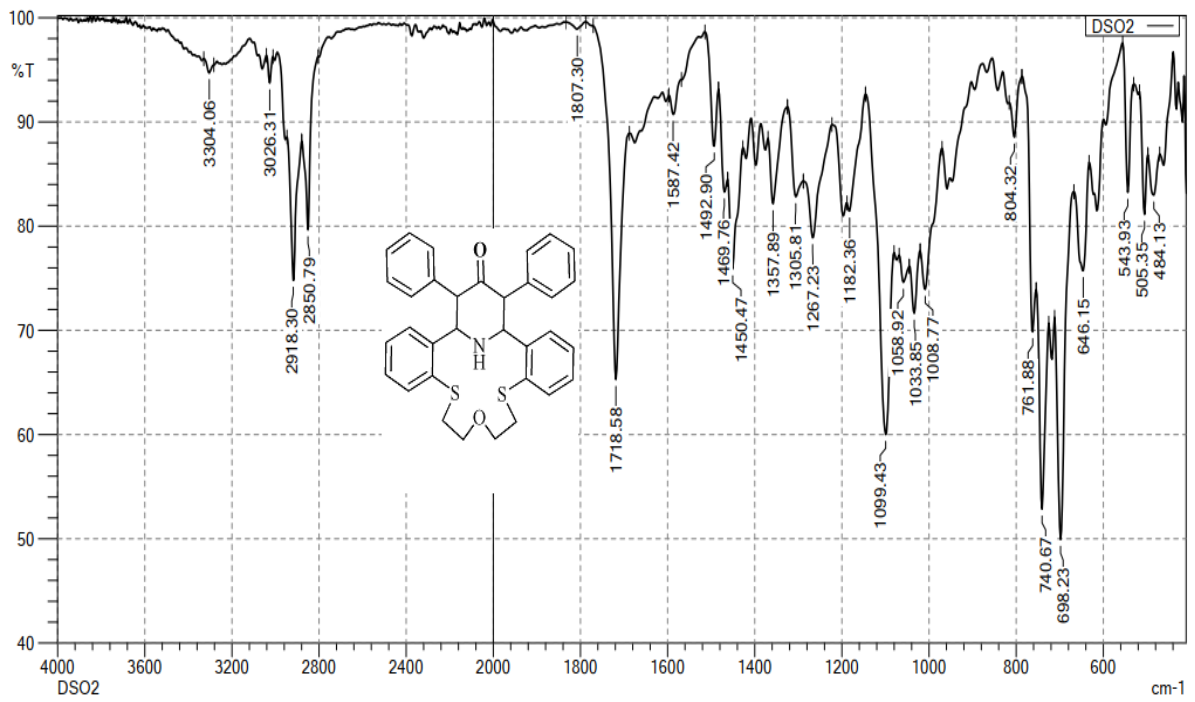
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 20f



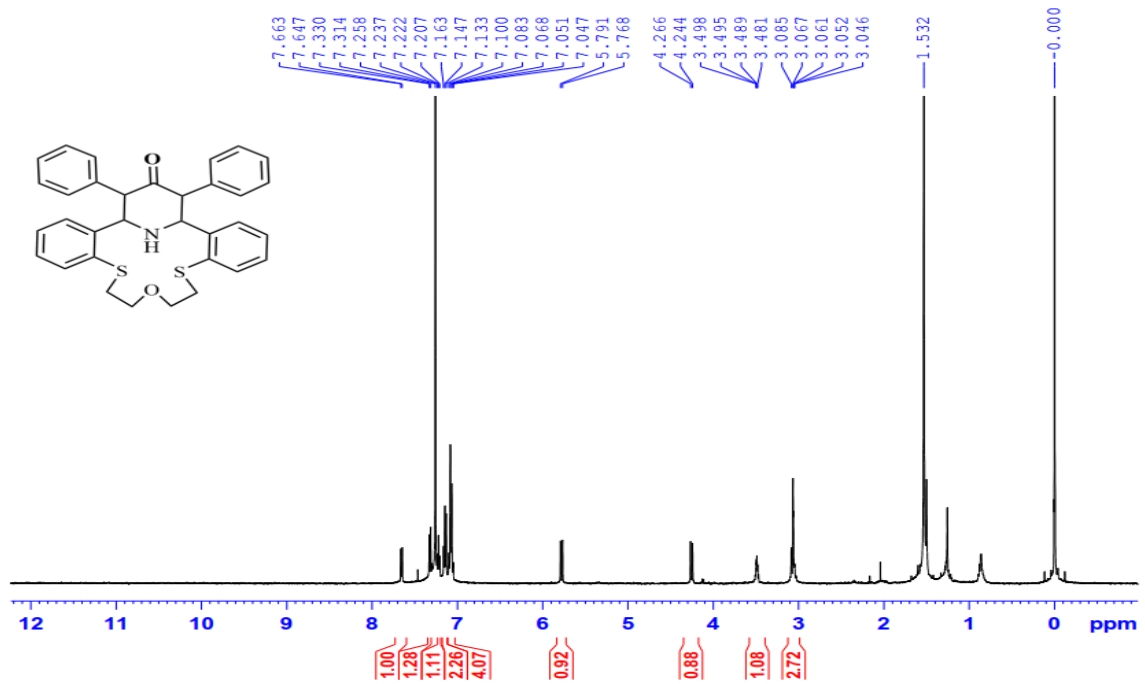
Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 20f



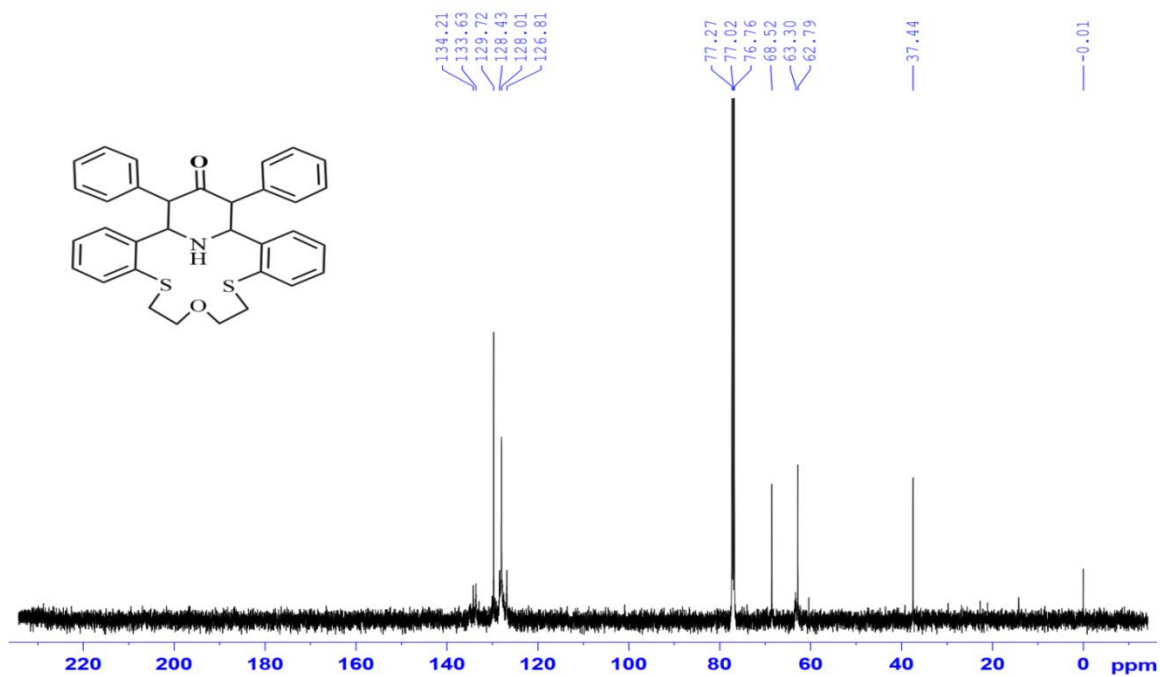
Phổ HRMS của hợp chất 20f



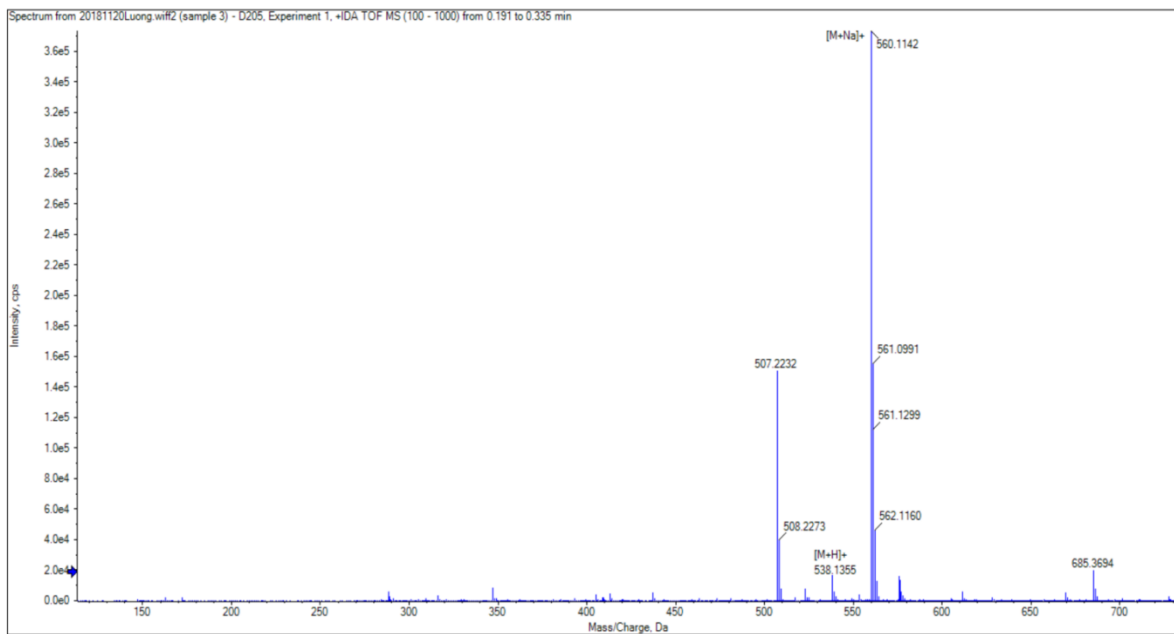
Phổ IR của hợp chất 21a



Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 21a

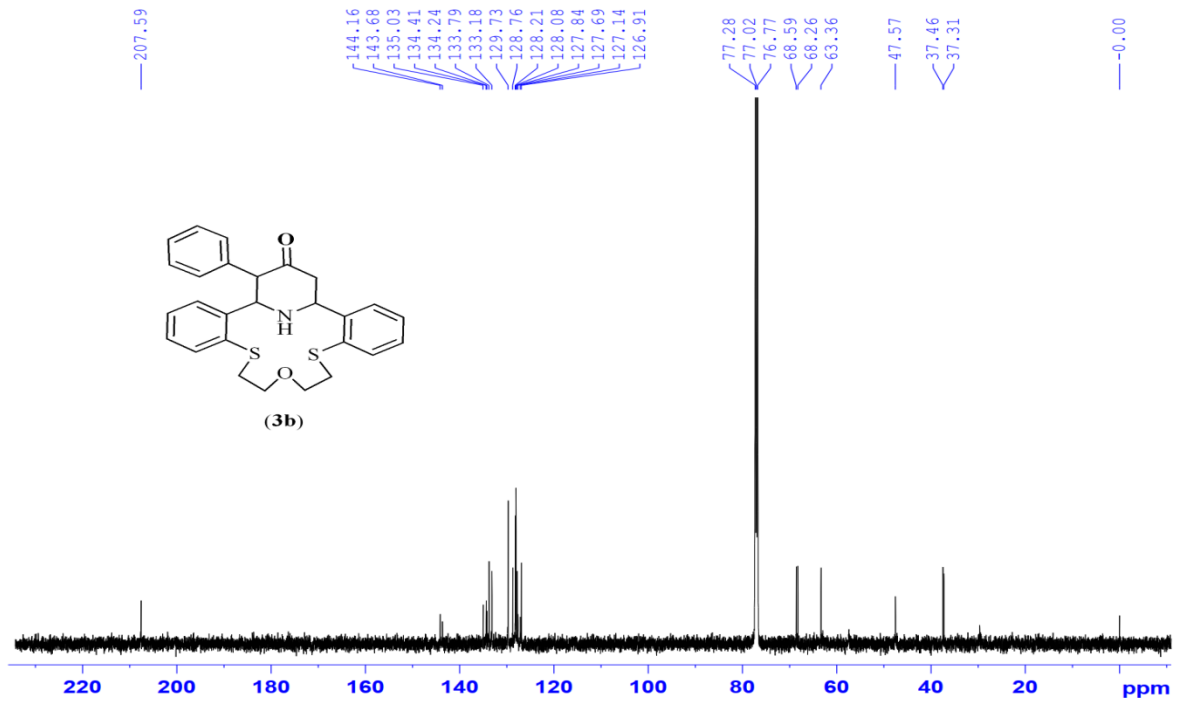


Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 21a

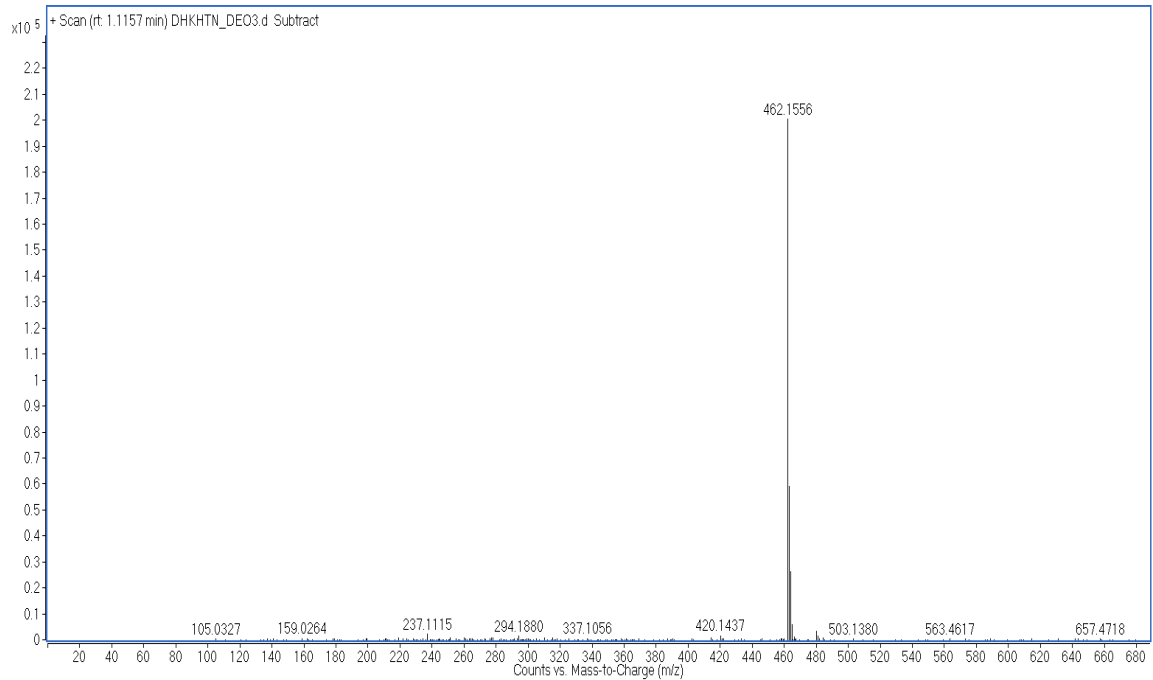


Phổ HRMS của hợp chất 21a

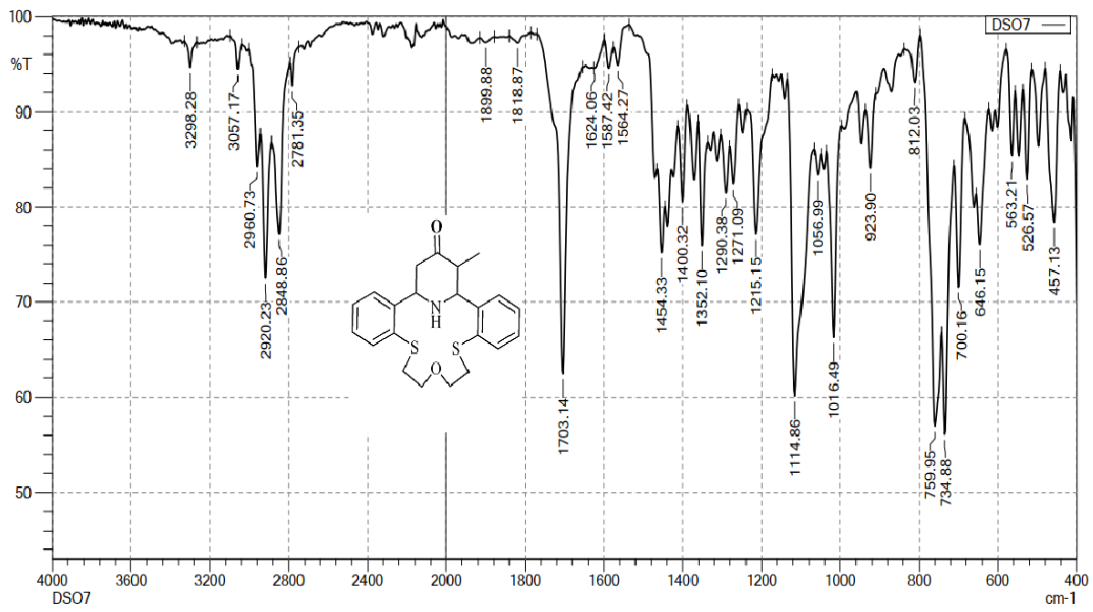




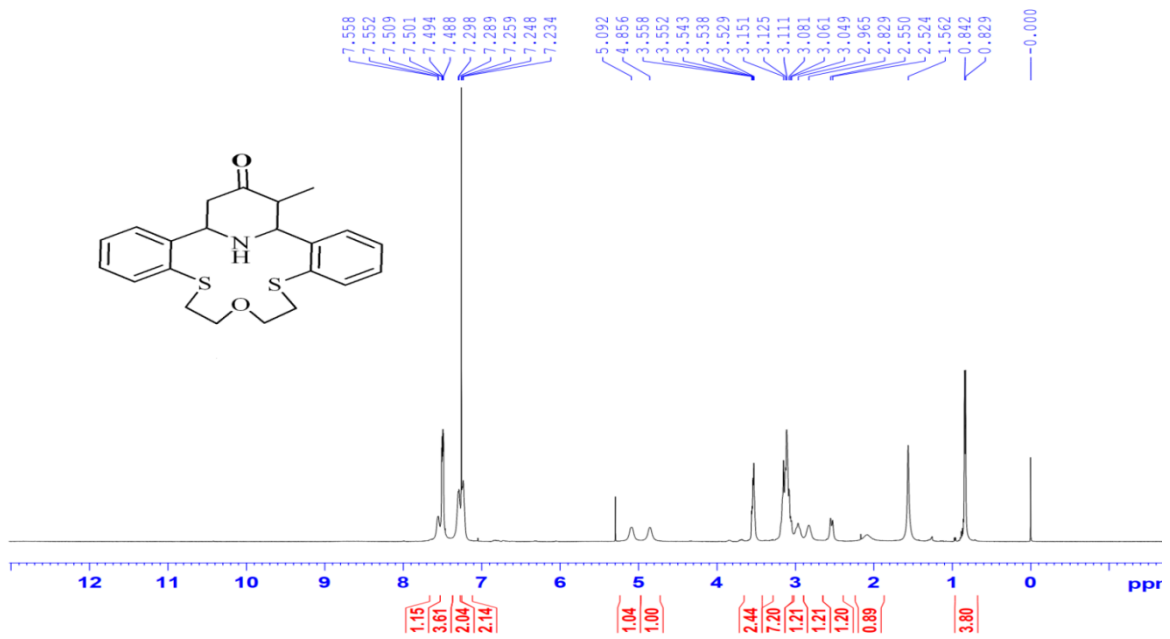
Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 21b



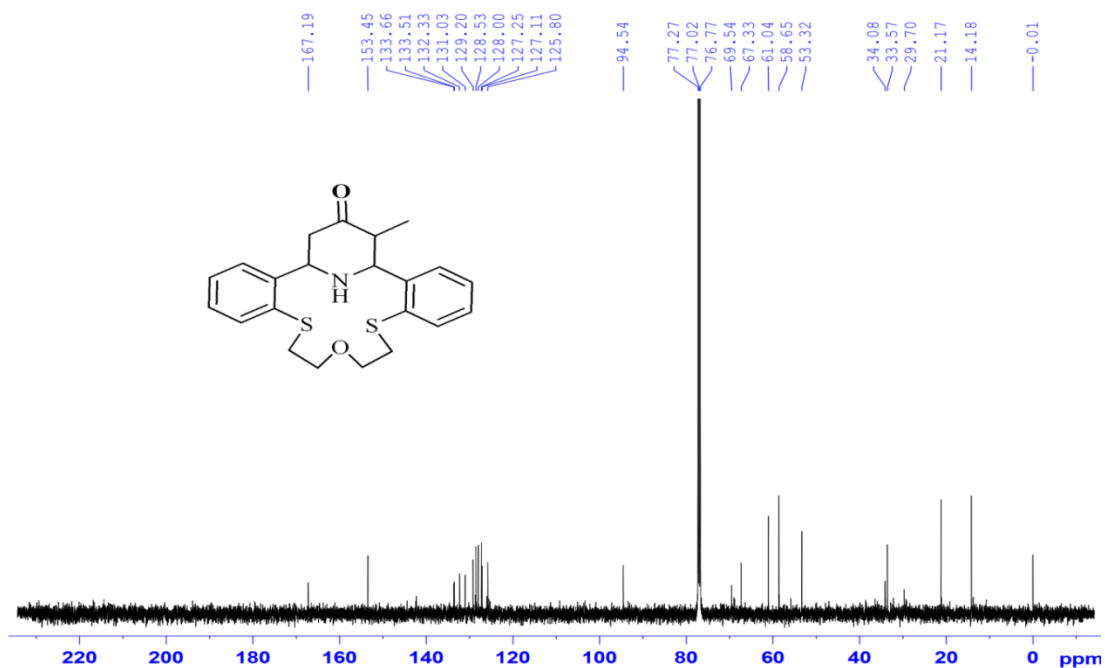
Phổ HRMS của hợp chất 21b



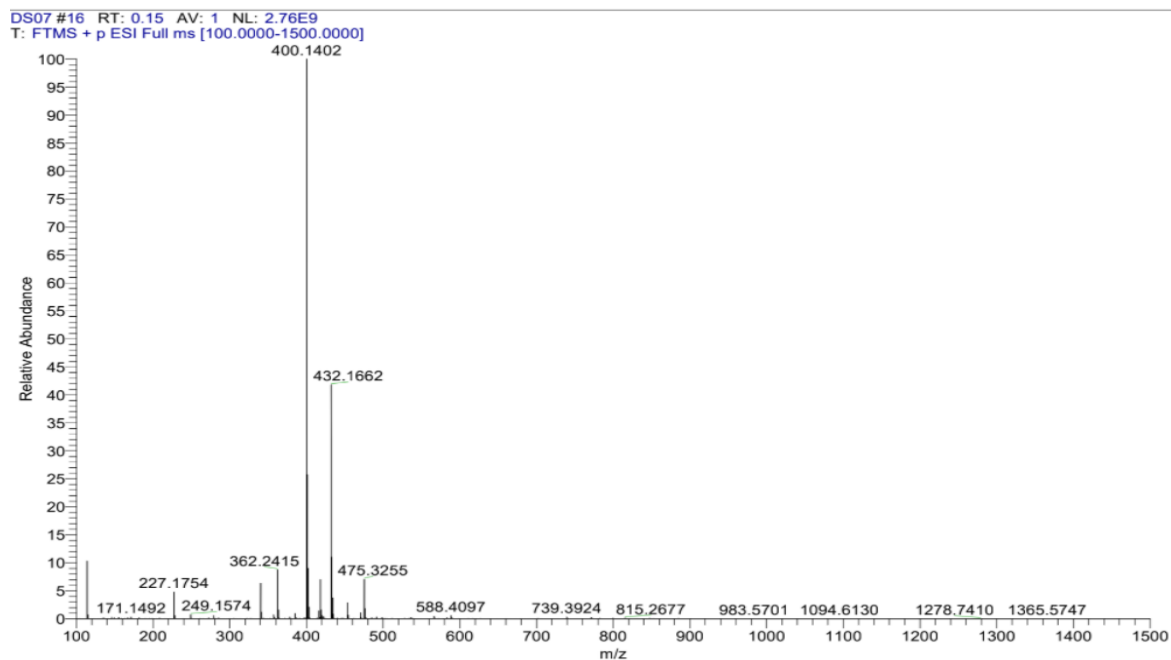
Phổ IR của hợp chất 21c



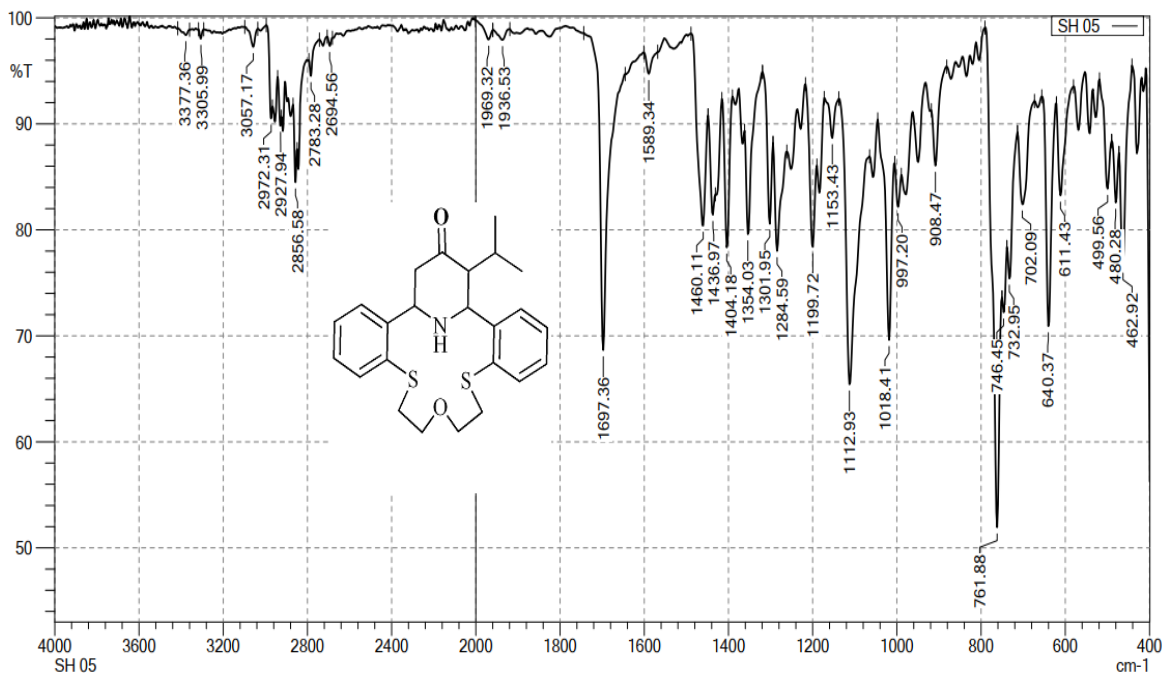
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 21c



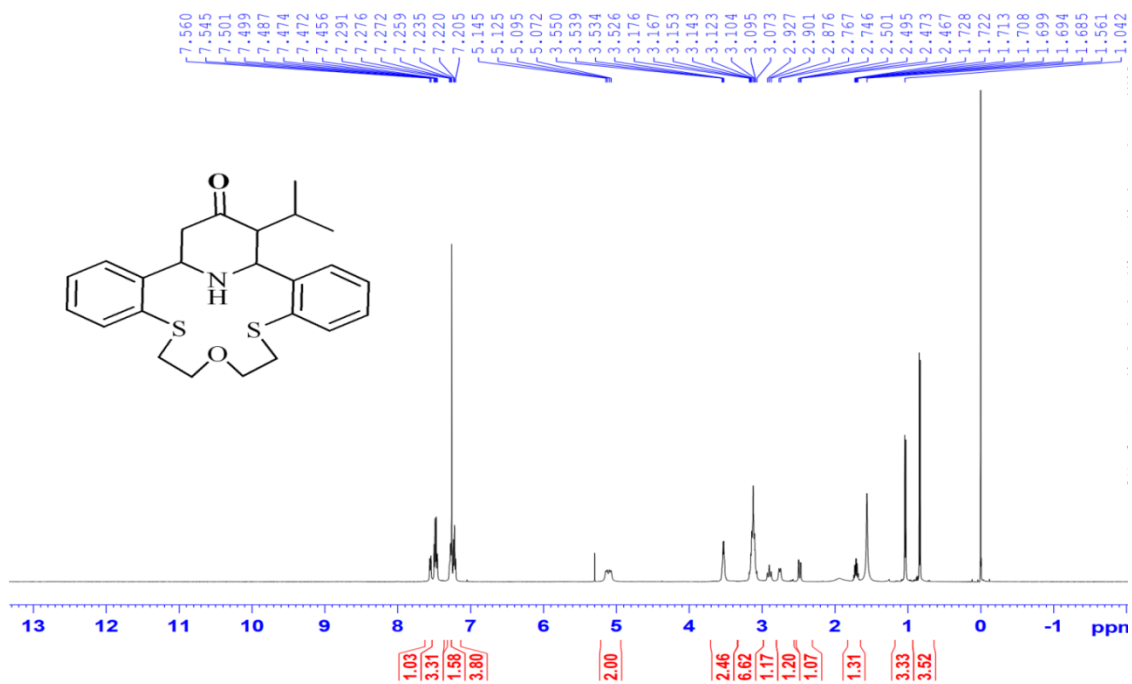
Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 21c



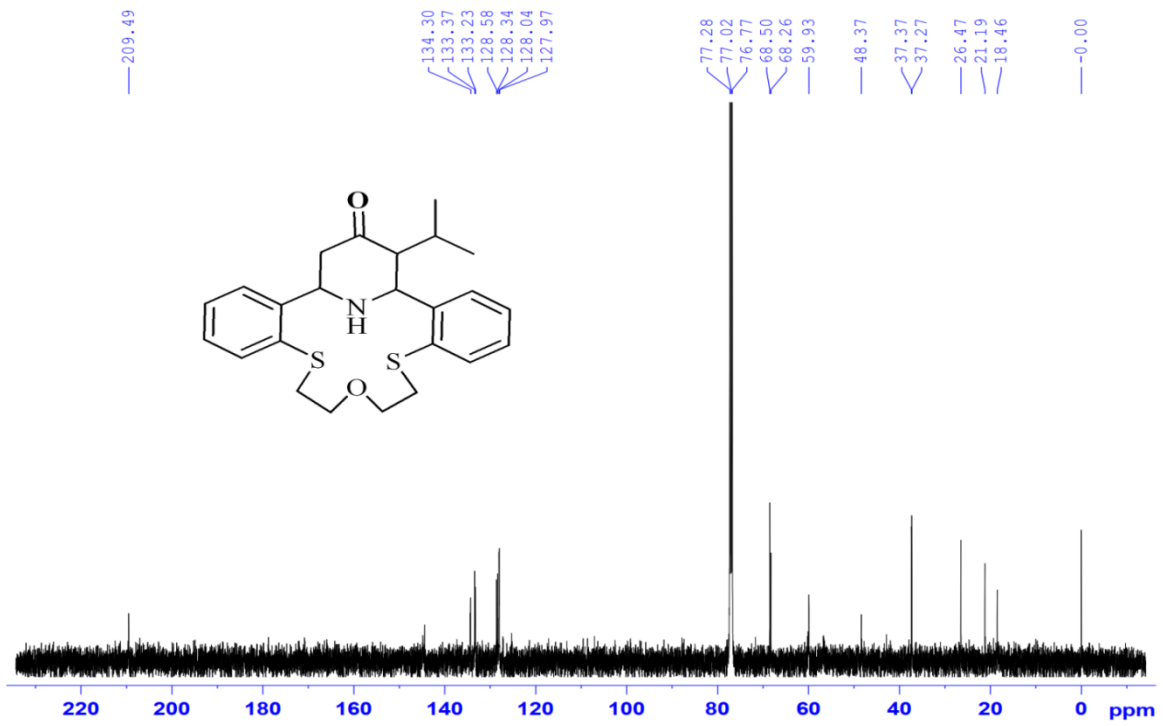
Phổ HRMS của hợp chất 21c



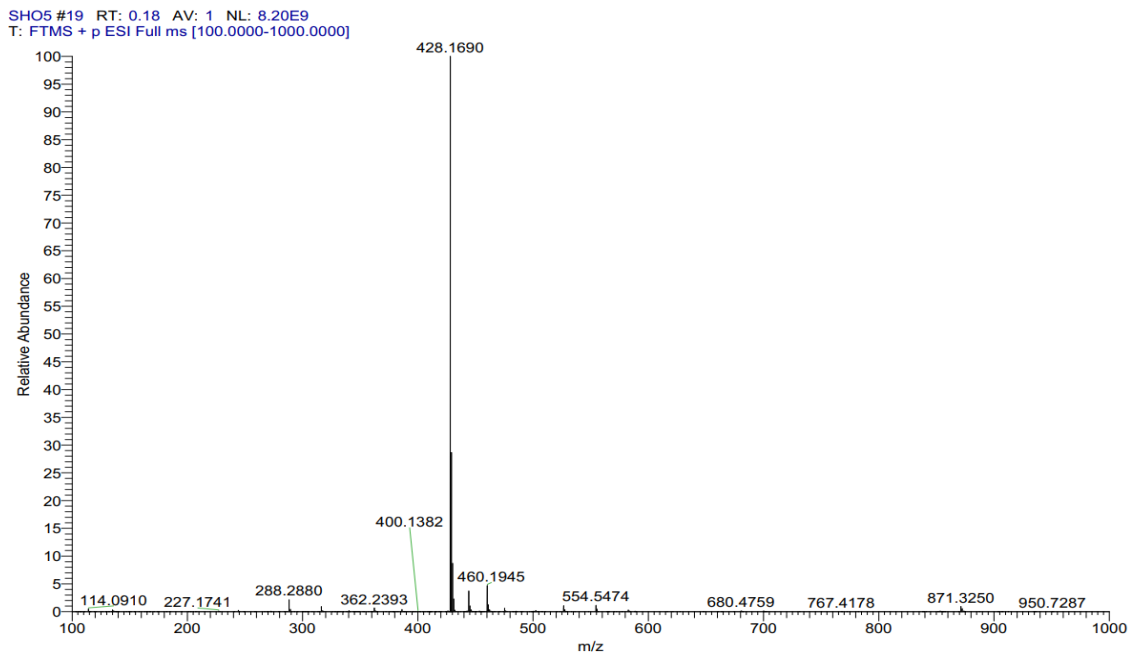
Phổ IR của hợp chất 21d



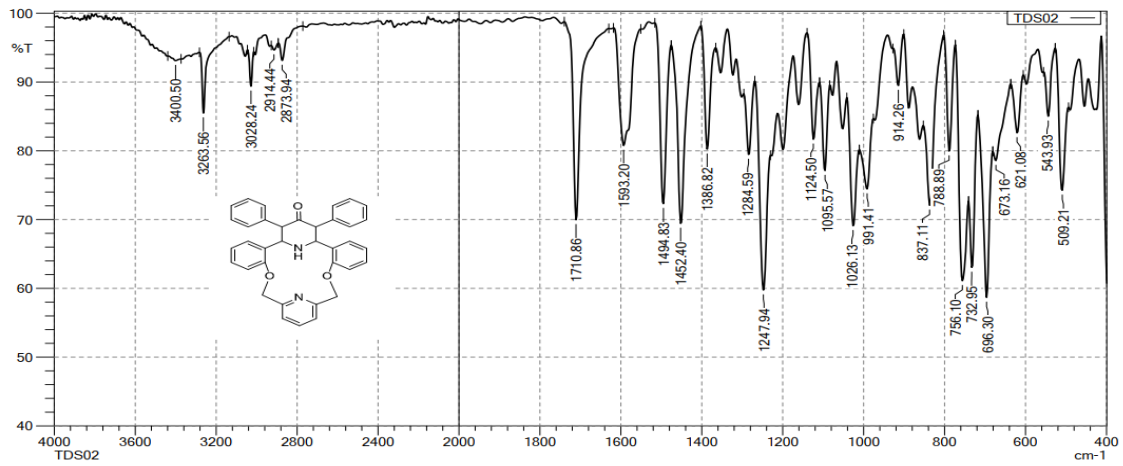
Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 21d



Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 21d



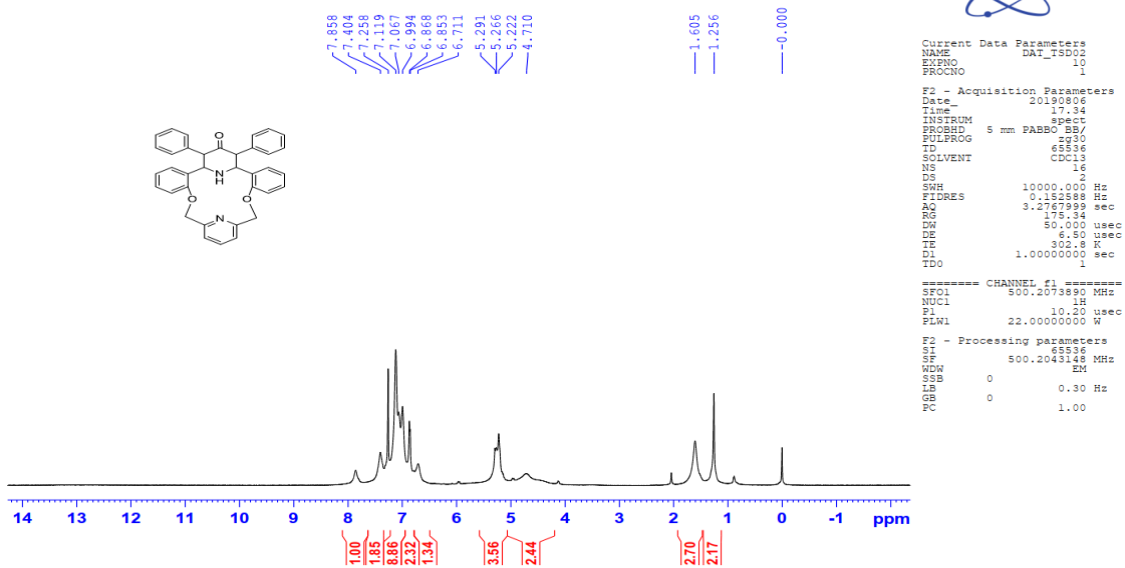
Phổ HRMS của hợp chất 21d

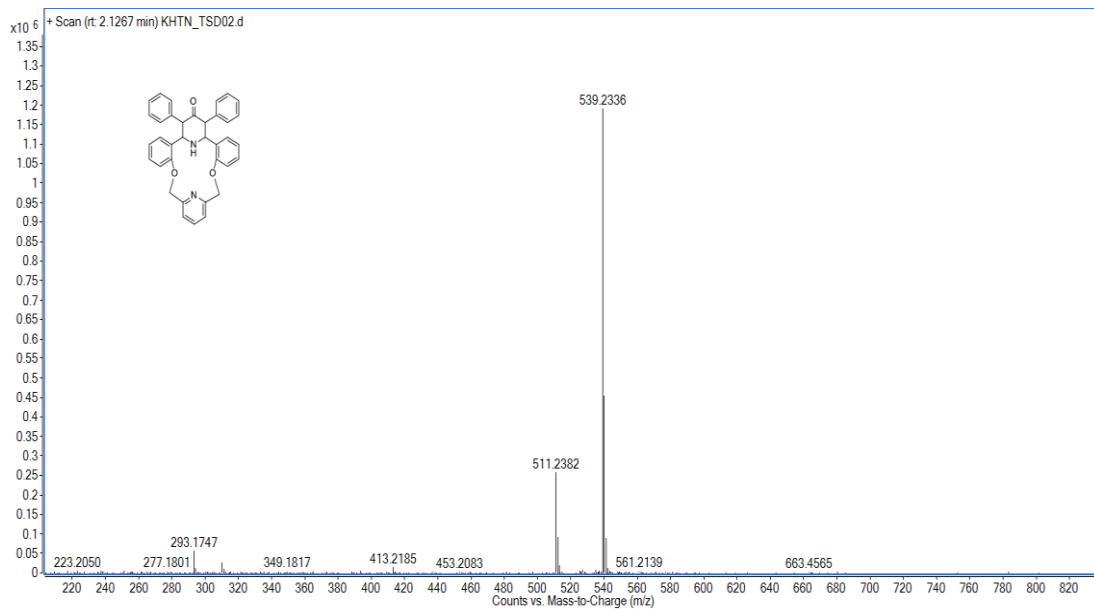
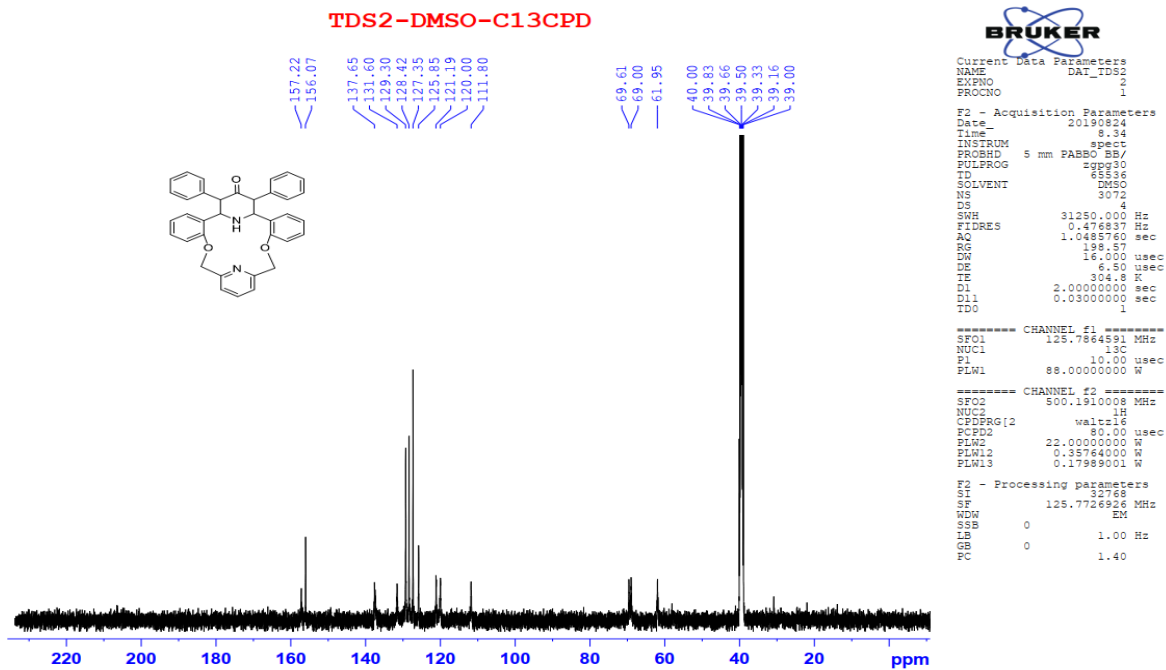


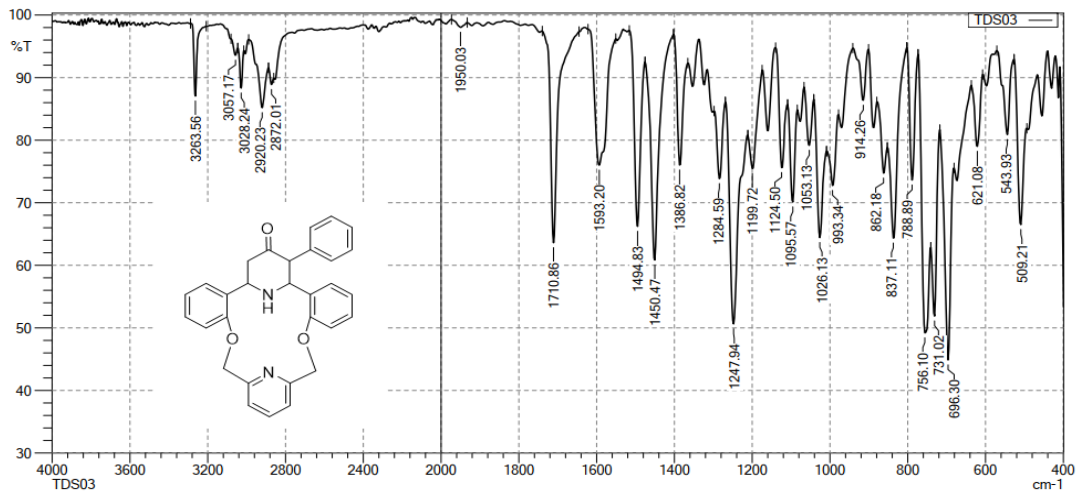
Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co/C Van\Dat 0410019\TDS02.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF  
Max: 4000 cm-1

### Phổ IR của hợp chất 22a

TSD02-CDC13-1H

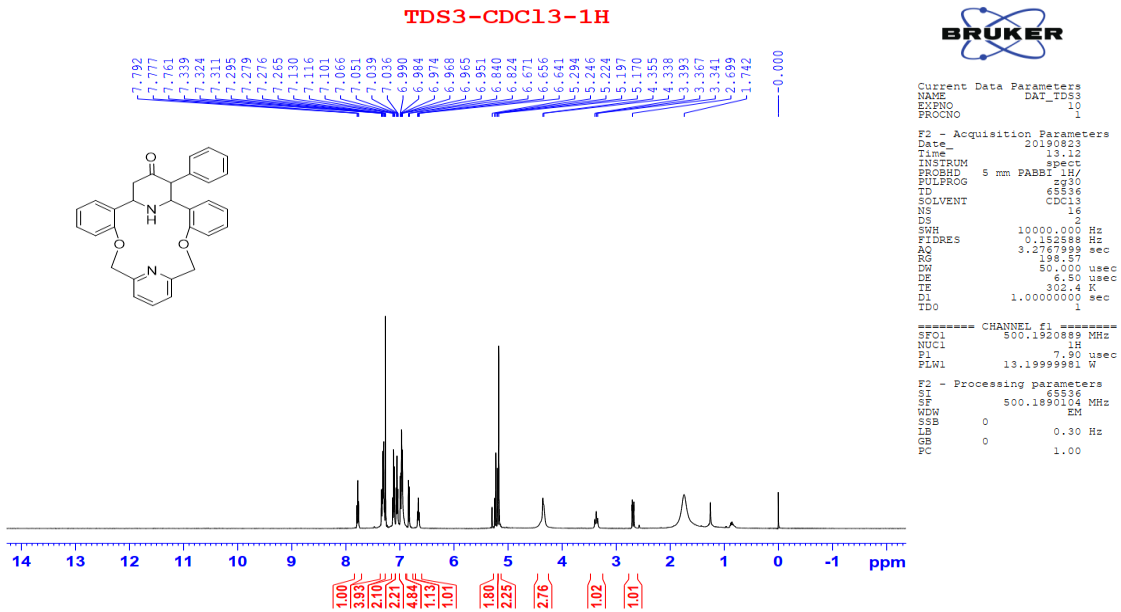






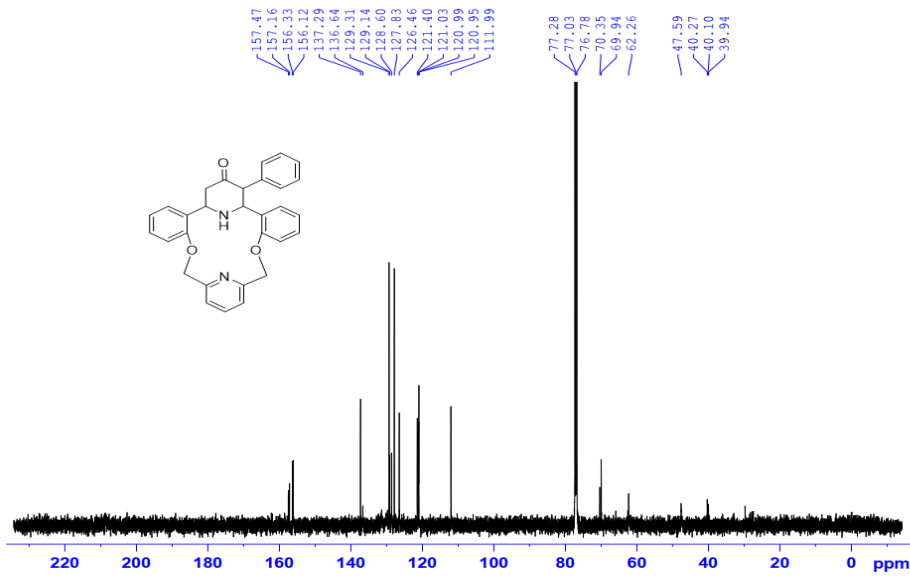
Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co\C Van\Dat 0410019\TDS03.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm-1  
Resolution: 4 [cm-1]  
Atmosphere Correction: OFF

### Phổ IR của hợp chất 22b



### Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 22b

TDS3-CDC13-C13CPD



```

Current Data Parameters
NAME          DAT_TDS3
EXPNO        1
PROCNO       1

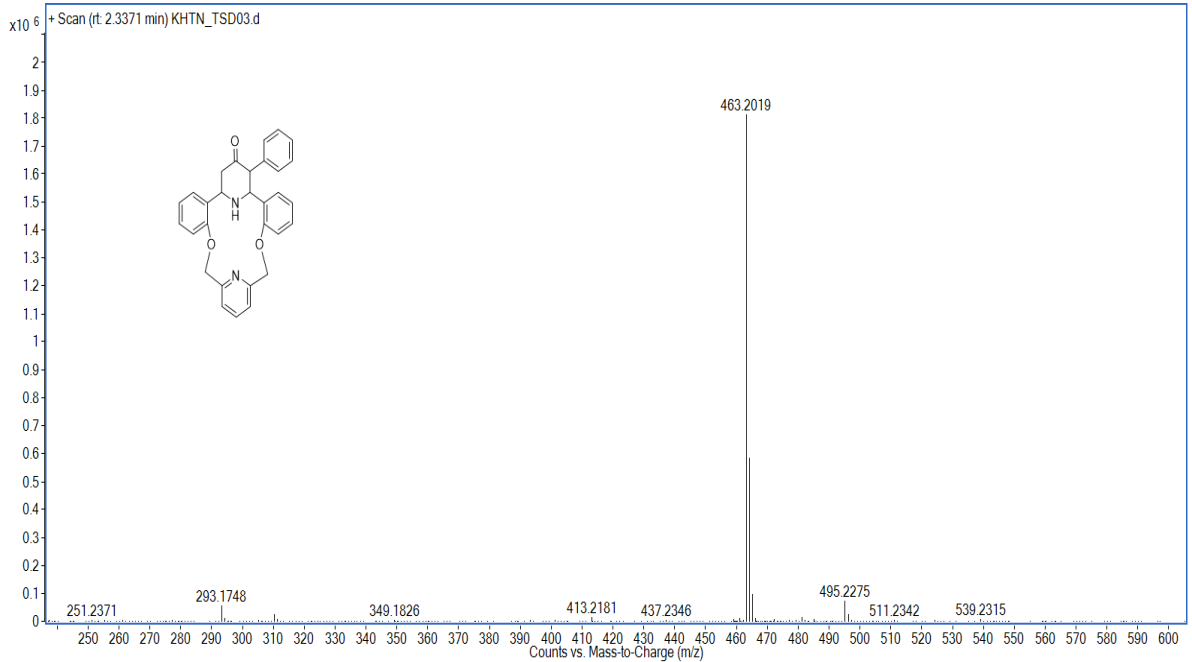
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20190828
Time         8.03
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm PABBO BB/
PULPROG      zgpg30
TD           65536
SOLVENT      CDCl3
NS           2048
DS           4
SWH           31250.000 Hz
WDWRES       0.4768837 Hz
AQ           1.04857600 sec
RG           388.57
LWS         16.0000 usec
DE           8.50 usec
HE           303.2 Hz
DI           2.00000000 sec
D1           0.33000000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1         125.7664591 MHz
NUC1         13C
P1           10.00 usec
PLW1         88.00000000 W

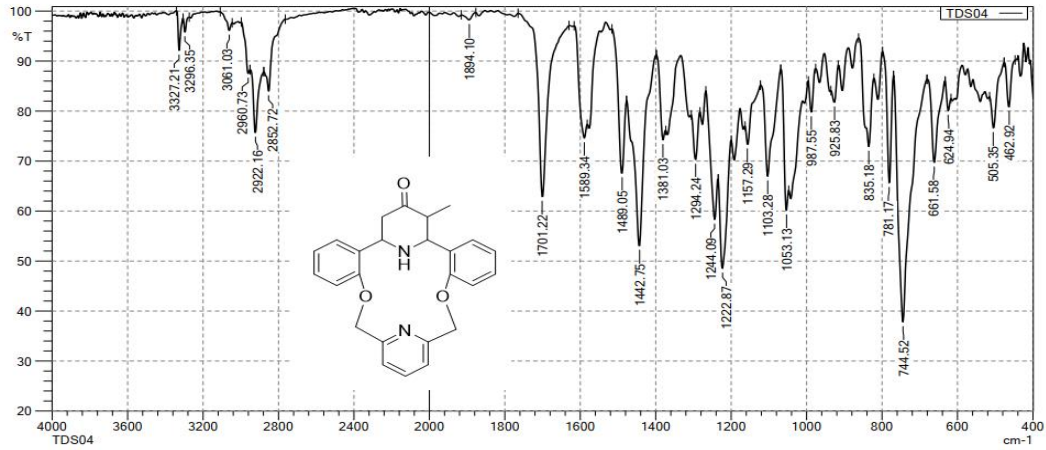
===== CHANNEL f2 =====
SFO2         500.1310008 MHz
NUC2         1H
CPDPRG[2]   waltz16
PCPD2       80.00 usec
PLA2        22.00000000 Hz
PLM2        0.32764000 W
PLM3        0.17989001 W

F2 - Processing parameters
SCF          32768
SF           125.7726241 MHz
WDW          EM
SSB          0
GB           1.00 Hz
PC           1.40
    
```

Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 22b

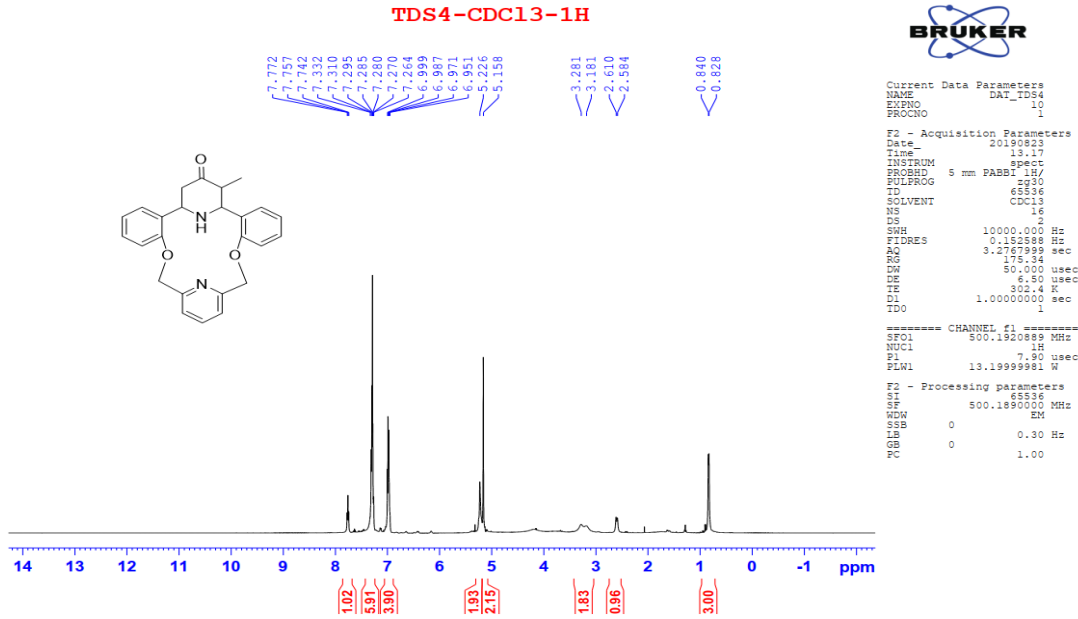


Phổ HRMS của hợp chất 22b



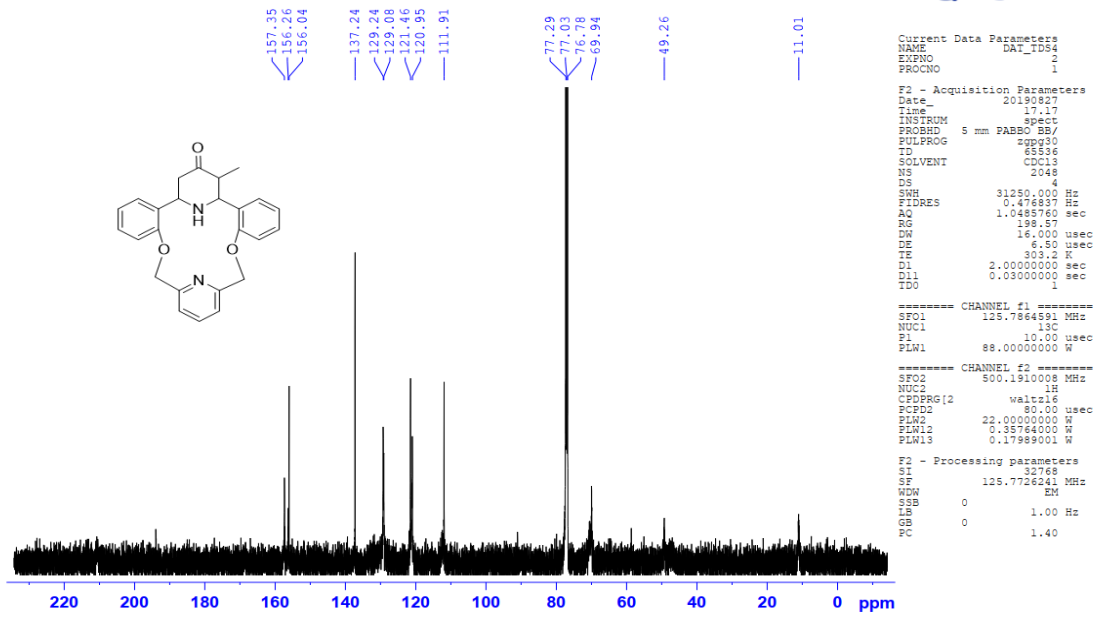
Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co/C Van\Dat 0410019\TDS04.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm<sup>-1</sup> Max: 4000 cm<sup>-1</sup>  
Resolution: 4 [cm<sup>-1</sup>]  
Atmosphere Correction: OFF

### Phổ IR của hợp chất 22c

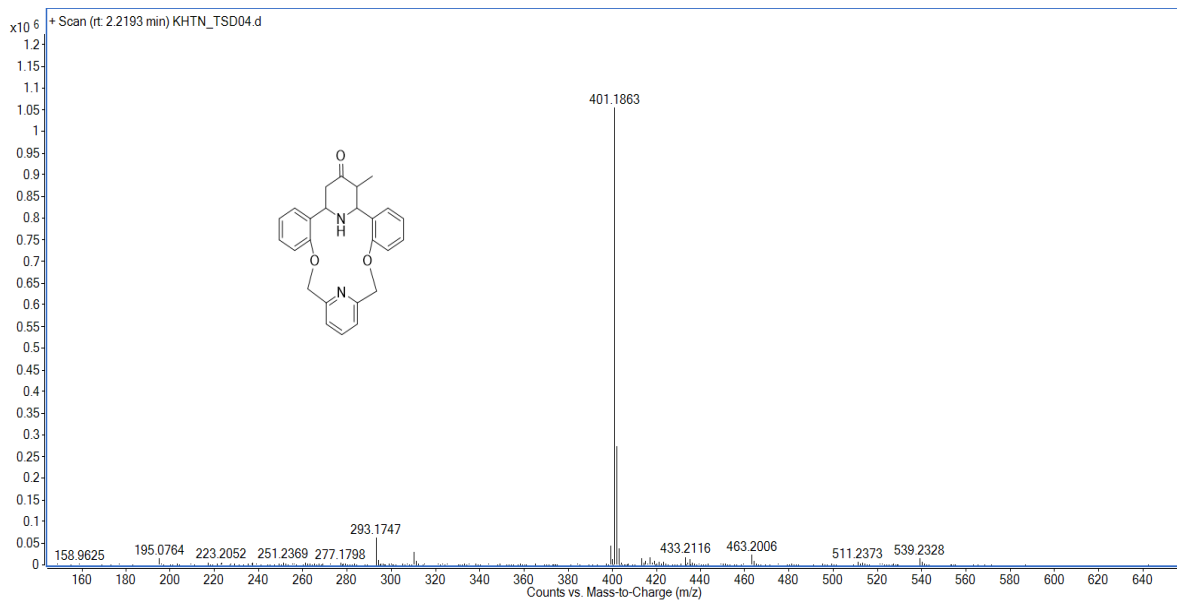


### Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 23c

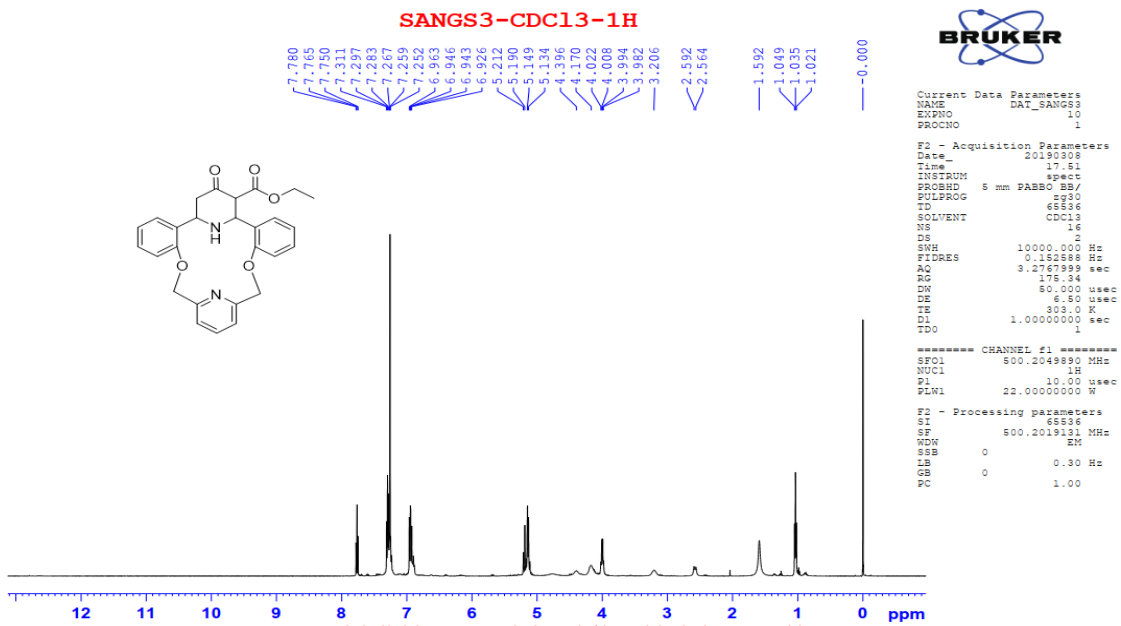
TDS4-CDC13-C13CPD



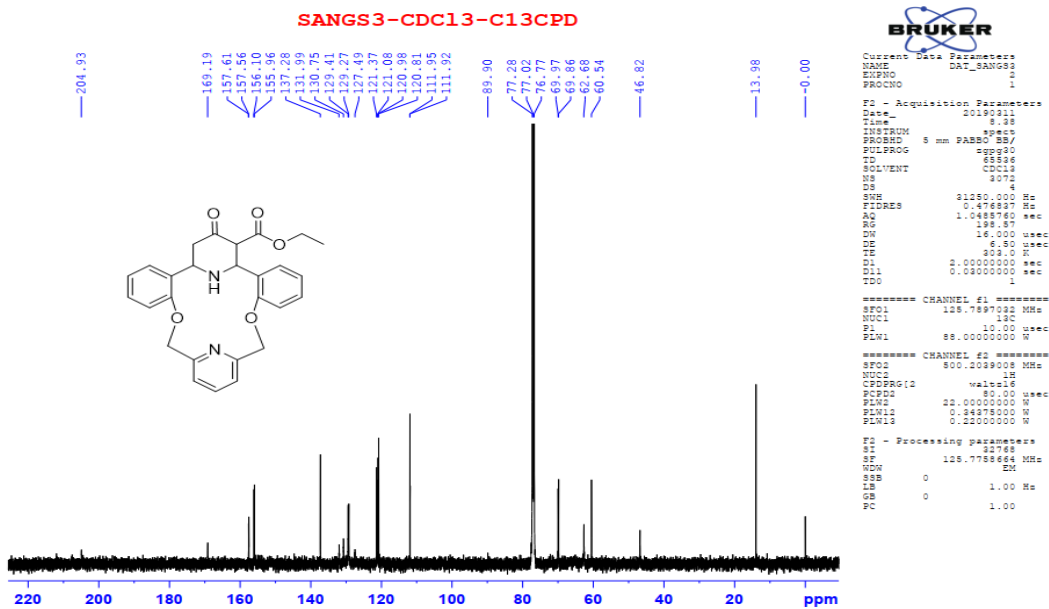
Phổ  $^{13}\text{C}$  - NMR của hợp chất 22c



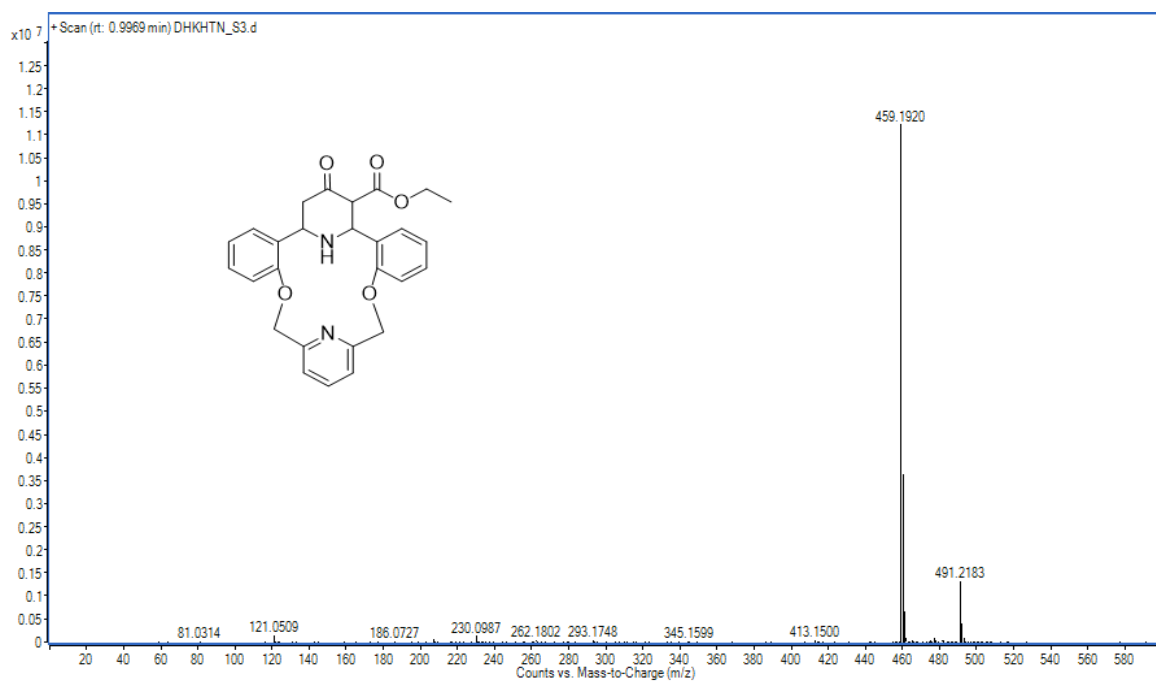
PHỔ MS của hợp chất 22c



Phổ  $^1\text{H}$  – NMR của hợp chất 22d



Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 22d

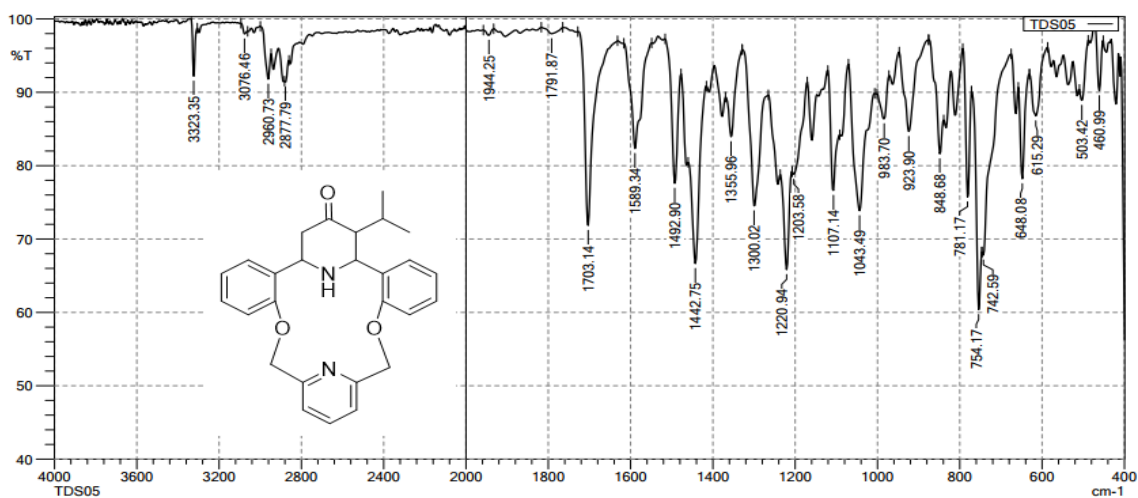


Phổ HRMS của hợp chất 22d

10/4/2019 2:38:25 PM  
Instrument: FTIR Affinity - 1S

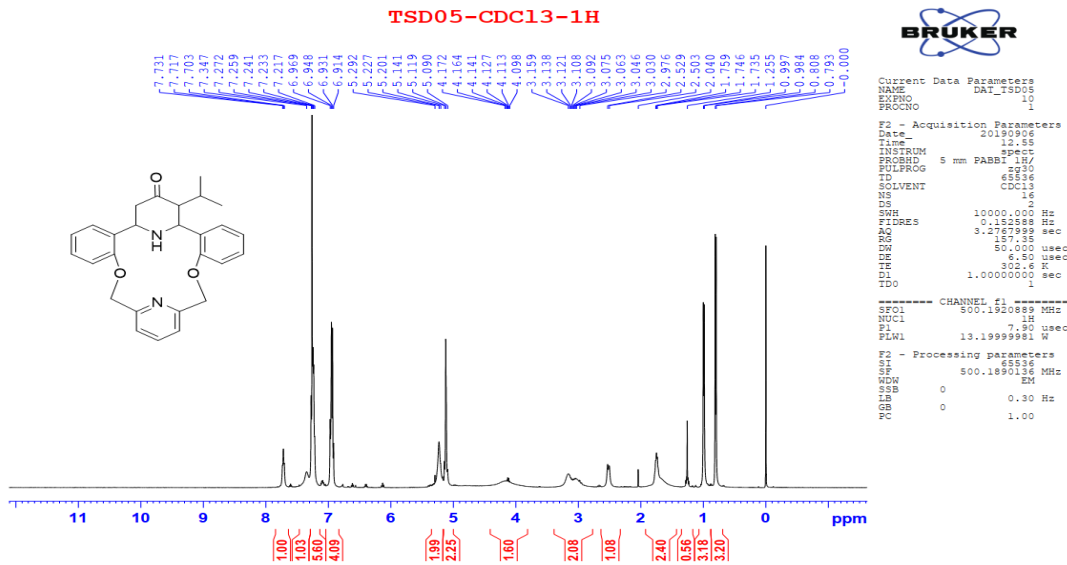
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

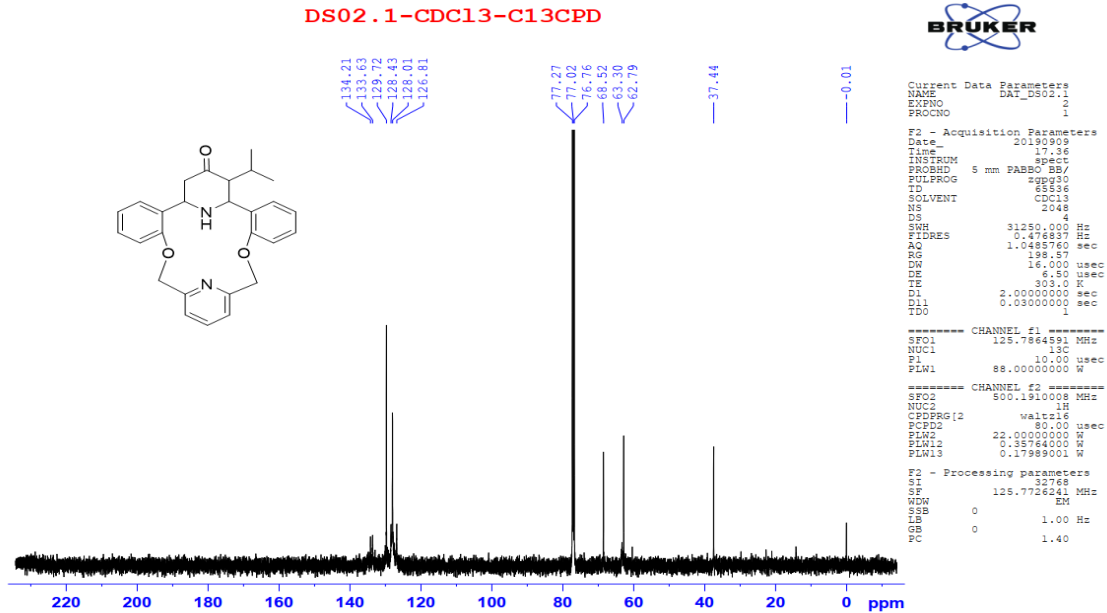


Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co\C Van\Dat 0410019\TDS05.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm<sup>-1</sup>  
Resolution: 4 [cm<sup>-1</sup>]  
Atmosphere Correction: OFF

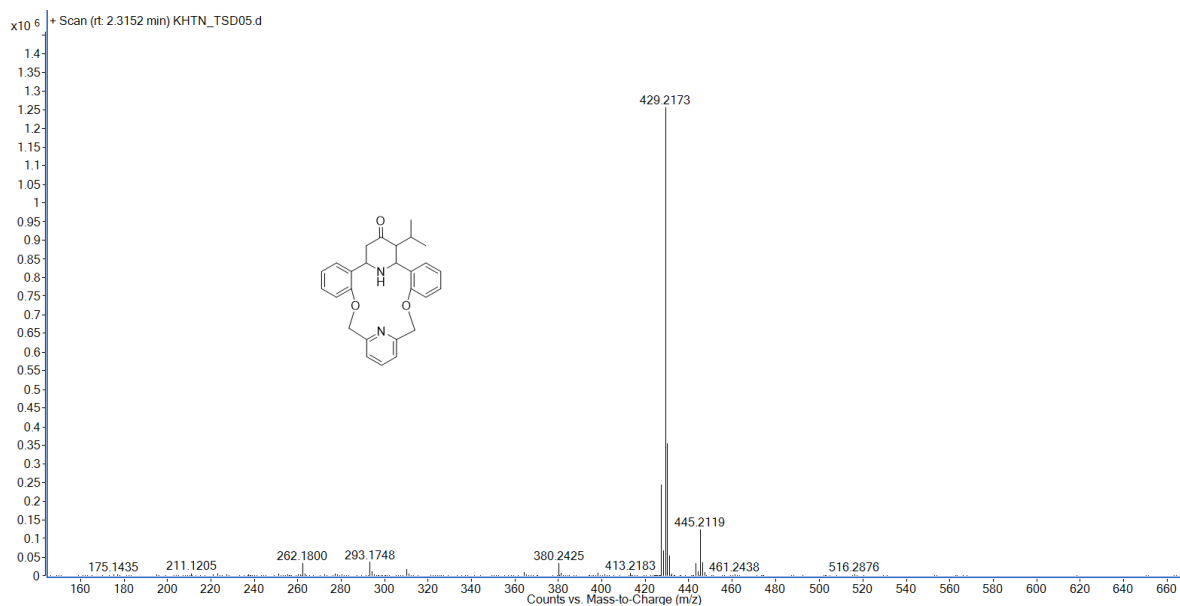
Phổ IR của hợp chất 22e



Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 22e



Phổ <sup>13</sup>C – NMR của hợp chất 22e

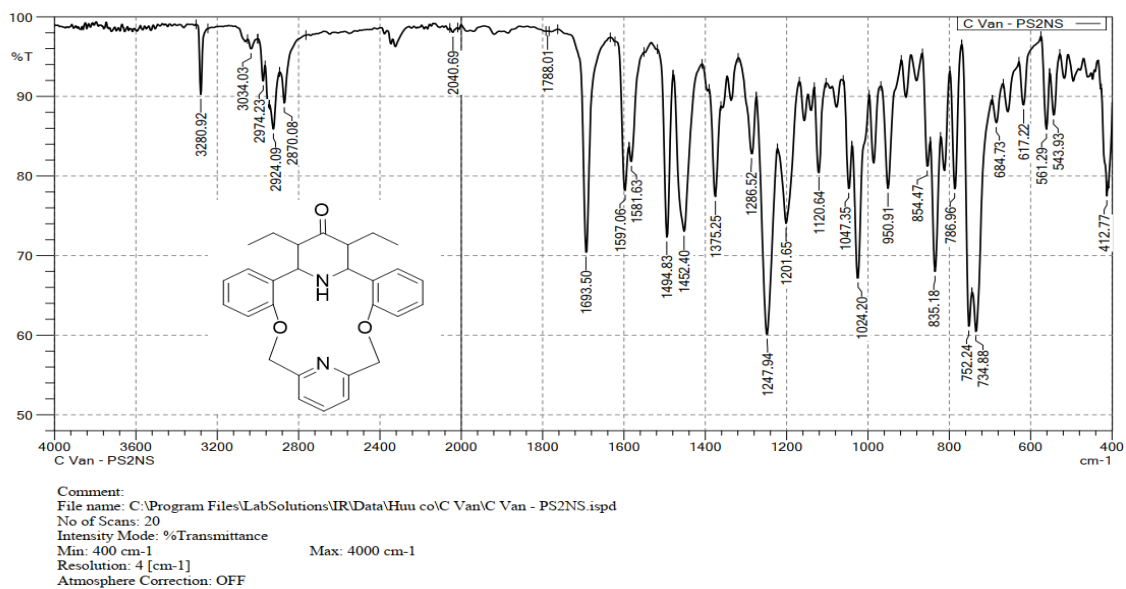


PHỔ HRMS của hợp chất 22e

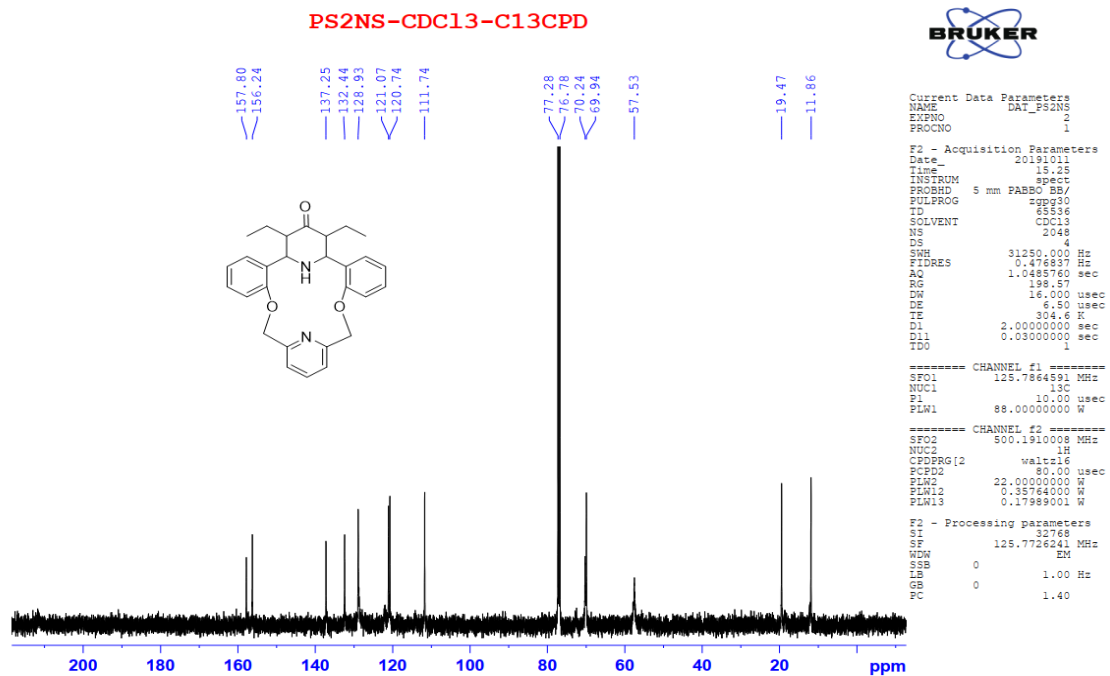
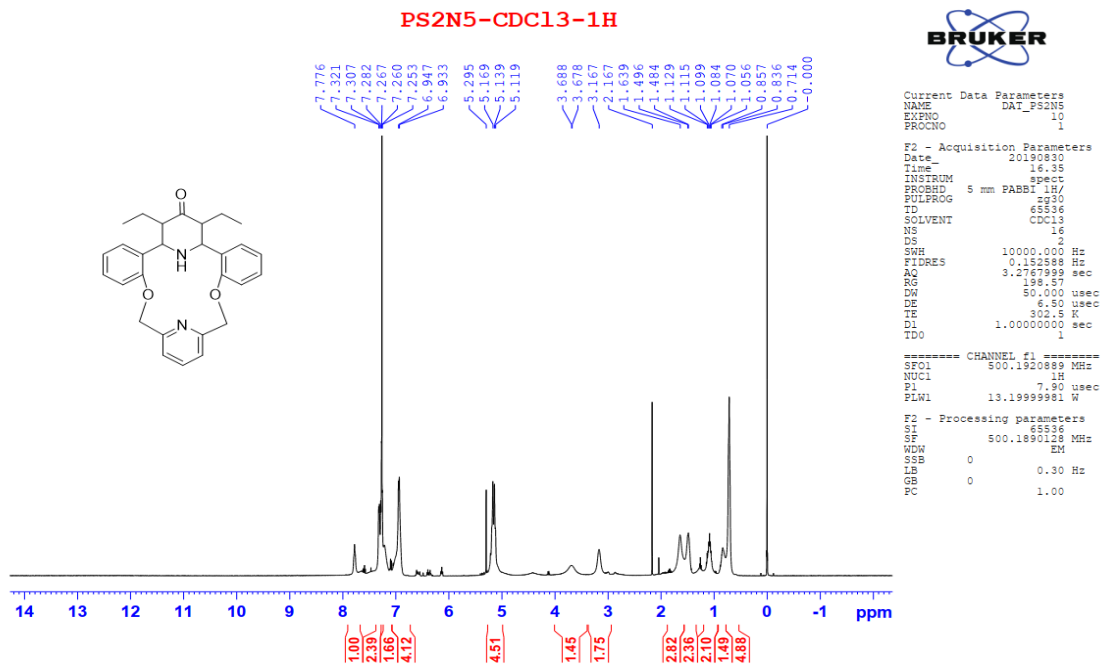
10/22/2019 3:34:18 PM  
Instrument: FTIR Affinity - 1S

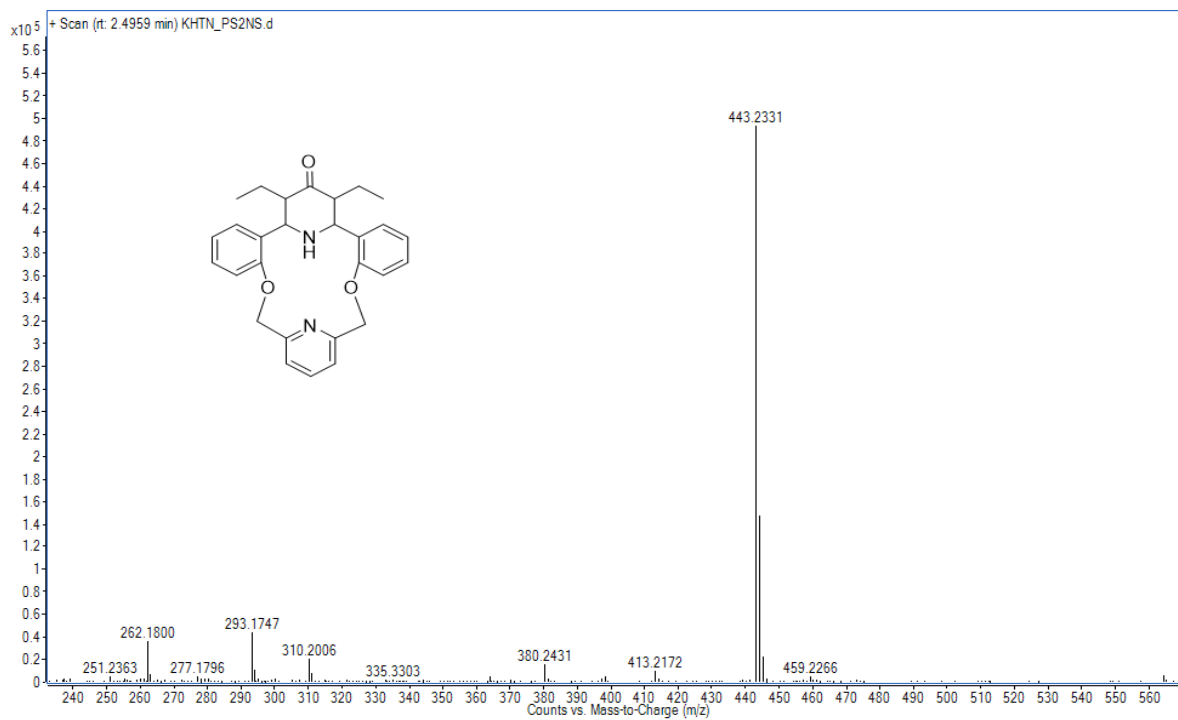
Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

SHIMADZU

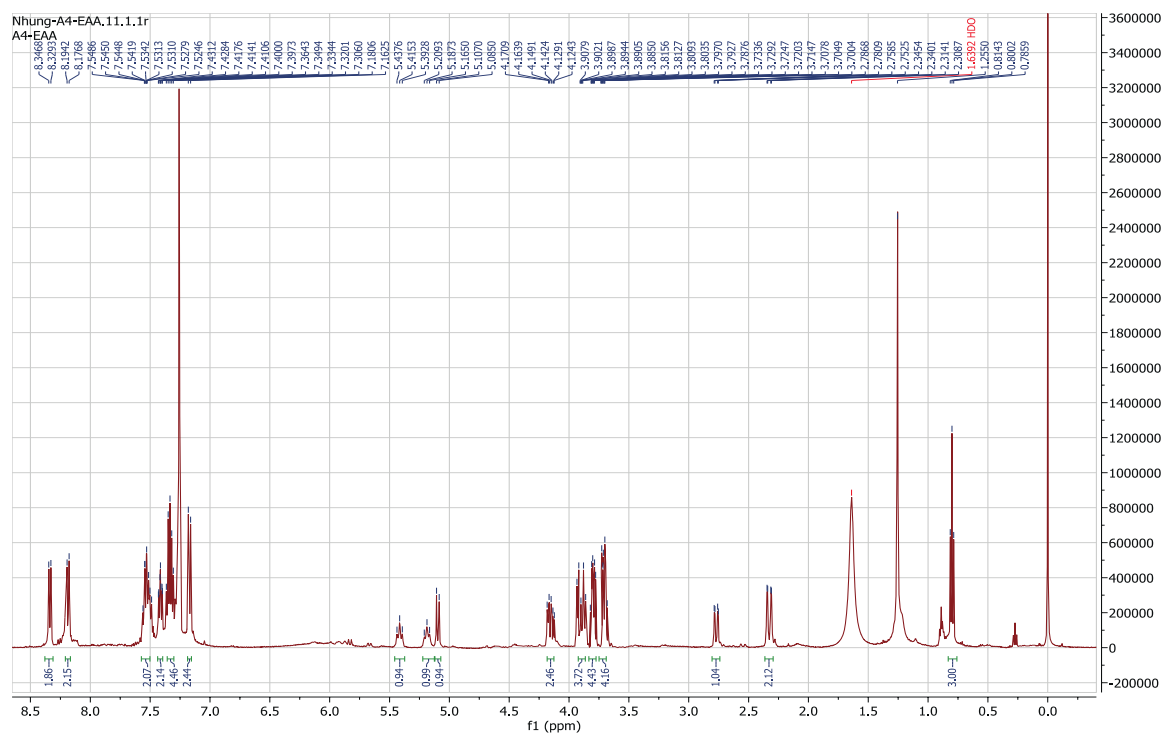


Phổ IR của hợp chất 22f

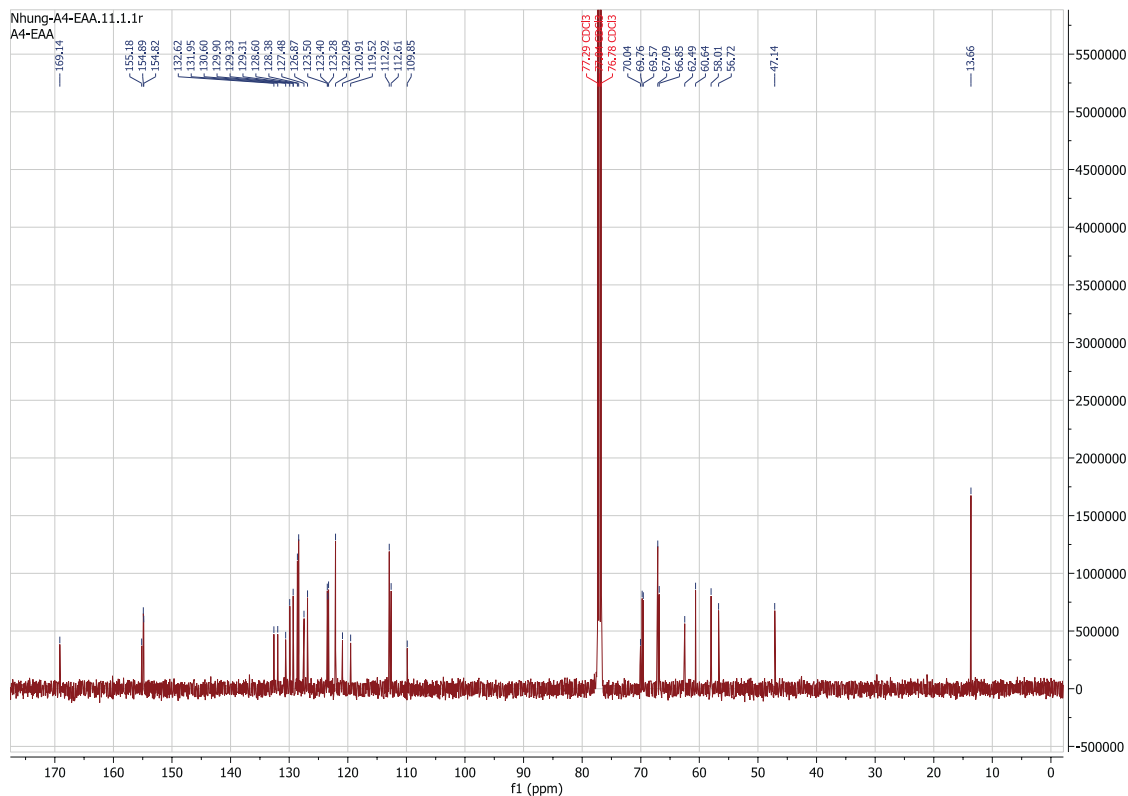




Phổ HRMS của hợp chất 22f



Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 23

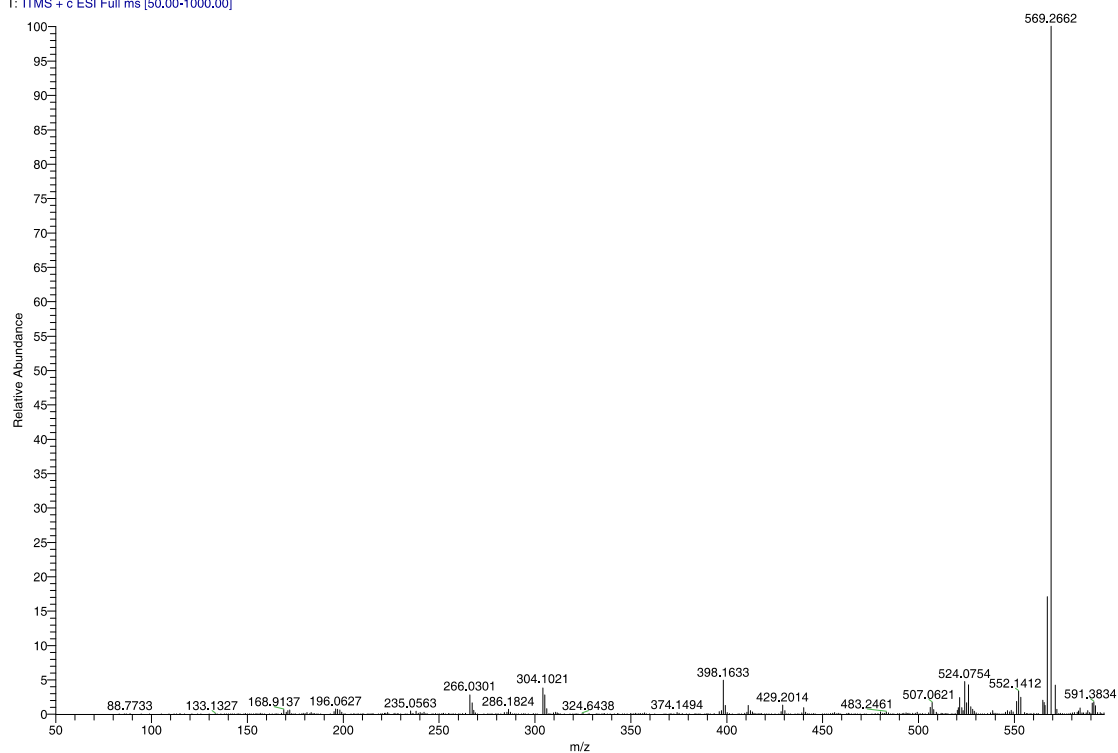


Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 23

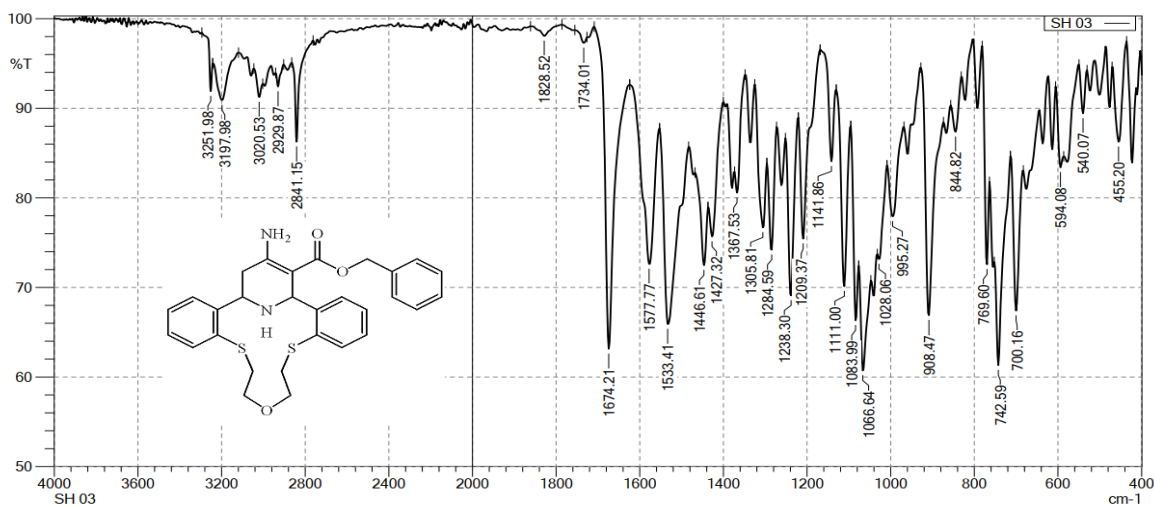
A4\_ACETOACETATE\_180420155405

4/23/2018 12:43:36 PM

A4\_ACETOACETATE\_180420155405 #585 RT: 3.59 AV: 1 NL: 3.48E7  
T: ITMS + c ESI Full ms [50.00-1000.00]

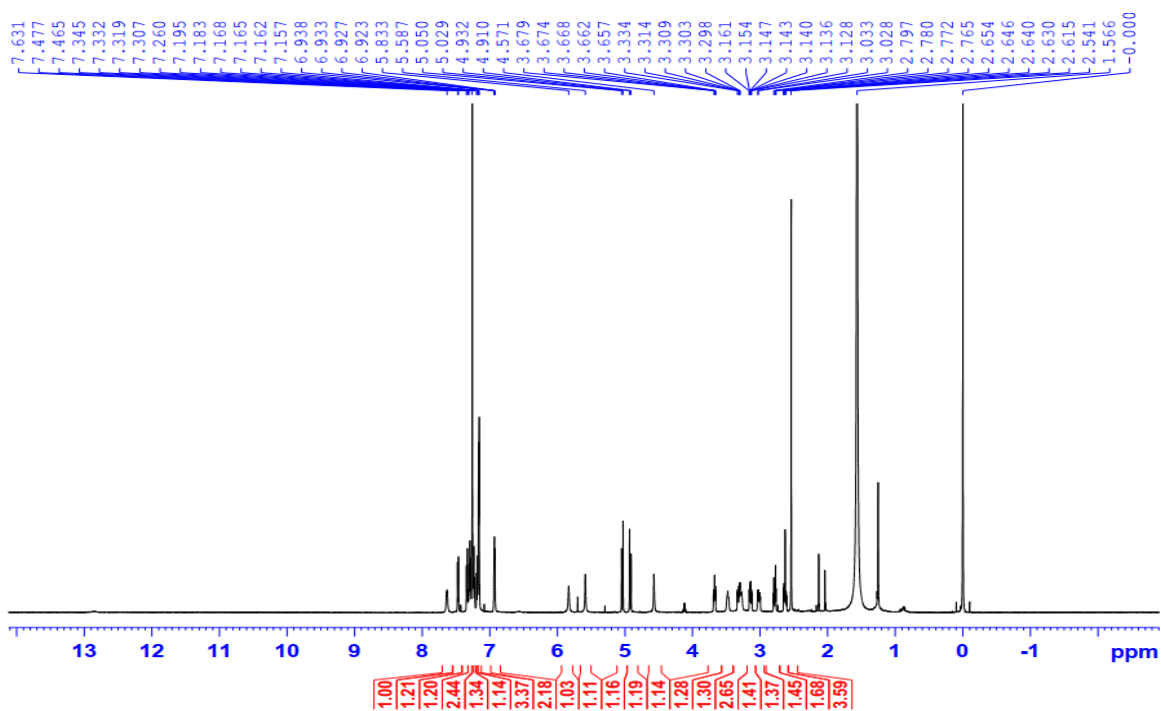


Phổ HRMS của hợp chất 23

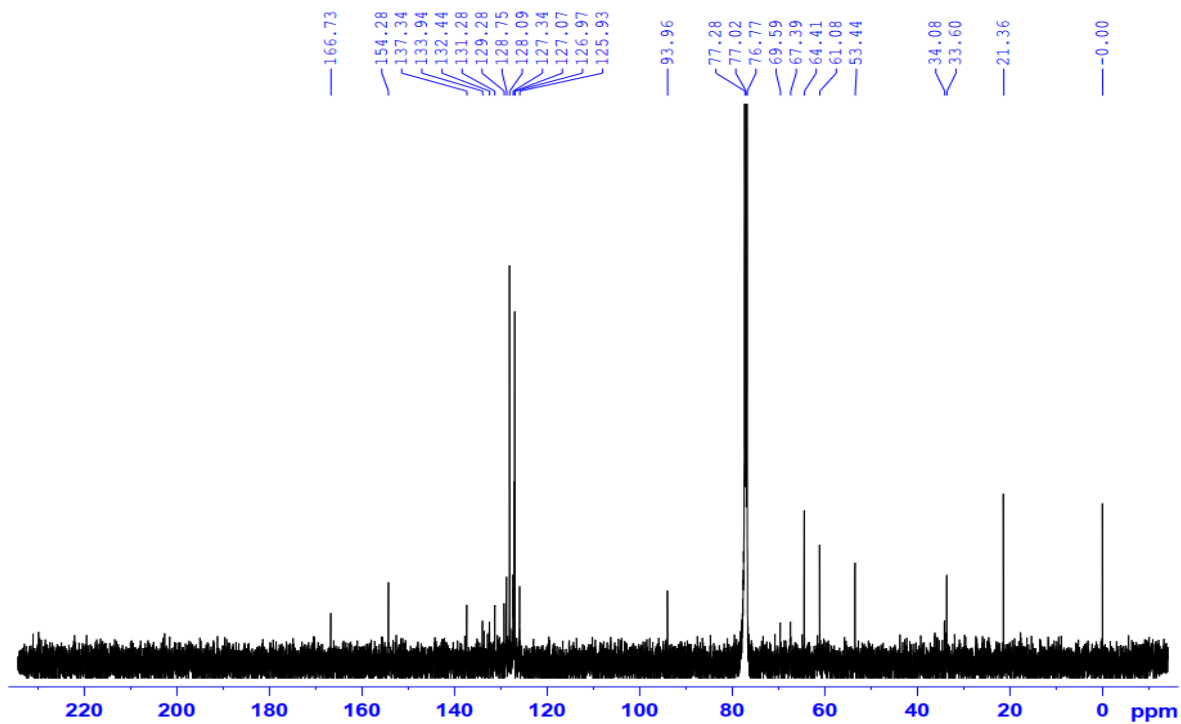


Comment:  
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co\C Van\Dat 2020\SH 031.ispd  
No of Scans: 20  
Intensity Mode: %Transmittance  
Min: 400 cm<sup>-1</sup> Max: 4000 cm<sup>-1</sup>  
Resolution: 4 [cm<sup>-1</sup>]  
Atmosphere Correction: OFF

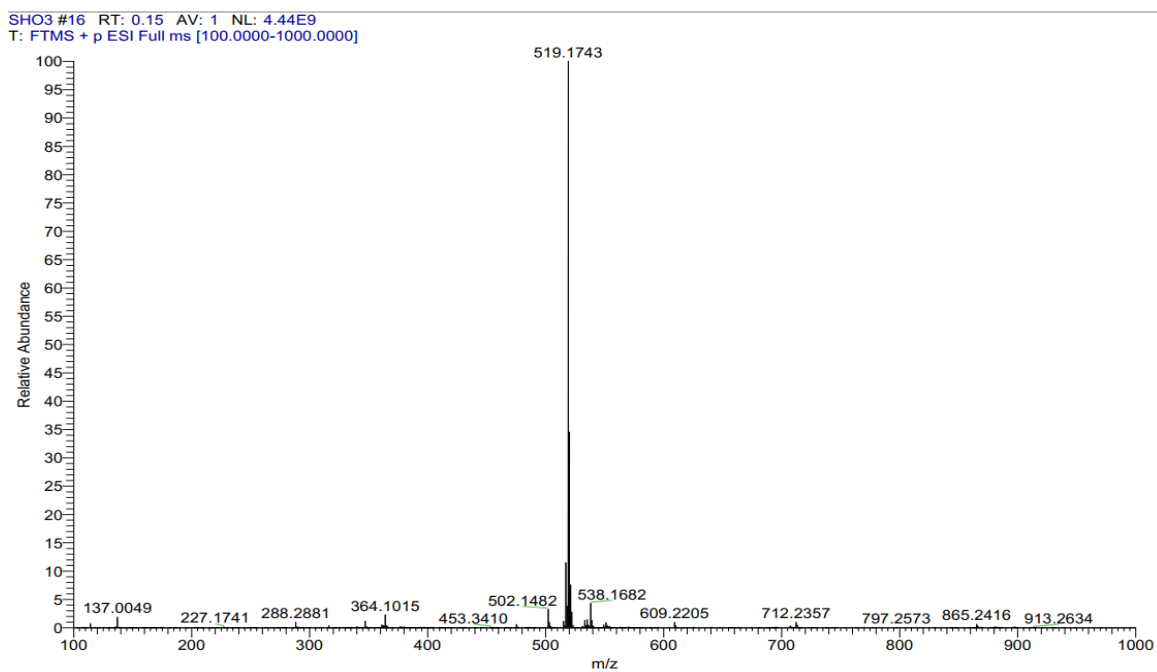
### Phổ IR của hợp chất 24



### Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 24



Phổ  $^{13}\text{C}$  – NMR của hợp chất 24



Phổ HRMS của hợp chất 24

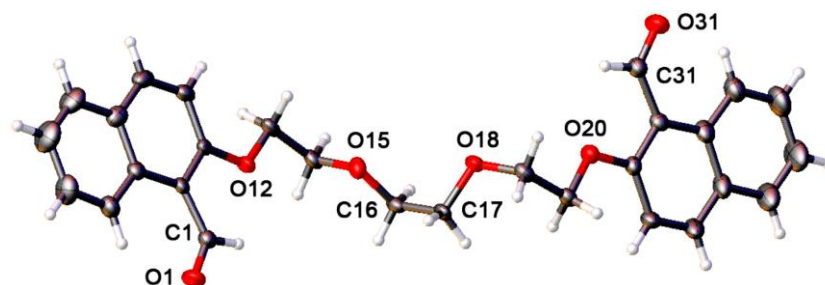


Phổ <sup>1</sup>H – NMR của hợp chất 26

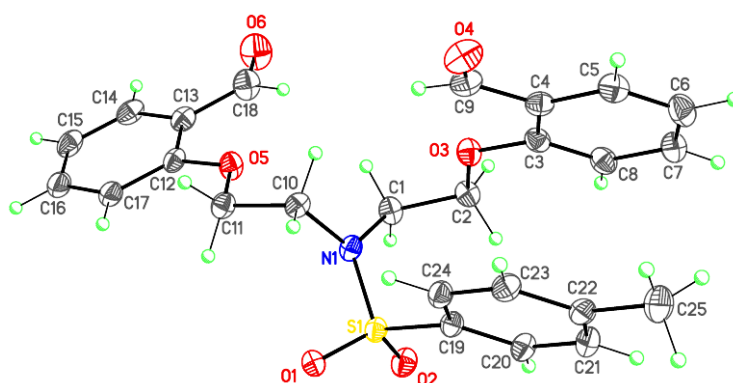
# PHỤ LỤC

THÔNG SỐ CẤU TẠO PHÂN TỬ THEO DỮ LIỆU PHÂN TÍCH NHIỀU XẠ ĐƠN  
TINH THỂ

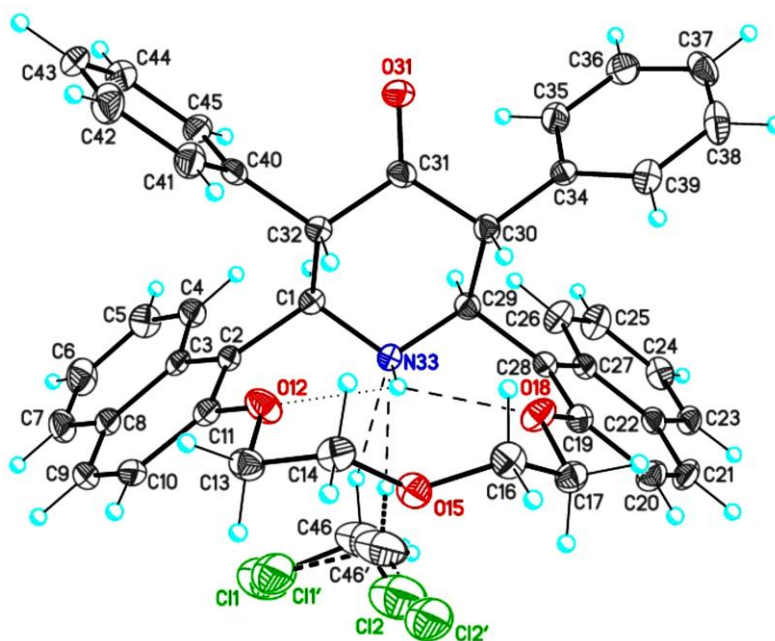
I. Hình ảnh về cấu tạo phân tử podand **3c** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



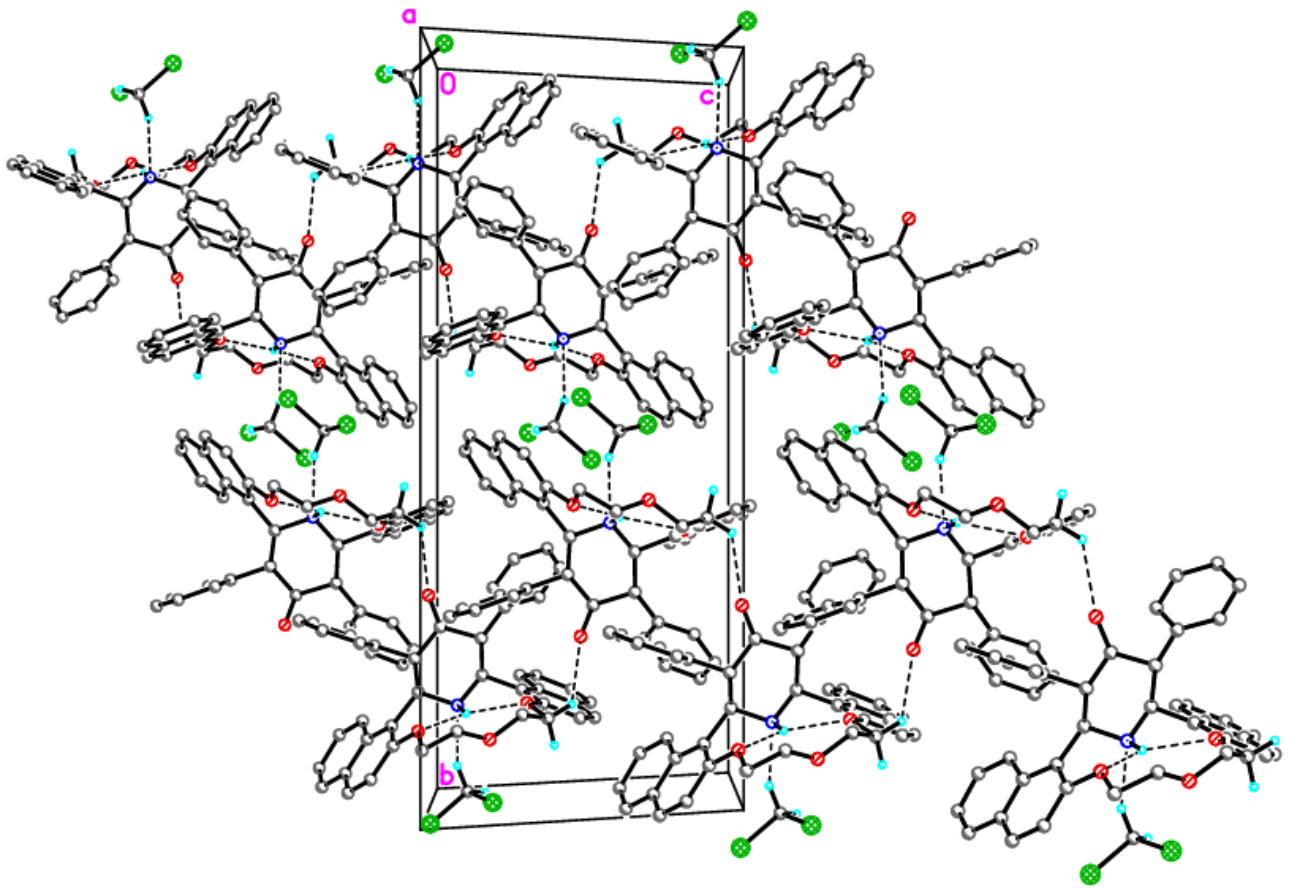
II. Hình ảnh về cấu tạo phân tử podand **7a** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



III. Hình ảnh về cấu tạo phân tử azacrown ether **18a** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



Cấu tạo phân tử **18a** • CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> trong dạng bị solvat hóa với phân tử dichloromethane



Mạng tinh thể phân tử **18a** •  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  với liên kết H có dạng zigzag dọc theo trục *c* của tinh thể

Bảng phụ lục 3.1. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất **18a**.

<b>Độ dài liên kết</b>		O(18)-C(19)	1.375(3)
C(1)-N(33)	1.470(3)		
C(1)-C(2)	1.527(3)	C(19)-C(28)	1.382(3)
C(1)-C(32)	1.567(3)	C(19)-C(20)	1.410(3)
C(1)-H(1)	1.0000	C(20)-C(21)	1.362(4)
C(2)-C(11)	1.380(3)	C(20)-H(20)	0.9500
C(2)-C(3)	1.427(3)	C(21)-C(22)	1.404(4)
C(3)-C(4)	1.422(4)	C(21)-H(21)	0.9500
C(3)-C(8)	1.435(3)	C(22)-C(23)	1.419(3)
C(4)-C(5)	1.369(4)	C(22)-C(27)	1.427(3)
C(4)-H(4)	0.9500	C(23)-C(24)	1.357(4)
C(5)-C(6)	1.397(4)	C(23)-H(23)	0.9500
C(5)-H(5)	0.9500	C(24)-C(25)	1.406(4)
C(6)-C(7)	1.362(4)	C(24)-H(24)	0.9500
C(6)-H(6)	0.9500	C(25)-C(26)	1.372(4)
C(7)-C(8)	1.415(4)	C(25)-H(25)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500	C(26)-C(27)	1.423(3)
C(8)-C(9)	1.407(4)	C(26)-H(26)	0.9500
C(9)-C(10)	1.360(4)	C(27)-C(28)	1.433(3)
C(9)-H(9)	0.9500	C(28)-C(29)	1.524(3)
C(10)-C(11)	1.414(3)	C(29)-N(33)	1.466(3)
C(10)-H(10)	0.9500	C(29)-C(30)	1.570(3)
C(11)-O(12)	1.372(3)	C(29)-H(29)	1.0000
O(12)-C(13)	1.423(3)	C(30)-C(34)	1.508(3)
C(13)-C(14)	1.502(4)	C(30)-C(31)	1.528(3)
C(13)-H(13A)	0.9900	C(30)-H(30)	1.0000
C(13)-H(13B)	0.9900	C(31)-O(31)	1.206(3)
C(14)-O(15)	1.411(3)	C(31)-C(32)	1.521(3)
C(14)-H(14A)	0.9900	C(32)-C(40)	1.510(3)
C(14)-H(14B)	0.9900	C(32)-H(32)	1.0000
O(15)-C(16)	1.415(3)	N(33)-H(33)	0.86(3)
C(16)-C(17)	1.497(3)	C(34)-C(39)	1.391(3)
C(16)-H(16A)	0.9900	C(34)-C(35)	1.392(3)
C(16)-H(16B)	0.9900	C(35)-C(36)	1.381(4)
C(17)-O(18)	1.432(3)	C(35)-H(35)	0.9500
C(17)-H(17A)	0.9900	C(36)-C(37)	1.386(4)
C(17)-H(17B)	0.9900	C(36)-H(36)	0.9500

C(37)-C(38)	1.373(4)	C(43)-H(43)	0.9500
C(37)-H(37)	0.9500	C(44)-C(45)	1.389(3)
C(38)-C(39)	1.383(4)	C(44)-H(44)	0.9500
C(38)-H(38)	0.9500	C(45)-H(45)	0.9500
C(39)-H(39)	0.9500	Cl(1)-C(46)	1.776(3)
C(40)-C(45)	1.389(3)	Cl(2)-C(46)	1.776(3)
C(40)-C(41)	1.391(4)	C(46)-H(46A)	0.9900
C(41)-C(42)	1.397(4)	C(46)-H(46B)	0.9900
C(41)-H(41)	0.9500	Cl(1')-C(46')	1.778(3)
C(42)-C(43)	1.376(4)	Cl(2')-C(46')	1.778(3)
C(42)-H(42)	0.9500	C(46')-H(46C)	0.9900
C(43)-C(44)	1.383(4)	C(46')-H(46D)	0.9900

### ***Góc liên kết***

N(33)-C(1)-C(2)	110.23(19)	C(9)-C(8)-C(3)	118.8(2)
N(33)-C(1)-C(32)	111.68(19)	C(7)-C(8)-C(3)	119.8(2)
C(2)-C(1)-C(32)	114.53(19)	C(10)-C(9)-C(8)	121.8(2)
N(33)-C(1)-H(1)	106.6	C(10)-C(9)-H(9)	119.1
C(2)-C(1)-H(1)	106.6	C(8)-C(9)-H(9)	119.1
C(32)-C(1)-H(1)	106.6	C(9)-C(10)-C(11)	119.4(2)
C(11)-C(2)-C(3)	118.8(2)	C(9)-C(10)-H(10)	120.3
C(11)-C(2)-C(1)	120.5(2)	C(11)-C(10)-H(10)	120.3
C(3)-C(2)-C(1)	120.6(2)	O(12)-C(11)-C(2)	116.0(2)
C(4)-C(3)-C(2)	124.1(2)	O(12)-C(11)-C(10)	122.1(2)
C(4)-C(3)-C(8)	116.6(2)	C(2)-C(11)-C(10)	121.9(2)
C(2)-C(3)-C(8)	119.3(2)	C(11)-O(12)-C(13)	120.46(19)
C(5)-C(4)-C(3)	121.7(2)	O(12)-C(13)-C(14)	106.4(2)
C(5)-C(4)-H(4)	119.1	O(12)-C(13)-H(13A)	110.5
C(3)-C(4)-H(4)	119.1	C(14)-C(13)-H(13A)	110.5
C(4)-C(5)-C(6)	121.1(3)	O(12)-C(13)-H(13B)	110.5
C(4)-C(5)-H(5)	119.5	C(14)-C(13)-H(13B)	110.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.5	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.6
C(7)-C(6)-C(5)	119.5(3)	O(15)-C(14)-C(13)	107.1(2)
C(7)-C(6)-H(6)	120.3	O(15)-C(14)-H(14A)	110.3
C(5)-C(6)-H(6)	120.3	C(13)-C(14)-H(14A)	110.3
C(6)-C(7)-C(8)	121.3(2)	O(15)-C(14)-H(14B)	110.3
C(6)-C(7)-H(7)	119.3	C(13)-C(14)-H(14B)	110.3
C(8)-C(7)-H(7)	119.3	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.6
C(9)-C(8)-C(7)	121.4(2)	C(14)-O(15)-C(16)	114.60(19)

O(15)-C(16)-C(17)	107.8(2)	C(22)-C(27)-C(28)	119.7(2)
O(15)-C(16)-H(16A)	110.1	C(19)-C(28)-C(27)	118.0(2)
C(17)-C(16)-H(16A)	110.1	C(19)-C(28)-C(29)	120.2(2)
O(15)-C(16)-H(16B)	110.1	C(27)-C(28)-C(29)	121.8(2)
C(17)-C(16)-H(16B)	110.1	N(33)-C(29)-C(28)	111.35(19)
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.5	N(33)-C(29)-C(30)	112.90(19)
O(18)-C(17)-C(16)	106.50(19)	C(28)-C(29)-C(30)	112.57(19)
O(18)-C(17)-H(17A)	110.4	N(33)-C(29)-H(29)	106.5
C(16)-C(17)-H(17A)	110.4	C(28)-C(29)-H(29)	106.5
O(18)-C(17)-H(17B)	110.4	C(30)-C(29)-H(29)	106.5
C(16)-C(17)-H(17B)	110.4	C(34)-C(30)-C(31)	113.2(2)
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.6	C(34)-C(30)-C(29)	112.56(19)
C(19)-O(18)-C(17)	118.59(18)	C(31)-C(30)-C(29)	109.66(18)
O(18)-C(19)-C(28)	116.3(2)	C(34)-C(30)-H(30)	107.0
O(18)-C(19)-C(20)	121.5(2)	C(31)-C(30)-H(30)	107.0
C(28)-C(19)-C(20)	122.2(2)	C(29)-C(30)-H(30)	107.0
C(21)-C(20)-C(19)	119.6(2)	O(31)-C(31)-C(32)	122.0(2)
C(21)-C(20)-H(20)	120.2	O(31)-C(31)-C(30)	123.1(2)
C(19)-C(20)-H(20)	120.2	C(32)-C(31)-C(30)	114.9(2)
C(20)-C(21)-C(22)	121.3(2)	C(40)-C(32)-C(31)	113.2(2)
C(20)-C(21)-H(21)	119.4	C(40)-C(32)-C(1)	114.52(19)
C(22)-C(21)-H(21)	119.4	C(31)-C(32)-C(1)	106.47(19)
C(21)-C(22)-C(23)	120.7(2)	C(40)-C(32)-H(32)	107.4
C(21)-C(22)-C(27)	119.2(2)	C(31)-C(32)-H(32)	107.4
C(23)-C(22)-C(27)	120.2(2)	C(1)-C(32)-H(32)	107.4
C(24)-C(23)-C(22)	121.2(2)	C(29)-N(33)-C(1)	111.75(19)
C(24)-C(23)-H(23)	119.4	C(29)-N(33)-H(33)	109.1(18)
C(22)-C(23)-H(23)	119.4	C(1)-N(33)-H(33)	109.7(17)
C(23)-C(24)-C(25)	119.5(2)	C(39)-C(34)-C(35)	118.1(2)
C(23)-C(24)-H(24)	120.3	C(39)-C(34)-C(30)	120.0(2)
C(25)-C(24)-H(24)	120.3	C(35)-C(34)-C(30)	121.9(2)
C(26)-C(25)-C(24)	120.9(2)	C(36)-C(35)-C(34)	121.0(2)
C(26)-C(25)-H(25)	119.6	C(36)-C(35)-H(35)	119.5
C(24)-C(25)-H(25)	119.6	C(34)-C(35)-H(35)	119.5
C(25)-C(26)-C(27)	121.7(2)	C(35)-C(36)-C(37)	120.1(3)
C(25)-C(26)-H(26)	119.2	C(35)-C(36)-H(36)	119.9
C(27)-C(26)-H(26)	119.2	C(37)-C(36)-H(36)	119.9
C(26)-C(27)-C(22)	116.6(2)	C(38)-C(37)-C(36)	119.4(2)
C(26)-C(27)-C(28)	123.8(2)	C(38)-C(37)-H(37)	120.3

C(36)-C(37)-H(37)	120.3	C(43)-C(44)-C(45)	120.2(3)
C(37)-C(38)-C(39)	120.6(2)	C(43)-C(44)-H(44)	119.9
C(37)-C(38)-H(38)	119.7	C(45)-C(44)-H(44)	119.9
C(39)-C(38)-H(38)	119.7	C(40)-C(45)-C(44)	121.0(2)
C(38)-C(39)-C(34)	120.7(2)	C(40)-C(45)-H(45)	119.5
C(38)-C(39)-H(39)	119.6	C(44)-C(45)-H(45)	119.5
C(34)-C(39)-H(39)	119.6	Cl(2)-C(46)-Cl(1)	111.2(2)
C(45)-C(40)-C(41)	118.3(2)	Cl(2)-C(46)-H(46A)	109.4
C(45)-C(40)-C(32)	121.9(2)	Cl(1)-C(46)-H(46A)	109.4
C(41)-C(40)-C(32)	119.8(2)	Cl(2)-C(46)-H(46B)	109.4
C(40)-C(41)-C(42)	120.7(3)	Cl(1)-C(46)-H(46B)	109.4
C(40)-C(41)-H(41)	119.6	H(46A)-C(46)-H(46B)	108.0
C(42)-C(41)-H(41)	119.6	Cl(2')-C(46')-Cl(1')	111.2(2)
C(43)-C(42)-C(41)	120.2(3)	Cl(2')-C(46')-H(46C)	109.4
C(43)-C(42)-H(42)	119.9	Cl(1')-C(46')-H(46C)	109.4
C(41)-C(42)-H(42)	119.9	Cl(2')-C(46')-H(46D)	109.4
C(42)-C(43)-C(44)	119.6(2)	Cl(1')-C(46')-H(46D)	109.4
C(42)-C(43)-H(43)	120.2	H(46C)-C(46')-H(46D)	108.0
C(44)-C(43)-H(43)	120.2		

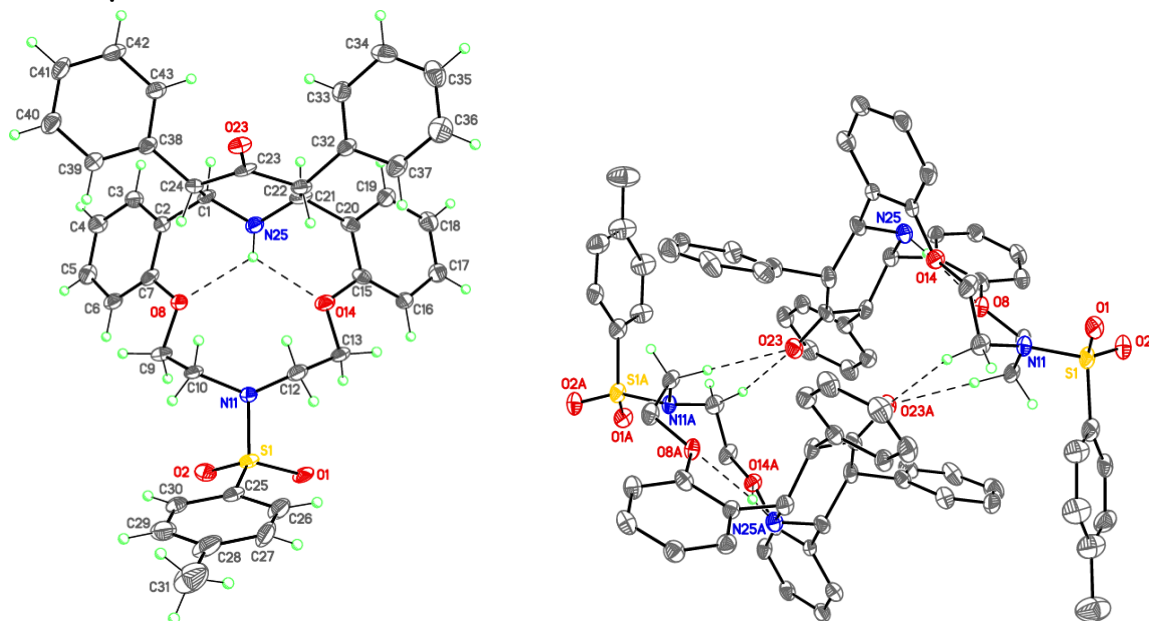
---

Bảng phụ lục 3.2. Góc nhị diện (góc xoắn) [°] của phân tử hợp chất **18a**.

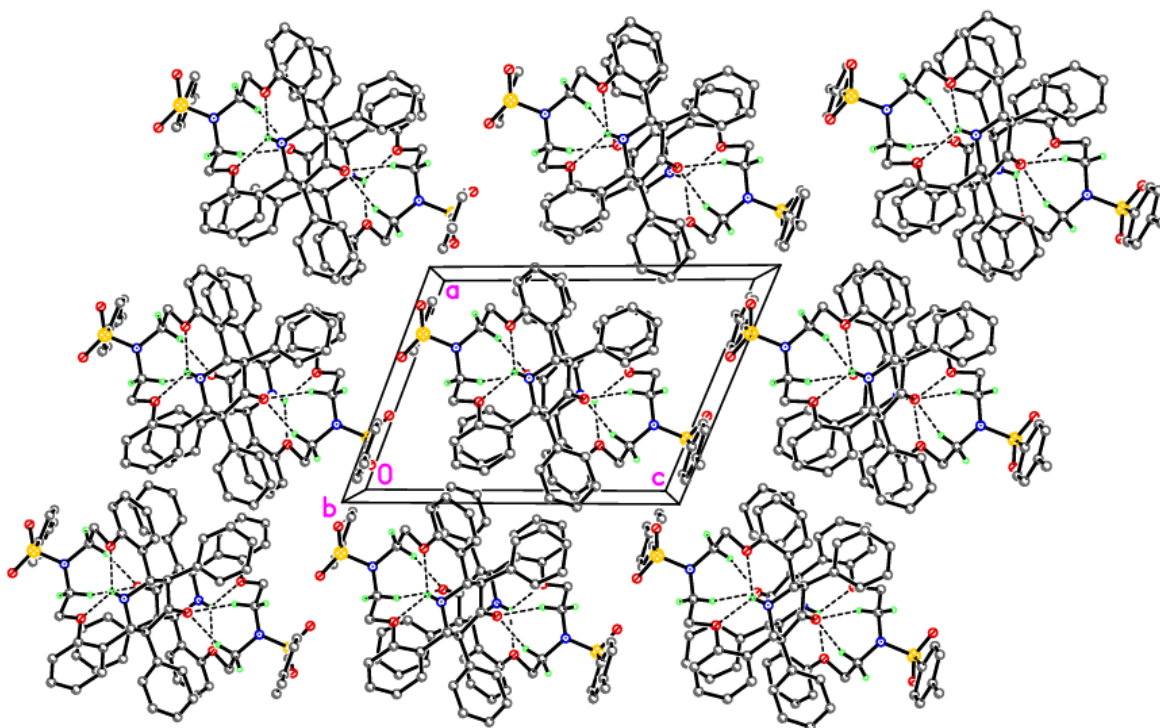
N(33)-C(1)-C(2)-C(11)	68.7(3)	C(17)-O(18)-C(19)-C(20)	-1.6(3)
C(32)-C(1)-C(2)-C(11)	-58.2(3)	O(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-179.2(2)
N(33)-C(1)-C(2)-C(3)	-107.1(2)	C(28)-C(19)-C(20)-C(21)	1.1(4)
C(32)-C(1)-C(2)-C(3)	126.0(2)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.0(4)
C(11)-C(2)-C(3)-C(4)	177.7(2)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	178.6(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-6.4(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(27)	-0.5(4)
C(11)-C(2)-C(3)-C(8)	-2.4(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	179.6(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	173.5(2)	C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.3(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	179.6(2)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1.5(4)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.3(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-0.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.0(4)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	-0.5(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.4(4)	C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	0.6(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.4(4)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	179.9(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	178.7(2)	C(21)-C(22)-C(27)-C(26)	179.4(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	-0.9(4)	C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0.3(3)
C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	-178.4(2)	C(21)-C(22)-C(27)-C(28)	0.1(3)
C(2)-C(3)-C(8)-C(9)	1.8(3)	C(23)-C(22)-C(27)-C(28)	-179.0(2)
C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	1.3(3)	O(18)-C(19)-C(28)-C(27)	178.7(2)
C(2)-C(3)-C(8)-C(7)	-178.6(2)	C(20)-C(19)-C(28)-C(27)	-1.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.1(2)	O(18)-C(19)-C(28)-C(29)	-1.1(3)
C(3)-C(8)-C(9)-C(10)	0.5(4)	C(20)-C(19)-C(28)-C(29)	178.6(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-2.1(4)	C(26)-C(27)-C(28)-C(19)	-178.3(2)
C(3)-C(2)-C(11)-O(12)	179.7(2)	C(22)-C(27)-C(28)-C(19)	1.0(3)
C(1)-C(2)-C(11)-O(12)	3.8(3)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	1.5(4)
C(3)-C(2)-C(11)-C(10)	0.8(3)	C(22)-C(27)-C(28)-C(29)	-179.2(2)
C(1)-C(2)-C(11)-C(10)	-175.1(2)	C(19)-C(28)-C(29)-N(33)	-61.8(3)
C(9)-C(10)-C(11)-O(12)	-177.3(2)	C(27)-C(28)-C(29)-N(33)	118.3(2)
C(9)-C(10)-C(11)-C(2)	1.5(4)	C(19)-C(28)-C(29)-C(30)	66.1(3)
C(2)-C(11)-O(12)-C(13)	-179.7(2)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	-113.7(2)
C(10)-C(11)-O(12)-C(13)	-0.8(3)	N(33)-C(29)-C(30)-C(34)	-176.04(19)
C(11)-O(12)-C(13)-C(14)	170.2(2)	C(28)-C(29)-C(30)-C(34)	56.8(3)
O(12)-C(13)-C(14)-O(15)	-63.0(2)	N(33)-C(29)-C(30)-C(31)	-49.1(3)
C(13)-C(14)-O(15)-C(16)	161.6(2)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-176.3(2)
C(14)-O(15)-C(16)-C(17)	-162.7(2)	C(34)-C(30)-C(31)-O(31)	-2.0(4)
O(15)-C(16)-C(17)-O(18)	66.0(2)	C(29)-C(30)-C(31)-O(31)	-128.6(3)
C(16)-C(17)-O(18)-C(19)	-178.6(2)	C(34)-C(30)-C(31)-C(32)	177.5(2)
C(17)-O(18)-C(19)-C(28)	178.2(2)	C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	51.0(3)

O(31)-C(31)-C(32)-C(40)	-2.2(3)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	-0.9(4)
C(30)-C(31)-C(32)-C(40)	178.2(2)	C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	2.3(4)
O(31)-C(31)-C(32)-C(1)	124.5(3)	C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	-1.2(4)
C(30)-C(31)-C(32)-C(1)	-55.1(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(34)	-1.3(4)
N(33)-C(1)-C(32)-C(40)	-175.0(2)	C(35)-C(34)-C(39)-C(38)	2.6(4)
C(2)-C(1)-C(32)-C(40)	-48.9(3)	C(30)-C(34)-C(39)-C(38)	-177.5(2)
N(33)-C(1)-C(32)-C(31)	59.0(2)	C(31)-C(32)-C(40)-C(45)	68.8(3)
C(2)-C(1)-C(32)-C(31)	-174.81(19)	C(1)-C(32)-C(40)-C(45)	-53.6(3)
C(28)-C(29)-N(33)-C(1)	-176.6(2)	C(31)-C(32)-C(40)-C(41)	-110.5(3)
C(30)-C(29)-N(33)-C(1)	55.7(3)	C(1)-C(32)-C(40)-C(41)	127.1(2)
C(2)-C(1)-N(33)-C(29)	170.1(2)	C(45)-C(40)-C(41)-C(42)	-0.2(4)
C(32)-C(1)-N(33)-C(29)	-61.4(3)	C(32)-C(40)-C(41)-C(42)	179.1(2)
C(31)-C(30)-C(34)-C(39)	128.1(2)	C(40)-C(41)-C(42)-C(43)	0.0(4)
C(29)-C(30)-C(34)-C(39)	-106.9(3)	C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	0.3(4)
C(31)-C(30)-C(34)-C(35)	-52.0(3)	C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-0.3(4)
C(29)-C(30)-C(34)-C(35)	73.0(3)	C(41)-C(40)-C(45)-C(44)	0.2(4)
C(39)-C(34)-C(35)-C(36)	-1.5(4)	C(32)-C(40)-C(45)-C(44)	-179.1(2)
C(30)-C(34)-C(35)-C(36)	178.6(2)	C(43)-C(44)-C(45)-C(40)	0.1(4)

IV. Hình ảnh về cấu tạo phân tử azacrown ether **20a** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



Cấu tạo phân tử **20a** và cấu tạo dimer của nó thông qua các liên kết H giữa các phân tử



Mạng tinh thể phân tử **20a** với liên kết H nội phân tử và ngoại phân tử. Trong mạng tinh thể phân tử **20a** tồn tại ở dạng solvate hóa dung môi chloroform với dạng **20a•2CHCl<sub>3</sub>**

Bảng phụ lục 4.1. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất **20a**.

***Độ dài liên kết***

S1—O1	1.448 (3)	C21—C22	1.549 (5)
S1—O2	1.454 (3)	C21—H21	1.0000
S1—N11	1.658 (3)	C22—C32	1.530 (5)
S1—C25	1.786 (4)	C22—C23	1.531 (5)
C1—N25	1.457 (4)	C22—H22	1.0000
C1—C2	1.546 (5)	C23—O23	1.251 (4)
C1—C24	1.559 (5)	C23—C24	1.535 (5)
C1—H1	1.0000	C24—C38	1.532 (5)
C2—C3	1.394 (5)	C24—H24	1.0000
C2—C7	1.429 (5)	N25—H25	0.9000
C3—C4	1.399 (5)	C25—C30	1.424 (5)
C3—H3	0.9500	C25—C26	1.427 (6)
C4—C5	1.395 (5)	C26—C27	1.401 (6)
C4—H4	0.9500	C26—H26	0.9500
C5—C6	1.391 (5)	C27—C28	1.411 (7)
C5—H5	0.9500	C27—H27	0.9500
C6—C7	1.399 (5)	C28—C29	1.408 (7)
C6—H6	0.9500	C28—C31	1.498 (6)
C7—O8	1.388 (4)	C29—C30	1.391 (5)
O8—C9	1.434 (4)	C29—H29	0.9500
C9—C10	1.526 (5)	C30—H30	0.9500
C9—H9A	0.9900	C31—H31A	0.9800
C9—H9B	0.9900	C31—H31B	0.9800
C10—N11	1.505 (4)	C31—H31C	0.9800
C10—H10A	0.9900	C32—C33	1.381 (5)
C10—H10B	0.9900	C32—C37	1.399 (5)
N11—C12	1.476 (5)	C33—C34	1.418 (6)
C12—C13	1.521 (5)	C33—H33	0.9500
C12—H12A	0.9900	C34—C35	1.434 (6)
C12—H12B	0.9900	C34—H34	0.9500
C13—O14	1.456 (4)	C35—C36	1.352 (6)
C13—H13A	0.9900	C35—H35	0.9500
C13—H13B	0.9900	C36—C37	1.392 (6)

O14—C15	1.414 (4)	C36—H36	0.9500
C15—C16	1.385 (5)	C37—H37	0.9500
C15—C20	1.394 (4)	C38—C43	1.402 (5)
C16—C17	1.392 (5)	C38—C39	1.405 (5)
C16—H16	0.9500	C39—C40	1.401 (5)
C17—C18	1.393 (5)	C39—H39	0.9500
C17—H17	0.9500	C40—C41	1.379 (5)
C18—C19	1.391 (5)	C40—H40	0.9500
C18—H18	0.9500	C41—C42	1.396 (6)
C19—C20	1.427 (5)	C41—H41	0.9500
C19—H19	0.9500	C42—C43	1.388 (5)
C20—C21	1.538 (5)	C42—H42	0.9500
C21—N25	1.472 (4)	C43—H43	0.9500
<b><i>Góc liên kết</i></b>			
O1—S1—O2	119.81 (16)	C20—C21—H21	106.8
O1—S1—N11	106.84 (15)	C22—C21—H21	106.8
O2—S1—N11	107.44 (15)	C32—C22—C23	111.9 (3)
O1—S1—C25	108.19 (17)	C32—C22—C21	112.6 (3)
O2—S1—C25	107.54 (18)	C23—C22—C21	112.2 (3)
N11—S1—C25	106.28 (15)	C32—C22—H22	106.5
N25—C1—C2	108.9 (3)	C23—C22—H22	106.5
N25—C1—C24	113.6 (3)	C21—C22—H22	106.5
C2—C1—C24	113.3 (3)	O23—C23—C22	120.3 (3)
N25—C1—H1	106.8	O23—C23—C24	118.7 (3)
C2—C1—H1	106.8	C22—C23—C24	120.8 (3)
C24—C1—H1	106.8	C38—C24—C23	112.3 (3)
C3—C2—C7	118.0 (3)	C38—C24—C1	111.5 (3)
C3—C2—C1	121.5 (3)	C23—C24—C1	113.0 (3)
C7—C2—C1	120.5 (3)	C38—C24—H24	106.5
C2—C3—C4	122.0 (3)	C23—C24—H24	106.5
C2—C3—H3	119.0	C1—C24—H24	106.5
C4—C3—H3	119.0	C1—N25—C21	111.4 (3)
C5—C4—C3	119.2 (3)	C1—N25—H25	109.5
C5—C4—H4	120.4	C21—N25—H25	109.2
C3—C4—H4	120.4	C30—C25—C26	120.8 (4)

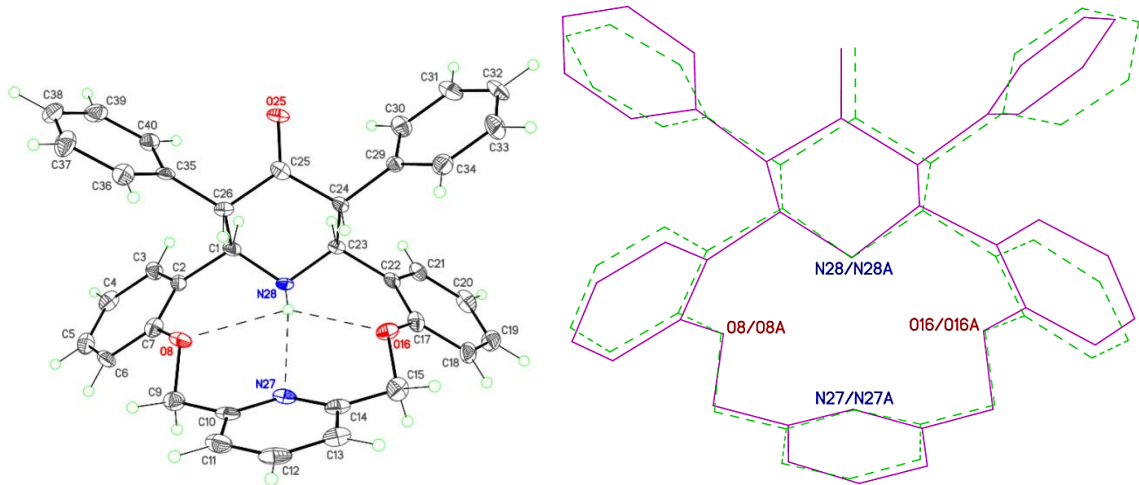
C6—C5—C4	120.3 (4)	C30—C25—S1	120.2 (3)
C6—C5—H5	119.8	C26—C25—S1	118.9 (3)
C4—C5—H5	119.8	C27—C26—C25	117.6 (4)
C5—C6—C7	120.6 (3)	C27—C26—H26	121.2
C5—C6—H6	119.7	C25—C26—H26	121.2
C7—C6—H6	119.7	C26—C27—C28	122.7 (4)
O8—C7—C6	124.3 (3)	C26—C27—H27	118.6
O8—C7—C2	115.8 (3)	C28—C27—H27	118.6
C6—C7—C2	119.8 (3)	C29—C28—C27	117.8 (4)
C7—O8—C9	116.8 (3)	C29—C28—C31	120.3 (5)
O8—C9—C10	108.3 (3)	C27—C28—C31	121.8 (5)
O8—C9—H9A	110.0	C30—C29—C28	122.1 (4)
C10—C9—H9A	110.0	C30—C29—H29	118.9
O8—C9—H9B	110.0	C28—C29—H29	118.9
C10—C9—H9B	110.0	C29—C30—C25	118.8 (4)
H9A—C9—H9B	108.4	C29—C30—H30	120.6
N11—C10—C9	113.9 (3)	C25—C30—H30	120.6
N11—C10—H10A	108.8	C28—C31—H31A	109.5
C9—C10—H10A	108.8	C28—C31—H31B	109.5
N11—C10—H10B	108.8	H31A—C31—H31B	109.5
C9—C10—H10B	108.8	C28—C31—H31C	109.5
H10A—C10—H10B	107.7	H31A—C31—H31C	109.5
C12—N11—C10	118.0 (3)	H31B—C31—H31C	109.5
C12—N11—S1	114.9 (2)	C33—C32—C37	117.6 (4)
C10—N11—S1	114.2 (2)	C33—C32—C22	121.3 (3)
N11—C12—C13	114.0 (3)	C37—C32—C22	121.0 (3)
N11—C12—H12A	108.8	C32—C33—C34	121.2 (4)
C13—C12—H12A	108.8	C32—C33—H33	119.4
N11—C12—H12B	108.8	C34—C33—H33	119.4
C13—C12—H12B	108.8	C33—C34—C35	118.8 (4)
H12A—C12—H12B	107.6	C33—C34—H34	120.6
O14—C13—C12	108.3 (3)	C35—C34—H34	120.6
O14—C13—H13A	110.0	C36—C35—C34	119.6 (4)
C12—C13—H13A	110.0	C36—C35—H35	120.2
O14—C13—H13B	110.0	C34—C35—H35	120.2

C12—C13—H13B	110.0	C35—C36—C37	120.3 (4)
H13A—C13—H13B	108.4	C35—C36—H36	119.9
C15—O14—C13	117.7 (2)	C37—C36—H36	119.9
C16—C15—C20	121.8 (3)	C36—C37—C32	122.4 (4)
C16—C15—O14	123.4 (3)	C36—C37—H37	118.8
C20—C15—O14	114.8 (3)	C32—C37—H37	118.8
C15—C16—C17	120.4 (3)	C43—C38—C39	117.2 (3)
C15—C16—H16	119.8	C43—C38—C24	120.7 (4)
C17—C16—H16	119.8	C39—C38—C24	122.0 (3)
C16—C17—C18	119.7 (3)	C40—C39—C38	120.9 (3)
C16—C17—H17	120.2	C40—C39—H39	119.6
C18—C17—H17	120.2	C38—C39—H39	119.6
C19—C18—C17	119.7 (4)	C41—C40—C39	120.7 (4)
C19—C18—H18	120.1	C41—C40—H40	119.6
C17—C18—H18	120.1	C39—C40—H40	119.6
C18—C19—C20	121.4 (3)	C40—C41—C42	119.3 (4)
C18—C19—H19	119.3	C40—C41—H41	120.3
C20—C19—H19	119.3	C42—C41—H41	120.3
C15—C20—C19	116.8 (3)	C43—C42—C41	120.0 (3)
C15—C20—C21	122.5 (3)	C43—C42—H42	120.0
C19—C20—C21	120.7 (3)	C41—C42—H42	120.0
N25—C21—C20	109.6 (3)	C42—C43—C38	121.8 (4)
N25—C21—C22	114.3 (3)	C42—C43—H43	119.1
C20—C21—C22	112.2 (3)	C38—C43—H43	119.1
N25—C21—H21	106.8		
<b><i>Góc nhị diện</i></b>			
N25—C1—C2—C3	-120.7 (3)	C32—C22—C23—C24	153.0 (3)
C24—C1—C2—C3	111.8 (4)	C21—C22—C23—C24	25.3 (4)
N25—C1—C2—C7	58.5 (4)	O23—C23—C24—C38	34.3 (4)
C24—C1—C2—C7	-69.0 (4)	C22—C23—C24—C38	-152.0 (3)
C7—C2—C3—C4	-2.5 (5)	O23—C23—C24—C1	161.5 (3)
C1—C2—C3—C4	176.8 (3)	C22—C23—C24—C1	-24.9 (4)
C2—C3—C4—C5	0.0 (5)	N25—C1—C24—C38	168.5 (3)
C3—C4—C5—C6	1.2 (5)	C2—C1—C24—C38	-66.5 (3)
C4—C5—C6—C7	0.2 (6)	N25—C1—C24—C23	40.9 (4)

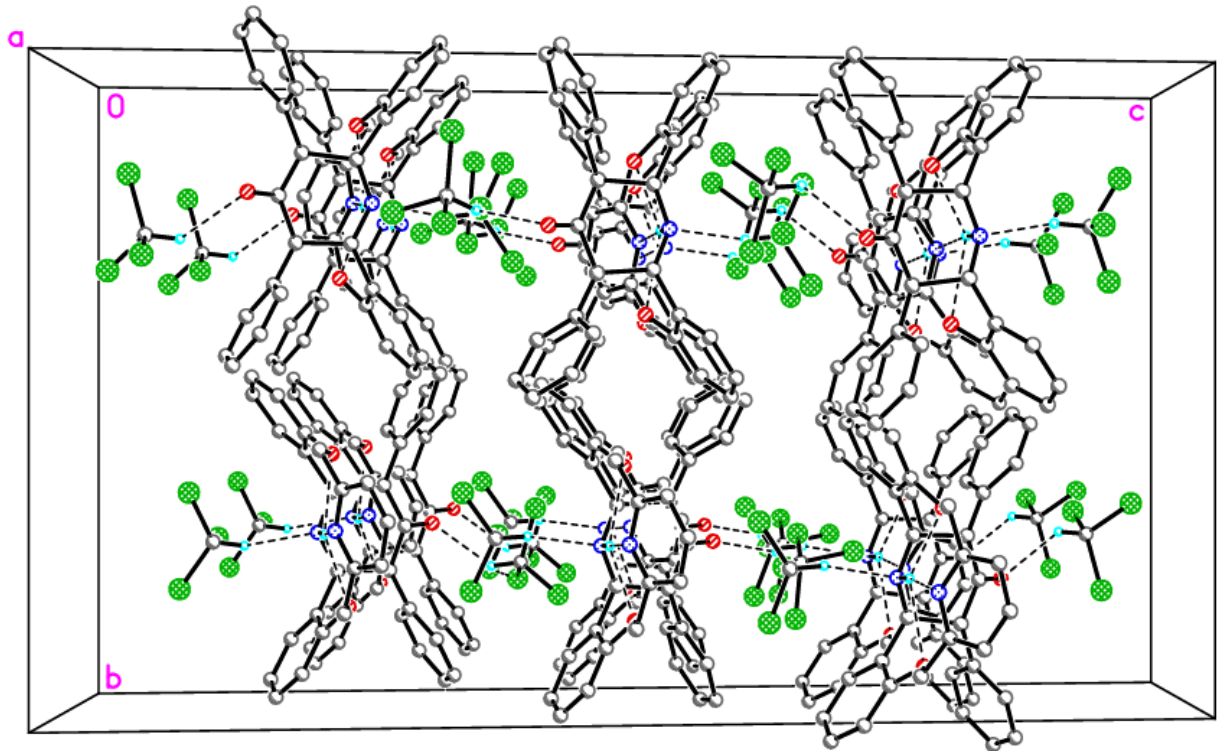
C5—C6—C7—O8	-179.4 (3)	C2—C1—C24—C23	166.0 (2)
C5—C6—C7—C2	-2.8 (5)	C2—C1—N25—C21	173.1 (3)
C3—C2—C7—O8	-179.3 (3)	C24—C1—N25—C21	-59.5 (4)
C1—C2—C7—O8	1.4 (5)	C20—C21—N25—C1	-172.3 (3)
C3—C2—C7—C6	3.8 (5)	C22—C21—N25—C1	60.7 (3)
C1—C2—C7—C6	-175.5 (3)	O1—S1—C25—C30	-156.8 (2)
C6—C7—O8—C9	-13.8 (5)	O2—S1—C25—C30	-26.1 (3)
C2—C7—O8—C9	169.5 (3)	N11—S1—C25—C30	88.7 (3)
C7—O8—C9—C10	-169.6 (3)	O1—S1—C25—C26	25.1 (3)
O8—C9—C10—N11	-82.3 (3)	O2—S1—C25—C26	155.8 (3)
C9—C10—N11—C12	128.2 (3)	N11—S1—C25—C26	-89.4 (3)
C9—C10—N11—S1	-92.2 (3)	C30—C25—C26—C27	-1.7 (5)
O1—S1—N11—C12	-39.1 (3)	S1—C25—C26—C27	176.4 (3)
O2—S1—N11—C12	-168.8 (2)	C25—C26—C27—C28	1.4 (6)
C25—S1—N11—C12	76.3 (3)	C26—C27—C28—C29	-0.3 (6)
O1—S1—N11—C10	-179.9 (2)	C26—C27—C28—C31	177.9 (4)
O2—S1—N11—C10	50.3 (3)	C27—C28—C29—C30	-0.5 (6)
C25—S1—N11—C10	-64.6 (3)	C31—C28—C29—C30	-178.7 (4)
C10—N11—C12—C13	-128.3 (3)	C28—C29—C30—C25	0.2 (5)
S1—N11—C12—C13	92.4 (3)	C26—C25—C30—C29	0.9 (5)
N11—C12—C13—O14	79.1 (3)	S1—C25—C30—C29	-177.2 (3)
C12—C13—O14—C15	170.2 (3)	C23—C22—C32—C33	-51.3 (4)
C13—O14—C15—C16	16.9 (5)	C21—C22—C32—C33	76.3 (4)
C13—O14—C15—C20	-165.2 (3)	C23—C22—C32—C37	131.0 (3)
C20—C15—C16—C17	2.4 (6)	C21—C22—C32—C37	-101.5 (4)
O14—C15—C16—C17	-179.8 (3)	C37—C32—C33—C34	-2.5 (5)
C15—C16—C17—C18	-0.4 (6)	C22—C32—C33—C34	179.7 (3)
C16—C17—C18—C19	-0.3 (5)	C32—C33—C34—C35	-0.1 (6)
C17—C18—C19—C20	-1.1 (6)	C33—C34—C35—C36	2.4 (6)
C16—C15—C20—C19	-3.6 (5)	C34—C35—C36—C37	-2.0 (6)
O14—C15—C20—C19	178.5 (3)	C35—C36—C37—C32	-0.6 (6)
C16—C15—C20—C21	176.6 (4)	C33—C32—C37—C36	2.9 (5)
O14—C15—C20—C21	-1.3 (5)	C22—C32—C37—C36	-179.2 (4)
C18—C19—C20—C15	2.9 (5)	C23—C24—C38—C43	53.4 (4)
C18—C19—C20—C21	-177.3 (3)	C1—C24—C38—C43	-74.6 (4)

C15—C20—C21—N25	-59.2 (4)	C23—C24—C38—C39	-129.4 (4)
C19—C20—C21—N25	121.0 (3)	C1—C24—C38—C39	102.6 (4)
C15—C20—C21—C22	68.9 (4)	C43—C38—C39—C40	-2.0 (5)
C19—C20—C21—C22	-110.8 (3)	C24—C38—C39—C40	-179.3 (4)
N25—C21—C22—C32	-169.4 (3)	C38—C39—C40—C41	1.0 (6)
C20—C21—C22—C32	65.1 (3)	C39—C40—C41—C42	0.5 (6)
N25—C21—C22—C23	-42.0 (3)	C40—C41—C42—C43	-0.9 (6)
C20—C21—C22—C23	-167.6 (3)	C41—C42—C43—C38	-0.1 (5)
C32—C22—C23—O23	-33.4 (4)	C39—C38—C43—C42	1.6 (5)
C21—C22—C23—O23	-161.1 (3)	C24—C38—C43—C42	178.9 (3)

V. Hình ảnh về cấu tạo phân tử azacrown ether **22a** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



Cấu tạo phân tử **22a** và hình ảnh hai phân tử độc lập về mặt tinh thể được xếp chồng lên nhau tại các vị trí nguyên tử được đánh dấu: N28, O8, N27, O16



Mạng tinh thể phân tử **22a** ·  $2\text{CHCl}_3$  với liên kết H nội phân tử và giữa các phân tử, phân tử **22a** trong mạng tinh thể sẽ tồn tại ở dạng bị solvat hóa với phân tử chloroform **22a**· $2\text{CHCl}_3$

Bảng phụ lục 5.1. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất **22a**  
**Độ dài liên kết**

C1—N28	1.452 (10)	C5A—C6A	1.366 (12)
C1—C2	1.512 (10)	C5A—H5A	0.9500
C1—C26	1.561 (10)	C6A—C7A	1.386 (11)
C1—H1	1.0000	C6A—H6A	0.9500
C2—C7	1.381 (12)	C7A—O8A	1.370 (9)
C2—C3	1.394 (12)	O8A—C9A	1.398 (10)
C3—C4	1.385 (11)	C9A—C10A	1.500 (12)
C3—H3	0.9500	C9A—H9C	0.9900
C4—C5	1.360 (13)	C9A—H9D	0.9900
C4—H4	0.9500	C10A—N27A	1.319 (10)
C5—C6	1.367 (13)	C10A—C11A	1.396 (12)
C5—H5	0.9500	C11A—C12A	1.369 (13)
C6—C7	1.390 (11)	C11A—H11A	0.9500
C6—H6	0.9500	C12A—C13A	1.373 (13)
C7—O8	1.350 (10)	C12A—H12A	0.9500
O8—C9	1.418 (10)	C13A—C14A	1.386 (13)
C9—C10	1.492 (12)	C13A—H13A	0.9500
C9—H9A	0.9900	C14A—N27A	1.338 (11)
C9—H9B	0.9900	C14A—C15A	1.478 (12)
C10—N27	1.333 (10)	C15A—O16A	1.419 (10)
C10—C11	1.373 (12)	C15A—H15C	0.9900
C11—C12	1.375 (13)	C15A—H15D	0.9900
C11—H11	0.9500	O16A—C17A	1.363 (10)
C12—C13	1.363 (12)	C17A—C22A	1.373 (12)
C12—H12	0.9500	C17A—C18A	1.394 (11)
C13—C14	1.398 (12)	C18A—C19A	1.358 (12)
C13—H13	0.9500	C18A—H18A	0.9500
C14—N27	1.333 (11)	C19A—C20A	1.363 (13)
C14—C15	1.481 (12)	C19A—H19A	0.9500
C15—O16	1.421 (10)	C20A—C21A	1.383 (11)
C15—H15A	0.9900	C20A—H20A	0.9500
C15—H15B	0.9900	C21A—C22A	1.385 (11)

O16—C17	1.360 (10)	C21A—H21A	0.9500
C17—C22	1.373 (12)	C22A—C23A	1.509 (10)
C17—C18	1.406 (11)	C23A—N28A	1.459 (10)
C18—C19	1.370 (12)	C23A—C24A	1.565 (9)
C18—H18	0.9500	C23A—H23A	1.0000
C19—C20	1.366 (13)	C24A—C29A	1.502 (10)
C19—H19	0.9500	C24A—C25A	1.519 (10)
C20—C21	1.389 (12)	C24A—H24A	1.0000
C20—H20	0.9500	C25A—O25A	1.218 (9)
C21—C22	1.387 (11)	C25A—C26A	1.509 (10)
C21—H21	0.9500	C26A—C35A	1.503 (11)
C22—C23	1.508 (10)	C26A—H26A	1.0000
C23—N28	1.455 (9)	N28A—H28A	0.78 (9)
C23—C24	1.558 (10)	C29A—C30A	1.369 (12)
C23—H23	1.0000	C29A—C34A	1.384 (11)
C24—C29	1.500 (10)	C30A—C31A	1.384 (11)
C24—C25	1.511 (11)	C30A—H30A	0.9500
C24—H24	1.0000	C31A—C32A	1.382 (12)
C25—O25	1.213 (9)	C31A—H31A	0.9500
C25—C26	1.508 (10)	C32A—C33A	1.366 (13)
C26—C35	1.506 (11)	C32A—H32A	0.9500
C26—H26	1.0000	C33A—C34A	1.379 (12)
N28—H28	0.81 (9)	C33A—H33A	0.9500
C29—C30	1.369 (12)	C34A—H34A	0.9500
C29—C34	1.392 (11)	C35A—C40A	1.364 (12)
C30—C31	1.386 (12)	C35A—C36A	1.381 (11)
C30—H30	0.9500	C36A—C37A	1.385 (12)
C31—C32	1.380 (13)	C36A—H36A	0.9500
C31—H31	0.9500	C37A—C38A	1.383 (13)
C32—C33	1.361 (13)	C37A—H37A	0.9500
C32—H32	0.9500	C38A—C39A	1.372 (13)
C33—C34	1.376 (12)	C38A—H38A	0.9500
C33—H33	0.9500	C39A—C40A	1.387 (12)
C34—H34	0.9500	C39A—H39A	0.9500

C35—C40	1.373 (12)	C40A—H40A	0.9500
C35—C36	1.373 (11)	C11—C41	1.752 (8)
C36—C37	1.383 (12)	C12—C41	1.752 (8)
C36—H36	0.9500	C13—C41	1.733 (9)
C37—C38	1.363 (14)	C41—H41	1.0000
C37—H37	0.9500	C14—C42	1.746 (9)
C38—C39	1.368 (13)	C15—C42	1.720 (11)
C38—H38	0.9500	C16—C42	1.736 (10)
C39—C40	1.381 (12)	C42—H42	1.0000
C39—H39	0.9500	C17—C43	1.738 (10)
C40—H40	0.9500	C18—C43	1.749 (8)
C1A—N28A	1.447 (10)	C19—C43	1.752 (8)
C1A—C2A	1.525 (10)	C43—H43	1.0000
C1A—C26A	1.565 (9)	C110—C44	1.756 (3)
C1A—H1A	1.0000	C111—C44	1.771 (3)
C2A—C3A	1.377 (11)	C112—C44	1.750 (3)
C2A—C7A	1.379 (11)	C11A—C44	1.760 (3)
C3A—C4A	1.398 (12)	C11B—C44	1.749 (3)
C3A—H3A	0.9500	C11C—C44	1.770 (3)
C4A—C5A	1.362 (13)	C44—H44A	1.0000
C4A—H4A	0.9500	C44—H44B	1.0000
<b><i>Góc liên kết</i></b>			
N28—C1—C2	113.0 (6)	C4A—C5A—C6A	121.4 (8)
N28—C1—C26	111.3 (6)	C4A—C5A—H5A	119.3
C2—C1—C26	114.3 (6)	C6A—C5A—H5A	119.3
N28—C1—H1	105.8	C5A—C6A—C7A	119.8 (8)
C2—C1—H1	105.8	C5A—C6A—H6A	120.1
C26—C1—H1	105.8	C7A—C6A—H6A	120.1
C7—C2—C3	118.3 (7)	O8A—C7A—C2A	116.6 (7)
C7—C2—C1	122.7 (7)	O8A—C7A—C6A	123.3 (7)
C3—C2—C1	119.0 (7)	C2A—C7A—C6A	120.2 (8)
C4—C3—C2	120.6 (8)	C7A—O8A—C9A	118.7 (6)
C4—C3—H3	119.7	O8A—C9A—C10A	108.4 (6)
C2—C3—H3	119.7	O8A—C9A—H9C	110.0

C5—C4—C3	119.7 (8)	C10A—C9A—H9C	110.0
C5—C4—H4	120.2	O8A—C9A—H9D	110.0
C3—C4—H4	120.2	C10A—C9A—H9D	110.0
C4—C5—C6	121.2 (8)	H9C—C9A—H9D	108.4
C4—C5—H5	119.4	N27A—C10A—C11A	122.9 (8)
C6—C5—H5	119.4	N27A—C10A—C9A	114.9 (7)
C5—C6—C7	119.4 (8)	C11A—C10A—C9A	122.1 (8)
C5—C6—H6	120.3	C12A—C11A—C10A	118.6 (8)
C7—C6—H6	120.3	C12A—C11A—H11A	120.7
O8—C7—C2	116.0 (7)	C10A—C11A—H11A	120.7
O8—C7—C6	123.3 (8)	C11A—C12A—C13A	119.0 (8)
C2—C7—C6	120.7 (8)	C11A—C12A—H12A	120.5
C7—O8—C9	117.3 (6)	C13A—C12A—H12A	120.5
O8—C9—C10	107.4 (7)	C12A—C13A—C14A	118.7 (8)
O8—C9—H9A	110.2	C12A—C13A—H13A	120.6
C10—C9—H9A	110.2	C14A—C13A—H13A	120.6
O8—C9—H9B	110.2	N27A—C14A—C13A	122.8 (8)
C10—C9—H9B	110.2	N27A—C14A—C15A	115.7 (8)
H9A—C9—H9B	108.5	C13A—C14A—C15A	121.5 (8)
N27—C10—C11	122.9 (8)	O16A—C15A—C14A	106.6 (7)
N27—C10—C9	115.0 (7)	O16A—C15A—H15C	110.4
C11—C10—C9	122.1 (8)	C14A—C15A—H15C	110.4
C10—C11—C12	119.4 (9)	O16A—C15A—H15D	110.4
C10—C11—H11	120.3	C14A—C15A—H15D	110.4
C12—C11—H11	120.3	H15C—C15A—H15D	108.6
C13—C12—C11	118.6 (8)	C17A—O16A—C15A	118.0 (6)
C13—C12—H12	120.7	O16A—C17A—C22A	116.3 (7)
C11—C12—H12	120.7	O16A—C17A—C18A	122.5 (8)
C12—C13—C14	119.0 (8)	C22A—C17A—C18A	121.3 (8)
C12—C13—H13	120.5	C19A—C18A—C17A	119.5 (8)
C14—C13—H13	120.5	C19A—C18A—H18A	120.3
N27—C14—C13	122.4 (8)	C17A—C18A—H18A	120.3
N27—C14—C15	115.5 (7)	C18A—C19A—C20A	121.1 (8)
C13—C14—C15	122.0 (8)	C18A—C19A—H19A	119.4

O16—C15—C14	108.3 (7)	C20A—C19A—H19A	119.4
O16—C15—H15A	110.0	C19A—C20A—C21A	118.8 (8)
C14—C15—H15A	110.0	C19A—C20A—H20A	120.6
O16—C15—H15B	110.0	C21A—C20A—H20A	120.6
C14—C15—H15B	110.0	C20A—C21A—C22A	122.0 (8)
H15A—C15—H15B	108.4	C20A—C21A—H21A	119.0
C17—O16—C15	119.3 (6)	C22A—C21A—H21A	119.0
O16—C17—C22	116.9 (7)	C17A—C22A—C21A	117.3 (7)
O16—C17—C18	122.5 (8)	C17A—C22A—C23A	122.8 (7)
C22—C17—C18	120.6 (8)	C21A—C22A—C23A	119.8 (7)
C19—C18—C17	119.6 (8)	N28A—C23A—C22A	112.8 (6)
C19—C18—H18	120.2	N28A—C23A—C24A	110.7 (6)
C17—C18—H18	120.2	C22A—C23A—C24A	115.0 (6)
C20—C19—C18	120.5 (8)	N28A—C23A—H23A	105.9
C20—C19—H19	119.8	C22A—C23A—H23A	105.9
C18—C19—H19	119.8	C24A—C23A—H23A	105.9
C19—C20—C21	119.8 (8)	C29A—C24A—C25A	111.7 (6)
C19—C20—H20	120.1	C29A—C24A—C23A	115.0 (6)
C21—C20—H20	120.1	C25A—C24A—C23A	106.1 (6)
C22—C21—C20	120.9 (8)	C29A—C24A—H24A	107.9
C22—C21—H21	119.5	C25A—C24A—H24A	107.9
C20—C21—H21	119.5	C23A—C24A—H24A	107.9
C17—C22—C21	118.6 (7)	O25A—C25A—C26A	122.2 (7)
C17—C22—C23	122.3 (7)	O25A—C25A—C24A	120.8 (7)
C21—C22—C23	119.1 (7)	C26A—C25A—C24A	117.0 (6)
N28—C23—C22	112.8 (6)	C35A—C26A—C25A	113.6 (6)
N28—C23—C24	112.6 (6)	C35A—C26A—C1A	111.3 (6)
C22—C23—C24	113.9 (6)	C25A—C26A—C1A	109.4 (6)
N28—C23—H23	105.6	C35A—C26A—H26A	107.4
C22—C23—H23	105.6	C25A—C26A—H26A	107.4
C24—C23—H23	105.6	C1A—C26A—H26A	107.4
C29—C24—C25	113.5 (6)	C10A—N27A—C14A	117.9 (7)
C29—C24—C23	112.5 (6)	C1A—N28A—C23A	109.9 (6)
C25—C24—C23	108.6 (6)	C1A—N28A—H28A	112 (6)

C29—C24—H24	107.3	C23A—N28A—H28A	111 (6)
C25—C24—H24	107.3	C30A—C29A—C34A	117.8 (7)
C23—C24—H24	107.3	C30A—C29A—C24A	122.4 (7)
O25—C25—C26	122.1 (7)	C34A—C29A—C24A	119.7 (7)
O25—C25—C24	122.3 (7)	C29A—C30A—C31A	121.4 (8)
C26—C25—C24	115.6 (6)	C29A—C30A—H30A	119.3
C35—C26—C25	113.6 (6)	C31A—C30A—H30A	119.3
C35—C26—C1	113.6 (6)	C32A—C31A—C30A	119.7 (8)
C25—C26—C1	107.1 (6)	C32A—C31A—H31A	120.1
C35—C26—H26	107.4	C30A—C31A—H31A	120.1
C25—C26—H26	107.4	C33A—C32A—C31A	119.6 (8)
C1—C26—H26	107.4	C33A—C32A—H32A	120.2
C14—N27—C10	117.7 (7)	C31A—C32A—H32A	120.2
C1—N28—C23	110.4 (6)	C32A—C33A—C34A	119.9 (8)
C1—N28—H28	115 (6)	C32A—C33A—H33A	120.1
C23—N28—H28	105 (6)	C34A—C33A—H33A	120.1
C30—C29—C34	118.0 (7)	C33A—C34A—C29A	121.5 (8)
C30—C29—C24	121.4 (7)	C33A—C34A—H34A	119.3
C34—C29—C24	120.6 (7)	C29A—C34A—H34A	119.3
C29—C30—C31	121.2 (8)	C40A—C35A—C36A	119.1 (8)
C29—C30—H30	119.4	C40A—C35A—C26A	120.3 (7)
C31—C30—H30	119.4	C36A—C35A—C26A	120.5 (7)
C32—C31—C30	119.5 (9)	C35A—C36A—C37A	120.2 (8)
C32—C31—H31	120.2	C35A—C36A—H36A	119.9
C30—C31—H31	120.2	C37A—C36A—H36A	119.9
C33—C32—C31	120.1 (8)	C38A—C37A—C36A	120.4 (8)
C33—C32—H32	120.0	C38A—C37A—H37A	119.8
C31—C32—H32	120.0	C36A—C37A—H37A	119.8
C32—C33—C34	120.1 (9)	C39A—C38A—C37A	119.0 (8)
C32—C33—H33	120.0	C39A—C38A—H38A	120.5
C34—C33—H33	120.0	C37A—C38A—H38A	120.5
C33—C34—C29	121.1 (8)	C38A—C39A—C40A	120.2 (9)
C33—C34—H34	119.5	C38A—C39A—H39A	119.9
C29—C34—H34	119.5	C40A—C39A—H39A	119.9

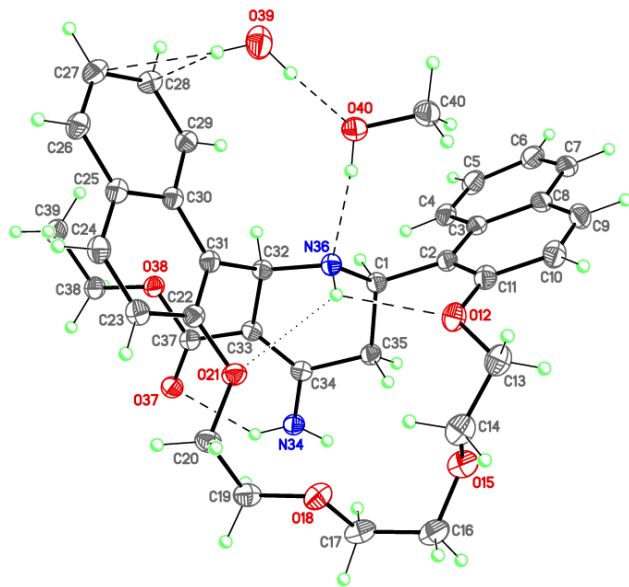
C40—C35—C36	117.6 (8)	C35A—C40A—C39A	121.1 (8)
C40—C35—C26	122.3 (7)	C35A—C40A—H40A	119.5
C36—C35—C26	120.1 (7)	C39A—C40A—H40A	119.5
C35—C36—C37	121.7 (9)	Cl3—C41—Cl1	110.5 (5)
C35—C36—H36	119.1	Cl3—C41—Cl2	111.3 (5)
C37—C36—H36	119.1	Cl1—C41—Cl2	109.5 (4)
C38—C37—C36	120.1 (9)	Cl3—C41—H41	108.5
C38—C37—H37	120.0	Cl1—C41—H41	108.5
C36—C37—H37	120.0	Cl2—C41—H41	108.5
C37—C38—C39	118.9 (8)	Cl5—C42—Cl6	111.2 (6)
C37—C38—H38	120.6	Cl5—C42—Cl4	109.7 (5)
C39—C38—H38	120.6	Cl6—C42—Cl4	110.0 (5)
C38—C39—C40	120.9 (9)	Cl5—C42—H42	108.6
C38—C39—H39	119.6	Cl6—C42—H42	108.6
C40—C39—H39	119.6	Cl4—C42—H42	108.6
C35—C40—C39	120.9 (8)	Cl7—C43—Cl8	110.6 (5)
C35—C40—H40	119.6	Cl7—C43—Cl9	110.6 (5)
C39—C40—H40	119.6	Cl8—C43—Cl9	109.4 (4)
N28A—C1A—C2A	113.6 (6)	Cl7—C43—H43	108.8
N28A—C1A—C26A	113.7 (6)	Cl8—C43—H43	108.8
C2A—C1A—C26A	110.9 (6)	Cl9—C43—H43	108.8
N28A—C1A—H1A	106.0	Cl12—C44—Cl10	110.7 (2)
C2A—C1A—H1A	106.0	Cl1B—C44—Cl1A	110.5 (2)
C26A—C1A—H1A	106.0	Cl1B—C44—Cl1C	110.1 (2)
C3A—C2A—C7A	119.0 (7)	Cl1A—C44—Cl1C	108.8 (2)
C3A—C2A—C1A	118.9 (7)	Cl12—C44—Cl11	109.6 (2)
C7A—C2A—C1A	122.0 (7)	Cl10—C44—Cl11	109.0 (2)
C2A—C3A—C4A	121.0 (8)	Cl12—C44—H44A	109.2
C2A—C3A—H3A	119.5	Cl10—C44—H44A	109.2
C4A—C3A—H3A	119.5	Cl11—C44—H44A	109.2
C5A—C4A—C3A	118.5 (8)	Cl1B—C44—H44B	109.1
C5A—C4A—H4A	120.7	Cl1A—C44—H44B	109.1
C3A—C4A—H4A	120.7	Cl1C—C44—H44B	109.1

<b>Góc nhị diện</b>			
N28—C1—C2—C7	64.8 (10)	N28A—C1A—C2A—C3A	-117.8 (8)
C26—C1—C2—C7	-63.8 (10)	C26A—C1A—C2A—C3A	112.7 (8)
N28—C1—C2—C3	-114.3 (8)	N28A—C1A—C2A—C7A	63.8 (9)
C26—C1—C2—C3	117.0 (8)	C26A—C1A—C2A—C7A	-65.7 (9)
C7—C2—C3—C4	-1.0 (11)	C7A—C2A—C3A—C4A	0.7 (11)
C1—C2—C3—C4	178.2 (7)	C1A—C2A—C3A—C4A	-177.7 (7)
C2—C3—C4—C5	-0.1 (12)	C2A—C3A—C4A—C5A	-1.1 (12)
C3—C4—C5—C6	1.0 (12)	C3A—C4A—C5A—C6A	0.5 (12)
C4—C5—C6—C7	-0.6 (12)	C4A—C5A—C6A—C7A	0.4 (12)
C3—C2—C7—O8	-179.4 (7)	C3A—C2A—C7A—O8A	-179.0 (6)
C1—C2—C7—O8	1.4 (11)	C1A—C2A—C7A—O8A	-0.6 (10)
C3—C2—C7—C6	1.4 (11)	C3A—C2A—C7A—C6A	0.2 (11)
C1—C2—C7—C6	-177.8 (7)	C1A—C2A—C7A—C6A	178.6 (7)
C5—C6—C7—O8	-179.7 (7)	C5A—C6A—C7A—O8A	178.4 (7)
C5—C6—C7—C2	-0.6 (12)	C5A—C6A—C7A—C2A	-0.7 (11)
C2—C7—O8—C9	-154.6 (7)	C2A—C7A—O8A—C9A	-162.3 (6)
C6—C7—O8—C9	24.6 (10)	C6A—C7A—O8A—C9A	18.6 (10)
C7—O8—C9—C10	158.5 (6)	C7A—O8A—C9A—C10A	152.2 (6)
O8—C9—C10—N27	-49.6 (9)	O8A—C9A—C10A—N27A	-40.3 (9)
O8—C9—C10—C11	131.8 (8)	O8A—C9A—C10A—C11A	143.1 (7)
N27—C10—C11—C12	0.6 (13)	N27A—C10A—C11A—C12A	-1.2 (12)
C9—C10—C11—C12	179.1 (8)	C9A—C10A—C11A—C12A	175.1 (7)
C10—C11—C12—C13	-0.2 (12)	C10A—C11A—C12A—C13A	2.2 (12)
C11—C12—C13—C14	0.3 (12)	C11A—C12A—C13A—C14A	-1.1 (12)
C12—C13—C14—N27	-0.9 (12)	C12A—C13A—C14A—N27A	-1.1 (12)
C12—C13—C14—C15	-177.0 (8)	C12A—C13A—C14A—C15A	-178.8 (8)
N27—C14—C15—O16	43.8 (9)	N27A—C14A—C15A—O16A	47.2 (9)
C13—C14—C15—O16	-139.8 (7)	C13A—C14A—C15A—O16A	-134.9 (8)
C14—C15—O16—C17	-149.3 (7)	C14A—C15A—O16A—C17A	-158.6 (6)
C15—O16—C17—C22	159.6 (7)	C15A—O16A—C17A—C22A	157.3 (7)
C15—O16—C17—C18	-21.1 (10)	C15A—O16A—C17A—C18A	-22.7 (10)
O16—C17—C18—C19	179.5 (7)	O16A—C17A—C18A—C19A	-179.7 (7)
C22—C17—C18—C19	-1.2 (12)	C22A—C17A—C18A—C19A	0.2 (12)

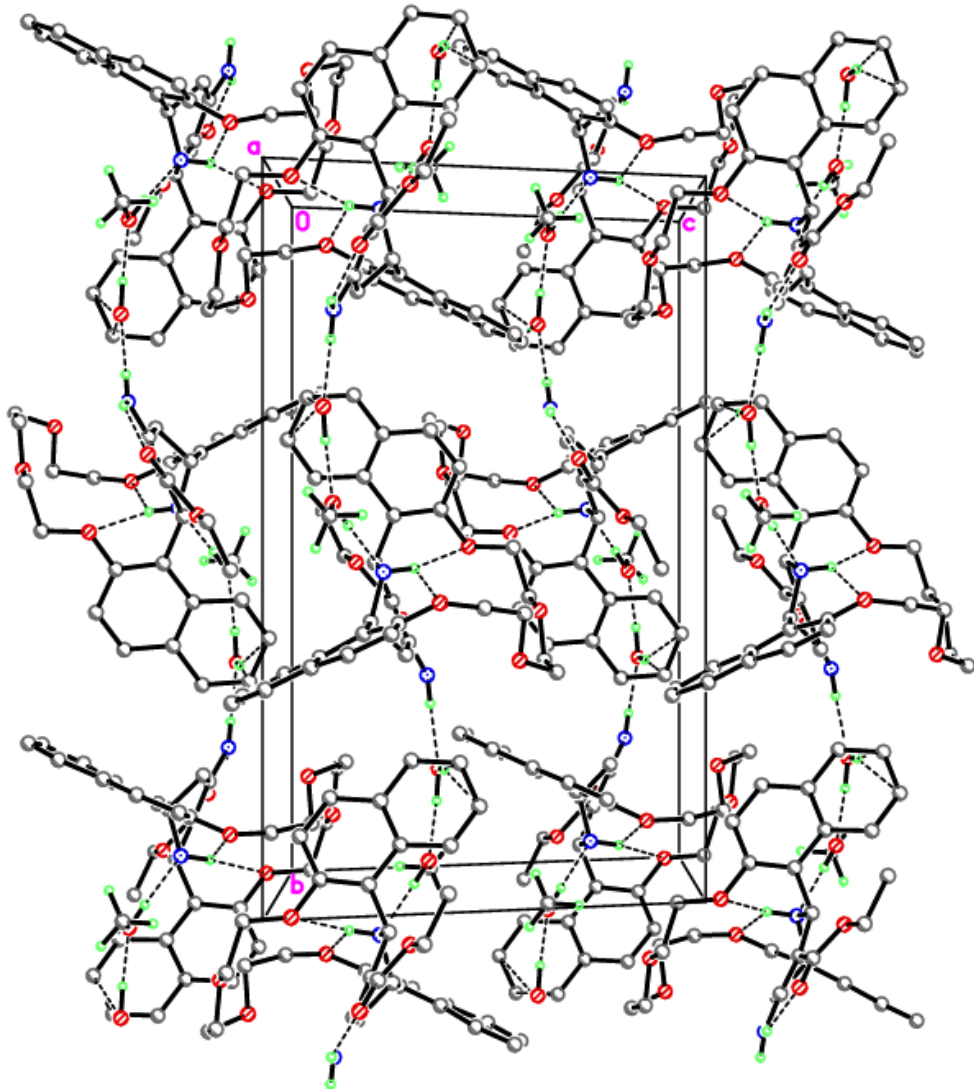
C17—C18—C19—C20	0.5 (12)	C17A—C18A—C19A—C20A	0.5 (12)
C18—C19—C20—C21	0.3 (13)	C18A—C19A—C20A—C21A	-0.8 (12)
C19—C20—C21—C22	-0.2 (12)	C19A—C20A—C21A—C22A	0.5 (12)
O16—C17—C22—C21	-179.4 (6)	O16A—C17A—C22A—C21A	179.4 (6)
C18—C17—C22—C21	1.3 (11)	C18A—C17A—C22A—C21A	-0.5 (11)
O16—C17—C22—C23	-1.5 (10)	O16A—C17A—C22A—C23A	-3.3 (10)
C18—C17—C22—C23	179.2 (7)	C18A—C17A—C22A—C23A	176.7 (7)
C20—C21—C22—C17	-0.6 (11)	C20A—C21A—C22A—C17A	0.1 (11)
C20—C21—C22—C23	-178.6 (7)	C20A—C21A—C22A—C23A	-177.2 (7)
C17—C22—C23—N28	-67.2 (9)	C17A—C22A—C23A—N28A	-64.1 (9)
C21—C22—C23—N28	110.7 (8)	C21A—C22A—C23A—N28A	113.1 (8)
C17—C22—C23—C24	62.8 (9)	C17A—C22A—C23A—C24A	64.1 (10)
C21—C22—C23—C24	-119.3 (7)	C21A—C22A—C23A—C24A	-118.7 (8)
N28—C23—C24—C29	-178.6 (6)	N28A—C23A—C24A—C29A	176.0 (6)
C22—C23—C24—C29	51.4 (9)	C22A—C23A—C24A—C29A	46.7 (9)
N28—C23—C24—C25	-52.1 (8)	N28A—C23A—C24A—C25A	-60.0 (8)
C22—C23—C24—C25	177.9 (6)	C22A—C23A—C24A—C25A	170.7 (6)
C29—C24—C25—O25	-3.2 (10)	C29A—C24A—C25A—O25A	-1.1 (10)
C23—C24—C25—O25	-129.2 (8)	C23A—C24A—C25A—O25A	-127.1 (7)
C29—C24—C25—C26	176.4 (7)	C29A—C24A—C25A—C26A	177.8 (6)
C23—C24—C25—C26	50.5 (8)	C23A—C24A—C25A—C26A	51.8 (8)
O25—C25—C26—C35	0.4 (11)	O25A—C25A—C26A—C35A	7.9 (10)
C24—C25—C26—C35	-179.3 (7)	C24A—C25A—C26A—C35A	-170.9 (6)
O25—C25—C26—C1	126.6 (8)	O25A—C25A—C26A—C1A	133.0 (7)
C24—C25—C26—C1	-53.0 (9)	C24A—C25A—C26A—C1A	-45.9 (9)
N28—C1—C26—C35	-176.0 (6)	N28A—C1A—C26A—C35A	173.9 (6)
C2—C1—C26—C35	-46.5 (10)	C2A—C1A—C26A—C35A	-56.6 (8)
N28—C1—C26—C25	57.7 (8)	N28A—C1A—C26A—C25A	47.6 (8)
C2—C1—C26—C25	-172.8 (7)	C2A—C1A—C26A—C25A	177.0 (6)
C13—C14—N27—C10	1.2 (11)	C11A—C10A—N27A—C14A	-0.9 (11)
C15—C14—N27—C10	177.6 (7)	C9A—C10A—N27A—C14A	-177.4 (7)
C11—C10—N27—C14	-1.1 (11)	C13A—C14A—N27A—C10A	2.1 (11)
C9—C10—N27—C14	-179.6 (7)	C15A—C14A—N27A—C10A	179.9 (7)
C2—C1—N28—C23	167.0 (6)	C2A—C1A—N28A—C23A	173.0 (6)

C26—C1—N28—C23	-62.9 (8)	C26A—C1A—N28A—C23A	-58.9 (8)
C22—C23—N28—C1	-169.5 (6)	C22A—C23A—N28A—C1A	-163.8 (6)
C24—C23—N28—C1	59.9 (8)	C24A—C23A—N28A—C1A	65.8 (8)
C25—C24—C29—C30	-62.2 (9)	C25A—C24A—C29A—C30A	-79.5 (9)
C23—C24—C29—C30	61.6 (9)	C23A—C24A—C29A—C30A	41.5 (10)
C25—C24—C29—C34	117.6 (8)	C25A—C24A—C29A—C34A	98.4 (8)
C23—C24—C29—C34	-118.6 (8)	C23A—C24A—C29A—C34A	-140.6 (7)
C34—C29—C30—C31	1.0 (12)	C34A—C29A—C30A—C31A	0.0 (12)
C24—C29—C30—C31	-179.1 (8)	C24A—C29A—C30A—C31A	178.0 (7)
C29—C30—C31—C32	-0.4 (13)	C29A—C30A—C31A—C32A	0.9 (13)
C30—C31—C32—C33	0.2 (14)	C30A—C31A—C32A—C33A	-0.9 (13)
C31—C32—C33—C34	-0.5 (14)	C31A—C32A—C33A—C34A	0.1 (13)
C32—C33—C34—C29	1.1 (13)	C32A—C33A—C34A—C29A	0.8 (13)
C30—C29—C34—C33	-1.4 (12)	C30A—C29A—C34A—C33A	-0.9 (12)
C24—C29—C34—C33	178.8 (7)	C24A—C29A—C34A—C33A	-178.9 (7)
C25—C26—C35—C40	72.9 (9)	C25A—C26A—C35A—C40A	62.4 (9)
C1—C26—C35—C40	-49.9 (10)	C1A—C26A—C35A—C40A	-61.7 (9)
C25—C26—C35—C36	-109.5 (8)	C25A—C26A—C35A—C36A	-119.3 (8)
C1—C26—C35—C36	127.7 (8)	C1A—C26A—C35A—C36A	116.7 (8)
C40—C35—C36—C37	1.6 (12)	C40A—C35A—C36A—C37A	2.4 (11)
C26—C35—C36—C37	-176.1 (7)	C26A—C35A—C36A—C37A	-176.0 (7)
C35—C36—C37—C38	-0.9 (13)	C35A—C36A—C37A—C38A	-1.7 (12)
C36—C37—C38—C39	-0.4 (14)	C36A—C37A—C38A—C39A	0.2 (13)
C37—C38—C39—C40	0.8 (13)	C37A—C38A—C39A—C40A	0.6 (13)
C36—C35—C40—C39	-1.2 (12)	C36A—C35A—C40A—C39A	-1.6 (11)
C26—C35—C40—C39	176.5 (7)	C26A—C35A—C40A—C39A	176.8 (7)
C38—C39—C40—C35	0.0 (13)	C38A—C39A—C40A—C35A	0.1 (12)

VI. Hình ảnh về cấu tạo phân tử azacrown ether **23** thu được từ dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể



Cấu tạo phân tử **23** • H<sub>2</sub>O • CH<sub>3</sub>OH trong dạng bị solvat hóa



Mạng tinh thể phân tử **23** • H<sub>2</sub>O • CH<sub>3</sub>OH với các liên kết Hydro

Bảng phụ lục 6.1. Độ dài liên kết [Å] và góc liên kết [°] của hợp chất **23**.

***Độ dài liên kết***

C(1)-N(36)	1.4806(12)	C(22)-C(23)	1.4141(14)
C(1)-C(2)	1.5153(13)	C(23)-C(24)	1.3683(15)
C(1)-C(35)	1.5267(13)	C(23)-H(23)	0.9500
C(1)-H(1)	1.0000	C(24)-C(25)	1.4143(15)
C(2)-C(11)	1.3813(15)	C(24)-H(24)	0.9500
C(2)-C(3)	1.4326(15)	C(25)-C(26)	1.4215(15)
C(3)-C(4)	1.4225(17)	C(25)-C(30)	1.4292(14)
C(3)-C(8)	1.4309(14)	C(26)-C(27)	1.3704(16)
C(4)-C(5)	1.3692(16)	C(26)-H(26)	0.9500
C(4)-H(4)	0.9500	C(27)-C(28)	1.4115(16)
C(5)-C(6)	1.4088(18)	C(27)-H(27)	0.9500
C(5)-H(5)	0.9500	C(28)-C(29)	1.3757(15)
C(6)-C(7)	1.361(2)	C(28)-H(28)	0.9500
C(6)-H(6)	0.9500	C(29)-C(30)	1.4261(14)
C(7)-C(8)	1.4233(17)	C(29)-H(29)	0.9500
C(7)-H(7)	0.9500	C(30)-C(31)	1.4320(14)
C(8)-C(9)	1.4129(18)	C(31)-C(32)	1.5255(13)
C(9)-C(10)	1.3623(18)	C(32)-N(36)	1.4839(12)
C(9)-H(9)	0.9500	C(32)-C(33)	1.5335(13)
C(10)-C(11)	1.4221(15)	C(32)-H(32)	1.0000
C(10)-H(10)	0.9500	C(33)-C(34)	1.3699(14)
C(11)-O(12)	1.3677(14)	C(33)-C(37)	1.4509(14)
O(12)-C(13)	1.4422(14)	C(34)-N(34)	1.3483(13)
C(13)-C(14)	1.4947(18)	C(34)-C(35)	1.5056(14)
C(13)-H(13A)	0.9900	N(34)-H(34A)	0.884(15)
C(13)-H(13B)	0.9900	N(34)-H(34B)	0.890(15)
C(14)-O(15)	1.4337(15)	C(35)-H(35A)	0.9900
C(14)-H(14A)	0.9900	C(35)-H(35B)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900	N(36)-H(36)	0.898(13)
O(15)-C(16)	1.4266(16)	C(37)-O(37)	1.2294(12)
C(16)-C(17)	1.5036(19)	C(37)-O(38)	1.3526(12)
C(16)-H(16A)	0.9900	O(38)-C(38)	1.4471(12)
C(16)-H(16B)	0.9900	C(38)-C(39)	1.5039(15)
C(17)-O(18)	1.4217(15)	C(38)-H(38A)	0.9900
C(17)-H(17A)	0.9900	C(38)-H(38B)	0.9900
C(17)-H(17B)	0.9900	C(39)-H(39A)	0.9800
O(18)-C(19)	1.4154(14)	C(39)-H(39B)	0.9800
C(19)-C(20)	1.5008(16)	C(39)-H(39C)	0.9800
C(19)-H(19A)	0.9900	O(39)-H(39D)	0.95(2)
C(19)-H(19B)	0.9900	O(39)-H(39E)	0.89(2)
C(20)-O(21)	1.4340(12)	O(40)-C(40)	1.4209(14)
C(20)-H(20A)	0.9900	O(40)-H(40)	0.858(18)
C(20)-H(20B)	0.9900		
O(21)-C(22)	1.3728(12)		
C(22)-C(31)	1.3880(14)		

C(40)-H(40A)	0.9800	C(40)-H(40C)	0.9800
C(40)-H(40B)	0.9800		

***Góc liên kết***

N(36)-C(1)-C(2)	114.09(8)	C(13)-C(14)-H(14A)	110.2
N(36)-C(1)-C(35)	110.22(8)	O(15)-C(14)-H(14B)	110.2
C(2)-C(1)-C(35)	112.75(8)	C(13)-C(14)-H(14B)	110.2
N(36)-C(1)-H(1)	106.4	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.5
C(2)-C(1)-H(1)	106.4	C(16)-O(15)-C(14)	114.09(9)
C(35)-C(1)-H(1)	106.4	O(15)-C(16)-C(17)	112.71(10)
C(11)-C(2)-C(3)	119.00(9)	O(15)-C(16)-H(16A)	109.0
C(11)-C(2)-C(1)	121.15(9)	C(17)-C(16)-H(16A)	109.0
C(3)-C(2)-C(1)	119.82(9)	O(15)-C(16)-H(16B)	109.0
C(4)-C(3)-C(8)	117.22(10)	C(27)-C(26)-C(25)	121.19(10)
C(4)-C(3)-C(2)	123.22(9)	C(27)-C(26)-H(26)	119.4
C(8)-C(3)-C(2)	119.53(10)	C(25)-C(26)-H(26)	119.4
C(5)-C(4)-C(3)	121.71(11)	C(26)-C(27)-C(28)	119.21(10)
C(5)-C(4)-H(4)	119.1	C(26)-C(27)-H(27)	120.4
C(3)-C(4)-H(4)	119.1	C(28)-C(27)-H(27)	120.4
C(4)-C(5)-C(6)	120.44(12)	C(29)-C(28)-C(27)	121.09(10)
C(4)-C(5)-H(5)	119.8	C(29)-C(28)-H(28)	119.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.8	C(27)-C(28)-H(28)	119.5
C(7)-C(6)-C(5)	119.93(11)	C(28)-C(29)-C(30)	121.36(10)
C(7)-C(6)-H(6)	120.0	C(28)-C(29)-H(29)	119.3
C(5)-C(6)-H(6)	120.0	C(30)-C(29)-H(29)	119.3
C(6)-C(7)-C(8)	121.11(11)	C(29)-C(30)-C(25)	117.13(9)
C(6)-C(7)-H(7)	119.4	C(29)-C(30)-C(31)	123.43(9)
C(8)-C(7)-H(7)	119.4	C(25)-C(30)-C(31)	119.45(9)
C(9)-C(8)-C(7)	121.78(11)	C(22)-C(31)-C(30)	118.41(9)
C(9)-C(8)-C(3)	118.83(10)	C(22)-C(31)-C(32)	120.57(9)
C(7)-C(8)-C(3)	119.39(11)	C(30)-C(31)-C(32)	121.01(8)
C(10)-C(9)-C(8)	121.22(10)	N(36)-C(32)-C(31)	109.52(8)
C(10)-C(9)-H(9)	119.4	N(36)-C(32)-C(33)	113.39(8)
C(8)-C(9)-H(9)	119.4	C(31)-C(32)-C(33)	113.40(8)
C(9)-C(10)-C(11)	120.20(11)	N(36)-C(32)-H(32)	106.7
C(9)-C(10)-H(10)	119.9	C(31)-C(32)-H(32)	106.7
C(11)-C(10)-H(10)	119.9	C(33)-C(32)-H(32)	106.7
O(12)-C(11)-C(2)	116.43(9)	C(34)-C(33)-C(37)	119.49(9)
O(12)-C(11)-C(10)	122.53(10)	C(34)-C(33)-C(32)	121.60(9)
C(2)-C(11)-C(10)	121.02(10)	C(37)-C(33)-C(32)	118.55(8)
C(11)-O(12)-C(13)	118.28(9)	N(34)-C(34)-C(33)	124.14(9)
O(12)-C(13)-C(14)	108.05(10)	N(34)-C(34)-C(35)	114.73(9)
O(12)-C(13)-H(13A)	110.1	C(33)-C(34)-C(35)	121.09(9)
C(14)-C(13)-H(13A)	110.1	C(34)-N(34)-H(34A)	116.4(9)
O(12)-C(13)-H(13B)	110.1	C(34)-N(34)-H(34B)	118.5(9)
C(14)-C(13)-H(13B)	110.1	H(34A)-N(34)-H(34B)	123.0(13)
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.4	C(17)-C(16)-H(16B)	109.0
O(15)-C(14)-C(13)	107.41(10)		
O(15)-C(14)-H(14A)	110.2		

H(16A)-C(16)-H(16B)	107.8	C(34)-C(35)-C(1)	109.74(8)
O(18)-C(17)-C(16)	108.58(10)	C(34)-C(35)-H(35A)	109.7
O(18)-C(17)-H(17A)	110.0	C(1)-C(35)-H(35A)	109.7
C(16)-C(17)-H(17A)	110.0	C(34)-C(35)-H(35B)	109.7
O(18)-C(17)-H(17B)	110.0	C(1)-C(35)-H(35B)	109.7
C(16)-C(17)-H(17B)	110.0	H(35A)-C(35)-H(35B)	108.2
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.4	C(1)-N(36)-C(32)	108.30(7)
C(19)-O(18)-C(17)	112.74(9)	C(1)-N(36)-H(36)	108.4(8)
O(18)-C(19)-C(20)	108.23(9)	C(32)-N(36)-H(36)	108.3(8)
O(18)-C(19)-H(19A)	110.1	O(37)-C(37)-O(38)	121.75(9)
C(20)-C(19)-H(19A)	110.1	O(37)-C(37)-C(33)	126.84(9)
O(18)-C(19)-H(19B)	110.1	O(38)-C(37)-C(33)	111.35(8)
C(20)-C(19)-H(19B)	110.1	C(37)-O(38)-C(38)	117.49(8)
H(19A)-C(19)-H(19B)	108.4	O(38)-C(38)-C(39)	106.39(8)
O(21)-C(20)-C(19)	107.29(9)	O(38)-C(38)-H(38A)	110.4
O(21)-C(20)-H(20A)	110.3	C(39)-C(38)-H(38A)	110.4
C(19)-C(20)-H(20A)	110.3	O(38)-C(38)-H(38B)	110.4
O(21)-C(20)-H(20B)	110.3	C(39)-C(38)-H(38B)	110.4
C(19)-C(20)-H(20B)	110.3	H(38A)-C(38)-H(38B)	108.6
H(20A)-C(20)-H(20B)	108.5	C(38)-C(39)-H(39A)	109.5
C(22)-O(21)-C(20)	118.57(8)	C(38)-C(39)-H(39B)	109.5
O(21)-C(22)-C(31)	116.31(9)	H(39A)-C(39)-H(39B)	109.5
O(21)-C(22)-C(23)	121.62(9)	C(38)-C(39)-H(39C)	109.5
C(31)-C(22)-C(23)	122.06(9)	H(39A)-C(39)-H(39C)	109.5
C(24)-C(23)-C(22)	119.67(9)	H(39B)-C(39)-H(39C)	109.5
C(24)-C(23)-H(23)	120.2	H(39D)-O(39)-H(39E)	101.1(16)
C(22)-C(23)-H(23)	120.2	C(40)-O(40)-H(40)	108.5(11)
C(23)-C(24)-C(25)	120.94(10)	O(40)-C(40)-H(40A)	109.5
C(23)-C(24)-H(24)	119.5	O(40)-C(40)-H(40B)	109.5
C(25)-C(24)-H(24)	119.5	H(40A)-C(40)-H(40B)	109.5
C(24)-C(25)-C(26)	120.55(10)	O(40)-C(40)-H(40C)	109.5
C(24)-C(25)-C(30)	119.43(9)	H(40A)-C(40)-H(40C)	109.5
C(26)-C(25)-C(30)	120.01(10)	H(40B)-C(40)-H(40C)	109.5

Bảng phụ lục 6.2. Góc nhị diện hợp chất 23a

N(36)-C(1)-C(2)-C(11)	54.08(12)	C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	179.69(10)
C(35)-C(1)-C(2)-C(11)	-72.65(12)	C(30)-C(25)-C(26)-C(27)	0.07(16)
N(36)-C(1)-C(2)-C(3)	-128.12(9)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	0.34(16)
C(35)-C(1)-C(2)-C(3)	105.15(10)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-0.62(16)
C(11)-C(2)-C(3)-C(4)	172.57(10)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.48(16)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-5.28(15)	C(28)-C(29)-C(30)-C(25)	-0.07(14)
C(11)-C(2)-C(3)-C(8)	-5.44(14)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	179.99(9)
C(1)-C(2)-C(3)-C(8)	176.71(9)	C(24)-C(25)-C(30)-C(29)	-179.83(9)
C(8)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.36(16)	C(26)-C(25)-C(30)-C(29)	-0.20(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	178.59(10)	C(24)-C(25)-C(30)-C(31)	0.11(14)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.52(18)	C(26)-C(25)-C(30)-C(31)	179.74(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	2.94(19)	O(21)-C(22)-C(31)-C(30)	-175.92(8)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.30(18)	C(23)-C(22)-C(31)-C(30)	2.58(14)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	177.09(11)	O(21)-C(22)-C(31)-C(32)	5.26(13)
C(6)-C(7)-C(8)-C(3)	-2.67(17)	C(23)-C(22)-C(31)-C(32)	-176.24(9)
C(4)-C(3)-C(8)-C(9)	-174.88(10)	C(29)-C(30)-C(31)-C(22)	177.99(9)
C(2)-C(3)-C(8)-C(9)	3.24(15)	C(25)-C(30)-C(31)-C(22)	-1.95(13)
C(4)-C(3)-C(8)-C(7)	4.89(15)	C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	-3.20(14)
C(2)-C(3)-C(8)-C(7)	-176.99(9)	C(25)-C(30)-C(31)-C(32)	176.86(8)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-179.32(10)	C(22)-C(31)-C(32)-N(36)	-78.31(11)
C(3)-C(8)-C(9)-C(10)	0.44(16)	C(30)-C(31)-C(32)-N(36)	102.90(10)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-1.93(17)	C(22)-C(31)-C(32)-C(33)	49.45(12)
C(3)-C(2)-C(11)-O(12)	-177.27(9)	C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-129.34(9)
C(1)-C(2)-C(11)-O(12)	0.55(14)	N(36)-C(32)-C(33)-C(34)	-6.56(13)
C(3)-C(2)-C(11)-C(10)	4.03(15)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	-132.28(10)
C(1)-C(2)-C(11)-C(10)	-178.14(9)	N(36)-C(32)-C(33)-C(37)	-179.58(8)
C(9)-C(10)-C(11)-O(12)	-178.98(10)	C(31)-C(32)-C(33)-C(37)	54.69(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(2)	-0.37(16)	C(37)-C(33)-C(34)-N(34)	-12.65(15)
C(2)-C(11)-O(12)-C(13)	156.87(10)	C(32)-C(33)-C(34)-N(34)	174.40(9)
C(10)-C(11)-O(12)-C(13)	-24.46(15)	C(37)-C(33)-C(34)-C(35)	165.13(9)
C(11)-O(12)-C(13)-C(14)	-143.17(10)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-7.83(14)
O(12)-C(13)-C(14)-O(15)	71.26(12)	N(34)-C(34)-C(35)-C(1)	162.38(8)
C(13)-C(14)-O(15)-C(16)	175.63(10)	C(33)-C(34)-C(35)-C(1)	-15.59(13)
C(14)-O(15)-C(16)-C(17)	93.97(13)	N(36)-C(1)-C(35)-C(34)	54.26(11)
O(15)-C(16)-C(17)-O(18)	-64.42(13)	C(2)-C(1)-C(35)-C(34)	-176.97(8)
C(16)-C(17)-O(18)-C(19)	-178.60(9)	C(2)-C(1)-N(36)-C(32)	162.56(8)
C(17)-O(18)-C(19)-C(20)	-166.22(9)	C(35)-C(1)-N(36)-C(32)	-69.41(10)
O(18)-C(19)-C(20)-O(21)	69.77(11)	C(31)-C(32)-N(36)-C(1)	171.53(8)
C(19)-C(20)-O(21)-C(22)	160.24(9)	C(33)-C(32)-N(36)-C(1)	43.76(10)
C(20)-O(21)-C(22)-C(31)	-160.95(9)	C(34)-C(33)-C(37)-O(37)	17.76(15)
C(20)-O(21)-C(22)-C(23)	20.54(13)	C(32)-C(33)-C(37)-O(37)	-169.06(9)
O(21)-C(22)-C(23)-C(24)	177.12(9)	C(34)-C(33)-C(37)-O(38)	-159.55(9)
C(31)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.30(15)	C(32)-C(33)-C(37)-O(38)	13.62(12)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.65(15)	O(37)-C(37)-O(38)-C(38)	-1.46(14)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-178.42(10)	C(33)-C(37)-O(38)-C(38)	176.02(8)
C(23)-C(24)-C(25)-C(30)	1.21(15)	C(37)-O(38)-C(38)-C(39)	165.06(9)

