

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

Phạm Thị Thanh Tâm

NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN
PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN
TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWN ETHER MỚI
VÀ THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2024

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

Phạm Thị Thanh Tâm

NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN
PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN
TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWN ETHER MỚI
VÀ THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440112.02

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- PGS.TS. Lê Tuấn Anh
- PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân

Hà Nội - 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xác nhận rằng đây là công trình nghiên cứu do tôi và các cộng sự thực hiện. Các kết quả nghiên cứu trong công trình này là mới, không trùng lặp và chưa từng xuất hiện trong các tài liệu đã công bố trước đây.

Hà Nội, Ngày tháng năm 2024

Tác giả luận án

Phạm Thị Thanh Tâm

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 chân thành bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các thầy cô hướng dẫn của tôi là PGS.TS. Lê Tuấn Anh và PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân. Trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thiện luận án, dù gặp nhiều khó khăn và thử thách, nhưng nhờ sự chỉ dẫn tận tình và hỗ trợ của thầy cô, tôi đã có thể vượt qua và hoàn thành công trình này. Thầy cô không chỉ chia sẻ những kinh nghiệm quý giá mà còn tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất để tôi có thể hoàn thành luận án.

Tôi cũng muốn gửi lời tri ân đến các thầy cô trong Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, đã trang bị cho tôi nền tảng kiến thức cần thiết trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu. Đặc biệt, tôi xin được cảm ơn TS. Đào Thị Nhung, Ths. Nguyễn Tiến Đạt đã hỗ trợ tôi rất nhiều trong việc thực hiện nghiên cứu này. Cũng xin được gửi lời tri ân tới các cộng sự của tôi là TS. Nguyễn Mạnh Linh, Ths. Đỗ Thảo Thuyến và các cộng sự khác tại Phòng tổng hợp Hữu cơ 2 – Khoa Hóa học – Trường ĐH KHTN – ĐHQGHN đã đồng hành, giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn sâu sắc tới BGH trường ĐH Y – Dược, ĐH Thái Nguyên, Ban chủ nhiệm Khoa Dược và các đồng nghiệp tại Bộ môn Bào chế - Công nghiệp Dược đã luôn giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, tôi xin chân thành cảm ơn bố mẹ, gia đình, cùng những người bạn thân thiết, các bạn học viên và sinh viên, những người đã luôn đồng hành, hỗ trợ và chia sẻ với tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Nghiên cứu sinh

Phạm Thị Thanh Tâm

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	2
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	7
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	9
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ	12
MỞ ĐẦU	17
1. Lý do lựa chọn đề tài	17
2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài.....	18
3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu	18
4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài nghiên cứu.....	19
CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN	20
1.1. KHÁI NIỆM CHUNG	20
1.1.1. Crown ether	20
1.1.2. Azacrown ether	23
1.1.3. Thiocrown ether.....	24
1.1.4. Khái niệm về phản ứng tổng hợp đa tác nhân.....	26
1.1.5. Phản ứng tổng hợp đa tác nhân Hantsch	27
1.1.6. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kristchenko	30
1.2. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA CÁC HỢP CHẤT AZACROWN ETHER VÀ THIACROWN ETHER	32
1.2.1. Ứng dụng dựa trên khả năng tạo phức của các hợp chất azacrown ether và thiacrown ether với ion kim loại.....	32
1.2.2. Ứng dụng của các hợp chất azacrown ether và thiacrown ether trong nghiên cứu phát triển thuốc mới.....	42
1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC <i>IN VITRO</i> DÙNG TRONG LUẬN ÁN	47
1.3.1. Phương pháp đánh giá hoạt tính diệt tế bào ung thư.....	47
1.3.2. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase.....	49
1.4. PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC ẢO TRONG NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC (<i>IN SILICO</i>)	51

1.4.1. Đặc điểm và vai trò của phương pháp sàng lọc ảo (<i>in silico</i>) trong nghiên cứu hoạt tính sinh học	51
1.4.2. Molecular docking nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào.....	54
1.4.3. Molecular docking trong nghiên cứu hoạt tính hạ đường huyết	56
1.4.4. Quy trình docking	57
CHƯƠNG 2 – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM	58
2.1. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT PODAND – TIỀN CHẤT CHO CÁC PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ	58
2.1.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3)	60
2.1.2. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6)	61
2.1.3. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8).....	61
2.1.4. Tổng hợp podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (10).....	62
2.1.5. Tổng hợp podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12)	63
2.1.6. Tổng hợp podand <i>N, N</i> -tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (14) .	64
2.1.7. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (16).....	64
2.1.8. Tổng hợp podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20).....	65
2.2. TỔNG HỢP CÁC THIAAZACROWN ETHER MỚI TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN HANTZSCH	66
2.2.1. Tổng hợp dithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6).....	66
2.2.2. Tổng hợp trithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8)	77
2.2.3. Tổng hợp dithiaazacrown ether 38 từ podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (10).....	78
2.2.4. Tổng hợp diazacrown ether từ podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12).....	79
2.2.5. Tổng hợp diazacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (16)	80
2.3. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWN ETHER DỰA TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN PETRENKO-KRITSCHENKO	86

2.3.1. Tổng hợp diazaacrown ether từ podand <i>N,N</i> -tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphtoxy)-3-azapentane (14)	86
2.3.2. Tổng hợp azacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20)	89
2.4. KHẢO SÁT HOẠT TÍNH SINH HỌC CÁC HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC	94
2.4.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư	94
2.4.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase	97
2.4.3. Khảo sát hoạt tính sinh học của hoạt chất tổng hợp được bằng phương pháp sàng lọc ảo <i>in silico</i>	98
CHƯƠNG 3- KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	99
3.1. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT PODAND CHỨA NHÓM CARBONYL	100
3.1.1. Tổng hợp các podand chứa nhóm chức arylketone 3, 6, 8 và 10.....	100
3.1.2. Tổng hợp podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane 12 và podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphtoxy)-3-azapentane (14).....	103
3.1.3. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (16, 20).....	106
3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT THIAAZACROWN ETHER TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN HANTZSCH	110
3.2.1. Tổng hợp dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng γ -arylpyridine	110
3.2.2. Tổng hợp trithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphensulfanyl)-3-thiapentane (8)	120
3.2.3. Tổng hợp dithiaaza-17-crown-5 ether chứa dị vòng γ -arylpyridine (38)	122
3.2.4. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether từ podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12)	123
3.2.5. Tổng hợp diazacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine (16)	125
3.2.6. Đề xuất cơ chế phản ứng tạo thành các sản phẩm phản ứng Hantzsch. Error! Bookmark not defined.	

3.3. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWNOPHANE TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN PETRENKO – KRITSCHENKO	130
3.3.1. Tổng hợp các dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (50) từ podand 14	130
3.3.2. Tổng hợp azacrownophan từ podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20)	136
3.3.3. Đề xuất cơ chế phản ứng hình thành sản phẩm 55 - 59	Error! Bookmark not defined.
3.4. THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC CÁC HOẠT CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC	140
3.4.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư	140
3.4.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của một số dẫn xuất azacrownophane chứa nhân piperidone	144
3.4.3. Khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking)	145
KẾT LUẬN	155
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	157
TÀI LIỆU THAM KHẢO	159

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Ý nghĩa chữ viết tắt
¹³ C-NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13
¹ H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
A594	Human lung carcinoma: Ung thư tế bào biểu mô phổi
AcOH	Acid Acetic
ADMET	Các tham số dược động học: A (Absorption): sự hấp thu, D (Distribution): sự thải trừ, M (Metabolism): sự chuyển hoá, E (Excretion): sự thải trừ, T (Toxicity): độc tính lên cơ thể
ADN	Acid Deoxyribonucleic
ARN	Acid Ribonucleic
d	doublet
dd	double doublet
DMF	Dimethyl formamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
dt	doublet triplet
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor: Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì
ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectroscopy: Phổ khối ion hóa phun điện
Et ₂ O	Diethylether
Et ₃ N	Triethylamine
EtOAc	Ethylacetate
EtOH	Ethanol
FDA	Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa kỳ
FL	Human cervix carcinoma: Ung thư tử cung

HepG2	Human Hepatocellular carcinoma: Dòng tế bào ung thư gan
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry: Phổ khối sắc ký lỏng hiệu năng cao
HRMS	High resolution Mass Spectroscopy: Phổ khối lượng phân giải cao
IC ₅₀	The half maximal inhibitory concentration: Nồng độ tác dụng ức chế 50% sự tăng sinh dòng tế bào thử nghiệm
IR	Infrared Spectroscopy: Phổ hồng ngoại
LCMS	Liquid chromatography–mass spectrometry: Sắc ký lỏng khối phổ
Lu	Human lung cancer: Dòng tế bào ung thư phổi
m	multiplet
MCF-7	Human breast adenocarcinoma: Ung thư biểu mô vú
MeCN	Methyl Cyanide hay còn gọi là Acetonitrile
MeOH	Methanol
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu
MS	Mass Spectrometry: Phổ khối lượng
MW	Vi sóng
NCI	National Cancer Institute: Viện Ung thư Quốc gia
NH ₄ OAc	Ammonium Acetate
PPh ₃	Triphenyl phosphine
<i>p</i> -TsOH	Acid <i>p</i> -Toluen Sunfonic
q	quartet
RD	Rhabdomyosarcoma: Ung thư cơ vân tim
Reflux	Hồi lưu
rt	Nhiệt độ phòng
s	singlet
t	triplet
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
td	triplet doublet
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography: Sắc ký lớp mỏng
VAST	Vietnam Academy of Science and Technology: Viện Khoa học và

	Công nghệ Việt Nam
--	--------------------

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất 33	72
Bảng 2.2. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất 34	74
Bảng 2.3. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất 36	77
Bảng 2.4. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất 50	88
Bảng 3.1. Kết quả tổng hợp các tiền chất podand (3, 6, 8, 10)	100
Bảng 3.2. Kết quả tổng hợp 2 tiền chất podand (12, 14)	104
Bảng 3.3. Độ dịch chuyển hóa học proton các nhóm methylene của các podand	109
Bảng 3.4. Kết quả tổng hợp các γ -arylpiperidino-dithiaazacrown ether (29-36)	111
Bảng 3.5. Dữ liệu phổ MS của các hợp chất (29-36)	112
Bảng 3.6. Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hợp chất (29-36)	113
Bảng 3.7. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất γ -arylpiperidinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (43-48)	126
Bảng 3.8. Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hợp chất (43-48)	128
Bảng 3.9. Liên kết hydro của hợp chất 50 [\AA và $^\circ$]	133
Bảng 3.10. Liên kết hydro của hợp chất 55 [\AA và $^\circ$]	138
Bảng 3.11. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của podand (6, 8)	140
Bảng 3.12. Kết quả khảo sát IC_{50} của các hợp chất podand (6, 8)	141
Bảng 3.13. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư của các hợp chất tổng hợp được	141
Bảng 3. 14. Kết quả IC_{50} test	143
Bảng 3.15. Hoạt tính ức chế α – glucosidase của các hợp chất (55-59)	144
Bảng 3.16. Ái lực liên kết và giá trị RMSD của hợp chất 34 , Erlotinib	146
Bảng 3.17. Năng lượng liên kết và tương tác của các hợp chất (55-59) tại các vùng hoạt động	151
Bảng 3.18. Tính chất lý hóa và một số đặc trưng giống thuốc của các hợp chất (55-59)	153

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Khả năng tạo phức của crown ether với kim loại kiềm	22
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp thiacycrown ether 21	24
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp thiacycrown ether	25
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp thiabenzocrown ether theo Tschneider	25
Sơ đồ 1.5. Phản ứng đa tác nhân Hantzsch tổng hợp dihydropyridine (1881)	27
Sơ đồ 1.6. Phản ứng Hantzsch (3CR) tổng hợp hoạt chất nifedipine	27
Sơ đồ 1.7. Phản ứng đa tác nhân Hantzsch tổng hợp pyrrole (1890)	27
Sơ đồ 1.8. Phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-dihydropyridine	29
Sơ đồ 1.9. Cơ chế phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-dihydropyridine	29
Sơ đồ 1.10. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kristchenko	30
Sơ đồ 1.11. Cơ chế phản ứng Petrenko – Kritischenko trong môi trường acid	31
Sơ đồ 1.12. Phản ứng tổng hợp thuốc nhuộm azacycrown ether	38
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp vật liệu trao đổi ion 64a, b và 65	39
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophanes 81 bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch	45
Sơ đồ 1.15. Tổng hợp dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazono)aza-14-crown-4-ether ...	45
Sơ đồ 2.1. Tổng hợp các tiền chất thiopodand chứa hai nhóm ketone	59
Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các tiền chất azapodand chứa hai nhóm ketone	60
Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các tiền chất podand chứa dị vòng pyridine hoặc benzen	60
Sơ đồ 2.4. Tổng hợp 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene (18)	66
Sơ đồ 2.5. Tổng hợp các dẫn xuất dithiaazacycrown ether (29-36)	67
Sơ đồ 2.6. Tổng hợp [γ -(2-methoxyphenyl)pyridino]dibenzoazatrithia-14-crown-4 (37)	77
Sơ đồ 2.7. Tổng hợp 2 ⁴ -(naphthalen-2-yl)-7,10-dioxa-4,13-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclotridecaphane (38)	78
Sơ đồ 2.8. Tổng hợp 2 ⁴ -(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxa-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (40)	79

Sơ đồ 2.9. Phản ứng tổng hợp diazacrown ether (43-48) từ podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine (16).....	81
Sơ đồ 2.10. Tổng hợp 1 ⁵ -tosyl-30,32-diphenyl-12,18-dioxa-15,33-diazahexacyclo-[27.3.1.0 ^{2,11} .0 ^{3,8} .0 ^{19,28} .0 ^{22,27}]-tritriconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-31-one (50)	86
Sơ đồ 2.11. Tổng hợp các azacrown ether (55-59)	89
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3).....	100
Sơ đồ 3.2. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6).....	101
Sơ đồ 3.3. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8).....	101
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (hoặc 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (10)).....	101
Sơ đồ 3.5. Tổng hợp podand <i>N</i> -tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12)	104
Sơ đồ 3.6. Tổng hợp podand <i>N,N</i> -tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-	104
Sơ đồ 3.7. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (16) ..	107
Sơ đồ 3.8. Tổng hợp podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20).....	108
Sơ đồ 3.9. Cơ chế đề xuất sự tạo thành sản phẩm phản ứng Hantzsch.....	Error!
Bookmark not defined.	
Sơ đồ 3.10. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone 48	131
Sơ đồ 3.11. Cơ chế đề xuất cho sự hình thành sản phẩm 55 - 59	Error!
Bookmark not defined.	

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ

Hình 1.1. Cấu trúc các crown ether tetramer, pentamer và hexamer.....	20
Hình 1.2. Các vòng crown ether chứa các dị nguyên tử khác nhau.....	21
Hình 1.3. Podand.....	22
Hình 1.4. Cấu trúc của cryptand và lariat ether	23
Hình 1.5. Một số dược chất là dẫn xuất 1,4-dihydropyridine.....	28
Hình 1.6. Một số dược chất là dẫn xuất pyrole.....	28
Hình 1.7. Một số dẫn xuất piperidone có hoạt tính được tổng hợp bằng phản ứng Petrenko-Kritschenko.....	32
Hình 1.8. Cấu trúc của các azacrown ether 44, 45, 46	32
Hình 1.9. Cấu trúc của azacrown ether với Ag (I).....	34
Hình 1.10. Cấu trúc của cholestanyl	35
Hình 1.11. Cấu trúc của PCE	35
Hình 1.12. Cấu trúc các crown ether 50, 51, 52	35
Hình 1.13. Hợp chất đại dị vòng chứa $\text{Cu}_3(\text{OH})_2^{4+}$ 53	36
Hình 1.14. Hợp chất azacrown ether chứa dị vòng imidazole	37
Hình 1.15. Khả năng phát hiện các ion kim loại nặng của các azacrown ether 56 và 57 thông qua sự thay đổi màu sắc của hỗn hợp dung dịch.	37
Hình 1.16. Cấu trúc của các monomer thiacycrown ether 66 và 67	40
Hình 1.17. Thiacycrown ether 68-73	41
Hình 1.18. Cấu trúc của dẫn xuất của actinocin có chứa benzo-15-crown-5 và benzo-18-crown-6	43
Hình 1.19. Hoạt chất kháng sinh valinomycin và phức chất với ion K^+	44
Hình 1.20. Cấu trúc của Boc-CEHR và Arg-CEHR	44
Hình 1.21. Cấu trúc thiacycrown ether 85 và 86	46
Hình 1.22. Thiacycrown ether (87- 89)	47

Hình 1.23. Minh hoạ tương tác protein - ligand. (A) Bề mặt vùng hoạt động của protein; (B) Cấu trúc ba chiều của ligand; (C) Trạng thái liên kết bề mặt protein – ligand; (D) Cấu hình tương tác ba chiều protein - ligand	53
Hình 2.1. Các tiền chất podand với hai nhóm chức arylketone hoặc arylaldehyde..	59
Hình 2.2. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3)	60
Hình 2.3. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6)	61
Hình 2.4. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8).....	62
Hình 2. 5. Hợp chất 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (hoặc 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane) (10)	62
Hình 2.6. Tiền chất azapodand chứa hai nhóm ketone (12) tổng hợp được	63
Hình 2.7. Podand <i>N,N</i> -tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphtoxy)-3-.....	64
Hình 2.8. Podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (16).....	64
Hình 2.9. Podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20)	65
Hình 2.10. Dẫn xuất [γ -(2-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (29)	68
Hình 2.11. Dẫn xuất 2 ⁴ -(2-methoxyphenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6) pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (30)	69
Hình 2.12. Dẫn xuất 2 ⁴ -(3-nitrophenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (31)	69
Hình 2.13. Dẫn xuất [γ -(3-bromophenyl) pyridino] dibenzoazadithio.....	70
Hình 2.14. Dẫn xuất [γ -(3-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithio	71
Hình 2.15. Cấu trúc phân tử [γ -(3-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithio	71
Hình 2.16. Dẫn xuất [γ -(2 fluorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (34)	73
Hình 2.17. Cấu trúc phân tử [γ -(2-fluorophenyl)pyridino]dibenzo azadithio crownophane (34).....	73
Hình 2.18. Dẫn xuất 2 ⁴ -(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (35)	75

Hình 2.19. Dẫn xuất 2 ⁴ -(naphthalen-2-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (36)	75
Hình 2.20. Cấu trúc phân tử 2 ⁴ -(naphthalen-2-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (36)	76
Hình 2.21. Dẫn xuất 2 ⁵ -(2-methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (43)	81
Hình 2.22. Dẫn xuất 2 ⁵ -(3-nitrophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}] octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (44) ...	82
Hình 2.23. Dẫn xuất 2 ⁵ -(3-bromophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (45)	83
Hình 2.24. Dẫn xuất 2 ⁵ -(4-methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (46)	84
Hình 2.25. Dẫn xuất 2 ⁵ -(4-methylphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (47)	85
Hình 2.26. Dẫn xuất 2 ⁵ -(2-thienyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (48)	85
Hình 2.27. Cấu tạo mạng tinh thể của phân tử hợp chất 50	88
Hình 2.28. Dẫn xuất 2 ⁵ -oxo-24,26-diphenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo [21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19, 21,28-nonaene (55)	90
Hình 2.29. Dẫn xuất 2 ⁵ -oxo-24-methyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaene (56)	91
Hình 2.30. Dẫn xuất 2 ⁵ -oxo-24-phenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28 -nonaene (57)	91
Hình 2.31. Dẫn xuất isopropyl 2 ⁵ -oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen-24-carboxylate (58)	93
Hình 2.32. Dẫn xuất isobutyl 2 ⁵ -oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1 ^{10,14} .0 ^{2,7} .0 ^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen-24-carboxylate (59)	94
Hình 3.1. Phổ MS của hợp chất (10)	102
Hình 3.2. Phổ ¹ H-NMR của podand 10	102

Hình 3.3. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 12	105
Hình 3.4. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 14	106
Hình 3.5. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất podand 16	108
Hình 3.6. Phổ $^1\text{H-NMR}$ phía vùng trường yếu của hợp chất podand 16	109
Hình 3.7. Dự kiến một số azacrown ether chứa nhân γ -arylpyridine mới được tổng hợp.....	110
Hình 3.8. Các dẫn xuất dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng arylpyridine (29-36) tổng hợp được	110
Hình 3.9. Cấu trúc phân tử hợp chất azacrown-thiaether 33	117
Hình 3.10. Cấu trúc phân tử hợp chất 34 (50% ellipsoid)	118
Hình 3.11. Cấu trúc dimer của các phân tử 34 được hình thành nhờ tương tác $\text{S}\cdots\text{S}$ giữa các phân tử	118
Hình 3.12. Mạng lưới tinh thể, cấu trúc dimer của hợp chất 34 dọc theo trục tinh thể b.....	119
Hình 3.13. Kích thước nội vòng hợp chất 34	119
Hình 3.14. Cấu trúc phân tử hợp chất 36	120
Hình 3.15. Hợp chất aza-14-crown-4 thia ether chứa dị vòng γ -(2-methoxyphenyl) pyridine (37).....	121
Hình 3.16. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 37	122
Hình 3.17. Hợp chất dithiaaza-17-crown-5 ether 38	123
Hình 3.18. Hợp chất 2^4 -(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxa-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (40).....	124
Hình 3.19. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 40	124
Hình 3.20. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 40 phía vùng trường yếu	125
Hình 3.21. Các dẫn xuất γ -arylpyridinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (43-48)	126
Hình 3.22. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 46	127
Hình 3.23. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 50	132
Hình 3.24. Phổ $^1\text{H-NMR}$ phía vùng trường yếu của hợp chất 50	132

Hình 3.25. Cấu trúc phân tử hợp chất 50	133
Hình 3.26. Cấu tạo mạng tinh thể của phân tử hợp chất 50	134
Hình 3.27. Các azacrown chứa nhóm carbonyl (55-59) tổng hợp được	136
Hình 3.28. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 55	137
Hình 3.29. Phổ ¹ H-NMR của hợp chất 55 phía vùng trường yếu	137
Hình 3.30. Cấu trúc phân tử hợp chất 55	138
Hình 3.31. Mạng tinh thể của hợp chất 55 dọc theo trục tinh thể. Liên kết hydro giữa các phân tử thông qua N-H...O được thể hiện bằng nét đứt	139
Hình 3.32. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của podand 8	141
Hình 3.33. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất azacrownether tổng hợp được bằng phản ứng Hantzsch	143
Hình 3.34. Cấu tạo và hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của hợp chất 58 và hợp chất 59	145
Hình 3.35. Sự tương tác của hợp chất Erlotinib gắn lên phân tử 1M17 (3D)	147
Hình 3.36. Sự tương tác của hợp chất Erlotinib gắn lên phân tử 1M17 (2D)	147
Hình 3.37. Sự tương tác của hợp chất 34 gắn lên phân tử 1M17 (3D)	148
Hình 3.38. Sự tương tác của hợp chất 34 gắn lên phân tử 1M17 (2D)	148
Hình 3.39. Các tham số đánh giá khả năng làm thuốc của azacrown thiaether 34	149
Hình 3.40. a) Sự tương tác của hợp chất 59 (màu xanh) gắn lên phân tử 3A4A (màu đỏ); b) Tương tác của hợp chất 59 với 3A4A tại các vị trí hoạt động (3D)	152
Hình 3.41. Sự tương tác của hợp chất 59 (a) và 58 (b) gắn lên phân tử 3A4A (2D)	152
Hình 3.42. Các tính chất lý hóa của hợp chất 58 (bên trái) và hợp chất 59 (bên phải)	153

MỞ ĐẦU

1. Lý do lựa chọn đề tài

Hóa học các hợp chất crown ether hiện đang thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu trong các lĩnh vực công nghệ hóa học, khoa học cơ bản, hóa dược, hóa môi trường, vật lý kỹ thuật,... Vòng crown ether với sự có mặt của dị tố nitơ (N) hay dị tố lưu huỳnh (S) sẽ có các khả năng đặc biệt hơn so với vòng crown ether thông thường như: tăng khả năng tạo phức, tăng độ bền với các ion kim loại, tăng tính chọn lọc, tăng khả năng kết hợp với các ion kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ và các kim loại chuyển tiếp, ... Cùng với việc nghiên cứu tổng hợp, phát triển các hợp chất azacrown ether và thiocrown ether mới, quá trình khảo sát và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất crown ether này cũng hứa hẹn nhiều kết quả hữu ích.

Gần đây, trong các nghiên cứu triển khai tại khoa Hóa học, trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, nhóm tác giả đã có những công bố khảo sát và đánh giá hoạt tính sinh học của các hoạt chất crown ether mới tổng hợp được, đặc biệt là hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư như Hep-G2, Lu-1, FL, RD, PC3, MCF-7 và hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm... Các hoạt chất crown ether này có tiềm năng phát triển thành các thuốc điều trị nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, thuốc điều trị ung thư trong phương pháp hóa trị liệu [2, 3, 4, 5, 6]... Bên cạnh đó, các hợp chất crown ether đã được sử dụng nhiều trong hóa học phối trí với vai trò phối tử trong các phức chất với các ion kim loại như Co^{3+} [7], Ti^{4+} [8], ... Tiếp tục phát triển hướng nghiên cứu tổng hợp hữu cơ thuộc phòng tổng hợp hữu cơ 2, khoa Hóa học, trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội, chúng tôi tập trung tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether và thiocrown ether mới với nhân dị vòng pyridine, piperidone trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân – tổng hợp *one-pot*, nhằm tìm kiếm những tác nhân có khả năng gây độc tế bào hoặc khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, hạ đường huyết... Chúng tôi đề xuất định hướng nghiên cứu trong khuôn khổ luận án tiến sĩ với đề tài: ***“Nghiên cứu phát triển phản ứng ngưng tụ đa tác nhân tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether mới và thăm dò hoạt tính sinh học.”***

2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài

Đề tài được thực hiện nhằm hai mục tiêu sau:

1) Áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân tổng hợp được các dẫn xuất azacrown ether mới chứa dị vòng pyridine hoặc piperidone và xác định được cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được bằng các phương pháp vật lý hiện đại (IR, NMR, HRMS và X-ray).

2) Khảo sát hoạt tính sinh học của một số hợp chất mới tổng hợp được, định hướng hoạt tính gây độc tế bào và ức chế enzyme α -glucosidase.

Để thực hiện 2 mục tiêu trên, nội dung nghiên cứu của luận án đề ra bao gồm:

1) Tổng hợp các tiền chất podand cho các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch, Petrenko-Kritschenko.

2) Áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch tổng hợp một số dẫn xuất thiazacrown ether có chứa dị vòng 4-arylpyridine.

3) Áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko tổng hợp một số dẫn xuất azacrown ether chứa dị vòng γ -piperidone.

4) Nghiên cứu và xác định cấu trúc của các sản phẩm tạo thành bằng những phương pháp vật lý hiện đại: IR, NMR, HPLC-MS, đặc biệt bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X-ray).

5) Khảo sát hoạt tính sinh học của một số các hoạt chất tổng hợp được bằng phương pháp *in silico* (molecular docking - mô phỏng phân tử) và *in vitro*.

3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Trong khuôn khổ luận án, nghiên cứu sinh đã nghiên cứu áp dụng và phát triển, biến đổi điều kiện, tác nhân của một số phản ứng phản ứng đa tác nhân như phản ứng Hantzsch, phản ứng Petrenko-Kritschenko,... trên cơ sở các dẫn xuất có các nhóm carbonyl và nguyên tử hydro linh động. Các sản phẩm azacrown ether mới với cấu trúc đa dạng đã được tổng hợp thành công, ví dụ như: dẫn xuất diazacrown ether có chứa dị vòng γ -pyridine, dị vòng piperidine-4-one đa nhóm thế, nhóm chức *N*-tosylate hay các dẫn xuất polythiazacrown ether. Cấu tạo các dẫn xuất azacrown ether hoặc thiazacrown ether được chứng minh bằng các phương pháp vật lý hiện đại như các phương pháp phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$),

phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Cấu trúc của một số chất đại diện cho nhóm hoạt chất mới được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử.

Ứng dụng công nghệ thông tin trong việc dự báo hoạt tính sinh học và đánh giá mối tương quan giữa hoạt tính và cấu tạo của chất. Áp dụng phương pháp mô phỏng phân tử (molecular docking) nhằm đánh giá lý thuyết hoạt tính của sản phẩm. Một số dẫn xuất thu được đã được khảo sát hoạt tính sinh học trên cơ sở các nghiên cứu *in vitro*: hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư Hep-G2, Lu-1, FL (HeLa), RD, MCF-7 và hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase, trên cơ sở đó xác định tiềm năng ứng dụng trong điều trị tiểu đường.

4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài nghiên cứu

Để tiếp tục phát triển các phương pháp tổng hợp các dẫn chất azacrown ether, nghiên cứu trong luận án của chúng tôi đã áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch, phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko nhằm nâng cao hiệu quả của quá trình tổng hợp các hệ *bis*-benzodiazacrown ether với các tiểu dị vòng chứa nitơ và thăm dò hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được như hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư người *Hepatocellular carcinoma* (HepG2), *Human lung adenocarcinoma* (Lu-1); *Rhabdosarcoma* (RD), *Human Uterine* (FL), *Human Breast adenocarcinoma* (MCF7) và hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase.

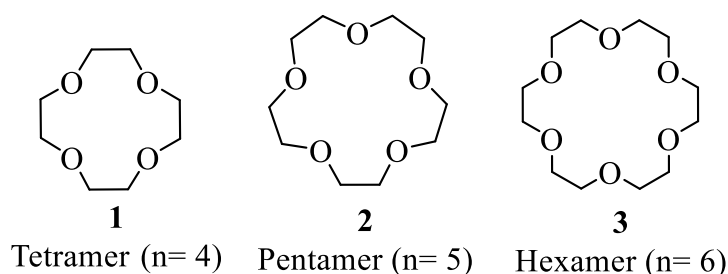
Các kết quả mới này sẽ góp phần định hướng nghiên cứu tổng hợp và phát triển các loại thuốc mới chứa đồng thời nhân dị vòng nitơ và vòng crown ether. Cấu trúc các sản phẩm tạo thành có sự khác biệt với các dẫn xuất đã được nghiên cứu tổng hợp trước đây bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch, phản ứng Petrenko-Kritschenko—đảm bảo tính mới, sáng tạo và khả thi cao. Các kết quả thu được không chỉ có giá trị khoa học, bổ sung vào kiến thức cơ bản cho hóa học tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học, mà còn có tính thực tiễn cao trong tổng hợp hóa dược. Nghiên cứu góp phần hoàn thiện phương pháp và tạo ra một dãy hoạt chất hữu cơ mới, với đầy đủ các dữ liệu hóa lý giúp xác định chính xác công thức cấu tạo chất đại diện của nhóm và các kết quả nghiên cứu hoạt tính sinh học của chúng (gây độc tế bào, hạ đường huyết).

CHƯƠNG 1- TỔNG QUAN

Các hợp chất crown ether, đặc biệt là azacrown ether và thiacycrown ether, đã và đang nhận được sự chú ý đáng kể từ các nhà nghiên cứu trong nhiều lĩnh vực như công nghệ hóa học, khoa học cơ bản, hóa dược, hóa học môi trường và vật lý kỹ thuật... Điểm đặc trưng của các dẫn xuất azacrown ether và thiacycrown ether là sự hiện diện của các dị tố như nitơ (N) và lưu huỳnh (S), đặc biệt là khi vòng crown ether có kích thước lớn, tạo điều kiện thuận lợi cho việc hình thành phức và tăng độ bền với các ion kim loại. Khả năng chọn lọc cao, độ bền tốt và tính kết hợp linh hoạt của các hợp chất này với ion kim loại đã mở ra nhiều hướng ứng dụng quan trọng trong các lĩnh vực như bảo vệ môi trường, công nghiệp hóa dược, hóa mỹ phẩm, vật liệu nano và kỹ thuật vật liệu tiên tiến... Trong lĩnh vực vật lý kỹ thuật, azacrown ether và thiacycrown ether được biết đến như là vật liệu tiềm năng cho việc phát triển các thiết bị cảm biến phân tử (*molecular switchers, optical molecular sensors*) và các vật liệu tiên tiến trong công nghệ nano (*nanoelectronic devices*). Về mặt tổng hợp hóa học, các hợp chất này thường được sử dụng làm chất xúc tác chuyển pha trong các quá trình phản ứng hoặc xúc tác dị thể với độ chọn lọc ion cao [16, 23, 74, 81, 82]. Trong phần tổng quan, chúng tôi sẽ trình bày những khái niệm cơ bản về crown ether, các phương pháp tổng hợp azacrown ether và thiacycrown ether hiện đại, đặc biệt là các nghiên cứu mới liên quan đến phương pháp tổng hợp ngưng tụ đa tác nhân, và tiềm năng phát triển ứng dụng trong lĩnh vực y dược của các hợp chất này.

1.1. KHÁI NIỆM CHUNG

1.1.1. Crown ether

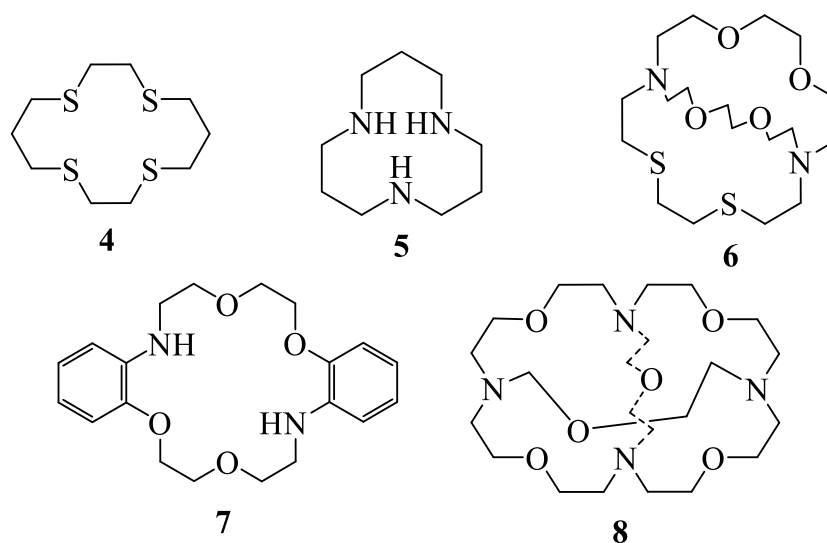


Hình 1.1. Cấu trúc các crown ether tetramer, pentamer và hexamer

Crown ether là những hợp chất dị vòng, chứa trong vòng nhiều nhóm ether. Hợp chất này là sản phẩm oligomer hoá của ethylen glycol ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) $_n$, trong đó ứng

dụng rộng rãi nhất là các hợp chất tetramer (n=4), pentamer (n=5) và hexamer (n=6).

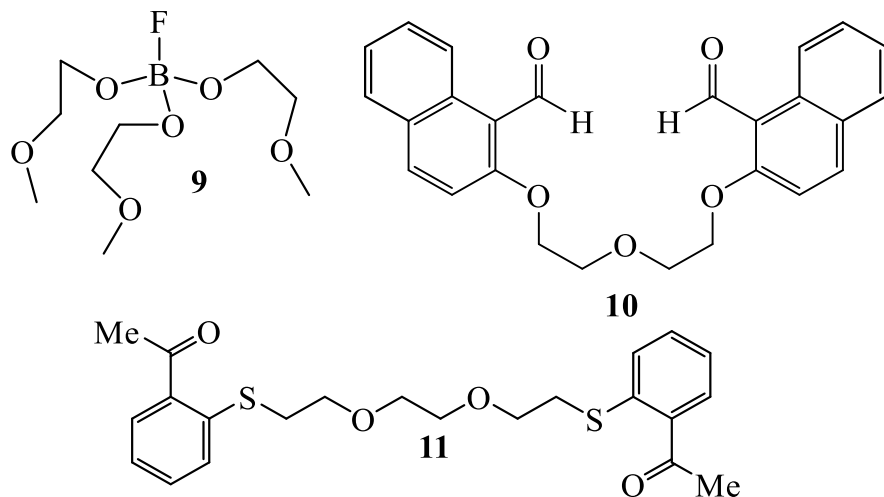
Năm 1967, Pedersen đã tìm ra hợp chất dibenzo-18-crown-6-ether. Pedersen cũng là người đầu tiên phát hiện ra khả năng tạo phức của các hợp chất này. Pedersen cho rằng các phân tử vòng crown ether có thể kết hợp với chất giàu electrone như amine, phenol, ... và có thể thay thế nguyên tử O bằng các nguyên tử khác như S (thiacrown ether **4**) hoặc N (azacrown ether **5**). Ngoài ra, còn có các vòng crown ether chứa đồng thời các dị nguyên tử khác nhau **6**, **7**, **8** [74].



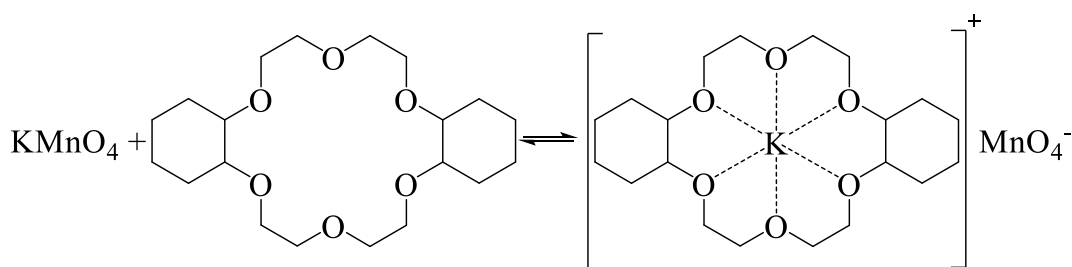
Hình 1.2. Các vòng crown ether chứa các dị nguyên tử khác nhau

Các hợp chất polyether chủ yếu được phân loại dựa trên cấu trúc liên kết của chúng [74]: "podand" cho các chuỗi polyether mở, "coronand" cho các cyclic polyether và "cryptand" cho các polyether hai vòng và được kết hợp bởi hai nguyên tử đầu cầu [74, 76] (hình 1.3).

Đặc điểm nổi bật nhất của crown ether là khả năng tạo phức chọn lọc của chúng. Chúng liên kết phần cation của muối kim loại kiềm và kiềm thổ, muối ammonium và các hợp chất hữu cơ phân cực hoặc ion, chẳng hạn như thiourea, semicarbazide, muối diazonium và acetonitrile (guest) vào trong khoang của vòng crown (host) [84]. Phức hợp crown ether với một guest được hình thành do tương tác ion-lưỡng cực giữa cation và các nguyên tử cho mang điện tích âm trong cấu trúc vòng của cyclic polyether (sơ đồ 1.1).



Hình 1.3. Podand



Sơ đồ 1.1. Khả năng tạo phức của crown ether với kim loại kiềm

Như Pedersen đã nêu, độ chọn lọc của crown ether đối với một cation nhất định phụ thuộc chủ yếu dựa trên các điểm sau:

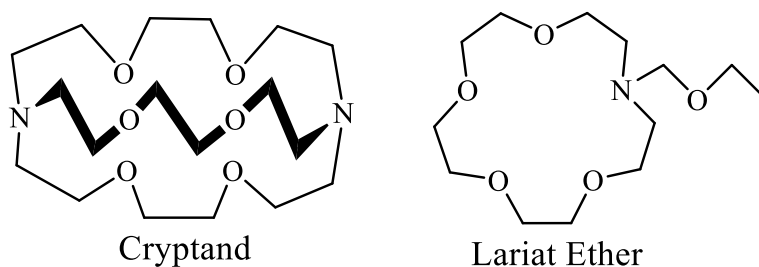
- Kích thước tương đối của vòng crown và đường kính của cation.
- Số nguyên tử cho điện tử trong vòng crown và hiệu ứng topological.
- Mối quan hệ giữa "độ cứng"* của cation và của nguyên tử cho điện tử.
- Số điện tích của cation.

* Trong hóa học hữu cơ, đặc biệt khi nói đến khả năng chọn lọc của crown ether với các cation, "độ cứng" (hardness) của cation và của nguyên tử cho điện tử đề cập đến đặc điểm lý hóa học của các ion hoặc nguyên tử liên quan đến khả năng phân cực và tương tác điện tử. Đây là một khái niệm quan trọng trong thuyết "HSAB" (Hard and Soft Acids and Bases) do Ralph Pearson đề xuất. Một cation cứng thường có bán kính nhỏ, điện tích cao và khả năng phân cực yếu. Những cation này có xu hướng tương tác mạnh với các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử có độ cứng tương tự - tức là khó phân cực và có mật độ điện tử cao, như các nguyên tử cho điện tử "cứng" (hard donor atoms). Một nguyên tử cho điện tử cứng là nguyên tử khó phân cực và có mật độ điện tử tập trung cao, chẳng hạn như oxy trong crown ether. Nguyên tử cho điện tử cứng này sẽ có xu hướng tạo liên kết ổn định hơn với các cation cứng nhờ vào tương tác điện tĩnh mạnh mẽ hơn.

1.1.2. Azacrown ether

Khi thay thế một số nguyên tử O trên vòng crown ether bằng nguyên tử N ta thu được hợp chất azacrown ether có khả năng liên kết thay đổi đáng kể mặc dù kích thước khoang không thay đổi. Trên phân tử azacrown ether, tại vị trí của nguyên tử N có thể tiếp tục gắn thêm các nhóm chức năng khác tạo ra các phân tử chức năng quan trọng như cryptand, lariat ether,... (hình 1.4) [51].

Với sự có mặt của dị tố N, vòng azacrown ether sẽ có các khả năng đặc biệt hơn so với vòng crown ether thông thường như: tăng khả năng tạo phức, tăng độ bền với các ion kim loại, tăng tính chọn lọc, tăng khả năng kết hợp với các ion kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ và các kim loại chuyển tiếp, ... Cùng với việc nghiên cứu tổng hợp, phát triển các hợp chất azacrown ether mới, quá trình khảo sát và đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất azacrown ether này cũng hứa hẹn nhiều kết quả hữu ích.



Hình 1.4. Cấu trúc của cryptand và lariat ether

Các azacrown ether có hoạt tính hóa học tốt hơn so với các crown ether vòng thông thường. Thứ nhất, các amine có thể cung cấp các cặp electron của chúng cho acid Lewis. Thứ hai, các amine có tính base cao hơn và do đó có ái lực proton mạnh. Thứ ba, các azacrown ether được proton hóa này chính là các acid Lewis mạnh với một số proton và do đó chúng tương tác với các anion khác nhau bằng tương tác tĩnh điện cũng như liên kết hydro. Cuối cùng, các amine có thể có N trong vòng thơm như pyridine, imidazole hoặc pyrrole, có các đặc tính phức tạp hơn liên quan đến chất cho và chất nhận [51].

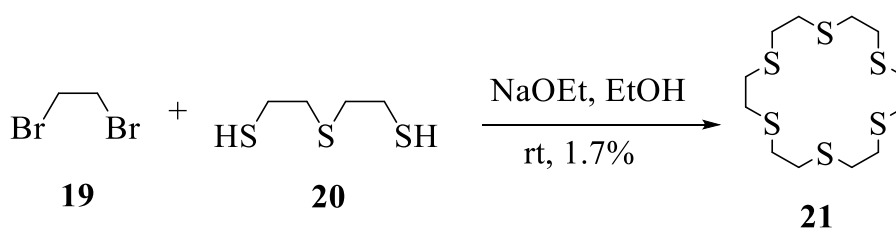
Trong số các tính chất được chú ý của azacrown ether không thể không kể đến khả năng tạo phức với các kim loại khác nhau và cả các hợp chất khác ngoài kim loại, tạo ra những phức chất mang những đặc tính hóa lý và sinh học tuyệt vời được ứng

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. Bên cạnh những ứng dụng trong hóa học phối trí, các hợp chất azacrown ether với sự có mặt của dị tố nitơ (N) đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường các hoạt tính sinh học có giá trị. Đặc biệt, chúng thể hiện khả năng gây độc tế bào đối với các dòng tế bào ung thư, được nghiên cứu giả lập và mô phỏng co-enzyme NAD. Ngoài ra, các hợp chất này còn có tiềm năng trong lĩnh vực hóa kỹ thuật, nghiên cứu huỳnh quang, các quá trình oxy hóa khử và đóng vai trò quan trọng như là chất xúc tác chuyển pha [76].

1.1.3. Thiocrown ether

Thiocrown ether là một loại crownophane, có liên kết phân tử C với hai hoặc nhiều nhóm -SH. Hầu hết các nghiên cứu ban đầu về các hợp chất vòng chứa lưu huỳnh tập trung vào các nghiên cứu liên quan đến sự hình thành vòng và biến dạng vòng [28]. Phản ứng giữa dihalogenua và dithiol tạo ra chủ yếu là các polymer có khối lượng phân tử cao và chỉ một lượng nhỏ hợp chất lưu huỳnh vòng. Năm 1920, Ray và cộng sự đã lần đầu tiên đưa ra báo cáo về việc tổng hợp một macrocycle chứa ba nguyên tử lưu huỳnh bắt đầu từ ethanedithiol. Trong những năm tiếp theo, số lượng các nghiên cứu liên quan đến tổng hợp thiocrown ether tăng lên đáng kể [60].

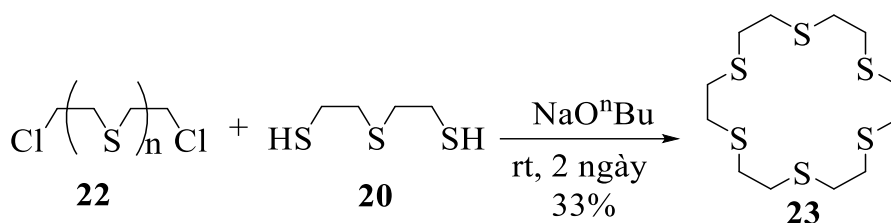
Năm 1934, Meadow và Reid đã tổng hợp được một số thiocrown ether chứa hai, bốn và sáu nguyên tử lưu huỳnh [21]. Phản ứng giữa các dithiol và dibromide khác nhau cũng dẫn đến sự hình thành các polymer là sản phẩm chính và chỉ một lượng nhỏ các hợp chất vòng. Một trong những macrocycle lớn thu được là hợp chất hexathia tạo ra từ quá trình đóng vòng 3 hợp phần. Phản ứng của ethylene dibromide **19** với dithiol **20** trong ethanol tuyệt đối cùng với một đương lượng base đã tạo ra thiocrown ether **21** với hiệu suất chỉ đạt 1,7%.



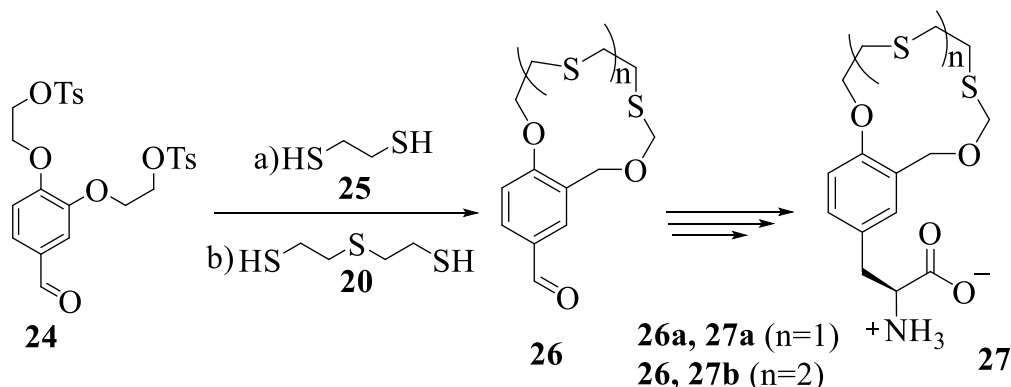
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp thiocrown ether **21**

Trong các công bố của Pedersen [60] và Bradshaw cùng cộng sự [15] đã mô tả

quá trình tổng hợp các oxathiacrown ether đa dạng từ ethylene glycol dichloride và dithiol hoặc natri sulfate trong ethanol. Ngoài ra, Ochrymowycz và đồng nghiệp đã nghiên cứu sự tổng hợp của một số hợp chất polythiacrown, tuy nhiên hiệu suất phản ứng chỉ đạt được mức trung bình [56]. Để cải thiện hiệu suất phản ứng, các nhà nghiên cứu đã làm theo quy trình của McLean và các đồng nghiệp, kết quả đã cải thiện hiệu suất lên 33% [15]. Việc nâng cao hiệu suất đạt được thông qua phản ứng của β -chlorothioether **22** với **20** trong *n*-butanol sử dụng natri (tạo thành base natri butanolate). Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là sử dụng β -chlorothioether **22**, đây là một loại khí độc (sơ đồ 1.3).



Sơ đồ 1.3. Tổng hợp thiacrown ether



Điều kiện phản ứng a) và b): Cs_2CO_3 , MeCN, 46%/40%

Sơ đồ 1.4. Tổng hợp thiabenzocrown ether theo Tschneider

Một nghiên cứu của T. Schneider (2020) đã mô tả quá trình tổng hợp thiacrown ether dựa trên các acid amine và các dẫn xuất của chúng (sơ đồ 1.4) [75]. Quá trình tổng hợp thiacrown ether này dựa trên việc sử dụng các nucleophile thiol và quá trình alkyl hóa với ditosylate **24**. Tiếp theo, các dithiol này được sử dụng để tạo nên bộ khung thiacrown ether với kích thước vòng 12 nguyên tử **27a** và 15 nguyên tử **27b** tương ứng.

Crown ether đã được nghiên cứu rộng rãi về khả năng tạo phức với các ion kim

loại. Ngoài ra, thiocrown ether cũng được đánh giá về các hoạt động chống viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus và gây độc tế bào, đồng thời cho thấy tiềm năng lớn với vai trò là chất kháng sinh và chất chống ung thư.

1.1.4. Khái niệm về phản ứng tổng hợp đa tác nhân

Phản ứng đa tác nhân (Multicomponent Reaction –MCR) là một quá trình tổng hợp trong đó có ba hoặc nhiều chất tham gia phản ứng chỉ trong một bước để tạo ra sản phẩm mới có chứa hầu hết các thành phần cấu trúc của các chất tham gia phản ứng. MCR là một quá trình domino, một chuỗi các phản ứng hóa học cơ bản xảy ra theo một chương trình trong đó các phép biến đổi tiếp theo xảy ra được xác định bởi sản phẩm chức năng tạo ra ở bước trước đó. Trái ngược với các phương pháp cổ điển, để tổng hợp các hợp chất phức tạp, cần thực hiện nhiều phản ứng tuần tự qua các bước, MCR cho phép tổng hợp các phân tử phức tạp chỉ qua một bước .

Các phản ứng đa tác nhân được xem là một phương pháp mạnh mẽ và hiệu quả trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ hiện đại. Những phản ứng này đáp ứng các tiêu chí của quy trình tổng hợp bền vững, thân thiện với môi trường thông qua việc rút ngắn số bước thực hiện, giảm thiểu năng lượng tiêu thụ và hạn chế lượng chất thải phát sinh. Do đó, các nhà nghiên cứu đã biến công nghệ mạnh mẽ này thành một trong những công cụ kinh tế và hiệu quả nhất để tổng hợp nên các hoạt chất có hoạt tính sinh học, trong đó hầu hết hướng đến các hoạt chất có tác dụng dược lý như diệt ký sinh trùng, kháng viêm, chất kháng virus HIV, kháng sinh, chất chống oxy hóa, chất kháng nấm và các hóa chất điều trị ung thư... [7].

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 [79].

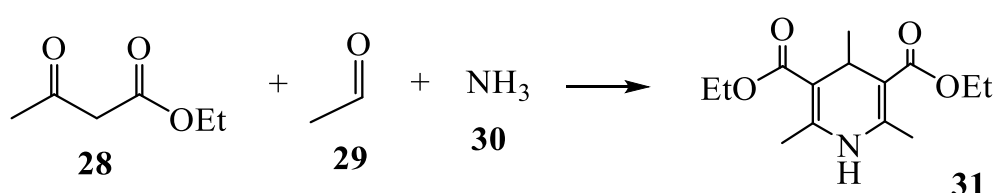
Với các ưu điểm đó, luận án đã lựa chọn phản ứng ngưng tụ đa tác nhân là phương pháp tổng hợp chính được thực hiện trong các nghiên cứu thực nghiệm.

Đối tượng nghiên cứu của luận án là phương pháp tổng hợp hệ azacrown ether mới chứa dị vòng γ -pyridine hoặc γ -piperidone từ các tác nhân podand ban đầu có chứa đồng thời hai nhóm chức arylaldehyde hoặc arylketone - để 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 và có thể kể đến đó là các phản ứng phản ứng Mannich, Petrenko-Kristchenko, phản ứng Hantzsch.

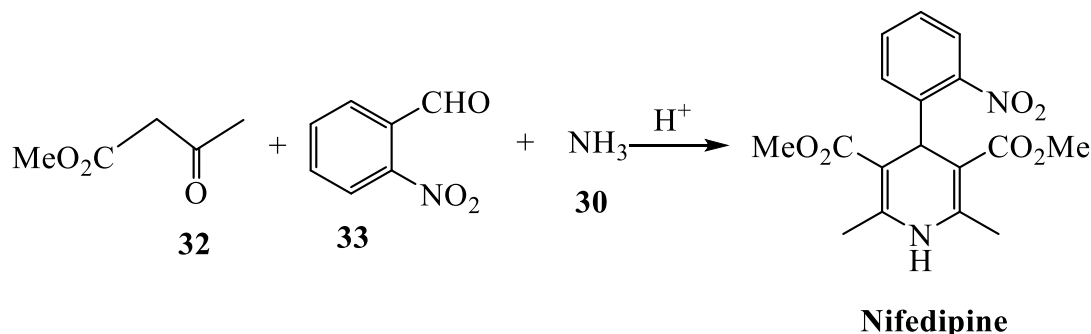
1.1.5. Phản ứng tổng hợp đa tác nhân Hantzsch

Tổng hợp Hantzsch là một phản ứng ngưng tụ 3 tác nhân được nhà hóa học người Đức Arthur Rudolf Hantzsch báo cáo lần đầu tiên năm 1881 về phản ứng ngưng tụ vòng cyclo giữa acetaldehyde **29**, ethyl acetoester **28** và amonia **30** với xúc tác acid (acid Lewis) (sơ đồ 1.5).



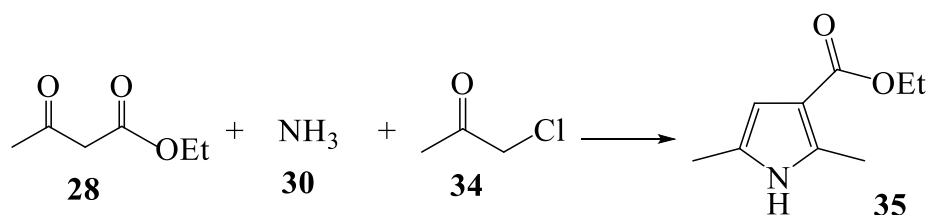
Sơ đồ 1.5. Phản ứng đa tác nhân Hantzsch tổng hợp dihydropyridine (1881)

Phản ứng Hantzsch được sử dụng rộng rãi để tổng hợp trực tiếp các dẫn xuất 1,4-dihydropyridin (DHPs). Một ví dụ điển hình cho việc sử dụng phản ứng Hantzsch trong hóa dược là tổng hợp thuốc điều trị tăng huyết áp nifedipine (sơ đồ 1.6).



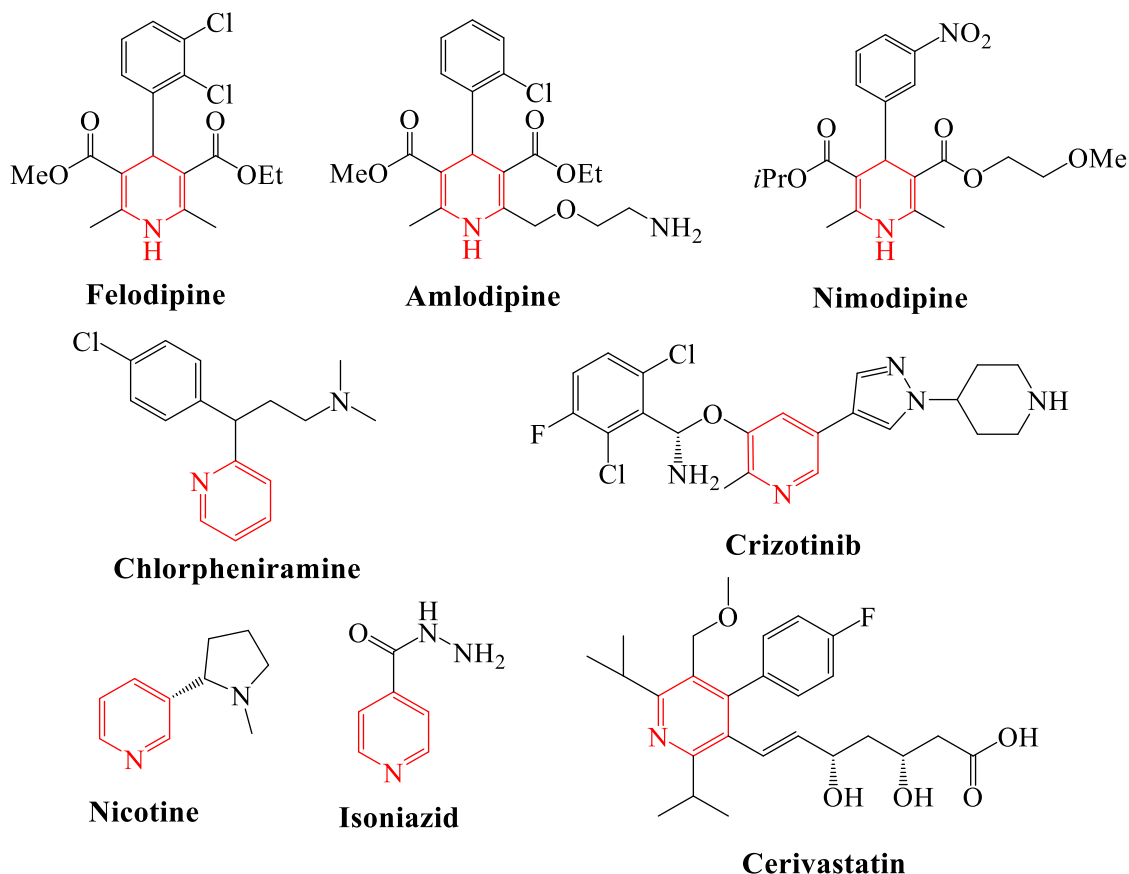
Sơ đồ 1.6. Phản ứng Hantzsch (3CR) tổng hợp hoạt chất nifedipine

Phản ứng giữa chloroacetone **34**, ethyl acetoacetate **28** và amonia **30** để tạo thành pyrrole **35** (sơ đồ 1.7) được Hantzsch báo cáo năm 1890.

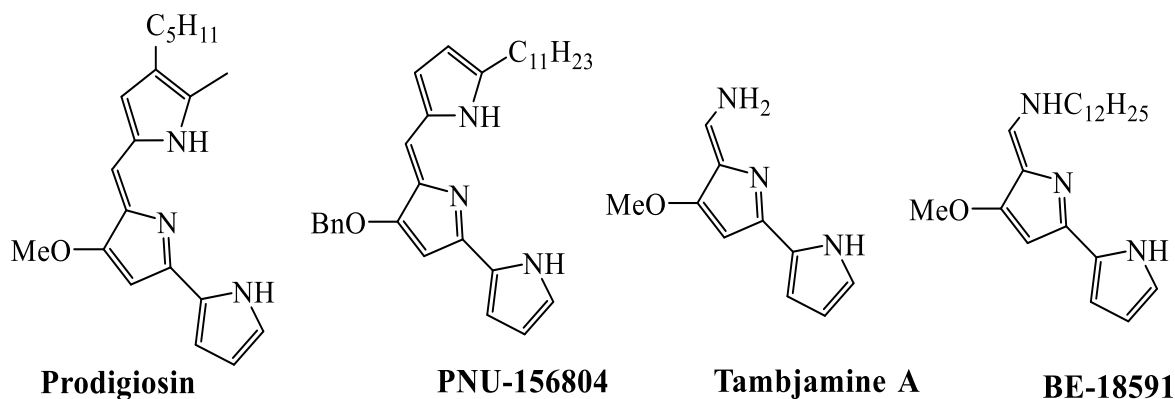


Sơ đồ 1.7. Phản ứng đa tác nhân Hantzsch tổng hợp pyrrole (1890)

Nhiều DPH được biết đến với hoạt tính sinh học là thuốc chẹn kênh calci và nhiều hoạt tính dược lý khác như chống ung thư, giãn phế quản, trị đái tháo đường, hướng thần kinh, ức chế protease HIV...(hình 1.5) [63]. Một số lượng các thuốc hóa dược chứa nhân pyrrole cũng đã được tổng hợp dựa vào phản ứng Hantzsch đã được đưa vào thị trường dược phẩm bao gồm thuốc chống viêm [64] và thuốc chống ung thư...(hình 1.6).

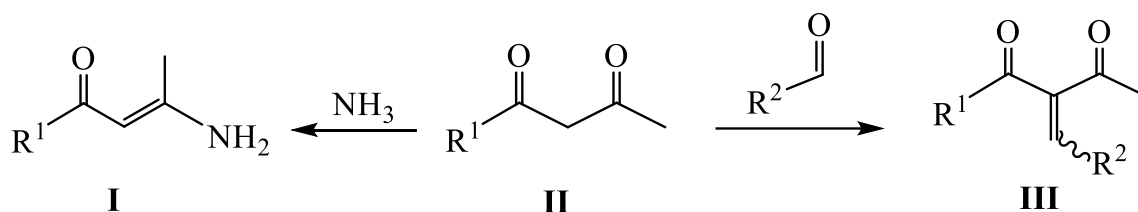


Hình 1.5. Một số dược chất là dẫn xuất 1,4-dihydropyridine



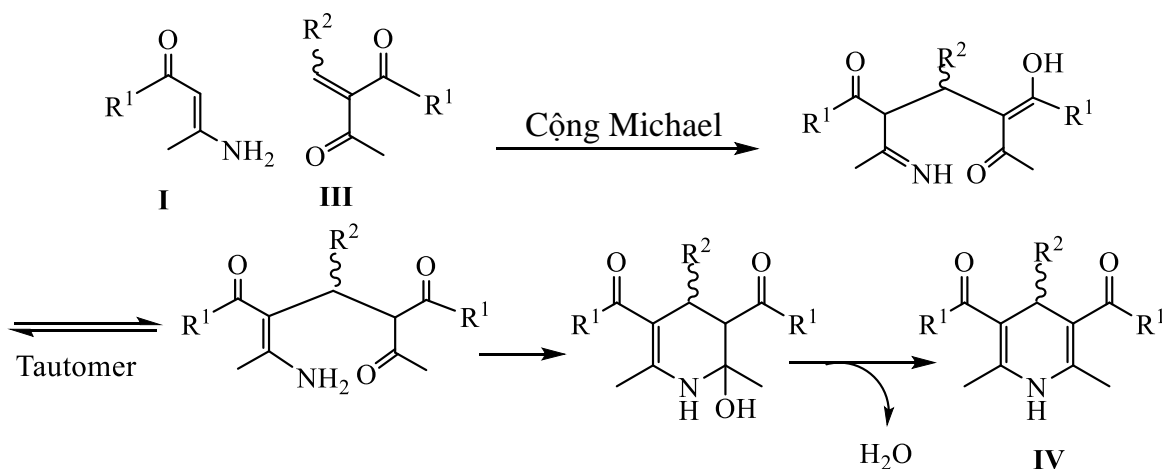
Hình 1.6. Một số dược chất là dẫn xuất pyrrole

Trong phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-dihydropyridine, hợp chất β -ketocarbonyl **II** ngưng tụ một phía với dẫn xuất chứa nitơ tạo thành enamine **I** và mặt khác ngưng tụ với một aldehyde trong quá trình ngưng tụ Knoevenagel tạo thành dẫn xuất β -ketocarbonyl **III** chưa bão hòa (sơ đồ 1.8) [63]



Sơ đồ 1.8. Phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-dihydropyridine

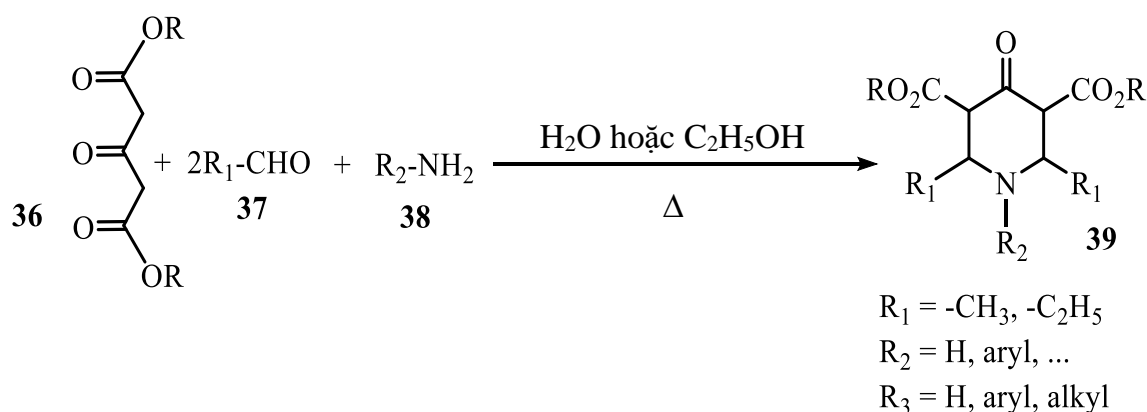
Cả 2 hợp chất vừa được tạo thành sẽ tham gia vào phản ứng cộng hợp kiểu Micheal. Sau quá trình tautomer hóa và ngưng tụ, dẫn xuất 1,4-dihydropyridine **IV** được tạo thành (sơ đồ 1.9). Tất cả các bước của quá trình ngưng tụ đều được tiến hành trong điều kiện môi trường có acid Bronsted hoặc acid Lewis nhằm gia tăng tốc độ phản ứng. Các nguồn xúc tác khác nhau cũng đã được nghiên cứu, trong đó phải kể đến một số nguồn cung cấp proton đơn giản như montmorillonite K-10 (MK-10) [90], cellulose, silica, acid sulfuric và một vài acid Lewis. Ngoài ra, hợp chất 2,4,6-trichloro[1,3,5]triazine (TCT) [67] hay một số nguyên liệu có cấu trúc phức tạp như acid phosphoric vonfram trên silica, nano thiếc phosphonate (HSnP-2) hoặc nano magesi oxyde hoặc hydrotalcite (MgAl₂-HT), bên cạnh đó là iode phân tử, amino acid, urotropine và thiamine [39] cũng đã được chứng minh về khả năng xúc tác cho phản ứng Hantzsch.



Sơ đồ 1.9. Cơ chế phản ứng Hantzsch tổng hợp 1,4-dihydropyridine

1.1.6. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kristchenko

Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kristchenko được chính tác giả công bố lần đầu tiên vào năm 1906. Đây là quá trình điều chế piperidone thông qua phản ứng Mannich kép với hỗn hợp phản ứng gồm acetodicarboxylic ester, aldehyd và ammonia (hoặc một amin bậc một). Trong phản ứng này, hỗn hợp các thành phần phản ứng thường được hồi lưu trong dung dịch nước hoặc cồn, sản phẩm thu được thường rất khó tinh chế. Các nghiên cứu sau này cho thấy việc bổ sung acid vào môi trường phản ứng tạo điều kiện cho phản ứng Petrenko-Kristchenko diễn ra thuận lợi hơn. Để cải thiện tốc độ và hiệu suất phản ứng, ammonia acetate trong acid acetic được sử dụng làm môi trường phản ứng và nguồn amonia.



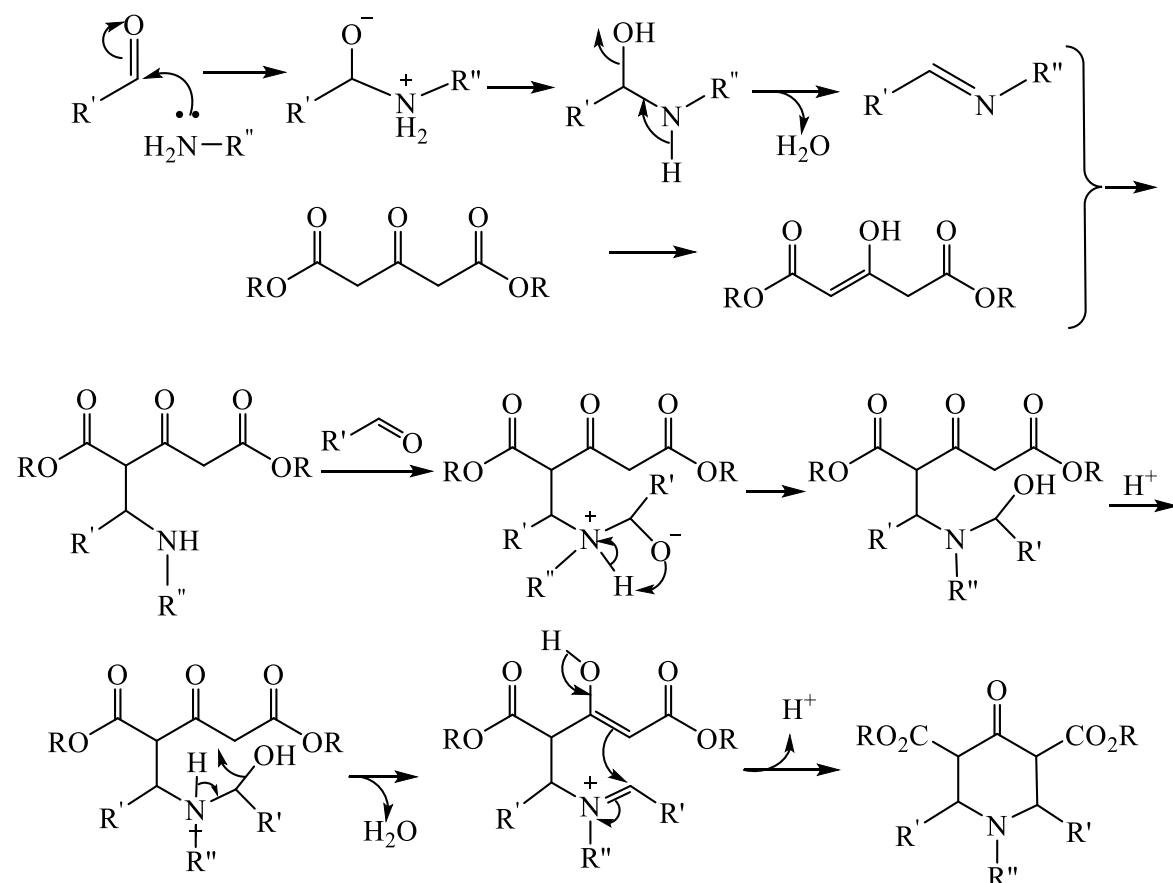
Sơ đồ 1.10. Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kristchenko

Phản ứng Petrenko-Kristchenko được ứng dụng phổ biến để tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng piperidone. Các dẫn xuất piperidone được biết là có đặc tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống ung thư, gây độc tế bào, giảm đau, chống ung thư, chống HIV... Các hợp chất mang khung piperidone mô phỏng các alkaloid và steroid có trong tự nhiên đã được tổng hợp nhằm nghiên cứu hoạt tính sinh học của chúng và so sánh với các hợp chất có trong tự nhiên.

Sự hiện diện của các trung tâm hoạt động như nhóm carbonyl và amin khiến các dẫn xuất piperidone được sử dụng làm cơ sở để tổng hợp các phân tử lớn hơn với phạm vi ứng dụng rộng hơn. Chúng không chỉ có tiềm năng cho việc phát triển thuốc mà còn là chất trung gian tốt cho các chuyển hóa quan trọng khác như phản ứng thế (N-alkyl hóa, N-acyl hóa, O-acyl hóa), phản ứng cộng ái điện tử (với một số tác nhân

như hydroxylamine, thiosemi carbazide...), phản ứng khử... Do đó, việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất mới chứa tiểu đơn vị piperidone và nghiên cứu các đặc tính hóa học và sinh học của chúng đã thu hút rất nhiều sự chú ý của các nhà khoa học trên thế giới.

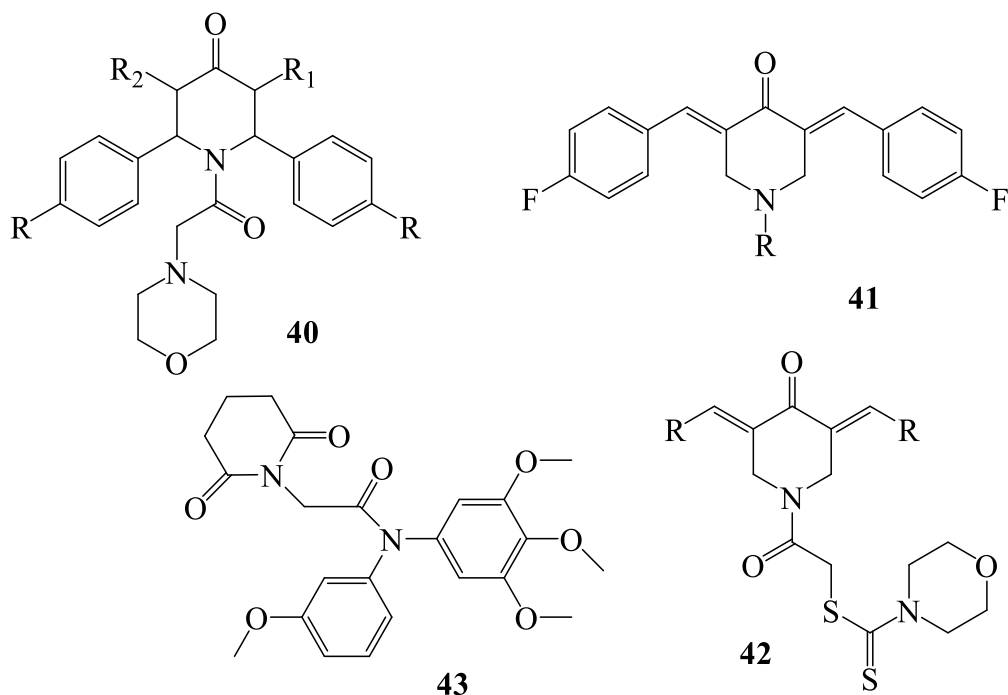
Cơ chế phản ứng Petrenko – Kritschenko trong điều kiện có mặt acid thể hiện như sau:



Sơ đồ 1.11. Cơ chế phản ứng Petrenko – Kritschenko trong môi trường acid

Dãy các hợp chất *N*-morpholinoacetyl-2,6-diarylpiperidin-4-one (**40**) được tác giả Aridoss cùng các cộng sự (2007) nghiên cứu tổng hợp và chứng minh có hoạt tính kháng khuẩn chống lại *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* và *S. typhi*; và hoạt tính kháng nấm chống lại *C. albicans*, *A. niger* và *A. flavus* [9], [11]. Hợp chất **41** được Selvendiran cùng các cộng sự (2010) nghiên cứu tổng hợp và chứng minh là có khả năng ức chế hiệu quả đối với tế bào ung thư buồng trứng [5], [66]. Hợp chất 3,5-[bis(ylidene)-4-piperidone-1-yl]-2-oxoethylmorpholine-4-carbodithioate (**42**) được nghiên cứu tổng hợp bởi Amit Anthwal và các cộng sự (2014), hợp chất

dioxopiperidin-1-yl (**43**) được nghiên cứu tổng hợp Dong-jun cùng các cộng sự (2020). Cả 2 hợp chất này đều được chứng minh có khả năng ức chế tăng sinh tế bào.

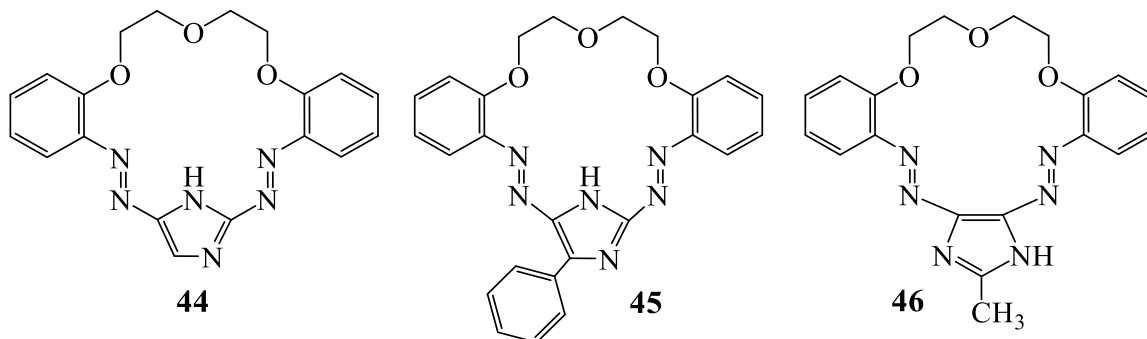


Hình 1.7. Một số dẫn xuất piperidone có hoạt tính được tổng hợp bằng phản ứng Petrenko-Kritschenko

1.2. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỦA CÁC HỢP CHẤT AZACROWN ETHER VÀ THIACROWN ETHER

1.2.1. Ứng dụng dựa trên khả năng tạo phức của các hợp chất azacrown ether và thiacrown ether với ion kim loại

1.2.1.1. Làm chất mang vận chuyển ion



Hình 1.8. Cấu trúc của các azacrown ether **44**, **45**, **46**

Ulewic và các cộng sự (2007) đã tiến hành thí nghiệm so sánh khả năng vận

chuyển ion Pb(II) qua các dung dịch nước cân bằng mol của Zn(II), Cd(II) và Pb(II) cũng như từ các dung dịch chỉ chứa ion Pb(II) ($c_{Me} = 0,001M$) thông qua một màng lọc polymer có chứa imidazole azacrown ether **44**, **45**, **46** (hình 1.8) làm chất mang (PIM). Các màng polymer được cấu tạo bởi cellulose triacetate (chất hỗ trợ tạo lớp màng bán thấm mà bình thường chỉ cho nước đi qua, không cho chất tan đi qua), *o*-nitrophenyl pentyl ether (chất làm dẻo) và các dẫn xuất imidazole crown ether (làm chất mang ion).

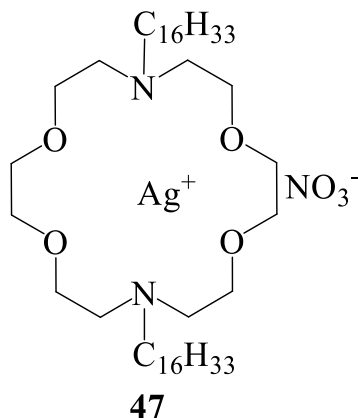
Kết quả thí nghiệm cho thấy các vòng macrocycle kích thước lớn ảnh hưởng đến tính chọn lọc và hiệu quả của quá trình vận chuyển Pb(II). Cụ thể, màng polymer có gắn với azacrown ether **46** có khả năng vận chuyển chọn lọc và hiệu suất cao hơn so với azacrown ether **44**. Nguyên nhân được cho là do kích thước của vòng crown ảnh hưởng tới tính chất ưa dầu-nước của chúng nên ảnh hưởng tới tính chọn lọc của quá trình vận chuyển. Cách giải thích này cũng phù hợp với sự cân bằng nước-dầu của imidazole azacrown ether. Khả năng vận chuyển cao nhất đối với các ion Pb(II) được quan sát thấy ở azacrown ether **46** (91,6%). Độ chọn lọc vận chuyển của màng polymer gắn với chất **46** lần lượt là: Pb(II) > Zn(II) > Cd(II) và hệ số chọn lọc Pb(II)/Cd(II) và Pb(II)/Zn(II) lần lượt bằng 40,1 và 13,4 [80].

Cũng trong nghiên cứu này, để kiểm tra tính ổn định lâu dài của màng polymer gắn imidazole azacrown ether PIM, các nhà nghiên cứu đã sử dụng lại các màng tương tự với azacrown ether **44** hoặc **45** làm chất mang ion trong các thí nghiệm vận chuyển ion kim loại liên tiếp (thời gian 48 giờ) từ các dung dịch có cùng nồng độ ion. Kết quả cho thấy thông lượng ban đầu của ion Pb(II) giảm theo số lần vận chuyển lặp lại qua PIM. Đối với màng sử dụng chất mang azacrown ether **44**, thông lượng ban đầu giảm nhiều hơn so với sử dụng azacrown ether **45**. Nguyên nhân có thể do chất mang bị lọc ra khỏi màng trong quá trình lọc, điều này có liên quan đến tính ưa nước và khả năng hòa tan trong nước của chúng. Tuy nhiên, azacrown ether **44** là một chất ít tan trong nước, do đó, việc rò rỉ chất mang **44** khỏi màng không phải là lý do duy nhất khiến thông lượng ban đầu giảm. Hiện tượng này có thể vẫn liên quan đến tốc độ hình thành phức hợp của ion trong pha nguồn với azacrown ether trên màng.

Nghiên cứu cũng chỉ ra hệ số chọn lọc của Pb(II)/Cd(II) giảm khi tăng nồng độ

ion kim loại trong pha nguồn. Loại nhóm được gắn vào phân tử imidazole azacrown có ảnh hưởng đến tính ổn định lâu dài của PIM [80].

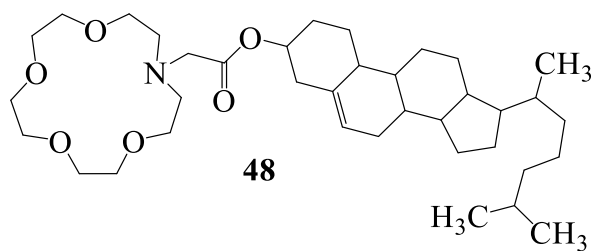
1.2.1.2. Làm thay đổi khả năng hòa tan và tính thấm của thuốc



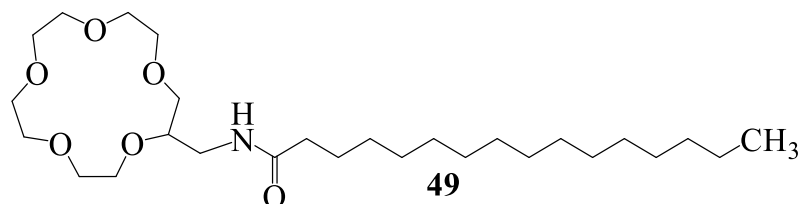
Hình 1.9. Cấu trúc của azacrown ether với Ag (I)

Các cấu trúc dạng hạt (liposome và niosome) ngày càng đóng vai trò quan trọng trong lĩnh vực y dược vì chúng có thể sử dụng làm hệ thống phân phối thuốc và nhắm thuốc vào đích tác dụng [30, 49, 50, 65]. Năm 1980, Monserrat và cộng sự [33] đã tổng hợp các cấu trúc hình cầu từ các azacrown ether. Trên thực tế, phương pháp này liên quan đến sự tương tác của azacrown ether với ion Ag^+ , tạo thành các phức trong dung dịch nước. Các phức được hình thành là cơ sở của sự hình thành các cấu trúc hình cầu (hình 1.9). Sự hình thành các cấu trúc hình cầu từ crown ether là một bước quan trọng trong việc sử dụng các hệ thống này trong việc phân phối thuốc.

Niosome (liposome không ion) có khả năng bao bọc cả thuốc thân nước và thân dầu nên có thể đóng vai trò chất mang hiệu quả [10, 26]. Niosome có những ưu điểm đặc biệt so với liposome như: (1) hoạt động thẩm thấu tốt; (2) ổn định về mặt hóa học; (3) thời gian bán thải dài. Quá trình tổng hợp niosome từ crown ether nhằm theo hai hướng: (1) Sử dụng trong các nghiên cứu về phản ứng hóa học; (2) làm phương tiện vận chuyển thuốc [89]. Năm 1988, Echegoyen và cộng sự [48] đã lần đầu tiên công bố việc tổng hợp niosome từ crown ether trung tính. Trong nghiên cứu này có sự phản ứng kết hợp giữa dẫn xuất của ether lariat và cholesterol hoặc dihydrocholesterol trong nước để tạo thành niosome lưỡng thân (hình 1.10).

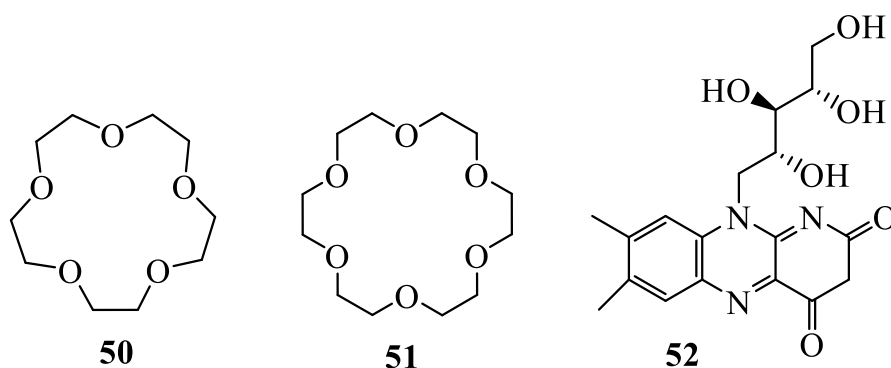


Hình 1.10. Cấu trúc của cholestanyl



Hình 1.11. Cấu trúc của PCE

Mặc dù niosome là liposome không ion, các cation khác nhau có thể sử dụng để đẩy nhanh quá trình giải phóng thuốc được bao bọc trong niosome. Năm 1997, Darwish và Uchegbu [19] đã tổng hợp crown ether lưỡng thân *N*-hexadecanoyl-2-aminomethyl-15-crown-5 (PCE) (hình 1.11), từ hexadecanoic acid *N*-hydroxysuccinimide ester và 2-aminomethyl-15-crown-5. PCE được sử dụng như một ngăn chứa cation cho hệ thống giải phóng thuốc có kiểm soát.



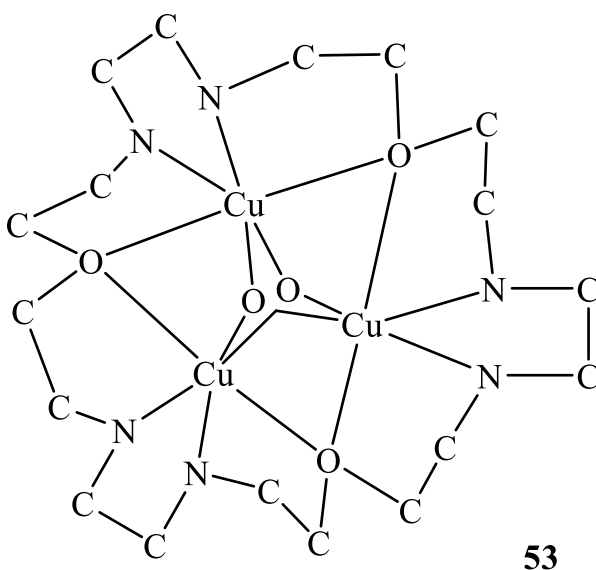
Hình 1.12. Cấu trúc các crown ether **50**, **51**, **52**

Năm 2017, Morrison cùng các cộng sự [62] đã tiến hành nghiên cứu tác động của các hợp chất 12-crown-4, 15-crown-5 (**50**) và 18-crown-6 (**51**) đối với khả năng tăng độ tan của riboflavin (**52**) (hình 1.12) và tăng cường sự thâm nhập vào giác mạc. Do cấu trúc phân cực của riboflavin, sự thâm nhập của nó vào lớp biểu mô là không khả thi. Các crown ether có thể thông qua việc hình thành phức hợp với Ca^{2+} (có sẵn trong lớp biểu mô) và hoạt động như một chất mang riboflavin, cho phép riboflavin

đi qua lớp biểu mô và tiếp cận lớp mô đệm. Sự hiện diện của riboflavin trong lớp mô đệm có tác dụng cải thiện tình trạng bệnh. Trong nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, các crown ether có kích thước nhỏ mang lại hiệu quả cao hơn.

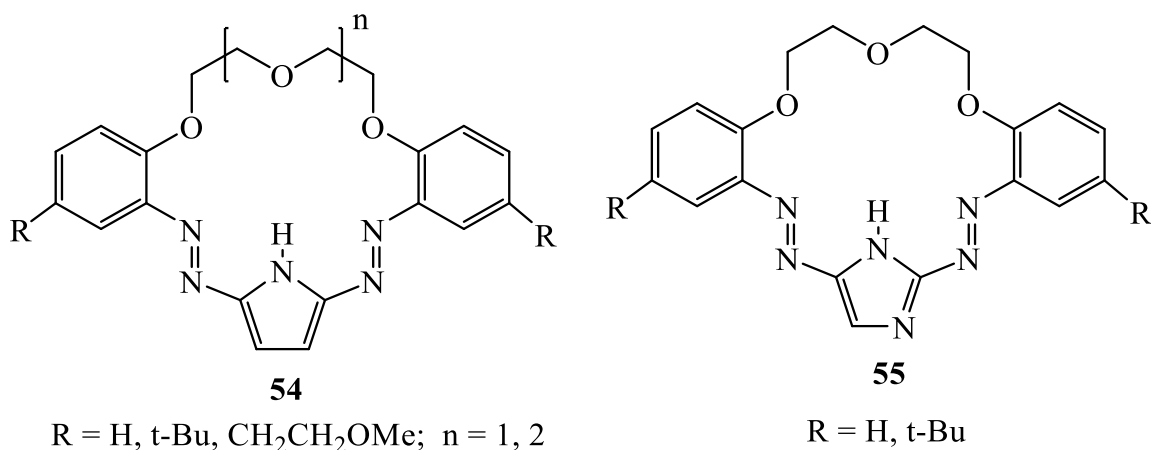
1.2.1.3. Ứng dụng trong một số lĩnh vực kỹ thuật: chế tạo vật liệu, xử lý nước thải

Các đại dị vòng đơn với nhiều trung tâm tạo phức thường thể hiện tính chất từ và tính chất điện hóa được ứng dụng trong kỹ thuật vật liệu. Một đương lượng phân tử đại dị vòng chứa 6 nguyên tử N sau khi được cho phản ứng với 3,5 đương lượng $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ sẽ liên kết với 3 ion Cu^{2+} trong dung dịch và thu được hợp chất phức cầu ba nhân Bis- μ_3 -hydroxo màu xanh **53**. Cấu trúc tinh thể của hợp chất phức cũng đã được xác định [47]. Đây có thể được coi là hợp chất phức đầu tiên chứa tập hợp cation $[\text{Cu}_3(\text{OH})_2]^{4+}$ bên trong bộ khung đại dị vòng (hình 1.13). Dạng phức Tris- Cu^{II} này có thể mang tính chất từ và tính chất điện hóa có ý nghĩa ứng dụng cao.



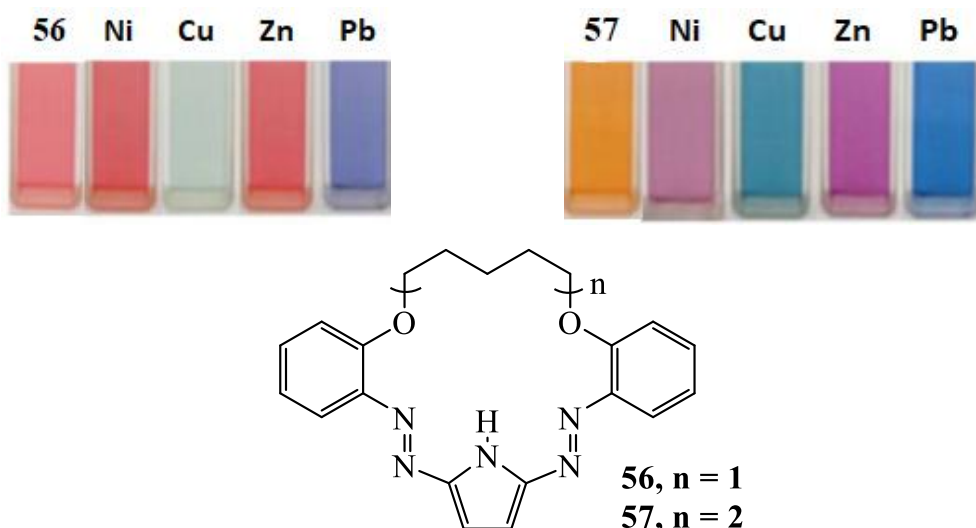
Hình 1.13. Hợp chất đại dị vòng chứa $\text{Cu}_3(\text{OH})_2^{4+}$ **53**

Ewa Wagner-Wysiecka và cộng sự đã nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất azacrown ether chứa dị vòng pyrrole (**54**, **55**) với 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 ether này với ion Pb^{2+} - cho màu sắc và quang phổ đặc trưng trong dung môi acetonitrile hoặc hỗn hợp acetonitrile/nước (hình 1.14, hình 1.15) [13].

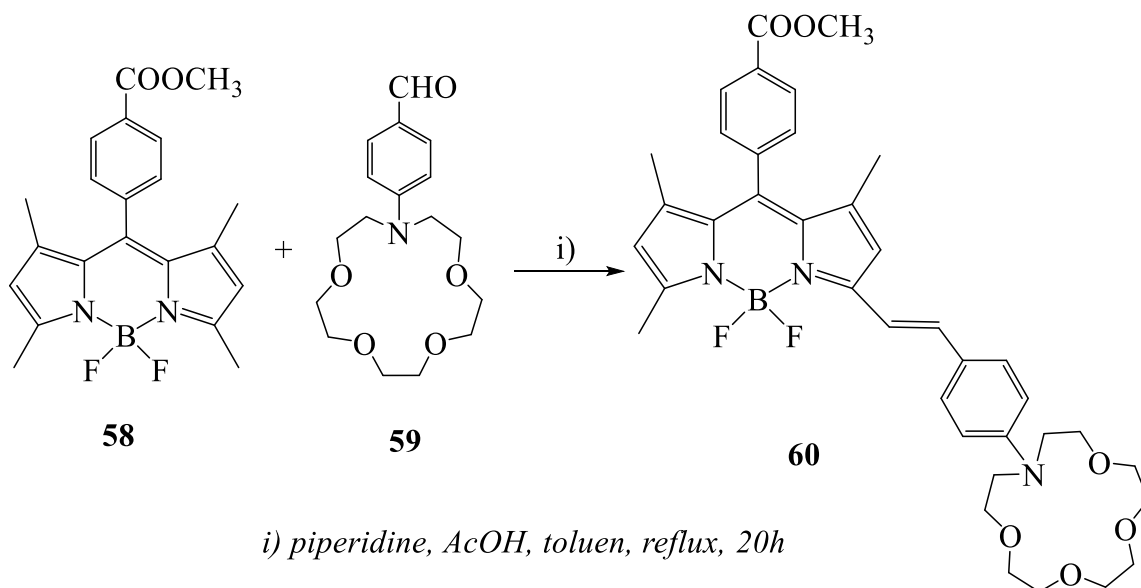


Hình 1.14. Hợp chất azacrown ether chứa dị vòng imidazole

Từ hình 1.15 có thể nhận thấy khi thêm dung dịch $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ hoặc $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ hoặc $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ hoặc $\text{Pb}(\text{ClO}_4)_2$ dung dịch sẽ thay đổi màu đặc trưng. Trong đó đối với ion Pb^{2+} , từ dung dịch màu đỏ (azacrown ether **56**) thành màu xanh tím và từ dung dịch màu cam (azacrown ether **57**) thành màu xanh lam. Sự xuất hiện mạch hydrocarbon trên azacrown ether **56**, **57** không làm ảnh hưởng đến khả năng tạo phức với các ion Pb^{2+} . Đặc biệt, dung dịch azacrown ether **56** trong hỗn hợp acetonitrile/nước được đề xuất như thuốc thử nhận biết ion Pb^{2+} với nồng độ phát hiện là $2,71 \cdot 10^{-7} \text{M}$ (hay $56,1 \mu\text{g/l}$) – mở ra hướng nghiên cứu mới trong việc ứng dụng các azacrown ether chứa dị vòng pyrrole để nhận biết các ion kim loại nặng [13].



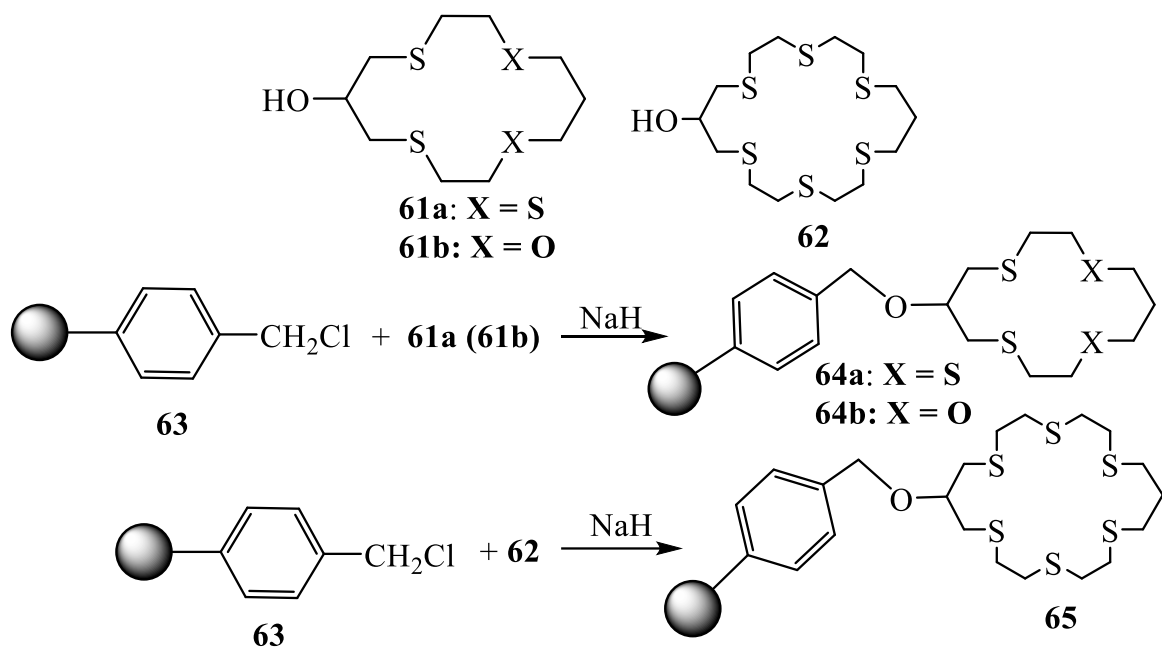
Hình 1.15. Khả năng phát hiện các ion kim loại nặng của các azacrown ether **56** và **57** thông qua sự thay đổi màu sắc của hỗn hợp dung dịch.



Sơ đồ 1.12. Phản ứng tổng hợp chất cảm hóa huỳnh quang **60**

Quin và các cộng sự (2008) đã nghiên cứu chế tạo nên một loại đầu dò phát hiện huỳnh quang mới với việc tạo ra chất cảm hóa huỳnh quang dựa trên phản ứng của BODIPY với ion kim loại và pH. Để tổng hợp chất hóa cảm huỳnh quang **60**, boron dipyrromethene (BODIPY) **58** được ghép nối ở vị trí 3 với một macrocycle azatetraoxa **59** thông qua một cầu nối liên kết là ethenylphenyl (sơ đồ 1.12). Các đặc tính quang vật lý của đầu dò **60** phụ thuộc vào dung môi đã được nghiên cứu bằng phương pháp quang phổ hấp thụ và phát xạ ở trạng thái ổn định cũng như phép đo huỳnh quang phân giải theo thời gian. Nghiên cứu cũng chỉ ra thuốc nhuộm azacrown ether trải qua phản ứng proton hóa (de) thuận nghịch ($pK_a = 0,09$) và cho thấy sự dịch chuyển màu xanh lam ($\lambda \sim 50\text{nm}$) trong quang phổ kích thích và tăng huỳnh quang gấp 10 lần khi proton hóa. Hợp chất này cũng tạo phức 1:1 với một số ion kim loại (Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Zn^{2+}), tạo ra các dịch chuyển lớn màu xanh lam trong quang phổ kích thích và khuếch đại huỳnh quang do cation gây ra đáng kể [86].

Polyamine macrocyclic đơn giản hòa tan trong H_2O nhiều hơn trong dung môi hữu cơ. Do đó, sự gắn kết của chuỗi alkyl dài làm cho polyamine hoàn toàn ưa mỡ. Các phân tử như vậy cũng có thể đóng vai trò là chất mang hoặc chất trung gian chiết xuất các ion kim loại và polyanion vào môi trường ưa mỡ.

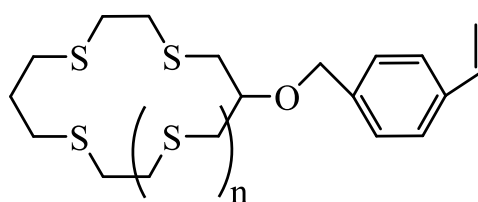


Sơ đồ 1.13. Tổng hợp vật liệu trao đổi ion **64a, b** và **65**

Một loại vật liệu trao đổi ion đã được Masao Tomoi và các cộng sự (1983) nghiên cứu chế tạo bằng cách gắn một polythiacrown ether gắn trên chất mang là polymer (**61a, b** và **62**). Cụ thể, vật liệu này được điều chế từ nhựa polystyrene chloromethyl hóa **63** và polythioether (**64a, b** và **65**) 14 hoặc 20 cạnh có chứa nhóm hydroxy (sơ đồ 1.13). Các polythioether gắn trên chất mang polymer được phát hiện thấy có khả năng hấp phụ Ag^+ hiệu quả cao. Hiệu quả hấp phụ giảm dần đối với Cu^{2+} và Cd^{2+} . Đối với Ag^+ , khả năng liên kết của **65** hầu như không phụ thuộc vào hình thái của chất mang polymer, trong khi đối với Cu^{2+} khả năng liên kết phụ thuộc vào hình thái. Ag^+ hoặc Cu^{2+} đã bị hấp phụ được loại bỏ bằng cách xử lý vật liệu hấp phụ bằng dung dịch ammonia. Mức độ giải hấp phụ đạt 80-90% đối với lần hấp phụ ban đầu. Khả năng hấp phụ ion của vật liệu ở những lần sau thấp hơn với lần đầu tiên, tuy nhiên sau nhiều lần tái sử dụng thì khả năng hấp phụ giảm hầu như không đáng kể và lượng ion bị hấp phụ gần như ổn định. Do đó, các vật liệu hấp phụ (hay vật liệu trao đổi ion) cấu tạo bởi thiacycrown ether gắn trên chất mang polymer là những vật liệu hấp phụ có thể được tái sử dụng được [52].

Năm 1996, Keiji Yamashita cùng các cộng sự đã tổng hợp các thiacycrown ether 6-(4'-vinylbenzyloxy)-1,4,8,11-tetrathiacyclotetradecane (**66**) và 9-(4'-vinylbenzyloxy)-1,4,7,14,17-hexathiacyclo eicosane **67**. Các thiacycrown ether này

được polymer hóa thành polythiacrown ether và đồng trùng hợp với styren (St) và *N*-vinylpyrrolidone (NVP) bằng phản ứng trùng hợp gốc. Ligand polymer thiacrown ether có tính liên kết chọn lọc đối với các ion Ag^+ và Hg^{2+} giống như một ligand polymer có các đơn vị polythioether mạch hở. Nghiên cứu cho thấy khả năng liên kết của polythiacrown ether với ion kim loại không bị ảnh hưởng bởi hình dạng của thioether (ether vòng hoặc ether mạch hở) và bởi thành phần copolymer. Chúng có thể được sử dụng làm chất hấp phụ trong môi trường acid và có thể tái sử dụng nhiều lần [32].



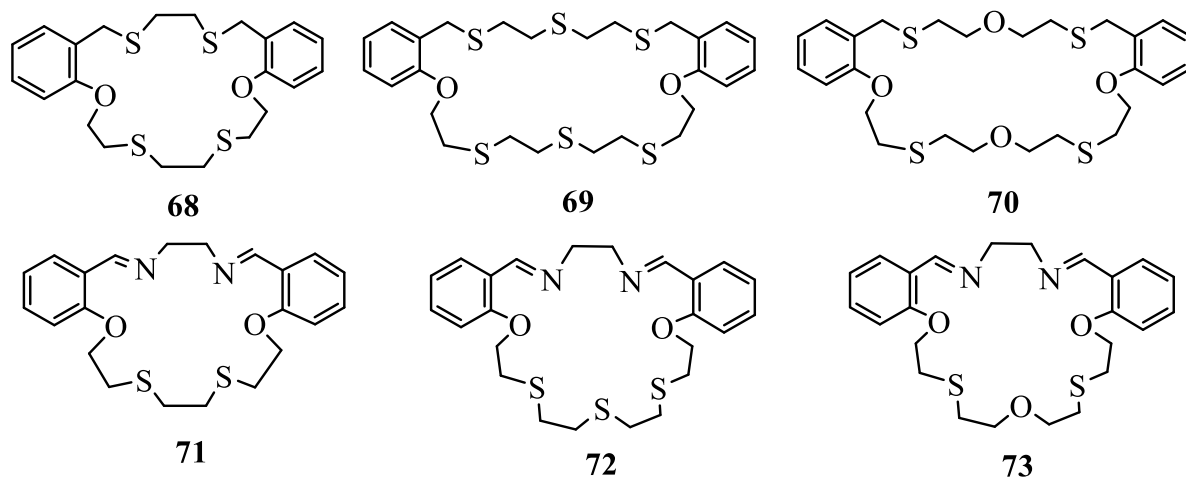
66: n= 1; 67: n= 3

Hình 1.16. Cấu trúc của các monomer thiacrown ether **66** và **67**

Năm 2000, Gaboury cùng các cộng sự đã được cấp bằng sáng chế cho các thiacrown ether và các phân tử polymer chứa dẫn xuất thiacrown ether có chứa từ 4 đến 10 nguyên tử lưu huỳnh trong vòng crown mà nhóm nghiên cứu của ông tổng hợp được. Các hợp chất thiacrown ether theo sáng chế được cho là có vai trò quan trọng trong một loạt các ứng dụng bao gồm như chất ức chế ăn mòn cho hệ thống làm mát, nồi hơi và hệ thống xử lý nước thải, hệ thống xử lý hydrocarbon và xử lý bề mặt kim loại [29].

Kể từ khi phát hiện ra các hợp chất hữu cơ liên hợp π có thể hoạt động như chất bán dẫn và có thể được sử dụng trong pin mặt trời, bóng bán dẫn hữu cơ và điốt phát sáng hữu cơ, các hệ thống liên hợp π nổi lên như một hệ thống chung và giải pháp mạnh mẽ cho điện tử hữu cơ. Hầu hết các thiết bị điện tử hữu cơ đều có những ưu điểm độc đáo khi so sánh với các sản phẩm tương tự nhưng làm từ vật liệu vô cơ, chẳng hạn tính chất nhẹ, linh hoạt, chi phí thấp và chế tạo dễ dàng. Chính vì vậy các thiết bị điện tử có sử dụng vật liệu hữu cơ mang lại giá trị thương mại vô cùng lớn. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác đã đưa ra rất nhiều bằng chứng về các khía cạnh tiêu cực đáng chú ý là tỷ lệ hỏng hóc cao khi tiếp xúc không khí và độ ẩm trong một

thời gian sử dụng ngắn, dẫn đến hiệu quả sử dụng thấp. Trên thực tế, các nhà khoa học đã nỗ lực rất nhiều để phát triển các vật liệu mới nhằm giải quyết các vấn đề thiết yếu mà các thiết bị điện tử hữu cơ gặp phải.



Hình 1.17. Thiocrown ether **68-73**

Dựa trên nhu cầu thực tế, Khaled Ale Khalyfe và các cộng sự (2020) đã nghiên cứu về các tính chất như khả năng tạo phức, độ ổn định của phức hợp tạo nên bởi các thiocrown ether (**68-73**) (hình 1.17) với fullerene (C_{60}) thông qua cả phương pháp thực nghiệm và lý thuyết. Trong đó, fulleren là một trong 3 dạng tinh thể của phân tử carbon (2 dạng còn lại là than chì và kim cương). Fulleren sở hữu một số đặc tính đặc biệt có ý nghĩa như là chất nhận điện tử, có tính cảm quang mạnh mẽ, là thành phần cơ bản của pin mặt trời và nhiều đặc tính có ý nghĩa khác. Trong nghiên cứu này, kích thước của thiocrown ether (**68-73**) và bản chất của các dị nguyên tử (N, O và S) đã được thay đổi một cách có hệ thống để kiểm tra tác động của các yếu tố này đối với khả năng cho nhận điện tích, mức độ linh hoạt, độ ổn định của phức hợp [35].

Thiocrown ether cũng được ứng dụng rộng rãi với vai trò là chất chống ăn mòn. Minevski và các cộng sự (1999) đã được cấp bằng sáng chế cho thiocrown ether - chất ức chế ăn mòn đối với alkanolamine mà họ tổng hợp được. Sự ăn mòn kim loại khi tiếp xúc với dung dịch nước alkanolamine trong các thiết bị loại bỏ khí acid sẽ được ức chế bằng cách thêm vào dung dịch alkanolamine một lượng chất ức chế ăn mòn thiocrown ether [46].

Thiocrown ether còn được biết đến với ứng dụng rộng rãi trong việc tạo nên các

điện cực đo điện thế với hiệu quả và độ ổn định rất cao. Các điện cực được phủ lớp màng polymer có gắn vật liệu trao đổi ion là thiacrown ether. Hanna và cộng sự (1999) đã khảo sát khả năng đo điện thế của điện cực được phủ lớp màng có gắn thiacrown ether. Các phép đo điện thế được thực hiện với sự có mặt của dung dịch đệm acetate (pH 4,00 và đối với các dung dịch gốc 102M $Pb(NO_3)_2$ được pha loãng liên tiếp. Tiềm năng về cấu hình pH của màng dựa trên thiacrown ether đã chọn được chứng minh là không bị ảnh hưởng bởi H^+ trong phạm vi pH rộng. Ảnh hưởng của thành phần dung dịch mẫu cũng như dung dịch đối chứng đến độ chọn lọc và phạm vi phát hiện cũng đã được chứng minh [24].

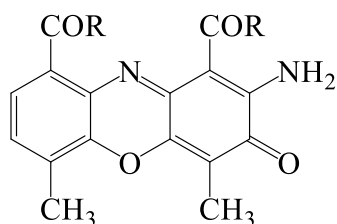
Việc sử dụng các loại chất mang là polymer trong cả tổng hợp và phân tách đang gia tăng mạnh mẽ và các ứng dụng trong công nghiệp không ngừng phát triển. Các nhà hóa dược trong ngành công nghiệp dược phẩm hiện nay cũng thường xuyên sử dụng các thuốc thử, tá dược được tạo nên bởi polymer để điều chế các hệ thống phân phối thuốc tinh vi, có thể kiểm soát tốc độ giải phóng và đích tác dụng. Có thể nói việc sử dụng vật liệu polymer làm chất mang, thuốc thử hoặc chất tẩy rửa đã có ảnh hưởng lớn trong quá trình tổng hợp hữu cơ, xử lý và tinh chế sản phẩm.

1.2.2. Ứng dụng của các hợp chất azacrown ether và thiacrown ether trong nghiên cứu phát triển thuốc mới

Việc sử dụng azacrown ether như vector mục tiêu có thể được coi là điểm khởi đầu trong quá trình điều trị tại đích một số loại bệnh. Azacrown ether đã được sử dụng với vai trò là chất vận chuyển thuốc trong điều trị một số loại bệnh ung thư, đánh dấu bước tiến lớn trong quá trình nghiên cứu phát triển các phương pháp phân phối thuốc trong cơ thể. Với cấu trúc của azacrown ether, các phân tử nhỏ của thuốc có thể được đưa vào các khoang của chúng. Còn đối với các phân tử kích thước lớn hơn, có thể kết nối trực tiếp với azacrown ether và đi qua màng tế bào.

Năm 2001, Yavorskaya cùng các cộng sự [88] đã nghiên cứu việc sử dụng các dẫn xuất crown ether khác nhau làm chất mang cho actinocin. Trong nghiên cứu này, actinocin được liên kết với benzo-15-crown-5 và benzo-18-crown-6 thông qua liên kết amide (hình 1.18). Các dẫn xuất tổng hợp được chia thành hai nhóm: Nhóm đầu tiên, actinocin liên kết với crown ether thông qua liên kết amide; nhóm thứ hai,

actinocin liên kết với crown ether thông qua amino acid (glycine, β -alanine). Các hợp chất tổng hợp được, được thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư (ung thư biểu mô phổi, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư ruột kết,...). Kết quả cho thấy hợp chất **74** (có đoạn benzo-15-crown-5 chọn lọc ion Na^+) có hoạt tính cao đối với ung thư vú. Nói chung, các dẫn xuất nhóm đầu tiên có hoạt tính cao đối với tế bào ung thư; các dẫn xuất nhóm thứ hai có độc tính cao hơn. Ngoài ra, các kết quả khác của nhóm nghiên cứu này thu được cũng cho thấy rằng các đặc tính chống ung thư của hoạt chất tổng hợp được không chỉ phụ thuộc vào sự sắp xếp lẫn nhau của các nhóm chức năng và vòng crown, mà còn phụ thuộc vào tính chọn lọc của vòng crown đối với các cation khác nhau. Kết quả này gợi ý cho các nghiên cứu đưa các nhóm crown liên kết vào DNA cũng có thể dẫn đến các hợp chất có hoạt tính chống ung thư cao.



74 R: NH-Benzo-15-crown-5

75 R: NH-Benzo-18-crown-6

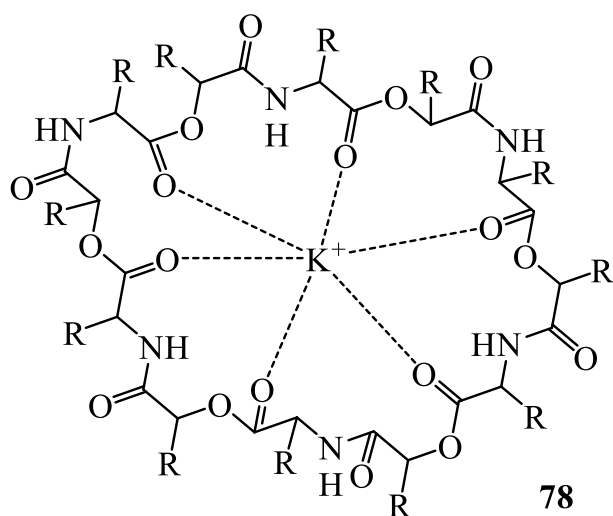
76 R: NHCH_2CONH -Benzo-15-crown-5

77 R: $\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CONH}$ -Benzo-15-crown-5

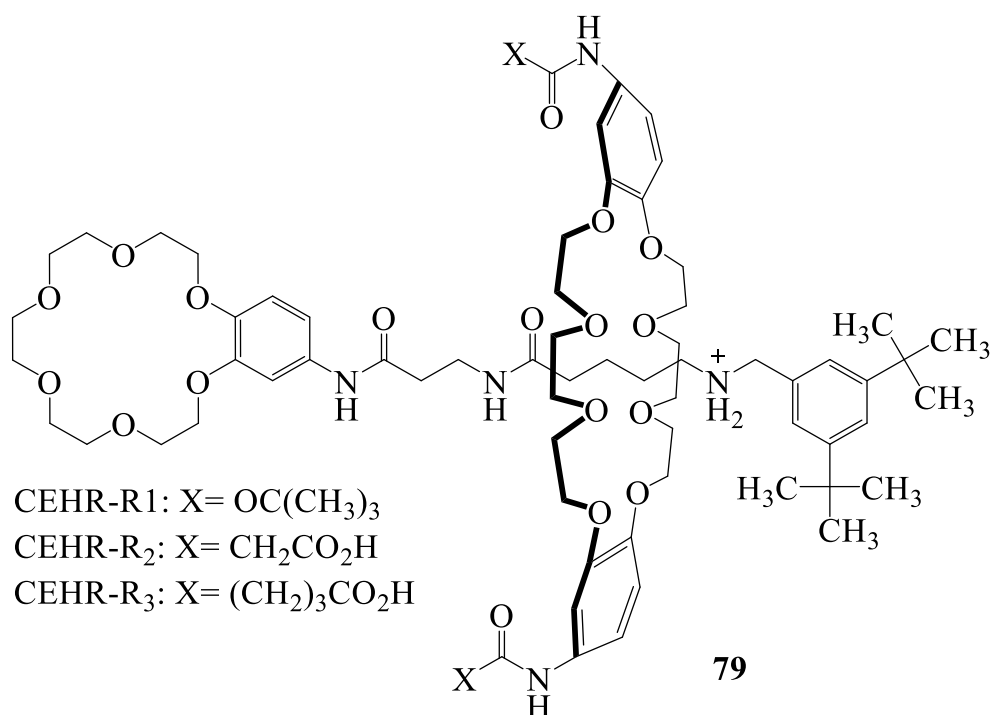
Hình 1.18. Cấu trúc của dẫn xuất của actinocin có chứa benzo-15-crown-5 và benzo-18-crown-6

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 – hình 1.19) 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... Năm 2013, Smithrud và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất crown ether (CEHR) (hình 1.20) dưới dạng hợp chất ionophore [20]. Mục đích của nghiên cứu là kiểm tra độc tính của CEHR đối với dòng tế bào SKOV-3. Nghiên cứu chỉ ra rằng: *t*-butoxycarbonyl (Boc)-CEHR có độc tính cao và arginine (Arg)-CEHR có độc tính

thấp hơn. Kết quả nghiên cứu cho thấy, CEHR làm tăng nồng độ Mg^{2+} và Ca^{2+} để tạo ra quá trình apoptosis mà không hoại tử [87].



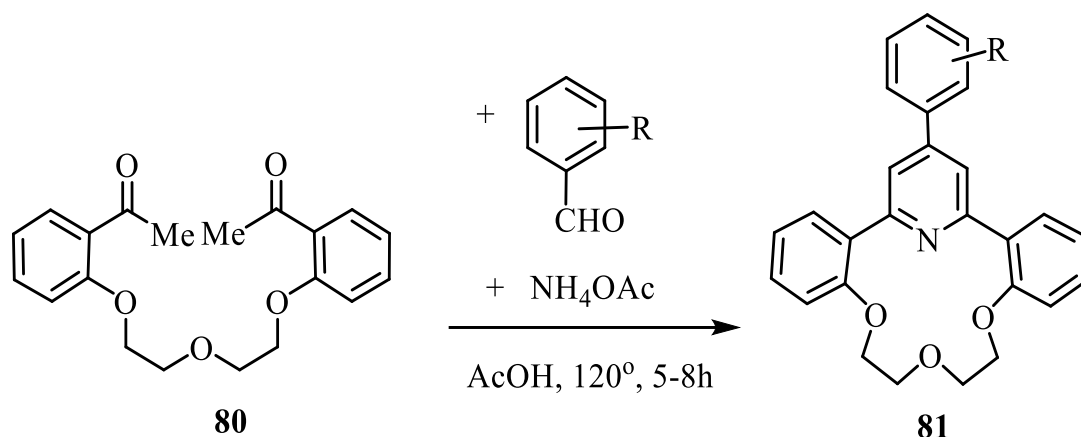
Hình 1.19. Hoạt chất kháng sinh valinomycin và phức chất với ion K^+



Hình 1.20. Cấu trúc của Boc-CEHR và Arg-CEHR

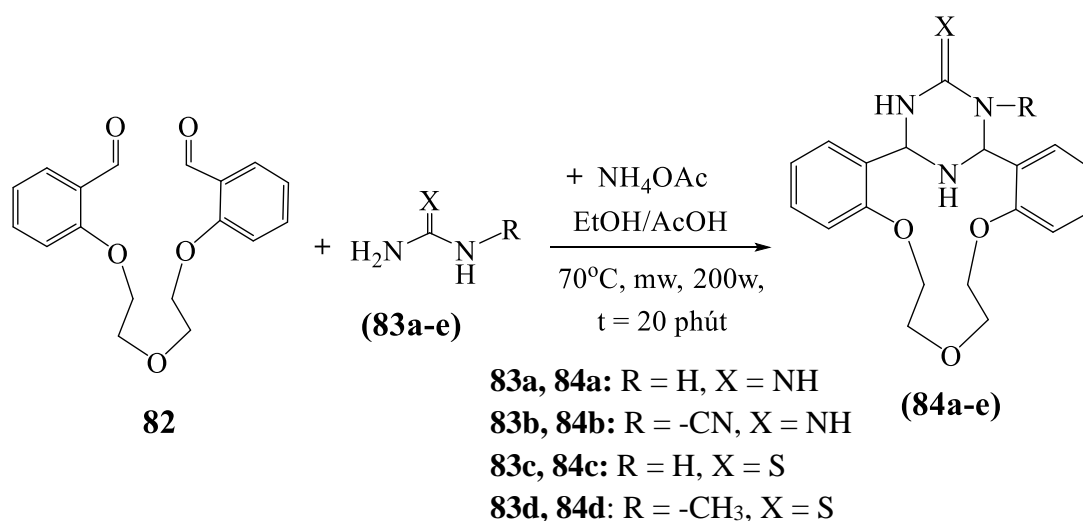
Trong quá trình nghiên cứu và phát triển các phương pháp tổng hợp dẫn xuất pyridinocrownophane chứa dị vòng pyridine, Giáo sư Soldatenkov A.T. và các cộng sự (2008) đã áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch tổng hợp thành công pyridinocrownophanes **81** chứa dị vòng γ -aryl hoặc γ -heteroarylpyridine từ 1,5-bis(2-

acetylphen-oxy)-3-oxapentane **80**, aldehyde thơm và muối ammonium acetate. Phản ứng được thực hiện bằng cách đun hồi lưu trong dung môi acetic acid trong khoảng 5 – 8 giờ (sơ đồ 1.14) [22]. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các pyridinocrownophanes **81**, 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 Hep-G2, MCF7, RD, FL, ...



Ar = Ph, *m*-ClC₆H₄, *m*-BrC₆H₄, *m*-NO₂C₆H₄, *p*-OMeC₆H₄, *o*-OHC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, *p*-NO₂C₆H₄, *p*-OHC₆H₄, *p*-BrC₆H₄, *o*-ClC₆H₄, 2-thienyl, 2-pyrrolyl.

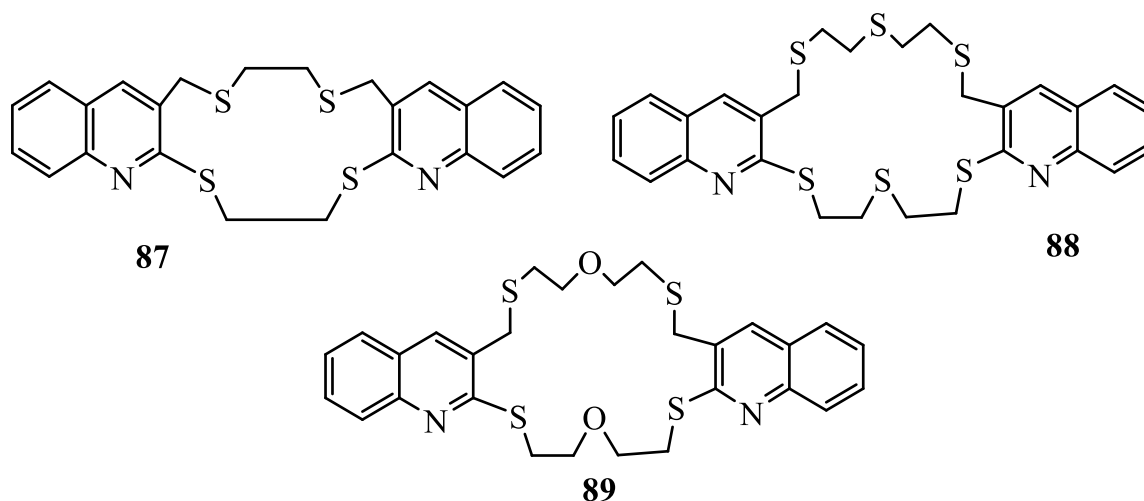
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophanes **81** bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch



Sơ đồ 1.15. Tổng hợp dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazono)aza-14-crown-4-ether

Tô Hải Tùng và các cộng sự (2015) nghiên cứu tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất

hóa được đo bằng khả năng nhạt gốc và khử màu của các gốc 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). Tác dụng gây độc tế bào của thiacycrown ether được đánh giá trên dòng tế bào MDA MB-231 (ung thư biểu mô tuyến vú ở người, ATCC HTB-26)[53].



Hình 1.22. Thiacycrown ether (87- 89)

1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP THỬ HOẠT TÍNH SINH HỌC *IN VITRO* DÙNG TRONG LUẬN ÁN

1.3.1. Phương pháp đánh giá hoạt tính diệt tế bào ung thư

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào và khả năng gây độc tế bào *in vitro* trên các tế bào nuôi cấy được sử dụng rộng rãi để kiểm tra độc tính tế bào của hóa chất và sàng lọc thuốc. Các thử nghiệm về khả năng sống của tế bào và độc tính tế bào dựa trên các chức năng khác nhau của tế bào như tính thấm của màng tế bào, hoạt động của enzyme, sự kết dính của tế bào, sản xuất ATP, sản xuất đồng enzyme và hoạt động hấp thu nucleotide [27].

Thử nghiệm khả năng sống của tế bào và/hoặc độc tính tế bào trong ống nghiệm có một số ưu điểm, chẳng hạn như nhanh chóng, giảm chi phí và khả năng tự động hóa. Nhiều thử nghiệm sử dụng tế bào người phù hợp hơn so với thử nghiệm trên động vật *in vivo*. Hơn nữa, phương pháp này còn đặc biệt hữu ích để thử nghiệm số lượng lớn mẫu. Tuy nhiên, chúng có một số nhược điểm vì chưa đủ tiên tiến về mặt kỹ thuật, để thay thế các thử nghiệm trên động vật [71]. Điều quan trọng là phải biết có bao nhiêu tế bào khả thi còn lại và/hoặc bao nhiêu tế bào đã chết khi kết thúc thử

nghiệm. Một loạt các xét nghiệm độc tính tế bào và khả năng sống của tế bào hiện đang được sử dụng trong các lĩnh vực độc học và dược lý học. Việc lựa chọn phương pháp xét nghiệm là rất quan trọng trong việc đánh giá loại tương tác xảy ra giữa tế bào và thuốc hoặc hóa chất nghiên cứu.

Mặc dù có nhiều cách phân loại khác nhau đối với xét nghiệm độc tính tế bào và khả năng sống của tế bào, nhưng phần lớn các xét nghiệm này được phân loại theo loại phép đo của điểm cuối (màu thay đổi, huỳnh quang, phát quang, ...) [57].

Hoạt động trao đổi chất là một chỉ số phổ biến dùng để đánh giá sự sống của tế bào. Các xét nghiệm đo màu trên tế bào được sử dụng để xác định hoạt động trao đổi chất của tế bào. Ví dụ, muối tetrazolium và resazurin bị khử thông qua hoạt động dehydrogenase của ty thể bởi các tế bào sống. Khi các tế bào chết hoặc ngừng phân chia, quá trình khử muối resazurin và tetrazolium có một sự thay đổi có thể đo lường được. Sự thay đổi tương ứng về tốc độ thay thế có thể được phân tích thông qua đo màu và/hoặc phát hiện huỳnh quang. Một số muối tetrazolium phổ biến nhất được sử dụng trong các nghiên cứu trao đổi chất dựa trên tế bào là MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide), MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium), XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide), WST-1, và WST-8 (2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium). Ngoài ra còn một số phương pháp xét nghiệm đo màu khác cũng được nghiên cứu và áp dụng rộng rãi như: xét nghiệm LDH ((lactate dehydrogenase), xét nghiệm SRB (Sulforhodamine B), xét nghiệm NRU (neutral red uptake) và xét nghiệm CVS (Crystal violet - thuốc nhuộm tím tinh thể).

Phương pháp xét nghiệm đo màu rất dễ sử dụng, chi phí hợp lý, do vậy phép đo này được sử dụng rất phổ biến trong nghiên cứu đánh giá độc tính của hoạt chất với tế bào. Tuy nhiên, các xét nghiệm đo màu không thể phân biệt giữa thuốc hoặc hợp chất gây độc tế bào và thuốc hoặc hợp chất kìm tế bào, và có thể không đạt được đủ độ nhạy khi làm việc với các mẫu tế bào nhỏ (<1000) [83].

Trong số các phương pháp xét nghiệm đo màu dùng để định lượng tế bào, phương pháp MTT và phương pháp xét nghiệm SRB hay được sử dụng vì đơn giản,

nhanh chóng, chính xác hơn phương pháp đếm tế bào bằng cách nhuộm trypan blue.

Trong nghiên cứu này, phương pháp thử nghiệm được lựa chọn để đánh giá hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các hợp chất tổng hợp được là phương pháp thử nghiệm SRB. Phương pháp thử khả năng gây độc tế bào *in vitro* SRB (Sulforhodamine B) được Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute - NCI) xác nhận là phép thử độ độc tế bào chuẩn nhằm sàng lọc, phát hiện các chất có khả năng kìm hãm sự phát triển hoặc diệt tế bào ung thư ở điều kiện *in vitro*. Phép thử này được thực hiện theo phương pháp của Monks. Phép thử tiến hành xác định tổng hàm lượng protein tế bào dựa vào mật độ quang học (Optical Density - OD) đo được khi thành phần protein của tế bào được nhuộm bằng Sulforhodamine B (SRB). Giá trị OD máy đo được tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn với phân tử protein, do đó lượng tế bào càng nhiều (lượng protein càng nhiều) thì giá trị OD càng lớn .

Ưu điểm: Xét nghiệm đơn giản, nhanh và nhạy. Giá trị mật độ quang có độ tuyến tính tốt với số lượng tế bào, cho phép sử dụng nồng độ thuốc nhuộm bão hòa, ít nhạy cảm hơn với các dao động của môi trường, không phụ thuộc vào quá trình trao đổi chất trung gian và cung cấp một điểm kết thúc cố định không yêu cầu đo tốc độ phản ứng ban đầu nhạy cảm với thời gian [43]. Khả năng tái lập của xét nghiệm này là cao.

Nhược điểm: Mẫu thử ở dạng huyền phù nên khó duy trì ở dạng đồng nhất, các tế bào có thể tập hợp thành khối ảnh hưởng tới hiệu suất của xét nghiệm.

Ngoài ra, để đánh giá khả năng sống của tế bào một số phương pháp xét nghiệm khác cũng có thể được sử dụng như: Phương pháp xét nghiệm huỳnh quang như xét nghiệm AlamarBlue, xét nghiệm GF-AFC, xét nghiệm CFDA-AM hoặc các xét nghiệm đo độ sáng như xét nghiệm phát quang sinh học ATP và xét nghiệm real – time.

1.3.2. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa, đặc trưng bởi nồng độ glucose trong máu tăng cao, nguyên nhân do sự thiếu hụt bài tiết insulin từ tế bào β đảo tụy hoặc khả năng hoạt động của insulin bị suy giảm. Dưới đây là một số phương pháp phổ biến được sử dụng để đánh giá hoạt tính hạ đường huyết của một chất hóa học mới *in vitro*.

1.3.2.1. Phương pháp xét nghiệm tế bào beta insulinoma

Các dòng tế bào insulinoma như RINm5F hoặc MIN6 có khả năng tiết insulin bởi vậy chúng được dùng để nghiên cứu tác động của các hoạt chất mới lên sự tiết insulin và chuyển hóa glucose. Các thử nghiệm bao gồm đo lường nồng độ insulin hoặc đường huyết sau khi tế bào được tiếp xúc với hoạt chất. Tế bào insulinoma được nuôi cấy vào các đĩa petri riêng biệt hoặc tấm cố định thích hợp và nuôi cấy trong môi trường phù hợp. Điều kiện nuôi cấy phải đảm bảo tế bào duy trì tính chất và chức năng của tế bào beta insulinoma, bao gồm khả năng tiết insulin và chuyển hóa glucose. Hoạt chất nghiên cứu được thêm vào môi trường nuôi cấy ở các mức nồng độ khác nhau để kiểm tra tác động của hoạt chất lên hoạt động sản xuất insulin của tế bào insulinoma. Sau khi tế bào beta insulinoma tiếp xúc với hoạt chất, các thử nghiệm sẽ được tiến hành để đo lường mức độ tiết insulin và chuyển hóa glucose của tế bào. Điều này có thể bao gồm đo lường nồng độ insulin trong môi trường nuôi cấy hoặc đo lường nồng độ glucose còn lại sau khi tế bào beta insulinoma được tiếp xúc với glucose.

Để đo lường mức độ sản xuất insulin, có thể sử dụng các phương pháp như ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) để định lượng insulin có mặt trong môi trường nuôi cấy.

Hoạt tính hạ đường huyết của hoạt chất mới được đánh giá dựa trên kết quả đo lượng insulin được sản xuất ra. Nếu hoạt chất có khả năng kích thích sản xuất insulin từ tế bào insulinoma, nghĩa là nó có khả năng giảm nồng độ đường huyết.

Quá trình xét nghiệm tế bào insulinoma cần được tiến hành trong môi trường điều kiện cẩn thận và kiểm soát các yếu tố ngoại vi như nhiệt độ, độ ẩm và pH để đảm bảo kết quả đáng tin cậy.

1.3.2.2. Phương pháp xét nghiệm enzyme

Ngày nay, phương pháp enzyme được biết đến là phương pháp phổ biến nhất để xác định khả năng chuyển hóa glucose. Phương pháp này liên quan đến xem xét tác động của hoạt chất lên hoạt động của một số enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa glucose như hexokinase, glucoseoxidase và glucose dehydrogenase... Phương pháp enzyme có tính đặc hiệu cao, thời gian thực hiện nhanh và hiệu quả.

a) Xét nghiệm sử dụng enzyme glucose hexokinase: Enzyme glucose

hexokinase có khả năng chuyển hóa glucose thành glucose-6-phosphate. Phương pháp này dựa trên việc đo lường hoạt động của enzyme glucose hexokinase sau khi hoạt chất nghiên cứu tác động lên nó. Điều này cho phép đánh giá sự ảnh hưởng của hoạt chất đối với chuyển hóa glucose. Cụ thể, phương pháp này đánh giá khả năng của hoạt chất tác động lên việc hấp thụ glucose trong các tế bào mục tiêu như tế bào adipose (tế bào mỡ) hoặc tế bào cơ. Hoạt chất được thêm vào hệ thống xét nghiệm và sau đó tiến hành đo lường lượng glucose được hấp thụ bởi tế bào sau một khoảng thời gian xác định.

b) Phương pháp xét nghiệm sử dụng enzyme α -glucosidase: Enzyme α -glucosidase có khả năng phân giải disaccharide thành glucose. Phương pháp này đo lường sự thay đổi hoạt động của enzyme glucosidase khi có mặt hoạt chất nghiên cứu từ đó cho thấy khả năng tác động của hoạt chất nghiên cứu đối với quá trình chuyển hóa glucose.

c) Phương pháp xét nghiệm sử dụng enzyme α -amilase: Enzyme α -amylase tham gia vào quá trình phân giải tinh bột thành glucose. Đo hoạt động của α -amylase sau khi tiếp xúc với hoạt chất có thể cho biết khả năng tác động của hoạt chất lên việc tạo ra glucose từ tinh bột. Lượng glucose tạo thành từ phản ứng phân giải tinh bột sẽ được đo bằng phương pháp thích hợp. Một trong những phương pháp phổ biến là sử dụng enzyme glucose oxidase (GO) để chuyển đổi glucose thành gluconic acid và hydrogen peroxide. Sự thay đổi nồng độ hydrogen peroxide có thể đo bằng các phương pháp quang phổ hoặc đo màu để ước tính nồng độ glucose, từ đó giúp đánh giá khả năng hạ đường huyết của hoạt chất nghiên cứu ban đầu [8].

1.4. PHƯƠNG PHÁP SÀNG LỌC ẢO TRONG NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH SINH HỌC (*IN SILICO*)

1.4.1. Đặc điểm và vai trò của phương pháp sàng lọc ảo (*in silico*) trong nghiên cứu hoạt tính sinh học

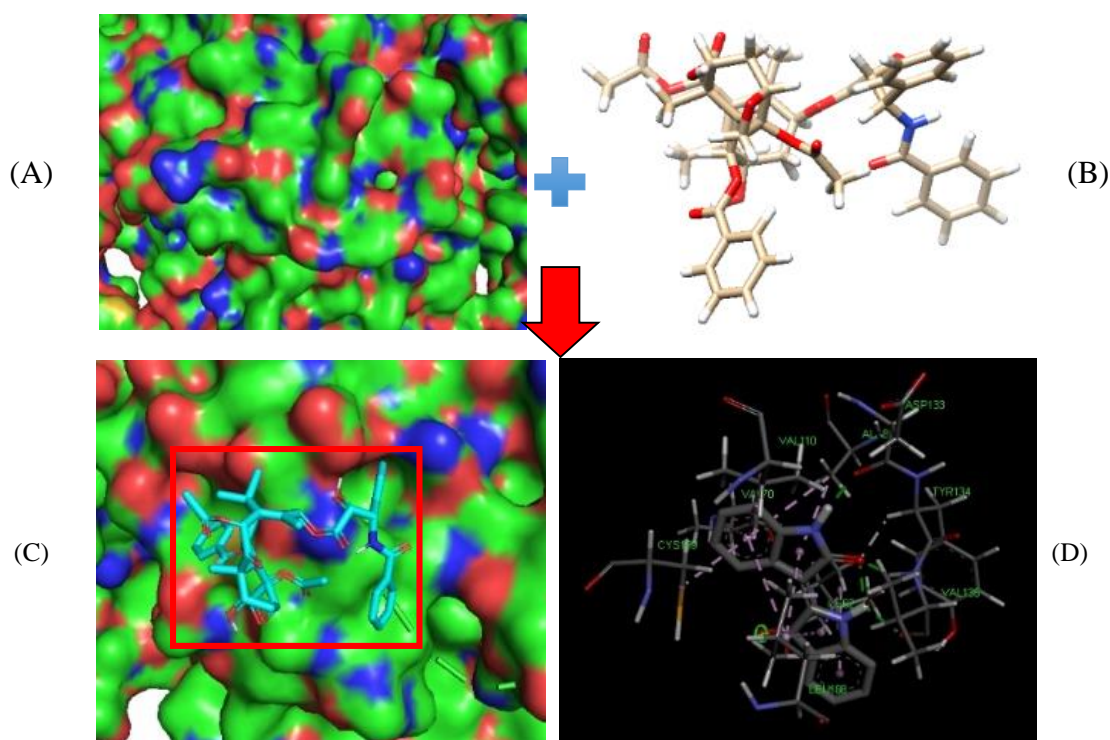
Hiện nay, sàng lọc ảo *in silico* (Virtual Screening) là một công cụ phổ biến trong nghiên cứu hóa dược để nhận diện các hợp chất tiềm năng thông qua công nghệ tin học hiện đại. Kỹ thuật này giúp giảm chi phí và rút ngắn thời gian phát triển thuốc, trong đó có thể sàng lọc hàng triệu cấu trúc trong vài tuần, thay vì 10–15 năm và chi

phí hàng trăm triệu Euro như quy trình truyền thống. Phương pháp này khai thác mô hình tương tác Receptor–Ligand, tối ưu hóa cấu trúc hợp chất dựa trên mức năng lượng ΔG thấp nhất (hình 1.23), với yêu cầu hệ thống máy tính hiệu năng cao [4][72]. . Cấu trúc các protein đích ở mô hình 3 chiều (3D) đối với mỗi bệnh được cung cấp bởi các nhà sinh học, các ligand được phát triển dựa theo cấu trúc của các hợp chất hoá học, đặc biệt là các bộ khung carbon đã được biết rõ ràng và có nguồn cung cấp, ngoài ra các sàng lọc này yêu cầu các phần mềm máy tính bản quyền và hệ thống máy tính với tốc độ rất nhanh [58].

Ứng dụng của sàng lọc *in silico* xuyên suốt quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc, từ tìm kiếm, tối ưu hóa các hợp chất sinh học, đến các giai đoạn tiền lâm sàng và lâm sàng. Phương pháp này hỗ trợ dự đoán hoạt tính, cơ chế tác dụng, và tiềm năng gây độc dựa trên các mô hình toán học [45]. Sàng lọc *in silico* gồm hai hướng chính: LBVS, tập trung vào cấu trúc tương quan – hoạt tính (QSAR), và SBVS, sử dụng cấu trúc ba chiều của đích sinh học để mô phỏng và xếp hạng ái lực liên kết của các hợp chất.

Đối với hướng tiếp cận trên nền tảng hợp chất (LBVS), các hợp chất được sàng lọc dựa vào dữ liệu sinh học hiện có để xác định hợp chất nào có hoặc không có hoạt tính. Từ đó, các hợp chất tiềm năng được lựa chọn thông qua đánh giá tương đồng về cấu trúc, đặc tính dược lý và các yếu tố khác. Phương pháp này phổ biến trong nghiên cứu tương quan cấu trúc - hoạt tính hóa học (QSAR), sử dụng các thông số như ái lực liên kết (KD) và nồng độ ức chế tối thiểu (IC_{50}). Chất lượng của mô hình QSAR phụ thuộc vào khả năng tương thích với mỗi trường hợp, dữ liệu đầu vào, cách mô tả cấu trúc hợp chất, ảnh hưởng của dữ liệu ngoại vi, cũng như việc lựa chọn các hướng giải quyết [31].

Đối với hướng nghiên cứu trên nền tảng cấu trúc chất (SBVS), quá trình nghiên cứu bắt đầu từ cấu trúc protein đích và một cơ sở dữ liệu hợp chất để thực hiện mô phỏng docking, nhằm tìm kiếm hợp chất có khả năng tương tác tại các vùng hoạt động của protein (active sites). Hợp chất được xếp hạng và lựa chọn dựa trên điểm tương tác cùng các tiêu chí liên quan, trong đó những hợp chất có điểm cao nhất sẽ được thử nghiệm thực tế. [45].



Hình 1.23. Minh họa tương tác protein - ligand. (A) Bề mặt vùng hoạt động của protein; (B) Cấu trúc ba chiều của ligand; (C) Trạng thái liên kết bề mặt protein – ligand; (D) Cấu hình tương tác ba chiều protein - ligand

Một bước quan trọng trong SBVS là xếp hạng điểm của hợp chất, một quy trình đầy thách thức do một số tương tác rất khó tham số hóa. Điểm số có vai trò trong việc đánh giá cấu hình tương tác khả thi nhất và sàng lọc các hợp chất tiềm năng. Việc tính điểm được sử dụng cho những mục tiêu sau: a) đánh giá các cấu hình tương tác của một hợp chất được tạo ra bởi các thuật toán khác nhau để chọn ra được tương tác khả dĩ nhất; b) xếp hạng các hợp chất, từ đó lọc ra hợp chất có tiềm năng nhất. Các phương pháp tính điểm đã được phát triển liên tục trong nhiều năm qua, chúng được phân ra thành 3 mô hình chính: trường lực (force field-based), cơ sở kiến thức (knowledge-based) và thực nghiệm (empirical). Một số mô hình tính điểm sử dụng kết hợp hai mô hình force field-based và empirical [36].

Mô hình force field-based dự đoán năng lượng liên kết tự do là tổng của các trường năng lượng cơ học phân tử như: Coulomb, Van der Waals, liên kết hydrogen [44]. Năng lượng solvat hóa và entropy cũng có thể được tính đến. Mô hình tính điểm empirical coi năng lượng liên kết tự do là tổng của các liên kết gồm: liên kết hydrogen,

liên kết kỵ nước bằng cách khớp điểm tính toán với số liệu ái lực liên kết thực nghiệm đối với các bộ phức hợp protein – ligand. Mô hình knowledge-based dựa trên số liệu thống kê phân tích tần số cặp nguyên tử trong phức hợp phối tử protein – ligand với cấu trúc ba chiều đã biết [61].

Không những chỉ ra các liên kết có ý nghĩa, docking còn có thể định lượng khả năng liên kết bởi các hàm tính điểm, qua đó phân hạng khả năng liên kết mạnh yếu của các cấu tử. Docking trở thành bài toán tối ưu, tìm vị trí và cấu hình phù hợp nhất của một cơ chất gắn kết lên protein. Về mặt nhiệt động lực học, mục tiêu chính của docking là tìm ra cấu hình mà năng lượng tự do của toàn hệ là thấp nhất. Để tìm cấu hình phù hợp nhất, cần liên hệ cấu hình không gian với các trị số đánh giá được khả năng gắn kết của cơ chất lên protein, sau đó áp dụng thuật toán để tìm kiếm.

Chương trình docking sử dụng các hàm tính điểm (scoring function) để ước lượng các năng lượng liên kết của phức hợp cấu tử - receptor. Năng lượng này được cho bởi hằng số liên kết (K_d) và năng lượng tự do Gibbs (ΔG_L). Dự đoán về năng lượng liên kết được thực hiện bằng cách đánh giá những tương tác hóa lý quan trọng bao gồm: các tương tác liên phân tử, các ảnh hưởng solvat và entropy. Do đó, số lượng các tham số hóa lý được đánh giá càng lớn thì độ chính xác càng cao. Tuy nhiên, nếu số lượng các biến càng lớn thì thời gian tính toán sẽ càng lâu. Các hàm tính điểm hiệu quả nên đưa ra sự cân bằng giữa độ chính xác và tốc độ, đây là một điểm quan trọng khi làm việc với cơ sở dữ liệu lớn.

1.4.2. Molecular docking nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào

Với sự tiến bộ mạnh mẽ trong lĩnh vực công nghệ sinh học và sinh học phân tử, hàng trăm mục tiêu phân tử liên quan đến ung thư đã được phát hiện, phân lập và kiểm chứng. Trong số đó, các enzyme – vốn có vai trò chủ chốt trong việc điều hòa chu kỳ phát triển và tăng trưởng của tế bào – hiện đang là mục tiêu chính cho các loại thuốc điều trị ung thư. Việc mô hình hóa phân tử đã được sử dụng để nhận biết các vị trí liên kết trên mục tiêu tác dụng của các hoạt chất nghiên cứu dựa trên sự thay đổi về hình dạng của các phân tử sinh học, độ ổn định và khả năng cuộn gấp protein. Do đó, để đánh giá các hợp chất tổng hợp có khả năng liên kết với các phân tử đích tác dụng hay không, việc phân tích tương tác hoạt chất-thụ thể đã được thực hiện

bằng phương pháp mô hình hóa phân tử (Molecular Docking) [17].

Để xác định tính phù hợp với khả năng làm thuốc của các hợp chất mới được tổng hợp, các đặc tính lý hóa có ý nghĩa rất quan trọng, cần được xác định để tiến hành sửa đổi thêm cho đến khi chúng đạt được các thử nghiệm lâm sàng.

Ung thư được gây ra bởi nhiều con đường khác nhau, liên quan đến nhiều loại enzyme, trong số đó enzyme tyrosine kinase, thymidylate synthase, protease là những đích tác dụng chính mà các thuốc điều trị ung thư hướng đến [69].

Receptor tyrosine kinase (RTK) là một họ enzyme đóng vai trò quan trọng trong các quá trình sinh trưởng, chuyển hóa, phân chia và tồn tại của tế bào. Các enzyme này xúc tác cho quá trình chuyển γ -phosphate từ ATP sang phân tử acid amin tyrosine trong phân tử protein làm cho phân tử protein này được phosphoryl hóa. Sự phosphoryl hóa protein do kinase đảm nhận là cơ chế quan trọng cho quá trình truyền tín hiệu nội bào và điều chỉnh các hoạt động của tế bào, chẳng hạn như sự tăng trưởng của tế bào [14]. Cụ thể, phosphoryl hóa tyrosine dẫn đến những thay đổi trong chức năng của các protein nhận nhóm phosphate. Các đột biến di truyền có thể khiến enzyme này tăng số lượng bất thường và tự kích hoạt trong tế bào, dẫn đến tình trạng tăng trưởng và phân chia tế bào không kiểm soát [59], làm nền tảng cho sự hình thành tế bào ung thư. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ giữa enzyme tyrosine kinase và các loại ung thư như ung thư xương, phổi, máu... [40]. Đây chính là động lực thúc đẩy các nghiên cứu về chất ức chế tyrosine kinase như một mục tiêu tiềm năng trong điều trị ung thư.

Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là thụ thể phổ biến nhất trong họ protein tyrosine kinase. Nhiều nghiên cứu thấy các rối loạn dẫn đến tăng hoạt động dẫn truyền tín hiệu qua con đường EGFR xuất hiện trong một phổ rộng các bệnh lý ung thư ở người bao gồm ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và ung thư ruột kết... [6, 85]. Những rối loạn đó có thể do sự tăng bộc lộ EGFR trên màng tế bào với nhiều cơ chế khác nhau bao gồm tăng sản xuất các phối tử của EGFR, tăng hoạt động phiên mã của gen EGFR, hiện tượng khuếch đại gen (tăng số lượng bản sao của gen trong nhân tế bào) EGFR hoặc do đột biến gen EGFR dẫn đến tự hoạt hoá vùng tyrosine

kinase. Một số dẫn xuất quinazoline như erlotinib, gefitinib và lapatinib đã được tổng hợp dưới dạng chất ức chế thuận nghịch của tyrosine kinase [54]. Cho đến nay, nhiều nghiên cứu đã nhắm mục tiêu tìm kiếm các cấu trúc mới có khả năng ức chế mạnh EGFR trong nhiều nghiên cứu chống ung thư [6, 54].

Để đánh giá tương tác của một hoạt chất nghiên cứu với protein mục tiêu EGFR, việc mô phỏng lắp ghép phân tử (Molecular docking) được sử dụng để nhận biết các vị trí liên kết của phân tử hợp chất nghiên cứu với EGFR, những sự thay đổi về hình dạng của phân tử EGFR, tính ổn định và khả năng cuộn gập protein này khi có mặt hoạt chất nghiên cứu. Các tính chất quan trọng của phân tử liên quan tới đặc tính dược động học của thuốc trong cơ thể người được xác định bởi quy tắc 5 của Lipinski (RO5). Một hợp chất được gọi là “giống thuốc” khi chúng đáp ứng ít nhất 2 trong 5 tiêu chí của quy tắc Lipinski: khối lượng phân tử < 500 Dalton); ít hơn 5 nhóm cho liên kết hydrogen; ít hơn 10 nhóm nhận liên kết hydrogen; hệ số phân phối octanol/nước (logP) không quá 5 và độ tan trong nước (logS) của hợp chất không thấp hơn -5,5

1.4.3. Molecular docking trong nghiên cứu hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Để nghiên cứu phát triển tìm ra các hợp chất có tác dụng hạ đường huyết, cũng như tìm hiểu cơ chế tác dụng, tối ưu hóa cấu trúc của các hợp chất đó, một loạt mục tiêu phân tử đa dạng được nhắm tới bao gồm: protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B), dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), thụ thể axit béo tự do 1 (FFAR1), thụ thể kết hợp protein G (GPCR), thụ thể kích hoạt peroxisome proliferator- γ (PPAR γ), natri glucose đồng -transporter-2 (SGLT2), α -glucosidase, aldose reductase, glycogen phosphorylase (GP), fructose-1,6-bisphosphatase (FBPase), thụ thể glucagon (GCGr) và phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) [34]. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) và α -glucosidase (AG) là các protein mục tiêu được dùng nhiều nhất trong nghiên cứu sàng lọc hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của hợp chất bằng molecular docking.

α -Glucosidase (AG) là một coenzym hoạt động tương tự như glucoamylase trên di-saccharide, oligo-saccharide và aryl glucosidase, đóng vai trò quan trọng trong quá

trình chuyển hóa carbohydrate, tạo ra glucose, làm tăng đường huyết trong cơ thể [25]. Việc ức chế enzyme AG dẫn đến làm chậm quá trình chuyển hóa carbohydrate thành glucose, từ đó ngăn hiện tượng tăng đường huyết sau ăn. Hiện nay có 4 chất ức chế AG được sử dụng trong điều trị: acarbose, miglitol, voglibose và emiglitate. Trong đó, acarbose ($IC_{50} = 208,42\mu M$) là thuốc ức chế AG đường uống đã được kê đơn rộng rãi để điều trị bệnh ĐTĐ type 2 và thường được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị ĐTĐ khác để tăng tác dụng. Trong nghiên cứu molecular docking khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase, acarbose thường được dùng làm chất đối chứng.

1.4.4. Quy trình docking

Quá trình docking được thực hiện qua ba bước:

Chuẩn bị ligand: Cấu trúc của ligand có thể được lấy từ các cơ sở dữ liệu như Pubchem, Zinc,... Nếu không có sẵn, cấu trúc của ligand có thể được tạo bằng các phần mềm như Chemdraw, Chems sketch,... Sau khi xây dựng xong cấu trúc 3D, cần sử dụng các phần mềm để chuẩn bị ligand cho quá trình mô phỏng docking, với các bước chuẩn bị bao gồm: thêm nguyên tử hydro, gắn trường lực, tạo file định dạng pdbqt.

Chuẩn bị protein: Cấu trúc 3D của protein thường có sẵn trên ngân hàng dữ liệu protein (RCSB Protein Data Bank – RCSB PDB). Trong trường hợp không có sẵn, cấu trúc 3D có thể được xây dựng bằng phương pháp mô hình hóa dựa trên tính tương đồng (homology modeling). Sau khi có cấu trúc 3D, các bước chuẩn bị protein cho mô phỏng docking thường bao gồm: loại bỏ nước và các cấu tử khác (nếu có), thêm hydro, gắn trường lực và tạo file pdbqt.

Thực hiện mô phỏng docking: Trước khi tìm kiếm vị trí và cấu hình tối ưu cho ligand, cần xác định vùng tìm kiếm (grid box) để hỗ trợ thuật toán. Kích thước của vùng tìm kiếm cần được điều chỉnh hợp lý: quá lớn sẽ làm tăng thời gian tính toán và giảm độ chính xác do tính lặp lại không cao, trong khi quá nhỏ có thể khiến phần mềm bỏ qua những vị trí quan trọng. Vị trí của vùng tìm kiếm thông thường sẽ được đặt ở trung tâm hoạt động của protein. Sau khi xác định vị trí và kích thước của vùng tìm kiếm, phần mềm sẽ tự động tìm kiếm và đưa ra cấu dựng phù hợp với năng lượng thấp nhất. Cấu dạng này cùng với các tương tác của nó với protein sẽ được phân tích

bởi các phần mềm chuyên dụng như Autodock Vina, MOE, ICM-Pro, AMBER FF99, BIOVIA Discover Studio.

CHƯƠNG 2 – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

Các thiết bị sử dụng trong nghiên cứu:

- 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 Affinity - IS tại Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, 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-ĐHGHN) và máy Bruker 500, 600 MHz tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Dung môi chụp phổ là CDCl_3 , DMSO-d_6 với chất chuẩn nội là TMS.

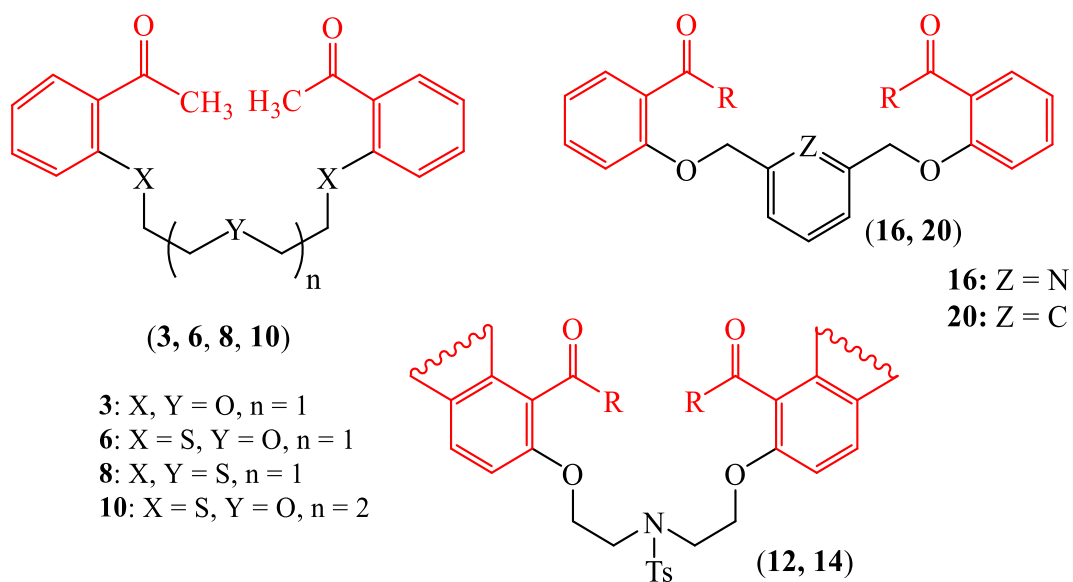
- Phổ khối lượng được ghi trên máy sắc ký lỏng phân giải cao LC-HRMS Orbitrap của Thermo Scientific tại Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia.

- 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.

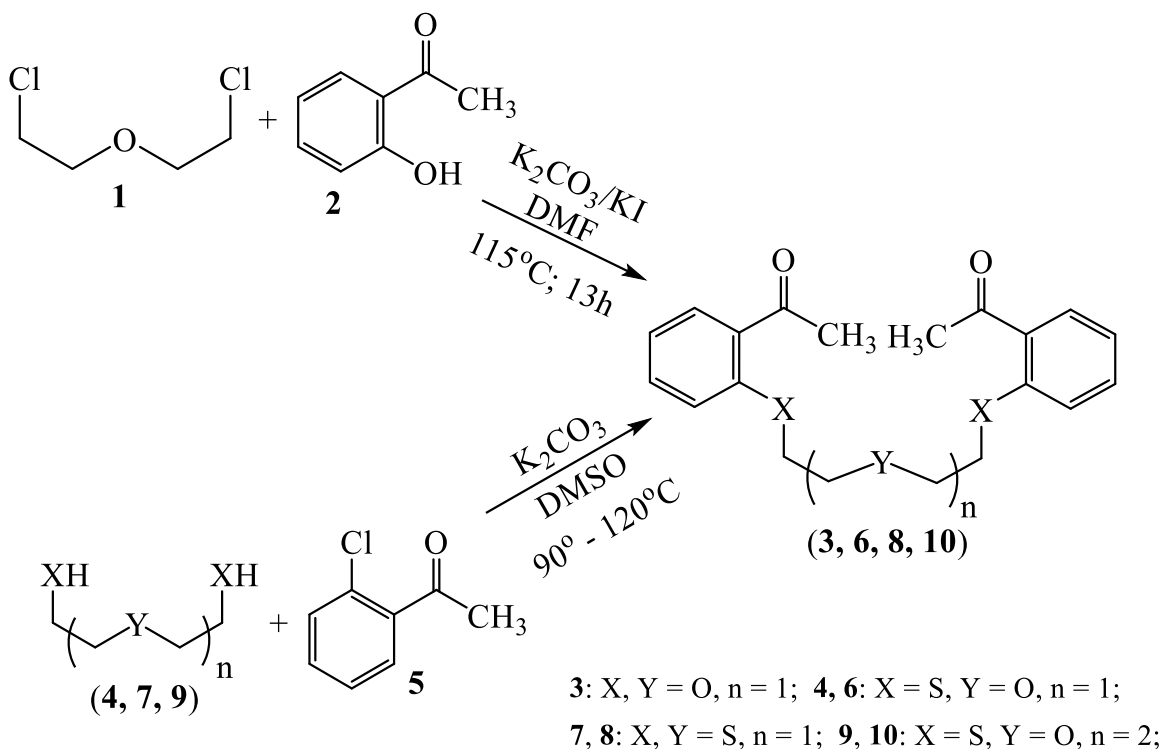
Các công thức hợp chất ở **CHƯƠNG 2** biệt lập với các hợp chất xuất hiện trong **CHƯƠNG 1** và được đánh số lại từ đầu.

2.1. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT PODAND – TIỀN CHẤT CHO CÁC PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ

Các hợp chất azacrown ether có chứa dị vòng pyridine/piperidone và vòng thiacycrown ether được tổng hợp từ tiền chất podand thông qua các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân. Các hợp chất podand đều có cấu phần đặc trưng với các nhóm thế đầu và cuối mạch podand đều có chứa nhóm chức arylketone hoặc arylaldehyde, và trong luận án được gọi chung là các hợp chất podand dialdehyde (hình 2.1).

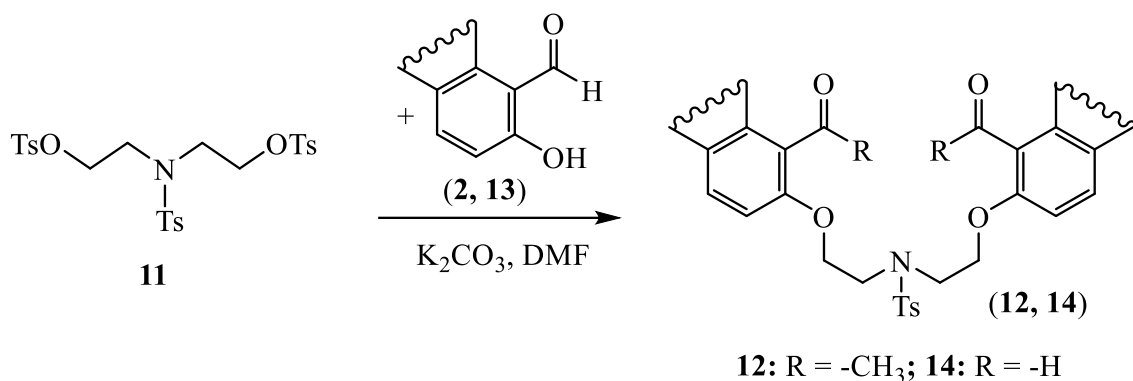


Hình 2.1. Các tiền chất podand với hai nhóm chức arylketone hoặc arylaldehyde

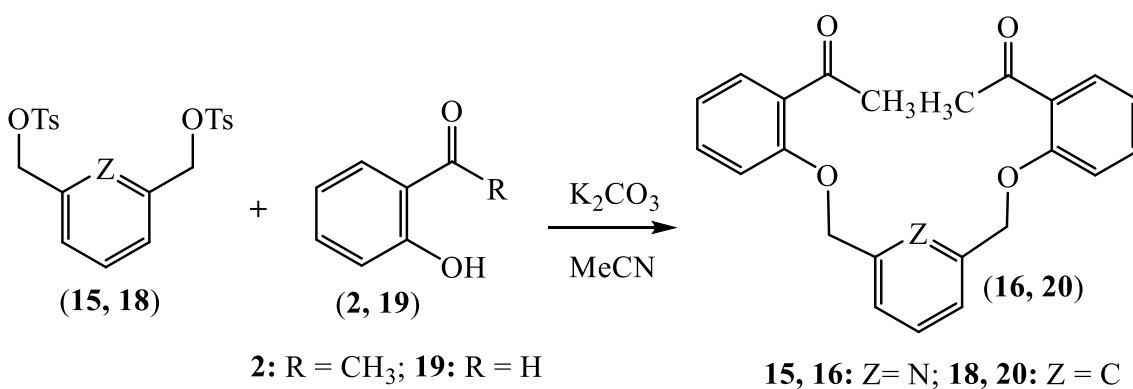


Sơ đồ 2.1. Tổng hợp các tiền chất thiopodand chứa hai nhóm ketone

Các hợp chất podand với mạch polyether có chứa các dị tố oxy (O), nito (N) và lưu huỳnh (S) (3, 6, 8, 10, 12, 14), các podand chứa dị vòng pyridine (16) hoặc vòng benzen (20) được tổng hợp theo các sơ đồ 2.1, sơ đồ 2.2 và sơ đồ 2.3.

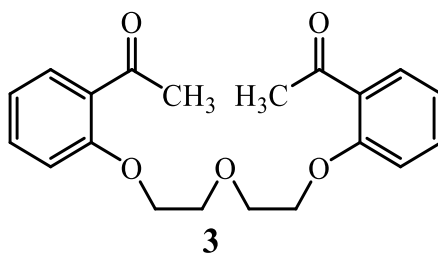


Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các tiền chất azapodand chứa hai nhóm ketone



Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các tiền chất podand chứa dị vòng pyridine hoặc benzene

2.1.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3)

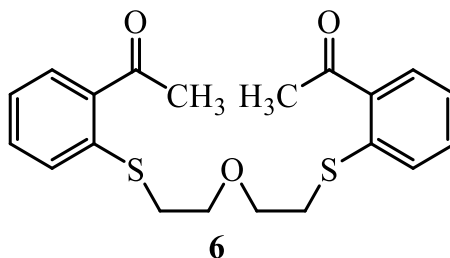


Hình 2.2. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3)

Sản phẩm **(3)** được tổng hợp theo phương pháp mô tả tại tài liệu tham khảo [1, 3] và được kết tinh dưới dạng tinh thể hình kim, màu trắng, hiệu suất H = 53%, $t_{nc}^o = 66^\circ\text{C} - 68^\circ\text{C}$, $R_f = 0,67$ (SiO₂, 100% ethylacetate). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3441, 2932, 2897, 1668 (C=O), 1595, 1487, 1447, 1288, 1239 (-CH₂OCH₂O-), 1126. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, δ_H , ppm, J , Hz): 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H_{thom}), 7,42-7,46 (m, 2H, H_{thom}), 6,94 – 7,02 (m, 4H, H_{thom}), 4,24 [t, $J = 5,0$ Hz, 4H, 2×(-CH₂-O-C₆H₄-)],

3,95 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{-O-CH}_2-$), 2,62 (s, 6H, $2\times\underline{\text{CH}}_3$).

2.1.2. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6)



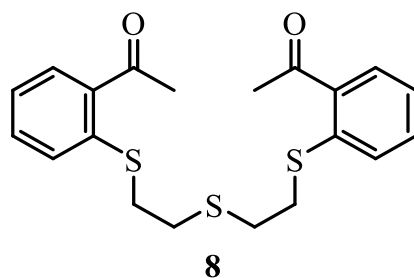
Hình 2.3. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6)

Hỗn hợp gồm 1,00 g (7,23 mmol) bis-(2-mercaptoethyl) ether (**4**), 2,24 g (14,46 mmol) 2-chloroacetophenone (**5**) và 1,5 g (10,85 mmol) K_2CO_3 trong 10 ml dung môi DMSO được khuấy đều ở nhiệt độ 110°C . Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký bản mỏng TLC và phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào 100ml nước đá bào (nhiệt độ khoảng $0 - 4^\circ\text{C}$) và thu được kết tủa. Lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Büchner và bằng 20 ml dung môi ethanol lạnh. Sản phẩm **6** được kết tinh lại trong 20ml ethanol và thu được 3,13g tinh thể màu trắng, hiệu suất $H = 52\%$, $t_{\text{nc}}^\circ = 72 - 74^\circ\text{C}$, $R_f = 0,58$ (*n*-hexane:ethylacetate = 4:1). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, J , Hz): 7,85 (dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz, 2H_{Ar}); 7,44 (td, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 2H_{Ar}); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H_{Ar}); 7,22 (td, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 2H_{Ar}); 3,13 - 3,10 (m, 4H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{OCH}_2-$); 2,86 - 2,82 [m, 4H, $2\times(-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2)$]; 2,61 (s, 6H, $2\times\underline{\text{CH}}_3$). Phổ khối lượng (LCMS/ESI⁺), m/z (I_{rel} , %): 373 [M-H]⁻ (100); m/z (I_{rel} , %): 375,9 [M+H]⁺ (100).

2.1.3. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8)

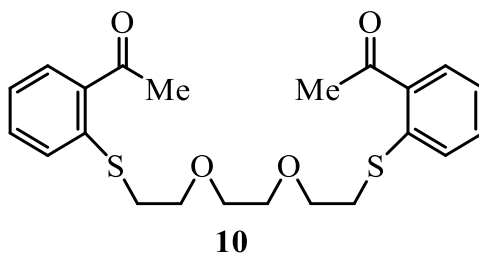
Hỗn hợp gồm 1,00 g (6,48 mmol) 2,2'-thiodiethanethiol (**7**), 2,20 g (14,25 mmol) 2-chloroacetophenone (**5**) và 1,5 g (10,85 mmol) K_2CO_3 trong 10,0 ml dung môi DMSO được khuấy đều và đun cách dầu tại nhiệt độ trong khoảng 120°C trong 17 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được đổ vào 100 ml nước đá bào, lọc kết tủa bằng phễu Buchner thu được chất rắn màu vàng nhạt. Kết tinh lại bằng 20 ml ethanol (với than hoạt tính) và thu được

1,40 g tinh thể màu trắng hợp chất **8**, hiệu suất H = 55%. $T_{nc} = 76^{\circ}\text{C} - 77^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,53$ (*n*-hexane:ethylacetate = 4:1). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, *J*, Hz): 7,76 (dd, *J* = 8,0; 1,0 Hz, 2H_{Ar}); 7,44 (td, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 2H_{Ar}); 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H_{Ar}); 7,22 (td, *J* = 8,0; 1,5 Hz, 2H_{Ar}); 3,14 – 3,10 (m, 4H, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$); 2,86 - 2,83 [m, 4H, $2\times(-\text{S}-\text{CH}_2)$]; 2,61 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); Phổ khối lượng (LCMS), *m/z*: 390,8 [M+H]⁺.



Hình 2.4. Hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (**8**)

2.1.4. Tổng hợp podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (**10**)

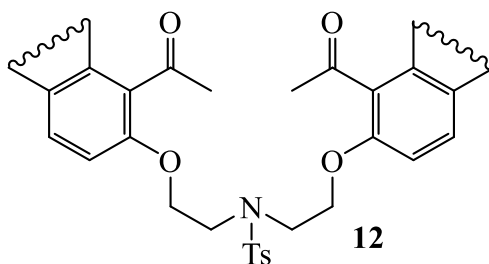


Hình 2. 5. Hợp chất 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (hoặc 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane) (**10**)

Hỗn hợp gồm 0,5 g (2,7 mmol) chất **9**, 1,41 g K_2CO_3 , 5,0 ml dung dịch dimethyl sulfoxide (DMSO) và 0,83 g (5,4 mmol) chất **5** được thêm vào bình cầu, duy trì nhiệt độ ở $90-100^{\circ}\text{C}$ trong 15 giờ. Phản ứng kết thúc (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng, làm lạnh hỗn hợp bằng nước đá. Sau đó lọc chất rắn thu được trên phễu lọc Buchner, rửa nhiều lần bằng nước. Sản phẩm **10** được kết tinh lại trong ethanol. Giá trị $R_f = 0,5$ (*n*-hexane : ethylacetate = 2:1), hiệu suất H = 60%, $T_{nc} = 71^{\circ}\text{C} - 72^{\circ}\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2916, 2850, 2794, 2112, 1973, 1930, 1799, 1654 [$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{O}$], 1583, 1554 ($\text{C}=\text{C}_{thom}$), 1423, 1355, 1244, ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{ether}$), 1109. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, *J*, Hz): 7,75

(d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{-1,1'}); 7,43 (br.d, 4H, H_{-3,3',4,4'}); 7,22 – 7,18 (m, 2H, H_{-2,2'}); 3,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H, -CH₂-O-); 3,64 (s, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-); 3,14 [t, $J = 7,0$ Hz, 4H, 2×(-S-CH₂-)]; 2,61 [s, 6H, 2×-(CO)-CH₃]. Phổ khối lượng MS, m/z , tính toán cho C₂₂H₂₆O₄S₂: 441 [M+Na]⁺ và tìm thấy: 418 [M]⁻.

2.1.5. Tổng hợp podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12)

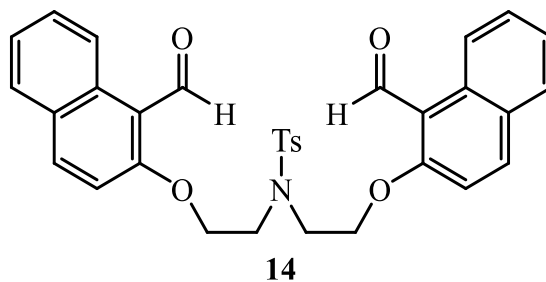


Hình 2.6. Tiền chất azapodand chứa hai nhóm ketone (12) tổng hợp được

Hỗn hợp gồm 2,5 g (15 mmol) KI và 3,0 g (21,75 mmol) K₂CO₃ và 10 ml dimethylformamid vào bình cầu đun hồi lưu. Thêm từ từ 0,47 g (3,52 mmol) 2-hydroxyacetophenone (2) vào bình cầu và gia nhiệt đến 80°C, duy trì trong 1 giờ. Thêm từ từ 1,0 g (1,76 mmol) *N,N*-bis(2-tosyloxyethyl)-*N*-tosylamine (11) và 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 12 dưới dạng tinh thể màu trắng. Giá trị $R_f = 0,45$ (SiO₂, ethylacetate:*n*-hexane = 1:4). Khối lượng sản phẩm thu được là 0,33 g, hiệu suất $H = 50\%$. Phổ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H ^{α,α'}); 7,65 (dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz, 2H, H_{-1,1'}); 7,41 (td, $J = 7,5; 1,5$ Hz, 2H, H_{-2,2'}); 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{-4,4'}); 7,00 (td, $J = 8,0; 1,0$ Hz, 2H, H_{-3,3'}); 6,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H ^{β,β'}); 3,70 [t, $J = 5,5$ Hz, 4H, -CH₂-N(Ts)-CH₂-]; 4,27 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×CHO); 2,53 (s, 6H, 2×CH₃), 2,40 (s, 3H, CH₃). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ_C , ppm): 199,4; 157,1; 143,9; 136,0; 133,5; 130,4; 129,9; 128,7; 127,1; 121,1; 112,7; 67,5; 49,1; 31,5; 21,5. Phổ khối lượng LCMC/ESI, m/z , (I , %): 496 [M+H]⁺(100).

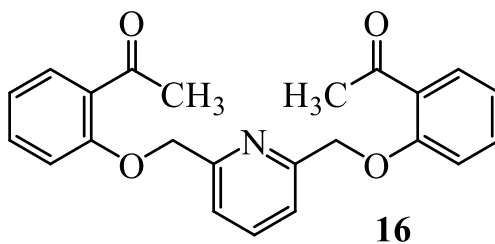
2.1.6. Tổng hợp podand *N,N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (14)

Sản phẩm **14** được tổng hợp theo quy trình tương tự podand **12**. Podand **14** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 48%, $R_f = 0,60$ (SiO₂, ethylacetate : *n*-hexane = 1:1), $T_{nc} = 154 - 156^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1668 (C=O), 1292, 1157, 1089 (C-O-C). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ_H , ppm, J , Hz): 10,77 (s, 2H, 2×CHO); 9,10 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{4,4'}); 7,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H, H_{9,9'}); 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{7,7'}); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H ^{α,α'}); 7,55 (td, $J = 7,0$; 1,5 Hz, 2H, H_{5,5'}); 7,37 (td, $J = 8,0$; 1,0 Hz, 2H, H_{6,6'}); 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H ^{β,β'}); 7,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{10,10'}); 4,46 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×-O-CH₂-); 3,79 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H, -CH₂-N(Ts)-CH₂-); 2,26 (s, 3H, CH₃). Phổ khối lượng LCMC/ESI, m/z , I , %): 568 [M+H]⁺; C₃₃H₂₉NO₆S⁺.



Hình 2.7. Podand *N,N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (14)

2.1.7. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (16)

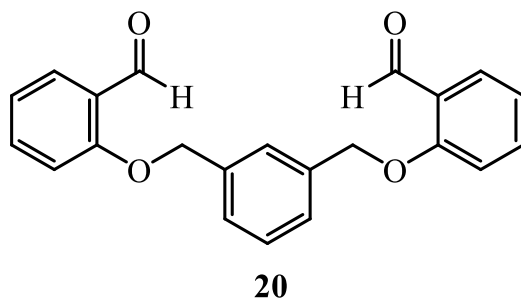


Hình 2.8. Podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (16)

Hỗn hợp gồm 1,37 g (3,0 mmol) 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**15**), 1ml (8,3 mmol) 2'-hydroxyacetophenone (**2**) và 2,0 g (14,5 mmol) K₂CO₃ trong 10 ml acetonitril được đun hồi lưu 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc (kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng),

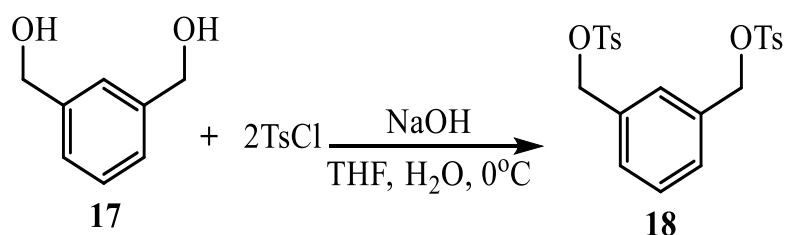
hỗn hợp phản ứng được đổ vào 500 ml nước đá lạnh (0 - 4°C) thu được kết tủa màu hồng nhạt. Lọc hút kết tủa tạo thành trên phễu lọc Buchner và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước. Sản phẩm được kết tinh lại trong ethanol, thu được 1,0 g podand **16** tinh thể màu trắng, $R_f = 0,33$ (*n*-hexane:ethylacetate 1:1), nhiệt độ nóng chảy 85°C – 86°C . Hiệu suất phản ứng H= 88%. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1664 (-C=O), 1595 (C=N), 1236 (C-O-C), 1450,47, 1485,19, 1595,13 (C= C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, TMS, δ_H , ppm, *J*, Hz): 7,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H ^{γ} _{pyridine}); 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H ^{β} _{pyridine}); 7,74 (dd, *J* = 8,0; 2,0 Hz, 2H, H_{-1, 1'}); 7,44 (td, *J* = 8,5; 2,0 Hz, 2H, H_{-3, 3'}); 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{-2, 2'}); 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{-4, 4'}); 5,31 (s, 4H, 2×CH₂O); 2,67 (s, 6H, 2×CH₃). Phổ khối lượng LCMS (*m/z*): 376 [M+H]⁺, 398 [M+Na]⁺.

2.1.8. Tổng hợp podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (**20**)



Hình 2.9. Podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (**20**)

Quá trình tổng hợp podand **20** diễn ra theo 2 giai đoạn. Trước tiên là tổng hợp dẫn xuất 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene (**18**). Hỗn hợp phản ứng gồm 0,5 g (3,6 mmol) 1,3-phenylene dimethanol (**17**), 0,5 g NaOH (12,5 mmol) và 10 ml CH₂Cl₂. Thêm từ từ 2,0 g (10,49 mmol) TsCl hòa tan trong 20 ml CH₂Cl₂ vào hỗn hợp phản ứng trên, khuấy đều và duy trì ở nhiệt độ 0°C trong vòng 2 giờ và tại nhiệt độ phòng trong vòng 10 giờ (sơ đồ 2.8). Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp TLC (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1). Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được chiết với CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). Dịch chiết được làm khan bởi Na₂SO₄, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp và thu được sản phẩm trung gian **18** với hiệu suất 80% (1,3 g), $R_f = 0,38$ (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1).



Sơ đồ 2.4. Tổng hợp 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene (18)

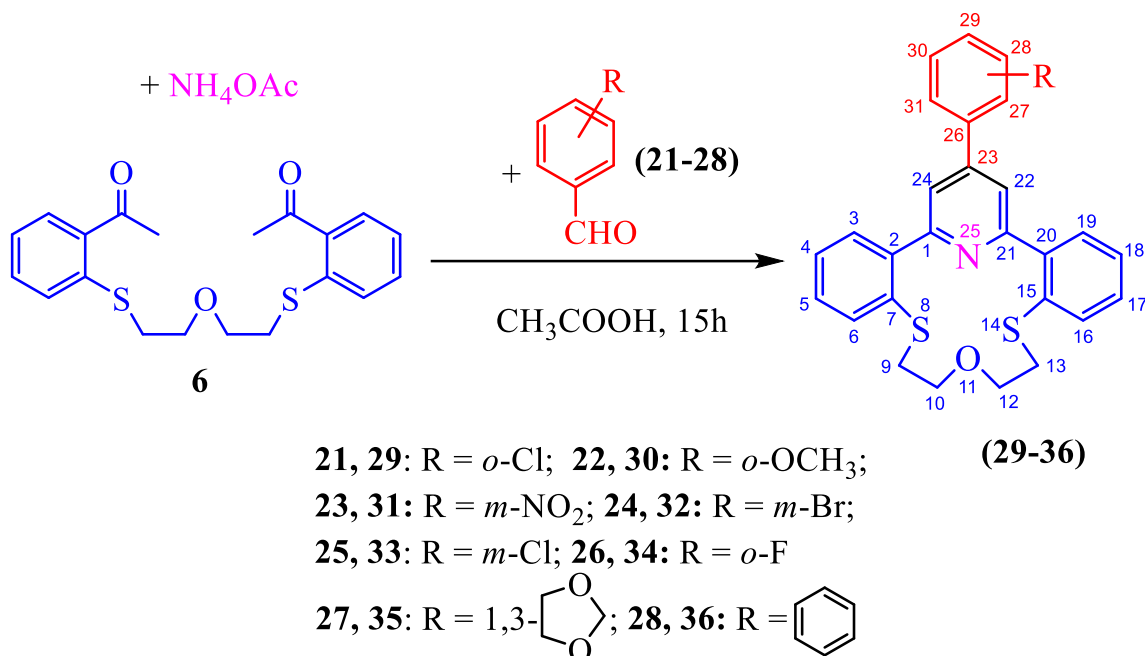
Podand **20** được tổng hợp bằng phản ứng giữa 2,0 g **18** (4,47 mmol) và 0,95 ml (8,94 mmol) 2-hydroxy benzaldehyde (**19**) và 2,5 g (18,09 mmol) K_2CO_3 trong 20 ml CH_3CN được đun hồi lưu trong vòng 24 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và thêm nước rồi chiết với CH_2Cl_2 . Dịch chiết hữu cơ được gom lại và làm khô bởi Na_2SO_4 khan. Loại bỏ dung môi dưới áp suất thấp, thu được tinh thể màu nâu và kết tinh lại trong ethanol thu được 1,16 g sản phẩm **20**. Hiệu suất H = 75 %. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3076, 3014, 2936, 2778 ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$), 1670 ($-\text{C}=\text{O}$); Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , TMS, δ_{H} , ppm, J , Hz): 10,55 (s, 2H, $-\text{CHO}$); 7,86 (dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,52 - 7,56 (m, 3H, CH_{Ar}); 7,45 (td, $J = 8,0; 2,0$ Hz, 3H, CH_{Ar}); 7,04 - 7,07 (m, 4H, CH_{Ar}); 5,22 (s, 4H, $2 \times \text{CHO}$). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS, δ_{C} , ppm): 189,7; 189,6; 136,8; 135,9; 129,3; 128,7; 127,2; 126,1; 125,2; 121,2; 113,0; 70,3. Phổ khối lượng HRMS (ESI): m/z tìm thấy: 347,1287 [$M+\text{H}$] $^+$, tính toán cho $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_4$ m/z : 347,1283 [$M+\text{H}$] $^+$.

2.2. TỔNG HỢP CÁC THIAAZACROWN ETHER MỚI TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN HANTZSCH

2.2.1. Tổng hợp dithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (6)

Phương pháp chung tổng hợp các sản phẩm dithiaazacrown ether (29-36): Hỗn hợp gồm 0,5 g (1,44 mmol) podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (**6**), và 1,44 mmol dẫn xuất arylaldehyde (**21-28**) [202 mg 2-chlorobenzaldehyde (**21**), hoặc 173 mg 2-methoxybenzaldehyde (**22**), hoặc 217 mg 3-nitrobenzaldehyde (**23**), hoặc 265 mg 3-bromobenzaldehyde (**24**), hoặc 202 mg 3-chlorobenzaldehyde (**25**), hoặc 179 mg

2-fluorobenzaldehyde (**26**), hoặc 216 mg benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (**27**), hoặc 225 mg 2-naphthaldehyde (**28**), và 0,49 g (6,4 mmol) amonium acetate được đun sôi hồi lưu trong 10,0 ml acid acetic. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng TLC, phản ứng kết thúc sau khoảng 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃, sau đó được chiết với dung môi dichloromethane (DCM) (3 × 30 ml) và dịch chiết DCM được làm khô bằng Na₂SO₄. Dung môi DCM được làm bay hơi dưới áp suất thấp. Kết tủa thu 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 từ 10:1 đến 8:1) và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm dithiaazacrown ether tinh khiết có màu trắng (**29-36**).

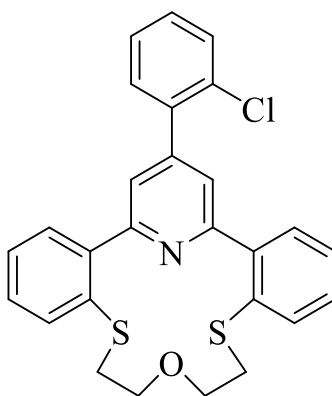


Sơ đồ 2.5. Tổng hợp các dẫn xuất dithiaazacrown ether (29-36)

2.2.1.1. Tổng hợp [γ -(2-chlorophenyl)pyridino] dibenzoazadithio crownophane (**29**)

Sản phẩm **29** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 38%, R_f = 0,55 (hexane: ethylacetate = 3:1), T_{nc} = 185 - 186°C, Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500 MHz, CHCl₃, δ_H , ppm, J, Hz): 7,64 (dd, J = 1,5; 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,59 (s, 2H, Ar-H, H-py); 7,58 (dd, J = 1,5; 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,50 (td, J = 2,1; 7,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (td, J =

1,0; 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,37 – 7,33 (m, 4H, Ar-H); 3,30 (t, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$), 2,27 (t, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ_c , ppm): 158,8; 150,7; 137,8; 135,4; 133,3; 132,4; 131,3; 130,3; 130,1; 129,8; 129,1; 128,2; 127,2; 124,3; 69,2; 37,2. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI): m/z tìm thấy: 476,0897 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Cl^{35}), 478,0878 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Cl^{37}), tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClNOS}_2$, m/z : 476,0379.

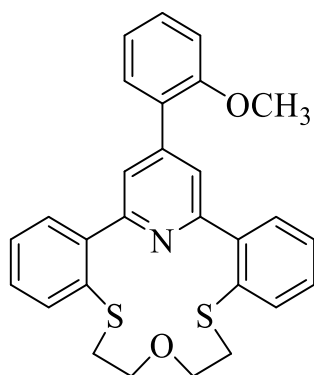


29

Hình 2.10. Dẫn xuất $[\gamma$ -(2-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (29)

2.2.1.2. Tổng hợp 2⁴-(2-methoxyphenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (30)

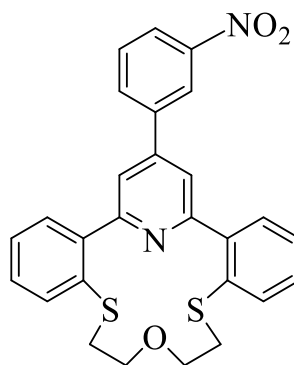
Sản phẩm **30** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 30%, (0,22 g), $T_{nc} = 221$ – 222°C , $R_f = 0,6$ (*n*-hexane : ethylacetate = 3 : 1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3049, 2920, 2852, 1598, 1581, 1492, 1463, 1492, 1392, 1242, 1089, 1028, 748. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ , ppm, J , Hz); 7,70 (s, 2H, $\text{H}_{-22,24}$); 7,64 (dd, $J = 7,5$; 1,5 Hz, 2H, $\text{H}_{-3,19}$); 7,57 (dd, $J = 7,5$; 1,5 Hz, 2H, $\text{H}_{-6,16}$); 7,49 (dd, $J = 7,5$; 2,0 Hz, 1H, H_{-31}); 7,29 – 7,44 (m, 5H, $\text{H}_{-4,5,17,18,31}$); 7,06 (td, $J = 7,5$; 1,0 Hz, 1H, H_{-30}); 7,00 (dd, $J = 8,5$; 1,0 Hz, 1H, H_{-28}); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 3,29 (br.s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$); 2,77 (br.s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$). Phổ ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 158,5; 156,9; 152,6; 145,9; 135,2; 133,2; 130,8; 130,2; 129,3; 128,9; 128,2; 125,8; 124,3; 121,1; 111,4; 69,1; 55,6; 37,0. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI), m/z tìm thấy: 472,1377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán cho $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}_2$, m/z : 472,1399.



30

Hình 2.11. Dẫn xuất 2⁴-(2-methoxyphenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (30)

2.2.1.3. Tổng hợp 2⁴-(3-nitrophenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (31)



31

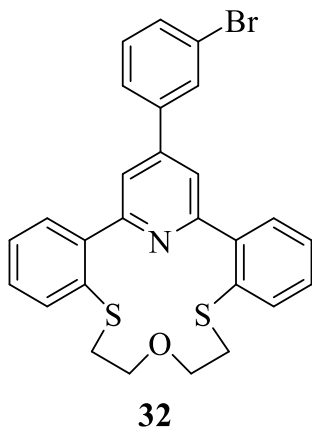
Hình 2.12. Dẫn xuất 2⁴-(3-nitrophenyl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (31)

Sản phẩm **31** có dạng tinh thể màu trắng với hiệu suất H = 43% (0,30 g), T_{nc} = 176–177°C, R_f = 0,65 (n-hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3051, 2914, 2852, 1604, 1527, 1471, 1396, 1340, 1109, 999, 885, 748, 734, 682. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ_H, ppm, J, Hz): 8,61 (s, 1H, H₋₂₇); 8,38 (dd, J = 8,0; 2,0 Hz, 1H, H₋₂₉); 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H₋₃₁); 7,82 (s, 2H, H_{-22,24}); 7,75 (t, 1H, J = 8,0, H₋₃₀); 7,72 (dd, J = 7,0; 1,5 Hz, 2H, H_{-3,19}); 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 2H, H_{-6,16}); 7,46 – 7,52 (m, 4H, H_{-4,5,17,18}); 3,48 (br.s, 4H, 2×CH₂O); 3,00 (br.s, 4H, 2×CH₂S).

Phổ ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ_c , ppm): 157,5; 149,0; 135,3; 133,7; 133,4; 130,6; 130,5; 130,0; 128,2; 122,5; 111,4; 68,4; 38,2. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI): m/z tìm thấy: 487,1120 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, m/z : 487,1145.

2.2.1.4. Tổng hợp $[(\gamma\text{-}(3\text{-bromophenyl) pyridino}] \text{dibenzoazadithio crownphane}$ (32)

Sản phẩm **32** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 23%, $R_f = 0,59$ ($n\text{-hexane}:\text{ethylacetate} = 3:1$), $T_{nc} = 190^\circ\text{C} - 191^\circ\text{C}$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, J , Hz): 7,88 (s, 2H, $\text{H}_{\text{pyridine}}$); 7,70 – 7,60 (m, 8H, Ar-H); 7,39 - 7,44 (m, 4H, Ar-H); 3,40 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$); 2,91 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$). Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ_c , ppm): 135,2; 130,9; 130,6; 130,2; 128,2; 126,3; 123,5; 68,6; 38,11. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI), m/z tìm thấy: 521,0434 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{Br}^{79})$ và 523,0414 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{Br}^{81})$, tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrNOS}_2$, m/z : 521,0462 (Br^{79}) và 523,0544 (Br^{81}).

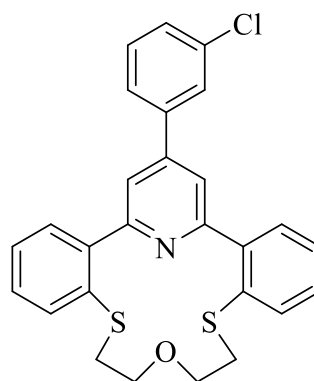


Hình 2.13. Dẫn xuất $[(\gamma\text{-}(3\text{-bromophenyl) pyridino}] \text{dibenzoazadithio crownphane}$ (32)

2.2.1.5. Tổng hợp $[\gamma\text{-}(3\text{-chlorophenyl)pyridino}] \text{dibenzoazadithiocrownphane}$ (33)

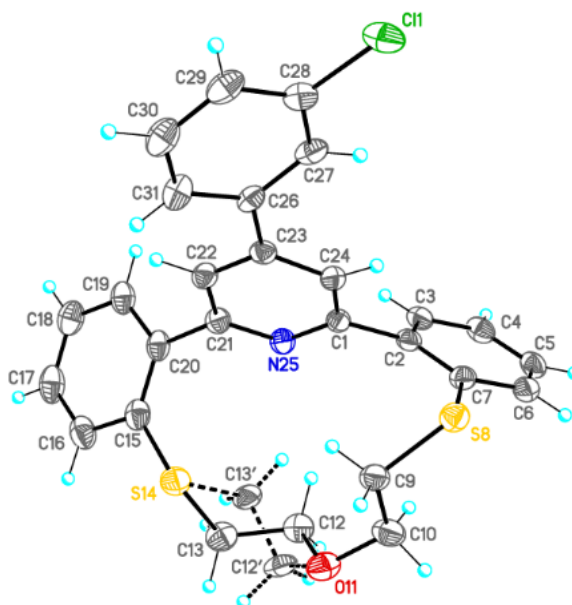
Sản phẩm **33** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 35%, $R_f = 0,5$ ($\text{hexane}:\text{ethylacetate} = 3:1$), $T_{nc} = 182^\circ\text{C} - 184^\circ\text{C}$. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, J , Hz): 7,71 (s, 1H, Ar-H); 7,68 (dd, $J = 1,0; 7,5$ Hz, 2H,

Ar-H); 7,64 (s, 2H, H_{py}); 7,62 – 7,61 (m, 1H, Ar-H); 7,55 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,43 – 7,40 (m, 4H, Ar-H); 7,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, Ar-H); 3,29 (br.s, 4H, 2×CH₂O); 2,80 (br.s, 4H, 2×CH₂S). Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ_C, ppm): 135,4; 135,2; 133,3; 130,4; 129,9; 129,3; 128,3; 127,5; 125,6; 68,9. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI⁺), m/z tìm thấy: 476,0882 [M+H]⁺ (Cl³⁵), 478,0853 [M+H]⁺ (Cl³⁷), tính toán cho C₂₇H₂₂ClNOS₂, m/z : [M+H]⁺ = 476,5732.



33

Hình 2.14. Dẫn xuất [γ-(3-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithio crownophane (33)



Hình 2.15. Cấu trúc phân tử [γ-(3-chlorophenyl)pyridino]dibenzoazadithio crownophane (33)

Công thức cấu tạo của dithiaazacrown ether **33** cũng được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử (X-ray).

Bảng 2.1. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất **33**

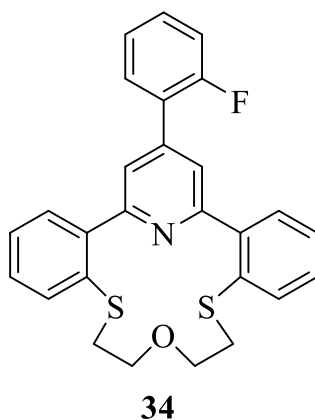
Ký hiệu chất	33
Công thức phức của đơn tinh thể	C ₂₇ H ₂₂ CINOS ₂
Khối lượng phân tử	476,03
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	P2 ₁ /c
a, Å	14,5328(12)
b, Å	9,2980(8)
c, Å	17,5635(14)
α, deg	90°
β, deg	106,1173(17)°
γ, deg	90°
V, Å ³	2280,0(3)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	4
Khối lượng riêng (tính toán)	1,387 g/mm ³

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 **33** được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục số 2.1). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

2.2.1.6. Tổng hợp [γ -(2-fluorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (**34**)

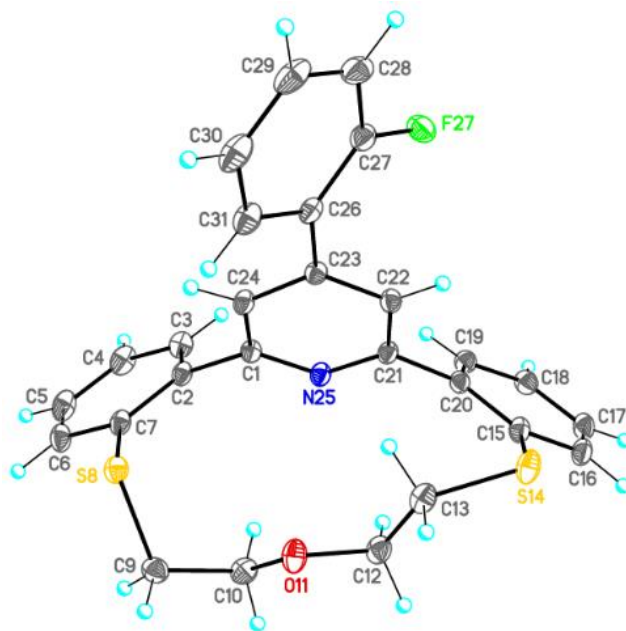
Sản phẩm (**34**) có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 30%, R_f = 0,69 (hexane:EtOAc = 3:1), T_{nc} = 188 - 189°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, δ_H, ppm, J, Hz): 7,67-7,64 (m, 3H, Ar-H); 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,61 (td, J = 1,2; 6,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,56 (dd, J = 1,8; 6,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,41 (td, J = 1,2; 6,0 Hz, 3H, Ar-H); 7,36 (td, J = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,25 - 7,27 (m, 3H, Ar-H);

7,17 – 7,20 (m, 1H, Ar-H); 3,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{O}$); 2,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{S}$). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3 , δ , ppm): 159,2; 145,7; 142,8; 135,4; 133,2; 130,7; 130,6; 130,0; 129,1; 128,2; 126,2; 124,7; 124,7; 123,6; 123,6; 116,6; 116,4; 69,0; 37,3. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI), m/z tìm thấy: 476,1176 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán cho $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FNOS}_2$, m/z : 476,1179.



Hình 2.16. Dẫn xuất $[\gamma$ -(2 fluorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (34)

Công thức cấu tạo của dithiaazacrown ether (**34**) cũng được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử (X-ray).



Hình 2.17. Cấu trúc phân tử $[\gamma$ -(2-fluorophenyl)pyridino]dibenzoazadithiocrownophane (34)

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 **34** được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng phụ lục 2.4). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

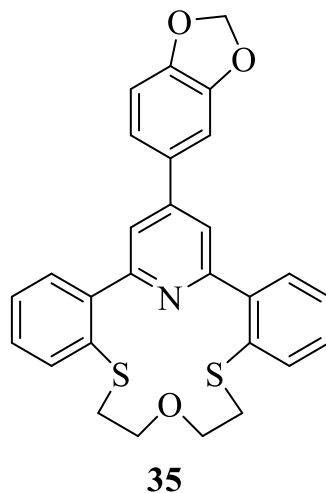
Bảng 2.2. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất **34**

Ký hiệu chất	34
Công thức phức của đơn tinh thể	C ₂₇ H ₂₂ FNOS ₂
Khối lượng phân tử	459,58
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Hệ tinh thể	Monoclinic
Nhóm không gian	<i>P2/n</i>
a, Å	15,3768 (3)
b, Å	7,9893 (2)
c, Å	18,0456 (4)
β, deg	97,688 (1)
V, Å ³	2196,97 (9)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	4
Khối lượng riêng (tính toán)	1,390 g/mm ³

2.2.1.7. Tổng hợp 2⁴-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (**35**)

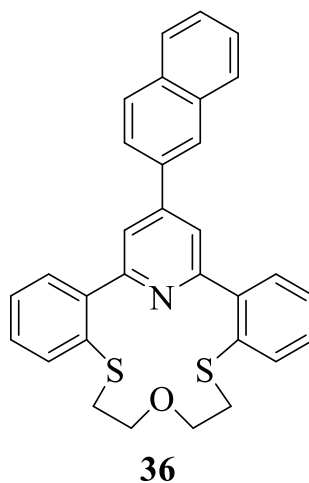
Sản phẩm **35** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 26%, *R_f* = 0,6 (*n*-hexane: ethylacetate = 3:1), T_{nc} = 205 - 206°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, δ_H, ppm, *J*, Hz): 7,65 (dd, *J* = 1,2; 6,6 Hz, 2H, Ar-H); 7,59 (s, 2H, H_{py}); 7,54 (dd, *J* = 1,8; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,4 (td, *J* = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,35 (td, *J* = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,9 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,0 (s, 2H, -OCH₂O-); 3,28 (t, *J* = 6 Hz, 4H, 2×CH₂O); 2,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H, 2×CH₂S). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, δ_C, ppm): 159,4; 148,6; 148,5; 147,2; 145,9; 135,4; 133,2; 132,3; 129,9; 129,0; 128,2; 121,4; 121,3; 108,9; 107,6; 101,5; 69,0; 37,3. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI), *m/z* tìm thấy:

486,1168 [M+H]⁺, tính toán cho C₂₈H₂₄NO₃S₂, *m/z*: 486,1179.



Hình 2.18. Dẫn xuất 2⁴-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (35)

2.2.1.8. Tổng hợp 2⁴-(naphthalen-2-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (36)

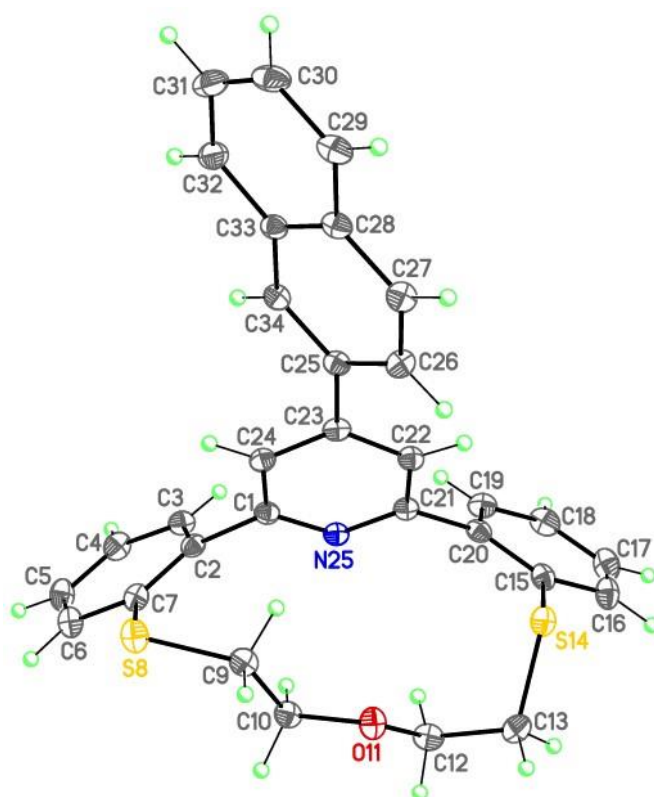


Hình 2.19. Dẫn xuất 2⁴-(naphthalen-2-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (36)

Sản phẩm **36** có dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 32 %, R_f = 0,36 (*n*-hexane:ethylacetate = 2:1), T_{nc} = 214-216°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, δ_H, ppm, *J*, Hz): 8,21 (br.d, *J* = 1,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,96 – 7,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,91 (dd, *J* = 8,5; 2,0 Hz, 2H); 7,88 (m, 1H, Ar-H); 7,85 (dd, *J* = 1,8; 7,2

Hz, 1H, Ar-H); 7,81 (s, 2H, H_{py}); 7,67 (dd, $J = 1,2; 6,6$ Hz, 2H, Ar-H); 7,59 (dd, $J = 1,8; 6,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,52 (sext, $J = 3,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (td, $J = 1,2; 6,6$ Hz, 2H, Ar-H); 7,37 (td, $J = 1,8; 6,0$ Hz, 2H, Ar-H); 3,31 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×-CH₂O-); 2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×-CH₂S-). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, δ_C, ppm): 159,5; 147,6; 145,9; 135,4; 133,3; 129,9; 129,1; 128,9; 128,5; 128,3; 127,7; 126,8; 126,6; 124,8; 121,9; 69,0; 37,5. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI+), m/z tìm thấy: 492,1443[M+H]⁺, tính toán cho C₃₁H₂₆NOS₂, m/z : 492,1479.

Công thức cấu tạo của dithiaazacrown ether **36** cũng được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử (X-ray).



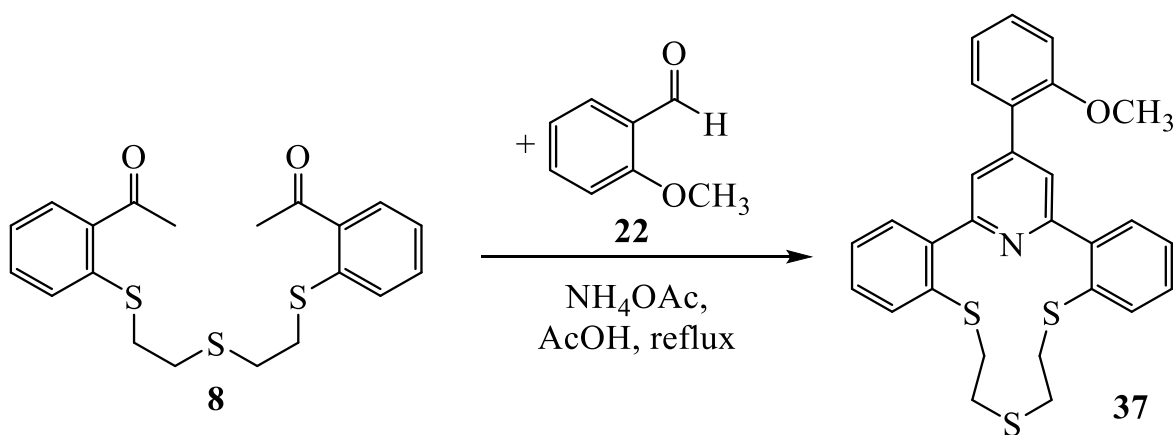
Hình 2.20. Cấu trúc phân tử 2⁴-(naphthalen-2-yl)-7-oxa-4,10-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (**36**)

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 **36** được nêu chi tiết trong phụ lục (bảng 2.3). Thông số về độ dài liên kết hydro được trình bày trong phần thảo luận kết quả.

Bảng 2.3. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất **36**

Dữ liệu về cấu trúc tinh thể hợp chất diazacrown 36	
Công thức phức của đơn tinh thể	C ₃₁ H ₂₅ NOS ₂
Khối lượng phân tử	491,64
Nhiệt độ khảo sát (K)	100°K
Hệ tinh thể	Triclinic
Nhóm không gian	<i>P</i> ⁻ 1
a, Å	8,07891 (9)
b, Å	17,5154 (3)
c, Å	17,5608 (3)
α (°)	82,1800 (13)
β (°)	85,0467 (11)
γ (°)	83,9860 (11)
V, Å ³	2441,73 (7)
Số phân tử trong một ô mạng (Z)	4

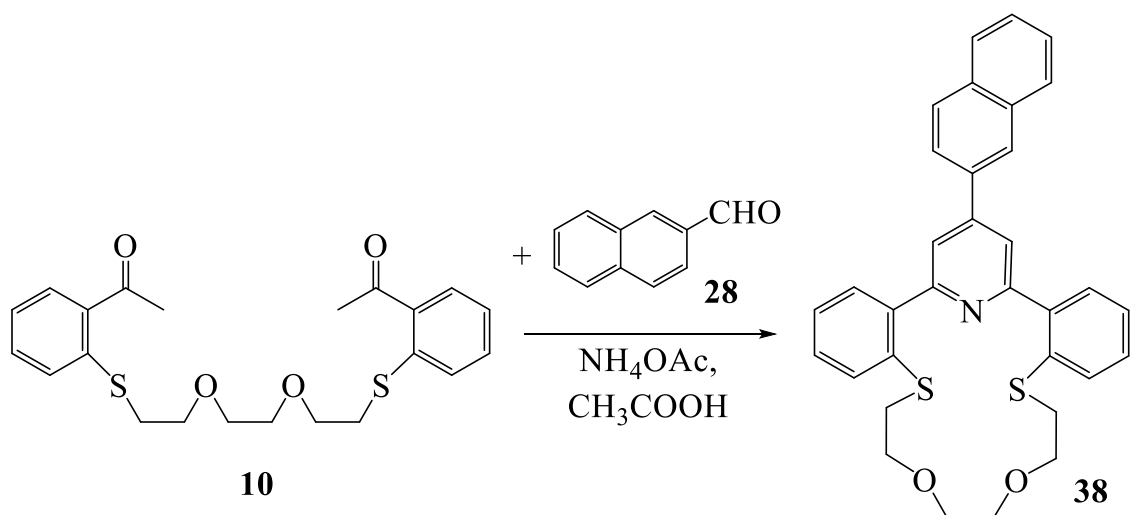
2.2.2. Tổng hợp trithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (8)



Sơ đồ 2.6. Tổng hợp [γ-(2-methoxyphenyl)pyridino]dibenzoazatrithia-14-crown-4 (37)

Hỗn hợp 0,50g (1,28 mmol) 1,5-bis(2'-acetylphenylthio)-3-thiapentane (**8**) và 0,17g (1,28 mmol) o-methoxybenzaldehyde (**22**), 7ml acid acetic và 0,50g (6,4mmol) amonium acetate được đun sôi hồi lưu trong 16h (tiền trình phản ứng được kiểm tra bằng TLC). Sau khi phản ứng hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng (25°C) và trung hòa bằng dung dịch KHCO₃ cho đến khi pH = 7-9. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30ml) và làm khan bằng Na₂SO₄. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất thấp. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ ethanol, thu được 0,18g chất rắn màu trắng **37**. Hiệu suất H = 28%, giá trị R_f = 0,625 (hexane:dichloromethane = 1:2). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, δ_H, ppm, J, Hz): 7,97 (s, 2H, H_{22,24}); 7,63 (dd, J = 7,5 Hz, 4H, H_{3,6,16,19}); 7,48 – 7,33 (m, 6H, H_{4, 5, 17, 18, 30, 31}); 7,09 (t, J = 7,5 Hz, J = 7,0 Hz, 1H, H₂₉); 7,03 (dd, J = 8,0 Hz, 1H). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃, δ_C, ppm): 156,9; 135,3; 132,1; 131,1; 130,7; 128,6; 124,0; 121,2; 111,4; 55,7; 41,0; 32,5.

2.2.3. Tổng hợp dithiaazacrown ether **38** từ podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentan (**10**)

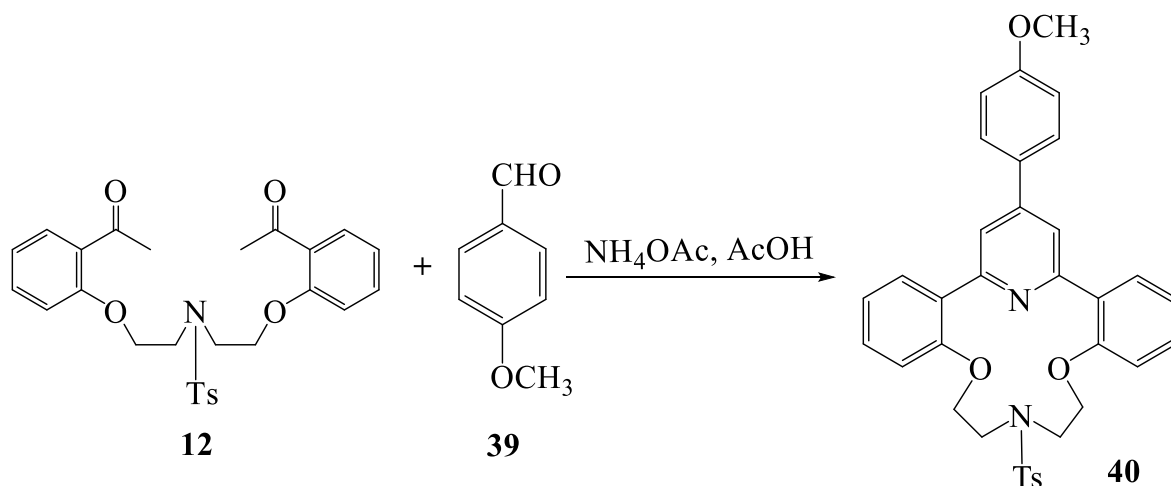


Sơ đồ 2.7. Tổng hợp 2⁴-(naphthalen-2-yl)-7,10-dioxa-4,13-dithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclotridecaphane (**38**)

Hỗn hợp gồm 0,3 g (0,7 mmol) podand **10**, 0,11 g (0,7 mmol) 2-naphthaldehyde (**28**) và 0,5 g (7 mmol) NH₄OAc được hòa tan trong 15ml AcOH và đun hồi lưu trong

khoảng 20 giờ. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp được trung hòa bởi Na_2CO_3 và được chiết bởi CH_2Cl_2 (3x30ml). Dịch chiết hữu cơ được làm khô bởi Na_2SO_4 và dung môi được bay hơi dưới áp suất thấp. Bằng phương pháp sắc ký cột với dung dịch rửa giải là *n*-hexane: ethylacetate (tỷ lệ về thể tích thay đổi từ 12:1 tới 7:1). Sản phẩm thu được có màu vàng nhạt, hiệu suất đạt $H = 42\%$ (0,15 g, 0,294 mmol), $R_f = 0,46$ (hexane: ethylacetate = 2:1). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ_H , ppm, J , Hz): 8,22 (s, 1H, Ar-H); 7,97- 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,94- 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, Ar-H); 7,89- 7,88 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,87-7,85 (dd, $J = 1,8$; 6,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,62- 7,60 (dd, $J = 1,8$; 5,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,54–7,50 (m, 4H, Ar-H); 7,36- 7,31 (dq, $J = 1,8$; $J = 5,4$ Hz, 4H, Ar-H); 3,57- 3,55 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$); 3,44 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{O}$); 2,96- 2,94 (t, $J = 6,6$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2\text{S}$). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ_C , ppm): 158,8; 148,1; 142,4; 135,7; 135,1; 133,6; 133,5; 130,6; 130,6; 128,9; 128,7; 128,5; 127,7; 126,8; 126,7; 126,6; 126,5; 124,8; 121,5; 69,4; 34,4; 29,7. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI): m/z tìm thấy 536,1705 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán cho $[\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$, m/z : 536,16.

2.2.4. Tổng hợp diazacrown ether từ podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12)



Sơ đồ 2.8. Tổng hợp 2^4 -(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxa-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (40)

Hỗn hợp gồm 0,163 g (1,2 mmol) *p*-methoxybenzaldehyde (39), 0,6 g (1,2 mmol)

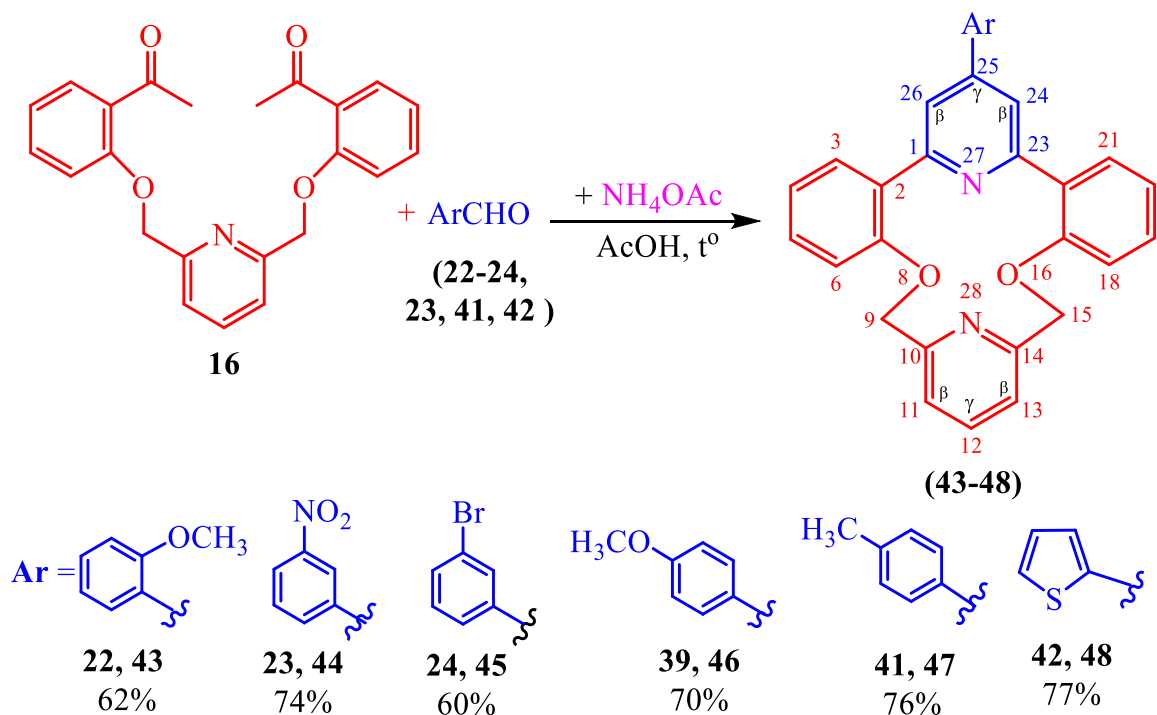
12 và 10 ml acid acetic được đun hồi lưu trong bình cầu. Sau 30 phút, thêm 1,0 g (1,3 mmol) amoniacetate vào hỗn hợp phản ứng. Phản ứng kết thúc sau khoảng 15 -17 giờ và kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO₃ (30%) đến pH = 7- 9) và chiết bằng dung môi dichloromethane (3 x 30ml). Dịch chiết sau khi thu gom được làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi được bay hơi dưới áp suất thấp. Sản phẩm được phân tách bằng phương pháp sắc ký cột silica gel và kết tinh lại trong ethanol thu được tinh thể **40** màu trắng, khối lượng 0,26 g, hiệu suất đạt H= 37,5%, có giá trị R_f= 3,2 (hexane: ethylacetate = 2:1), nhiệt độ nóng chảy t^o_{nc} = 150 - 151°C. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃, TMS, δ_H, ppm, J, Hz): 7,67 - 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,58 – 7,39 (m, 5H, Ar-H); 7,26 (s, 1H, Ar-H); 7,17 – 6,86 (m, 4H, Ar-H); 5,89 (s, 1H, CH); 4,08 – 4,06 (dd, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂O-); 3,85 - 3,59 (dd, J = 6,6 Hz, 2H, -CH₂N-); 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 3H, -CH₃). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, TMS, δ_C, ppm): 193,3; 161,9; 156,7; 145,1; 143,1; 137,3; 132,5; 130,3; 129,9; 129,6; 127,3; 127,0; 124,3; 121,4; 114,6; 114,1; 77,3; 77,1; 76,8; 68,1; 55,5; 42,8; 21,5.

2.2.5. Tổng hợp diazacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine (16)

Phương pháp chung tổng hợp azacrown ether (43-48):

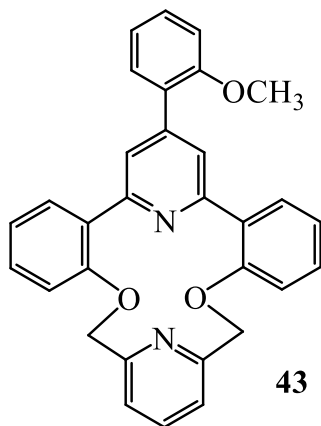
Hỗn hợp gồm 0,5 g (1,3 mmol) 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine **17** và 1,30 mmol aldehyde thơm (**22-24, 39, 41, 42**) (0,177 g chất **22**, 0,196 g chất **23**, 0,241 g chất **24**, 0,177 g chất **39**, 0,159 g chất **41**, 0,146 g chất **42**) và 65,00 mmol (5,00 g) ammonium acetate được đun hồi lưu trong 10ml dung dịch acetic acid. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, kiểm tra tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng TLC (sau khoảng 11 giờ). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và được trung hòa bằng Na₂CO₃ (sodium carbonate), sau đó được chiết với dung môi ethyl acetate (4×30 ml), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Sau khi lọc bỏ Na₂SO₄, dịch chiết được làm bay hơi dưới áp suất thấp, kết tủa được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải ethylacetate/*n*-hexane thu được chất rắn màu trắng, được kết

tiếp tục trong dung môi ethanol tuyệt đối cho sản phẩm $[\gamma\text{-(aryl)pyridino}]$ dibenzo-27,28-diazacrownophanes có chứa đồng thời hai dị vòng pyridine tinh khiết (**43-48**).



Sơ đồ 2.9. Phản ứng tổng hợp diazacrown ether (**43-48**) từ podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine (**16**)

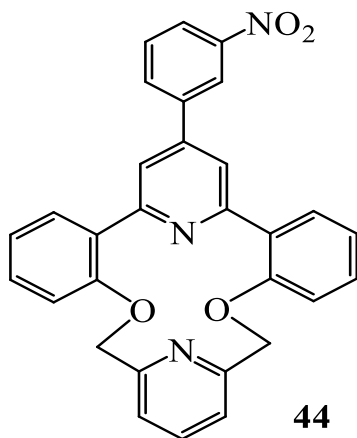
2.2.5.1. Tổng hợp 2⁵-(2-methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (**43**)



Hình 2.21. Dẫn xuất 2⁵-(2-methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (**43**)

Sản phẩm **43** ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 62% (0,38 g), $T_{nc} = 144^{\circ}\text{C}$ (EtOH), $R_f = 0,42$ (ethylacetate: methanol = 5:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1244,09 (C-O-C); 1446,61, 1597,06 (C = C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 7,48 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-26}); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H^{γ}_{-12}); 7,42 – 7,39 (m, 3H, H_{-3} , H_{-21} , $\text{H}_{-6}^{\text{methoxyphenyl}}$); 7,37- 7,32 (m, 3H, H^{β}_{-11} , H^{β}_{-13} , $\text{H}_{-4}^{\text{methoxyphenyl}}$); 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{-6} , H_{-18}); 7,00 – 7,07 (m, 5H, $\text{H}_{-5}^{\text{methoxyphenyl}}$, H_{-4} , H_{-5} , H_{-19} , H_{-20}); 6,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{-3}^{\text{methoxyphenyl}}$); 5,13 (s, 4H, $2 \times \text{-OCH}_2\text{-}$); 3,81 (s, 3H, -O-CH_3). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3 , TMS, δ_c , ppm): 156,7; 156,6; 156,0; 136,4; 133,9; 130,9; 130,8; 129,8; 129,3; 128,0; 123,9; 121,9; 121,7; 120,9; 116,2; 111,3; 73,1; 55,6. Phổ khối lượng LCMS m/z : 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI): m/z tìm thấy: 473,1320 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$, m/z : 473,1860.

2.2.5.2. Tổng hợp 2^5 -(3-nitrophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (**44**)



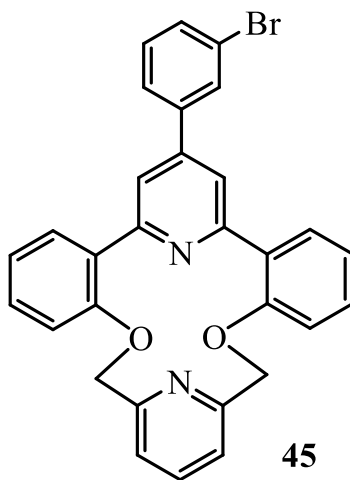
Hình 2.22. Dẫn xuất 2^5 -(3-nitrophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}] octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (**44**)

Sản phẩm **44** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 74% (0,48 g), $T_{nc} = 250^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0,50$ (ethylacetate: methanol = 5:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1251 (C-O-C); 1379, 1597 (C=C_{aryl}); 1503, 1398 (C-NO₂). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 8,52 (s, 1H, $\text{H}_2^{\text{nitrophenyl}}$); 8,27

(d, $J = 8,0$ Hz, 1H, $H_{4}^{\text{nitrophenyl}}$); 8,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, $H_{6}^{\text{nitrophenyl}}$); 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H^{γ}_{-12}); 7,53 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-26}); 7,45 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, $H_{5}^{\text{nitrophenyl}}$); 7,38 – 7,42 (m, 4H, H^{β}_{-11} , H^{β}_{-13} , H_{-3} , H_{-21}); 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{-5} , H_{-19}); 7,10 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H_{-4} , H_{-20}); 7,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H_{-6} , H_{-18}); 5,12 (s, 4H, $2 \times \text{-O-CH}_2\text{-}$). Phổ khối lượng LCMS m/z : 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tìm thấy (%): C, 73,63; H, 4,54; N, 8,55. Tính toán cho công thức $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (%): C, 73,91; H, 4,34; N, 8,62.

2.2.5.3. Tổng hợp 2⁵-(3-bromophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (45)

Sản phẩm **45** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 60% (0,41 g), $T_{\text{nc}} = 205\text{-}207^\circ\text{C}$, $R_f = 0,36$ (ethylacetate: methanol = 5:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1051, 1245 (C-O-C); 1450, 1588 (C=C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, TMS, δ_{H} , ppm, J , Hz): 7,83 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-6}); 7,07 – 7,62 (m, 15H, H_{arom} , H^{γ}_{-12}); 5,15 (s, 4H, $2 \times \text{-OCH}_2\text{-}$). Phổ khối lượng LCMS m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+_{(\text{Br}=79)}$ and 523 $[\text{M}+\text{H}]^+_{(\text{Br}=79)}$. Tìm thấy (%): C 68,87; H 4,35; N 5,68. Tính toán cho công thức $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (%): C, 69,11; H, 4,06; N, 5,37.

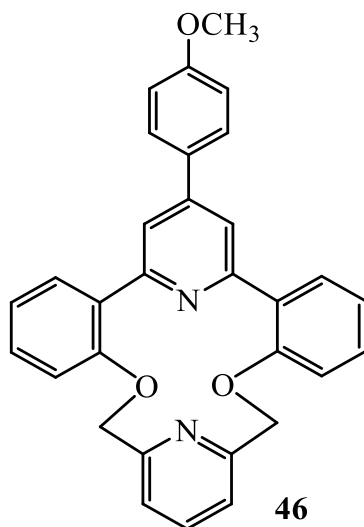


Hình 2.23. Dẫn xuất 2⁵-(3-bromophenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (45)

2.2.5.4. Tổng hợp 2⁵-(4-methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (46)

Sản phẩm **46** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 70% (0,43 g),

T_{nc} = 138- 140°C, R_f = 0,38 (ethylacetate: methanol = 5:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1253 (C-O-C); 1444, 1597(C=C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 7,61 (d, 2H, J = 8,5 Hz, H^B , $\text{H}^{B'}$ -methoxyphenyl); 7,44 (m, 1H, H^{γ} -₁₂); 7,45 (s, 2H, H^{β} -₂₄, H^{β} -₂₆); 7,35 – 7,40 (m, 4H, H^{β} -₁₁, H^{β} -₁₃, H -₃, H -₂₁); 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H -₅, H -₁₉); 7,07 (td, J = 7,5; 0,5 Hz, 2H, H -₄, H -₂₀); 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H -₆, H -₁₈); 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H^A , $\text{H}^{A'}$ -methoxyphenyl); 5,12 (s, 4H, 2×-OCH₂-); 3,85 (s, 3H, -O-CH₃). Phổ cộng hưởng từ $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3 , TMS, δ_c , ppm): 157,4; 156,6; 156,0; 136,4; 133,8; 130,8; 130,6; 129,4; 128,4; 122,0; 121,8; 120,7; 116,3; 114,3; 73,3; 55,4. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI) m/z , tìm thấy: 473,1865 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$ m/z : 473,1860.

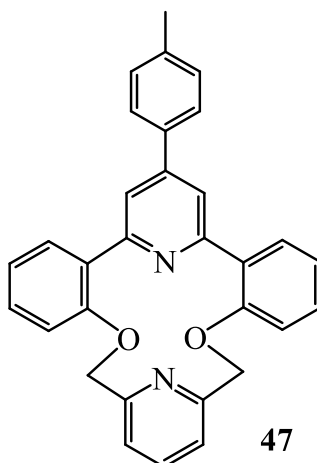


Hình 2.24. Dẫn xuất 2⁵-(4- methoxyphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (46)

2.2.5.5. Tổng hợp 2⁵-(4-Methylphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (47)

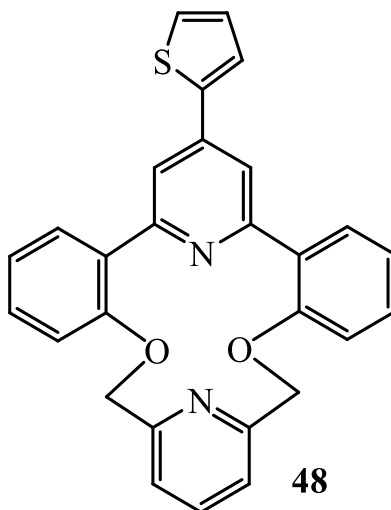
Sản phẩm **47** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 76% (0,45 g), T_{nc} = 158- 160°C, R_f = 0,24 (ethylacetate:acetone = 5:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1047, 1249 (C-O-C); 1448, 1597, (C=C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 7,90 (m, 1H, H^{γ} -₁₂); 7,41 (s, 2H, H^{β} -₂₄, H^{β} -₂₆); 6,95 – 7,70 (m, 14H, H_{arom}); 5,05 (s, 4H, 2×-OCH₂-); 2,32 (s, 3H, -CH₃). Phổ khối lượng

phân giải cao HRMS (ESI), m/z tìm thấy: 457,1965 $[M+H]^+$, 479,1317 $[M+Na]^+$. Tính toán cho $C_{31}H_{25}N_2O_2^+$: 457,1911. Tìm thấy (%): C, 81,83; H, 5,16; N, 6,35. Tính toán cho $C_{31}H_{24}N_2O_2$ (%): C 81,56; H 5,30; N 6,14.



Hình 2.25. Dẫn xuất 2^5 -(4-methylphenyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (47)

2.2.5.6. Tổng hợp 2^5 -(2-thienyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (48)



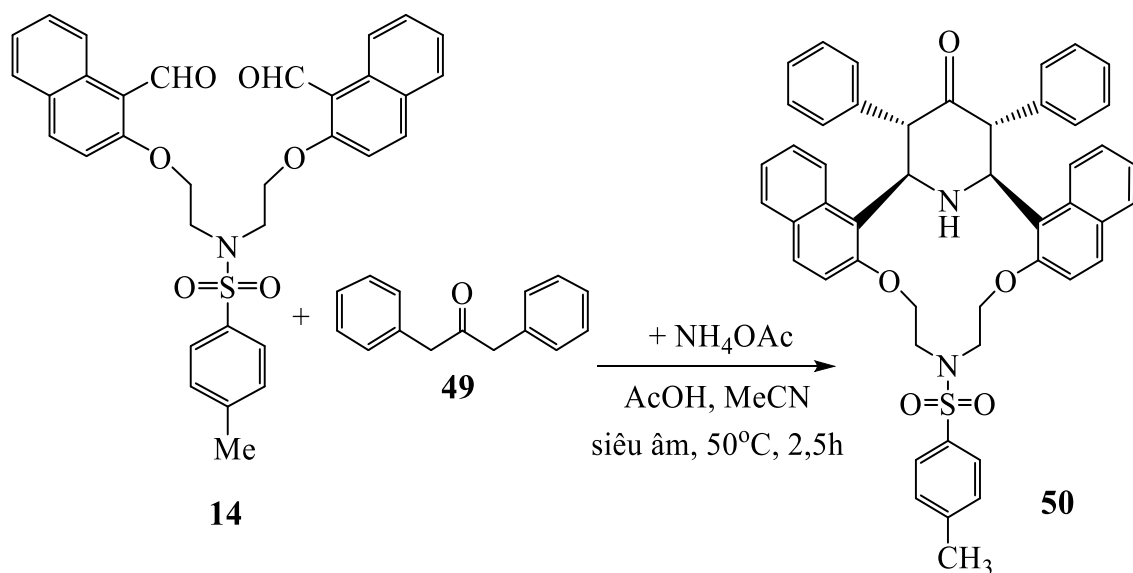
Hình 2.26. Dẫn xuất 2^5 -(2-thienyl)-8,16-dioxa-27,28-diazapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]-octacos-2,4,6,10,12,14,17,19,21,23,25,1(27)-dodecaene (48)

Sản phẩm **48** thu được ở dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất H = 77% (0,45 g), T_{nc} = 158 - 160°C, R_f = 0,23 (ethylacetate). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1161, 1408, 1593

(C=C_{aryl}). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, TMS, δ_H, ppm, *J*, Hz): 7,47 (s, 2H, H^β_{-24,26}); 7,46 – 7,36 (m, 7H, H-₃, H-₄, H-₂₀, H-₂₁, H^β_{-11,13}, H^γ₋₁₂); 7,04 – 7,10 (m, 3H, H_{thienyl}); ; 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-₅, H-₁₉); 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H-₆, H-₁₈); 5,11 (s, 4H). Phổ khối lượng LCMS *m/z*: 449 [M+H]⁺. Tìm thấy (%): C 75,23; H 4,34; N 6,56. Tính toán cho C₂₈H₂₀N₂O₂S (%): C 74,98; H 4,49; N 6,25.

2.3. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWN ETHER DỰA TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN PETRENKO-KRITSCHENKO

2.3.1. Tổng hợp diazaacrown ether từ podand *N,N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (**14**)



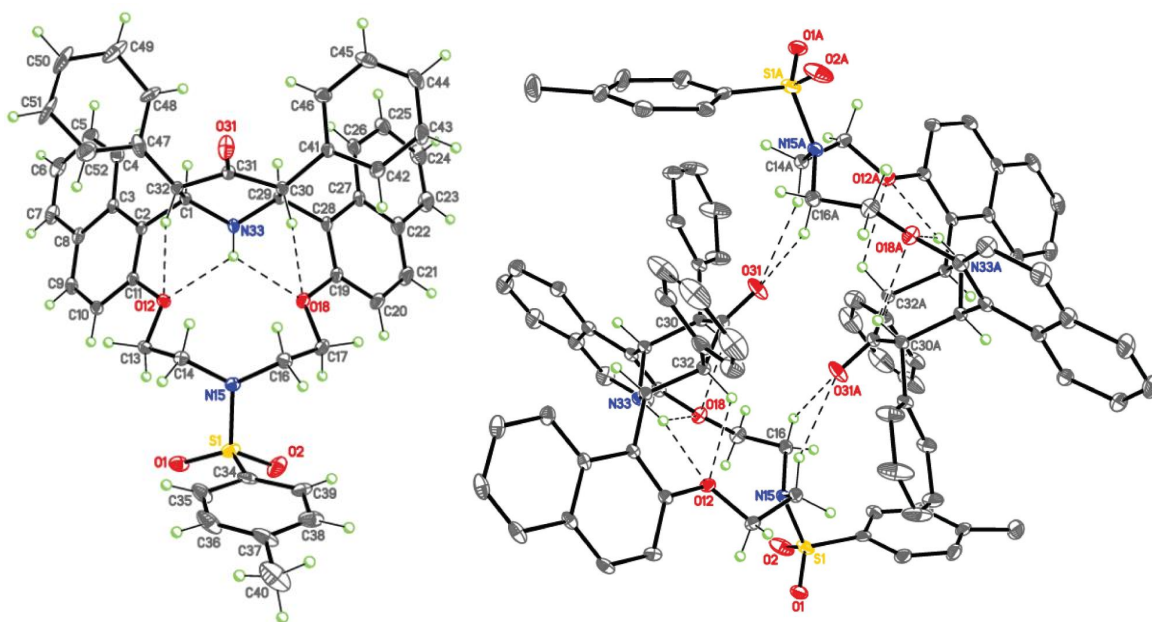
Sơ đồ 2.10. Tổng hợp 1⁵-tosyl-30,32-diphenyl-12,18-dioxa-15,33-diazaheptacyclo-[27.3.1.0^{2,11}.0^{3,8}.0^{19,28}.0^{22,27}]-tritriconta-2,4,6,8,10,19(20),21,23,25,27-decaen-31-one (**50**)

Hỗn hợp phản ứng gồm 0,5 g (0,88 mmol) 1,5-bis(1-formylnaphthalen-2-yloxy)-3-tosyl-3-azapentane (**14**), 0,18 g (0,88 mmol) dibenzyl ketone (**49**) và 1,35 g (17,6 mmol) ammonium acetate trong 7 ml acetonitril và 1,5 ml acetic acid, được đun nóng tại nhiệt độ *t* = 50°C dưới tác dụng của sóng siêu âm trong khoảng thời gian 2,5 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch K₂CO₃ (5%) và thu được kết tủa màu vàng nhạt. Lọc kết tủa hòa tan trong DCM và hỗn hợp

dung dịch còn lại được chiết với DCM (3×10 ml). Gộp các dung dịch DCM và làm khan bằng Na₂SO₄, sau đó loại bỏ dung môi DCM dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột với dung dịch rửa giải là ethylacetate : hexane = 1:1. Sản phẩm được kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi dichloromethane/methanol cho sản phẩm **50** dưới dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất H = 45% (0,30 g), R_f = 0,4 (ethylacetate:hexane = 1:1); T_{nc} = 292–294°C (theo tài liệu tham khảo 293-295°C).

Phổ ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ_H, ppm, *J*, Hz): 8,8 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H₄, H₂₆); 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H₇, H₂₃); 7,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, 2×H^α); 7,65 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H₉, H₂₁); 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H₁₀, H₂₀); 7,47 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, 2×H^β); 7,40 (ddd, *J* = 8,5; 6,8; 1,3 Hz, 2H, H₆, H₂₄); 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H, H_{Ar}); 7,23 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H, H_{Ar}); 6,84 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H_{Ar}); 5,79 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H, H₁, H₂₉); 5,32 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H, H₃₀; H₃₂); 4,75 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H, N-H₃₃); 4,64 – 4,67 (m, 2H, 2×H₁₉); 4,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H, 2×H₁₃); 3,99 – 4,04 (m, 2H, 2×H₁₄); 3,39 - 3,43 (m, 2H, 2×H₁₆); 2,48 (s, 3H, -CH₃). Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, δ_C, ppm): 154,1; 144,7; 132,4; 130,1; 129,6; 129,5; 128,18; 127,87; 127,47; 126,43; 126,28; 123,57; 123,07; 114,05; 67,67; 62,31; 61,81; 52,0; 21,5; 13,8. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS (ESI): *m/z* tìm thấy: 759,2892 (100) [M+H]⁺, tính toán cho C₄₈H₄₃N₂O₅S, *m/z*: 759,2887 và tìm thấy: 791,2799 [M+CH₃OH+H]⁺ (15), tính toán cho C₄₉H₄₇N₂O₆S, *m/z*: 791,3149.

Công thức cấu tạo của hợp chất **50** được khẳng định bằng phương pháp phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.



Hình 2.27. Cấu tạo mạng tinh thể của phân tử hợp chất 50

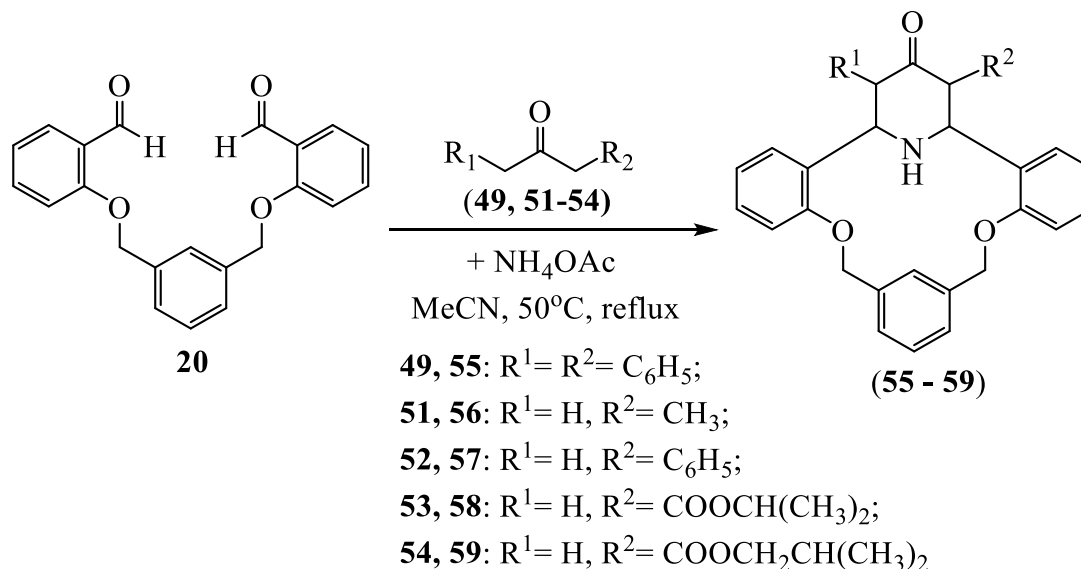
Bảng 2.4. Dữ liệu tinh thể học và các thông số tối ưu hóa cấu trúc của chất 50

Dữ liệu về cấu trúc tinh thể hợp chất diazacrown 50	
Công thức phức của đơn tinh thể	$C_{48}H_{43}N_2O_5S$
Khối lượng phân tử (M_r)	759,90
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Triclinic, $P\bar{1}$
Nhiệt độ khảo sát (K)	273
a, b, c (Å)	11,906 (2), 14,212 (2), 14,266 (2)
α, β, γ ($^\circ$)	62,714 (5), 74,391 (5), 68,364 (5)
V (Å ³)	1979,5 (6)
Số phân tử trong một ô mạng tinh thể (Z)	2
Dạng bức xạ	Mo $K\alpha$
Hệ số hấp thụ (μ , mm ⁻¹)	0,13
Kích thước đơn tinh thể (mm)	0,25 × 0,17 × 0,05
Tổng số tia phản xạ được đo lường	92071
Số lượng tia phản xạ độc lập	12157

Dữ liệu về cấu trúc tinh thể hợp chất diazacrown 50	
Số lượng tia phản xạ quan sát được với điều kiện $I > 2\sigma(I)$	7293
R_{int}	0,066
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} (\text{\AA}^{-1})$	0,716
Các thông số hiệu chỉnh:	
Độ sai lệch $R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0,070
Độ sai lệch $wR(F^2)$	0,177; 1,03
Sự phù hợp giữa dữ liệu và mô hình tinh thể (S)	1,03

2.3.2. Tổng hợp azacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20)

Phương pháp chung tổng hợp các azacrown ether (55-59):

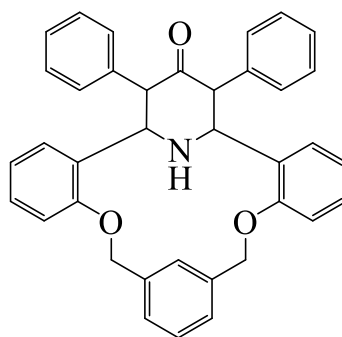


Sơ đồ 2.11. Tổng hợp các azacrown ether (55-59)

Một hỗn hợp phản ứng gồm 0,346 g (1,0 mmol) podand **20**, cùng với 1,1 mmol ketone (**49, 51-54**) và 0,62 g NH_4OAc (amonium acetate) đun hồi lưu trong 10 ml dung môi acetonitrile ở nhiệt độ 50°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, kiểm tra tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng TLC (sau khoảng 24 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng. Thêm nước cất và dung môi dichloromethan vào hỗn hợp phản ứng

vừa thu được. Lặp lại quá trình chiết 3 lần (3 x 15ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi cho bay hơi dưới áp suất thấp. Sản phẩm thô thu được ở dạng tinh thể màu vàng sáng, sau đó được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel cho sản phẩm tinh khiết tri(benzo)-5-azacrownophane có chứa nhân γ -piperidone (**55-59**).

2.3.7.1. Tổng hợp 2⁵-oxo-24,26-diphenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo [21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19, 21,28-nonaene (**55**)

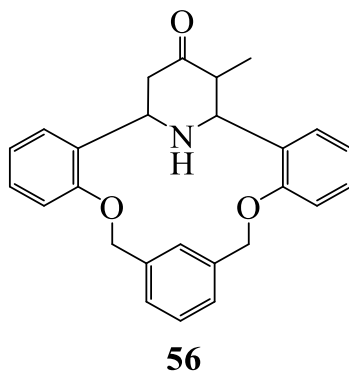


55

Hình 2.28. Dẫn xuất 2⁵-oxo-24,26-diphenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo [21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19, 21,28-nonaene (**55**)

Sản phẩm **55** thu được ở dạng tinh thể màu trắng (0,29 g, 55%), R_f = 0,48 (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3305 (NH), 1705 (C=O). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, DMSO, TMS, δ_H , ppm, *J*, Hz): 8,0 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,07- 7,19 (m, 16H, CH_{Ar}); 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH_{Ar}); 5,25 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H, CH₂); 5,18 (dd, *J* = 12,6; 13,0 Hz, 4H, -CH & -CH₂); 4,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, CH). Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ_C , ppm): 208,1; 156,7; 138,8; 137,3; 130,5; 130,1; 128,8; 128,2; 128,1; 126,7; 126,4; 126,0; 121,3; 114,4; 70,6; 67,9; 61,6; 58,5; 14,4; 11,3. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS, (ESI), *m/z* tìm thấy: 538,2396 [M+H]⁺, tính toán cho C₃₇H₃₂NO₃, *m/z*: 538,2382.

2.3.7.2. Tổng hợp 2⁵-oxo-24-methyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaene (56)



Hình 2.29. Dẫn xuất 2⁵-oxo-24-methyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaene (56)

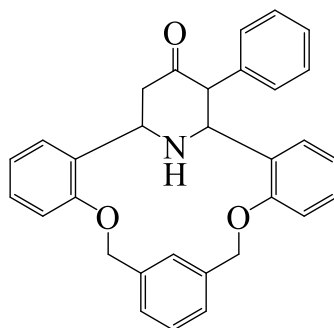
Sản phẩm **56** thu được ở dạng tinh thể màu trắng (0,17 g, 42 %), $R_f = 0,55$ (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3305 (NH), 1705 (C=O). Phổ ¹H-NMR (500 MHz, CHCl₃, TMS, δ_H , ppm, *J*, Hz): 7,8 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,49 (br.m, 1H, CH_{Ar}); 7,3 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,25- 7,23 (m, 1H, CH_{Ar}); 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,11- 7,07 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,37 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H, CH₂); 5,17 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH); 5,08 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CH); 4,62 (br.m, 2H, CH₂); 3,08 (br.m, 1H, CH); 2,84- 2,66 (br.m, 2H, CH_{eq}H_{ax}); 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, CH₃). Phổ ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, TMS, δ_C , ppm): 210,7; 138,2; 137,6; 131,2; 128,9; 128,2; 125,2; 114,4; 114,4; 112,0; 70,2; 68,8; 44,6; 38,1; 36,5; 30,9; 10,0. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS, (ESI): *m/z* tìm thấy: 400,1921 [*M*+H]⁺, tính toán cho C₂₆H₂₆NO₃ *m/z*: 400,1913.

2.3.7.3. Tổng hợp 2⁵-oxo-24-phenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28 -nonaene (57)

21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28 -nonaene (57)

Sản phẩm **57** thu được ở dạng tinh thể màu trắng (0,189 g, 41 %), $R_f = 0,53$ (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3335 (NH), 1707 (C=O). Phổ

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 , TMS, δ , ppm, J , Hz): 7,44 (br.s, 1H, CH_{Ar}); 7,36 (dd, $J = 8,0$; 2,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,31 (td, $J = 8,0$; 2,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,03- 7,14 (m, 5H, CH_{Ar}); 7,02 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,83 (dd, $J = 8,5$; 1,0 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6,8 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,26 và 5,30 (AB system, 2H, CH_2Ph); 5,11 và 5,21 (AB system, 2H, CH_2Ph); 4,77 (br.s, 1H, CH); 4,08 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H, CH); 3,19 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H, CH); 2,82 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, CH_{eq}); 2,74 (br.s, 1H, CH_{ax}). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , TMS, δ_{C} , ppm): 208,2; 138,4; 137,8; 129,7; 129,2; 128,5; 128,1; 127,9; 126,8; 125,9; 125,3; 121,6; 112,4; 70,0; 69,1; 46,7. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS, (ESI), m/z tìm thấy: 462,2059 $[M+H]^+$, tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ m/z : 462,2069.



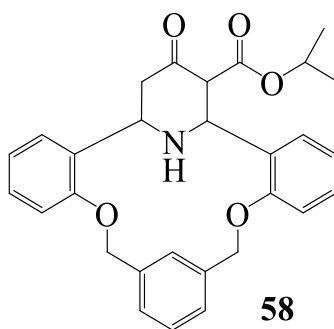
57

Hình 2.30. Dẫn xuất 2⁵-oxo-24-phenyl-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[

2.3.7.4. Tổng hợp isopropyl 2⁵-oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacosane-24-carboxylate (**58**)

Sản phẩm **58** thu được ở dạng tinh thể màu trắng (0,28 g, 60%), $R_f = 0,54$ (n -hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3331 (NH), 1736 (OC=O), 1709 (C=O). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CHCl_3 , TMS, δ_{H} , ppm, J , Hz): 7,91 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,37 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,28 (dd, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,12-7,10 (m, 2H, CH_{Ar}); 7,00 (dd, $J = 8,0$; 3,8 Hz, 3H, CH_{Ar}); 6,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,30 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H, CH_2); 5,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, CH); 5,17-5,15 (m, 2H, CH_2);

4,98- 4,94 (m, 1H, CH); 4,80 (br.m, 1H, CH); 3,90 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH); 2,98 (t, $J = 13,0$ Hz, 1H, CH_{eq}); 2,70 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H, CH_{ax}); 1,10 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, CH_3). Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ , ppm): 204,1; 167,8; 138,2; 137,8; 129,2; 128,1; 125,8; 125,5; 121,7; 69,6; 69,3; 68,4; 46,5; 29,7; 21,6; 21,4; 20,7; 14,1. Phổ khối lượng phân giải cao HRMS, (ESI): m/z tìm thấy 472,2103 $[M+H]^+$, tính toán cho $C_{29}H_{30}NO_5$ m/z : 472,2124.

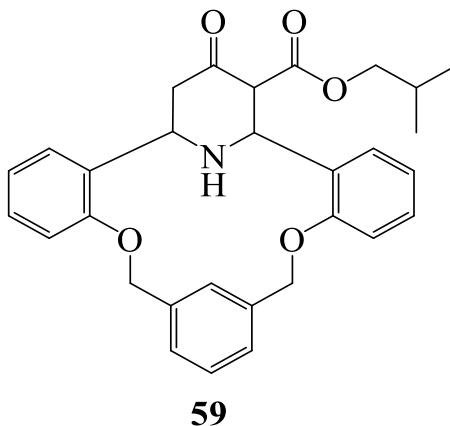


Hình 2.31. Dẫn xuất isopropyl 2⁵-oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen-24-carboxylate (58)

2.3.7.5. Tổng hợp isobutyl 2⁵-oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo [21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen-24-carboxylate (59)

Sản phẩm **59** ở dạng tinh thể màu trắng (0,18 g, 38 %), $R_f = 0,55$ (*n*-hexane:ethylacetate = 3:1). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3339 (NH), 1749 (OC=O), 1713 (C=O). Phổ 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ_H , ppm, J , Hz): 8,25 (s, 1H, CH_{Ar}); 7,71 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7,62 (dd, $J = 7,6$; 1,6 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7,52- 7,55 (m, 1H, CH_{Ar}); 7,45 (br.m, 2H, CH_{Ar}); 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H, CH_{Ar}); 7,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 5,64 (t, $J = 13,7$ Hz, 2H, 2 \times CH);); 5,58 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, CH); 5,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, CH_2); 5,14 (br.m, 1H, CH); 4,30 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H); 4,18 - 4,13 (m, 2H, CH_2); 3,33 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H, CH); 3,01 (t, $J = 12,9$ Hz, 1H, CH); 3,05 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H, CH); 2,16- 2,11 (m, 1H, CH); 1,11 (dd, $J = 6,7$; 1,3 Hz, 6H). Phổ ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, δ_C , ppm): 204,1; 138,2; 137,8; 129,3; 128,1; 121,7; 96,1; 72,0; 69,5; 69,4; 63,2; 46,6; 27,6; 18,9; 18,9. Phổ khối lượng phân giải

cao HRMS (ESI): m/z tìm thấy: 486,2258 $[M+H]^+$, tính toán cho $C_{30}H_{32}NO_5$ m/z : 486,2280.



Hình 2.32. Dẫn xuất isobutyl 2⁵-oxo-8,16-dioxa-27-azapentacyclo-[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen-24-carboxylate (59)

2.4. KHẢO SÁT HOẠT TÍNH SINH HỌC CÁC HỢP CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC

2.4.1. 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. Hep-G2 (*Hepatocellular carcinoma*): Ung thư gan người
- v. Lu1 (*Human lung adenocarcinoma*): Ung thư phổi người

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 μ g streptomycin sunfat/ml,

0,25 μg amphotericin B/ml.

- Đệm PBS (phosphate buffered saline, g/l): NaCl 8; KCl 0,2; Na_2HPO_4 1,15; KH_2PO_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 [70]. Xác định hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư theo phương pháp SRB của Likhiwitayawuid và các cộng sự đang được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI)[43]. 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_2 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 $3-5 \times 10^4$ 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 phiến thí nghiệm theo định lượng sau:

- + Dãy đối chứng âm: DMSO 10%
- + Dãy đối chứng dương: chất chuẩn có khả năng diệt tế bào, elipitine hoặc colchicine, pha tới nồng độ 0,01 mM trong DMSO.
- + Dãy thí nghiệm: mẫu thử + dịch huyền phù tế bào

- Phiến được ủ trong tủ CO₂ 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 trichloroacetic acid (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 sau đó hòa tế bào trở lại vào dung dịch đệm tris base 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 CO₂ 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:

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

Trong đó: OD: mật độ quang

δ: độ lệch tiêu chuẩn

δ được tính theo công thức: $\delta = \sqrt{\frac{(\sum x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

Trong đó: x_i: giá trị OD tại giếng i

\bar{x} : giá trị OD trung bình

n: số giếng thử lặp lại

Các mẫu có biểu hiện hoạt tính (CS₅₀ ≤ 50% ± σ) sẽ được chọn ra cho thử nghiệm bước 2 để tìm giá trị IC₅₀.

Bước 2: Xác định giá trị IC₅₀

- 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 IC₅₀.

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

Trong đó: y: nồng độ chất thử

X: Giá trị CS (%)

- Các mẫu thô có giá trị IC₅₀ ≤ 20 µg/ml được coi là có hoạt tính.

2.4.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Phương pháp khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase:

Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của các dẫn xuất azacrown ether mới được đánh giá dựa trên phản ứng phân cắt cơ chất *p*-Nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (*p*NPG). Nhờ tác động của enzyme α -glucosidase cơ chất *p*-Nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (*p*NPG) bị phân cắt, giải phóng sản phẩm là *p*-Nitrophenol có màu vàng. Độ hấp thụ của hỗn hợp phản ứng tại bước sóng 410 nm ở thời điểm 30 phút sau phản ứng, phản ánh lượng sản phẩm *p*-Nitrophenol sinh ra, từ đó phản ánh hoạt độ của enzyme α -glucosidase [12].

a) Chuẩn bị mẫu thử

Thử nghiệm ức chế α – glucosidase được thực hiện trên đĩa 96 giếng. Mẫu thử được pha loãng bằng DMSO 1% thành một dãy các nồng độ khác nhau lần lượt là 256, 128, 64, 32, và 4 µg/ml.

b) Tiến hành thí nghiệm

Một hỗn hợp gồm 40 µl của dung dịch đệm phosphate (pH 6,8), 25 µl α -glucosidase (0,4 U/ml) và 10 µl của mỗi mẫu nghiên cứu được ủ nhiệt trong vòng 15 phút ở 37°C và sau đó tiếp tục ủ nhiệt thêm 30 phút ở 37°C với 50 µl dung dịch *p*NPG (5 mM).

c) Kết thúc thí nghiệm và đánh giá kết quả

Phản ứng được dừng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng 100 µl dung dịch Na₂CO₃ 0,2 M. Lượng *p*-nitrophenol được giải phóng bởi *p*NPG được đo ở bước sóng 410 nm, tương ứng với hoạt tính α -glucosidase. Giá trị IC₅₀ được tính toán bằng phần mềm Curve 2Dv4. Acarbose được sử dụng như làm mẫu đối chứng dương.

Khả năng ức chế enzyme α -glucosidase của mẫu thử được xác định bằng công thức.

$$\text{Độ ức chế \%} = \frac{A(\text{đối chứng}) - A(\text{mẫu thử})}{A(\text{đối chứng})} \cdot 100$$

IC₅₀ là nồng độ ức chế 50% hoạt động enzym α -glucosidase, được tính toán bằng phần mềm Curve 2Dv4.

2.4.3. Khảo sát hoạt tính sinh học của hoạt chất tổng hợp được bằng phương pháp sàng lọc ảo *in silico*

2.4.3.1. Docking phân tử nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào

Nghiên cứu mô phỏng lắp ghép phân tử được thực hiện trên phần mềm MOE 2015.10 để đánh giá năng lượng tự do và mức độ liên kết của các phân tử hợp chất crown với các phân tử protein mục tiêu là EGFR. Mô hình 3D của EGFR (mã ID PDB: 1M17) được lấy từ ngân hàng dữ liệu protein RCSB. Tất cả các tính toán mô hình phân tử và nghiên cứu lắp ghép được thực hiện bằng phần mềm Discovery Studio 2021. Để đảm bảo tính hợp lệ của việc mô phỏng lắp ghép, erlotinib – một chức ức chế tyrosinase đã được biết đến là dẫn xuất 4-anilinoquinazoline cũng được tiến hành mô phỏng lắp ghép với phân tử EFGR. So sánh năng lượng gắn kết với các phân tử EGFR của các hợp chất crown và hợp chất erlotinib để đánh giá khả năng ức chế EGFR của các crown.

Các dẫn xuất tổng hợp được tiến hành docking với EGFR sử dụng chương trình Molecular Operating Environment (MOE 2015.10). Quá trình docking được tiến hành tại Bộ môn Hóa hữu cơ, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội qua ba bước: chuẩn bị cấu tử, chuẩn bị protein, mô phỏng docking như đã trình bày trong *Chương I*.

2.4.3.2. Docking phân tử nghiên cứu hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Việc lắp ghép phân tử được thực hiện bằng MOE 2015.10 theo thứ tự để khám phá sự tương tác của các hợp chất crown và α -glucosidase. Mô hình tương đồng 3D của enzyme α -glucosidase dựa trên cấu trúc tinh thể của isomaltase từ *Saccharomyces cerevisiae*. Cấu trúc ba chiều của phân tử isomaltase (mã ID PDB: 3A4A) đã được lấy từ Ngân hàng dữ liệu protein RCSB1, có 85% điểm tương tự và 72% điểm giống hoàn toàn với giải trình tự cấu trúc của phân tử α -glucosidase. Cấu trúc của tất cả các hợp chất tổng hợp được xây dựng

trên phần mềm MOE. Mô phỏng lắp ghép được thực hiện bằng cách sử dụng các tham số mặc định. Tương tác ràng buộc giữa các phối tử và protein mục tiêu sau đó được phân tích và được hiển thị bởi Discovery Studio 2021.

2.4.3.3. Mô phỏng docking

Quá trình docking gồm 2 bước chính là: (1) dock lại chất đồng kết tinh nhằm đánh giá độ chính xác của mô hình kết tinh, (2) dock các chất mới tổng hợp được, sử dụng mô hình đã được kiểm chứng ở bước (1).

Trong luận án này, phương pháp docking được tiến hành bằng cách giữ cố định protein và để cấu tử di chuyển linh động trên bề mặt protein. Lựa chọn kết quả docking dựa vào trạng thái liên kết của cấu tử với protein và tính năng lượng gắn kết giữa protein và cấu tử dựa trên điểm docking (docking scores) để lựa chọn cấu dạng tối ưu nhất của cấu tử khi gắn với protein. Điểm docking được tính toán sử dụng các hàm tính điểm London hoặc GBVI/WSA để tính toán các mức năng lượng liên kết tối thiểu (ΔG_L , dG_L , kcal/mol) và năng lượng liên kết tự do (ΔG_A , dG_A , kcal/mol). Giá trị điểm docking thường nhận giá trị âm (-). Cấu dạng có giá trị này càng nhỏ cho thấy phức hệ cấu tử - protein tạo thành càng bền vững.

Bước 1, tiến hành docking lại với cấu tử ban đầu có trong cấu trúc protein để kiểm chứng sự lắp lại, giá trị độ lắp lại càng cao càng tốt và thỏa mãn yêu cầu $RMSD < 2 \text{ \AA}$.

Bước 2, tiến hành docking các chất mới tổng hợp được vào trung tâm hoạt động của EGFR (mã ID PDB: 1M17) nếu là thử hoạt tính gây độc tế bào hoặc isomaltase (mã ID PDB: 3A4A) nếu thử hoạt tính ức chế α -glucosidase. Lựa chọn vị trí liên kết căn cứ theo các tiêu chí gồm thách thức tạo phức với ion kẽm và tương tác với các acid amin quan trọng trong trung tâm hoạt động.

CHƯƠNG 3- KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

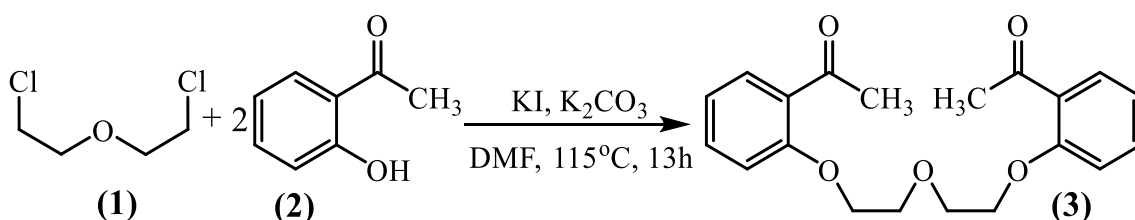
3.1. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT PODAND CHỨA NHÓM CARBONYL

3.1.1. Tổng hợp các podand chứa nhóm chức arylketone 3, 6, 8 và 10

Các hợp chất podand với mạch polyether có chứa các dị tố oxy (O) và lưu huỳnh (S) (**3, 6, 8, 10**) được tổng hợp từ các tiền chất bis-(2-chloroethyl) ether (**1**) hoặc bis-(2-mercaptoethyl) ether (**5**) hoặc 2,2'-thiodiethanethiol (**7**) hoặc 1,8-dimercapto-3,6-dioxaoctane (**9**) khi ngưng tụ với các aldehyde hoặc ketone thơm **2** hoặc **5** trong hệ dung môi với môi trường kiềm mạnh K_2CO_3/DMF (với sự có mặt của muối KI) hoặc $K_2CO_3/DMSO$ theo sơ đồ 2.1.

Bảng 3.1. Kết quả tổng hợp các tiền chất podand (3, 6, 8, 10)

Hợp chất	X	Y	n	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
3	O	O	1	66 – 68	0,67	53
6	S	O	1	72 – 74	0,58	52
8	S	S	1	76 – 77	0,53	55
10	S	O	2	71 – 71	0,50	60

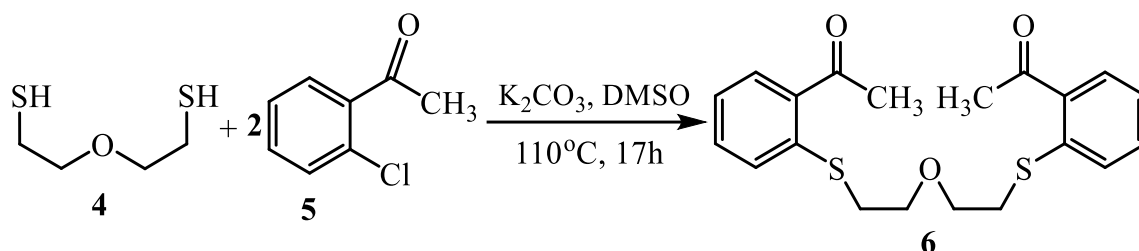


Sơ đồ 3.1. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (3)

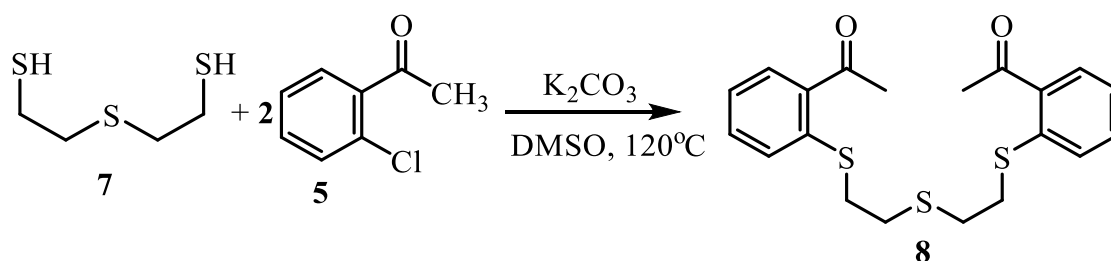
Phản ứng tổng hợp podand **3** được thực hiện trong dung môi DMF khan tại nhiệt độ khoảng 115 - 120°C với sự có mặt đồng thời các tác nhân KI và K_2CO_3 khan. Hỗn hợp phản ứng chuyển từ màu vàng chanh sang màu đỏ nâu, kiểm tra tiến trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng tới khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. 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 diarylketone podand với hiệu suất đạt H = 53% (podand).

Cấu tạo của hợp chất **3** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H-NMR và phù hợp với các thông số tại tài liệu tham khảo [3].

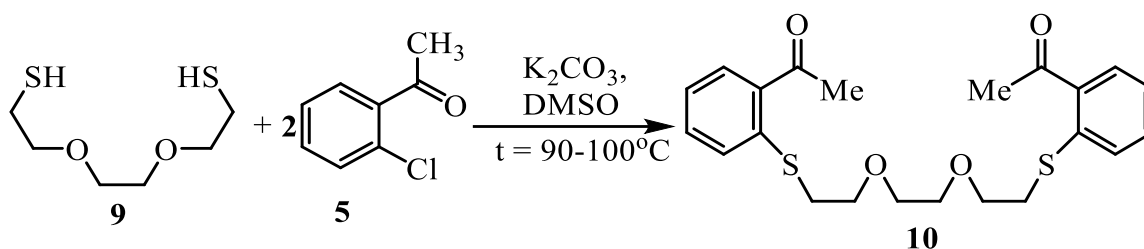
Phản ứng tổng hợp các podand (**6**, **8**, **10**) được xuất phát từ 2-chloroacetophenone (**5**) và thực hiện trong môi trường kiềm K₂CO₃/DMSO cho sản phẩm với hiệu suất lần lượt đạt H = 52% (chất **6**); 55% (chất **8**); 60% (chất **10**).



Sơ đồ 3.2. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-oxapentane (**6**)



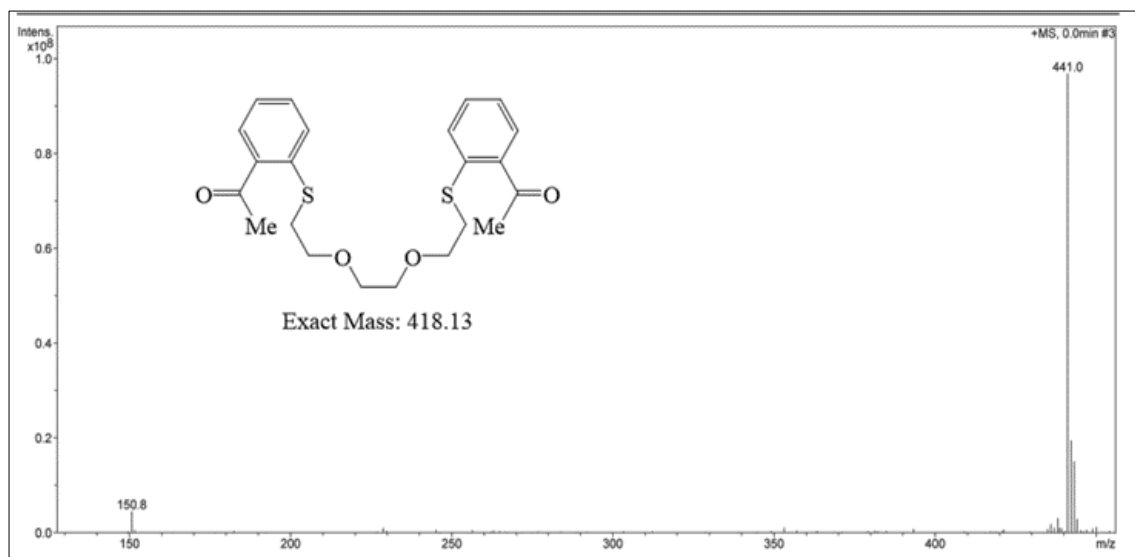
Sơ đồ 3.3. Tổng hợp 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (**8**)



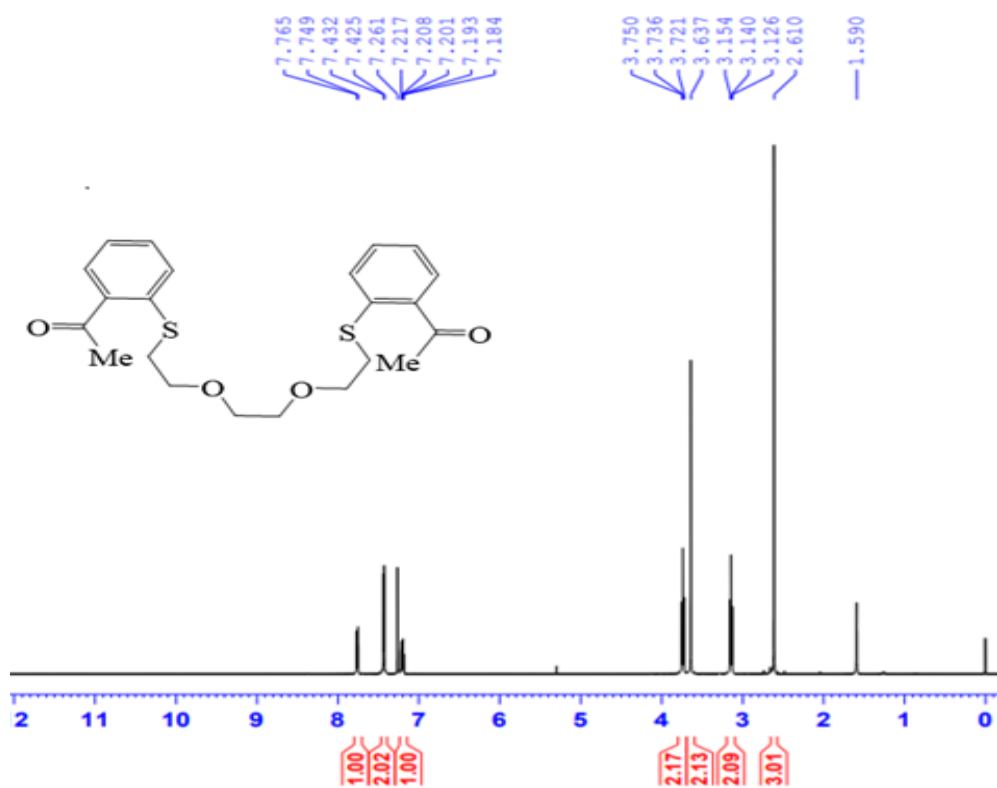
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentane (hoặc 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**10**))

Trên phổ hồng ngoại dễ dàng nhận thấy tín hiệu đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm carbonyl (C=O) với cường độ mạnh tại 1654 cm⁻¹. Phổ khối lượng (ESI⁺) của hợp chất **6** cho giá trị [M+H]⁺ = 375,9 tương ứng với công thức phân tử là C₂₀H₂₂O₃S₂; và của podand **8** cho giá trị [M+H]⁺ = 390,8 tương ứng với công thức phân tử là C₂₀H₂₂O₂S₃; trong khi đó phổ khối lượng (ESI⁺) của hợp chất **10** cho tín hiệu ion giả

phân tử $[M+Na]^+ = 441$ (ứng với công thức $C_{22}H_{26}O_4S_2Na^+$ với cường độ 100% - hình 3.1).



Hình 3.1. Phổ MS của hợp chất (10)



Hình 3.2. Phổ 1H -NMR của podand (10)

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân các hợp chất (3, 6, 8, 10) (phụ lục phổ 1.1,

1.2, 1.6, 1.11) dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của hai nhóm methyl ($\text{CH}_3\text{-C=O}$) dưới dạng singlet trong khoảng 2,61 – 2,62 ppm. Có thể nhận thấy rằng, sự thay đổi các dị tố oxy bằng các nguyên tố lưu huỳnh và kéo dài mạch podand, không ảnh hưởng tới độ chuyển dịch hóa học của các proton nhóm methyl. Tuy vậy, sự thay đổi này có ảnh hưởng mạnh đối với độ chuyển dịch hóa học của các proton nhóm methylene ($-\text{CH}_2-$), cụ thể:

- Đối với podand **3**, proton nhóm methylene cộng hưởng lần lượt tại hai vị trí $\delta = 3,95$ ppm ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$) và $\delta = 4,24$ ppm ($-\text{CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4$) dưới dạng triplet với hằng số $J = 5,0$ Hz.

- Podand **6** có tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm methylene dưới dạng multiplet trong khoảng $\delta = 3,10 - 3,13$ ppm ($-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$) và $\delta = 2,82 - 2,86$ ppm ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{-S-CH}_2-$).

- Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của podand **8**, proton các nhóm methylene cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng multiplet tại các vị trí $\delta = 2,82 - 2,86$ ppm ($-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2-$) và $\delta = 3,10 - 3,14$ ppm ($-\text{C}_6\text{H}_4\text{-S-CH}_2-$).

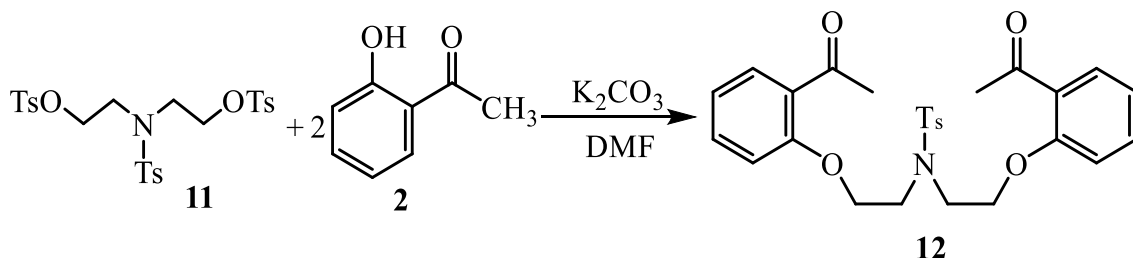
- Phổ $^1\text{H-NMR}$ của podand **10** có sự khác biệt về giá trị độ chuyển dịch hóa học và hình dạng các tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm methylene, cụ thể xuất hiện tại vị trí $\delta = 3,14$ ppm, dạng triplet với hằng số $J = 7,0$ Hz ($-\text{S-CH}_2-$), vị trí $\delta = 3,64$ ppm, dạng singlet ($-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$), và vị trí $\delta = 3,74$ ppm, dạng triplet với hằng số $J = 7,0$ Hz ($-\text{CH}_2\text{-O-}$).

3.1.2. Tổng hợp podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (12) và podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (14)

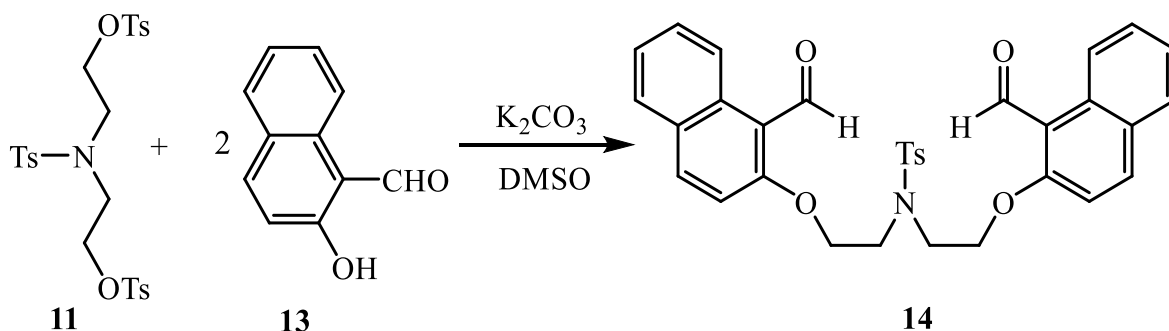
Tiếp tục nghiên cứu phát triển các dẫn xuất podand mới, trong đó nguyên tử nitơ (N) sẽ thay thế nguyên tử oxy trung tâm mạch polyether, luận án đã đề ra hướng tổng hợp các podand mới (**12**, **14**) theo sơ đồ 3.5, sơ đồ 3.6.

Các podand (**12**, **14**) được tổng hợp qua hai giai đoạn dựa trên tài liệu tham khảo [2, 18, 38]. Xuất phát từ tác nhân *N,N*-bis(2-tosyloxyethyl)-*N*-tosylamine (**11**), sau khi tương tác với hydroxyacetophenone (**2**) hoặc 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**13**) trong

môi trường kiềm (hệ K_2CO_3/DMF) chúng ta thu được các podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (**12**) và *N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphtoxy)-3-azapentane (**14**) tương ứng.



Sơ đồ 3.5. Tổng hợp podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (**12**)



Sơ đồ 3.6. Tổng hợp podand *N,N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphtoxy)-3-azapentane (**14**)

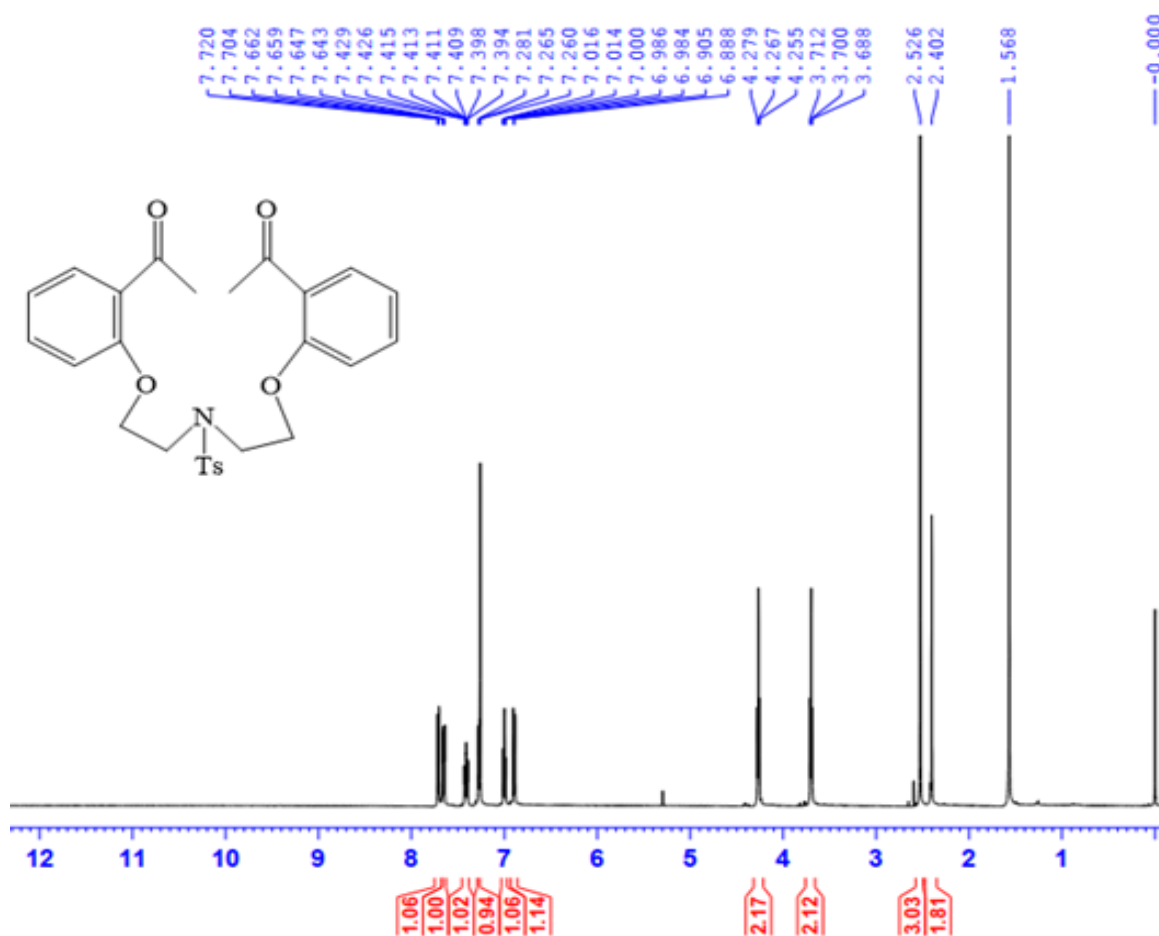
Bảng 3.2. Kết quả tổng hợp 2 tiền chất podand (**12**, **14**)

Hợp chất	X	Y	n	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
12	O	O	1	66 – 68	0,67	53
14	S	O	1	72 – 74	0,58	52

Công thức cấu tạo của các hợp chất (**12**, **14**) được chứng minh bằng các phương pháp IR, NMR và MS. Cụ thể, trên phổ hồng ngoại của các hợp chất nhóm này, dễ dàng nhận thấy đặc trưng rõ nét của dao động hóa trị của nhóm C=O tại 1668 cm^{-1} .

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ **12** (hình 3.3), tín hiệu cộng hưởng của các proton hai nhóm methyl ($-\text{CH}_3$) tại vị trí α - so với nhóm carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) dưới dạng singlet tại $\delta = 2,53\text{ ppm}$ với cường độ tương ứng 6H. Các proton của nhóm $-\text{CH}_3$ trong gốc tosyl ($-\text{N-Ts}$) cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet tại $\delta = 2,40\text{ ppm}$. Tín

hiệu cộng hưởng của tám proton nhóm methylene dưới dạng triplet, dễ dàng nhận thấy tại $\delta = 3,70$ ppm, với hằng số tương tác $J = 6,0$ Hz, ($-\text{CH}_2\text{-N}(\text{Ts})\text{-CH}_2-$) và $\delta = 4,27$ ppm [$2\times(\text{O-CH}_2-)$], với hằng số tương tác spin – spin $J = 6,0$ Hz. Các proton thơm, có tín hiệu cộng hưởng trong khoảng 7,72 – 6,90 ppm, trong đó dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của hai cặp proton $\text{H}^{\alpha,\alpha}$ và $\text{H}^{\beta,\beta}$ tại $\delta = 7,72$ ppm và 6,90 ppm tạo thành hiệu ứng “mái nhà” với hằng số tương tác $J = 8,0$ Hz.

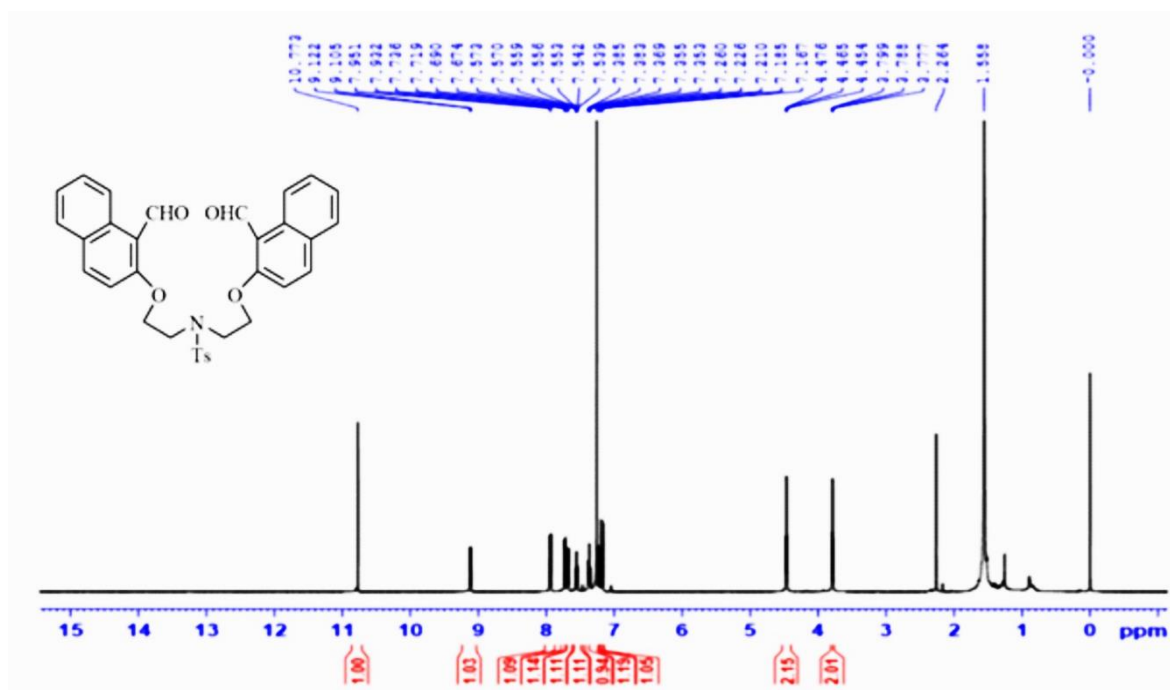


Hình 3.3. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất (**12**)

Phổ khối lượng (LCMS/ESI) cũng cho tín hiệu ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,27$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}$. Cấu tạo của hợp chất **12** cũng được khẳng định trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C-NMR}$.

Công thức cấu tạo của hợp chất **14** cũng được khẳng định bằng phương pháp phổ IR, $^1\text{H-NMR}$ và MS. Khác với podand **12**, phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của

hợp chất **14** (hình 3.4) cho tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm aldehyde dưới dạng singlet tại $\delta = 10,77$ ppm với cường độ tương ứng 2H. Các proton nhân thơm cộng hưởng trong khoảng 9,10 – 7,17 ppm với cường độ tương ứng 16H. Tương tự, podand **12**, trên phổ NMR dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng dạng AA'BB' của hai cặp proton $H^{\alpha,\alpha'}$ và $H^{\beta,\beta'}$ 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 [-CH₂-N(Ts)-CH₂-] và $\delta = 4,46$ ppm (2xO-CH₂-). Ngoài ra, sự xuất hiện của tín hiệu cộng hưởng tại $\delta = 2,26$ ppm dưới dạng singlet với cường độ 3H khẳng định sự có mặt của nhóm -CH₃ 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 C₃₃H₂₈NO₆S.



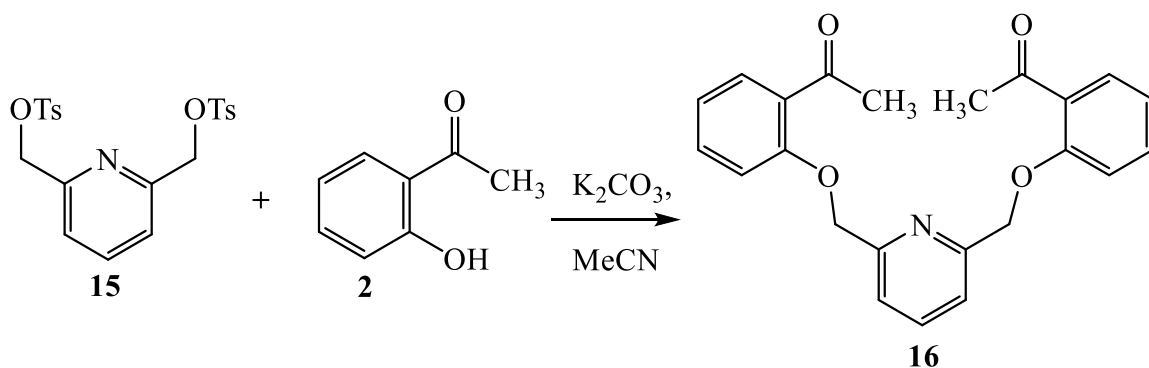
Hình 3.4. Phổ ¹H-NMR của hợp chất (**14**)

3.1.3. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (**16**, **20**)

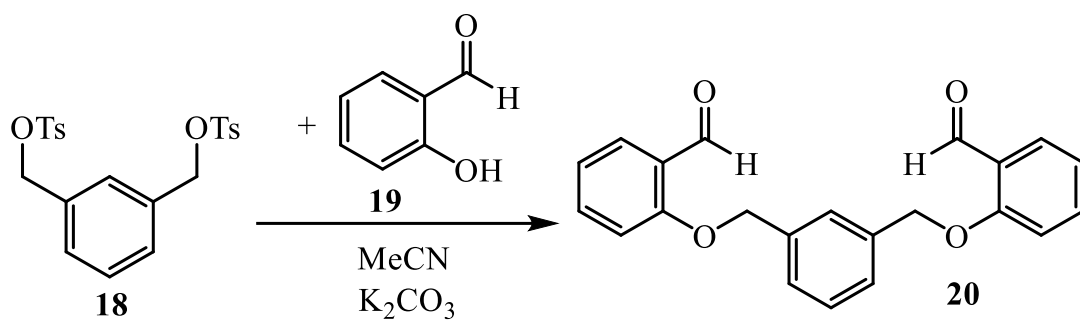
Tiếp tục phát triển các podand mới, trong đó dị tố oxy được thay thế bằng các nguyên tử nito (N), tương tự các podand **12** và **14**, chúng tôi đặt mục tiêu tổng hợp podand **16** và **20** theo sơ đồ 3.7 và sơ đồ 3.8 tương ứng.

Các podand (**16**, **20**) được tổng hợp từ các dẫn xuất 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**15**) hoặc 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene(**18**), khi tương tác với 2'-hydroxyacetophenone (**2**) hoặc 2-hydroxyl benzaldehyde (**19**) trong môi trường kiềm ($K_2CO_3/MeCN$). Phản ứng được đun hồi lưu trong khoảng 16 - 24 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc và tinh chế hỗn hợp phản ứng thu được podand (**16**, **20**) với hiệu suất lần lượt tương ứng 88% và 75%.

Quy trình tổng hợp các podand **16** được thực hiện thông qua hai bước: trước tiên 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**15**) được tổng hợp từ 2,6-bis(hydroxymethyl)pyridine khi tương tác với TsCl trong môi trường kiềm, sau đó hợp chất trung gian **15** phản ứng với 2'-hydroxyacetophenone (**2**) trong hệ dung dịch $K_2CO_3/MeCN$ cho sản phẩm podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]pyridine (**16**) có chứa dị vòng pyridine với hiệu suất đạt 88 %. Sản phẩm podand **20** được tổng hợp tương tự từ 1,3-phenylene dimethylazol (**17**), qua giai đoạn tosyl hóa tạo sản phẩm trung gian 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene (**18**), tiếp theo là phản ứng của **18** với salicylaldehyde **19** tạo thành podand **20** với hiệu suất đạt 75%.

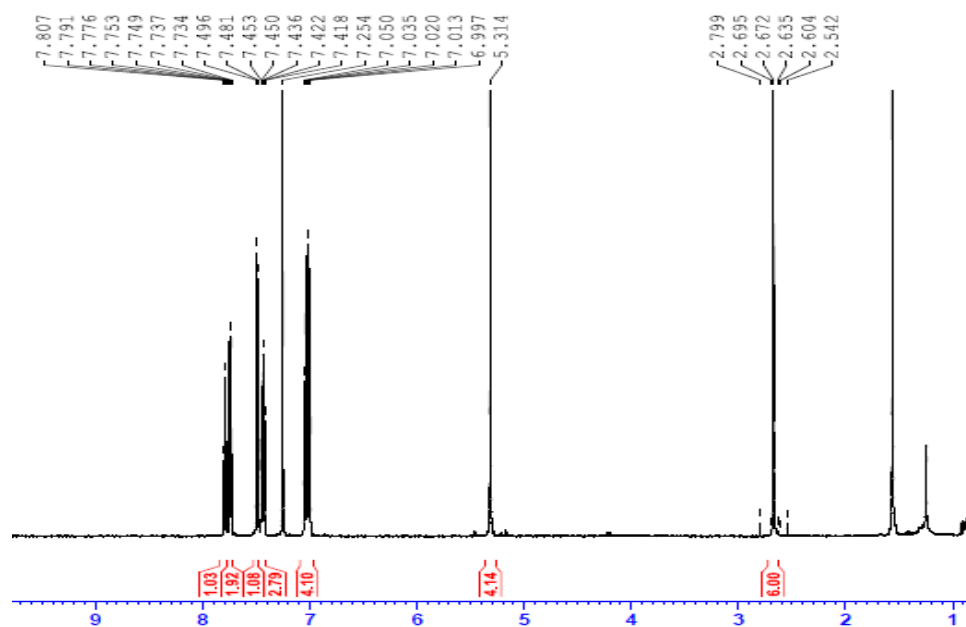


Sơ đồ 3.7. Tổng hợp podand 2,6-bis[(2-formylphenyl)oxymethyl]pyridine (**16**)

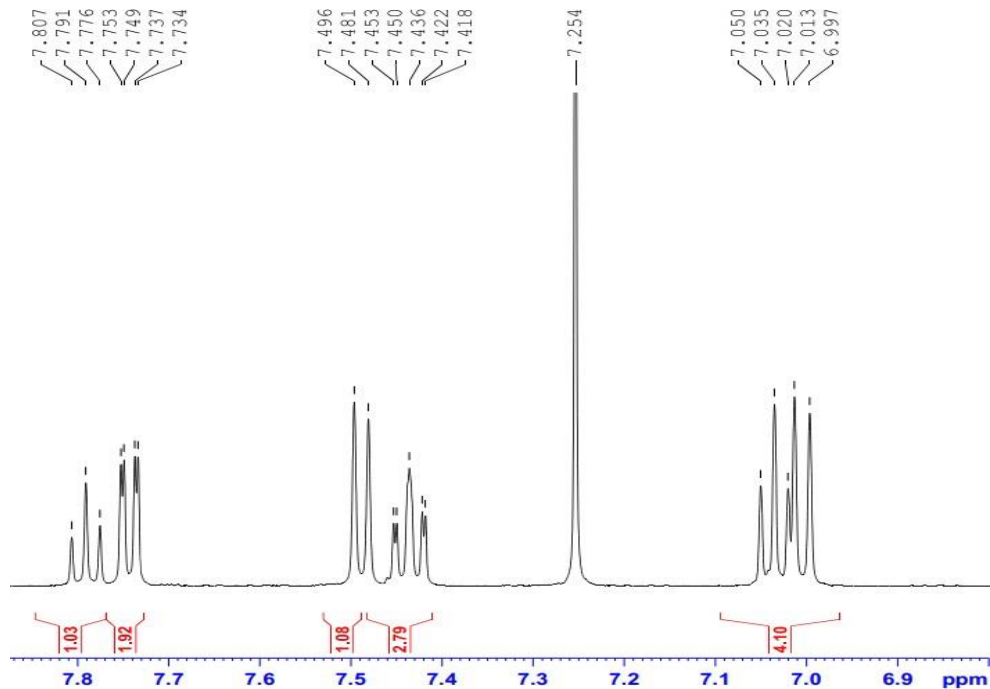


Sơ đồ 3.8. Tổng hợp podand 2,6-[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (**20**)

Cấu trúc của hợp chất podand **16** được khẳng định bằng các phương pháp vật lý hiện đại như phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và phổ khối lượng (MS). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của podand **16** (hình 3.5, hình 3.6) cho các tín hiệu đặc trưng của các proton nhóm methyl tại $\delta = 2,67$ ppm ($2\times\text{-CH}_3$) dưới dạng singlet, với cường độ tương ứng với 6 proton (6H). Tại vùng từ trường trung bình, xuất hiện tín hiệu cộng hưởng dạng singlet tại $\delta = 5,31$ ppm tương ứng với 4H, đó là các proton nhóm methylene ($-\text{O-CH}_2\text{-Py-CH}_2\text{-O-}$). Các proton nhân thơm cộng hưởng trong khoảng 6,99 - 7,81 ppm, bao gồm các proton vòng benzen và vòng pyridine. Phổ khối lượng cho tín hiệu ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+ = 376,00$ và $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 398,00$ ứng với công thức phân tử $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$.



Hình 3.5. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất podand (**16**)



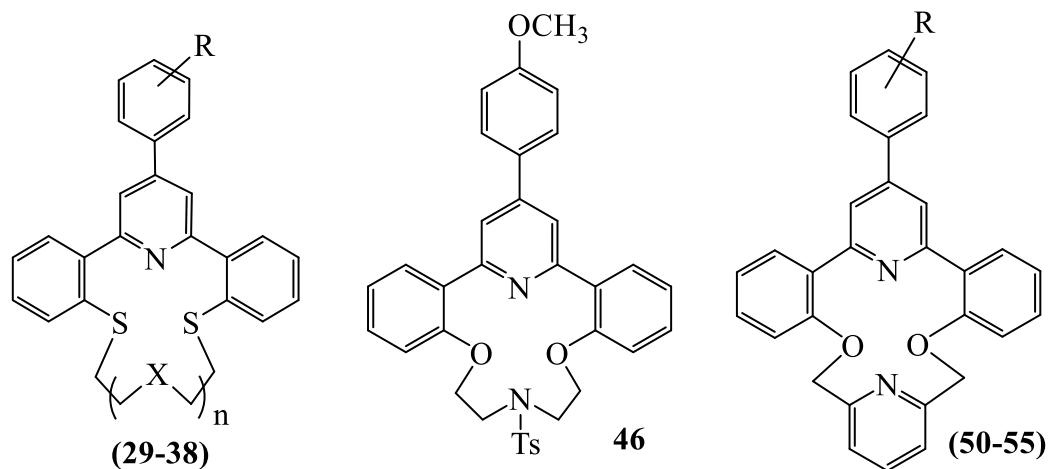
Hình 3.6. Phổ $^1\text{H-NMR}$ phía vùng trường yếu của hợp chất podand (**16**)

Qua nghiên cứu sơ bộ, có thể thấy khi thay nguyên tử Oxy (O) bằng các dị tố Lưu huỳnh (S) và Nitơ (N), có sự ảnh hưởng tới độ chuyển dịch hóa học của các nhóm methylene trên chuỗi polyether, cụ thể các tín hiệu cộng hưởng của proton chuyển dịch về vùng từ trường mạnh, ảnh hưởng rõ nhất trên các dẫn xuất thiapodand. Khi trên mạch polyether của podand xuất hiện các nhân thơm (pyridine hoặc benzene), tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm methylene chuyển dịch về vùng từ trường yếu.

Bảng 3.3. Độ dịch chuyển hóa học proton các nhóm methylene của các podand

Nhóm methylene	Hợp chất							
	3 (X= O, Y= O)	6 (X= O, Y= S)	8 (X= S, Y= S)	10 (X= O, Y= S)	12 (X= N, Y= O)	14 (X= N, Y= O)	16 (X= N, Y= O)	20 (X= C, Y= O)
$-\underline{\text{CH}}_2-\text{X}-\underline{\text{CH}}_2-$	3,95	3,10-3,13	3,10–3,14	3,74	3,70	3,79	Nhân pyridine	Nhân benzene
$-\underline{\text{CH}}_2-\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-$	4,24	2,82-2,86	2,83–2,86	3,14	4,27	4,46	5,31	5,22

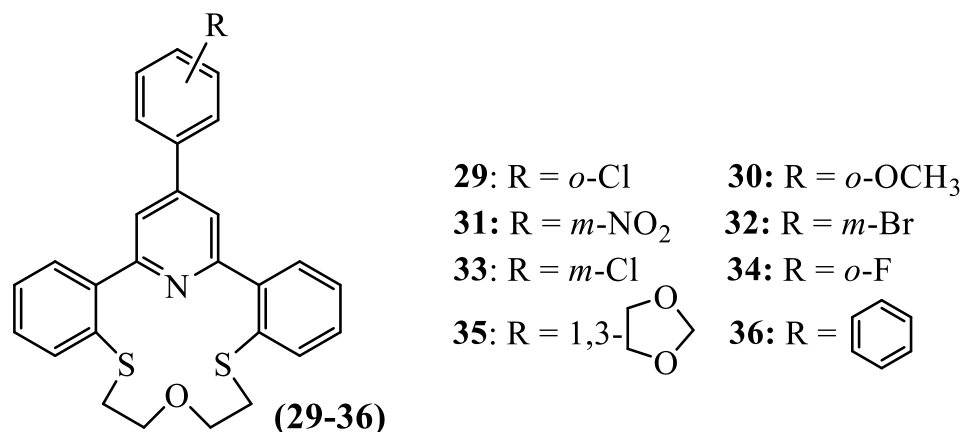
3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT THIAAZACROWN ETHER TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN HANTZSCH



Hình 3.7. Dự kiến một số azacrown ether chứa nhân γ -arylpyridine mới được tổng hợp

Trên cơ sở các tác nhân podand (**6**, **8**, **10**, **12**, **16**) chứa hai nhóm chức arylketone, chúng tôi đã áp dụng phản ứng Hantzsch trong vai trò là công cụ chính nhằm tổng hợp các hợp chất dị vòng azacrown ether hoặc thiaazacrown ether mới chứa đồng thời nhân γ -arylpyridine.

3.2.1. Tổng hợp dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng γ -arylpyridine



Hình 3.8. Các dẫn xuất dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng arylpyridine (**29-36**) tổng hợp được

Trên cơ sở tương tác của podand 1,5-bis(2-acetylphenthio)-3-oxapentane (**6**) và

dẫn xuất arylaldehyde với NH_4OAc , trong điều kiện phản ứng Hantzsch (đun sôi hồi lưu trong dung môi CH_3COOH), đã tổng hợp thành công dẫn xuất dithiaazacrown ether (**29-36**) có chứa dị vòng γ -arylpiperidine với hiệu suất từ 23– 43% (hình 3.8 và bảng 3.4). Phản ứng được tiến hành trong điều kiện đun sôi hồi lưu trong dung môi acid acetic bằng và trong khoảng 15 giờ. Các sản phẩm thiaazacrown ether (**29-36**) được phân lập và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, đồng thời kết tinh lại từ hệ dung môi $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

Công thức cấu tạo của các dẫn xuất thiaazacrown ether (**29-36**) được khẳng định bằng các phương pháp vật 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 (**33, 34, 36**) cũng được khẳng định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử X-ray. Trên phổ hồng ngoại của các hợp chất (**29-36**), đã không còn thấy tín hiệu dao động đặc trưng của nhóm carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) ở trong khoảng $1650\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$, điều đó chứng tỏ phản ứng ngưng tụ tại nhóm carbonyl đã xảy ra và đồng thời vẫn tồn tại các tín hiệu đặc trưng cho dao động biến dạng của các nhóm thiaether ($-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$) ở khoảng 1089 cm^{-1} và 1242 cm^{-1} và của liên kết $\text{C}=\text{C}$ trên nhân thơm ở khoảng 1598 cm^{-1} , 1492 cm^{-1} và 1463 cm^{-1} .

Bảng 3.4. Kết quả tổng hợp các γ -arylpiperidino-dithiaazacrown ether (**29-36**)

Hợp chất	R	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
29	<i>o</i> -Cl	185 – 186	0,55	38
30	<i>o</i> -OCH ₃	221 – 222	0,60	30
31	<i>m</i> -NO ₂	176 – 177	0,65	43
32	<i>m</i> -Br	190 – 191	0,59	23
33	<i>m</i> -Cl	182 – 184	0,50	35
34	<i>o</i> -F	188 – 189	0,69	30
35	<i>p</i> -C ₇ H ₅ O ₂	205 – 206	0,60	26
36	<i>p</i> -C ₁₀ H ₇	214 – 216	0,36	32

Trên phổ khối lượng phân giải cao của các dẫn xuất (**29-36**) có sự xuất hiện của các pic ion giả phân tử $[M+H]^+$ (phụ lục phổ 1.27; 1.32; 1.37; 1.40; 1.45; 1.49; 1.53; 1.67). Đối với các hợp chất có chứa các nguyên tố Cl và Br, trên phổ khối lượng HRMS thể hiện rõ sự tồn tại của các đồng phân Cl^{35} , Cl^{37} , Br^{79} và Br^{81} . Dữ liệu phổ MS của các hợp chất (**29-36**) thể hiện chi tiết trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Dữ liệu phổ MS của các hợp chất (**29-36**)

Hợp chất	Pic ion giả phân tử		Giá trị ion theo tính toán lý thuyết	Công thức phân tử
29	476,0897 $[M+H]^+$ (Cl^{35})	478,0878 $[M+H]^+$ (Cl^{37})	476,0904 $[M+H]^+$ (Cl^{35}) và 478,0875 $[M+H]^+$ (Cl^{35})	$C_{27}H_{22}ClNOS_2$
30	472,1377 $[M+H]^+$		472,1399 $[M+H]^+$	$C_{28}H_{26}NO_2S_2$
31	487,1120 $[M+H]^+$		487,1145 $[M+H]^+$	$C_{27}H_{23}N_2O_3S_2$
32	521,0434 $[M+H]^+$ (Br^{79})	523,0414 $[M+H]^+$ (Br^{81})	521,0462 $[M+H]^+$ (Br^{79}); và 523,0544 $[M+H]^+$ (Br^{81})	$C_{27}H_{22}BrNOS_2$
33	476,0882 $[M+H]^+$ (Cl^{35})	478,0853 $[M+H]^+$ (Cl^{37})	476,0904 $[M+H]^+$ (Cl^{35}) và 478,0875 $[M+H]^+$ (Cl^{35})	$C_{27}H_{22}ClNOS_2$
34	460,1176 $[M+H]^+$		460,1200 $[M+H]^+$	$C_{27}H_{22}FNOS_2$
35	486,1168 $[M+H]^+$		486,1179 $[M+H]^+$	$C_{28}H_{24}NO_3S_2$
36	492,1443 $[M+H]^+$		492,1419 $[M+H]^+$	$C_{31}H_{26}NOS_2$

Bảng 3.6. Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hợp chất (29-36)

Ký hiệu	R	Dữ liệu đặc trưng của $^1\text{H-NMR}$ (ppm)				
		H_{aryl}	β - <i>pyridine</i>	$-\underline{\text{CH}_2}\text{-O-}$ $\underline{\text{CH}_2}\text{-}$	$-\underline{\text{CH}_2}\text{-S-}$ $\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$	Các H khác
29	<i>o</i> -Cl	7,64 (dd, $J = 1,5; 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,58 (dd, $J = 1,5; 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,50 (td, $J = 2,1; 7,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (td, $J = 1,0; 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, Ar-H), 7,37–7,33 (m, 4H, Ar-H)	7,59 (s, 2H, H ^{py})	3,30 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×CH ₂)	2,27 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, 2×CH ₂ S)	
30	<i>o</i> -OMe	7,64 (dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz, 2H, H _{3,19}); 7,57 (dd, $J = 7,5; 1,5$ Hz; 2H, H _{6,16}); 7,49 (dd, $J = 7,5; 2,0$ Hz, 1H, H ₃₁); 7,29–7,44 (m, 5H, H _{4, 5, 17, 18, 31}); 7,06 (td, $J = 7,5; 1,0$ Hz, 1H, H ₃₀); 7,00 (dd, $J = 8,5; 1,0$ Hz, 1H, H ₂₈)	7,70 (s, 2H, H ^{py})	3,29 (br.s, 4H, 2CH ₂ O)	2,77 (br.s, 4H, 2CH ₂ S)	3,85 (s, 3H, OCH ₃)
31	<i>m</i> -NO ₂	8,61 (s, 1H, H ₂₇); 8,38 (dd, $J = 8,0; 2,0$ Hz, 1H, H ₂₉); 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H ₃₁); 7,75 (t, $J = 8,0$, 1H, H ₃₀); 7,72 (dd, $J = 7,0; 1,5$ Hz, 2H, H _{3,19}); 7,65 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, H _{6,16}); 7,46–7,52 (4H,	7,82 (s, 2H, H ^{py})	3,48 (br.s, 4H, 2×CH ₂ O);	3,00 (br.s, 4H, 2×CH ₂ S)	

		m, H _{4,5,17,18})				
32	<i>m</i> -Br	7,70 - 7,60 (m, 8H, Ar-H), 7,44 - 7,39 (m, 4H, Ar-H)	7,88 (s, 2H, H ^{py})	3,40 (s, 4H, 2×CH ₂ O)	2,90 (s, 4H, 2×CH ₂ S)	
33	<i>m</i> -Cl	7,70 (s, 1H, Ar-H); 7,67 (dd, <i>J</i> = 1,0; 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,62 - 7,61 (m, 1H, Ar-H); 7,55 (d, <i>J</i> = 5,5, 2H, Ar-H); 7,43 - 7,40 (m, 4H, Ar-H); 7,39 (d, <i>J</i> = 6,5, 2H, Ar-H)	7,64 (s, 2H, H ^{py})	3,29 (br.s, 4H, 2×CH ₂ O),	2,80 (br.s, 4H, 2×CH ₂ S)	
34	<i>o</i> -F	7,67 - 7,66 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,61 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,56 (dd, <i>J</i> = 1,8; 6,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,41 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,0 Hz, 3H, Ar-H); 7,36 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,27 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,24 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,17 (dt, <i>J</i> = 0,6; 1,8 Hz, 1H, Ar-H)		3,29 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 4H, 2×CH ₂ O)	2,79 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 4H, 2×CH ₂ S)	
35	<i>p</i> - C ₇ H ₅ O ₂	7,65 (dd, <i>J</i> = 1,2; 6,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 1,8; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,4 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,35 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H, Ar-H), 6,9 (d, <i>J</i> = 7,8	7,59 (s, 2H, H ^{py});	3,28 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 4H, 2×CH ₂ O);	2,78 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 4H, 2×CH ₂ S)	6,0 (s, 2H, OCH ₂ O)

		Hz, 1H, Ar-H)				
36	<i>p</i> -C ₁₀ H ₇	8,21 (br.d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,96 – 7,94 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H, Ar-H), 7,88 (m, 1H, Ar-H), 7,85 (dd, 1H, <i>J</i> = 1,8; 7,2 Hz, Ar-H); 7,67 (dd, <i>J</i> = 1,2; 6,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 1,8; 6,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,52 (sext, <i>J</i> = 3,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,42 (td, <i>J</i> = 1,2; 6,6 Hz, 2H, Ar-H); 7,37 (td, <i>J</i> = 1,8; 6,0 Hz, 2H, Ar-H)	7,81 (s, 2H, H ^{py})	3,31 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 4H, 2×CH ₂ O)	2,81 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 4H, 2×CH ₂ S)	

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ¹H-NMR (phụ lục phổ 1.25; 1.30; 1.33; 1.38; 1.42; 1.46; 1.50; 1.54), đặc trưng chung của các dẫn xuất nhóm (**29-36**) đó là:

- Tín hiệu cộng hưởng của hai (02) proton ở vị trí β trên vòng pyridine, trong khoảng từ 7,60 – 7,80 ppm (phụ thuộc vào các nhóm thế khác nhau tại vị trí γ của vòng pyridine).

- Tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm methylene bị ảnh hưởng bởi các dị tố oxy (O) và lưu huỳnh (S), đã tách thành hai tín hiệu độc lập, trong đó: Bốn (04) proton nhóm -CH₂-O-CH₂- có tín hiệu cộng hưởng trong khoảng 3,28 - 3,29 - 3,48 ppm dưới dạng triplet (hoặc singlet tù); Bốn (04) methylene proton của hai nhóm -CH₂-S-C₆H₄- có tín hiệu cộng hưởng chuyển dịch về vùng từ trường mạnh hơn và nằm trong khoảng 2,35 – 3,00 ppm dưới dạng triplet (hoặc singlet tù).

Các tín hiệu cộng hưởng khác của các proton nhân thơm, đặc trưng cho từng dẫn xuất tương ứng với các nhóm thế, được thể hiện trên bảng 3.6.

Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **29** dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm methylene tại δ = 3,30 ppm (2×CH₂O) và δ = 2,27 ppm (2×CH₂S) dưới dạng

triplet với hằng số tương tác spin – spin $J = 6,0$ Hz. Hai proton của tại vị trí β của nhân pyridine cho tín hiệu cộng hưởng dưới dạng singlet tại vị trí $\delta = 7,59$ ppm.

Cấu trúc phân tử của nhóm dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng γ -arylpiperidine (**29-36**) cũng được khẳng định chắc chắn bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể. Đơn tinh thể hợp chất (**33**, **34** và **36**) được chuẩn bị trong dung môi ethanol.

Kết quả phân tích dữ liệu đơn tinh cho thấy thể hợp chất **33** thuộc hệ tinh thể đơn tà (monoclinic) – nhóm không gian: $P2_1/c$, với yếu tố đối xứng trục $C_s(m)$. Tuy nhiên, tính đối xứng của mạng tinh thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố và các liên kết/tương tác hydro nội phân tử.

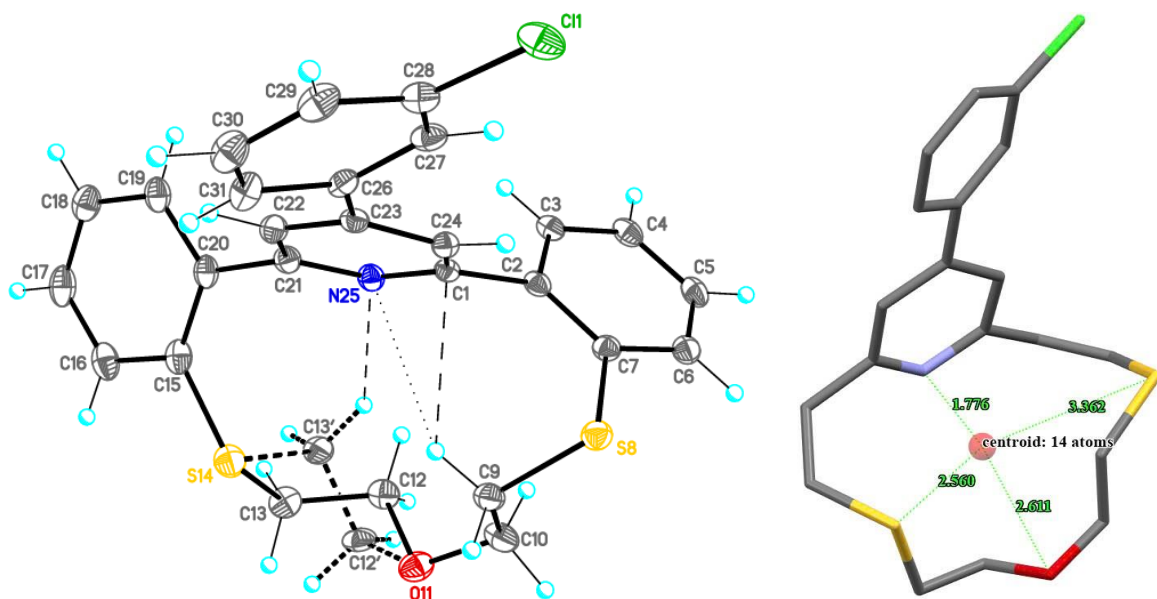
Kết quả phân tích X-ray cho thấy:

- Giữa proton H9B với liên kết Pi của nhân pyridine: C9—H9B... π (C1—N25); theo đó: độ dài liên kết C...C = 3,255(5) Å, C...N = 3,702(5) Å, H...C = 2,56 Å, H...N = 2,83 Å, góc liên kết: C—H...C = 127° và C—H...N = 147°.

- Giữa proton của mạch thiaether và dị tố nito: C13'—H13D...N25; theo đó: độ dài liên kết C...N = 3,187(16) Å, H...N = 2,43 Å và góc liên kết C—H...N = 132°.

Do sự xuất hiện của các liên kết hydro nội phân tử, các dị tố S8, O11, S14 và N25 của nhóm ether đã không nằm trên cùng 1 mặt phẳng. Cũng do các yếu tố không gian, góc giữa mặt phẳng các vòng benzene và phần azacrown-thiaether là 75,73(10)°, và giữa mặt phẳng nhân pyridine và chlorophenyl là 21,64(16)°.

Phân tử hợp chất **33** là một hệ ngưng tụ bốn vòng gồm dị vòng azacrown-thiaether; nhóm γ -(*m*-chlorophenyl)piperidine và hai vòng benzene. Cấu hình của chuỗi thiaether C7-S8-C9-C10-O11-(C12-C13/C12'-C13')-S14-C15 được xác định là: *g*-*t*-(*g*⁽⁻⁾-*t*-*g*⁽⁺⁾-*g*⁽⁻⁾/*g*⁽⁻⁾-*g*⁽⁺⁾-*g*⁽⁺⁾-*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° (đối với t) và $\pm 60^\circ$ (đối với g)]. Kích thước nội vùng azacrown thiaether được xác định là hai lần khoảng cách trung bình giữa các dị tố và tâm của tứ giác được hình thành do kết nối các dị tố N25-S8-O11-S14) và giá trị này đạt 5,09 Å.



Hình 3.9. Cấu trúc phân tử hợp chất azacrown-thiaether **33**

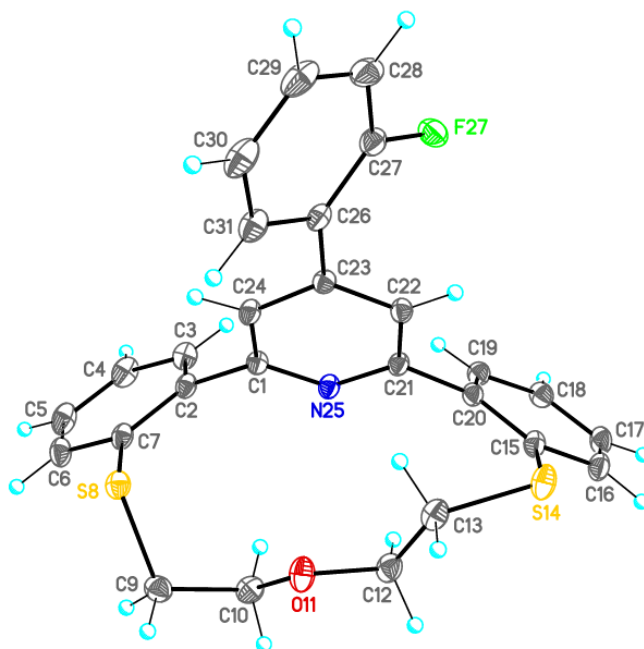
(Các nét đứt mảnh thể hiện liên kết hydro nội phân tử C-H...N và các nét đứt đậm thể hiện cấu hình đoạn -S-CH₂-CH₂-O-).

Cấu trúc phân tử hợp chất **34** cũng được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (hình 3.10). Nhìn chung, phân tử hợp chất **34** cũng có yếu tố đối xứng trục C_s(m). Tuy nhiên, trong mạng lưới tinh thể azacrown thiaether **34** có sự khác biệt đáng kể do có sự tương tác S...S giữa các phân tử, cũng như hiệu ứng của mạng lưới tinh thể. Phân tử **34**, tương tự azacrown thiaether **33**, cũng bao gồm một hệ bốn vòng ngưng tụ, vòng lớn là azadithia-14-crown-4 ether, vòng γ -(*o*-florophenyl)piperidine và hai vòng benzene. Trong đó, vòng azadithia-14-crown-4 ether có cấu hình dạng bát (bowl conformation).

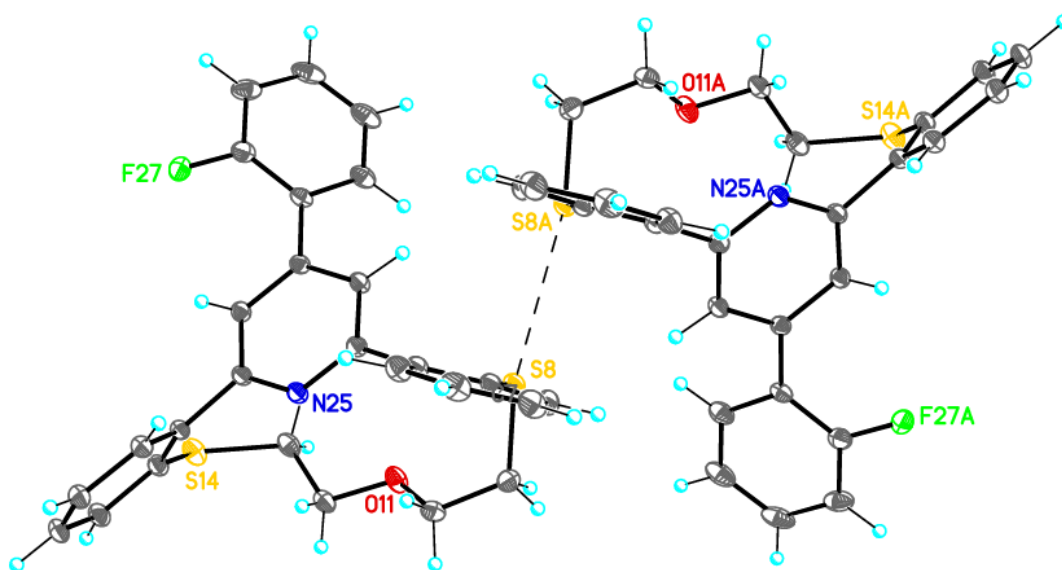
Trong mạng tinh thể, các phân tử **34** hình thành dimer nhờ liên kết giữa các phân tử (intermolecular) S...S có độ dài = 3,4378(6) Å (hình 3.11).

Cấu hình của chuỗi thiaether C7-S8-C9-C10-O11-C12-C13-S14-C15 được xác định: $g^+-g^+-t-t-g^+$ ($t = trans, 180^\circ$; $g = gauche, \pm 60^\circ$). Các góc nhị diện giữa mặt phẳng của vòng pyridine trung tâm với hai vòng benzene (ngưng tụ với vòng aza-dithia-14-crown-4-ether) lần lượt là $64,53(4)^\circ$ và $59,84(4)^\circ$. Mặt phẳng chứa nhóm thế fluoro-

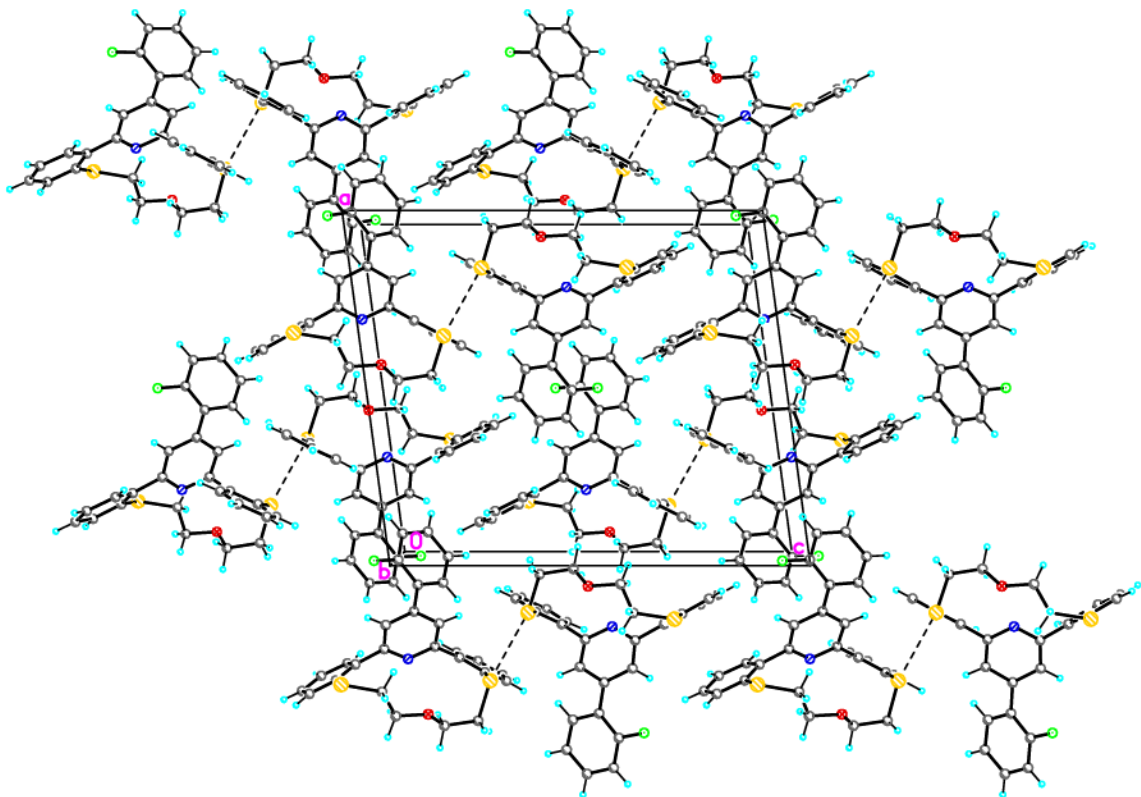
phenyl tạo góc với mặt phẳng vòng pyridine là $43,37(4)^\circ$. Trong mạng tinh thể, các phân tử **34** tạo thành dimer thông qua liên kết $S \cdots S$ và khoảng cách giữa các phân tử tuân thủ theo Van-der-Waals (hình 3.12). Theo kết quả nhiễu xạ đơn tinh thể dị tố flo có chiếm 02 vị trí, tuy nhiên vị trí thứ 2 có tỷ lệ nhỏ nên không thể hiện trong hình vẽ.



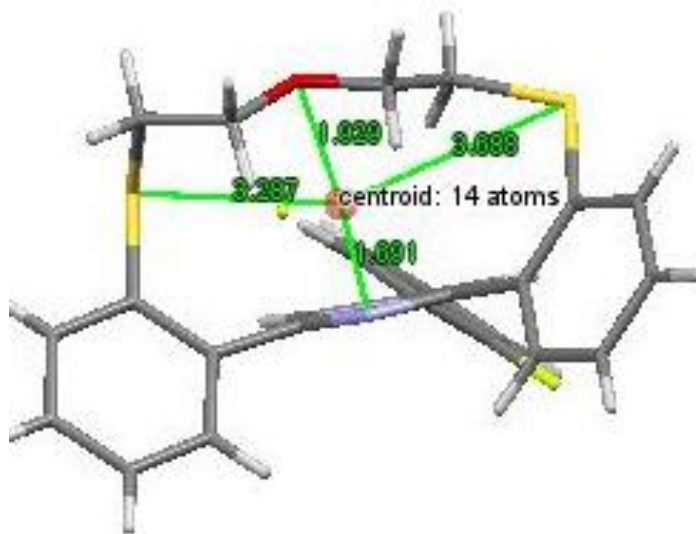
Hình 3.10. Cấu trúc phân tử hợp chất **34** (50% ellipsoid)



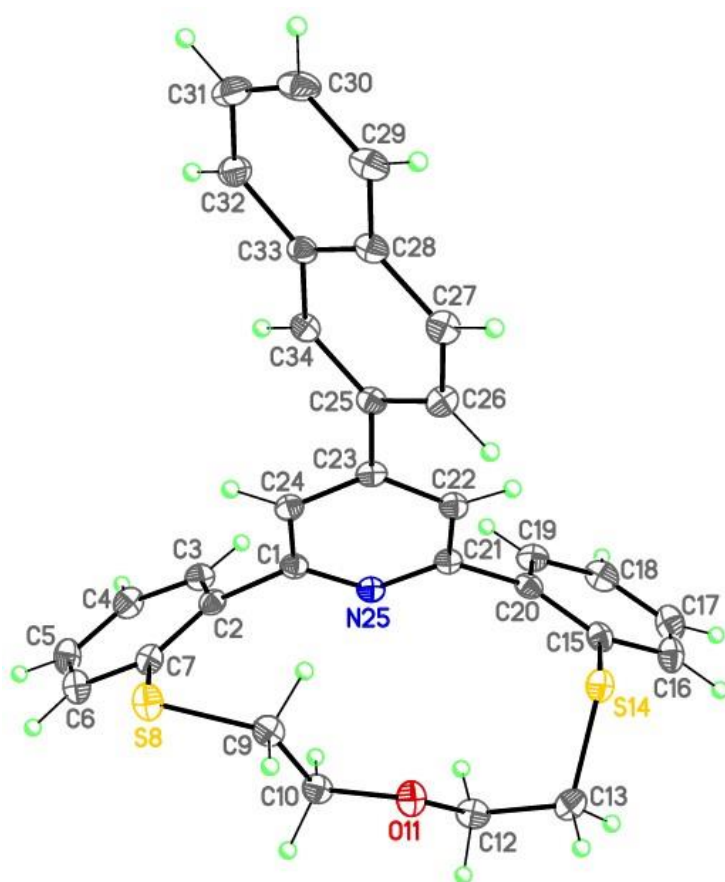
Hình 3.11. Cấu trúc dimer của các phân tử **34** được hình thành nhờ tương tác $S \cdots S$ giữa các phân tử



Hình 3.12. Mạng lưới tinh thể, cấu trúc dimer của hợp chất **34** dọc theo trục tinh thể b
 Bên cạnh đó, kích thước nội vòng crown ether được xác định là hai lần khoảng cách trung từ tâm tới các dị tố N25-S8-S14-O11 và có giá trị là 5,297 Å (hình 3.13).



Hình 3.13. Kích thước nội vòng hợp chất **34**

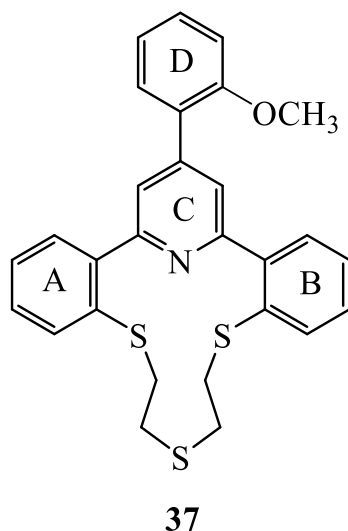


Hình 3.14. Cấu trúc phân tử hợp chất **36**

Cũng trong nhóm dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng γ -arylpiperidine (**29-36**), azacrown thiaether **36** cũng đã được tổng hợp dưới dạng đơn tinh thể (hình 3.14) và công thức phân tử cũng như cấu hình của azacrown thiaether **36** hoàn toàn trùng khớp với các dữ liệu thu được từ phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS.

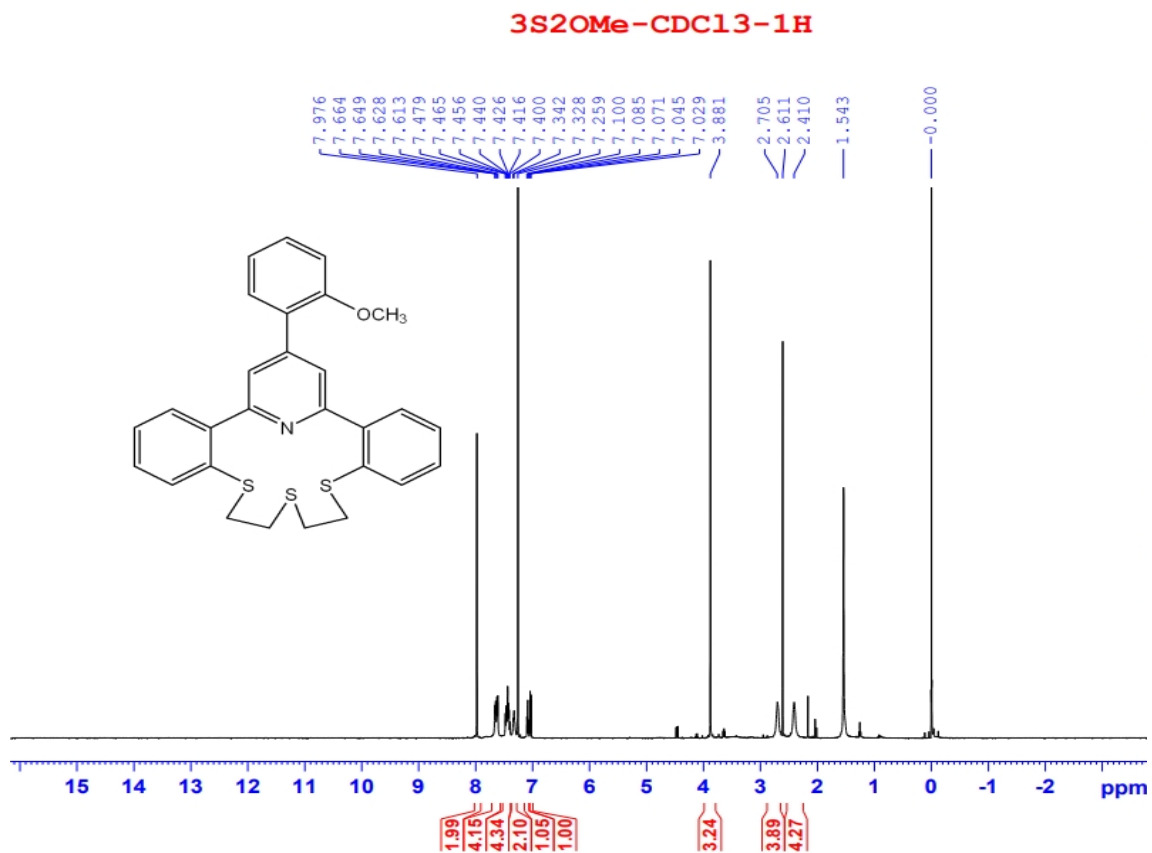
3.2.2. Tổng hợp trithiaazacrown ether từ podand 1,5-bis(2-acetylphensulfanyl)-3-thiapentane (**8**)

Tiếp tục phát triển hướng nghiên cứu tổng hợp các azacrown thiaether mới, có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào, chúng tôi đã tổng hợp thành công hoạt chất đại diện nhóm azacrown trithiaether (**37**) từ podand 1,5-bis(2-acetylphensulfanyl)-3-thiapentane (**8**) với hiệu suất khoảng 28%. Phản ứng được đun hồi lưu trong dung môi acid acetic trong khoảng 16 giờ. Sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ ethanol thu được tinh thể màu trắng (hình 3.15).



Hình 3.15. Hợp chất aza-14-crown-4 thia ether chứa dị vòng γ -(2-methoxyphenyl)pyridine (**37**)

Công thức cấu tạo của aza-14-crown-4 thia ether được khẳng định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (hình 3.16), dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của nhóm methoxy tại vị trí $\delta = 3,88$ ppm dưới dạng singlet, với cường độ tương ứng ba proton (3H). Tín hiệu cộng hưởng của bốn (04) nhóm methylene ($-\text{CH}_2-$) dưới dạng singlet từ tại $\delta = 2,410$ và $\delta = 2,705$ ppm, mỗi tín hiệu tương ứng với bốn proton (4H). Tại vùng hydrocarbon thơm, nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của hai proton ở vị trí β trên nhân pyridine (nhân C) cho dạng singlet tại $\delta = 7,976$ ppm. Tín hiệu cộng hưởng của các proton nhân thơm A và B cho tín hiệu dưới dạng multiplet trong các khoảng $\delta = 7,400 - 7,479$ ppm và $\delta = 7,613 - 7,664$ ppm. Tín hiệu cộng hợp của các proton nhân thơm D cho tín hiệu dưới dạng dublet tại $\delta = 7,029$ ppm ($J = 8,0$ Hz) cường độ tương ứng một proton (1H); cho tín hiệu dưới dạng triplet tại $\delta = 7,085$ ppm ($J = 7,5$ Hz) có cường độ 1H; và tín hiệu dạng multiplet từ trong khoảng $\delta = 7,30 - 7,342$ ppm, có cường độ 2H. Phổ cộng hưởng từ $^{13}\text{C-NMR}$ cũng khẳng định sự tạo thành sản phẩm.

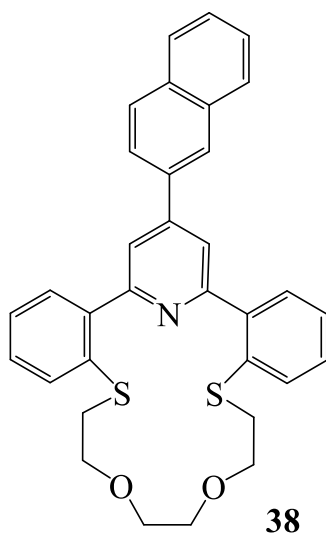


Hình 3.16. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **37**

3.2.3. Tổng hợp dithiaaza-17-crown-5 ether chứa dị vòng γ -arylpriđine (**38**)

Tiếp tục đề xuất và hoàn thiện phương pháp tổng hợp các hệ dị vòng azacrown ether có chứa dị tố lưu huỳnh bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch, chúng tôi đã lần đầu tiên tổng hợp được hợp chất đại diện dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**) chứa dị vòng γ -(2-naphthyl)pyridine từ podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentan (**10**) và 2-naphthaldehyde (**28**) trong điều kiện có mặt NH_4OAc . Phản ứng được đun hồi lưu trong dung môi acid acetic, sản phẩm thu được có dạng tinh thể màu vàng nhạt, với hiệu suất đạt 42%. Cấu trúc của hợp chất **38** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HRMS.

Phổ khối lượng phân giải cao của dẫn xuất **38** (phụ lục phổ 1.69) nhận thấy tín hiệu ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ có giá trị 536,1705 ứng với $[\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{S}_2]^+$ (tính toán = 536,1712).



Hình 3.17. Hợp chất dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**)

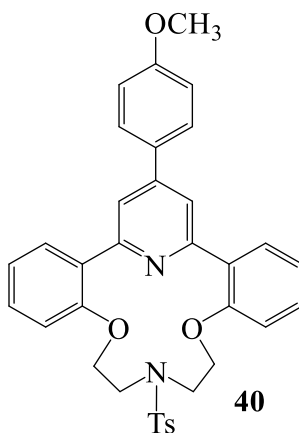
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **38** (phụ lục phổ 1.65; 1.66; 1.67) dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của ba (3) cụm proton methylen $-\text{CH}_2-$, trong đó có hai tín hiệu dạng triplet tại $\delta = 3,55$ ppm; $\delta = 2,93$ ppm, cùng có hằng số tương tác spin-spin $J = 6,6$ Hz và một tín hiệu dạng singlet tại $\delta = 3,44$ ppm. Các tín hiệu cộng hưởng của các proton thơm lần lượt xuất hiện trong khoảng 7,31 đến 8,22 ppm.

3.2.4. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether từ podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (**12**)

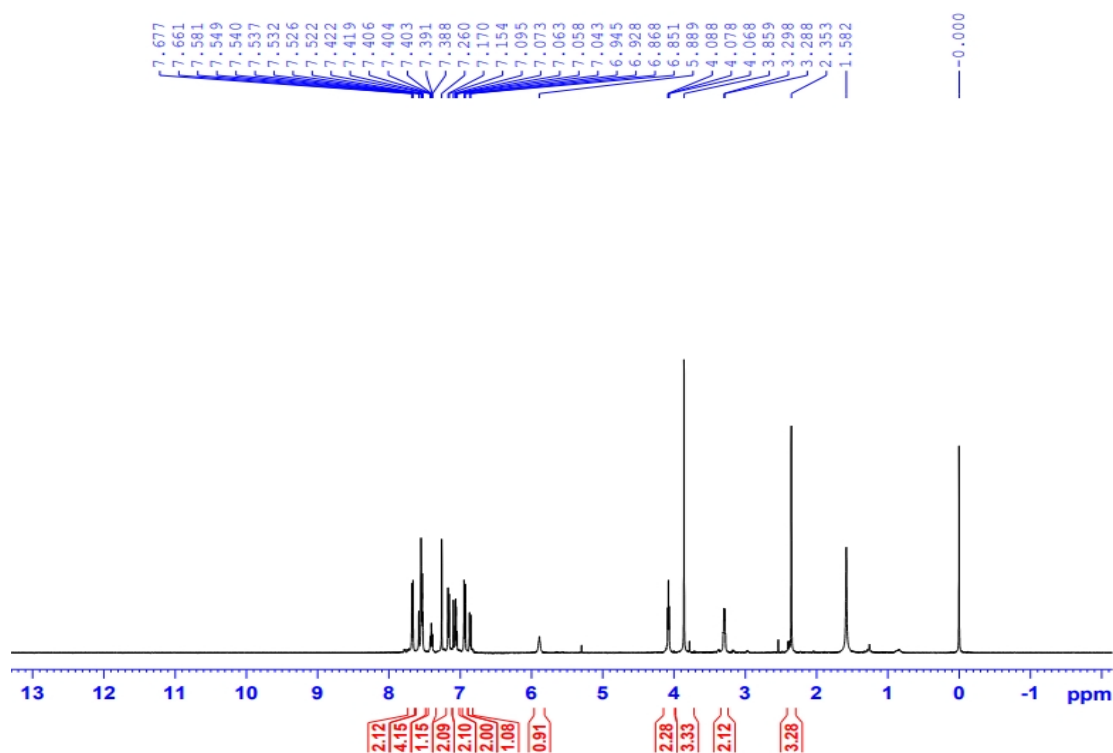
Tiếp tục nghiên cứu phát triển và hoàn thiện phản ứng ngưng tụ đa tác nhân, tổng hợp các hệ dị vòng mới có chứa các nhân thơm, nhân pyridine và các nhóm chức có khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích, trong phần này, chúng tôi đã hoàn thiện phương pháp tổng hợp dị vòng 4,11- diazacrown-2 ether (**40**). Hợp chất **40** thu được dưới dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất 37,5%.

Cấu tạo của sản phẩm **40** đã được khẳng định bằng phương pháp cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$. Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, tín hiệu cộng hưởng của hai nhóm methyl ($-\text{CH}_3$) dưới dạng singlet và mỗi tín hiệu tương ứng với 3H lần lượt tại $\delta = 2,353$ ppm và $\delta = 3,859$ ppm. Tín hiệu cộng hưởng của các nhóm methylene tại $\delta = 3,288$ và 4,078 ppm. Tín hiệu cộng hưởng của các proton nhân thơm trong khoảng $\delta = 6,851$ đến 7,677 ppm. Trên phổ giãn $^1\text{H-NMR}$, tại khu vực của proton

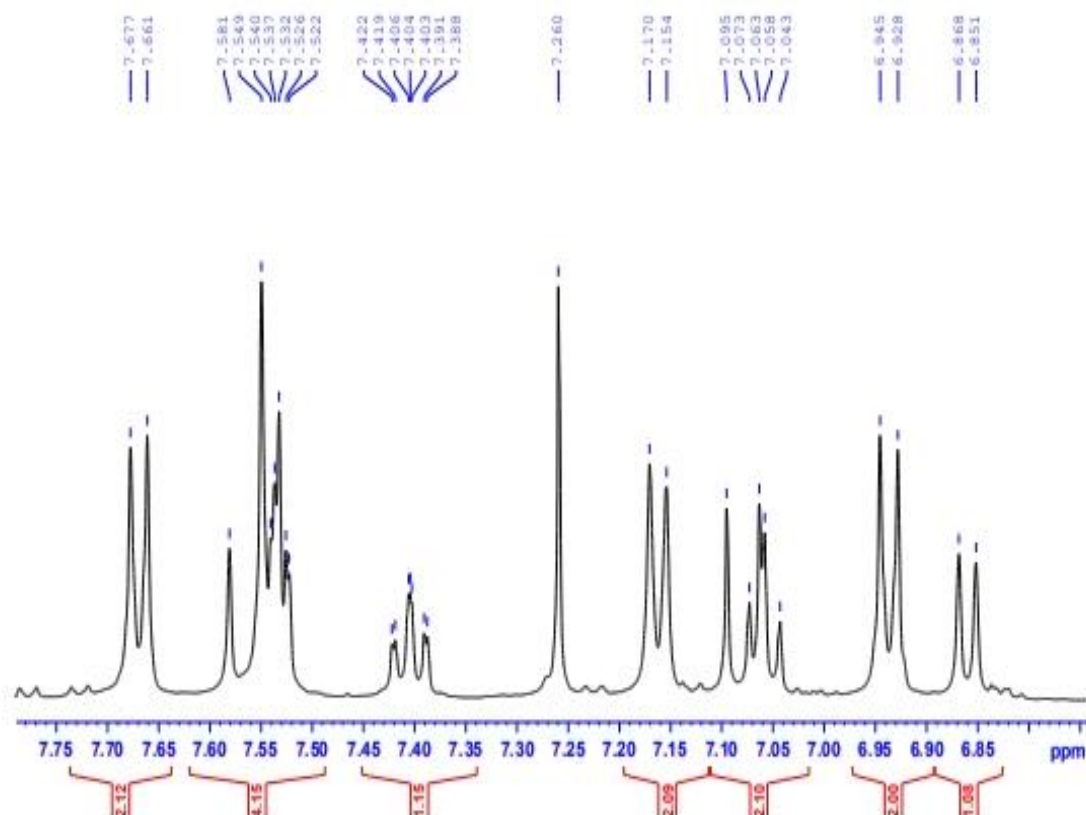
nhân thơm, dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng của 4 proton (4H) dưới dạng hai doublet, mỗi doublet tương ứng với 2H tại $\delta = 6,928$ ppm và $\delta = 7,661$ ppm, hằng số tương tác spin – spin $J = 8,0$ Hz. Hai tín hiệu doublet này tạo hiệu ứng “mái nhà” dễ nhận thấy trên phổ giãn (hình 3.18, hình 3.19).



Hình 3.18. Hợp chất 2⁴-(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxo-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (**40**)



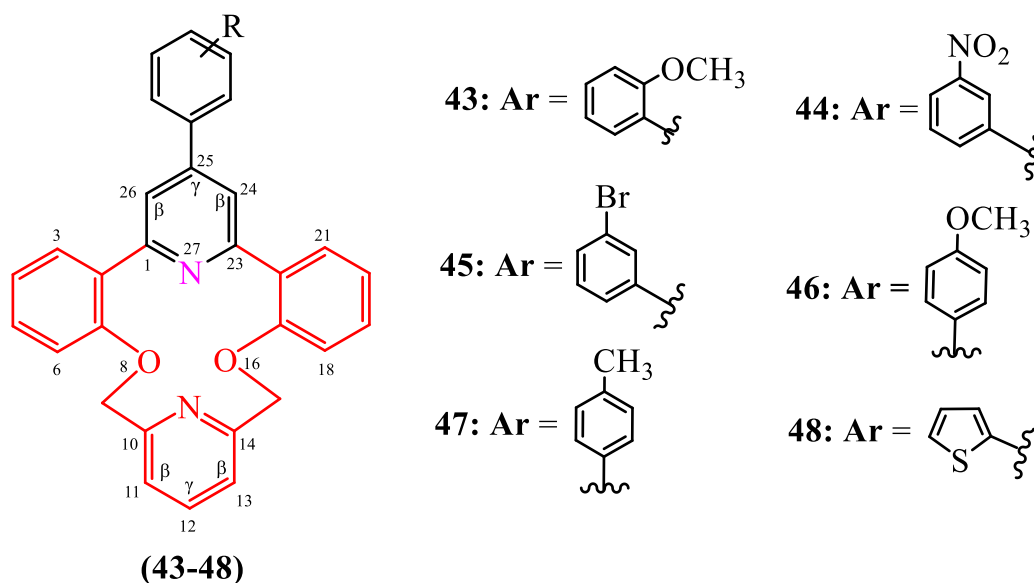
Hình 3.19. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **40**



Hình 3.20. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **40** phía vùng trường yếu

3.2.5. Tổng hợp diazacrown ether từ podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine (**16**)

Nghiên cứu phát triển phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch trên dẫn xuất podand 2,6-bis[(2-acetophenyl)oxymethyl]pyridine, lần đầu tiên, chúng tôi đã tổng hợp thành công dẫn xuất diazacrownophane có chứa đồng thời hai nhân pyridine, qua đó nâng cao khả năng thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích của sản phẩm tổng hợp. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện đun sôi hồi lưu các tác nhân ban đầu gồm podand **16**, dẫn xuất aldehyde thơm và ammonium acetate trong dung môi acid acetic (băng). Sau khoảng 11-12 giờ, phản ứng xảy ra hoàn toàn, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, kết tinh lại trong dung môi ethanol thu được sản phẩm [γ -(aryl)pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane (**43-48**) tinh khiết, dạng tinh thể màu trắng (hình 3.21, bảng 3.7).



Hình 3.21. Các dẫn xuất γ -arylpyridinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (**43-48**)

Bảng 3.7. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất γ -arylpyridinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (**43-48**)

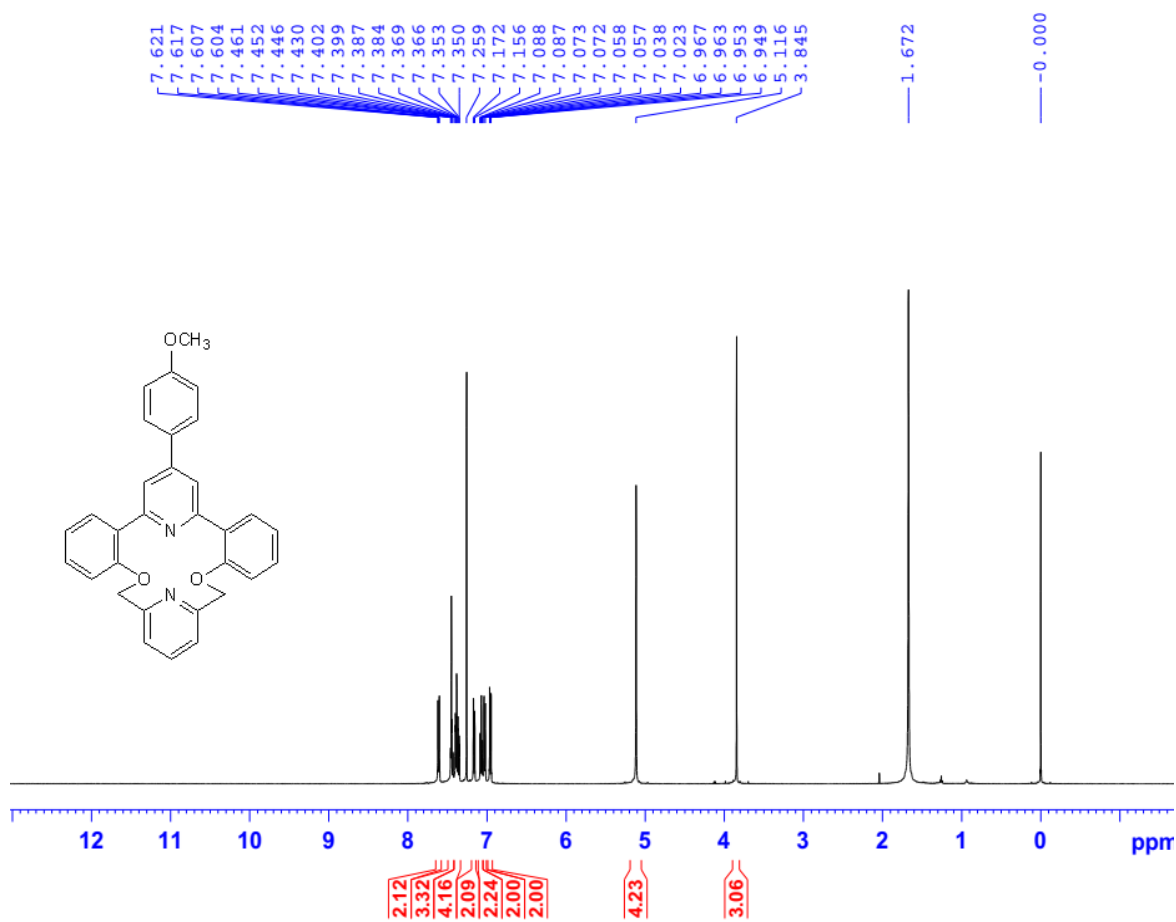
Hợp chất	T _{nc} (°C)	R _f		H (%)
		Giá trị R _f	Hệ dung môi	
43	142 - 144	0,42	Ethylacetate : Methanol (5:1)	62
44	249 – 250	0,50	Ethylacetate : Methanol (5:1)	74
45	205 – 207	0,36	Ethylacetate : Methanol (5:1)	60
46	142 – 144	0,38	Ethylacetate : Methanol (5:1)	70
47	158 – 160	0,24	Ethylacetate : Acetone (5:1)	76
48	158 – 160	0,23	100% Ethylacetate	77

Cấu tạo của các dẫn xuất [γ -(aryl)pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane (**43-48**) chứa đồng thời hai dị vòng pyridine được khẳng định bằng các phương pháp vật lý hiện đại như IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS.

Trên phổ hồng ngoại các hợp chất diazacrown ether (**43-48**) (phụ lục phổ 1.76;

1.82; 1.88; 1.93; 1.97) có thể nhận thấy không còn tín hiệu dao động cộng hưởng đặc trưng cho nhóm carbonyl trong khoảng 1650 cm^{-1} - 1750 cm^{-1} . Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của nhóm hợp chất này (phụ lục phổ 1.77; 1.83; 1.86; 1.89; 1.95; 1.98) cho đặc trưng dễ nhận biết, đó là:

- Các tín hiệu cộng hưởng dạng singlet tương ứng với bốn (4) proton của các nhóm methylene ($2\times\text{-OCH}_2\text{-}$) trong khoảng $\delta = 5,05 - 5,15$ ppm.
- Các tín hiệu cộng hưởng dạng singlet của hai β -proton ($2\times\text{H}^\beta - \text{H}_{24,26}$) trong khoảng $\delta = 7,41 - 7,83$ ppm.



Hình 3.22. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **46**

Ví dụ, đối với hợp chất **46**, trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ (hình 3.22) xác định được hai tín hiệu dạng singlet tại $\delta = 3,85$ ppm (tương ứng với 3 proton của nhóm methoxy - OCH_3) và singlet tại $\delta = 5,12$ ppm tương ứng với bốn proton của hai nhóm

methylene - 2×-OCH₂-). Hai β-proton của nhân pyridine trong nhóm γ- (methoxyphenyl)pyridine H₋₂₄, H₋₂₆ có tín hiệu cộng hưởng xuất hiện dưới dạng singlet tại δ = 7,45 ppm. Tín hiệu cộng hưởng của các proton thơm khác của nhóm methoxyphenyl xuất hiện dưới dạng doublet (hệ AABB) tại δ = 6,95 ppm và 7,61 ppm.

Các tín hiệu cộng hưởng khác của các proton nhân thơm, đặc trưng cho từng dẫn xuất tương ứng với các nhóm thế, được thể hiện trên bảng 3.8.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C-NMR và phổ khối lượng phân giải cao HRMS (473,1865 [M+H]⁺) của hợp chất **46** (phụ lục phổ 1.94) cũng khẳng định chắc chắn công thức phân tử và công thức cấu tạo của dẫn xuất [γ-(4-methoxyphenyl)pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane này.

Bảng 3.8. Dữ liệu phổ ¹H-NMR của các hợp chất (**43-48**)

Ký hiệu	R	Dữ liệu đặc trưng của ¹ H-NMR (ppm)			
		<i>H_{aryl} & pyridine</i>	<i>β-aryl pyridine</i>	<i>-CH₂-O-</i>	<i>Các H khác</i>
43	<i>o</i> -OCH ₃	6,95 (d, 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz, H ₃ ^{methoxyphenyl}); 7,00 – 7,07 (m, 5H, H ₅ ^{methoxyphenyl} , H ₋₄ , H ₋₅ , H ₋₁₉ , H ₋₂₀); 7,15 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz, H ₋₆ , H ₋₁₈); 7,32 - 7,37 (m, 3H, H ^β ₋₁₁ , H ^β ₋₁₃ , H ₄ ^{methoxyphenyl}); 7,39 – 7,42 (m, 3H, H ₋₃ , H ₋₂₁ , H ₋₆ ^{methoxyphenyl}); 7,46 (t, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz, H ^γ ₋₁₂)	7,48 (s, 2H, H ^β ₋₂₄ , H ^β ₋₂₆)	5,13 (s, 4H, 2×-O-CH ₂ -)	3,81 (s, 3H, -O-CH ₃)
44	<i>m</i> -NO ₂	7,03 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz, H ₋₆ , H ₋₁₈); 7,10 (t, 2H, <i>J</i> = 7,5 Hz, H ₋₄ , H ₋₂₀); 7,20 (d, 2H, <i>J</i> = 8,0 Hz, H ₋₅ , H ₋₁₉); 7,38 – 7,42 (m, 4H, H ^β ₋₁₁ , H ^β ₋₁₃ , H ₋₃ , H ₋₂₁); 7,45 (t, 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz, H ₅ ^{nitrophenyl}); 7,63 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz, H ^γ ₋₁₂), 8,00 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz,	7,53 (s, 2H, H ^β ₋₂₄ , H ^β ₋₂₆)	5,12 (s, 4H, 2×-O-CH ₂ -)	

Ký hiệu	R	Dữ liệu đặc trưng của $^1\text{H-NMR}$ (ppm)			
		$H_{\text{aryl}} \& \text{pyridine}$	$\beta\text{-aryl pyridine}$	$-\text{CH}_2\text{-O-}$	Các H khác
		$\text{H}_{-6}^{\text{nitrophenyl}}$; 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{H}_{-4}^{\text{nitrophenyl}}$; 8,52 (s, 1H, $\text{H}_{-2}^{\text{nitrophenyl}}$)			
45	<i>m</i> -Br	7,07 – 7,62 (m, 15H, H_{arom} , H^{γ}_{-12})	7,83 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-26})	5,15 (s, 4H, $2 \times -\text{O}-\text{CH}_2-$)	
46	<i>p</i> -OCH ₃	6,95 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, $\text{H}^{\text{A,A}'}\text{-methoxyphenyl}$); 7,03 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, H_{-6} , H_{-18}); 7,07 (t,d, 2H, $J = 7,5$ Hz, 0,5 Hz, H_{-4} , H_{-20}); 7,16 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{-5} , H_{-19}); 7,35 – 7,40 (m, 4H, H^{β}_{-11} , H^{β}_{-13} , H_{-3} , H_{-21}); 7,44 (m, 1H, H^{γ}_{-12}); 7,61 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $\text{H}^{\text{B,B}'}\text{-methoxyphenyl}$)	7,45 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-26})	5,12 (s, 4H, $2 \times -\text{O}-\text{CH}_2-$)	3,85 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$)
47	<i>p</i> -CH ₃	6,95 – 7,70 (m, 14H, H_{arom}); 7,90 (m, 1H, H^{γ}_{-12})	7,41 (s, 2H, H^{β}_{-24} , H^{β}_{-26})	5,05 (s, 4H, $2 \times -\text{O}-\text{CH}_2-$)	2,32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)
48	Thienyl	7,06 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{-6} , H_{-18}); 7,16 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{-5} , H_{-19}); 7,04 – 7,10 (m, 3H ^{thienyl}); 7,36 – 7,46 (m, 7H, H_{-3} , H_{-4} , H_{-20} , H_{-21} , $\text{H}^{\beta}_{-11,13}$, H^{γ}_{-12})	7,47 (s, 2H, $\text{H}^{\beta}_{-24,26}$)	5,11 (s, 4H)	

Trên phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) của các dẫn xuất (**43-48**) (phụ lục phổ 1.81; 1.85; 1.87; 1.94; 1.96; 1.100) có sự xuất hiện của các tín hiệu ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ hoặc $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

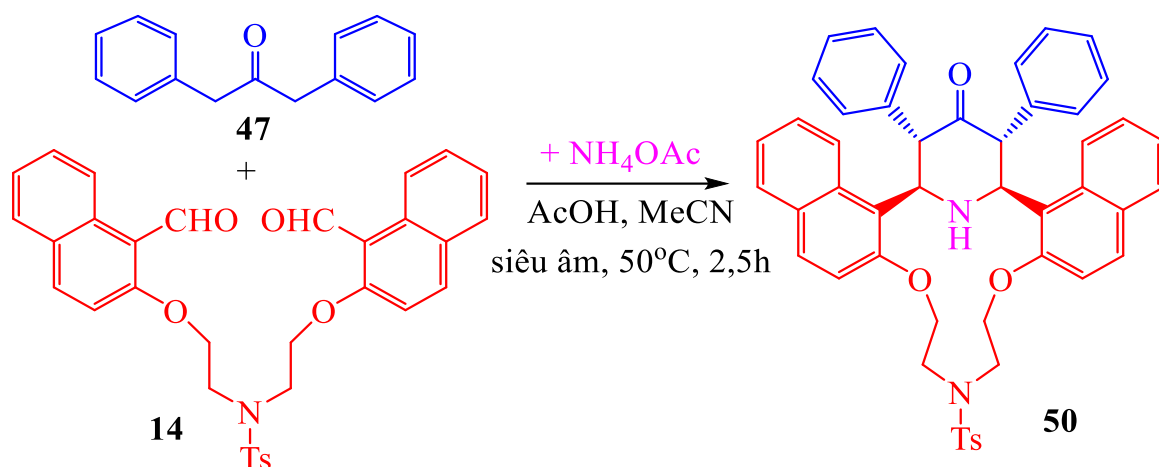
Như vậy, các dẫn xuất $[\gamma\text{-(aryl)pyridino}]$ dibenzo-27,28-diazacrownophane (**43-48**) đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch với hiệu suất 60 – 77%. Cấu trúc các dẫn xuất (**43-48**) được xác định bằng các phương pháp vật lý hiện đại.

Tóm lại, bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch, nghiên cứu đã tổng hợp thành công 08 hợp chất γ -arylpyridino-dithiaazacrown ether (**29-36**) với hiệu suất phản ứng từ 33 – 43%; 01 hợp chất aza-14-crown-4 thia ether chứa dị vòng γ -(2-methoxyphenyl)pyridine **37** với hiệu suất 27%; 01 hợp chất dithiaaza-17-crown-5 ether chứa dị vòng γ -(2-naphthyl)pyridine **38** với hiệu suất đạt 42%; 01 hợp chất 2⁴-(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxa-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3-(1,2)-dibenzenacyclodecaphane **40** với hiệu suất 37,5%; 06 hợp chất [γ -(aryl)pyridino]dibenzo-27,27-diazacrownophane (**43-48**) được tổng hợp thành công với hiệu suất 60 – 77%.

3.3. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT AZACROWNOPHANE TRÊN CƠ SỞ PHẢN ỨNG NGỪNG TỤ ĐA TÁC NHÂN PETRENKO – KRITSCHENKO

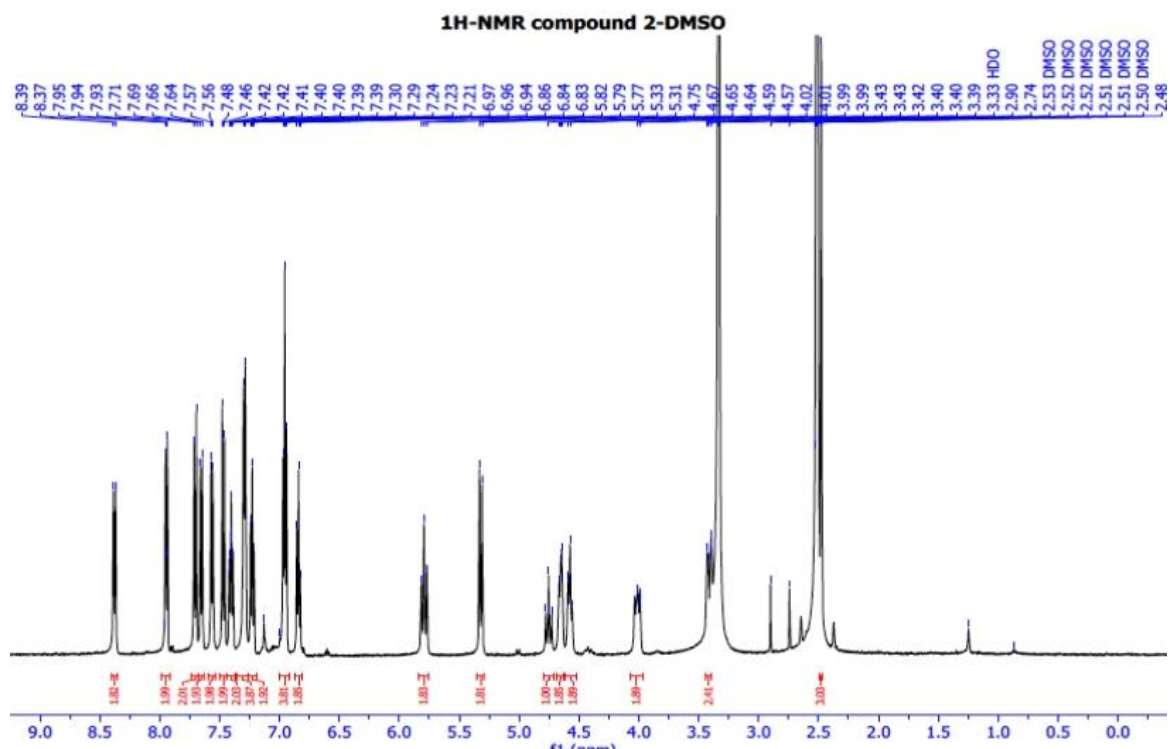
3.3.1. Tổng hợp các dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (**50**) từ podand **14**

Theo các tài liệu tổng quan [21, 74, 78], tồn tại phương pháp tổng hợp các azacrown ether dựa trên phản ứng domino ngưng tụ các tác nhân chứa nhóm carbonyl và nguồn amine, chúng tôi đã đề xuất và tổng hợp thành công nhóm azacrownophan **50** có chứa dị vòng γ -piperidone và phần crownophan với nhóm naphthalen liên kết vào vòng crown ở vị trí 2,6 và nhóm phenyl ở vị trí 3,5 của vòng γ -piperidone. Sản phẩm được kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi CH₂Cl₂/methanol cho sản phẩm **50** dưới dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất H = 45% (0,30 g), R_f = 0,4 (*n*-hexane:ethylacetate: = 1:1); T_{nc} = 292–294°C (theo tài liệu tham khảo 293°C - 295°C). Cấu trúc của phân tử **50** được các định bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS và X-ray. Trên phổ ¹H-NMR (hình 3.23, 3.24), proton của nhóm -CH₃ thể hiện bằng một tín hiệu đơn sắc nét tại δ = 2,48 ppm, các nguyên tử hydro của chuỗi polyether cộng hưởng thành dưới dạng multiplet tại δ = 3,39 – 4,67 ppm. Proton của -NH- có tín hiệu tại δ = 4,75 ppm dưới dạng triplet.

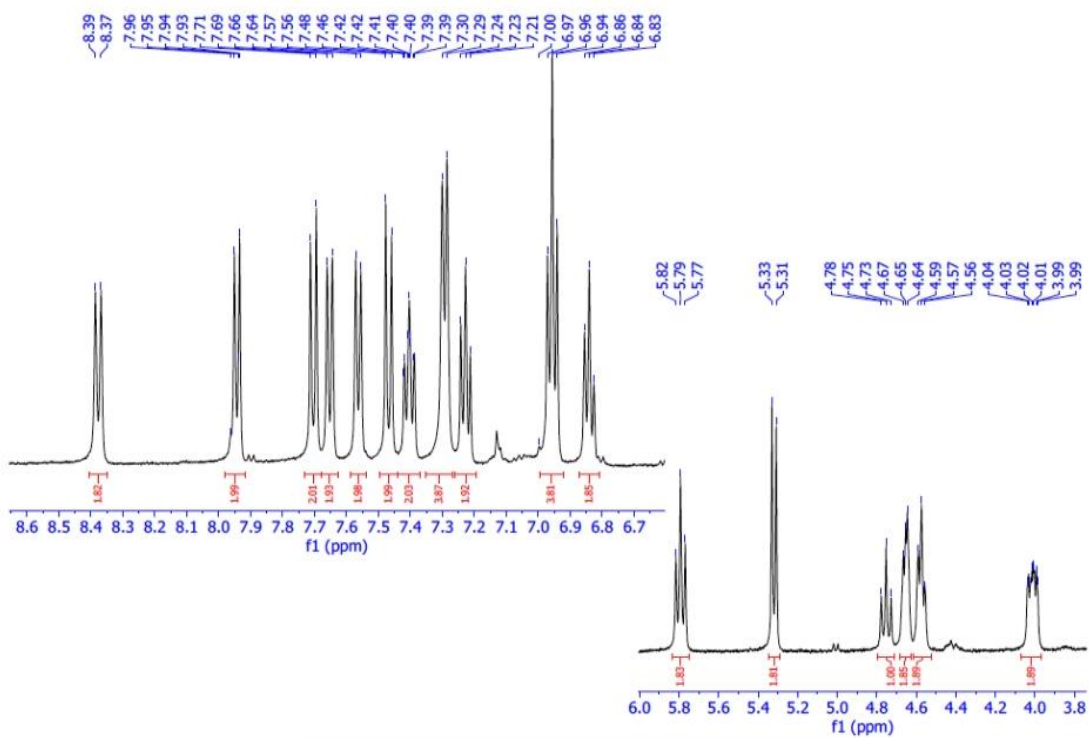


Sơ đồ 3.9. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (**50**)

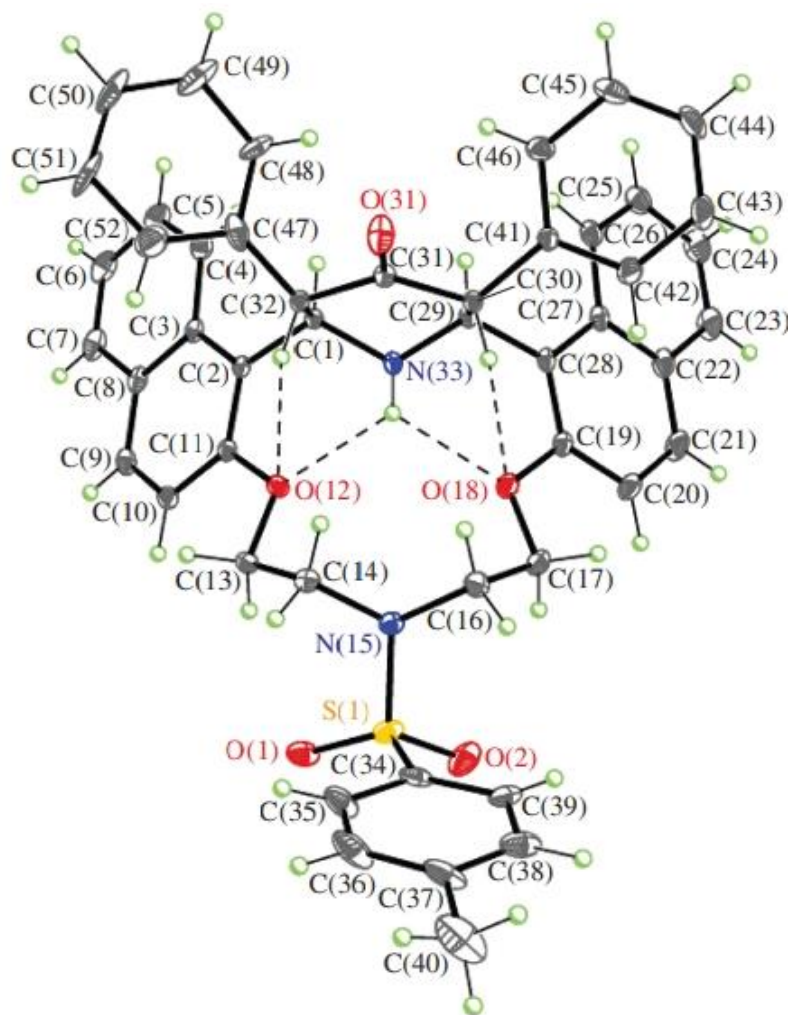
Bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể hợp chất **50** có thể thấy phân tử này có tính đối xứng trục C_s (m) tương đối. Tuy nhiên, trong mạng tinh thể hợp chất **50**, hình dạng của **50** có sự khác biệt so với hình dạng lý tưởng hóa (lý thuyết) bởi ảnh hưởng của các liên kết hydro N-H \cdots O và C-H \cdots O không đối xứng và các tương tác nội phân tử. Phân tử **50** bao gồm một hệ ngưng tụ sáu vòng có chứa vòng trung tâm diaza-14-crown-4-ether, vòng piperidone và 2 vòng naphthalene (hình 3.25).



Hình 3.23. Phổ ¹H-NMR hợp chất **50**



Hình 3.24. Phổ ¹H-NMR phía vùng trường yếu của hợp chất **50**

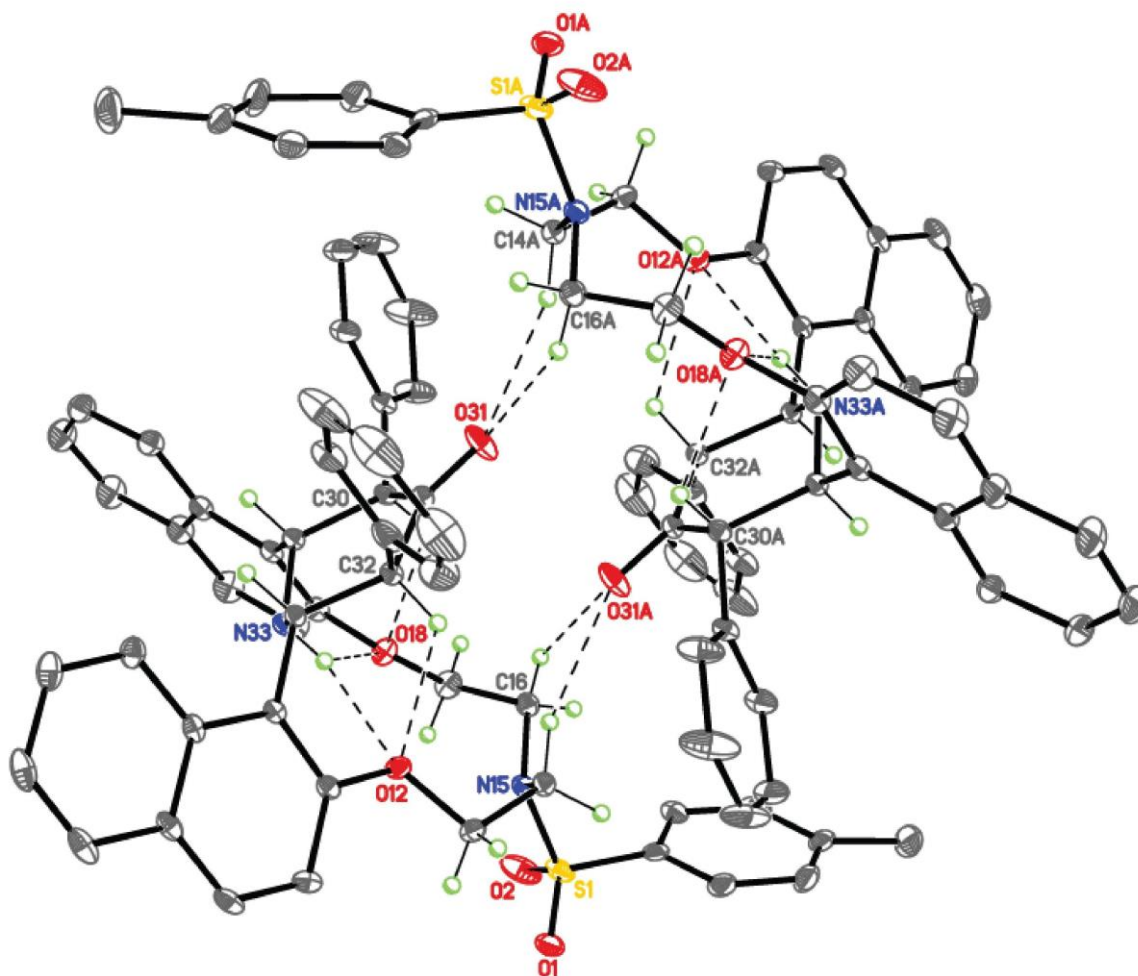


Hình 3.25. Cấu trúc phân tử hợp chất **50**

Bảng 3.9. Liên kết hydro của hợp chất **50** [Å và °]

D-H...Aa	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠ (DHA)
C(14)–H(14A)···O(31) ^b	0,97	2,33	3,234(3)	155,5
C(14)–H(14A)···O(31A) ^b	0,97	2,39	3,147(11)	134,2
C(16)–H(16B)···O(31) ^b	0,97	2,47	3,376(3)	156,0
C(16)–H(16B)···O(31A) ^b	0,97	2,47	3,258(11)	138,4
C(30)–H(30)···O(18)	0,98	2,38	3,033(2)	123,5
C(32)–H(32)···O(12)	0,98	2,37	3,014(2)	122,3
N(33)–H(33)···O(12)	0,87(2)	2,21(2)	2,810(2)	126,4(17)

N(33)–H(33)···O(18)	0,87(2)	2,23(2)	2,828(2)	125,9(17)
^a D – Cho donor; A – Nhận proton. ^b Các phép biến đổi đối xứng để tạo ra các nguyên tử tương đương: $-x+1, -y+1, -z+1$.				



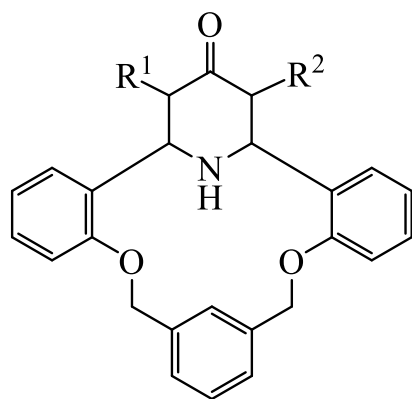
Hình 3.26. Cấu tạo mạng tinh thể của phân tử hợp chất **50**

Vòng trung tâm diaza-14-crown-4-ether có cấu hình dạng bát, được ổn định nhờ liên kết hydro N–H···O và C–H···O nội phân tử. Cấu hình của chuỗi aza-ether C(11)–O(12)–C(13)–C(14)–N(15)–C(16)–C(17)–O(18)–C(19) được xác định t - g - g^+ - g^+ - t ($t = trans, 180^\circ$; $g = gauche, \pm 60^\circ$). Vòng piperidone trung tâm có phần ghé hơi biến dạng. Hai nhóm thế phenyl và hai vòng naphthalen chiếm vị trí equatorial thuận lợi về mặt không gian. Các góc nhị diện giữa mặt phẳng C(1)/C(29)/C(30)/C(32) cơ bản của vòng piperidone và các mặt phẳng của hai vòng naphthalene tạo với nửa diaza-14-crown-4-ether các góc lần lượt

là $80,79(5)^\circ$ và $80,68(5)^\circ$. Các nguyên tử nitơ N(15) và N(33) có cấu trúc hình chóp tam giác (trigonal pyramidal) với tổng các góc hóa trị lần lượt là $348,2(4)^\circ$ và $329,9(4)^\circ$. Như hiển thị trong hình 3.25, trong phân tử **50** có tổng cộng tới 4 liên kết hydro, thực sự rất khác biệt với một crownophane mà nếu các vòng naphthalen được thay thế bằng các vòng phenyl thì chỉ có 2 liên kết hydro N-H \cdots O. Phân tử **50** có 4 trung tâm bất đối xứng ở các nguyên tử C(1), C(29), C(30) và C(32) và có thể có 16 đồng phân không đối xứng. Tinh thể **50** là hỗn hợp racemic, bao gồm các cặp đồng phân đối quang có cấu hình tương đối *rac*-1RS,29SR,30RS,32SR. Trong tinh thể, các phân tử **50** tạo thành dimer nhờ liên kết hydro C-H \cdots O liên phân tử. Các giá trị của liên kết hydro nội phân tử được thể hiện ở bảng 3.9. Các liên kết H trong phân tử dimer được sắp xếp với khoảng cách tuân thủ theo Van-der-Waals (hình 3.26).

Như trong phần tổng quan của luận án đã trình bày, một trong những đặc tính nổi bật của các crown ether là khả năng tạo phức với các ion kim loại. Khả năng kết hợp của crown ether với ion kim loại nào phụ thuộc vào kích thước nội vòng của hợp chất crown ether. Giá trị này có thể được xác định là hai lần khoảng cách trung bình giữa các dị tố và tâm của vòng crown. Đối với hợp chất **50** kích thước nội vòng phân tử là 4,16 Å, tương đối nhỏ hơn so với hợp chất crown có các nhóm naphthalen được thay thế bằng vòng phenyl (4,24 Å) nhưng lại lớn hơn so với 2³,2⁵-diphenyl-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1(2,1),3(1,2)-dinaphthalena-cyclodecaphan-2⁴-one (4,051 Å), một hợp chất có cấu trúc rất giống với hợp chất **50** nhưng trong phân tử này nhóm N-tosyl được thay thế bằng một nguyên tử oxy. Hiệu ứng không gian của nhóm naphthalen cũng như cấu trúc của chuỗi polyether đã góp phần tạo nên giá trị này. Kết quả nghiên cứu cho thấy hợp chất **50** có khả năng tạo thành phức chất với kim loại kiềm.

3.3.2. Tổng hợp azacrownophan từ podand 2,6-bis[(2-acetylphenyl)oxymethyl]benzene (20)



(55 - 59)

55: $R^1 = R^2 = C_6H_5$;

56: $R^1 = H, R^2 = CH_3$;

57: $R^1 = H, R^2 = C_6H_5$;

58: $R^1 = H, R^2 = COOCH(CH_3)_2$;

59: $R^1 = H, R^2 = COOCH_2CH(CH_3)_2$

Hình 3.27. Các azacrown chứa nhóm carbonyl (**55-59**) tổng hợp được

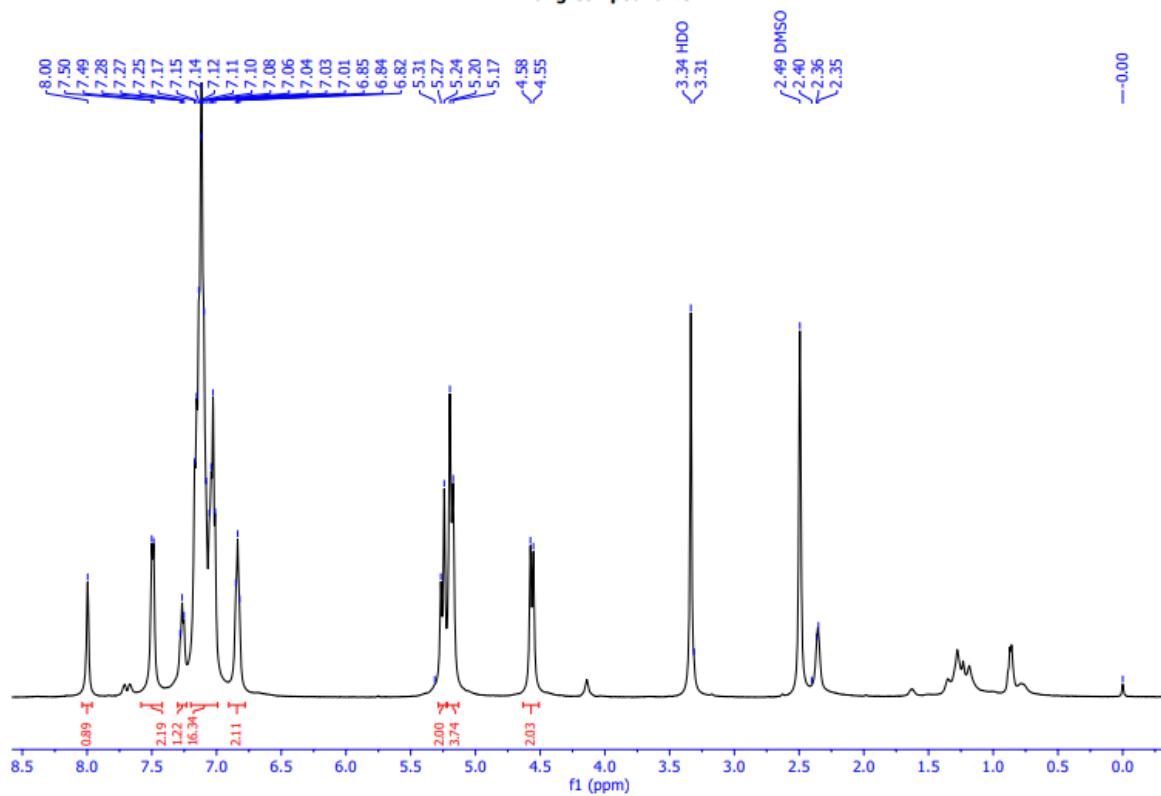
Tiếp tục nghiên cứu và ứng dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko, chúng tôi đã tổng hợp thành công nhóm azacrownophan (**55-59**) có chứa dị vòng γ -piperidone và phần crownophan với ba vòng benzene ngưng tụ. Các sản phẩm thu được có dạng tinh thể màu trắng với hiệu suất trong khoảng 38 – 60%.

Công thức cấu tạo của các hợp chất (**55-59**) được chứng minh đầy đủ bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, HRMS và X-ray. Sự hình thành dị vòng γ -piperidone có thể nhận thấy nhờ tín hiệu dao động của nhóm C=O tại $1700cm^{-1}$ và dao động của nhóm NH tại $3300cm^{-1}$.

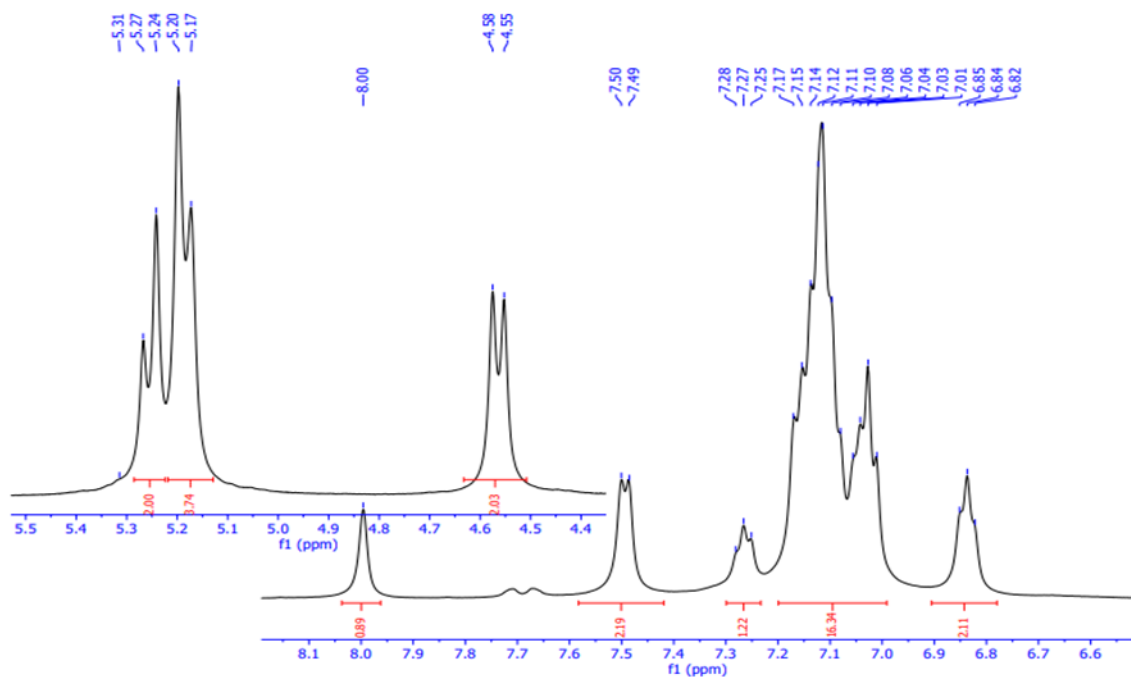
Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H -NMR, cụ thể đối với các azacrown ether có nhóm thế $R^1 = H$, dễ dàng nhận thấy hai proton H^{ax} và H^{eq} cho tín hiệu cộng hưởng với giá trị hằng số tương tác spin-spin lớn - 2J dao động trong khoảng từ 12,9 Hz đến 14,0 Hz (*germinal coupling*).

Phổ khối lượng phân giải cao HRMS của hợp chất **55** (phụ lục phổ 1.110) cũng cho giá trị chính xác khối lượng với độ lệch khối <5 ppm. Ngoài ra, chất đại diện - azacrownophan **55** được tổng hợp dưới dạng đơn tinh thể và được xác định cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể. Phân tử **55** có hệ đối xứng trục $C_s(m)$ tương đối. Trong mạng tinh thể, cấu trúc hình học của phân tử **55** hơi lệch so với lý thuyết do

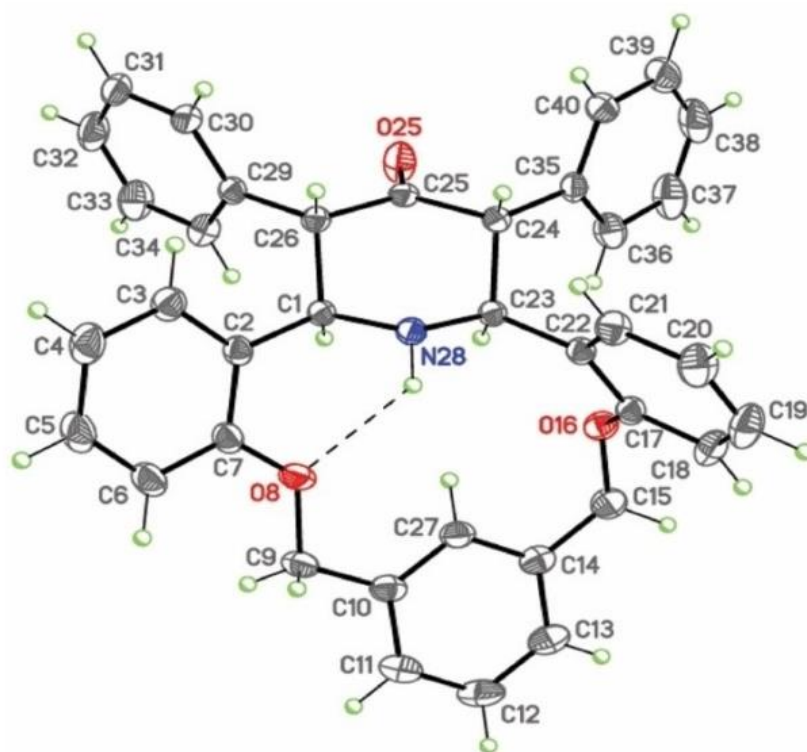
ảnh hưởng của các tương tác nội phân tử, các liên kết hydro.



Hình 3.28. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **55**



Hình 3.29. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **55** phía vùng trường yếu



Hình 3.30. Cấu trúc phân tử hợp chất 55

Bảng 3.10. Liên kết hydro của hợp chất 55 [Å và °]

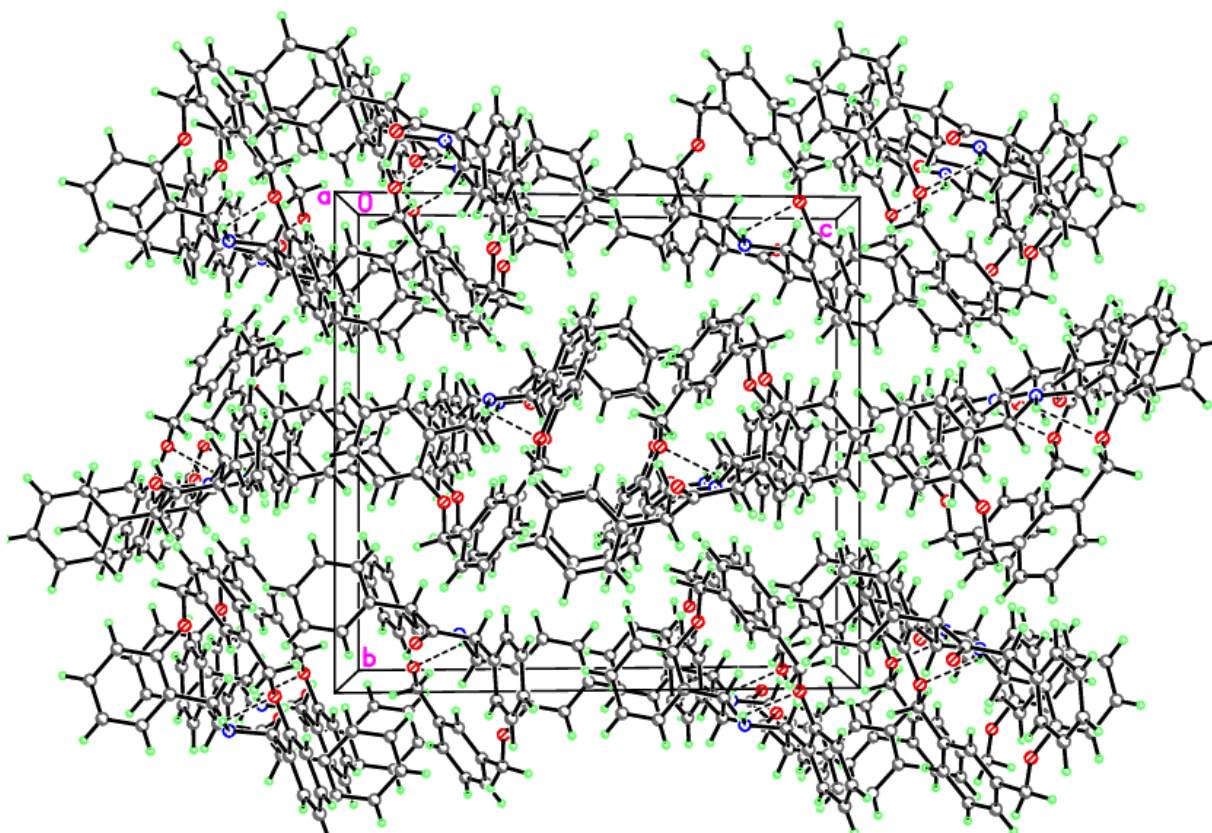
D*—H···A*	d(D—H)	d(H···A)	d(D···A)	∠DHA
N28—H28···O8	0,882(18)	2,394(17)	2,9481(18)	121,1(13)

[*]: D – cho proton ; A – nhận proton.

Phân tử **55** là hệ ngưng tụ năm vòng có chứa vòng trung tâm aza-14-crown-2-ether, vòng piperidone và ba vòng benzene. Vòng trung tâm aza-14-crown-2-ether có cấu hình dạng bát và được ổn định nhờ liên kết hydro nội phân tử N—H···O. Các giá trị của liên kết hydro nội phân tử được thể hiện ở bảng 3.10.

Cấu hình của chuỗi azapolyether C7—O8—C9—C10—C27—C14—C15—O16—C17 được xác định *t-c-t-t-c-g⁺* (*t* = *trans*, 180°; *c* = *cis*, 0°; *g* = *gauche*, ±60°). Vòng piperidone có cấu trúc dạng ghé thông thường. Hai nhóm phenyl cũng như hai vòng benzene của vòng aza-14-crown-2-ether trung tâm chiếm các vị trí equatorial thuận lợi về mặt không gian. Hai vòng benzene nối với vòng aza-14-crown-2-ether cũng như hai nhóm phenyl gần như vuông góc với nhau (góc nhị diện lần lượt là 89,08(6)° và 85,17(6)°). Nguyên tử

nitor N28 có cấu trúc chóp tam giác (trigonally pyramidal). Kích thước nội vùng phân tử crown được xác định là hai lần khoảng cách trung bình giữa các dị tố và tâm của vòng crown [41, 42]. Đối với hợp chất **55**, kích thước nội vùng của phân tử là 4,614 Å, lớn hơn so với vòng crownophane-14 (4,076 Å) [77] và vòng aza crownophane-14 (4,23Å) [38], cũng như vòng pyridine crownophane-14 (3,986Å^o) [55]. Do đó, xét đến các khoảng cách giữa các heteroatom [O8...O16 4,7643(16) Å, O8...N28 2,9481(18) Å và O16...N28 3,8980(17) Å] trong **55**, hợp chất (**55-59**) là những ligand tốt cho hóa học phức chất với kim loại kiềm.



Hình 3.31. Mạng tinh thể của hợp chất **55** dọc theo trục tinh thể. Liên kết hydro giữa các phân tử thông qua N-H...O được thể hiện bằng nét đứt

Như vậy, bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko, luận án đã tổng hợp thành công 01 dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (**50**) với hiệu suất 45%; 05 dẫn xuất azacrownophan (**55-59**) có chứa dị vòng γ -piperidone và phân crownophan với ba vòng benzene ngưng tụ với hiệu suất 38 – 60%.

3.4. THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC CÁC HOẠT CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC

3.4.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư

Các dẫn xuất podand và azacrownether đã tổng hợp được nghiên cứu khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư ở người:

- Hep-G2: Dòng tế bào ung thư gan
- Lu-1: Dòng tế bào ung thư phổi
- HeLa: Dòng tế bào ung thư cổ tử cung
- MCF – 7: Dòng tế bào ung thư vú

3.4.1.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất podand tổng hợp được

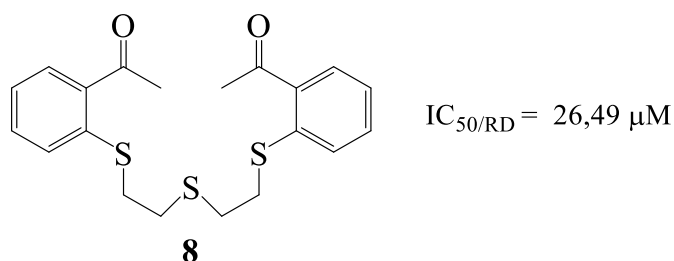
Bước đầu khảo sát hoạt tính sinh học các dẫn xuất thiopodand, chúng tôi đã tiến hành đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn xuất (**6**, **8**) đối với các dòng tế bào ung thư Hep-G2 (*Human hepatocellular carcinoma*), Lu-1 (*Human lung carcinoma*), RD (*Hela cervical cancer cells*) và MCF-7 (*Human breast adenocarcinoma*). Kết quả khảo sát cho thấy, tại nồng độ thử nghiệm, chỉ duy nhất dẫn xuất thiopodand **8** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với 1 dòng tế bào ung thư (RD), giá trị CS(%) = 27,96±1,04 (%), giá trị IC₅₀ = 26,49 μM. Dẫn xuất podand **6** không có hoạt tính gây độc tế bào đối với các dòng tế bào (Hep-G2, Lu-1, RD, MCF-7) ở nồng độ thử nghiệm (bảng 3.11, bảng 3.12).

Bảng 3.11. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của podand (6, 8)

Chất	Nồng độ (μg/ml)	Giá trị CS (%) Dòng tế bào			
		Hep-G2	Lu-1	RD	MCF-7
DMSO	-	100	100	100	100
Ellipticine (+)	5	1,26±0,28	2,02±0,3	0	5,01±0,95
6	20	97,19±0,2	80,67±0,74	80,35±1,55	56,70±1,43
8	20	99,62±0,37	99,00±0,97	27,96±1,04	98,66±1,36

Bảng 3.12. Kết quả khảo sát IC₅₀ của các hợp chất podand (6, 8)

Chất	Giá trị IC ₅₀ (μM)			
	Dòng tế bào			
	Hep-G2	Lu-1	RD	MCF-7
Ellipticine (+)	1,14	1,99	0,93	1,91
6	-	-	-	-
8	-	-	26,49	-



Hình 3.32. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của podand **8**

3.4.1.2. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào với các thiazacrown ether chứa nhân pyridine tổng hợp được

Bảng 3.13. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư của các hợp chất tổng hợp được

Chất	Nồng độ (μg/ml)	Dòng tế bào, tỉ lệ tế bào sống (CS%)				
		Hep-G2	Lu-1	RD	MCF-7	FL
DMSO	-	100	100	100	100	100
Chúng (+)	5	1,26±0,78	2,02±0,59	0	0,87±0,53	0
6	20	97,19±0,2	80,67±0,74	80,35±1,55	56,70±1,43	N/A
8	20	99,62±0,37	99,00±0,97	27,96±1,04	98,66±1,36	N/A
29	20	99,84±0,14	99,55±0,25	N/A	98,48±1,27	97,84±1,19

30	20	97,62±0,22	99,58±0,34	N/A	98,29±0,99	96,07±1,29
31	20	86,21±1,67	96,71±1,22	N/A	96,15±0,73	87,10±1,44
32	20	98,56±0,36	99,32±1,86	N/A	97,27±0,29	98,22±1,11
33	20	99,92±0,03	99,26±0,69	N/A	97,45±0,83	99,30±0,35
34	20	36,90±1,43	61,43±1,73	N/A	N/A	97,25±1,85
35	20	64,57±1,84	61,43±1,42	N/A	88,22±1,63	88,38±0,98
36	20	67,24±2,19	70,39±0,95	N/A	85,95±1,27	92,14±1,58
43	10	32,23±2,2	30,18±2,24	12,01±2,14	39,64±2,78	N/A
44	10	35,69±0,5	91,01±1,3	51,95±0,4	N/A	80,18±0,3
46	10	48,63±1,47	36,49±1,33	47,21±1,33	60,83±1,26	N/A

Các dẫn xuất thiaazacrownether chứa dị vòng γ -arylpiperidine (**29-36**), trithiaaza-14-crown-4-ether (**37**), dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**), [γ -(aryl)pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane (**43-48**) sau khi được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối đã được khảo sát đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư: Hep-G2, MCF7, Hela và Lu-1 chất Ellipticine được sử dụng như chất chứng. Giá trị IC_{50} của các hợp chất được thể hiện ở bảng 3.13. Kết quả khảo sát cho thấy:

- Trong số 8 hợp chất dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane (**29-36**) chỉ có dẫn xuất azacrown thiaether **34** chứa nhân γ -(*o*-florophenyl)piperidine là thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư Hep-G2, giá trị $IC_{50} = 38,6 \mu\text{M}$.

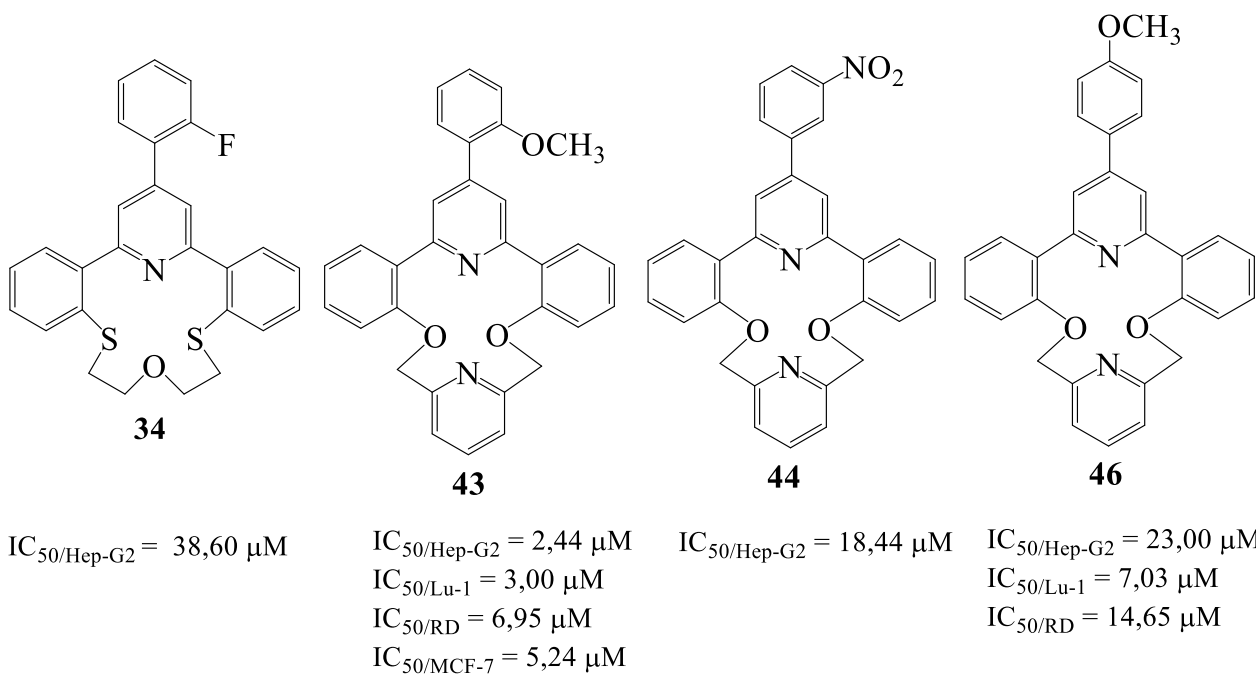
- Azacrownophan **43** cho khả năng thể hiện hoạt tính với nhiều dòng tế bào ung thư nhất, cụ thể là các dòng tế bào ung thư Hep-G2, Lu-1, RD và MCF-7 với giá trị IC_{50} trong khoảng: 2,44 – 6,95 μM .

- Azacrownophan **44** ức chế dòng tế bào ung thư Hep-G2 với giá trị $IC_{50} = 18,44 \mu\text{M}$.

- Azacrownophan **46** ức chế ba dòng tế bào ung thư Hep-G2, Lu-1, RD với giá trị IC_{50} lần lượt là 23,00 μM ; 7,03 μM ; 21,01 μM .

Bảng 3.14. Kết quả IC₅₀ test

Hợp chất	Dòng tế bào và giá trị IC ₅₀ (μM)			
	Hep-G2	Lu-1	RD	MCF-7
34	38,60	-	-	-
43	2,44	3,00	6,95	5,24
44	18,44	-	-	-
46	23,00	7,03	14,65	-



Hình 3.33. Cấu tạo và hoạt tính gây độc tế bào của một số hợp chất azacrownether tổng hợp được bằng phản ứng Hantzsch

Như vậy, qua khảo sát hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các azacrownether đã tổng hợp được, có thể thấy tại nồng độ thử nghiệm, các dẫn xuất [pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane thể hiện hoạt tính sinh học tốt, trong đó các hoạt chất **43** ức chế cả 4 dòng tế bào Hep-G2, Lu-1, RD, MCF-7, hoạt chất **46** thể hiện hoạt tính với 3 dòng tế bào Hep-G2, Lu-1, RD và hoạt chất (**34, 38, 44**) chỉ thể hiện hoạt tính với 1

dòng tế bào ung thư Hep-G2 ở nồng độ thử nghiệm (kết quả được nêu cụ thể tại bảng 3.13; bảng 3.14). Kết quả này có thể do trong phân tử các hợp chất **43**, **46** có chứa tới 2 nhóm pyridine nên khả năng tương tác với protein đích tốt hơn so với các hợp chất **34**, **38** chỉ chứa 1 nhóm pyridine hoặc podand không có chứa nhân pyridine trong phân tử.

Hợp chất **44** mặc dù chứa đồng thời 2 nhóm pyridine trong phân tử nhưng chỉ thể hiện hoạt tính gây độc tế bào duy nhất với 1 dòng tế bào Hep-G2, điều này có thể do ảnh hưởng của nhóm thế trên nhân pyridine.

3.4.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của một số dẫn xuất azacrownophane chứa nhân piperidone

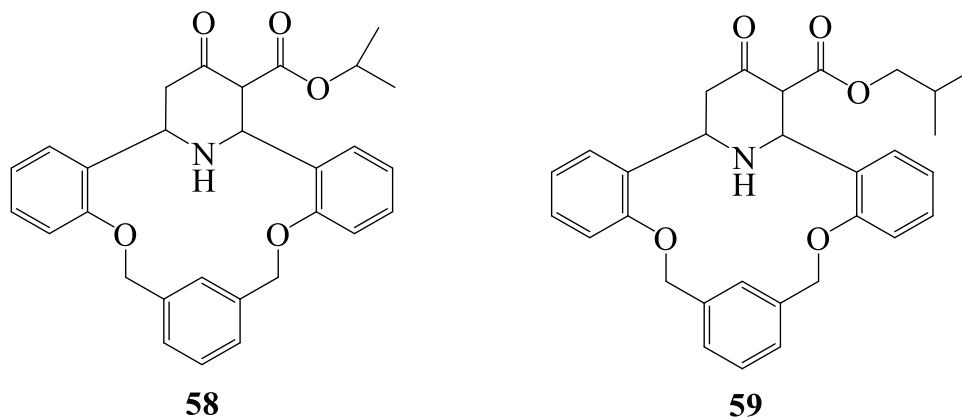
Các hợp chất (**55-59**) được khảo sát đánh giá hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase thông qua khảo sát khả năng ức chế enzyme α -glucosidase. Kết quả thí nghiệm được trình bày dưới dạng giá trị trung bình của ba thử nghiệm độc lập trong bảng 3.15.

Bảng 3.15. Hoạt tính ức chế α – glucosidase của các hợp chất (**55-59**)

Mẫu	R1	R2	IC ₅₀ (μ M)
55	H	Me	> 450
56	H	Ph	> 450
57	Ph	Ph	> 450
58	H	PrCOO ⁻	407,17 \pm 9,01
59	H	BuCOO ⁻	345,90 \pm 6,75
Acarbose			208,42 \pm 4,68

Trong số 5 hợp chất được thử nghiệm, hai hợp chất **58** và **59** đã thể hiện hoạt động tốt với giá trị IC₅₀ là 407,17 \pm 9,01 μ M và 345,90 \pm 6,75 μ M tương ứng. Ở nồng độ 256 μ g/ml, hợp chất **58** ức chế 74,5% hoạt tính của enzyme α -glucosidase, so với 52% đối với hợp chất **59** và 93% đối với acarbose. Do đó, các nhóm ester đường như có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt động ức chế hơn các nhóm thế phenyl và methyl, những nhóm này có rất ít tác dụng điện lên toàn bộ phân tử. Ngoài ra, giá trị IC₅₀ vượt trội từ **58** đến **59** có thể

gợi ý rằng chuỗi carbon dài hơn có thể tăng cường khả năng ức chế α -glucosidase. Tuy nhiên, kết quả này vẫn thấp hơn so với acarbose ($IC_{50} = 208,42 \mu M$), điều này có thể được giải thích là do độ phân cực thấp và các nhóm chức năng ít ưa nước hơn của vòng crown.



$$IC_{50/\alpha\text{-Glucosidase}} = 407,17 \pm 9,01 \mu M \quad IC_{50/\alpha\text{-Glucosidase}} = 345,90 \pm 6,75 \mu M$$

Hình 3.34. Cấu tạo và hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của hợp chất **58** và hợp chất **59**

3.4.3. Khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking)

Để có nhận định tổng quát hơn về mối liên quan giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học của các hợp chất đã tổng hợp được, luận án đã tiến hành so sánh khả năng tương tác với các protein đích trong điều trị ung thư (EGFR), hạ đường huyết (α -glucosidase) của hợp chất tổng hợp được với các chất đối chứng như Erlotinib và Arcabose.

3.4.3.1. Mô phỏng phân tử khảo sát hoạt tính gây độc tế bào

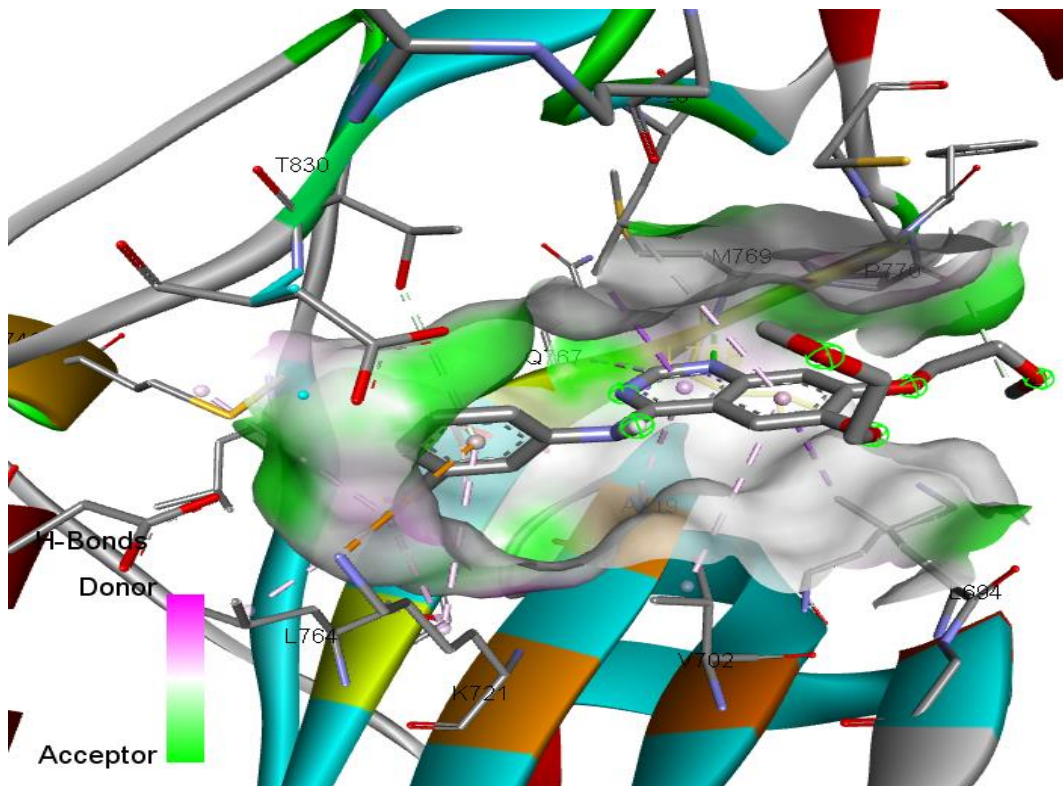
Erlotinib -(N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis (2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine) là dẫn xuất của quinazolinamine được sử dụng làm thuốc qua đường uống trong phương pháp điều trị hóa trị. Erlotinib là hoạt chất có khối lượng phân tử nhỏ và có khả năng ức chế hoạt động của enzyme EGFR-TK. Cơ chế hoạt động của erlotinib được xác định là ức chế cạnh tranh liên kết của ATP với phần TK (tyrosine kinase) của thụ thể và kết quả là ức chế quá trình tự phosphoryl hóa (EGFR autophosphorylation). Hoạt chất Erlotinib đã được nghiên cứu lâm sàng giai đoạn II và giai đoạn III. Hoạt chất thể hiện tác dụng

điều trị tốt đối với những bệnh nhân ung thư phổi (non-small-cell lung cancer), ung thư biểu mô (head and neck carcinoma), ung thư buồng trứng (ovarian cancer). Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa kỳ (FDA) đã phê duyệt sử dụng erlotinib vào tháng 11 năm 2004 [17, 73].

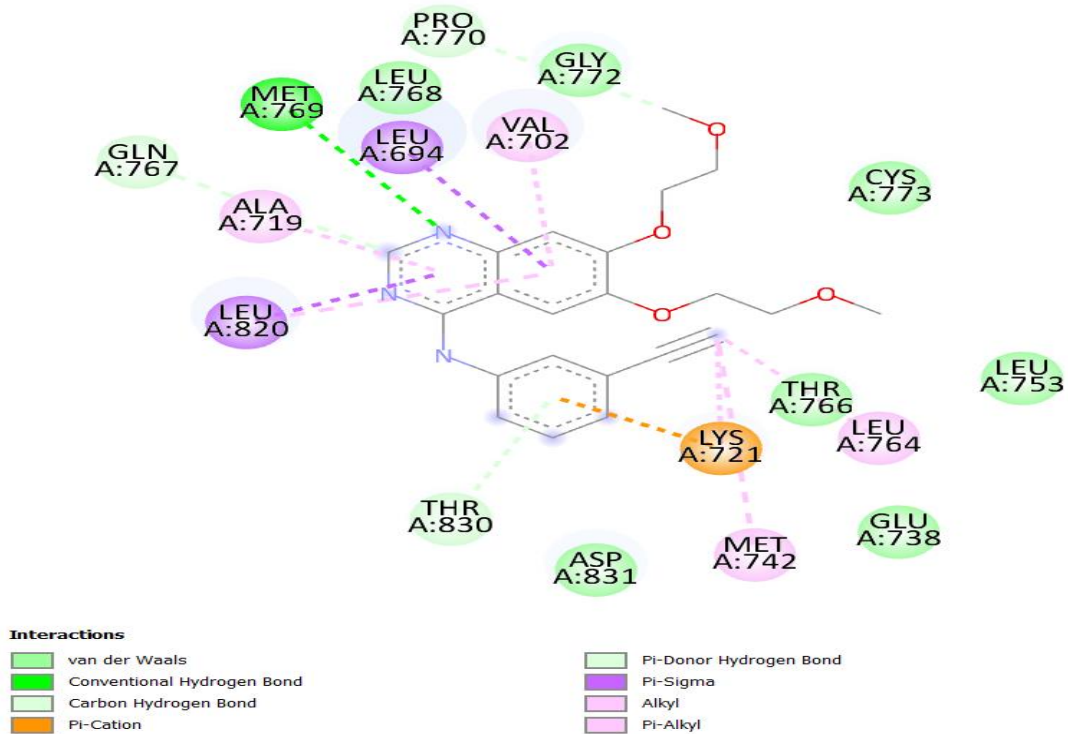
Bằng thử nghiệm *in vitro*, hợp chất **34** đã được chứng minh có hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 với giá trị $IC_{50} = 38,6 \mu M$. Kết quả docking protein cho thấy hợp chất **34** thể hiện sự tương tác với các 6 aminoacid của enzyme EGFR tyrosine kinase bằng cách tạo thành các liên kết hydro-carbon, hydro-halogen (với nguyên tử flo), liên kết π -sigma, liên kết π -sulfur, tương tác π - π , liên kết π -alkyl (được chỉ ra ở bảng 3.16 và hình vẽ 3.34, 3.25). Phần chính của phân tử **34** tham gia vào các tương tác này đến từ các gốc phenyl và nhân pyridine. Chuỗi thiaether chỉ đóng góp 1 tương tác với aminoacid Arg 817. Năng lượng liên kết của hợp chất **34** theo tính toán mô phỏng đạt $-10,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, thấp hơn nhiều so với hợp chất Erlotinib (mức năng lượng liên kết đạt $-7,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$). Điều này cho thấy hợp chất **34** có khả năng ức chế Hep-G2 mạnh. Trong trường hợp này, hoạt tính mạnh của Erlotinib được giải thích là do số lượng tương tác lớn với thụ thể cũng như mức năng lượng phân tử thấp ($212,36 \text{ kJ.mol}^{-1}$) góp phần ổn định phức chất của nó với thụ thể.

Bảng 3.16. Ái lực liên kết và giá trị RMSD của hợp chất 34, Erlotinib

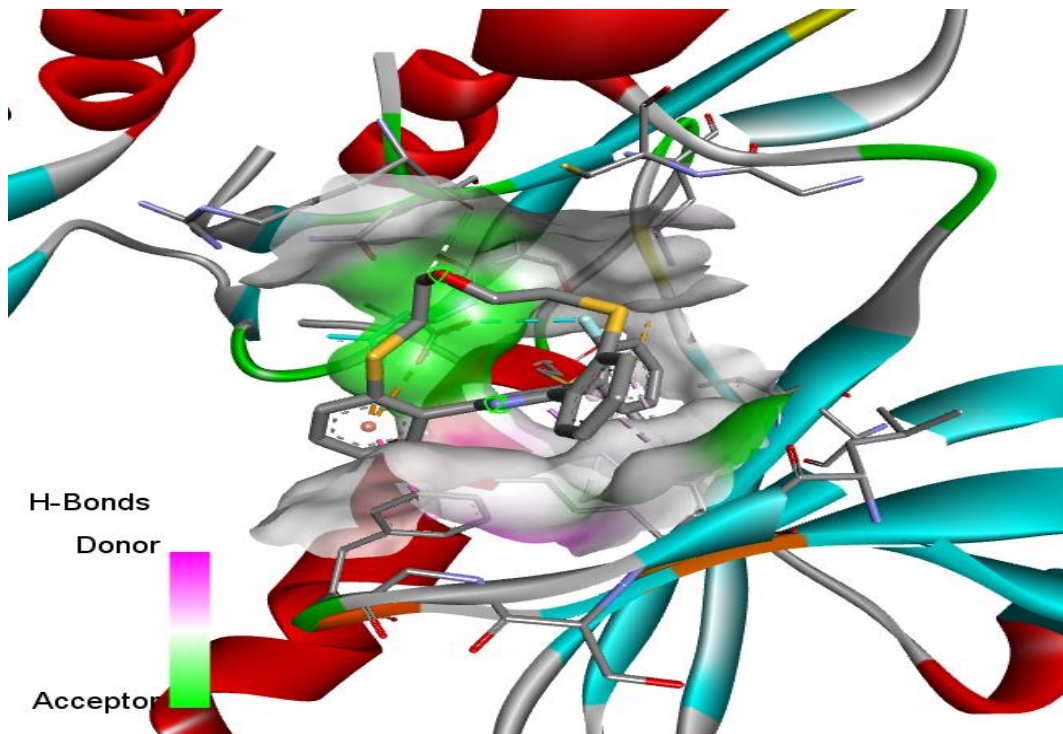
Hợp chất	Năng lượng liên kết (kcal.mol^{-1})	RMSD	2D tương tác với các Amino acids	Năng lượng phân tử (kJ/mol)
34	-10,2	0,000	Val702, Lys721, Asp831, Phe699, Arg817, Cys751	571,789
Erlotinib	-7,2	0,000	Met769, Leu694, Leu820, Ala719, Val702, Gly772, Gln767, Lys721, Met742, Thr830, Leu764	212,36



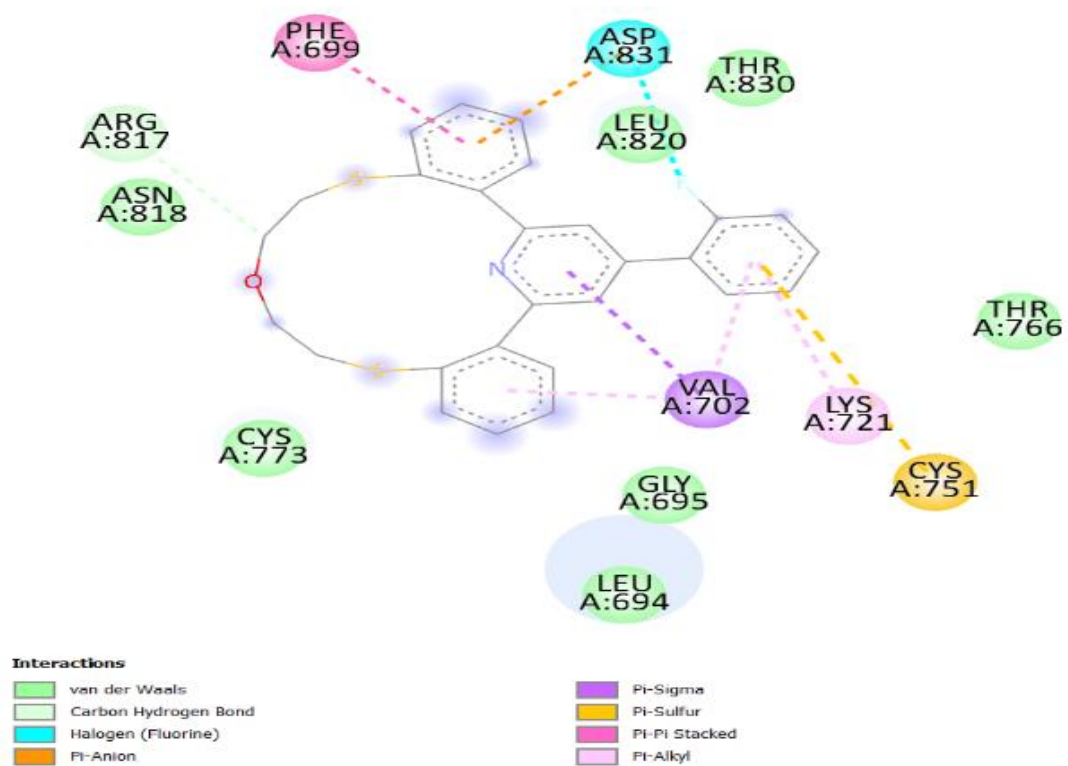
Hình 3.35. Sự tương tác của hợp chất Erlotinib gắn lên phân tử 1M17 (3D)



Hình 3.36. Sự tương tác của hợp chất Erlotinib gắn lên phân tử 1M17 (2D)



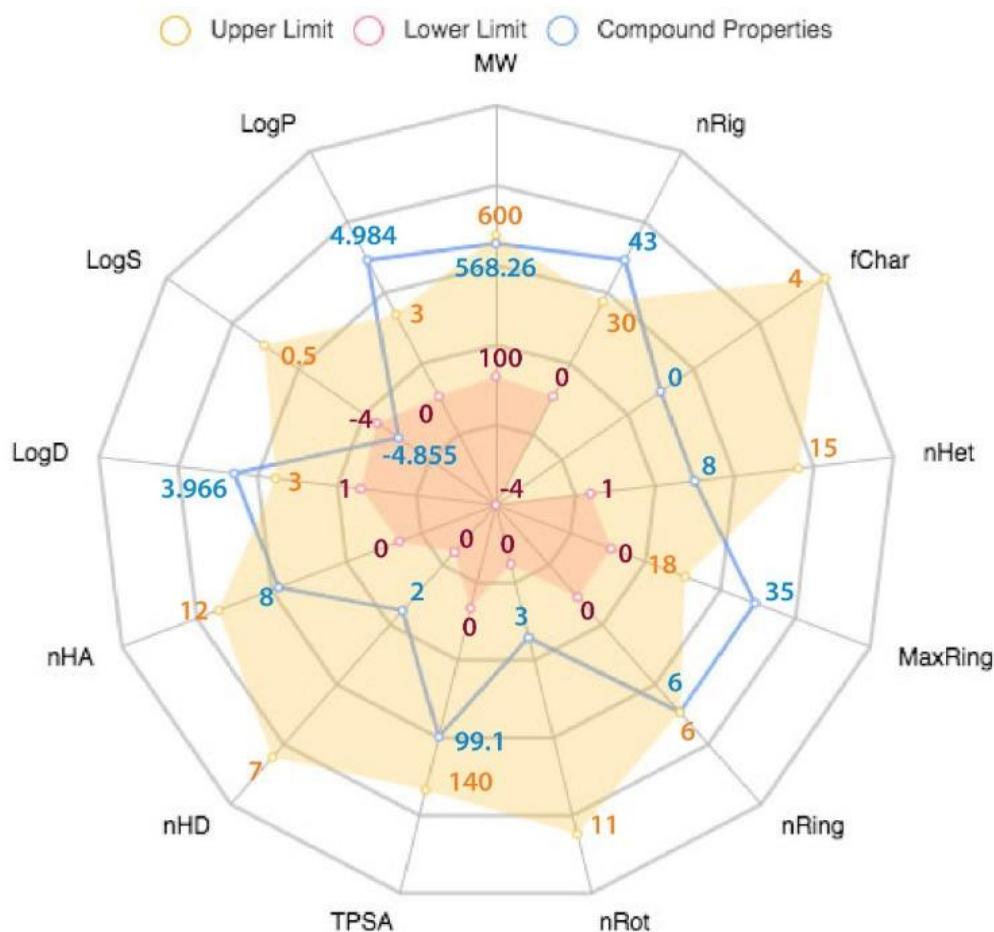
Hình 3.37. Sự tương tác của hợp chất **34** gắn lên phân tử 1M17 (3D)



Hình 3.38. Sự tương tác của hợp chất **34** gắn lên phân tử 1M17 (2D)

Các tham số đặc tính tiềm năng ứng dụng làm thuốc của azacrown thiaether **34** với các giá trị giới hạn trên và dưới, đã được dự đoán nhờ phần mềm Molsoft web server. Hình 3.36 cho thấy các kết quả tính toán, trong đó các giá trị/tham số hợp chất **34** nằm trong phạm vi tối ưu, ngoại trừ tính ưa mỡ (lipophilicity – đặc trưng bằng các giá trị log P và log D) và số lượng nguyên tử trong vòng lớn nhất (MaxRing).

Tóm lại, kết quả nghiên cứu mô phỏng phân tử cho thấy phân tử **34** thể hiện tương tác với 6 aminoacid của enzyme EGFR tyrosine kinase. Phần chính của phân tử **34** tham gia vào các tương tác này đến từ các gốc phenyl và nhân pyridine. Bên cạnh đó, kết quả phân tích qua phần mềm Molsoft web server cũng cho thấy hoạt chất **34** đáp ứng các tham số đặc tính tiềm năng ứng dụng làm thuốc ở mức độ tối ưu. Kết quả này phù hợp với kết quả thử nghiệm *in vitro* nghiên cứu đã tiến hành trước đó.



Hình 3.39. Các tham số đánh giá khả năng làm thuốc của azacrown thiaether (**34**)

3.4.3.2. Docking protein thăm dò hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

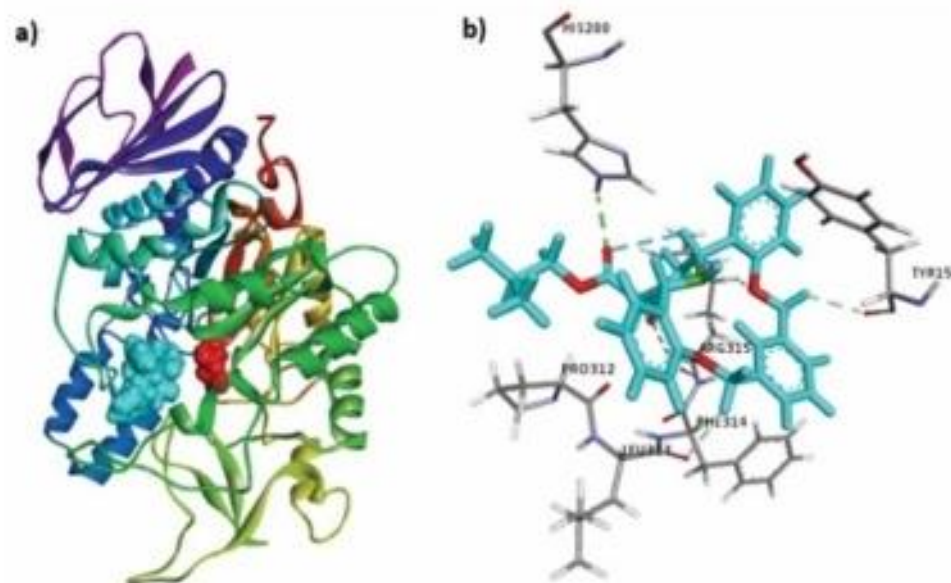
Bằng thử nghiệm *in vitro*, hợp chất **58** và **59** đã được chứng minh có hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. Để hiểu rõ hơn về liên quan giữa cấu tạo của phân tử **58** và **59** với hoạt tính sinh học, nghiên cứu tiến hành so sánh tương tác của phân tử **58** và **59** với chất chuẩn là Arcabose trên phân tử protein đích mã số 3A4A. Để đảm bảo cho quá trình docking, phân tử α -glucose được gắn lại với phức hợp 3A4A (protein đích) và các chế độ liên kết được so sánh với phối tử đồng kết tinh. Kết quả cho thấy 2 hợp chất vừa khít trong khoang liên kết ở dạng đồng kết tinh, với giá trị độ lệch bình phương trung bình gốc (RMSD) là 0,58Å. Giá trị này thỏa mãn điều kiện $\text{RMSD} < 1,5 \text{ \AA}$, xác nhận tính tin cậy của quá trình docking. Ái lực liên kết của α -glucose là $-5,71 \text{ kcal mol}^{-1}$. Tương tác của các crown với phân tử 3A4A ở các vị trí hoạt động tương tự như phối tử gốc ban đầu bao gồm liên kết hydro với Asp69, Gln182, Arg442, Asp215 và Glu277. Ngoài ra, các liên kết hydro π -donor với Tyr72 và Asp352 cũng được quan sát thấy. Dựa trên mô hình docking giữa các hợp chất crown (**55-59**) và 3A4A, các hợp chất (**55-59**) cho thấy khả năng liên kết tốt từ vòng crown với các gốc glucosidase thông qua liên kết C-H yếu và tương tác π - π nhưng vị trí của các cơ chất vẫn ở gần đường viền ngoài của khu vực hoạt động của 3A4A. Tất cả các hợp chất đều có năng lượng liên kết với vị trí hoạt động của 3A4A cao hơn so với α -glucose có năng lượng liên kết là $-5,71 \text{ kcal mol}^{-1}$. Điều này củng cố cho kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy tất cả các hợp chất tổng hợp (**55-59**) đều có khả năng ức chế α -glucosidase (bảng 3.15).

Quá trình docking hai hợp chất **58** và **59** cho thấy năng lượng liên kết của chúng với enzyme α -glucosidase tại các vị trí hoạt động như trên vòng crown, nhóm ester lần lượt là $-6,76$ và $-6,63 \text{ kcal mol}^{-1}$ tương ứng, cao hơn so với các hợp chất (**55-57**). Các tương tác tương tự giữa các crown với phân tử protein mục tiêu 3A4A cũng được quan sát thấy ở các hợp chất (**55-57**), nhưng việc thiếu nhóm ester trong các phân tử crown này có thể là lí do giải thích cho hoạt tính sinh học *in vitro* thấp hơn của các hợp chất này ($> 450\mu\text{M}$). Có thể thấy các vòng crown, các vòng phenyl hình thành tương tác với protein đích thông qua liên kết π - π hình chữ T với Tyr158 và Phe314. Ngoài ra,

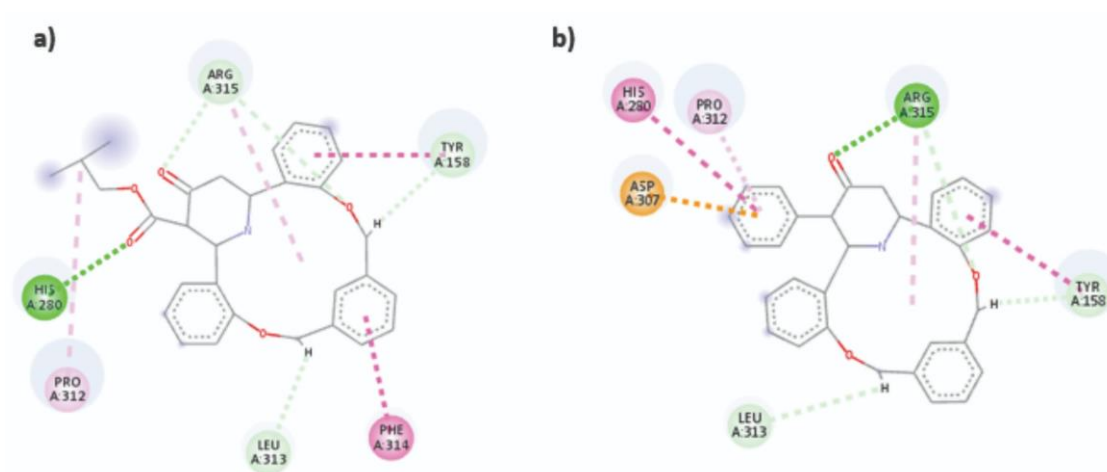
tương tác C-H cũng được quan sát thấy giữa các hợp chất và Pro312, Tyr158, Leu313, Glu411. Điều này chứng tỏ rằng nhóm carbonyl trong các phân tử crown nghiên cứu có thể tạo liên kết hydro với Arg315. Đáng chú ý là, ở các hợp chất **58** và **59**, sự tồn tại của các nhóm ester đã hình thành thêm liên kết hydro với His280. Trên thực tế, vị trí của các chất nền liên kết với Tyr158, His280 và vòng 310-315 nằm ở rìa ngoài vị trí hoạt động của 3A4A, khác xa so với vị trí liên kết với α -glucosidase chứng tỏ rằng các hợp chất này hoạt động như một chất ức chế không cạnh tranh (bảng 3.17).

Bảng 3.17. Năng lượng liên kết và tương tác của các hợp chất (**55-59**) tại các vùng hoạt động

Hợp chất	Năng lượng liên kết (kcal mol ⁻¹)	2D tương tác vòng crown với các amino acid	Nhóm thế R ¹ , R ²
55	-6,91	Arg315; Tyr158; Leu313; Glu411; Phe314	His280
56	-6,71	Arg315; Tyr158; Glu411	
57	-7,07	Arg315; Tyr158; Leu313	Asp307; Pro312; His280
58	-6,63	Arg315; Tyr158; Leu313; Glu411; Phe314	Pro312; His280
59	-6,76	Arg315; Tyr158; Leu313; Phe314	Pro312; His280
α -glucosidase	-5,71	Asp69, Gln182, Arg442, Asp215; Glu277; Tyr72; Asp352	



Hình 3.40. a) Sự tương tác của hợp chất **59** (màu xanh) gắn lên phân tử 3A4A (màu đỏ); b) Tương tác của hợp chất **59** với 3A4A tại các vị trí hoạt động (3D)



Hình 3.41. Sự tương tác của hợp chất **59** (a) và **57** gắn lên phân tử 3A4A (2D)

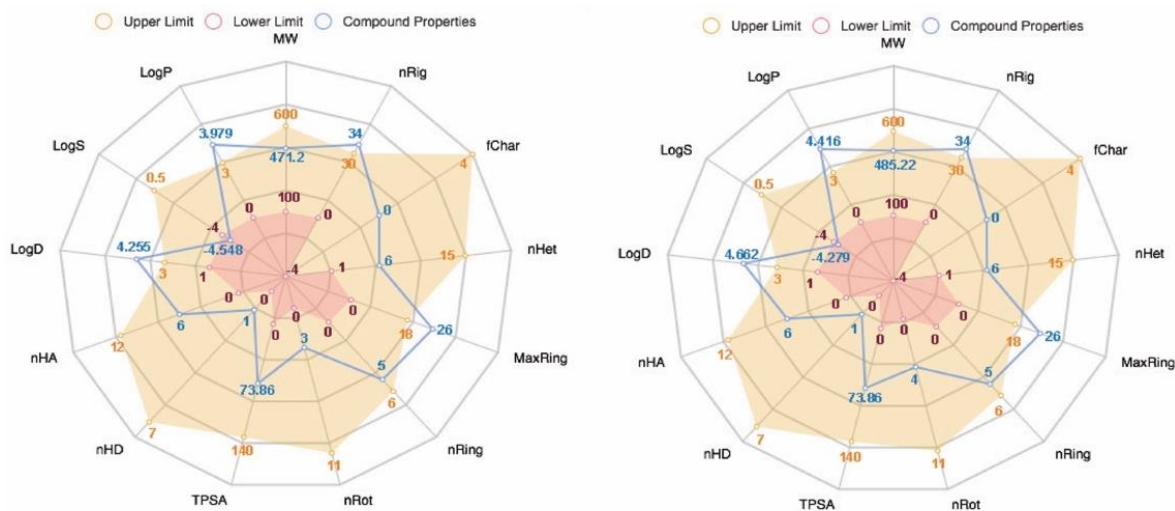
Tính toán các tham số dược động học ADMET:

Tính chất lý hóa và thông số ADMET của hợp chất (**55-59**) được tính toán bằng công cụ ADMET lab 2.0 và máy chủ web Molsoft (<http://molsoft.com/mprop/>). Kết quả được đưa ra trong bảng 3.18. Tất cả các hợp chất đều thỏa mãn quy tắc Lipinski ngoại trừ hợp chất **55** và có cùng điểm sinh khả dụng (BAS) là 0,55. Ngoài ra, các hợp chất **57**, **58** và **59** có giá trị điểm mô hình tương tự thuốc (DLS) dương, với chỉ số cao nhất

thuộc về hợp chất **59**, gấp khoảng hai lần so với hợp chất hợp chất **58** và gấp 4 lần hợp chất **57**. Nguyên nhân sự khác biệt này có thể do sự hiện diện của nhóm carboxylate ở vị trí nhánh của vòng piperidone hợp chất **58**, **59** làm tăng số vị trí nhận liên kết hydro so với các hợp chất (**55 - 57**) khác.

Bảng 3.18. Tính chất lý hóa và một số đặc trưng giống thuốc của các hợp chất (**55-59**)

Hợp chất	Khối lượng phân tử	LogP	Số lượng liên kết H cho	Số lượng liên kết H nhận	LogS	DLS	BBB Score	BAS	Số vi phạm nguyên tắc Lipinski
55	547,23	6,074	1	4	-3,23	-0,12	3,10	0,55	02 (MW và log P)
56	399,48	3,919	1	4	-4,732	-0,13	4,16		0
57	461,55	4,686	1	4	-4,879	0,12	3,48		0
58	471,20	3,979	1	6	-4,58	0,26	2,96		0
59	587,66	4,416	1	6	-4,297	0,51	2,94		1 (MW)



Hình 3.42. Các tính chất lý hóa của hợp chất **58** (bên trái) và hợp chất **59** (bên phải)

Hình 3.41 cũng cho thấy kết quả tính toán 13 đặc tính phân tử của các hợp chất **58** và **59** và các khoảng giống thuốc của chúng (giới hạn trên và giới hạn dưới). Có thể thấy rằng hầu hết tất cả các thông số ADMET của chúng đều nằm trong phạm vi tối ưu, ngoại trừ tính ưa ẩm của chúng (đặc trưng bởi giá trị logP và logD) và số lượng nguyên tử của chúng trong vòng lớn nhất (Maxring) cũng như số lượng liên kết cứng (nRig). Kết quả tính toán này được chứng minh là tương đối phù hợp với kết quả thử nghiệm *in vitro*.

KẾT LUẬN

1) Nghiên cứu đã áp dụng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Hantzsch và phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko-Kritschenko tổng hợp thành công 32 hợp chất (trong đó có 28 hợp chất mới) bao gồm 8 sản phẩm podand, 24 hợp chất azacrown ether và thiaazacrown ether mới với bảy (07) nhóm hợp chất, cụ thể:

- ✓ 08 dẫn xuất dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownophane chứa dị vòng γ -arylpiperidine (**29-36**)
- ✓ 01 dẫn xuất dibenzo-1,4,7-trithia-11-aza-14-crown-4 ether chứa dị vòng γ -(aryl)pyridine **37**
- ✓ 01 dẫn xuất dibenzo-4,12-dithia-8-aza-17-crown-5 ether chứa dị vòng γ -(2-naphthyl)pyridine **38**
- ✓ 01 dẫn xuất dibenzo-4,11-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng γ -(aryl)pyridine và nhóm chức *N*-tosylate **40**
- ✓ 06 dẫn xuất [γ -(aryl)pyridino]dibenzo-27,28-diazacrownophane chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (**43-48**);
- ✓ 01 dẫn xuất dinaphthanyl-4,11-diaza-14-crown-4 ether chứa dị vòng 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone và nhóm chức *N*-tosylate **50**
- ✓ 06 dẫn xuất dibenzo-11-aza-14-crown-3 ether chứa dị vòng γ -piperidone đa nhóm thế (**55-59**).

2) Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử đã xác định chính xác cấu trúc cho 05 đơn tinh thể các hợp chất (**33, 34, 43, 50, 55**).

3) Bằng một số thử nghiệm *in vitro*, luận án đã xác định được 07 hợp chất thể hiện hoạt tính sinh học hữu ích, trong đó 05 hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào, đó là các hợp chất (**8, 34, 43, 44, 46**) và 02 hợp chất (**58, 59**) thể hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase, có khả năng hỗ trợ điều trị tiểu đường.

Cụ thể:

- ✓ Hợp chất **8** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư RD với chỉ số IC₅₀ đối với dòng tế bào này là 26,49 μ M.
- ✓ Hợp chất **34** và **44** cùng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 với giá trị IC₅₀ lần lượt tương ứng là 38 μ M và 18,44 μ M.

- ✓ Hợp chất **43** thể hiện hoạt tính gây độc trên cả 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm là Hep-G2, Lu-1, RD và MCF-7 với các thông số lần lượt là: $IC_{50/Hep-G2} = 2,44 \mu M$; $IC_{50/Lu-1} = 3,00 \mu M$; $IC_{50/RD} = 6,95 \mu M$; $IC_{50/MCF-7} = 5,24 \mu M$.
- ✓ Hợp chất **46** có tác dụng gây độc tế bào trên 3 dòng tế bào ung thư là Hep-G2, Lu-1, RD với chỉ số IC_{50} tương ứng như sau: $IC_{50/Hep-G2} = 23,00 \mu M$; $IC_{50/Lu-1} = 7,03 \mu M$; $IC_{50/RD} = 14,65 \mu M$.
- ✓ Các hợp chất **58, 59** thể hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase với giá trị IC_{50} lần lượt là $407,17 \pm 9,01 \mu M$ và $345,90 \pm 6,75 \mu M$.

4) Bằng phương pháp mô phỏng phân tử (molecular docking), nghiên cứu đã chỉ ra sự tương tác giữa các phân tử hợp chất tổng hợp được với các phân tử protein mục tiêu. Cụ thể, hợp chất **34** đại diện cho các azacrownether tổng hợp được có chứa nhân pyridine thể hiện sự tương tác với 6 aminoacid của enzyme EGFR tyrosine kinase bằng cách tạo thành các liên kết hydro-carbon, hydro-halogen (với nguyên tử flo), liên kết π -sigma, liên kết π -sulfur, tương tác π - π , liên kết π - tương tự như hoạt chất điều trị ung thư đã được biết đến là Erlotinib. Phần chính của phân tử **34** tham gia vào các tương tác này đến từ các gốc phenyl và nhân pyridine. Các phân tử **58, 59** đại diện cho các azacrownether có chứa nhóm piperidone trong phân tử cũng thể hiện sự tương tác với các amino acid tại các vị trí hoạt động trên phân tử protein mục tiêu 3A4A tương tự hoạt chất Acarbose – một hoạt chất có tác dụng ức chế enzyme α -glucosidase, có tác dụng hạ đường huyết đã được biết đến. Kết quả mô phỏng phân tử phù hợp với kết quả thử nghiệm *in vitro* mà nghiên cứu đã tiến hành trước đó.

Nghiên cứu tính chất lý hóa và một số đặc trưng giống thuốc của các hợp chất **34, (50-59)** cũng cho thấy hầu hết tất cả các thông số ADMET của chúng đều nằm trong phạm vi tối ưu, hoàn toàn có khả năng phát triển thành các thuốc hóa dược.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

A. Bài báo trong nước: 04

- 1) Nguyễn Tiến Đạt, Nguyễn Mạnh Linh, **Phạm Thị Thanh Tâm**, Lương Minh Đức, Đỗ Thảo Thuyến, Lê Tuấn Anh, Trần Thị Thanh Vân (2019), “Nghiên cứu tổng hợp và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất diarylthiopodand”, *Tạp chí Hóa học*, Tập 57 (4E_{3,4}), trang 195-198.
- 2) **Phạm Thị Thanh Tâm**, Nguyễn Mạnh Linh, Đỗ Thảo Thuyến, Nguyễn Tiến Đạt, Trần Thạch Văn, Lê Thị Huyền, Trần Thị Thanh Vân, Lê Tuấn Anh (2020), “Nghiên cứu tổng hợp và chuyển hóa một số dẫn xuất Dibenzothiopodand”, *Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, Tập 36 (4), trang 82-89.
- 3) Đào Thị Nhung, Nguyễn Ngọc Trâm, Lê Tuấn Anh, **Phạm Thị Thanh Tâm**, Nguyễn Mạnh Linh, Trương Hồng Hiếu (2021), “Phản ứng ngưng tụ đa tác nhân giữa các dẫn xuất podand và alkyl acetoacetate”, *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học Việt Nam*, Tập 26, Số đặc biệt, trang 11081 – 11085.
- 4) Nguyễn Mạnh Linh, **Phạm Thị Thanh Tâm**, Đỗ Thảo Thuyến, Nguyễn Tiến Đạt, Trần Thị Thanh Vân, Nguyễn Thị Thanh Huyền, Đào Thị Nhung, Lê Thế Duẩn, Lê Tuấn Anh (2023), “Nghiên cứu tổng hợp và đặc trưng cấu trúc một số dẫn xuất 3-oxapentane podand”, *Tạp chí Khoa học Đại học Quốc gia Hà Nội: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ*, tập 39, số 1, trang 100-107.

B. Bài báo quốc tế: 05

- 5) Le Tuan Anh, Nguyen T. T. Huyen, **Pham T. T. Tam**, Nguyen T. Dat, Truong Hong Hieu, Tran T. T. Van, Luong T. M. Hanh, Anatoly T. Soldatenkov and Ayalew T. Wodajo (2019), “Synthesis of New [γ -(Aryl)pyridino]dibenzo-27,28-Diazacrownophanes Containing Two Pyridine Rings”, *Macroheterocycles*, Vol. 12 (3), pp. 307-311.
- 6) **Thanh Tam Pham Thi**, Thao Thuyen Do, Tien Dat Nguyen, Van Boi Luu, Elena I. Polyakova, Thanh Van Tran Thi, Tuan Anh Le (2020), “Synthesis of the first dibenzo-4,12-dithio-8-azacrownophanes containing γ -arylpyridine subunit”, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 56 (9), pp. 1234–1236.

- 7) Nhung T. Dao, Thuyen T. Do, **Tam T. T. Pham**, Van T. T. Tran, Victor N. Khrustalev, Anh T. Le (2023), “Molecular structure and ultrasound-assisted synthesis of the diazacrown derivative containing 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone”, *Mendeleev Communications*, Vol. 33, pp. 1–3.
- 8) Dao T. Nhung, Nguyen N. Tram, **Pham T. T. Tam**, Kseniia A. Alekseeva, Victor N. Khrustalev, Dang T. Hoang, Le T. Duan and Le T. Anh (2023), “Synthesis, α -Glucosidase Inhibitory Activity, and Molecular Docking Studies of Tri(benzo)-5-azacrownophanes with a γ -Piperidone Moiety”, *Chemistry Europe*, Vol. 8, e202300860, pp. 1- 8.
- 9) Van T. T. Tran, Nhung T. Dao, Thuyen T. Do, **Tam T. T. Pham**, Duan T. Le, Victor N. Khrustalev, Phuong T. T. Nguyen and Anh T. Le (2024), “New pyridine dithiaazacrown ether derivatives: synthesis, structural characterization, in silico and in vitro biological studies”, *Mendeleev Communications*, Vol. 4, pp. 1- 4.

C. BÁO CÁO POSTER TẠI HỘI NGHỊ TRONG NƯỚC VÀ QUỐC TẾ: 03

- 10) **Pham T. T. Tam**, Nguyen T. Dat, Truong Hong Hieu, Tran T. T. Van, Le Tuan Anh, Nguyen T. T. Huyen (2019), Poster “Synthesis of new cytotoxic agents containing azacrownophane fragment and pyridine rings”, Hội nghị khoa học hóa học hữu cơ toàn quốc lần thứ 9.
- 11) Thao Thuyen Do, Tien Dat Nguyen, **Thi Thanh Tam Pham**, Tuan Anh Le (2023), “Synthesis and cytotoxicity evaluation of crownethers derivatives”, 22nd European Symposium on Organic Chemistry.
- 12) Nhung T. Dao, Do Thao Thuyen, **Pham Thi Thanh Tam**, Victor N. Khrustalev, Anh T. Le (2023), “Synthesis, structural characterization, in silico and in vitro biological studies of dithiaazacrown ether derivatives”, II International scientific conference - Catalysis for a Sustainable World, pp. 195 - 198.

D. BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ (đã được chấp nhận đơn hợp lệ)

- 13) Vũ Thị Thao, Đào Thị Nhung, Lê Tuấn Anh, **Phạm Thị Thanh Tâm** (2023), “Đ dẫn xuất 25-oxo-8,16-dioxa-27-azapentaxiclo[21.3.1.110,14.02,7.017,22]octacosa-2,4,6,11,13,17,19,21,28-nonaen”, Đăng ký sáng chế tại Cục sở hữu trí tuệ, Bộ khoa học và công nghệ, Cục sở hữu trí tuệ, Bộ khoa học và công nghệ chấp nhận đơn hợp lệ theo quyết định số 22909w/QĐ-SHTT ngày 21/04/2023.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

1. Lê Tuấn Anh, Trương Hồng Hiếu, Nguyễn Thị Thanh Phương, Trần Thị Thanh Vân, Đào Thị Nhung and A.T.Soldatenkov (2015), "Tổng hợp và hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn xuất γ -(3-R-phenyl)pyridine có chứa vòng crown ether", *Tạp chí Hóa học* Vol. 53 (4E1), pp. 141-141.
2. Nguyễn Mạnh Linh (2022), *Nghiên cứu áp dụng phản ứng Petrenko-Krischenko tổng hợp các dẫn xuất crown ether mới có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư*, Luận án tiến sĩ Hóa học, Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội.
3. Nguyễn Thị Thanh Phương (2019), *Nghiên cứu tổng hợp và hoạt tính sinh học của một số dẫn xuất piridinoazacrown ether*, Luận án tiến sĩ Hóa học, Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội.
4. Phạm Minh Quân, Lê Thị Thùy Hương, Trần Quốc Toàn, Phạm Thị Hồng Minh and Phạm Quốc Long (2020), *Phương pháp sàng lọc ảo trong nghiên cứu phát triển thuốc*, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội.

Tài liệu tiếng Anh

5. Abdelshaheed Mennatallah Mahmoud, Iten Mamdouh Fawzy, Hussein Ibrahim El-Subbagh and Khairia Mohamed Youssef (2021), "Piperidine nucleus in the field of drug discovery", *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 7, pp. 1-11.
6. Abou-Zied Hesham A, Bahaa GM Youssif, Mamdouh FA Mohamed, Alaa M Hayallah and Mohamed Abdel-Aziz (2019), "EGFR inhibitors and apoptotic inducers: Design, synthesis, anticancer activity and docking studies of novel xanthine derivatives carrying chalcone moiety as hybrid molecules", *Bioorganic chemistry* Vol. 89, pp. 102997.
7. Alexander Domling and Ivar Ugi (2000), "Multicomponent Reactions with Isocyanides", *Angewandte Chemie International Edition* Vol. 39, pp. 3168-3210.

8. Alimi A.A and A.O.T Ashafa (2017), "An in vitro evaluation of the antioxidant and antidiabetic potential of Sutherlandia montana E. Phillips & RA Dyer leaf extracts", *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* Vol. 7 (9), pp. 765-772.
9. Aridoss G, S Balasubramanian, P Parthiban and S Kabilan (2007), "Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of some N-morpholinoacetyl-2, 6-diarylpiperidin-4-ones", *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 42 (6), pp. 851-860.
10. Baillie A. J., Coombs G. H., Dolan T. F. and Lauriet J. (1986), "Non-ionic surfactant vesicles, niosomes, as a delivery system for the anti-leishmanial drug, sodium stibogluconate", *Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 38 (7), pp. 502-505.
11. Barros Ana IRNA, Artur MS Silva, Ibon Alkorta and José J. Elguero (2004), "Synthesis, experimental and theoretical NMR study of 2'-hydroxychalcones bearing a nitro substituent on their B ring", *Tetrahedron Letters* Vol. 60 (31), pp. 6513-6521.
12. Bhatia Astha, Balbir Singh, Rohit Arora and Saroj Arora (2019), "In vitro evaluation of the α -glucosidase inhibitory potential of methanolic extracts of traditionally used antidiabetic plants", *BMC Complementary and Alternative Medicine* Vol. 19, pp. 1-9.
13. Blazej Galinski, Elzbieta Luboch, Jaroslaw Chojnacki and Ewa Wagner-Wysiecka (2021), "Novel Diazocrowns with Pyrrole Residue as Lead(II)Colorimetric Probes", *Materials (Basel)* Vol. 14 (23).
14. Blume-Jensen Peter and Tony Hunter (2001), "Oncogenic kinase signalling", *Nature* Vol. 411 (6835), pp. 355-365.
15. Bradshaw J. S., J. Y. Hui, Y. Chan, B. L. Haymore, R. M. Izatt and J. J. Christensen (2009), "Macrocyclic polyether sulfide syntheses: The preparation of thia-crown-5, 6 and 7 compounds", *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vol. 11 (1), pp. 45-49.
16. Bradshaw J.S., Krakowiak K.E. and Izatt R.M. (2009), *Aza-Crown Macrocycles, The Chemistry of Heterocyclic Compounds* Vol. 51, John Wiley & Sons.

17. Cohen Martin H., John R. Johnson, Yeh-Fong Chen, Rajeshwari Sridhara and Richard Pazdur (2005), "FDA Drug Approval Summary: Erlotinib (Tarceva®) Tablets", *The Oncologist* Vol. 10 (7), pp. 461-466.
18. Dao Thi Nhung, Do Thi Ly, Do Thao Thuyen, Truong Hong Hieu, Do Dam Thang, Nguyen Duc Anh and Le Tuan Anh (2019), "Synthesis of new podands served as starting materials for the preparation of azacrown ethers", *Vietnam Journal of Chemistry* Vol. 5 (4e3,4), pp. 379-383.
19. Darwish I. A. and Uchegbu I. F. (1997), "The evaluation of crown ether based niosomes as cation containing and cation sensitive drug delivery systems", *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 159, pp. 207-213.
20. David B. Smithrud, Xiaoyang Wang, Pheruza Tarapore and Shuk-mei Ho (2013), "Crown Ether Host-Rotaxanes as Cytotoxic Agents", *ACS Medicinal Chemistry Letters* Vol. 4 (1), pp. 27-31.
21. Donald J. Cram, Lehn Jean-Marie and Charles J. Pedersen (1987), The Discovery of Crown Ethers, *Nobel lecture*, Vol. 1.
22. Erika Samu, Péter Huszthy, György Horváth, Áron Szöllosy and András Neszmélyi (1999), "Enantiomerically pure chiral pyridino-crown ethers; synthesis and enantioselectivity toward the enantiomers of α -(1-naphthyl)ethylammonium perchlorate", *Tetrahedron: Asymmetry* Vol. 10, pp. 3615-3636.
23. Gokel G.W. and Korzeniowski S.H. (2012), *Macrocyclic polyether syntheses*, Vol. 13, Springer Science & Business Media.
24. Hanna Radecka, Jerzy Radeck and Wim Dehaen (1999), "Application of Thiacrown Ethers as Ligands for Lead-Selective Electrodes", *Analytical Sciences* Vol. 15, pp. 1109-1114.
25. Huang Qing, Youyi Wang, Huaimo Wu, Man Yuan, Changwu Zheng and Hongxi Xu (2021), "Xanthone glucosides: Isolation, bioactivity and synthesis", *Molecules* Vol. 26 (18), pp. 5575.

26. Uchegbu Ijeoma F. and Alexander T. Florence (1995), "Non-ionic surfactant vesicles (niosomes); Physical and pharmaceutical chemistry", *Advances in Colloid and Interface Science* Vol. 58 (1), pp. 1-55.
27. Ishiyama M., Tominaga H., Shiga M., Sasamoto K., Okhura Y. and Ueno K.A. (1996), "Combined assay of cell viability and in vitro cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet", *Biological & Pharmaceutical Bulletin* Vol. 19 (11), pp. 1518-1520.
28. Ivar Ugi, Alexander Domling and Werner Horl (1994), "Multicomponent reactions in organic chemistry", *Endeavour* Vol. 55 (2), pp. 775-781.
29. Janet A. Gaboury and Fu Chen (1998), *Thiacrown ether compound*, Patent United States, 549/1; 528/424,
30. Fang Jia-You, Chi-Tzong Hong, Wen-Ta Chiu and Ying-Yue Wang (2001), "Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin", *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 219 (1-2), pp. 61-72.
31. Jitender Verma, Vijay M. Khedkar and Evans C. Coutinho (2010), "3D-QSAR in drug design--a review", *Current Topics in Medicinal Chemistry* Vol. 10 (1), pp. 95-115.
32. Keiji Yamashita, Kyouzou Kurita, Kazumine Ohara, Kazutoshi Tamura, Mamoru Nango and Kazuichi Tsuda (1996), "Syntheses of thiacycrown ethers polymers and their application for heavy metal ion adsorbents", *Reactive & Functional Polymers* Vol. 31 (1), pp. 47-55.
33. Keith Monserrat, Michael Gratzel and Pierro Tundo (1990), "Light-induced charge injection in functional crown ether vesicles", *Journal of the American Chemical Society* Vol. 102, pp. 5521-5529.
34. Kerru Nagaraju, Ashona Singh-Pillay, Paul Awolade and Parvesh Singh (2018), "Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review", *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 152, pp. 436-488.

35. Khalyfeh K. Al, Akef T. Afaneh, Ali Marashded, Mansour H. Almatarneh, Ghassab M. Al-Mazaideh and Shehadeh Mizyed (2020), "Thiacrown Ethers Engaged C(60) through Charge Transfer: Experimental and Theoretical Study", *ACS Omega* Vol. 5 (39), pp. 25049-25058.
36. Krovat E.M, T Steindl and T Langer (2005), "Recent advances in docking and scoring", *Current Computer-Aided Drug Design* Vol. 1 (1), pp. 93-102.
37. Le T. Anh, H. Tung To, Hong Hieu Truong, T. Thanh Van Tran and Anatoly Thymophievich Soldatenkov (2015), "Study on synthesis under microwave irradiation and cytotoxicity", *Journal of Science and Technology* Vol. 53 (5).
38. Le T. Anh, Tran T. T. Van, Truong H. Hieu, Nguyen M. Linh, Luong M. Duc, Do T. Thuyen, Nguyen T. Dat, Dao T. Nhung, Le T. Dat, Anatoly T. Soldatenkovb and Victor N. Khrustale (2019), "Synthesis and cytotoxicity of novel γ -piperidone-containing dibenzo-1, 7-diaza-14-crown-4 ethers", *Mendeleev Communications* Vol. 29 (4), pp. 375-377.
39. Lei Min, Ma Lei and Hu Lihong (2011), "Thiamine Hydrochloride–Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Derivatives Under Solvent-Free Conditions", *Synthetic Communications* Vol. 41 (13), pp. 1969-1976.
40. Lemmon M.A and Schlessinger J. (2000), "Cell signaling by receptor tyrosine kinases", *Cell* Vol. 103 (2), pp. 211-225.
41. Levov A.N., Tuan Le Anh, A.I. Komarova, V.M. Strokina, A.T. Soldatenkov and V.N. Khrustalev (2008), "Synthesis and molecular structure of bis (areno) piperidinoaza-14 (17)-crowns-4 (5)", *Russian journal of organic chemistry* Vol. 44, pp. 456-461.
42. Levov A.N., A.I. Komarov, A.T. Soldatenkov, G.V. Avramenko, S.A. Soldatova and V.N. Khrustalev (2008), "Synthesis and molecular structure of bis (benzo) aza-14-crown-4 ethers with 7-azabicyclo [3.3.1] nonane and homologous fragments", *Russian Journal of Organic Chemistry* Vol. 44, pp. 1665-1670.

43. Likhitwitayawuid Kittisak, Cindy K Angerhofer, Geoffrey A Cordell, John M Pezzuto and Nijisiri Ruangrunsi (1993), "Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinolme alkaloids from *Stephania erecta*", *Journal of Natural Products* Vol. 56 (1), pp. 30-38.
44. Lina Dong, Xiaoyang Qu, Yuan Zhao and Binju Wang (2021), "Prediction of binding free energy of protein–ligand complexes with a hybrid molecular mechanics/generalized born surface area and machine learning method", *ACS Omega* Vol. 6 (48), pp. 32938-32947.
45. Lionta Evanthia, George Spyrou, Demetrios K Vassilatis and Zoe Cournia (2014), "Structure-based virtual screening for drug discovery: principles, applications and recent advances", *Current Topics in Medicinal Chemistry* Vol. 14 (16), pp. 1923-1938.
46. Ljiljana V. Minevski and Janet A. Gaboury (1999), *Thiacrown ether compound corrosion inhibitors for alkanolamine units*, Office European Patent, US.
47. Loncin M. F., Desreux J. F. and Merciny E. (1986), "Coordination of lanthanides by two polyamino polycarboxylic macrocycles; formation of highly stable lanthanide complexes", *Inorganic Chemistry* Vol. 25 (15), pp. 2646–2648.
48. Lourdes E. Echegoyen, Jeanette C. Hernandez, Angel E. Kaifer, George W. Gokel and Luis Echegoyen (1988), "Aggregation of steroidal lariat ethers; the first example of nonionic liposomes (niosomes) formed from neutral crown ether compounds", *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* (12), pp. 836-837.
49. Manosroi A., Wongtrakul P., Manosroi J., Sakai H., Sungawara F., Yuasa M. and Abe M. (2003), "Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactants mixed with cholesterol", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Vol. 30 (1-2), pp. 129-138.
50. Maria Manconi, Donatella Valenti, Chiara Sinico, Francesco Lai, Giuseppe Loy and Anna M. Fadda (2003), "Niosomes as carriers for tretinoin. II. Influence of vesicular

- incorporation on tretinoin photostability", *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 260 (2), pp. 261-272.
51. Marica Nikac, Margaret A. Brimblea and Robyn L. Crumbie (2007), "Synthesis of Thiacrown and Azacrown Ethers based on the spiroacetal framework", *Tetrahedron* Vol. 63, pp. 5220-5226.
52. Masao Tomoi, Osamu Abe, Nobutaka Takasu and Hiroshi Kakiuchi (1983), "Syntheses and chelating properties of polymer-supported macrocyclic polythioethers", *Macromolecular Chemistry and Physics* Vol. 184 (12), pp. 2341.
53. Muhammad Ashram, Ghassab M. Al-Mazaideh, Wael Al-Zereini, Ahmed Al-Mustafa and Shehadeh Mizyed (2019), "Synthesis, complexation and biological effects studies of new thiacycrown ethers derived quinoline: part I", *Journal of Sulfur Chemistry* Vol. 40 (3), pp. 277-288.
54. Nasab Rezvan Rezaee, Mahboubeh Mansourian, Farshid Hassanzadeh and Mohsen Shahlaei (2018), "Exploring the interaction between epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and some of the synthesized inhibitors using combination of in-silico and in-vitro cytotoxicity methods", *Research in Pharmaceutical Sciences* Vol. 13 (6), pp. 509-522.
55. Nguyen M. Linh, Truong H. Hieu, Victor N Khrustalev, Truong T Sang, Nguyen T Dat, Tran T.T Van, Mai T Son, Tran T Van and Le T Anh (2020), "Synthesis and biological evaluation of novel phane-structured diazacrowns containing γ -piperidone and pyridine rings", *Mendeleev Communications* Vol. 30 (6), pp. 753-755.
56. Ochrymowycz L.A, Mak C.P. and Michna J.D. (1974), "Synthesis of macrocyclic polythiaethers", *The Journal of Organic Chemistry* Vol. 39 (14), pp. 2079-2084.
57. Özlem Sultan Aslantürk (2018), "In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages", *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*, IntechOpen, London, UK, pp. 122.

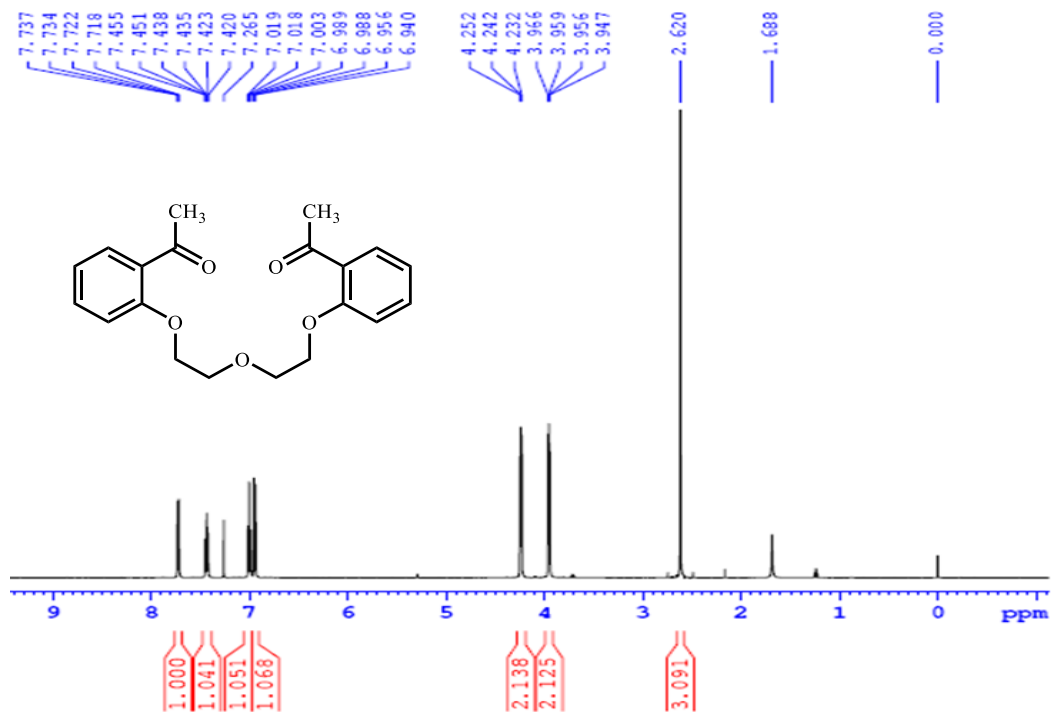
58. Pagadala N. S., K. Syed and J. Tuszynski (2017), "Software for molecular docking: a review", *Biophysical Reviews* Vol. 9 (2), pp. 91-102.
59. Paul M. K. and A. K. Mukhopadhyay (2004), "Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer", *International Journal of Medical Sciences* Vol. 1 (2), pp. 101-115.
60. Pedersen Charles J. (1967), "Cyclic polyethers and their complexes with metal salts", *Journal of the American Chemical Society* Vol. 89 (10), pp. 2495-2496.
61. Pedro H. M. Torres, Ana C. R. Sodero, Paula Jofily and Floriano P. Silva-Jr (2019), "Key topics in molecular docking for drug design", *International journal of molecular sciences* Vol. 20 (18), pp. 4574.
62. Peter W.J. Morrison, Natalia N Porfiryeva, Sukhmanpreet Chahal, Ilgiz A. Salakhov, Charlene Lacourt, Irina I. Semina, Rouslan I. Moustafine and Vitaliy V. Khutoryanskiy (2017), "Crown Ethers: Novel Permeability Enhancers for Ocular Drug Delivery?", *Molecular Pharmaceutics* Vol. 14 (10), pp. 3528-3538.
63. Raquel P. Herrera and Eugenia Marques-Lopez (2015), *Concepts and Applications for Design and Synthesis, Multicomponent Reaction*, John Wiley & Sons, New Jersey, pp. 472-482.
64. Roth B.D. (2002), "The discovery and development of atorvastatin, a potent novel hypolipidemic agent", *Progress in Medicinal Chemistry* Vol. 40, pp. 1-22.
65. Ruozi B., Forni F., Battini R. and Vandelli M.A. (2003), "Cationic liposomes for gene transfection", *Journal of Drug Targeting* Vol. 11 (7), pp. 407-414.
66. Selvendiran Karuppaiyah, Liyue Tong, Anna Bratasz, M Lakshmi Kuppusamy, Shabnam Ahmed, Yazhini Ravi, Nancy J Trigg, Brian K Rivera, Tamás Kálai and Kálmán Hideg (2010), "Anticancer efficacy of a difluorodiarylidanyl piperidone (HO-3867) in human ovarian cancer cells and tumor xenografts", *Molecular cancer therapeutics* Vol. 9 (5), pp. 1169-1179.
67. Sharma G.V.M., Laxmi Reddy K., Sree Lakshmi P. and Palakodety Radha Krishna (2006), "'In situ' Generated 'HCl' - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch

- Reaction at Room Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates", *Synthesis* Vol. 1, pp. 55-58.
68. Sheng-Tung Huang, Hsien-Shou Kuo, Chiao-Long Hsiao and Yuh-Ling Lin (2002), "Efficient Synthesis of 'Redox-Switched' Naphthoquinone Thiol-Crown Ethers and Their Biological Activity Evaluation", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* Vol. 10 (6), pp. 1947-1952.
69. Sian L. Shuel (2022), "Targeted cancer therapies", *Canadian Family Physician* Vol. 68 (7), pp. 515-518.
70. Skehan P., R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. T. Warren, H. Bokesch, S. Kenney and M. R. Boyd (1990), "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening", *J Natl Cancer Inst* Vol. 82 (13), pp. 1107-1112.
71. Sliwka L., Wiktorska K., Suchocki P., Milczarek M., Mielczarek M., Lubelska K., Cierpial T., Lyzwa P., Kielbasinski P., Jaromin A., Flis A. and Chilmonczyk Z. (2016), "The Comparison of MTT and CVS Assays for the Assessment of Anticancer Agent Interactions", *PLoS One* Vol. 11 (5), pp. 1-17.
72. Song C. M., S. J. Lim and J. C. Tong (2009), "Recent advances in computer-aided drug design", *Briefings in Bioinformatics* Vol. 10 (5), pp. 579-591.
73. Stamos Jennifer, Mark X Sliwkowski and Charles Eigenbrot (2002), "Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor", *Journal of biological chemistry* Vol. 277 (48), pp. 46265-46272.
74. Stephen R. Cooper (1992), *Crown compounds: Toward Future Applications*, VCH, Weinheim.
75. Tobias Schneider, Nico Brüssow, Alev Yuvanc and Nediljko Budisa (2020), "Synthesis of New Aza- and Thia-Crown Ether Based Amino Acids", *Chemistry Select Communications* Vol. 5 (9), pp. 2854-2857.

76. Toke L., Bitter I., Ágai B., Hell Z., Bako P. and Fenichel L. (1987), "Synthesis and Application of Crown Ether", *Synthesis of Crown Ether*, Periodica Polytechnica Chemical Engineering, Budapest pp. 121-129.
77. Truong H.H, Le T.A, Soldatenkov A.T., Nguyen Van Tuyen and Khrustalev V.N. (2016), "Crystal structure of (1RS, 21SR, 22RS, 24SR)-28-oxo-24-propyl-8, 11, 14-trioxa-24, 27-diazapentacyclo [19.5.1.1^{22,26}.0^{2,7}.0^{15,20}] octacos-2, 4, 6, 15 (20), 16, 18-hexaene acetic acid monosolvate", *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications* Vol. 72 (6), pp. 829-832.
78. Truong Hong Hieu, A. T. Soldatenkov, Le Tuan Anh, To Hai Tung and S. A. Soldatova (2011), "Domino synthesis of the first representative of dibenzo(perhydropirimidino)aza-14-crown-4-ethers series", *Chemistry of Heterocyclic Compounds* Vol. 47 (10), pp. 1583 – 1585.
79. Tuch Arounarith and Stefan Walle (2002), "Multicomponent reactions", *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials*, Wiley-VCH, pp. 685-705.
80. Ulewicz M., Sadowska K. and Biernat J.F. (2007), "Selective Transport of Pd(II) across Polymer Inclusion Membrane Using Imidazole Azocrown ethers as Carriers", *Physicochemical Problems of Mineral Processing* Vol. 41, pp. 133-143.
81. Ushakov E.N., Alfimov M.V. and Gromov S.P. (2008), "Optical molecular sensors and photoresponsive receptors based on crown ethers", *Nanotechnologies in Russia* Vol. 3 (1), pp. 35-57.
82. Vanden Eynde J.J. and Mayence A. (2003), "Synthesis and aromatization of Hantzsch 1, 4-dihydropyridines under microwave irradiation. An overview", *Molecules* Vol. 8 (4), pp. 381-391.
83. Venil N. Sumantran (2011), "Cellular Chemosensitivity Assays: An Overview", *Cancer Cell Culture: Methods and Protocols, Second edition*, Vol. 731, Springer Science+Business Media, New York, pp. 219-245.
84. Vögtle F. and Weber E. (1984), *Host Guest Complex Chemistry III*, Topics in Current Chemistry Vol. 121, Springer Berlin, Heidelberg.

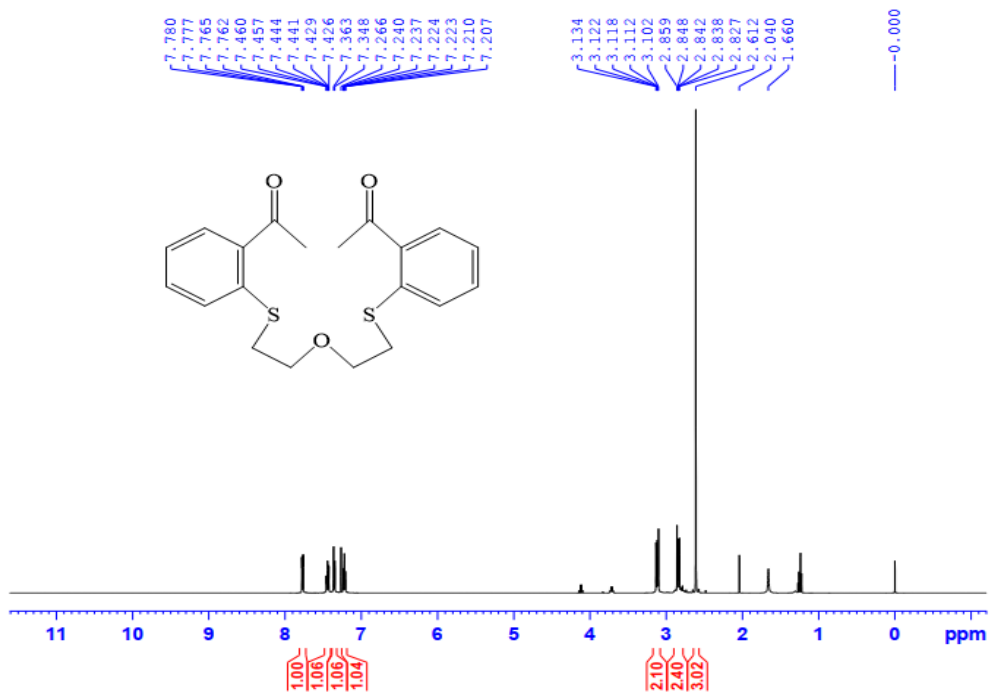
85. Wang H., J. Huang, X. Yu, S. Han, X. Yan, S. Sun and X. Zhu (2014), "Different efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors and prognosis in patients with subtypes of EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis", *J Cancer Res Clin Oncol* Vol. 140 (11), pp. 1901-1909.
86. Wenwu Qin, Mukulesh Baruah, Michel Sliwa, Mark Vander Auweraer and Wim M. De Borggraeve (2008), "Ratiometric, Fluorescent BODIPY Dye with Aza Crown Ether Functionality; Synthesis, Solvatochromism, and Metal Ion Complex Formation", *Journal of Physical Chemistry A* Vol. 112 (27), pp. 6105-6114.
87. Xiaoyang Wang, Jing Zhu and David B. Smithrud (2010), "Synthesis and investigation of host-[2]rotaxanes that bind metal cations", *The Journal of Organic Chemistry* Vol. 75 (10), pp. 3358-3370.
88. Yavorskaya N. P., Golubeva I. S., Kubasova I. Yu., Ovchinnikov A. V., Plekhanova N. G. and Glibin E. N. (2001), "Antitumor Properties of Actinocin-Based Crown Compounds", *Pharmaceutical Chemistry Journal* Vol. 35 (6), pp. 305-307.
89. Yongmei Hao, Fenglin Zhao, Na Li, Yanhong Yang and Ke'an Li (2002), "Studies on a high encapsulation of colchicine by a niosome system", *International Journal of Pharmaceutics* Vol. 244, pp. 73-80.
90. Zonouz Adeleh, Moshtaghi, Hosseini Sahar and Baradaran (2008), "Montmorillonite K10 Clay: An Efficient Catalyst for Hantzsch Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Derivatives", *Synthetic Communications* Vol. 38 (2), pp. 290-296.

I. PHỤ LỤC PHỔ

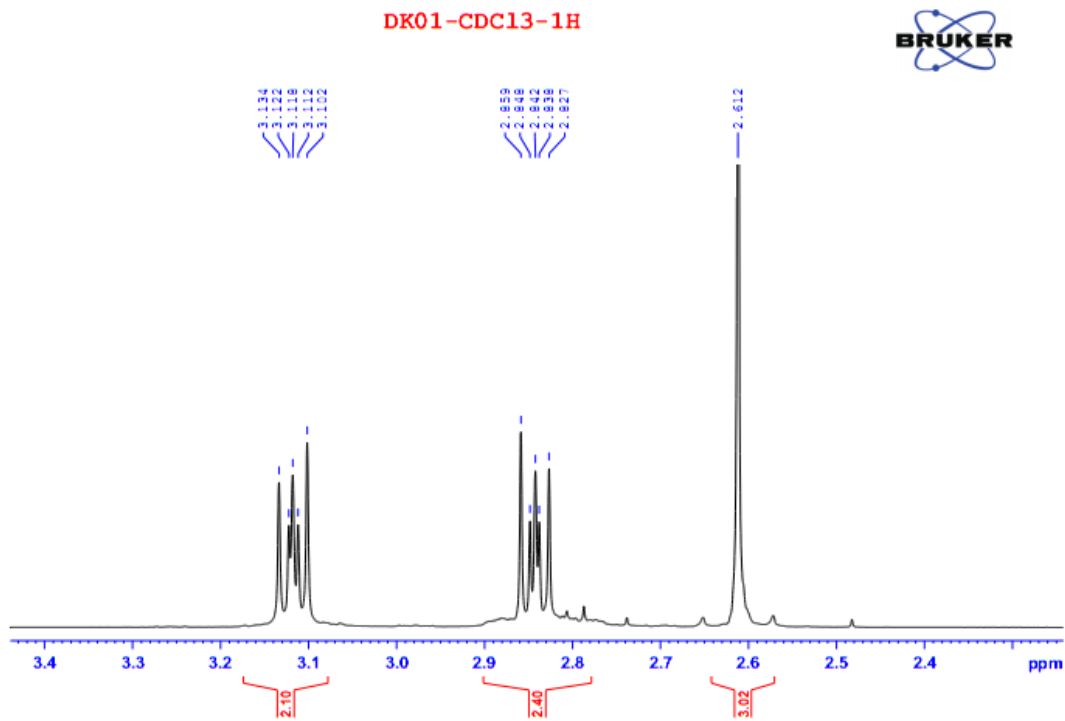
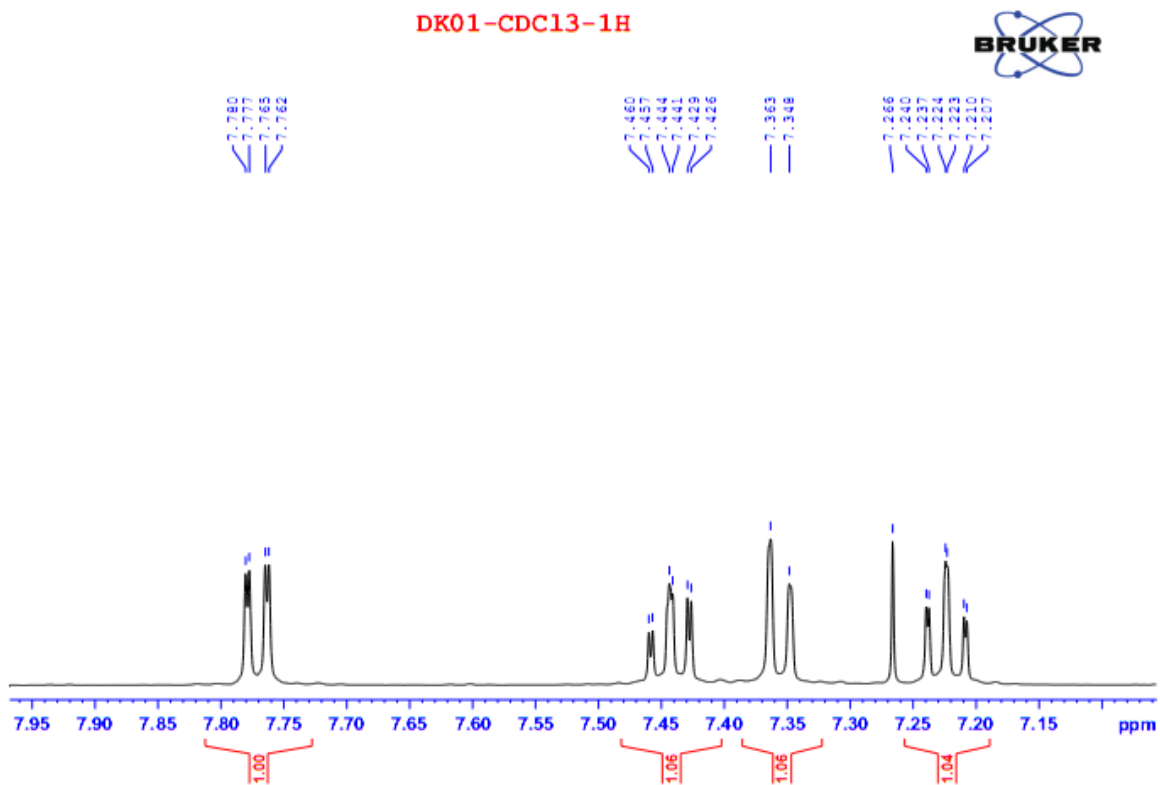


Phụ lục 1.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 3

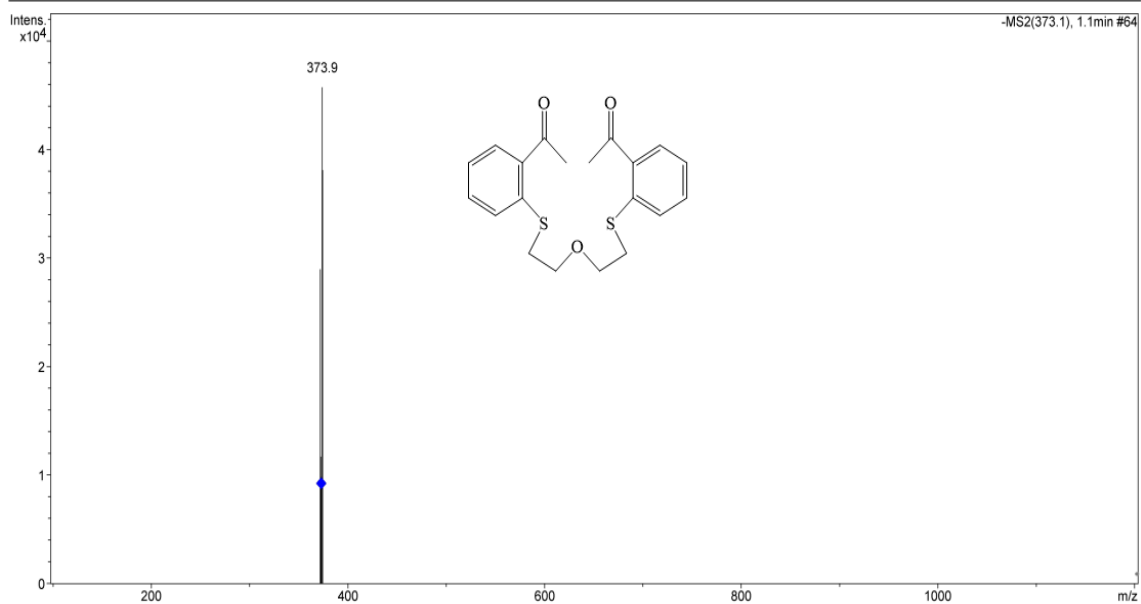
DK01-CDC13-1H



Phụ lục 1.2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 6



Analysis Info: Column Eclipse XDB-C18, 4.6 x150mm

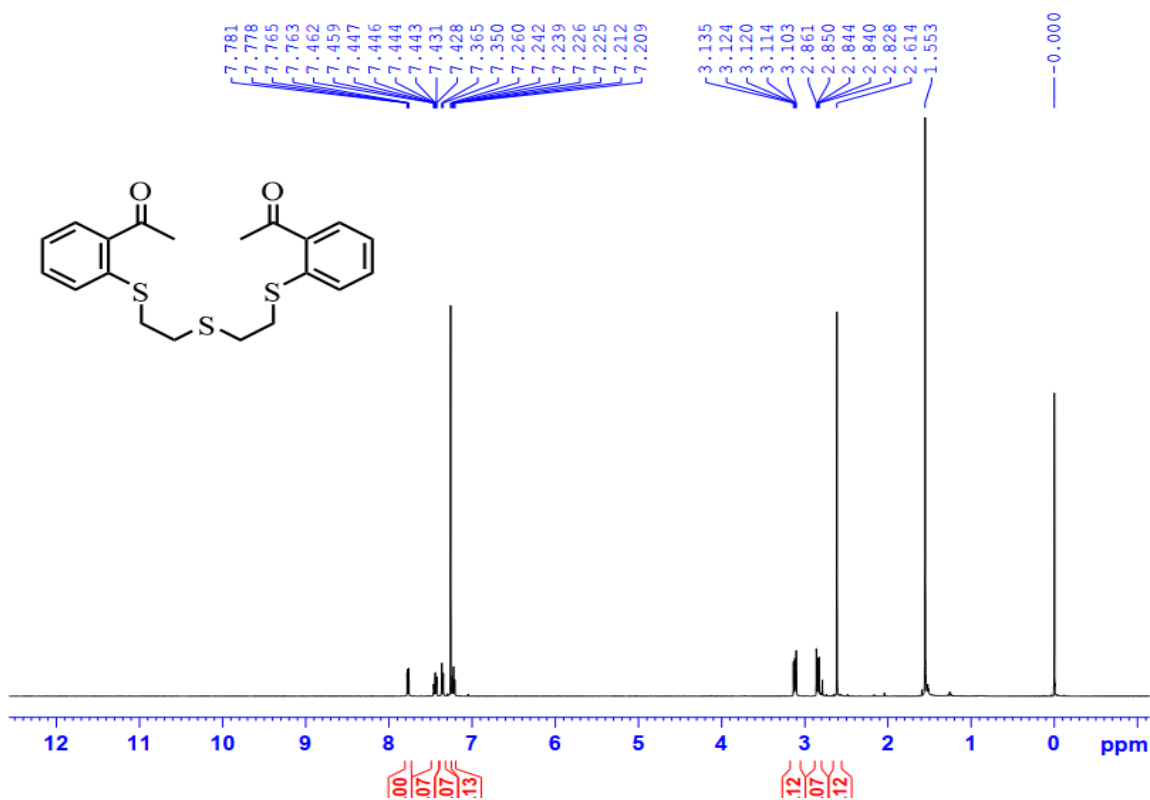


MSD Trap Report v 4 (A4-Opt2)

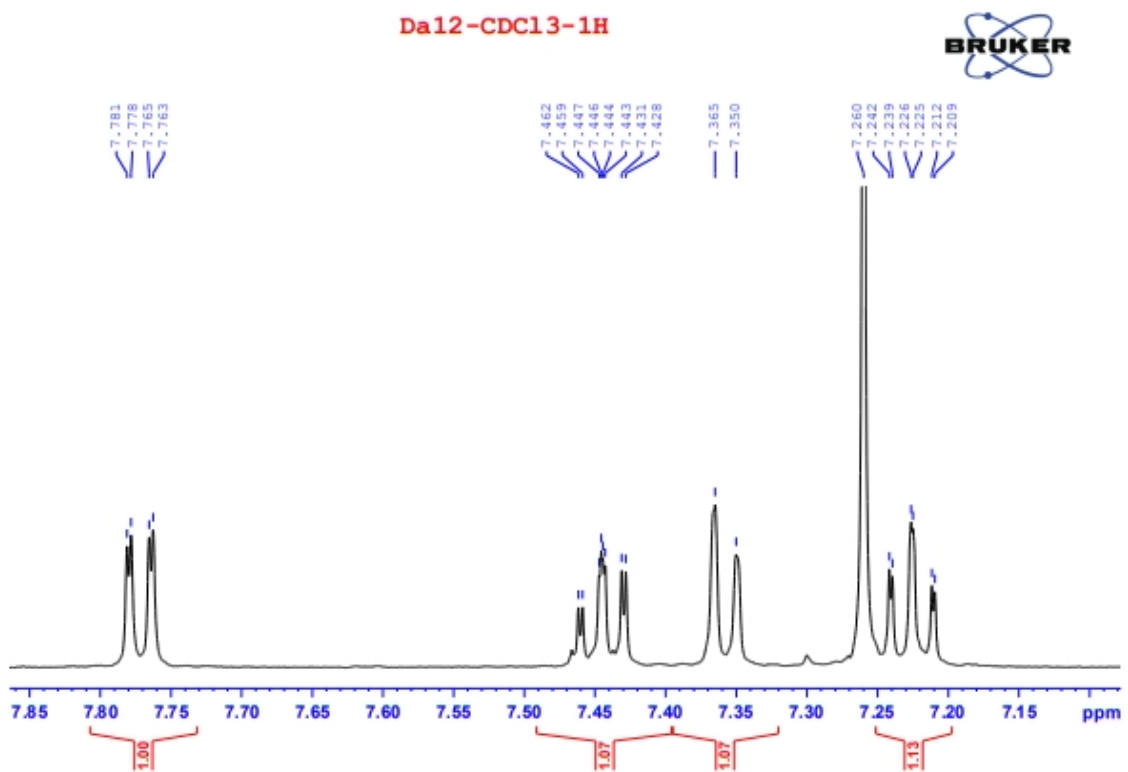
Page 1 of 1

Agilent Technologies

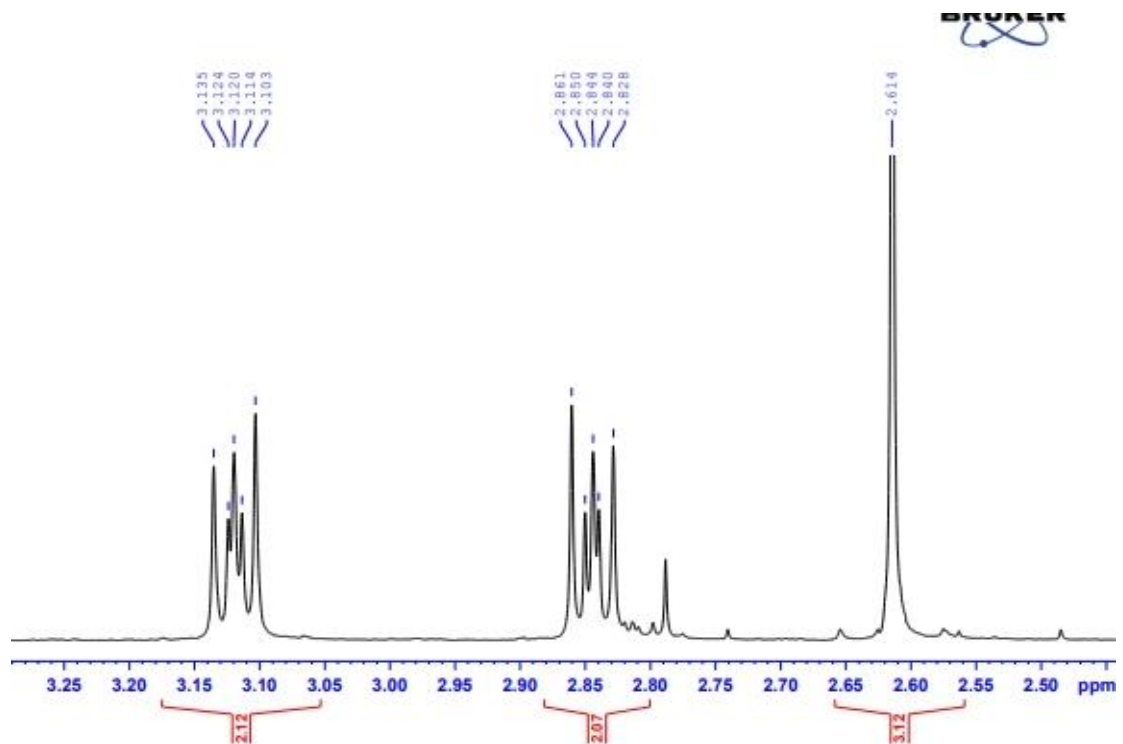
Phụ lục 1.5. Phổ MS của hợp chất 6



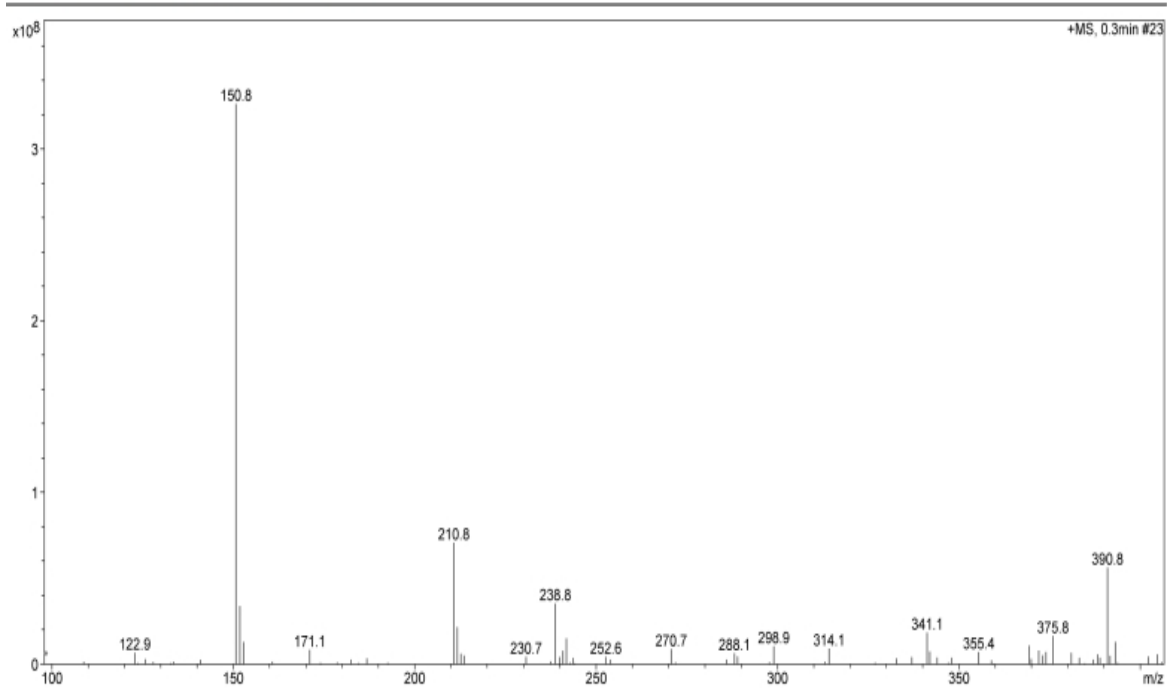
Phụ lục 1.6. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 8



Phụ lục 1.7. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8 phía vùng trường yếu



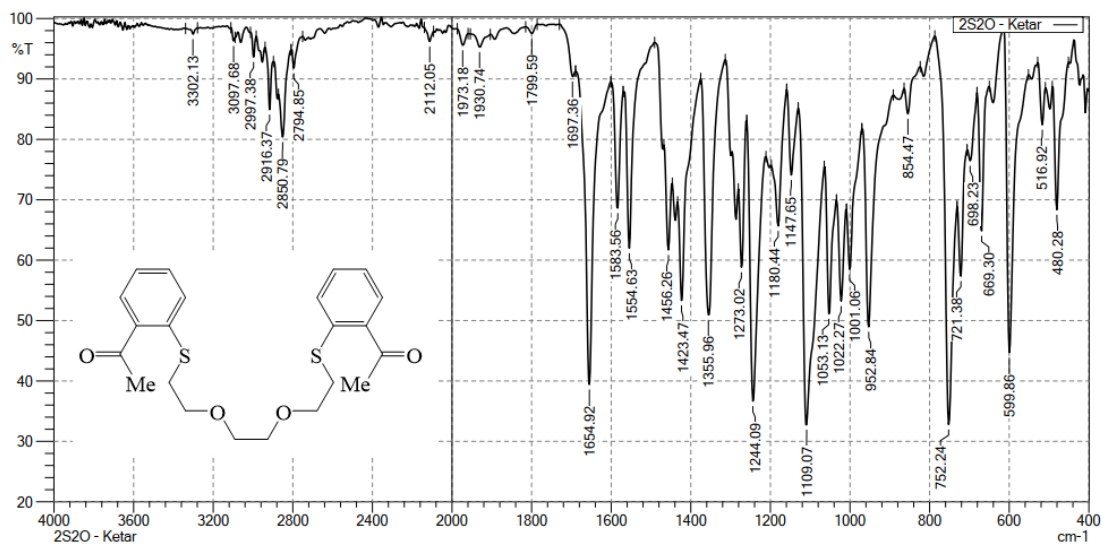
Phụ lục 1.8. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 8 phía vùng trường mạnh



Phụ lục 1.9. MS của hợp chất 8

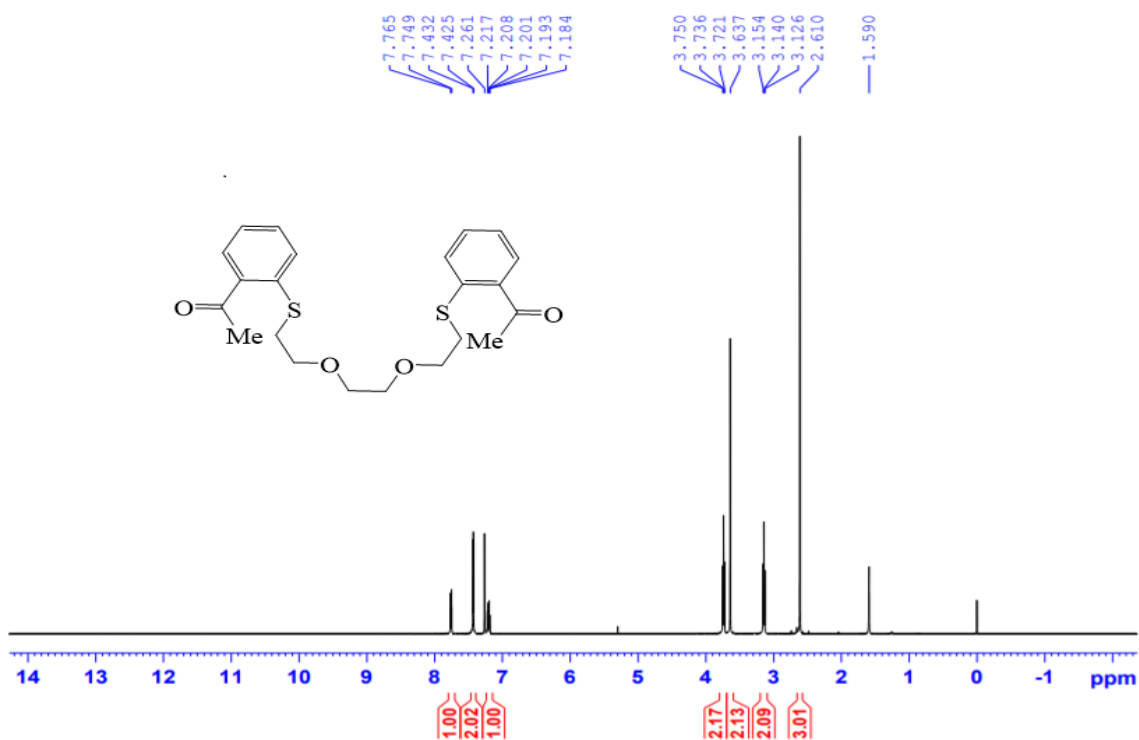
7/2/2020 10:41:21 AM
Instrument: FTIR Affinity - 1S

Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU



Comment:
File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co/C Van\Dat 2020\2S2O - Ketar1.ispd
No of Scans: 20
Intensity Mode: %Transmittance
Min: 400 cm⁻¹ Max: 4000 cm⁻¹
Resolution: 4 [cm⁻¹]
Atmosphere Correction: OFF

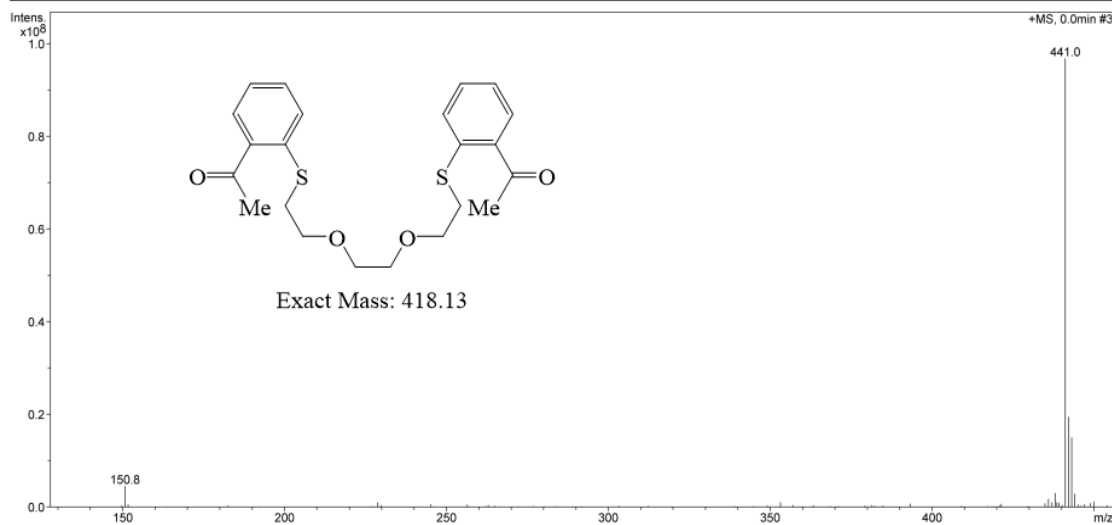
Phụ lục 1.10. Phổ IR hợp chất podand 10



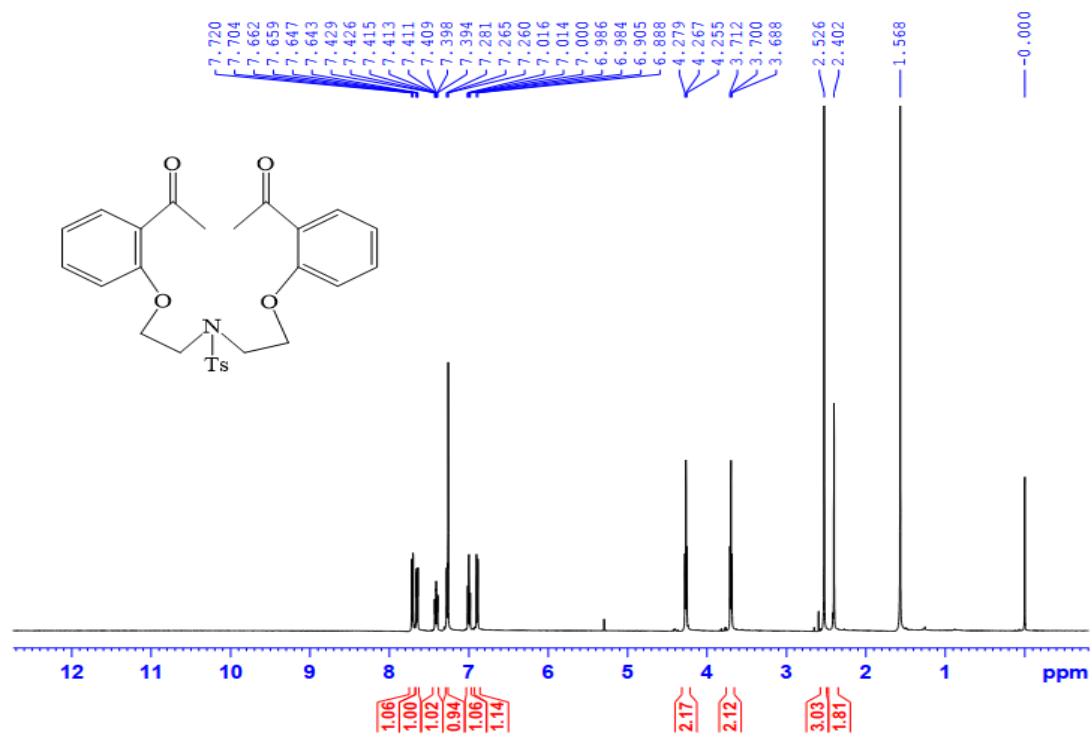
Phụ lục 1.11. Phụ Phổ ¹H-NMR của hợp chất 10

Display Report - Selected Window Selected Analysis

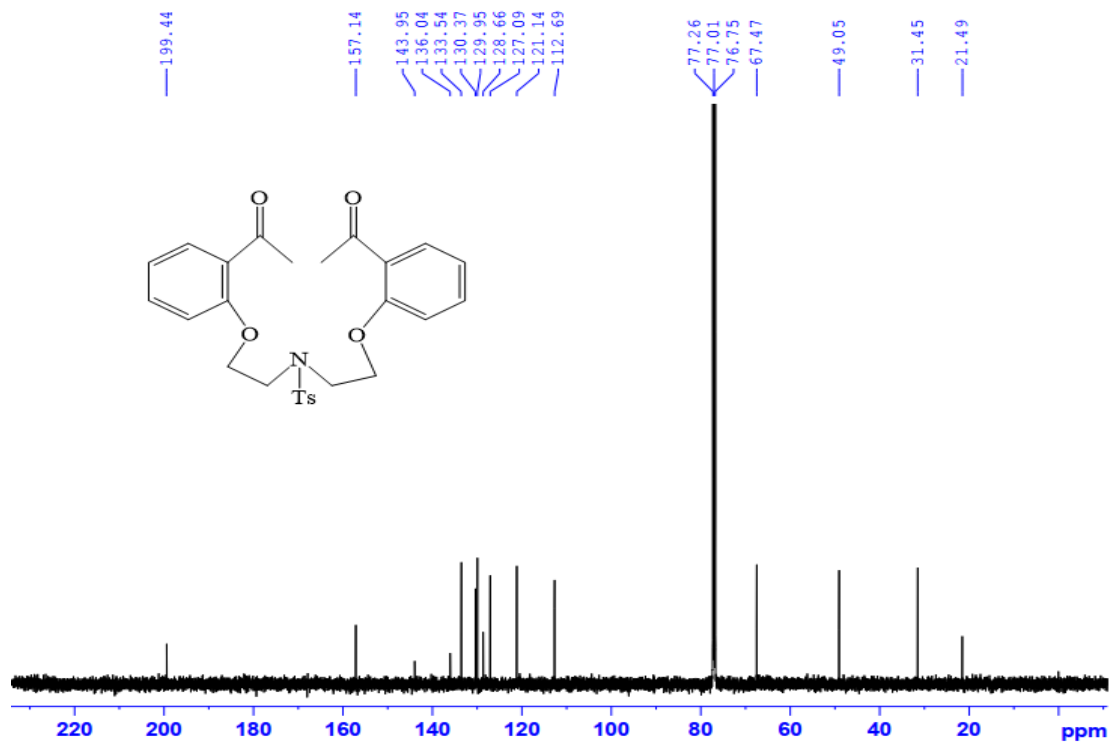
Analysis Name: 2520K.d	Instrument: LC-MSD-Trap-SL	Print Date: 7/24/2020 3:05:15 PM
Method: Quang_2021.m	Operator: 2195410AE0000514	Acq. Date: 7/24/2020 3:03:43 PM
Sample Name: 2520K		
Analysis Info: Column Eclipse XDB-C18, 4.6 x150mm ESI Ion source		



Phụ lục 1.12. Phổ MS của hợp chất 10

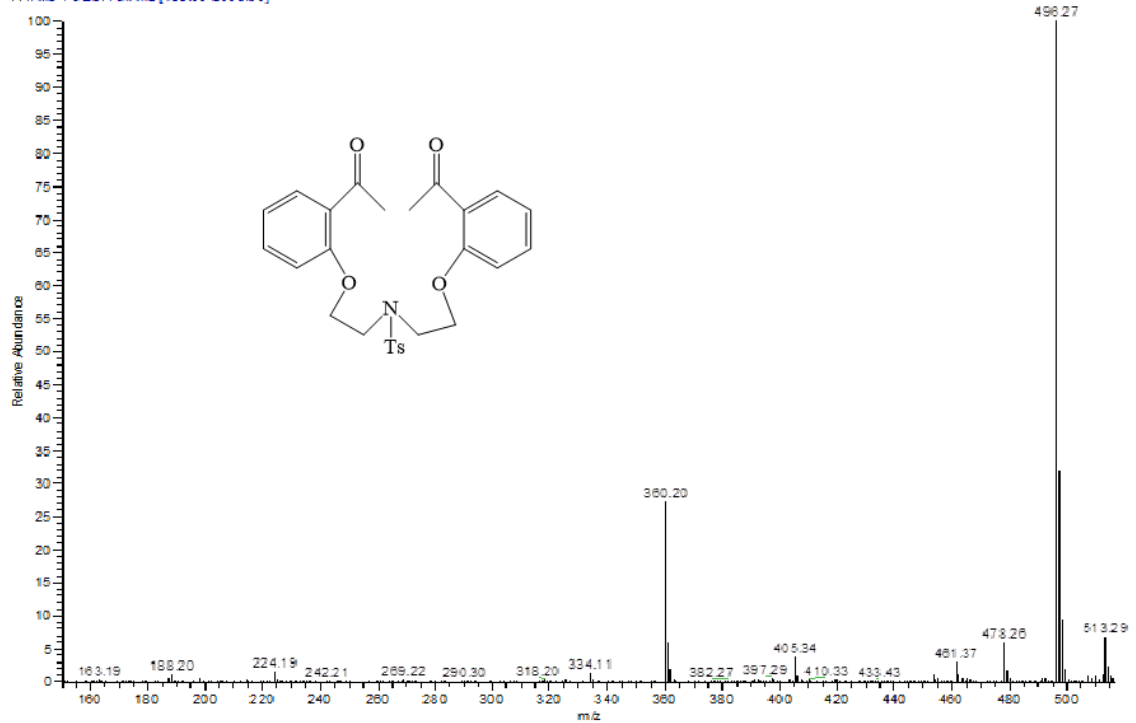


Phụ lục 1.13. Phổ ¹H – NMR của hợp chất 12

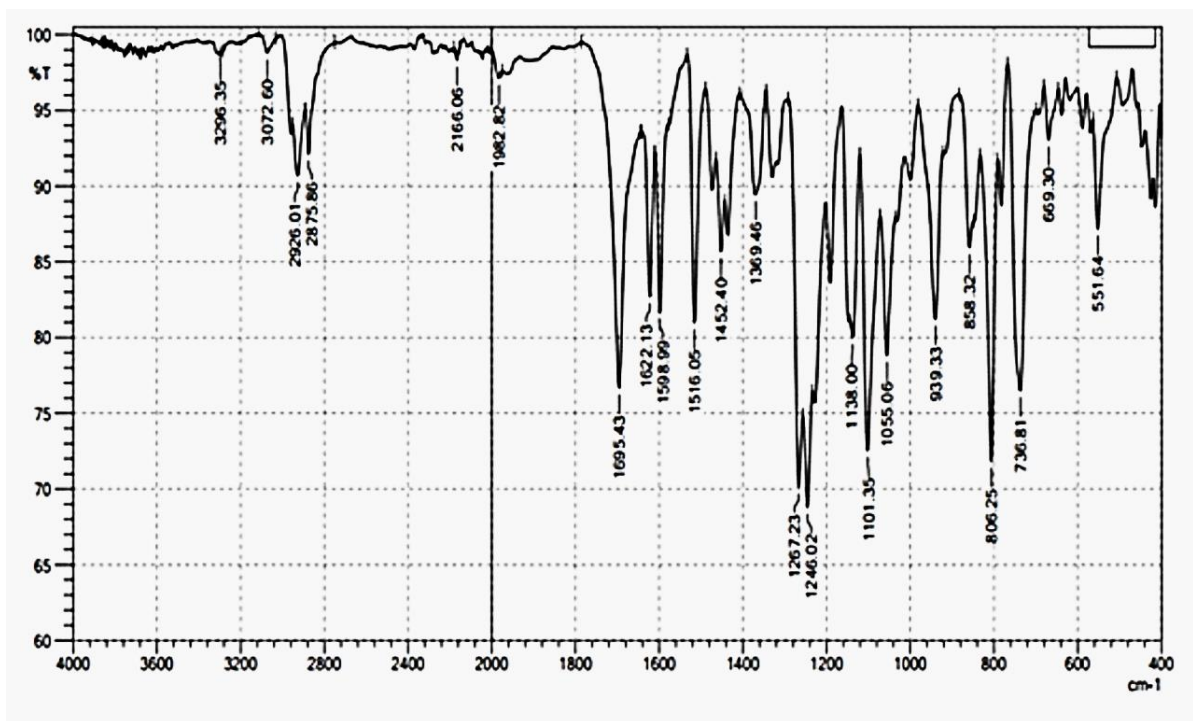


Phụ lục 1.14. Phổ ¹³C – NMR của hợp chất 12

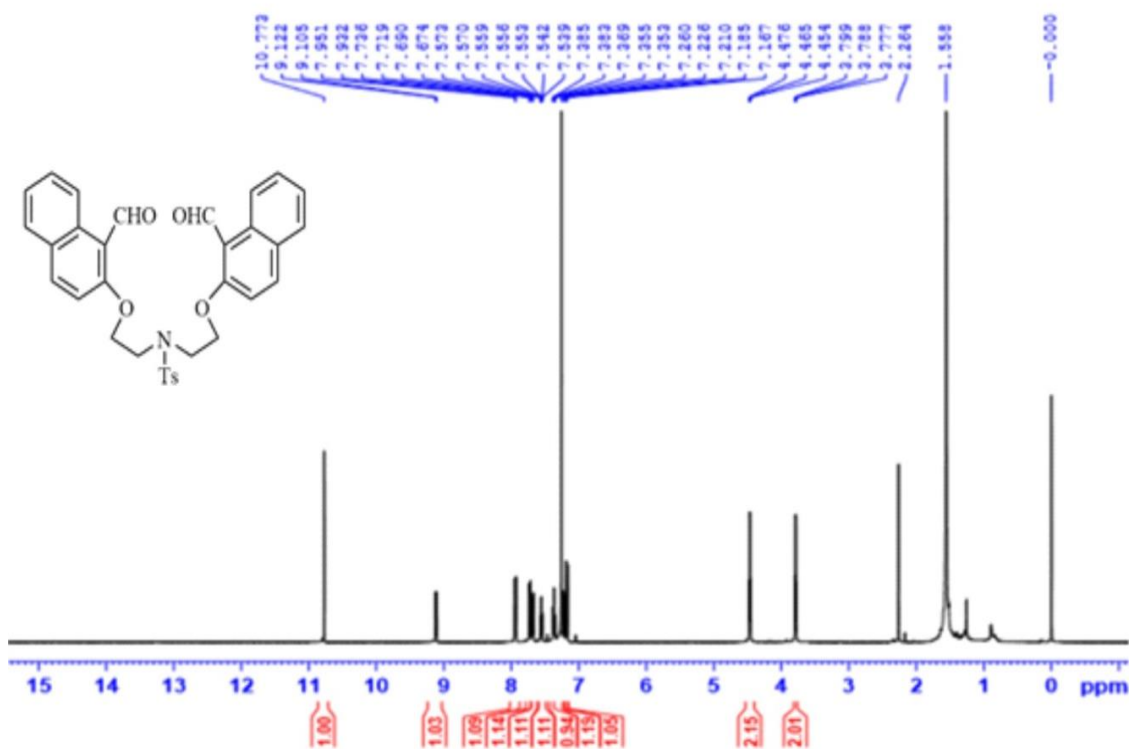
2K_180718155941#25 RT: 0.22 AV: 1 NL: 7.84E8
T: FTMS + c ESI Full ms [150.00-2000.00]



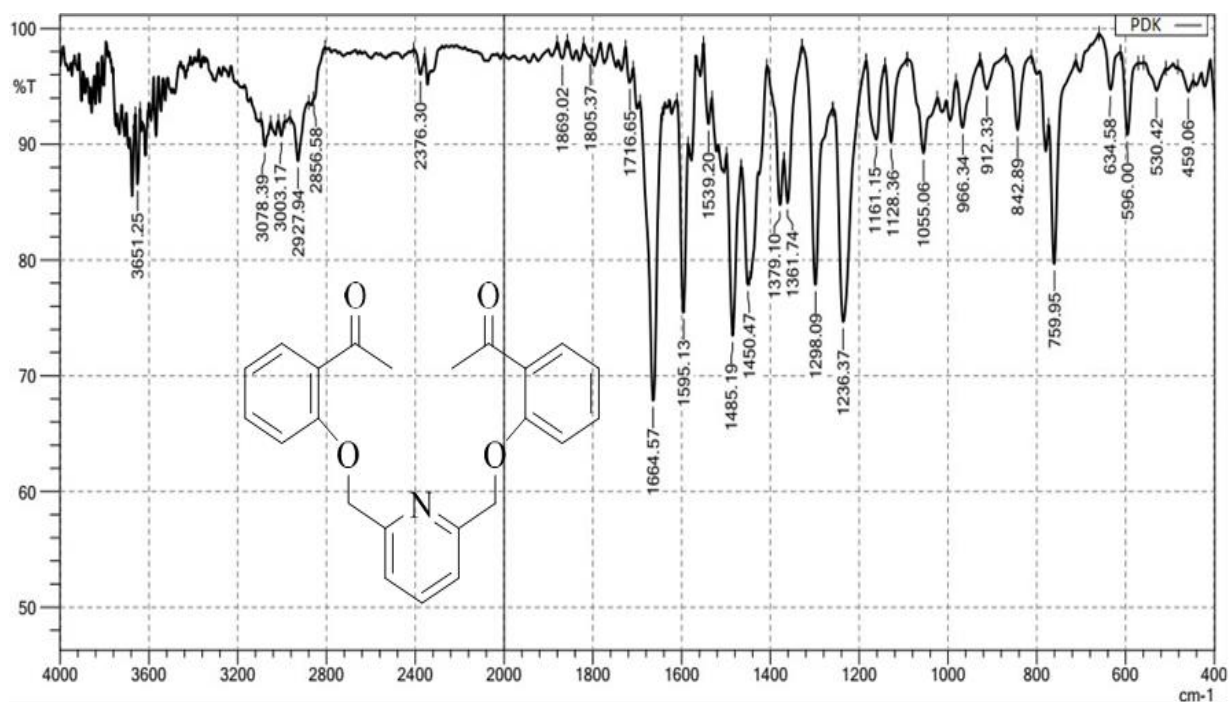
Phụ lục 1.15. Phổ MS của hợp chất 12



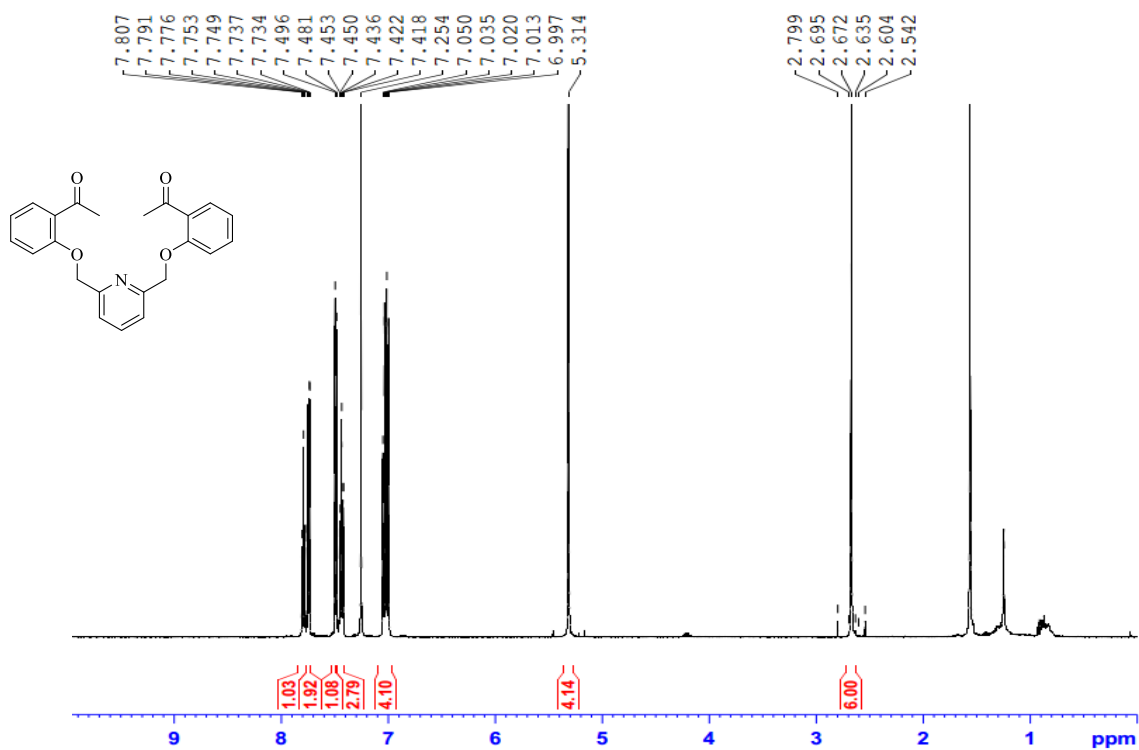
Phụ lục 1.16. Phổ IR hợp chất 14



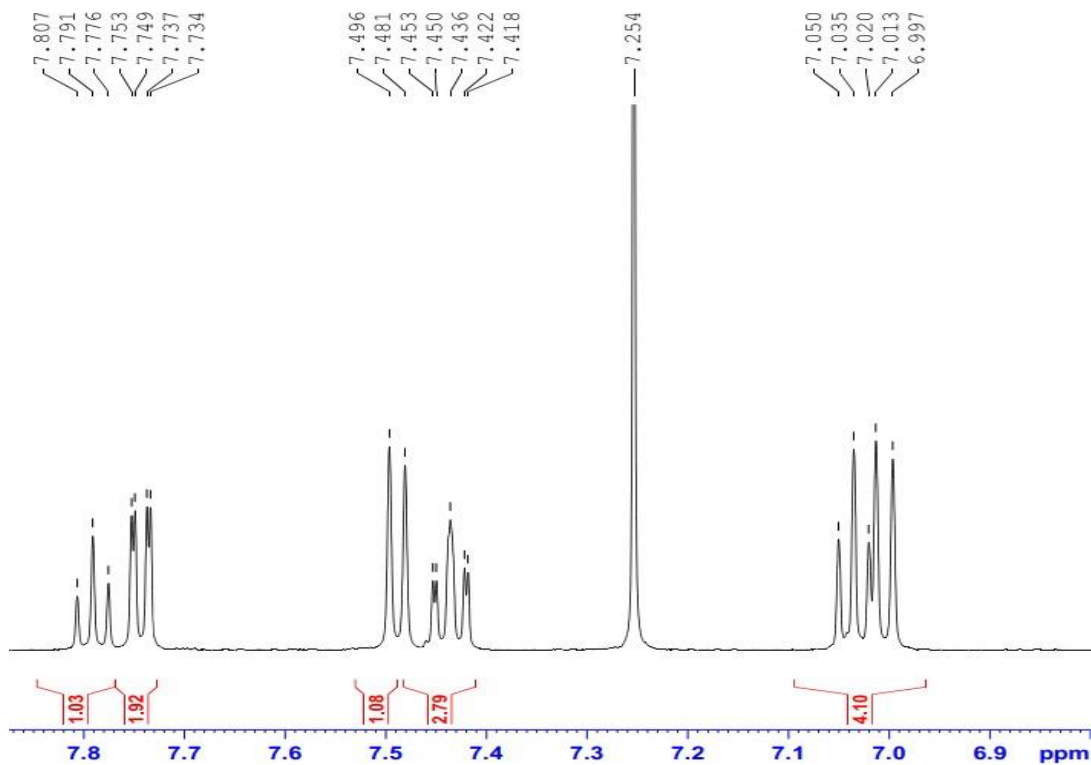
Phụ lục 1.17. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 14



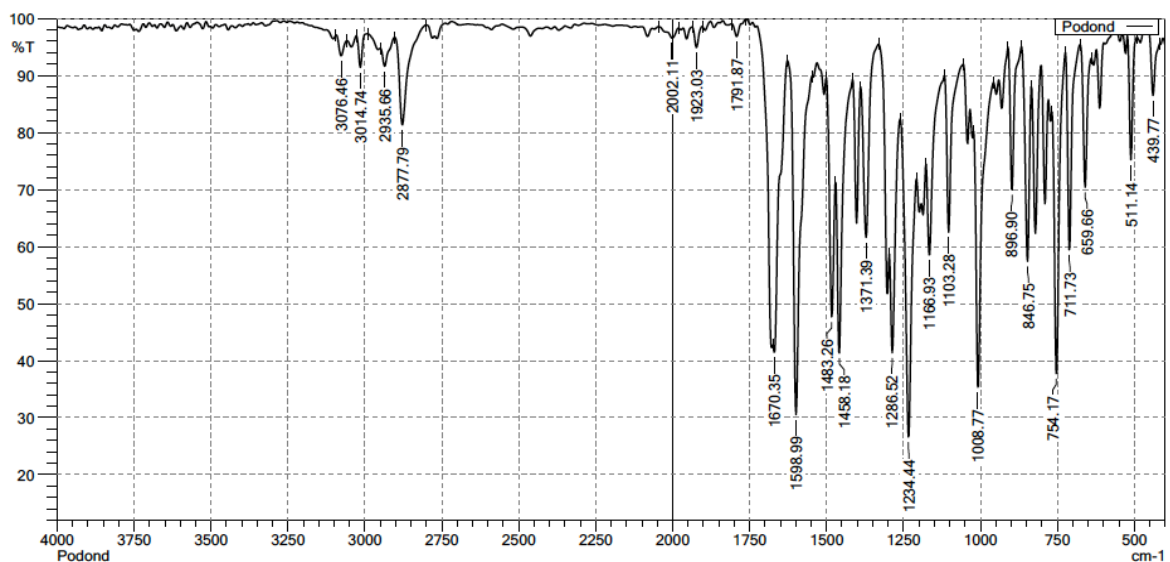
Phụ lục 1.18. Phổ IR hợp chất 16



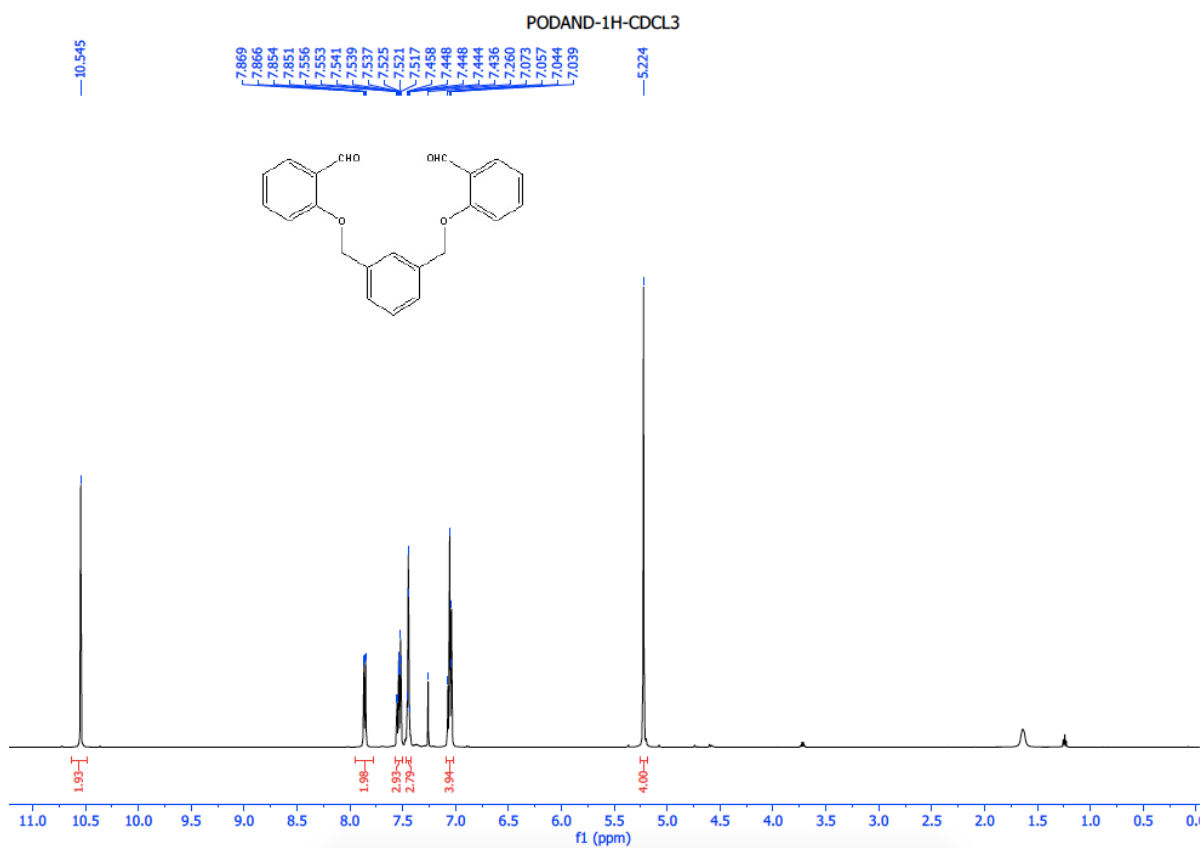
Phụ lục 1.19. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 16



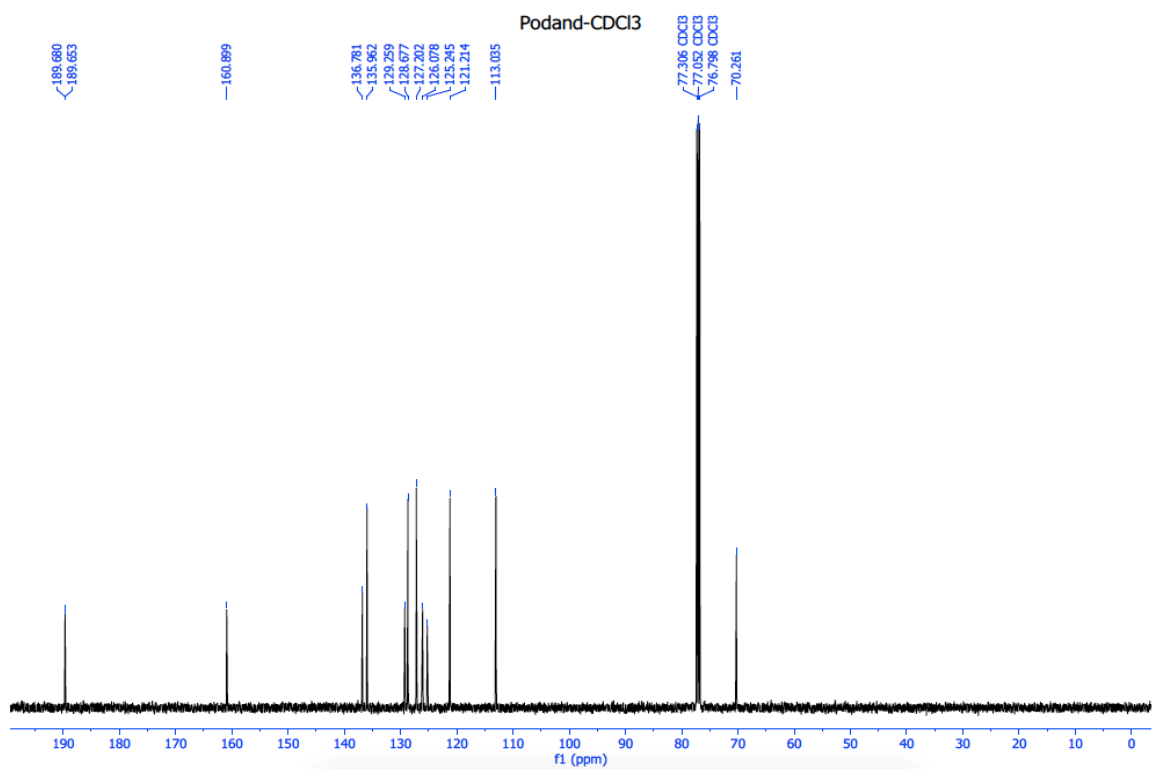
Phụ lục 1.20. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 16 phía vùng trường yếu



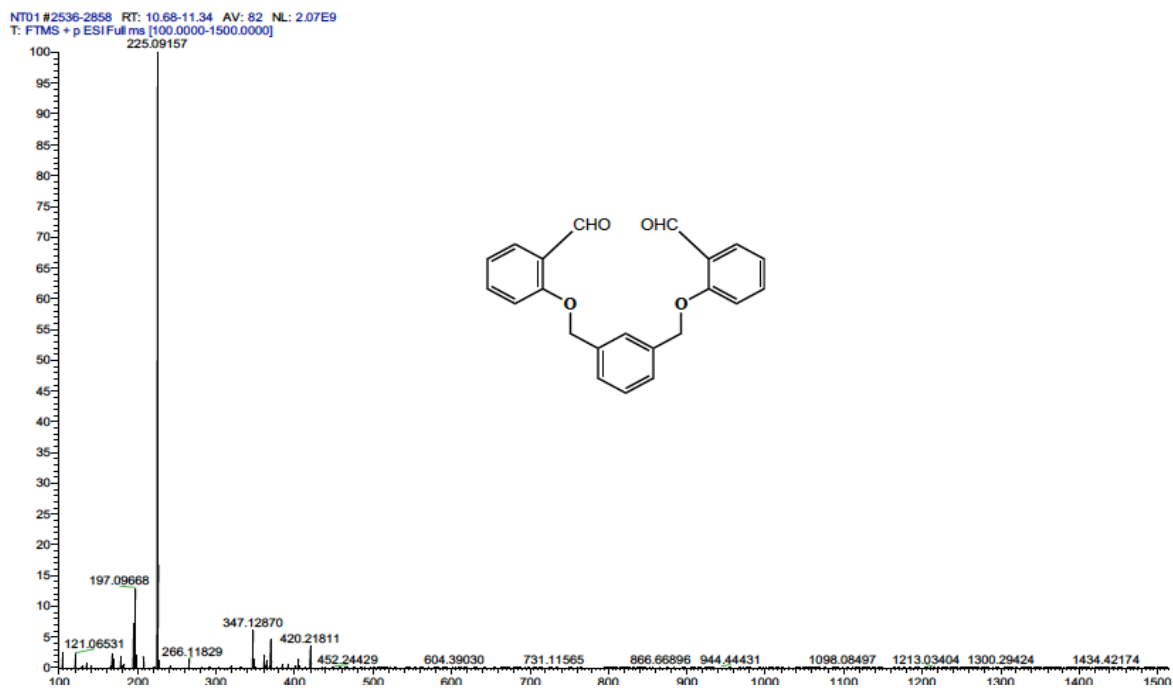
Phụ lục 1.21. Phổ IR của hợp chất 20



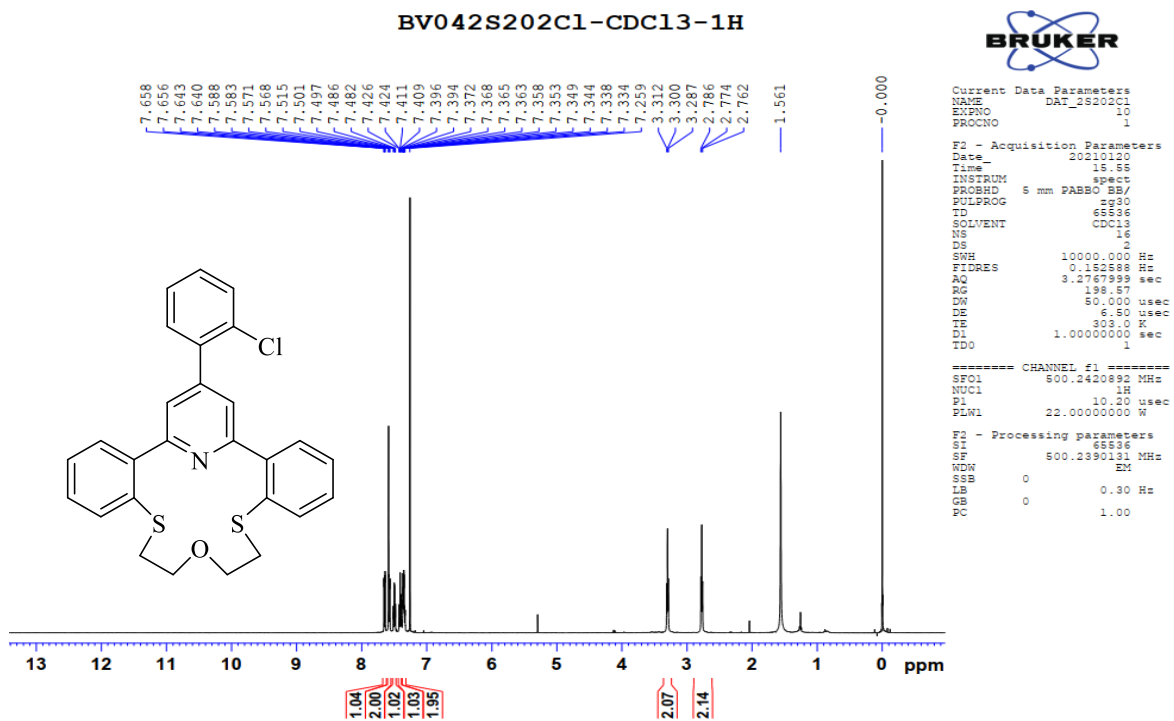
Phụ lục 1.22. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 20



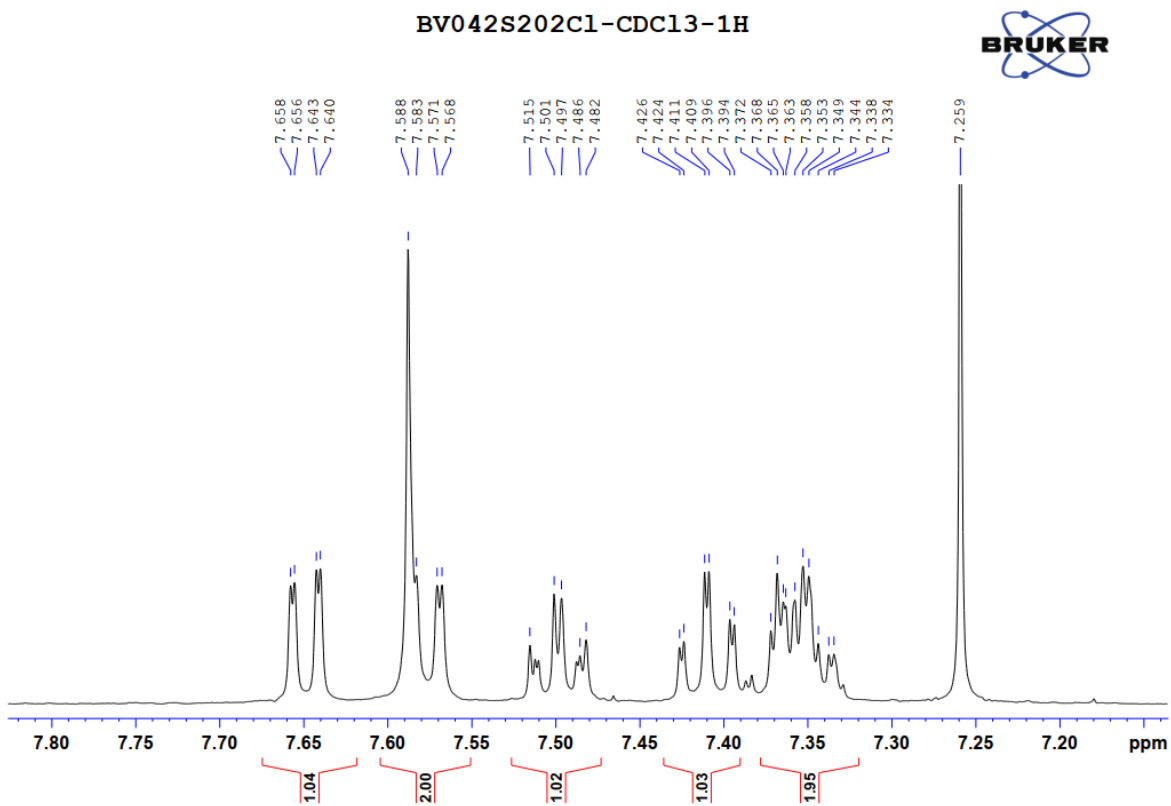
Phụ lục 1.23. Phổ ¹³C – NMR của hợp chất 20



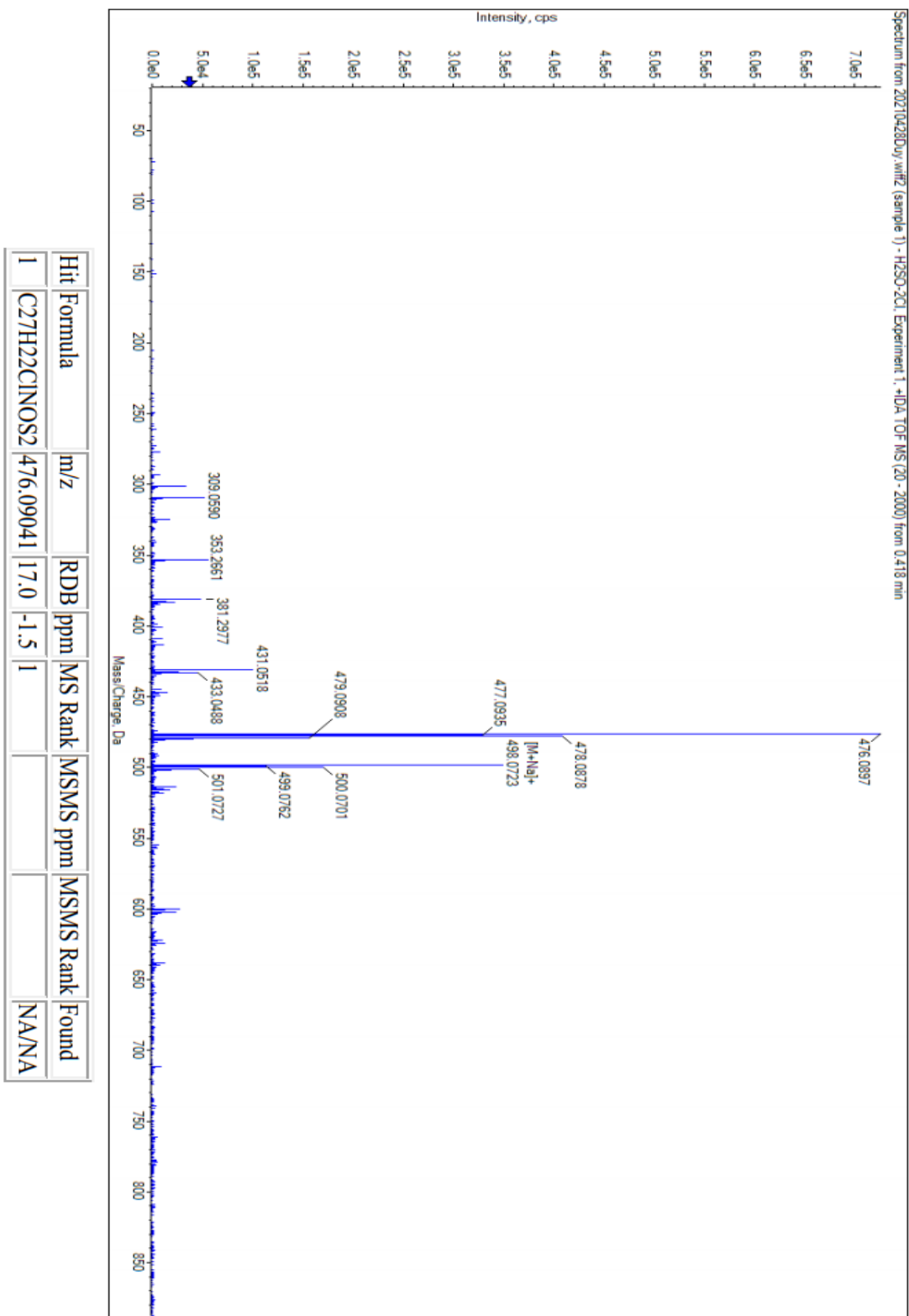
Phụ lục 1.24. Phổ HRMS của hợp chất 20



Phụ lục 1.25. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 29

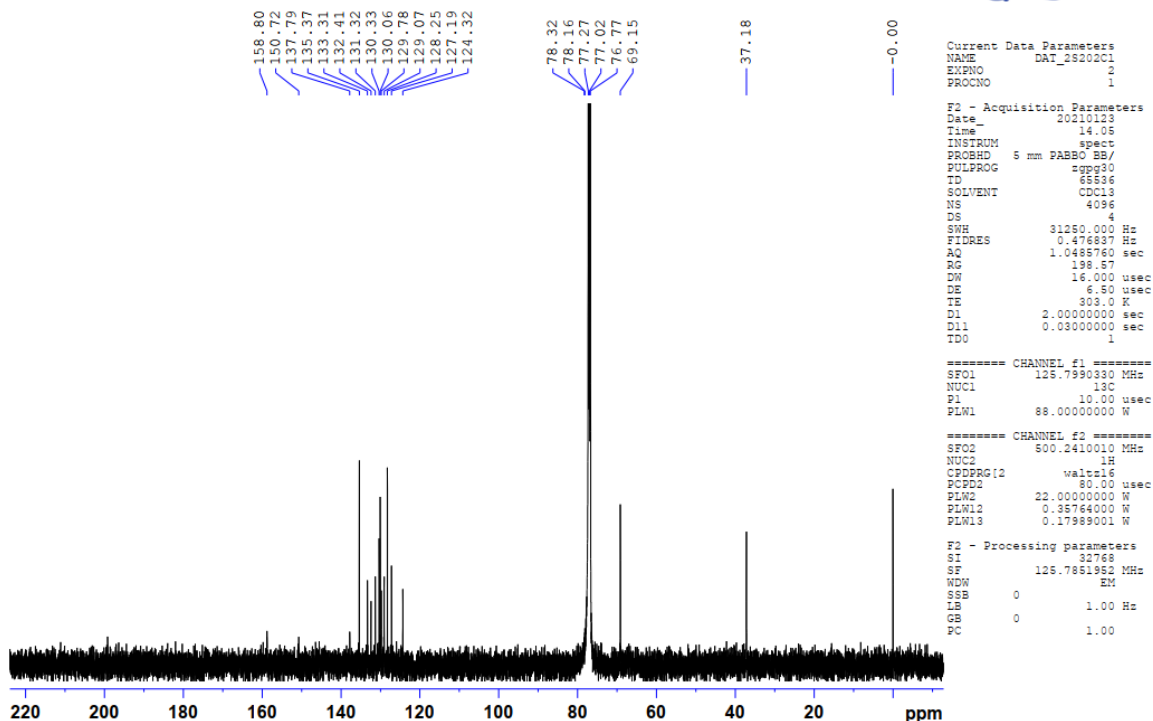


Phụ lục 1.26. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 29 phía vùng trường yếu



Phụ lục 1.27. Phổ HRMS của hợp chất 29

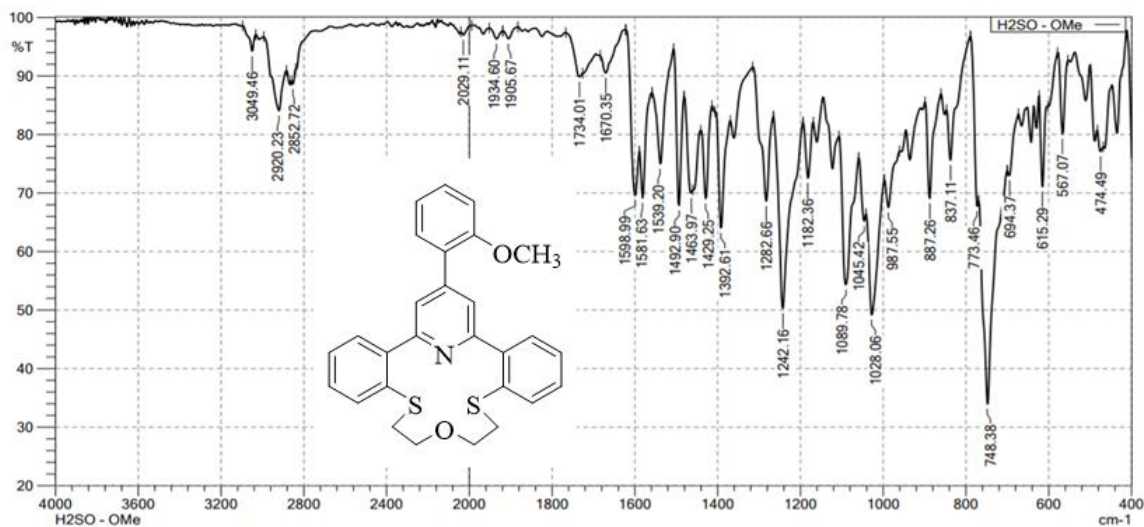
2S202C1-CDC13-C13CPD



Phụ lục 1.28. Phổ ^{13}C – NMR của hợp chất 29

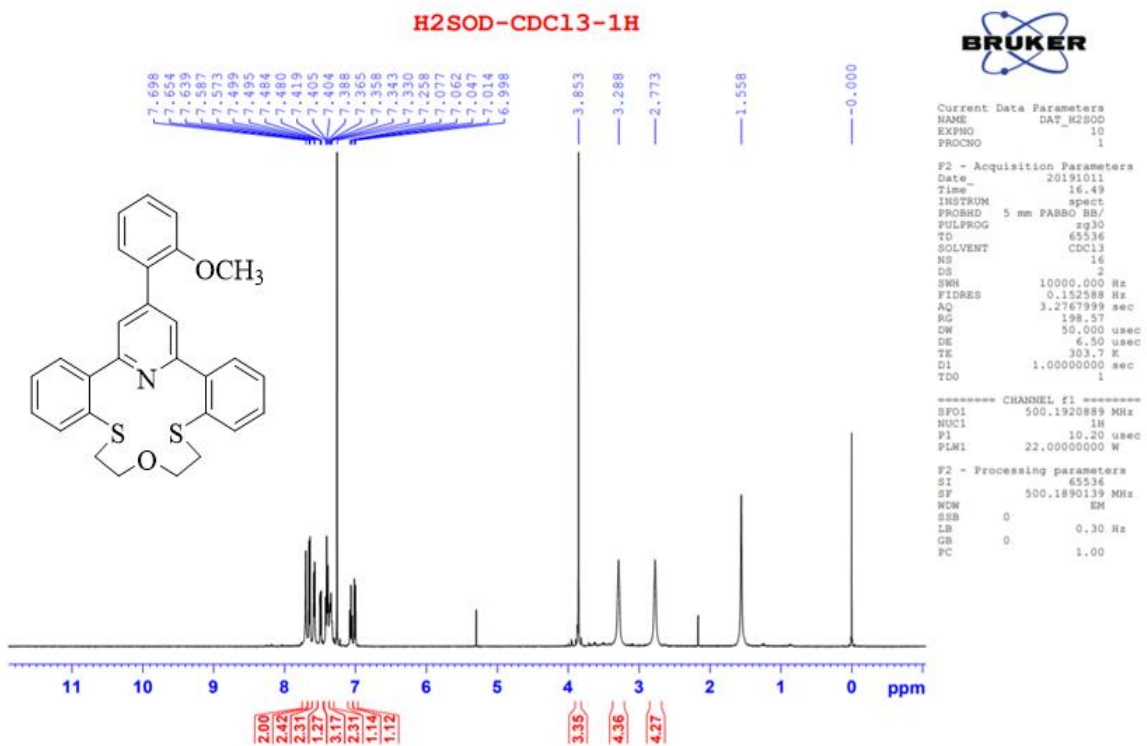
7/2/2020 10:48:59 AM
 Instrument: FTIR Affinity - 1S

Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

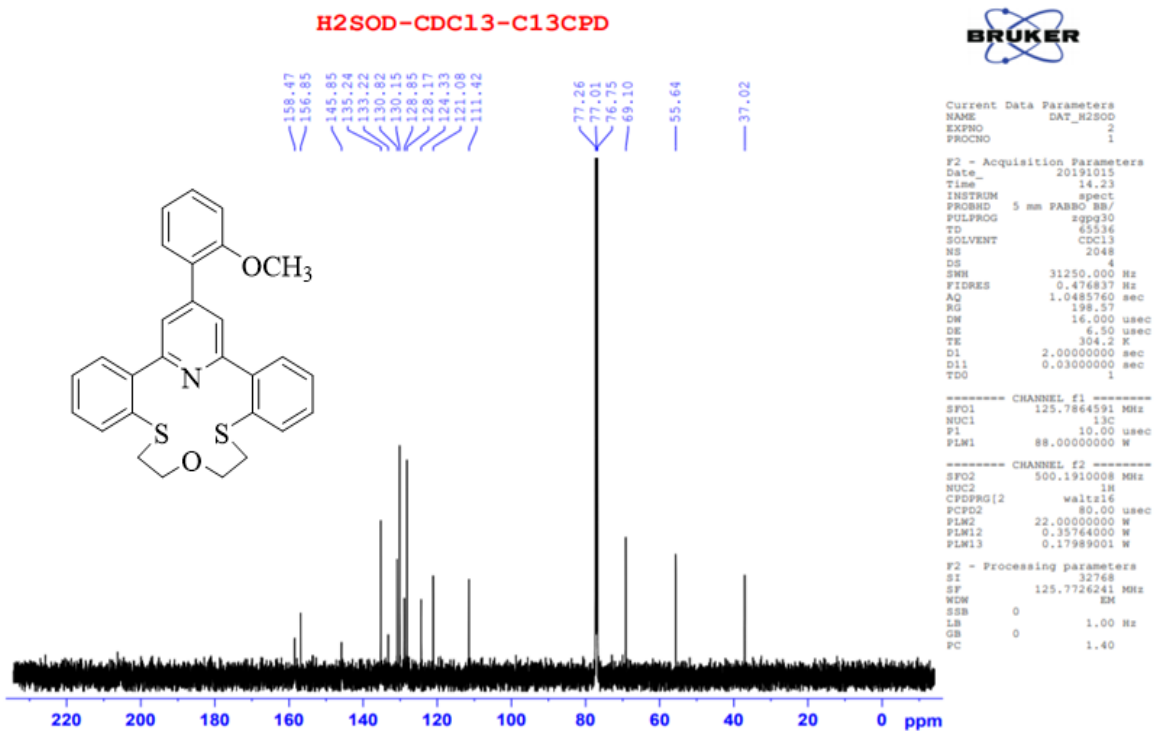


Comment:
 File name: C:\Program Files\LabSolutions\IR\Data\Huu co\C Van\Dat 2020\H2SO - OMe1.ispd
 No of Scans: 20
 Intensity Mode: %Transmittance
 Min: 400 cm-1
 Resolution: 4 [cm-1]
 Atmosphere Correction: OFF
 Max: 4000 cm-1

Phụ lục 1.29. Phổ IR của hợp chất 30

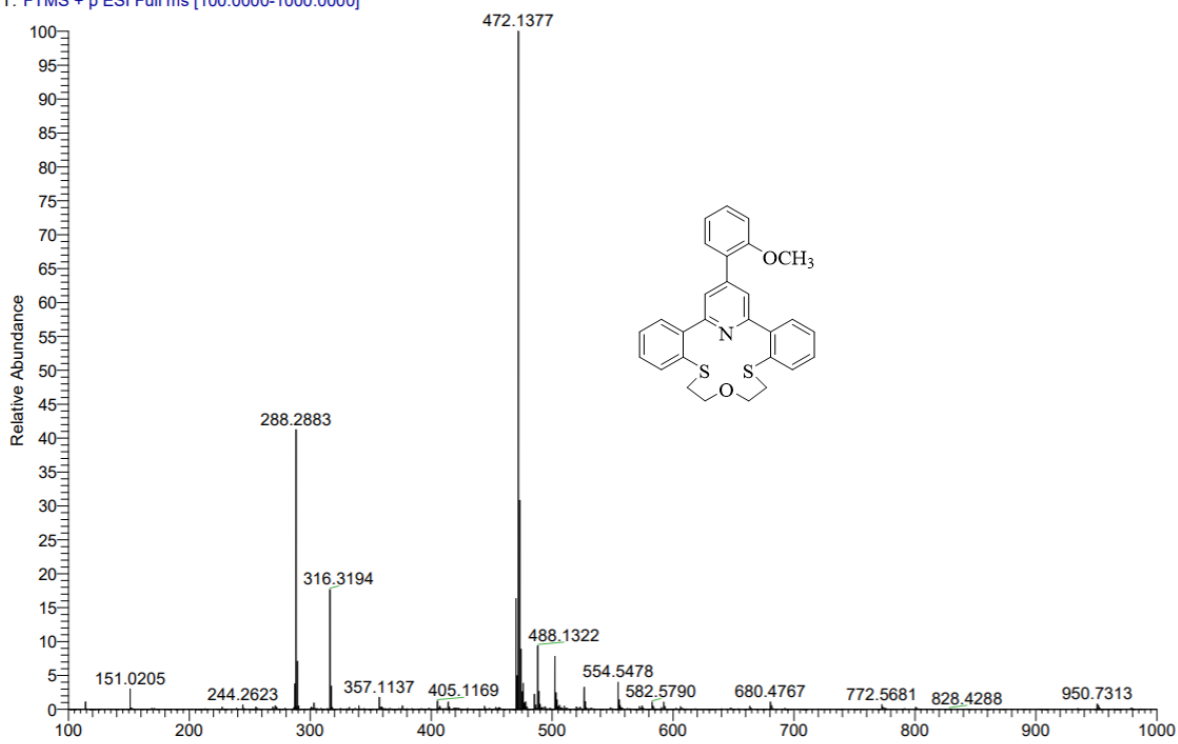


Phụ lục 1.30. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 30

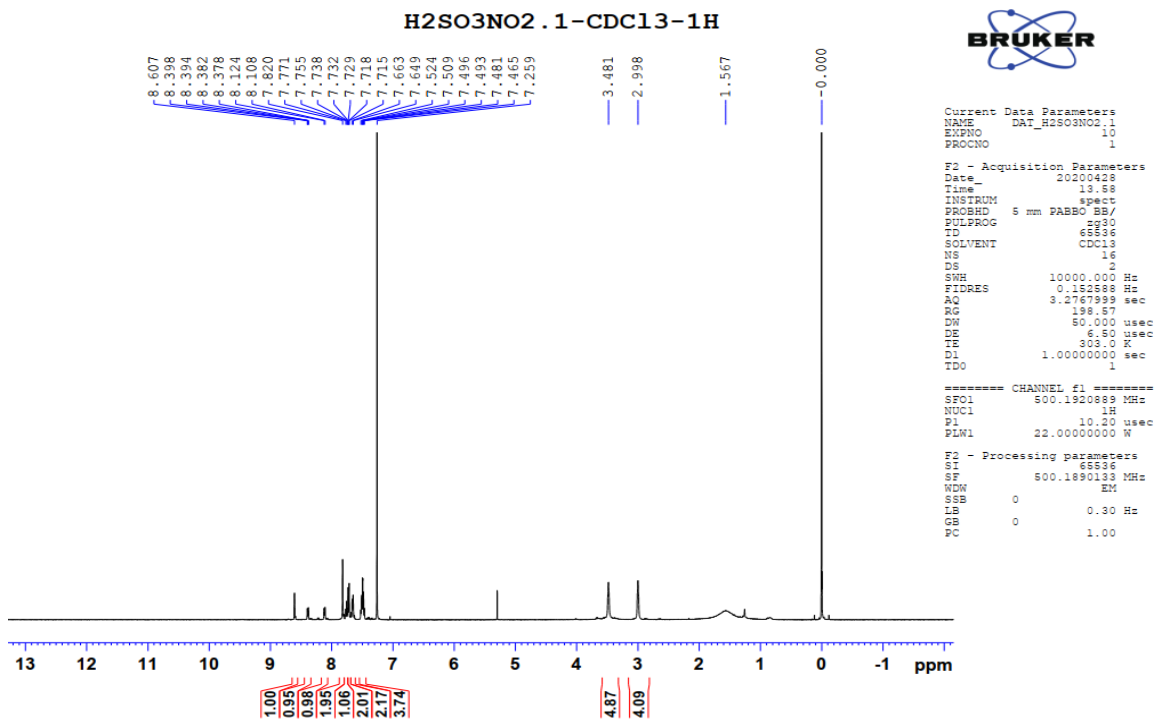


Phụ lục 1.31. Phổ ^{13}C – NMR của hợp chất 30

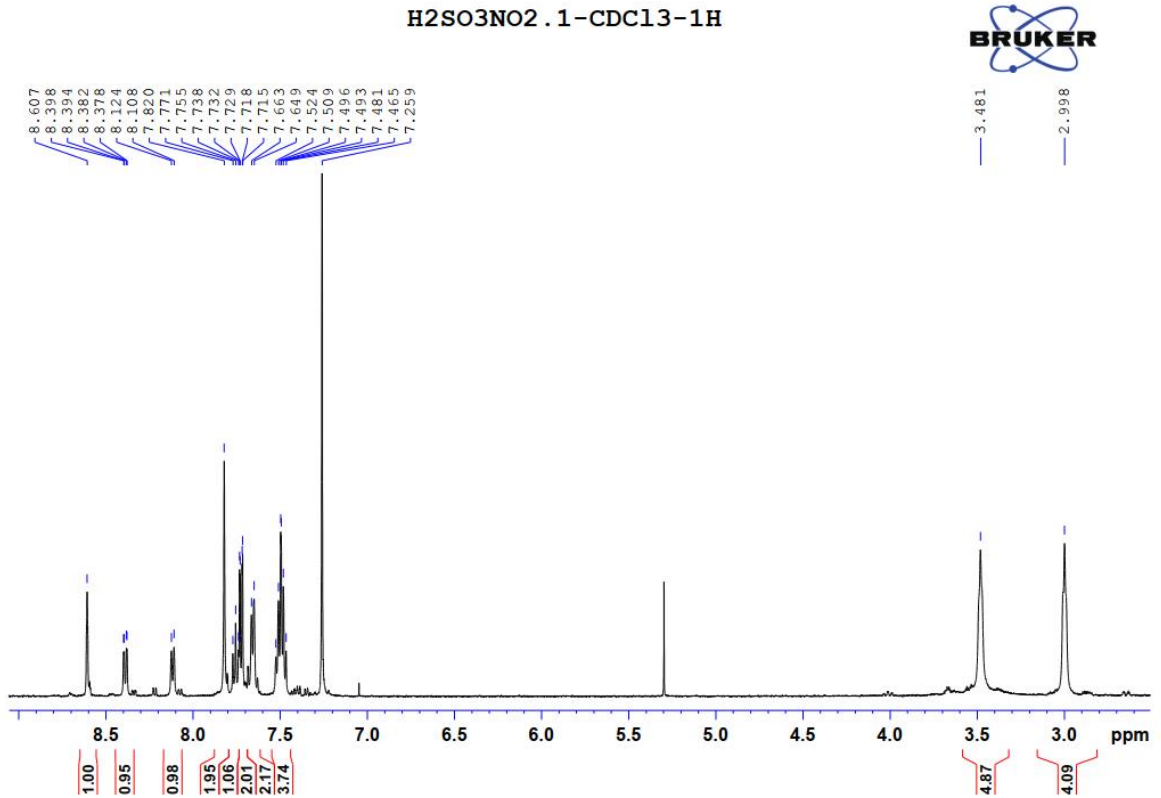
A250-20E #18 RT: 0.17 AV: 1 NL: 3.65E9
 T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1000.0000]



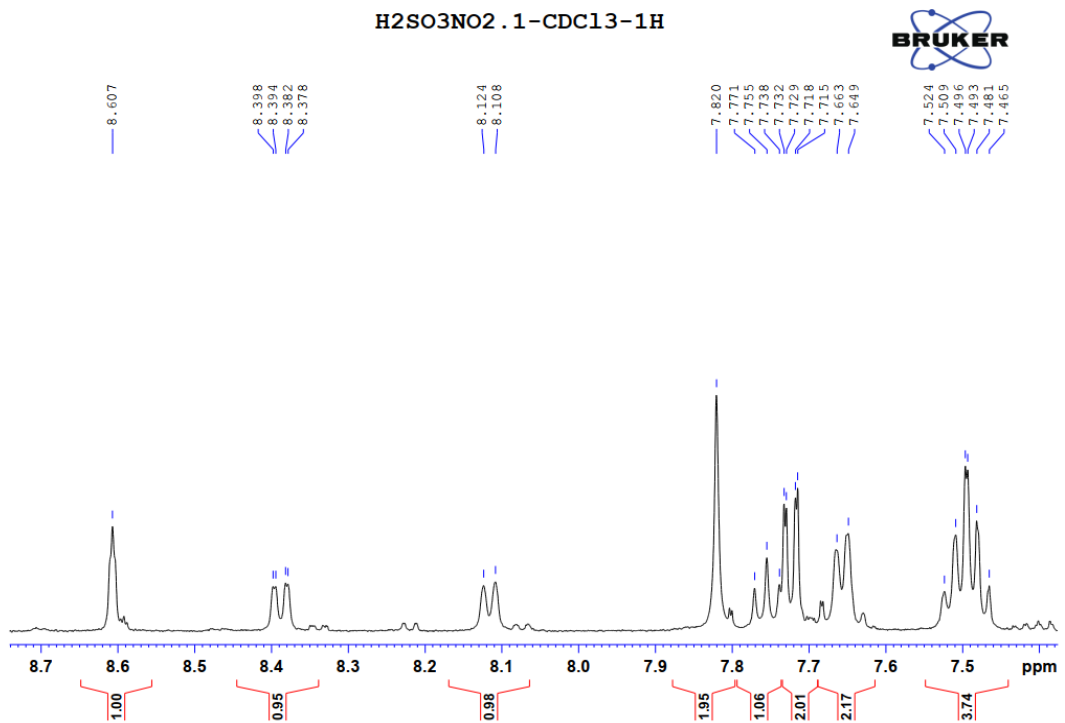
Phụ lục 1.32. Phổ HRMS của hợp chất 30



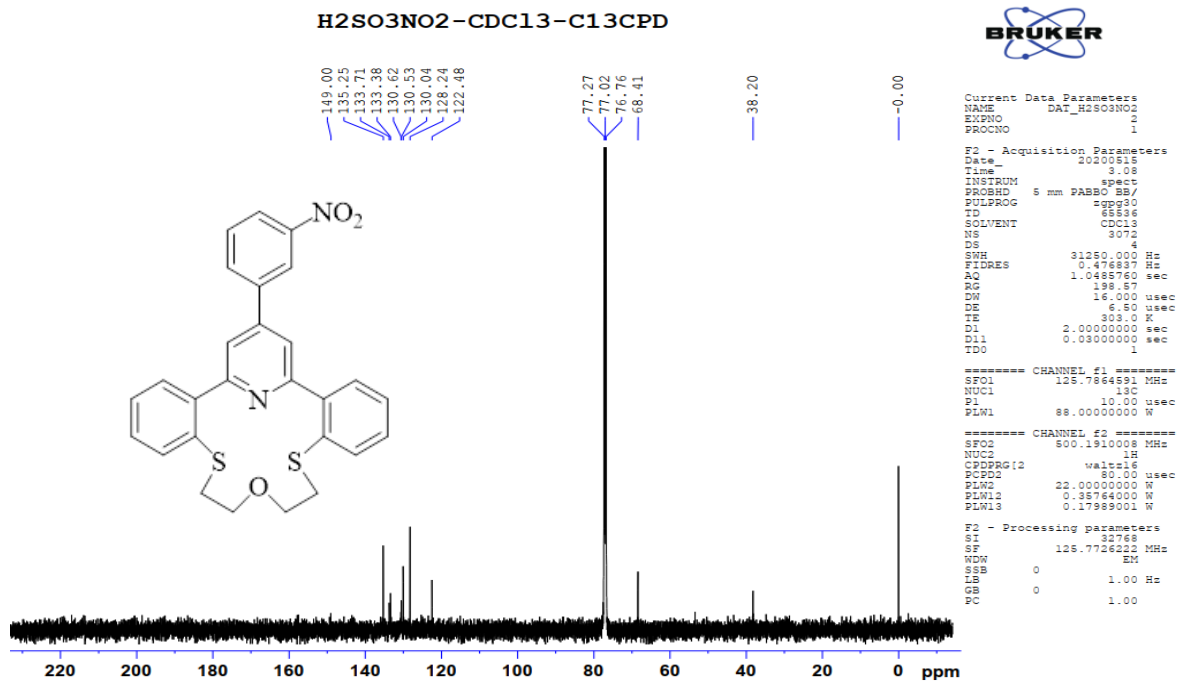
Phụ lục 1.33. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 31



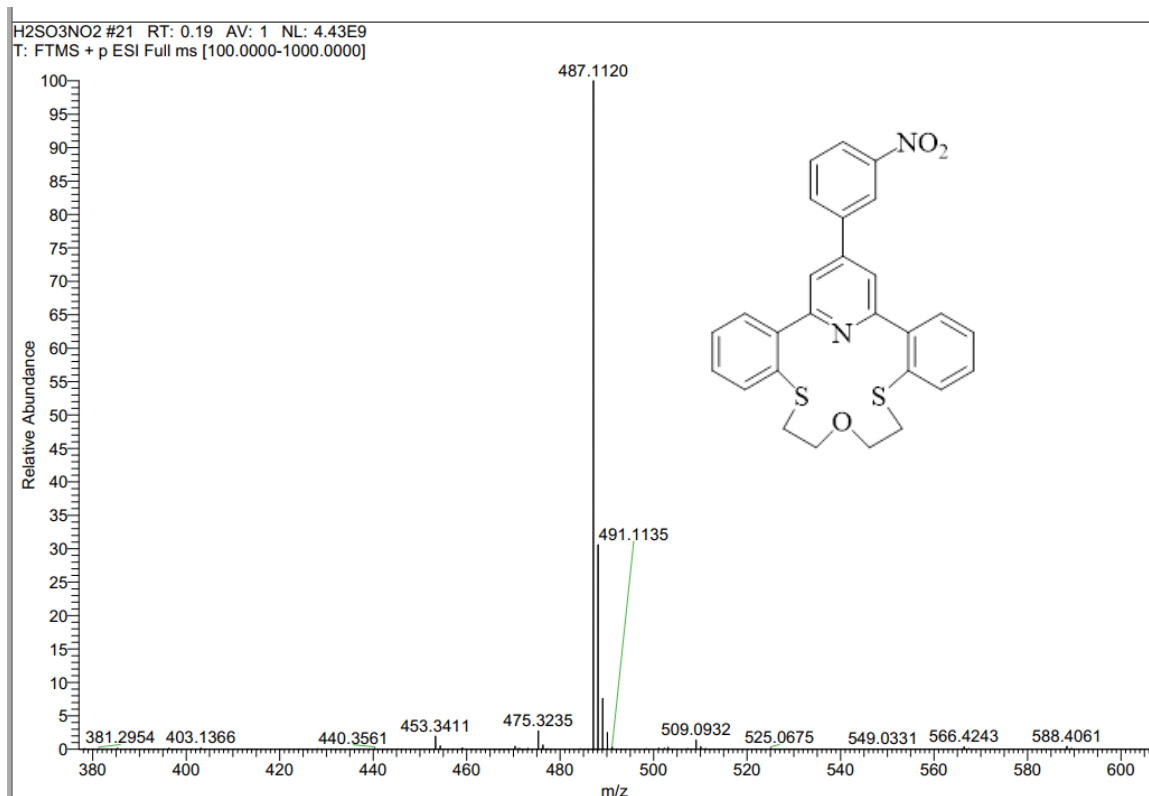
Phụ lục 1.34. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 31



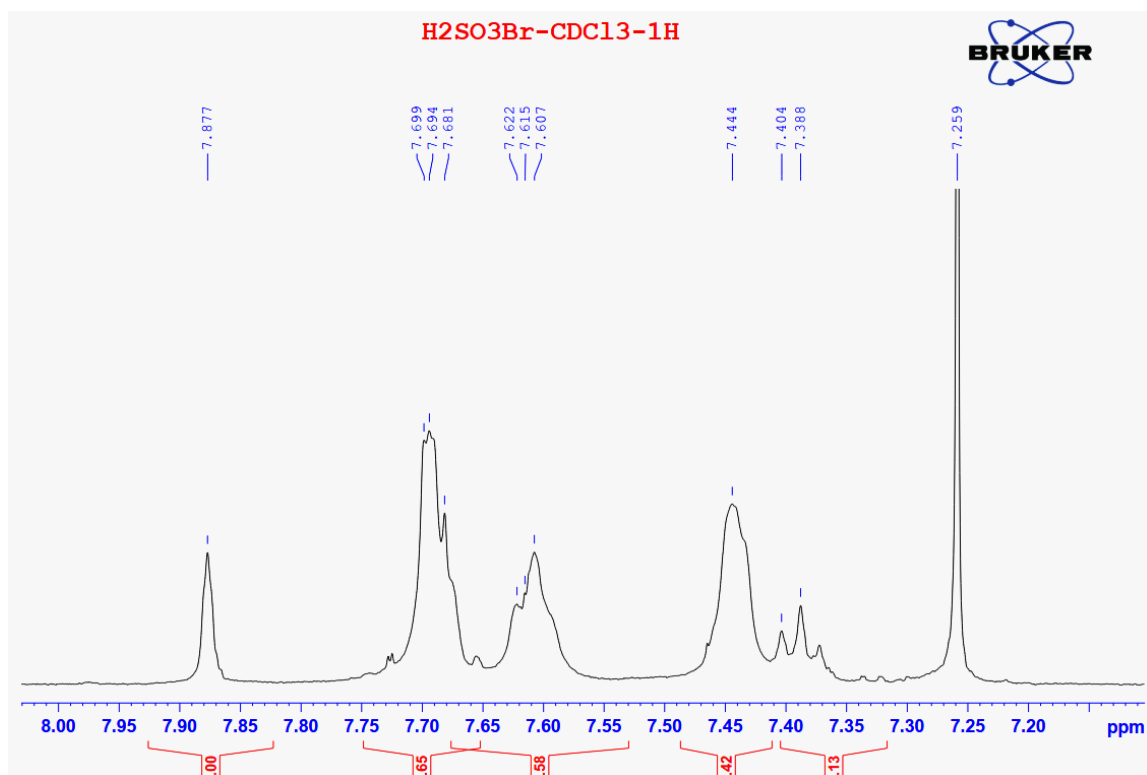
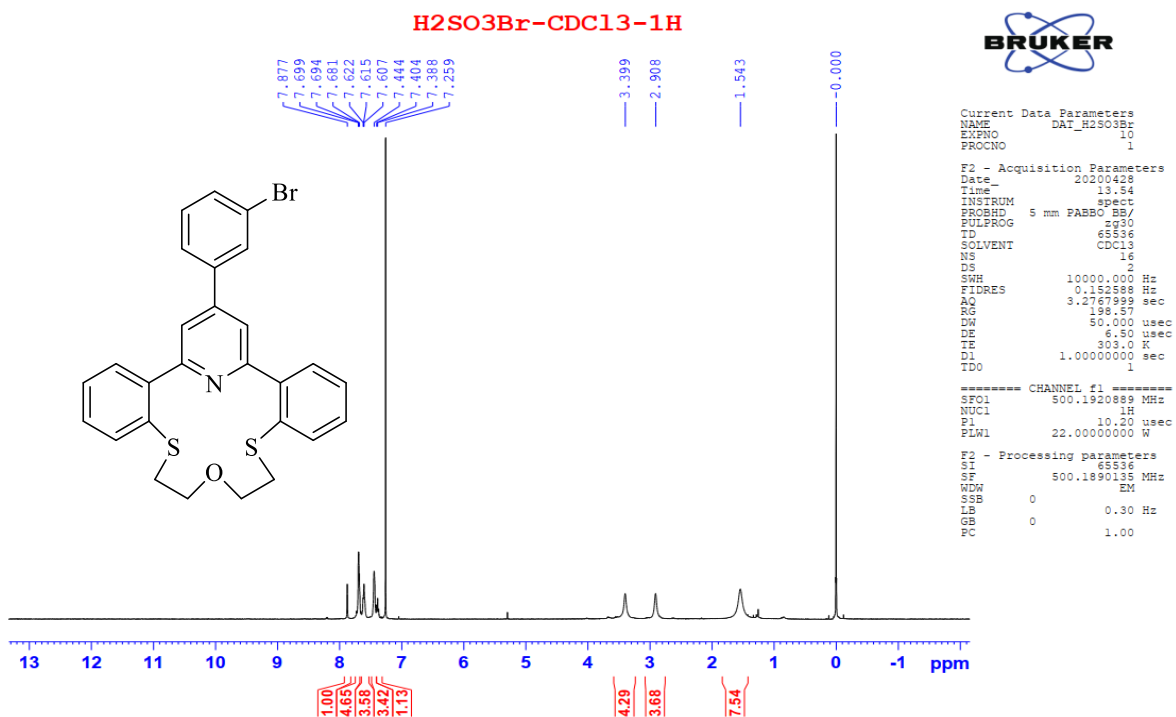
Phụ lục 1.35. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 31 phía vùng trường yếu



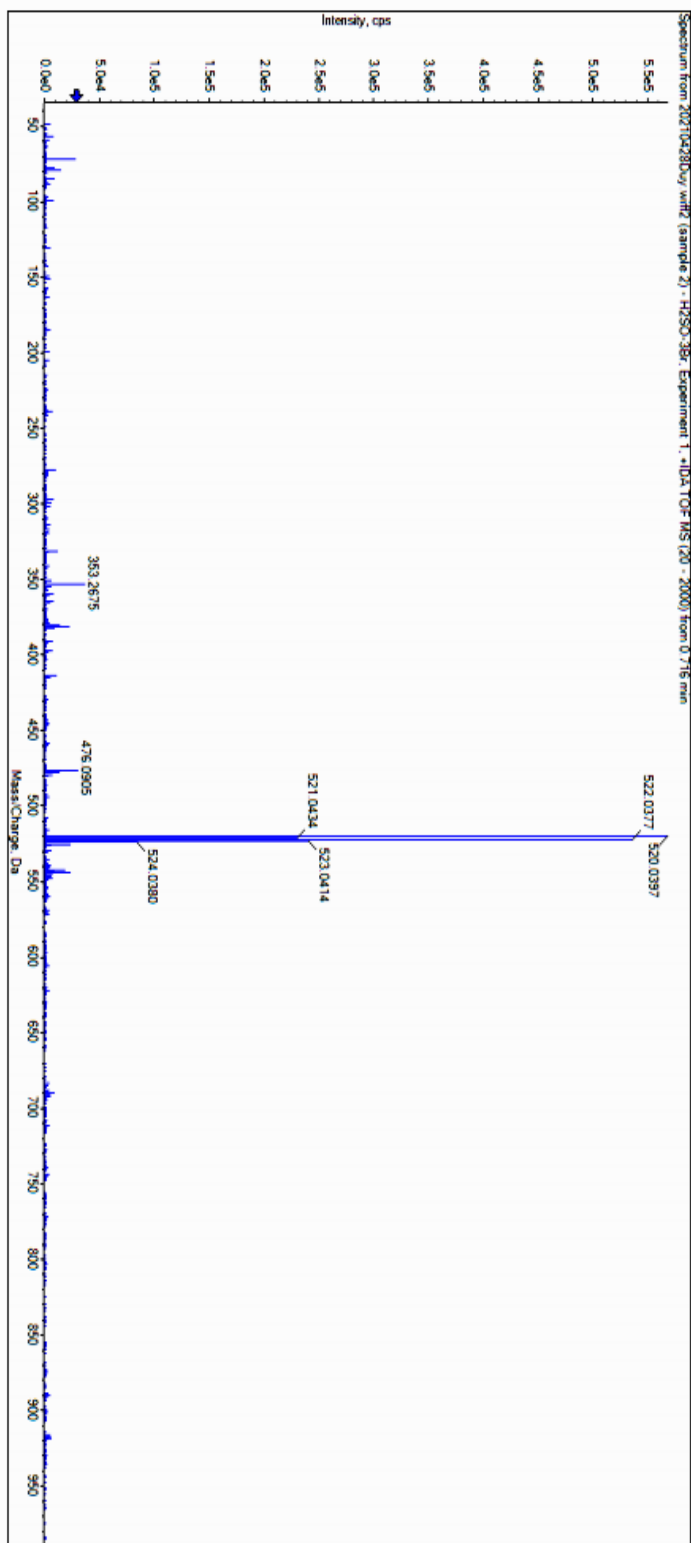
Phụ lục 1.36. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 31



Phụ lục 1.37. Phổ HRMS của hợp chất 31



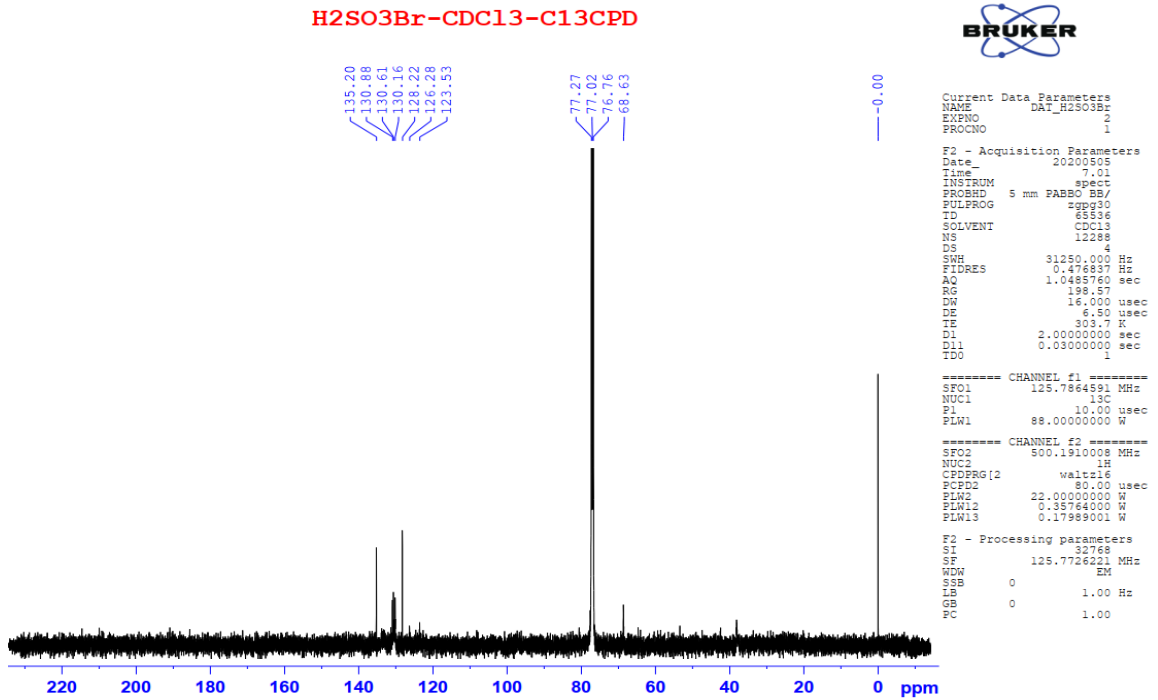
Sample name: H2SO-3Br
Operator: Le Anh VHH
Method: +IDA TOF MS/MS
Date: 2021.04.28



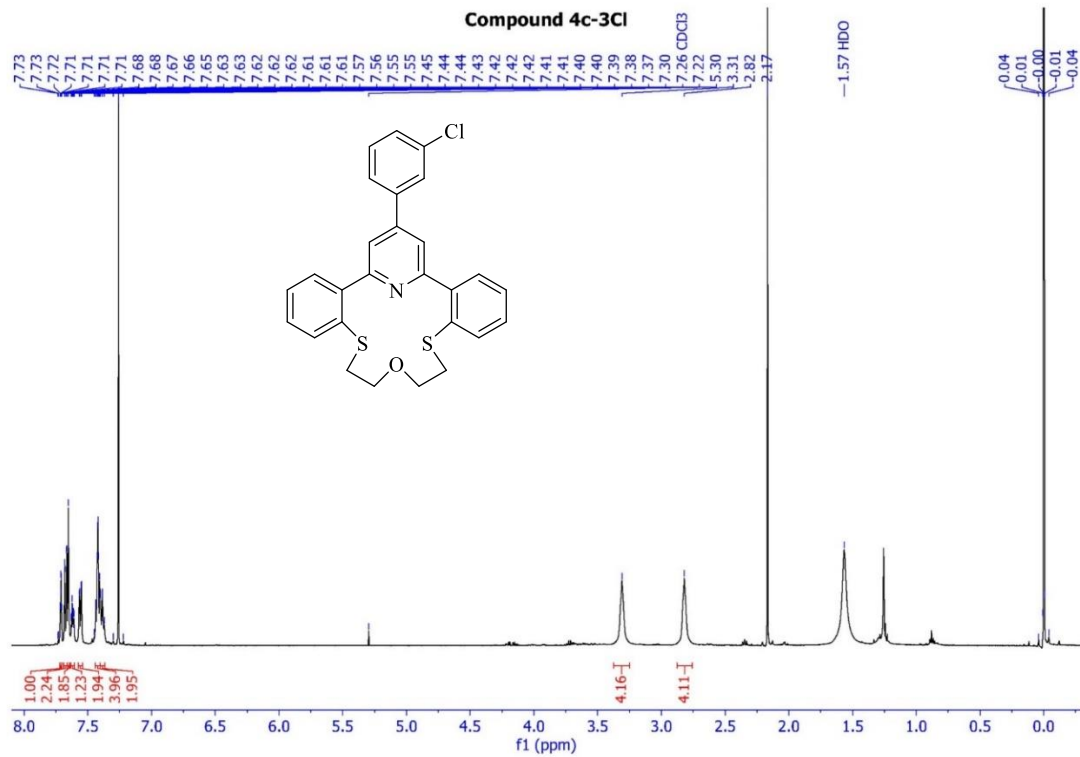
Hit	Formula	m/z	RDB	ppm	MS Rank	MSMS ppm	MSMS Rank	Found
1	C27H22BrNOS2	520.03990	17.0	-0.4	1			NA/NA

Device Model: SCIEX X500 QTOF

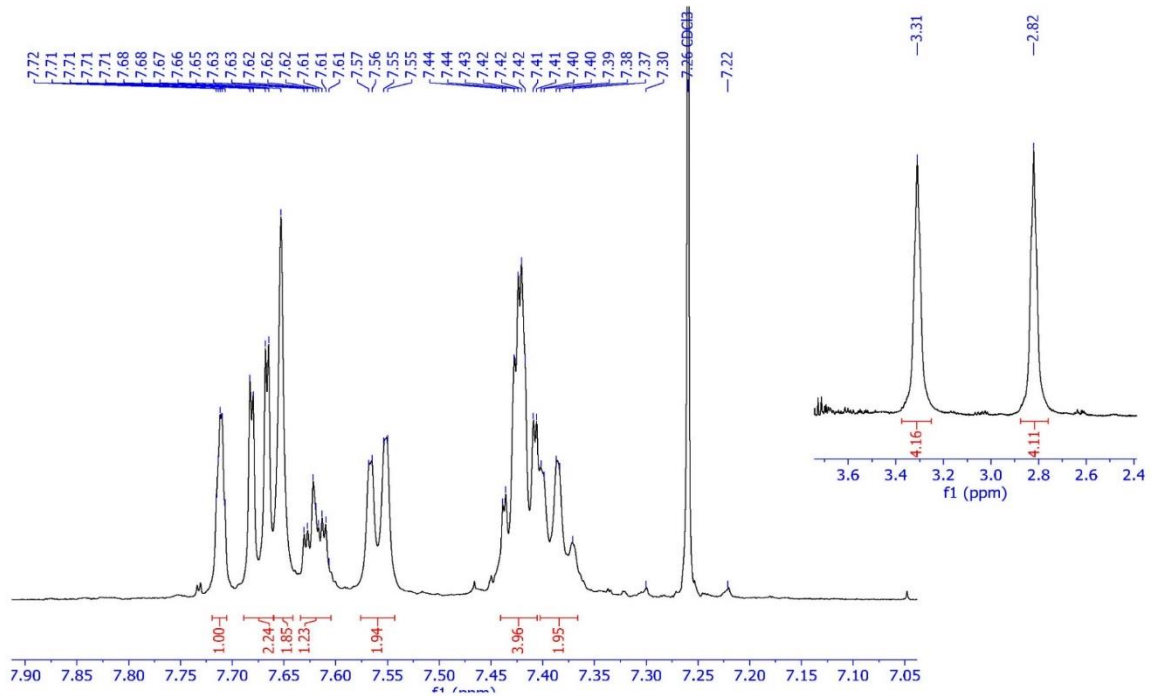
Phụ lục 1.40. Phổ HRMS của hợp chất 32



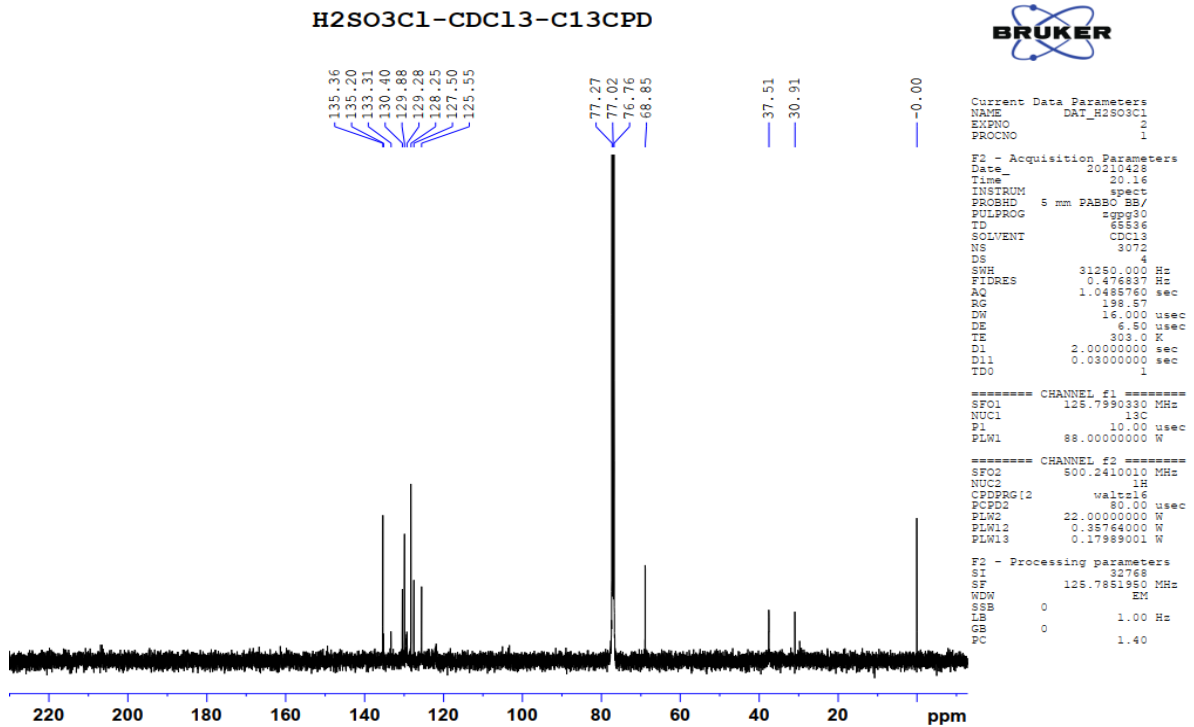
Phụ lục 1.41. Phổ ^{13}C – NMR của hợp chất 32



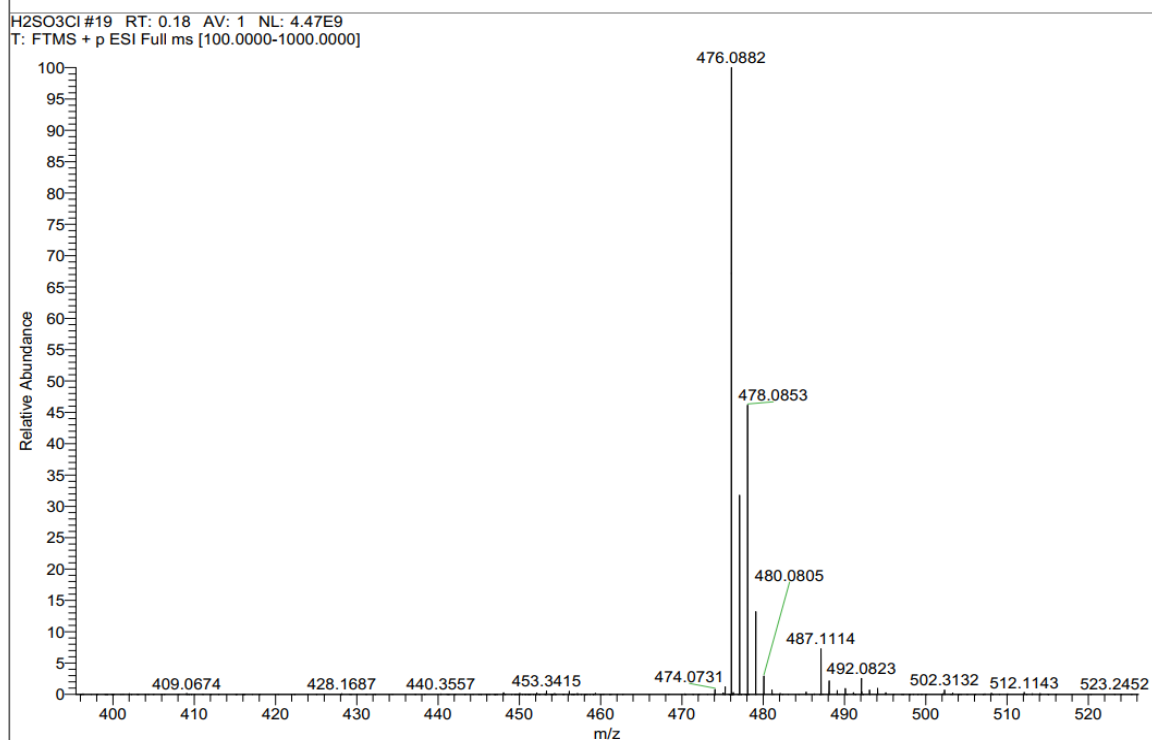
Phụ lục 1.42. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 33



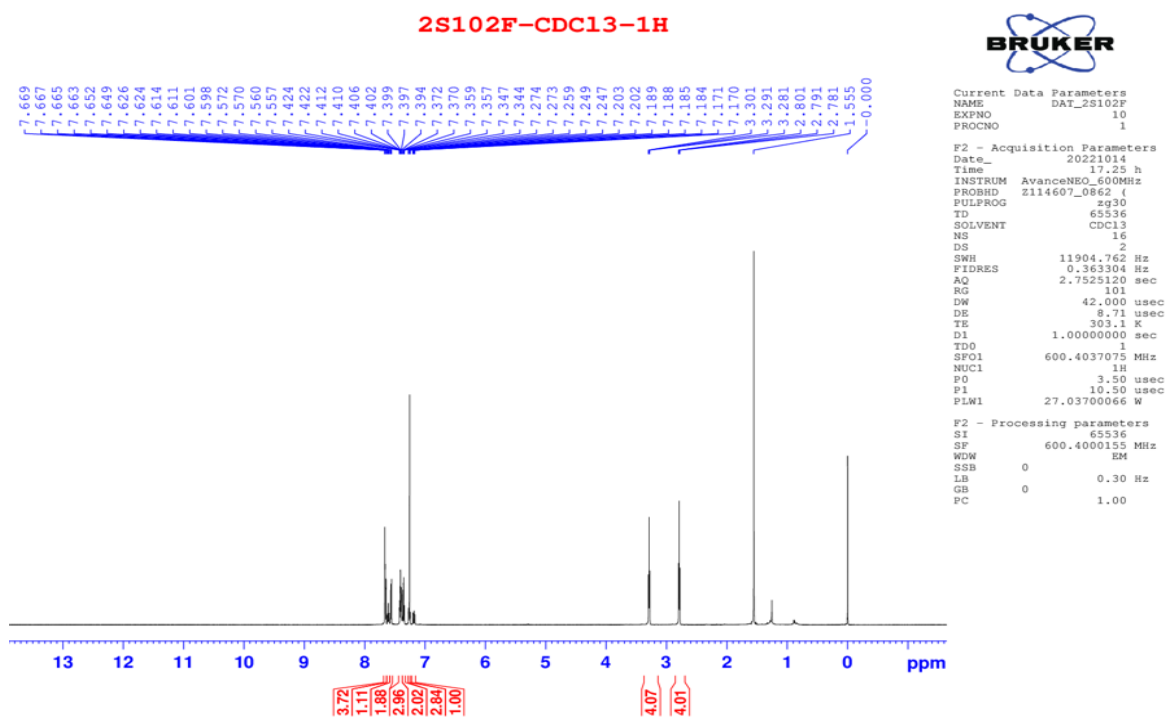
Phụ lục 1.43. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 33



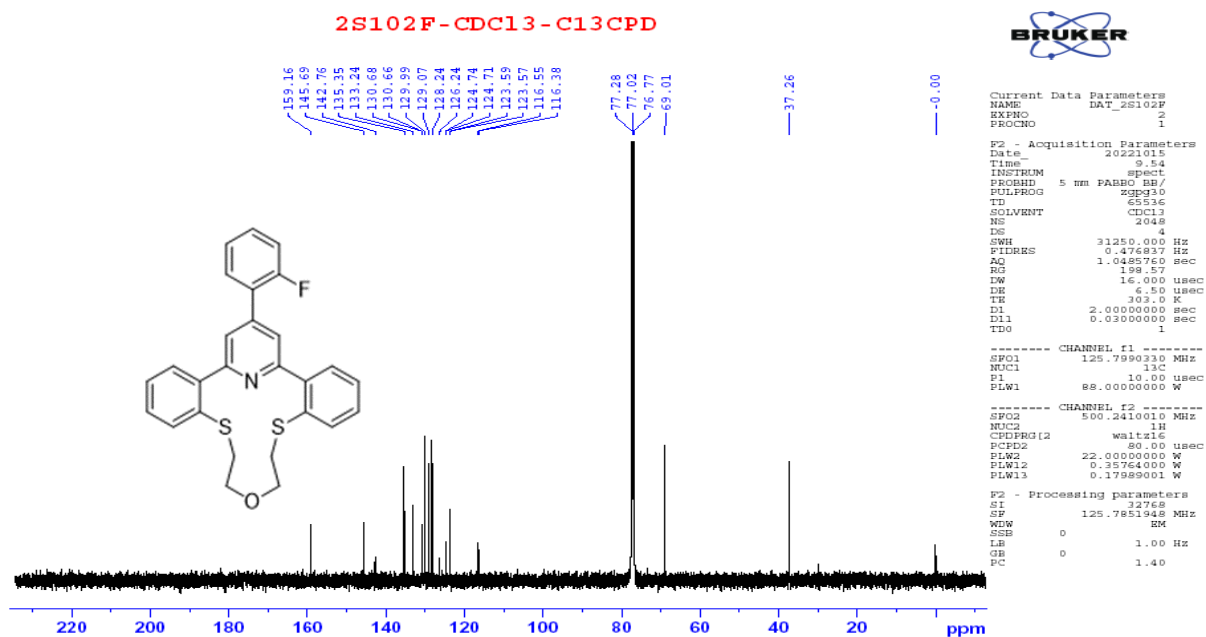
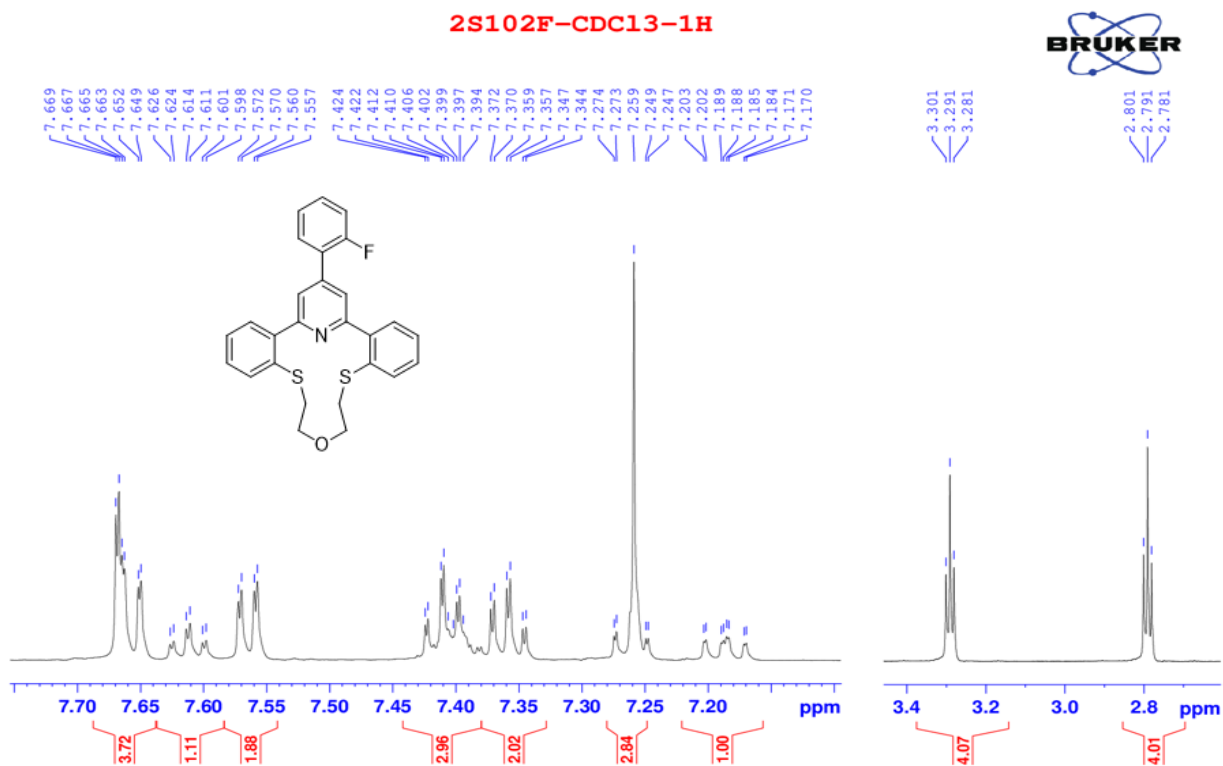
Phụ lục 1.44. Phổ ^{13}C – NMR của hợp chất 33

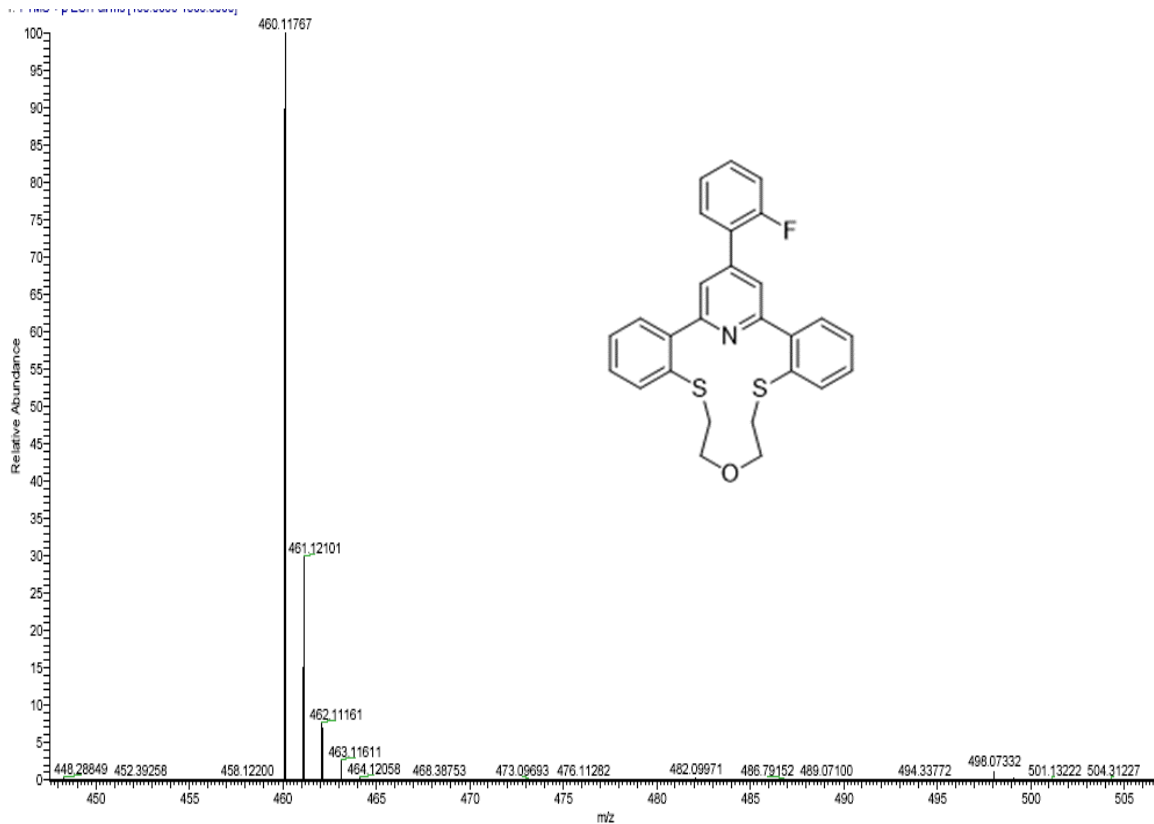


Phụ lục 1.45. Phổ HRMS của hợp chất 33

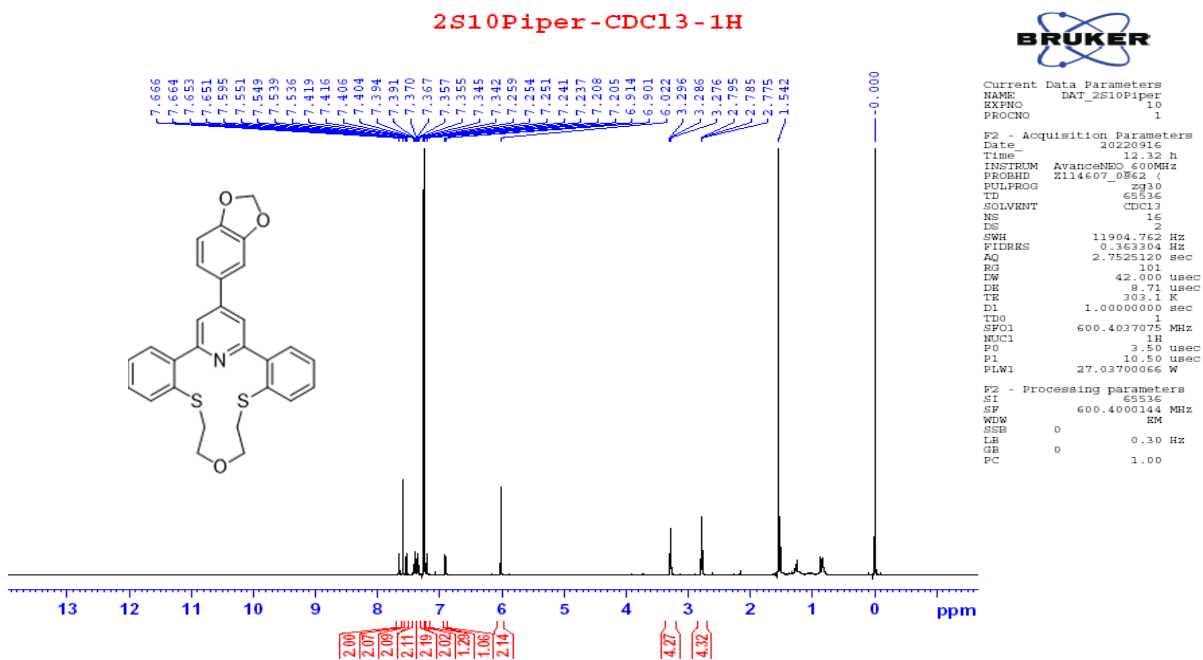


Phụ lục 1.46. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 34

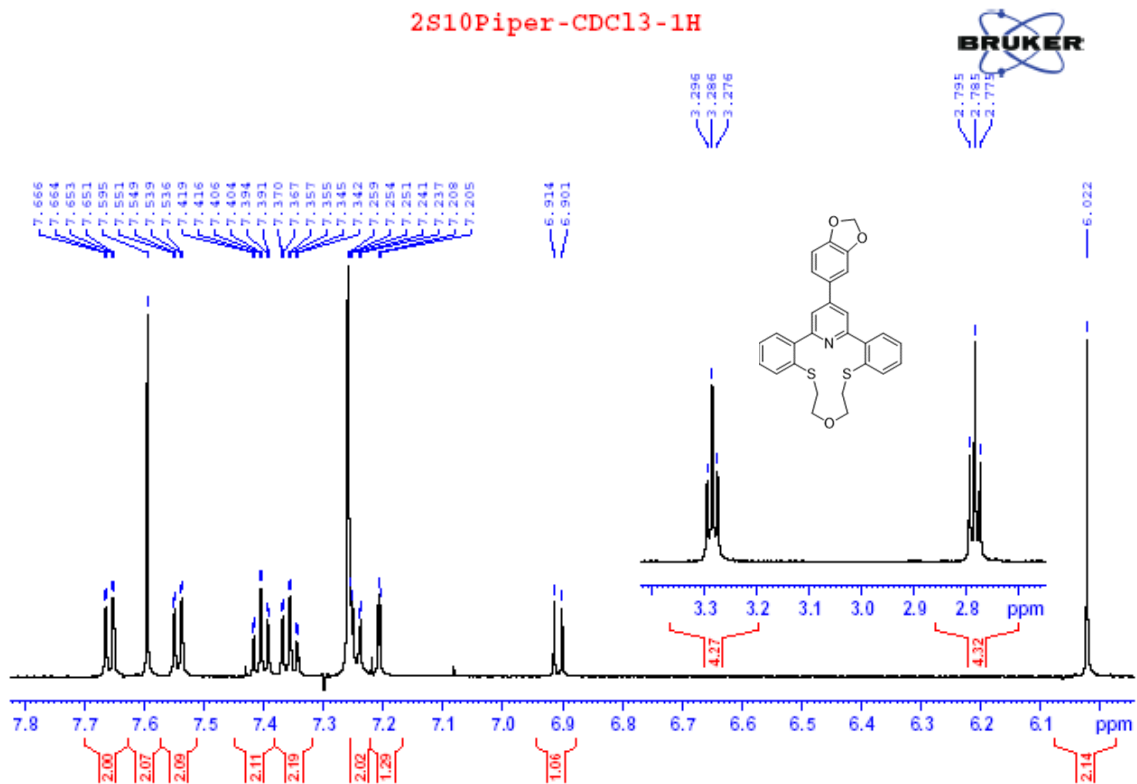




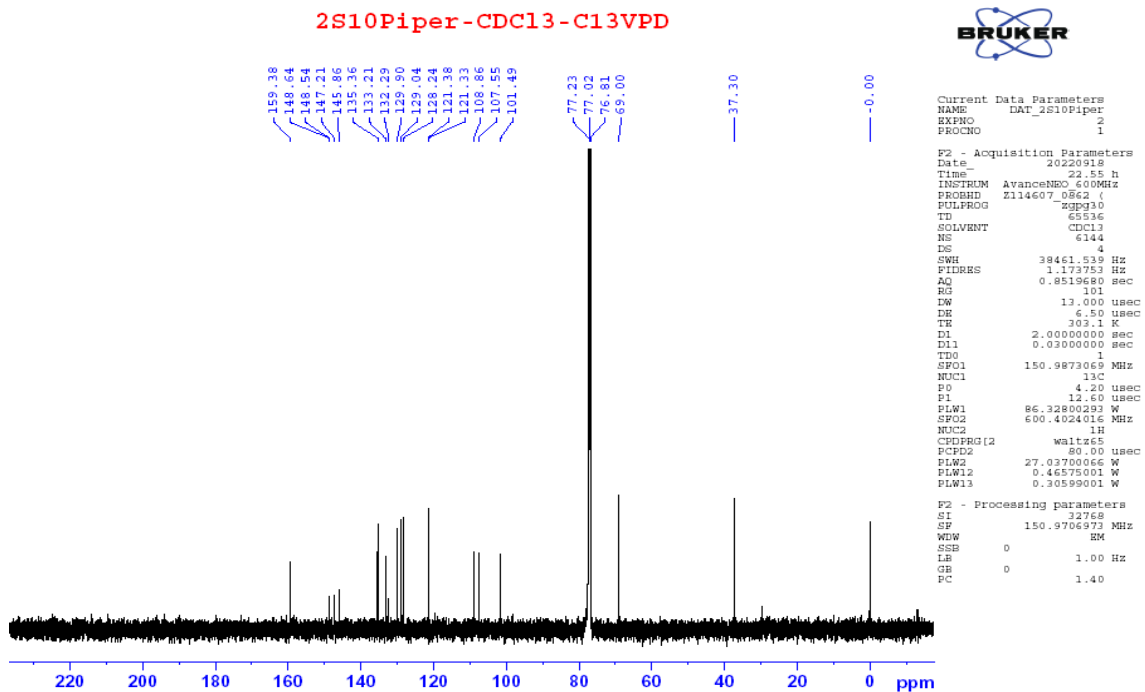
Phụ lục 1.49. Phổ HRMS của hợp chất 34



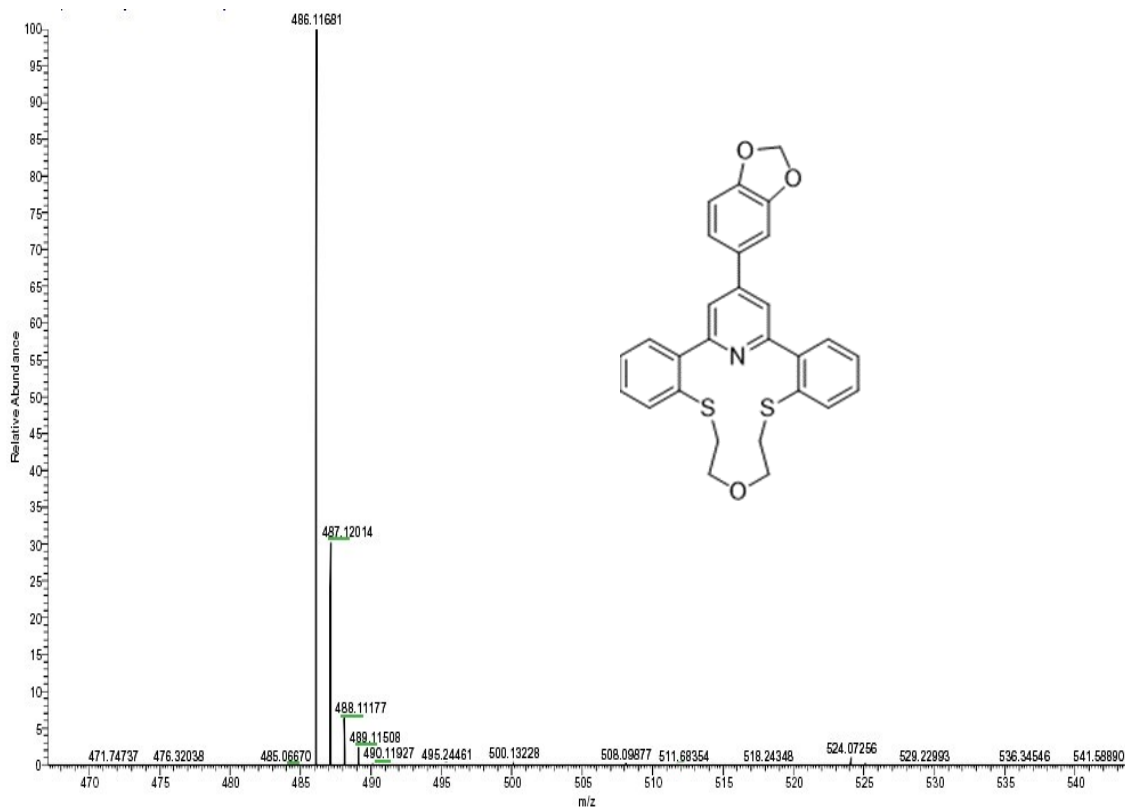
Phụ lục 1.50. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 35



Phụ lục 1.51. Phổ ^1H – NMR của hợp chất 35

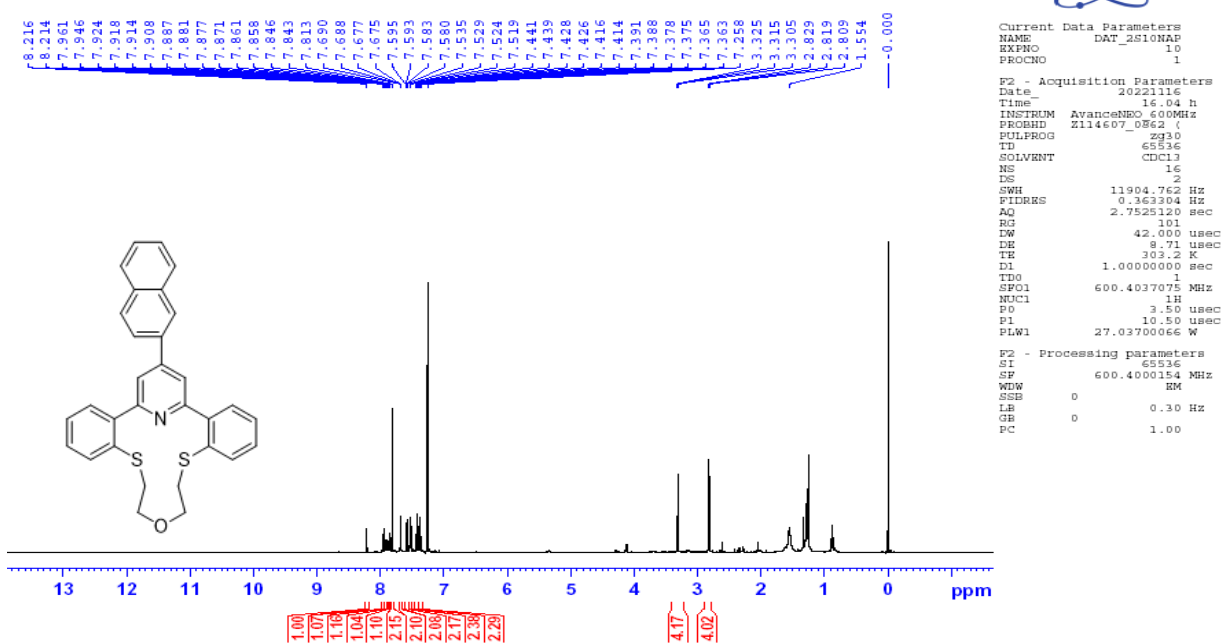


Phụ lục 1.52. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 35

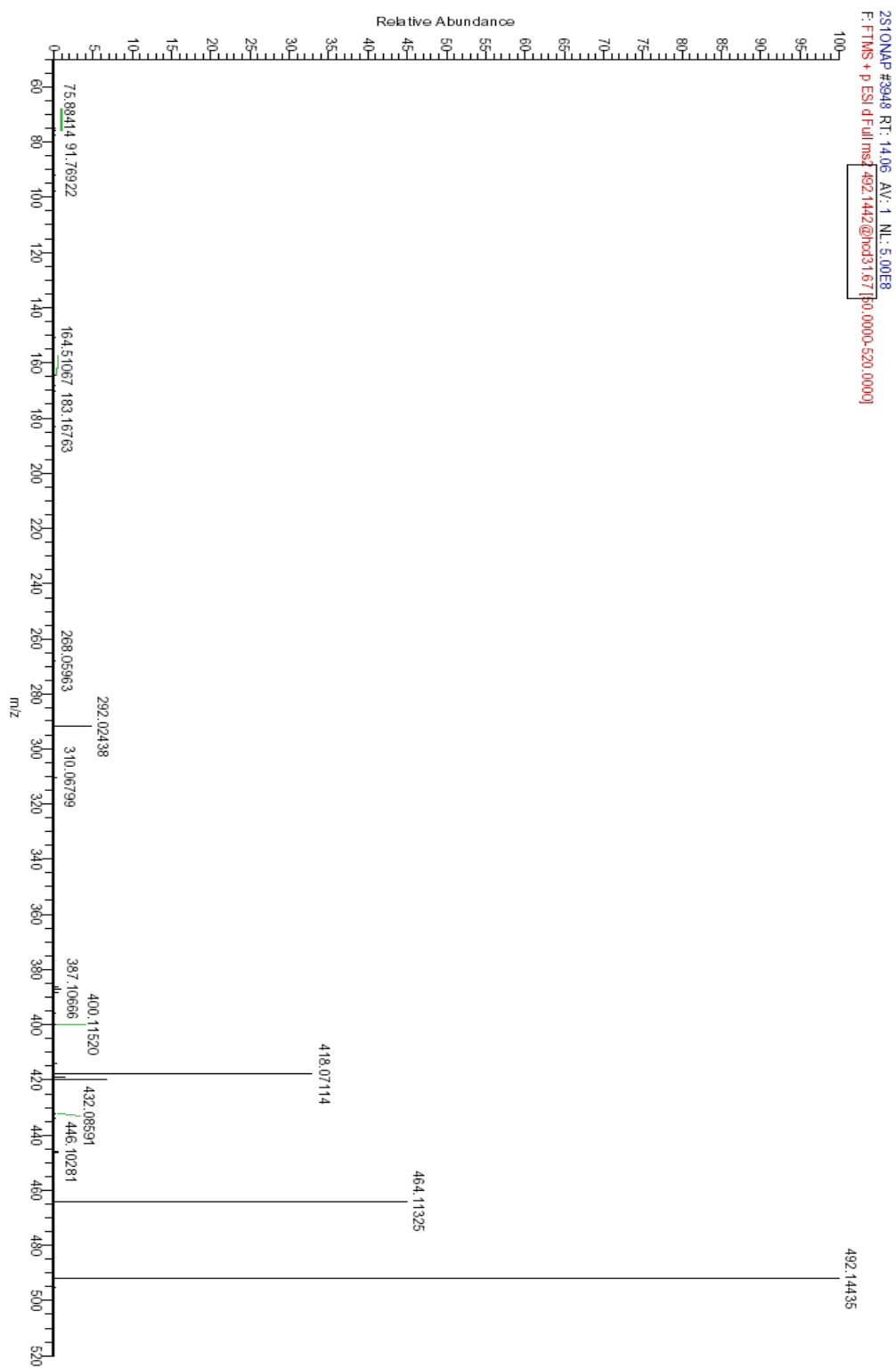


Phụ lục 1.53. Phổ HRMS của hợp chất 35

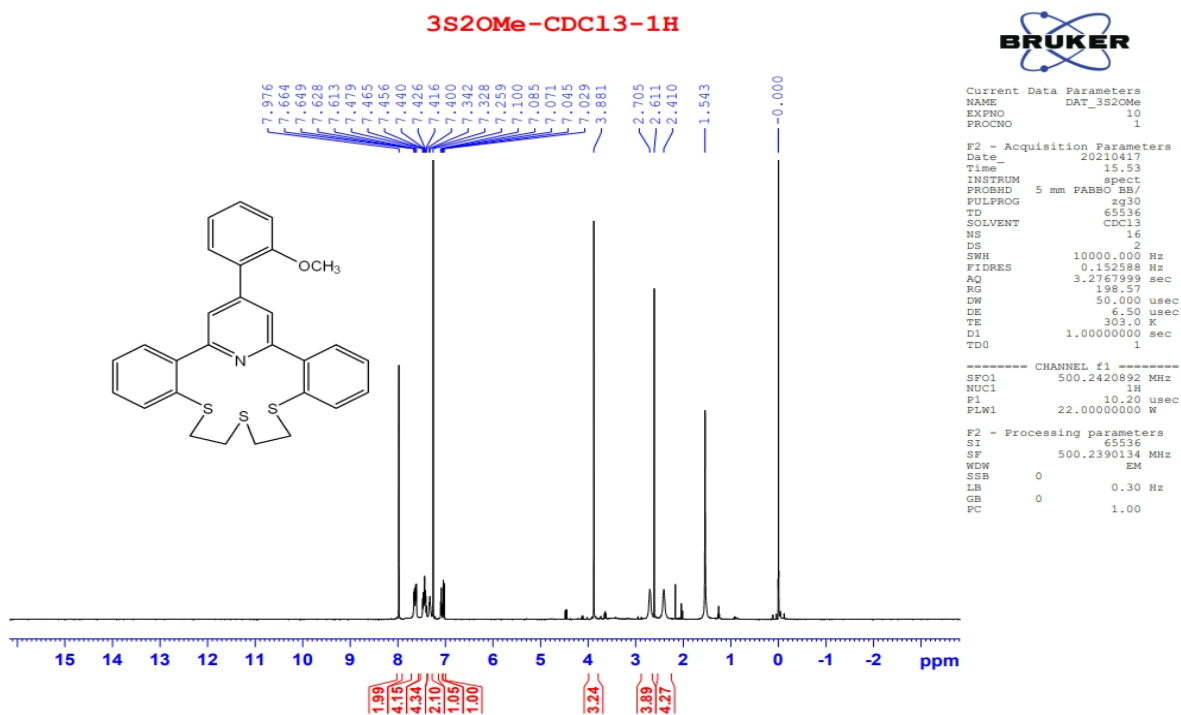
2S10NAP-CDCl₃-1H



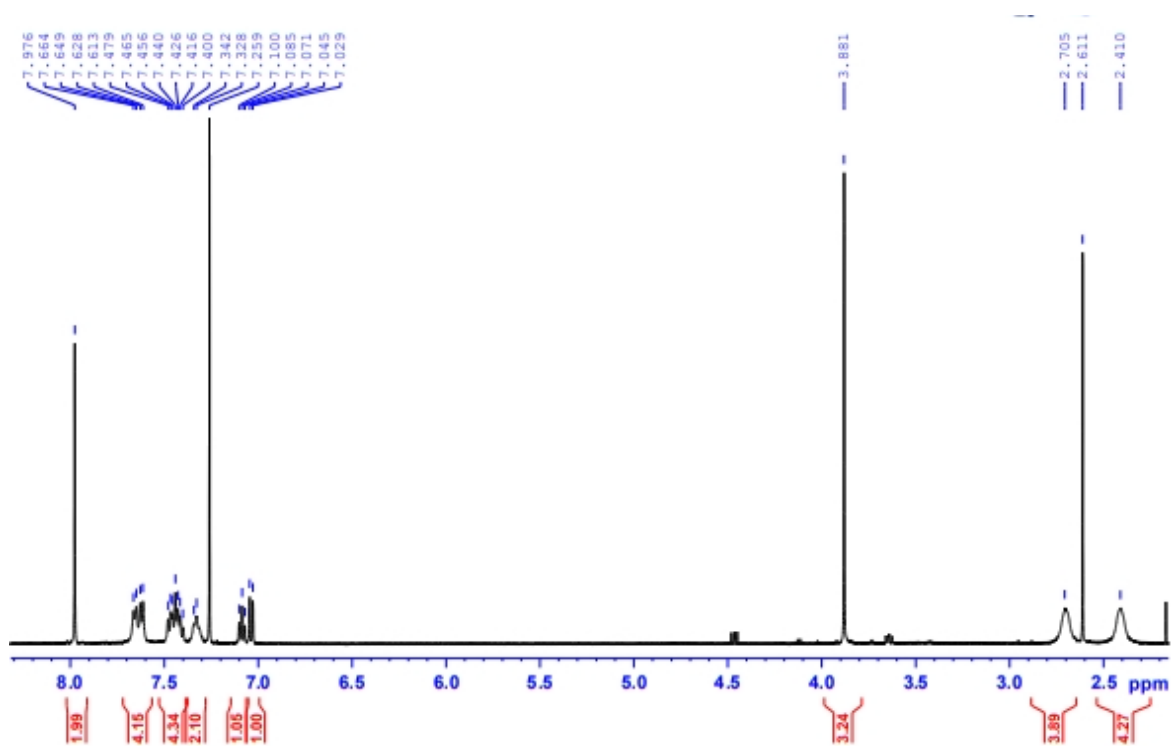
Phụ lục 1.54. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 36



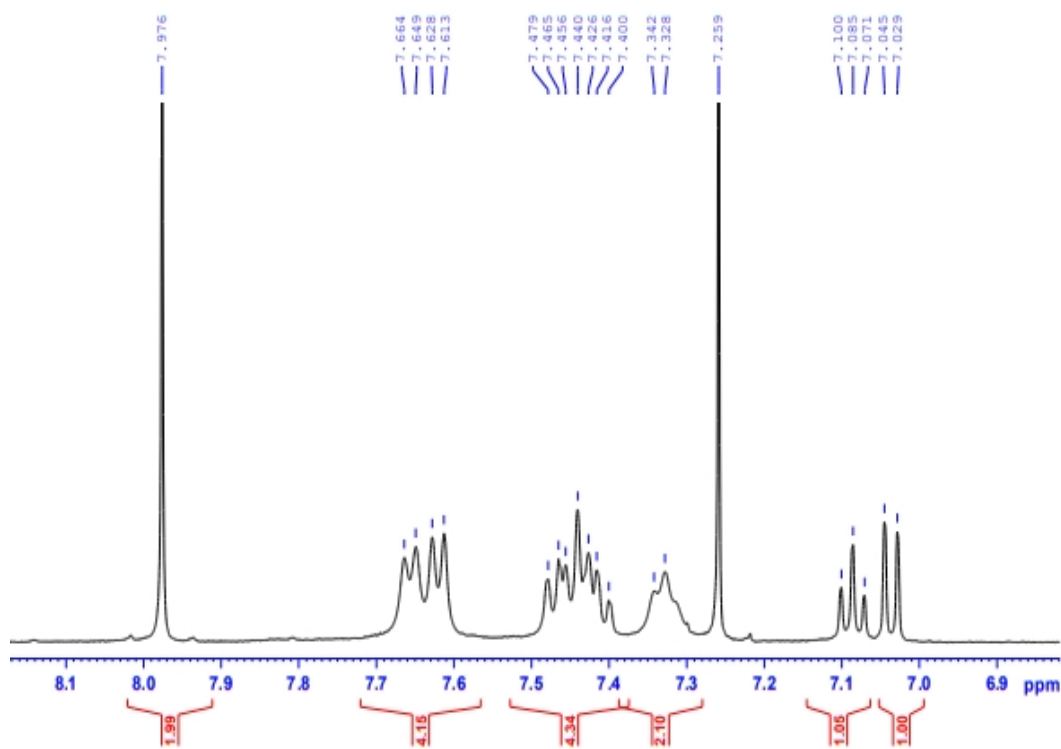
Phụ lục 1.57. Phổ HRMS của hợp chất 36



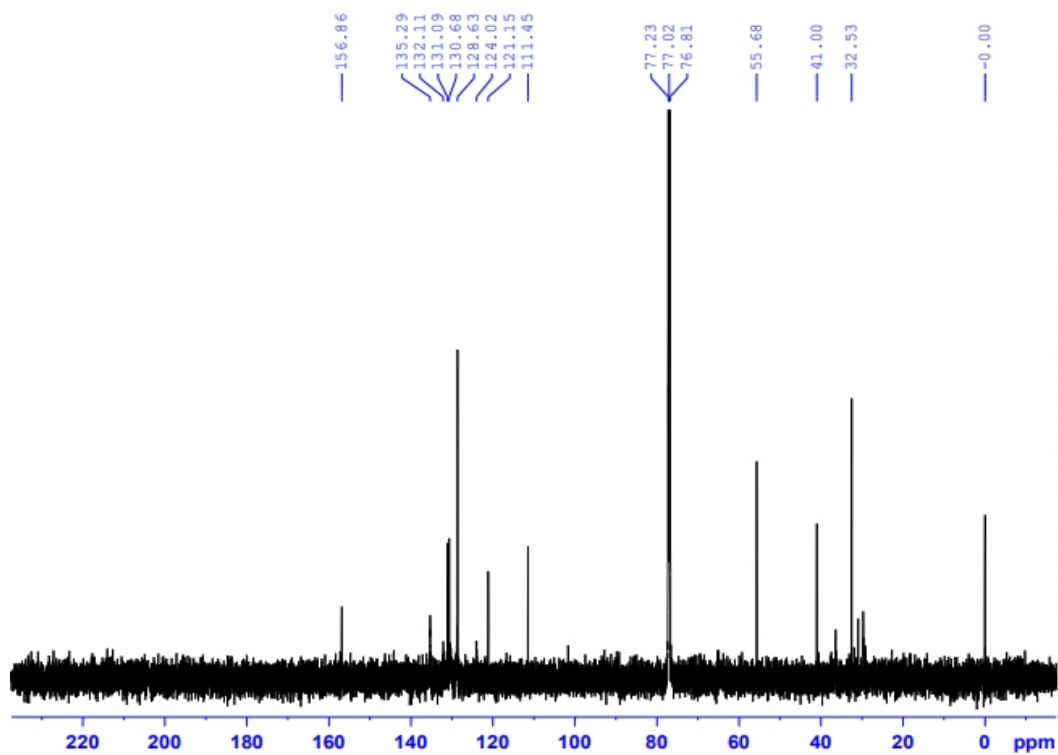
Phụ lục 1.58. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 37



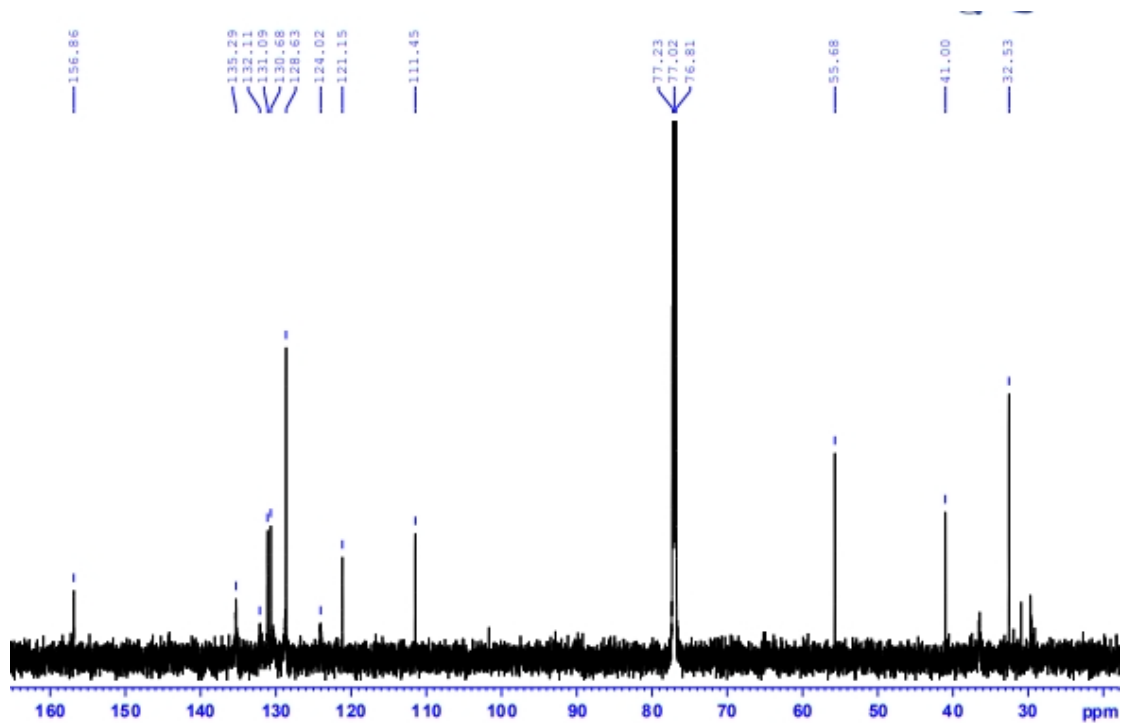
Phụ lục 1.59. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 37 (phổ giãn)



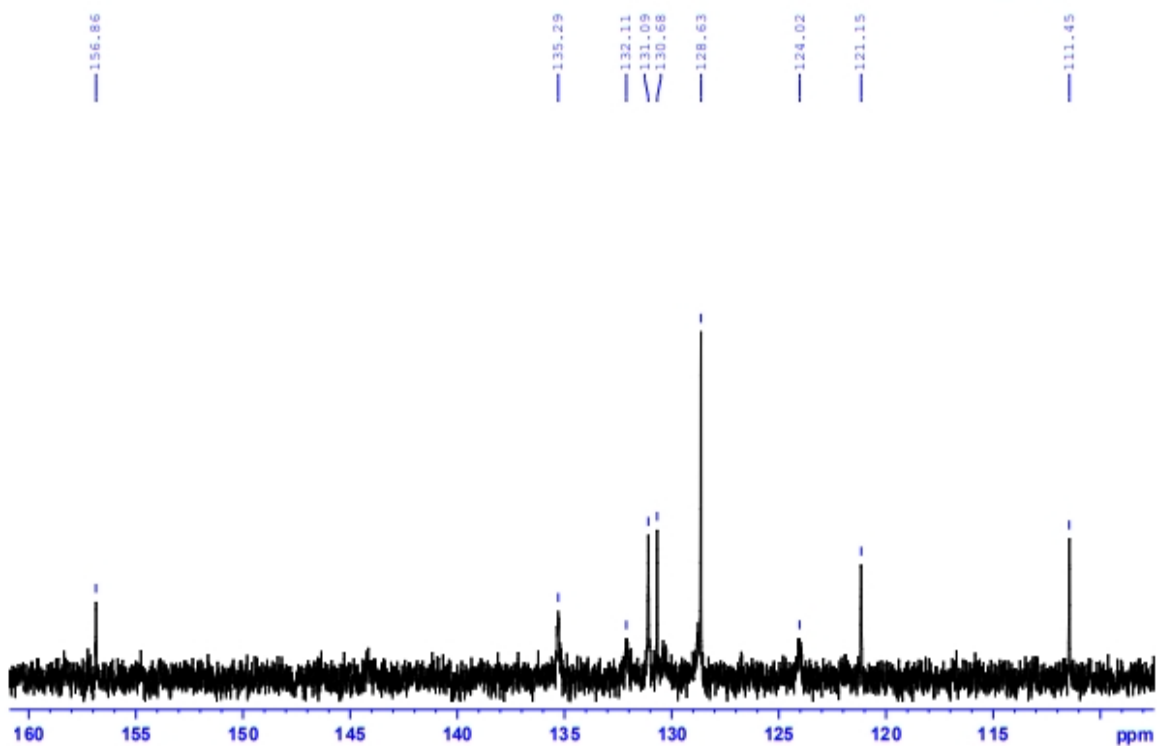
Phụ lục 1.60. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 37 phía vùng trường yếu



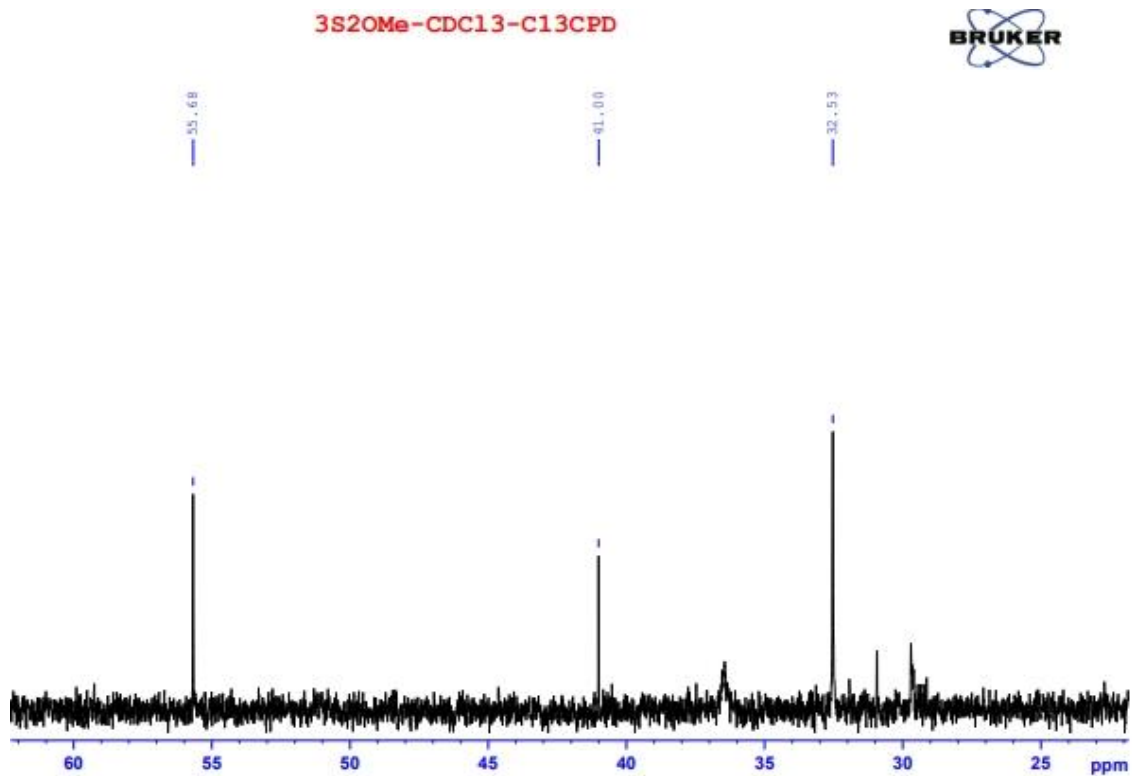
Phụ lục 1.61. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 37



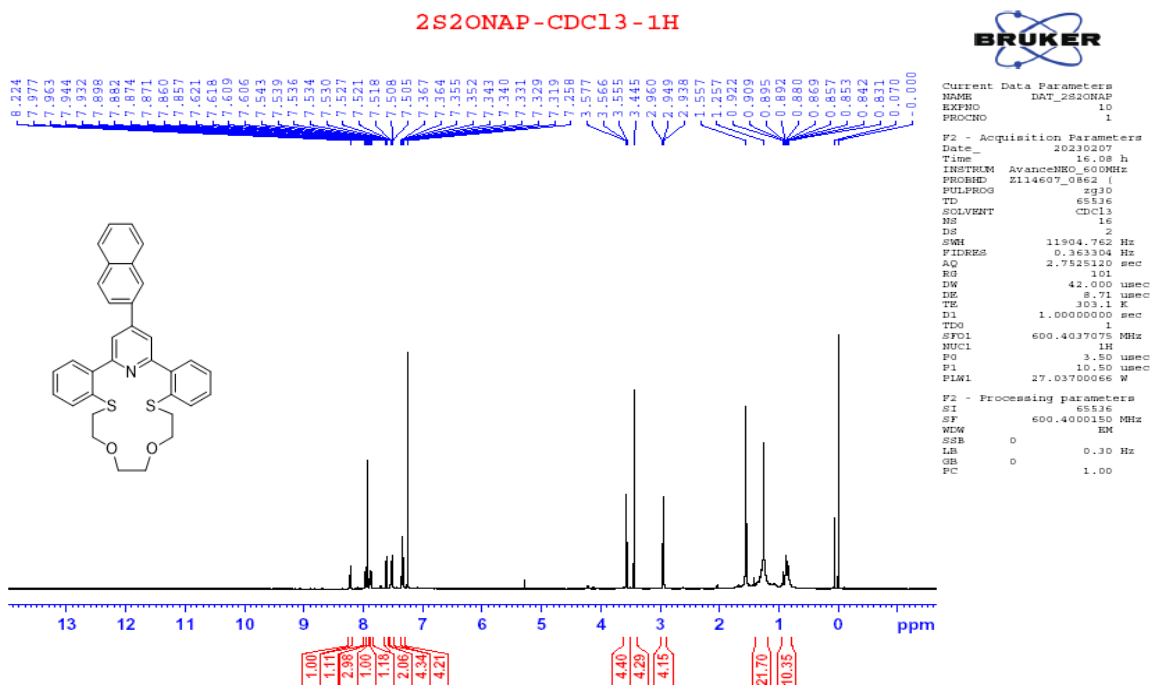
Phụ lục 1.62. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 37 (tiếp)



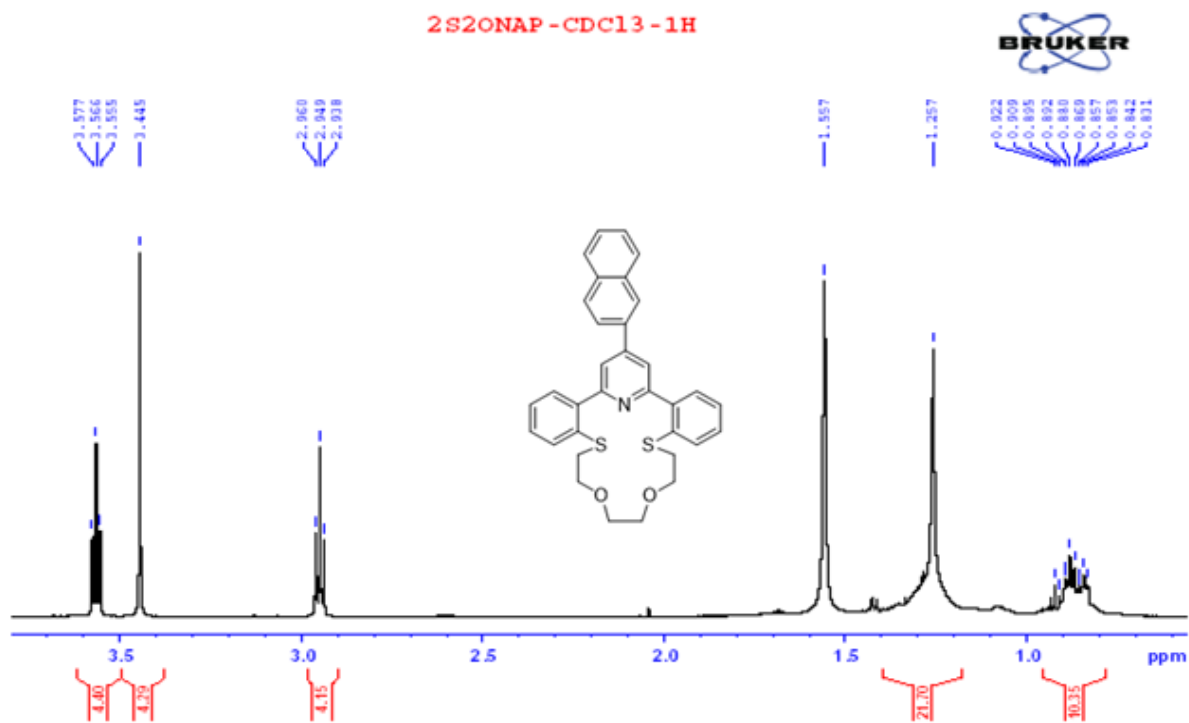
Phụ lục 1.63. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 37 (tiếp)



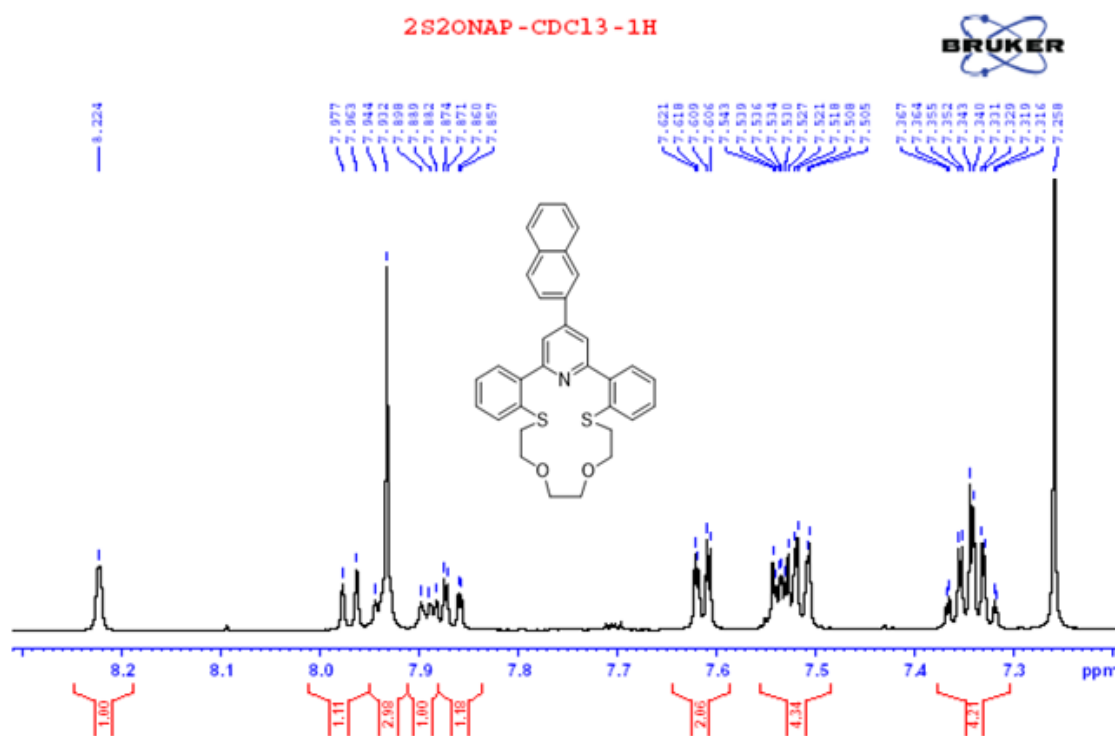
Phụ lục 1.64. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 37 (tiếp)



Phụ lục 1.65. Phổ ^1H -NMR của hợp chất 38

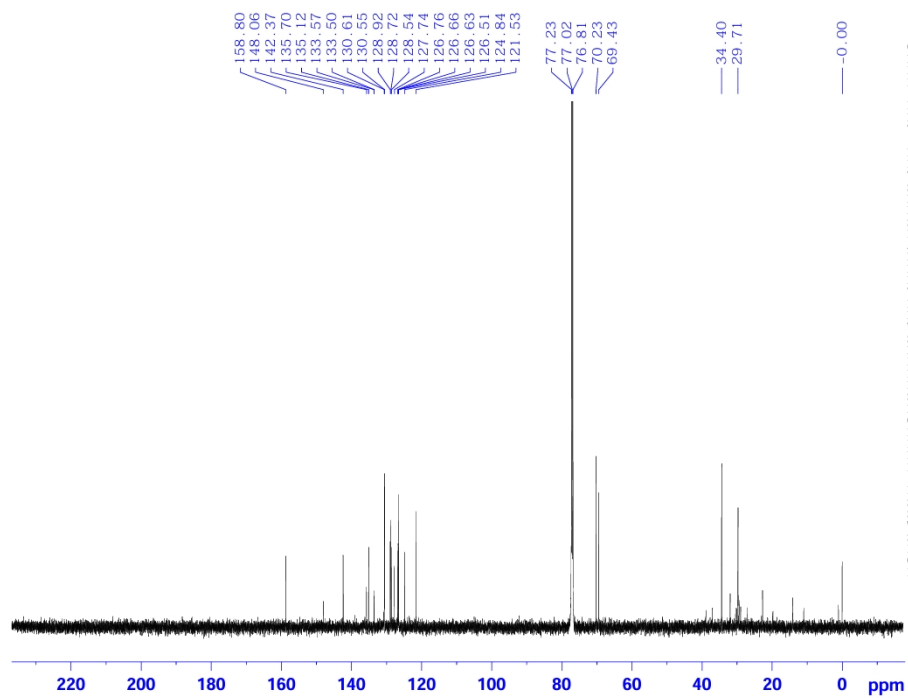


Phụ lục 1.66. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 38 phía vùng trường mạnh



Phụ lục 1.67. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 38 phía vùng trường yếu

2S2ONAP-CDC13-C13CPD



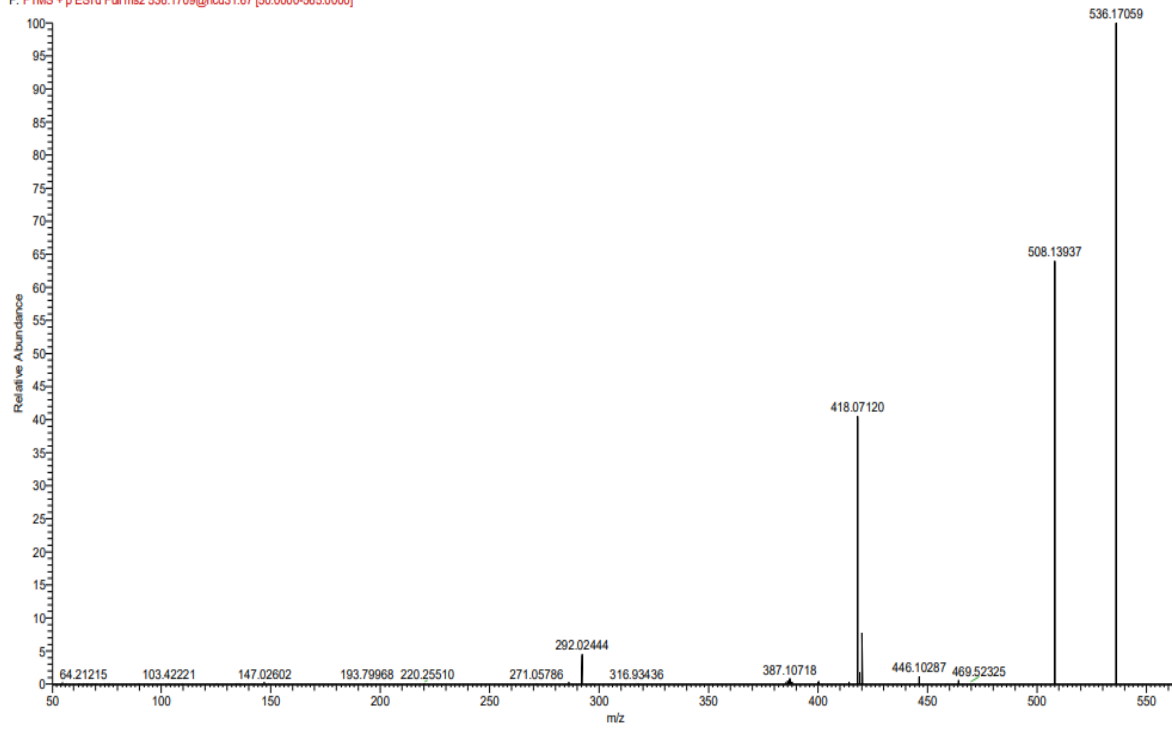
Current Data Parameters
 NAME DAT_2S2ONAP
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230208
 Time 15.36 h
 INSTRUM AvanceNEO_600MHz
 PROBHD Z114607_0862 (C
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 2048
 DS 4
 SWH 38461.539 Hz
 FIDRES 1.173753 Hz
 AQ 0.8519680 sec
 RG 101
 DW 13.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 303.1 K
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 TDO 1
 SFO1 150.9873069 MHz
 NUC1 13C
 PO 4.20 usec
 P1 12.60 usec
 PLW1 86.32800293 W
 SFO2 600.4024016 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz65
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 27.03700066 W
 PLW12 0.46575001 W
 PLW13 0.30599001 W

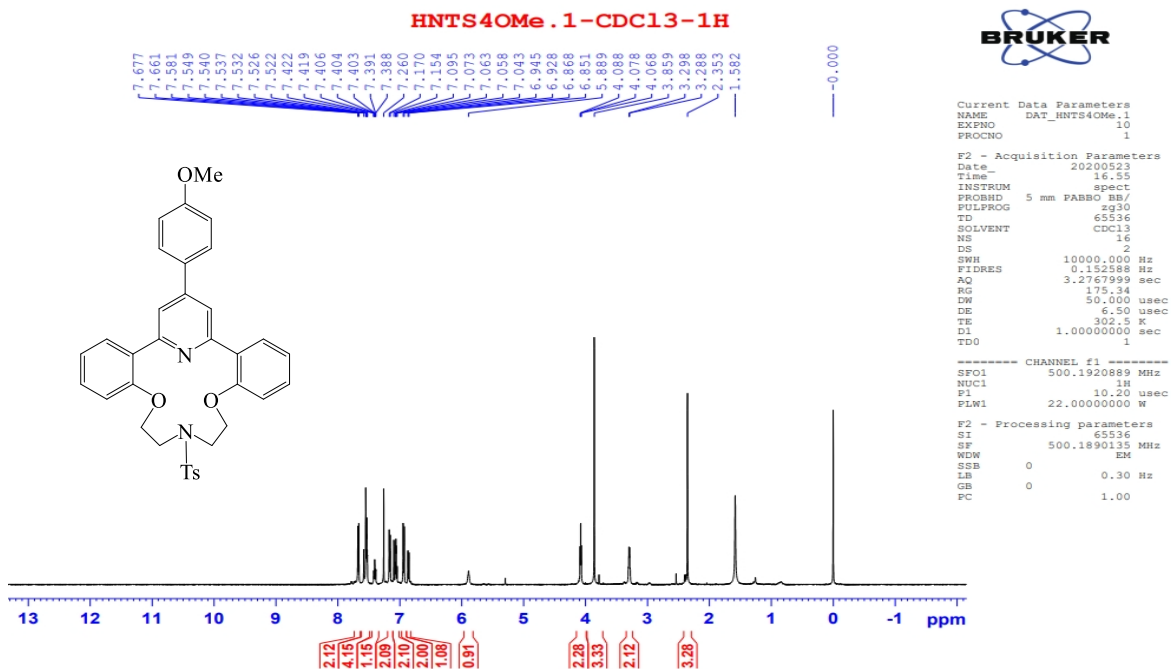
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9706982 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

Phụ lục 1.68. Phổ ¹³C-NMR của hợp chất 38

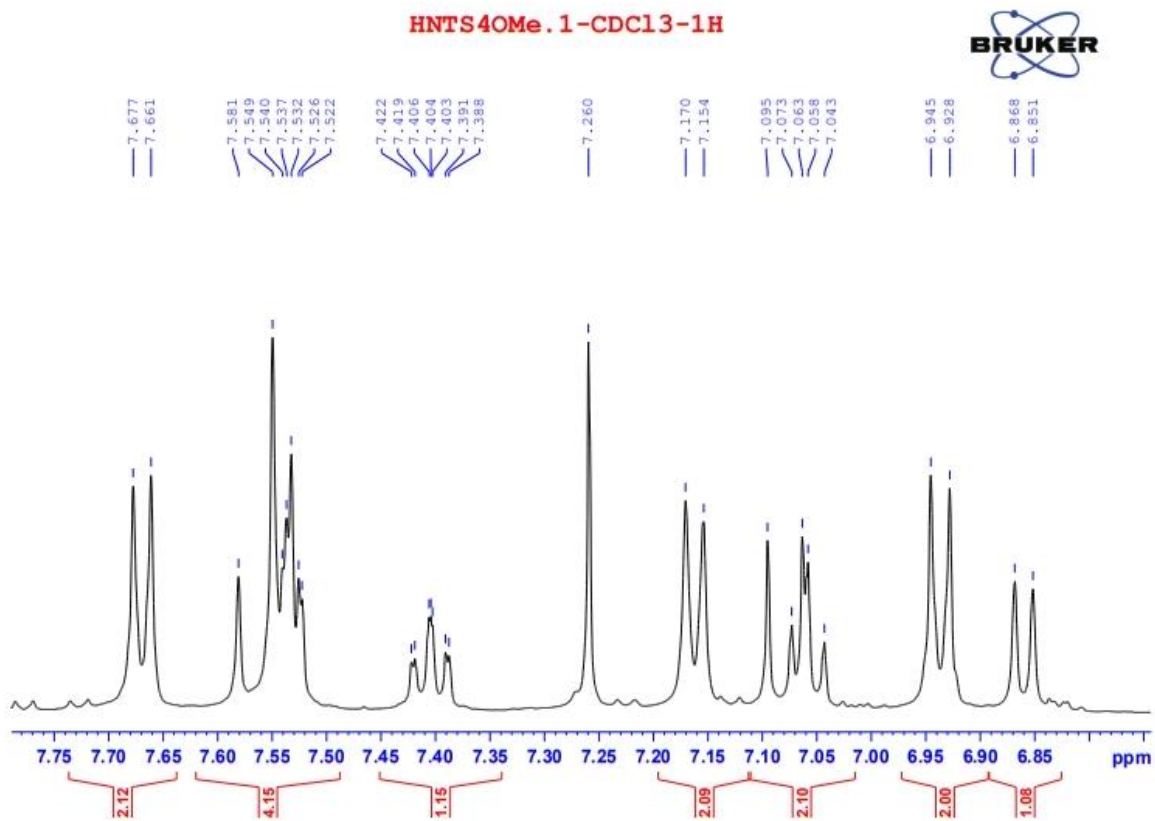
2S2ONAP #6785 RT: 23.37 AV: 1 NL: 3.95E8
 F: FTMS + p ESId Full ms2 536.1709@hcd31.67 [50.0000-565.0000]



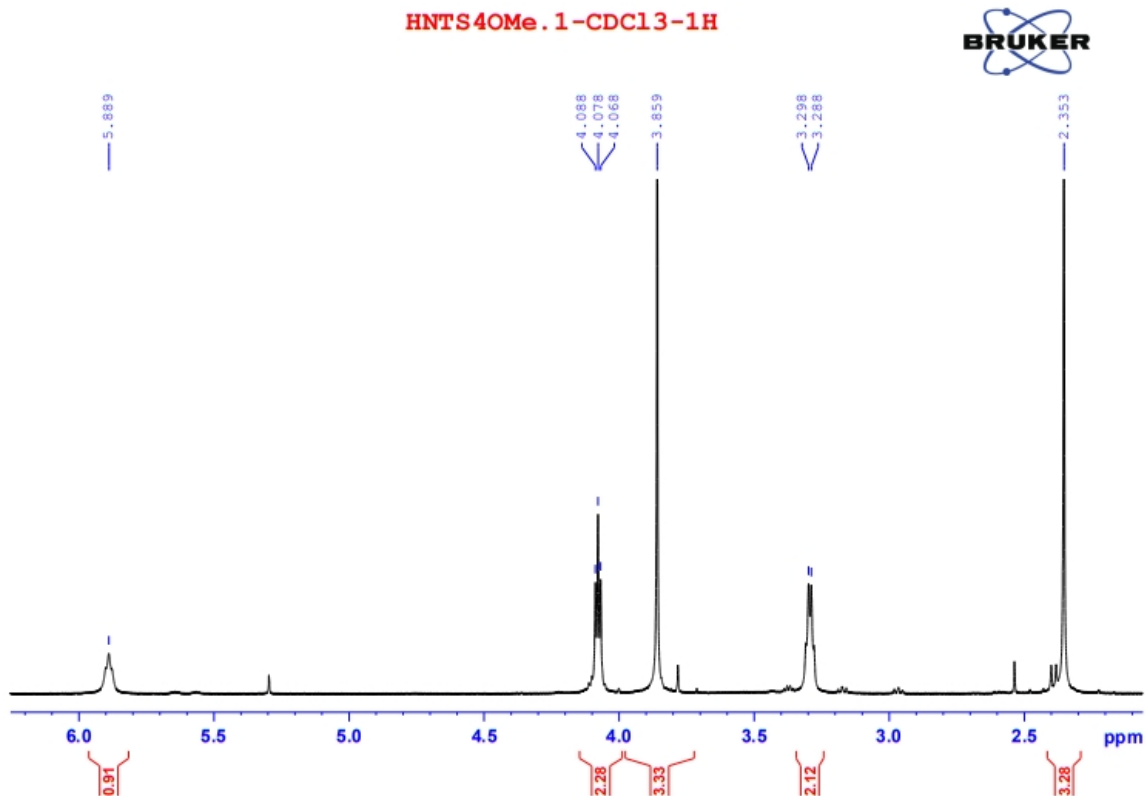
Phụ lục 1.69. Phổ HRMS của hợp chất 38



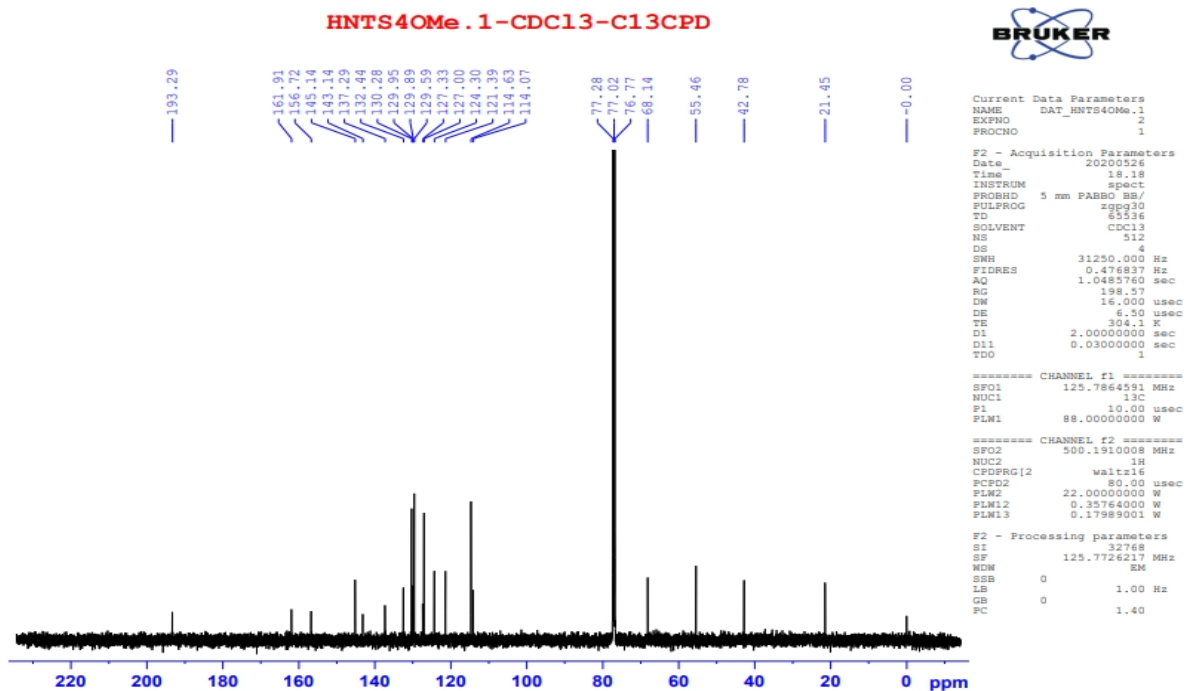
Phụ lục 1.70. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 40



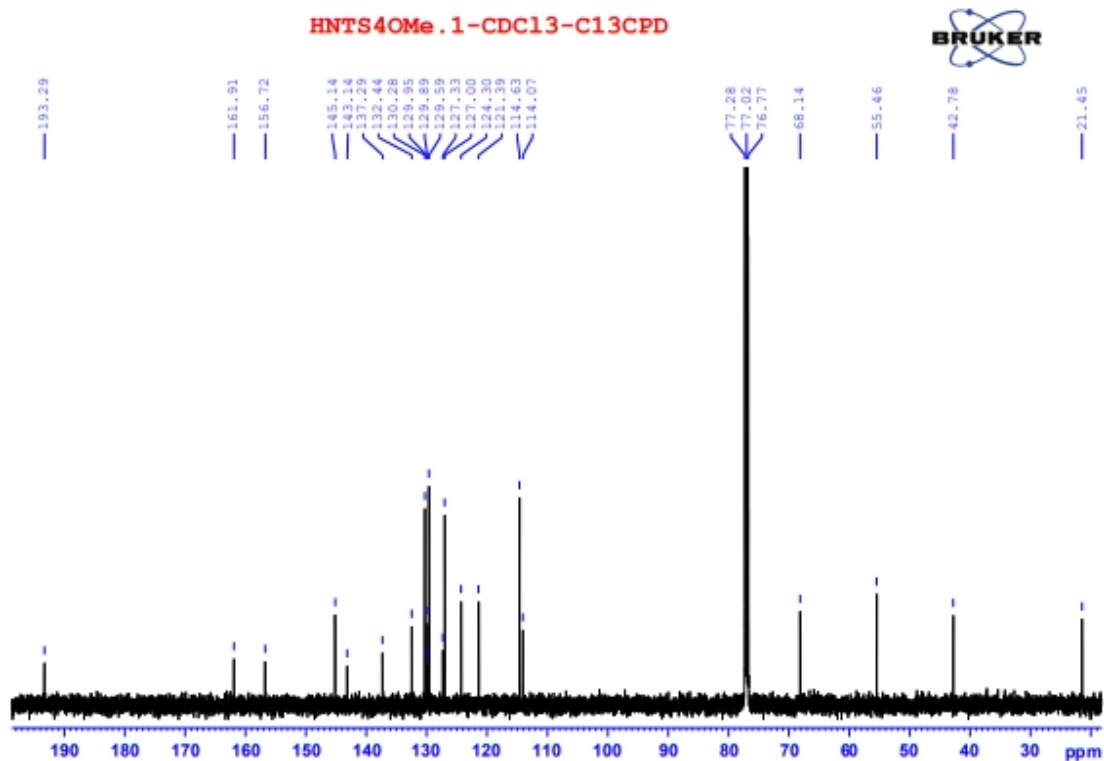
Phụ lục 1.71. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 40



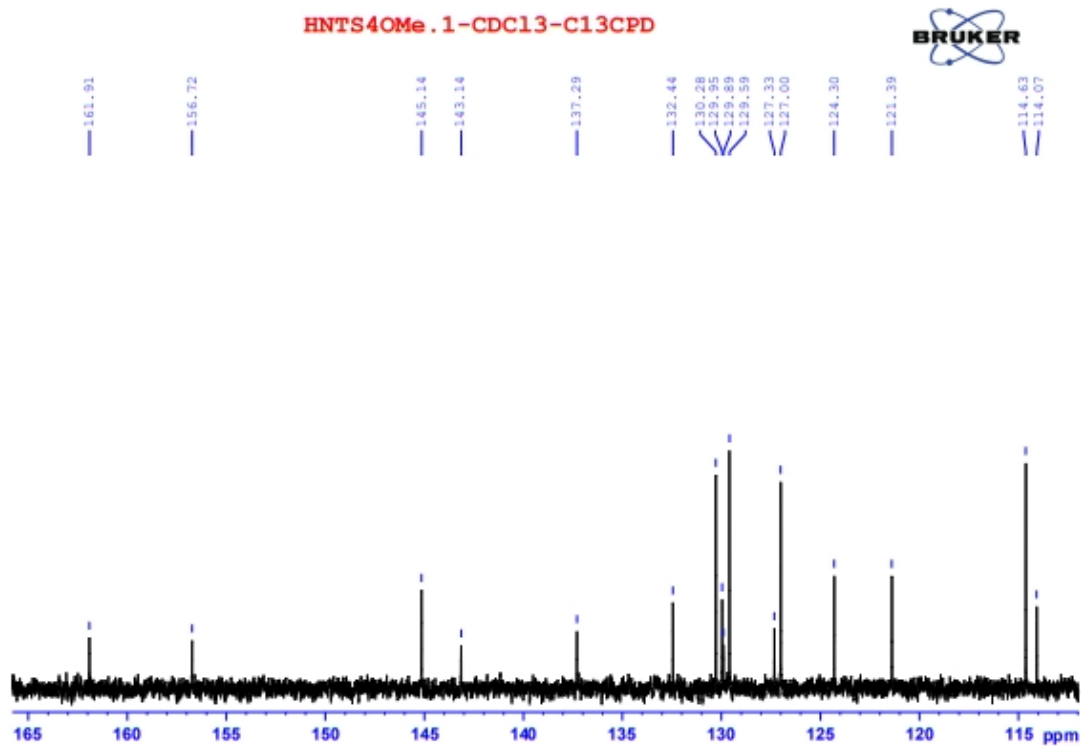
Phụ lục 1.72. Phổ ^1H -NMR hợp chất 40



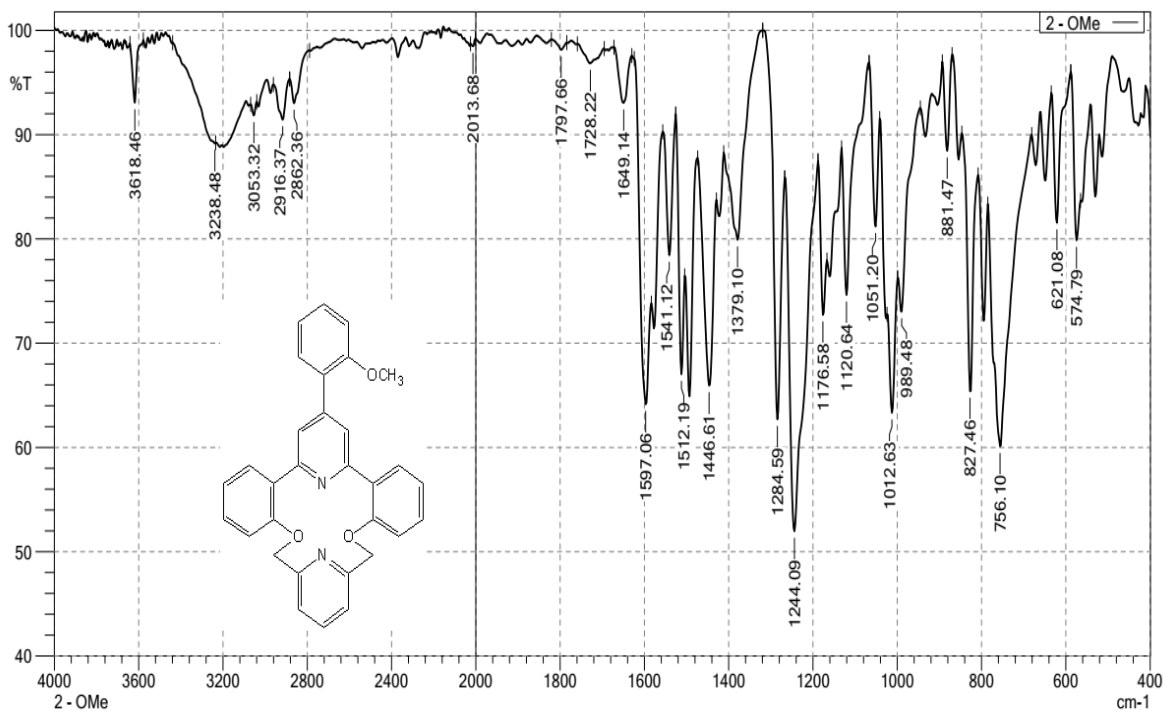
Phụ lục 1.73. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 40



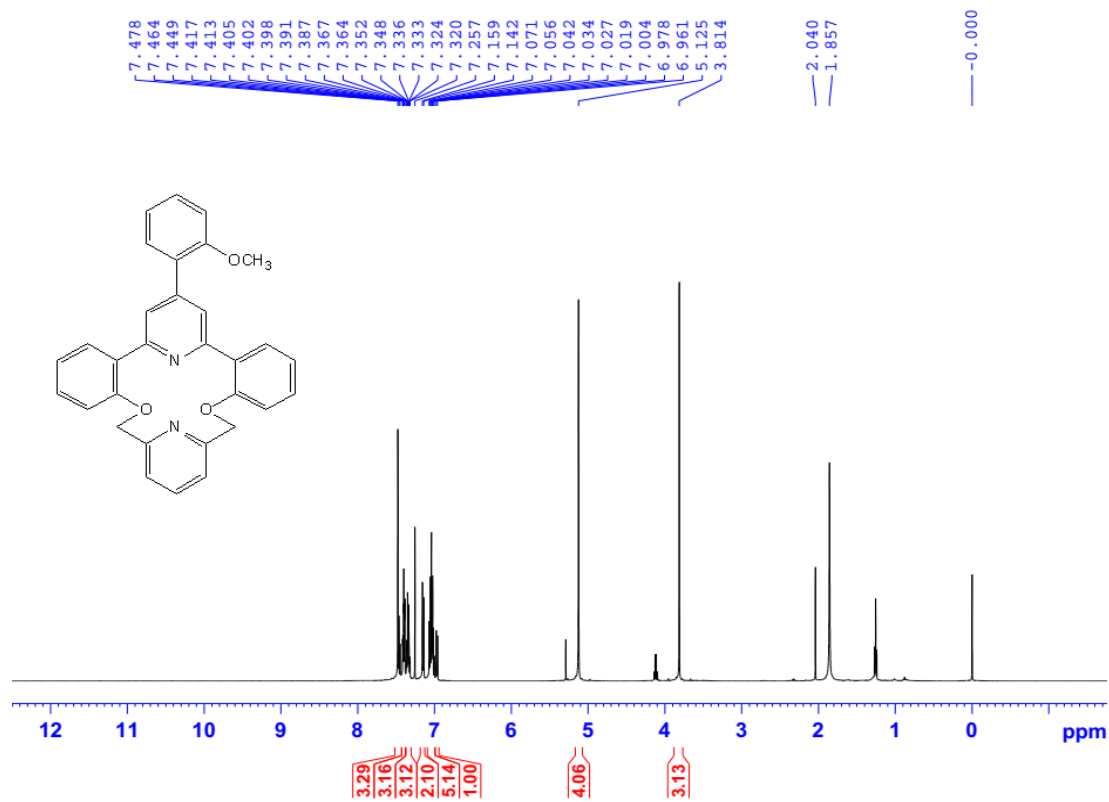
Phụ lục 1.74. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 40



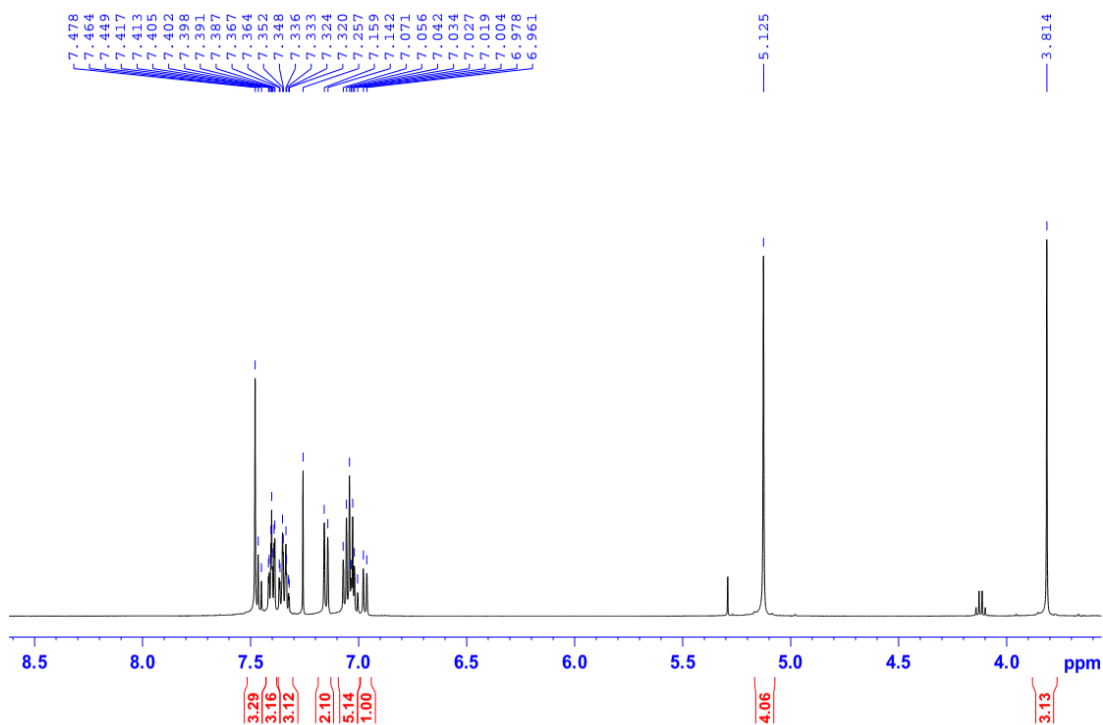
Phụ lục 1.75. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 40



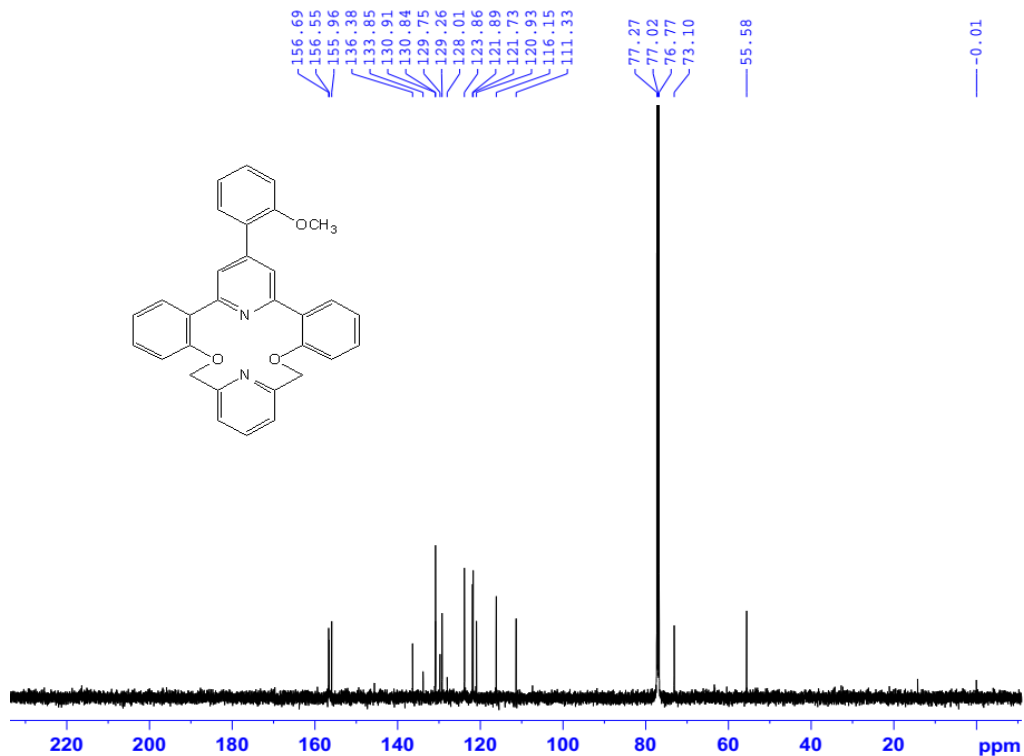
Phụ lục 1.76. Phổ IR của hợp chất 43



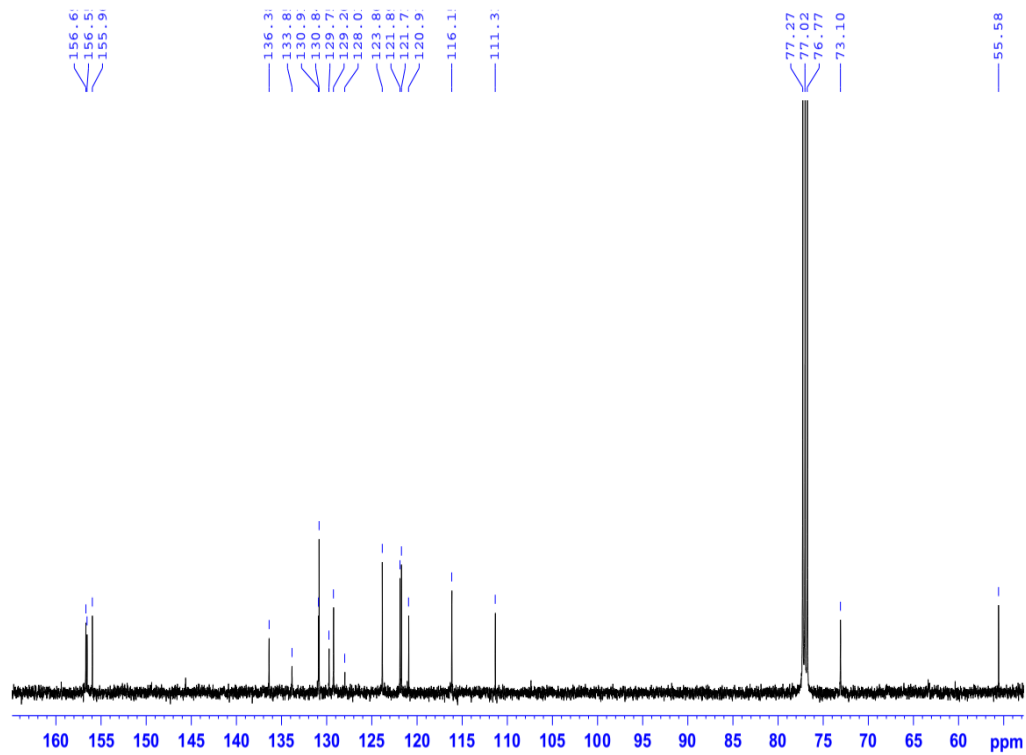
Phụ lục 1.77. Phổ ¹H-NMR của hợp chất 43



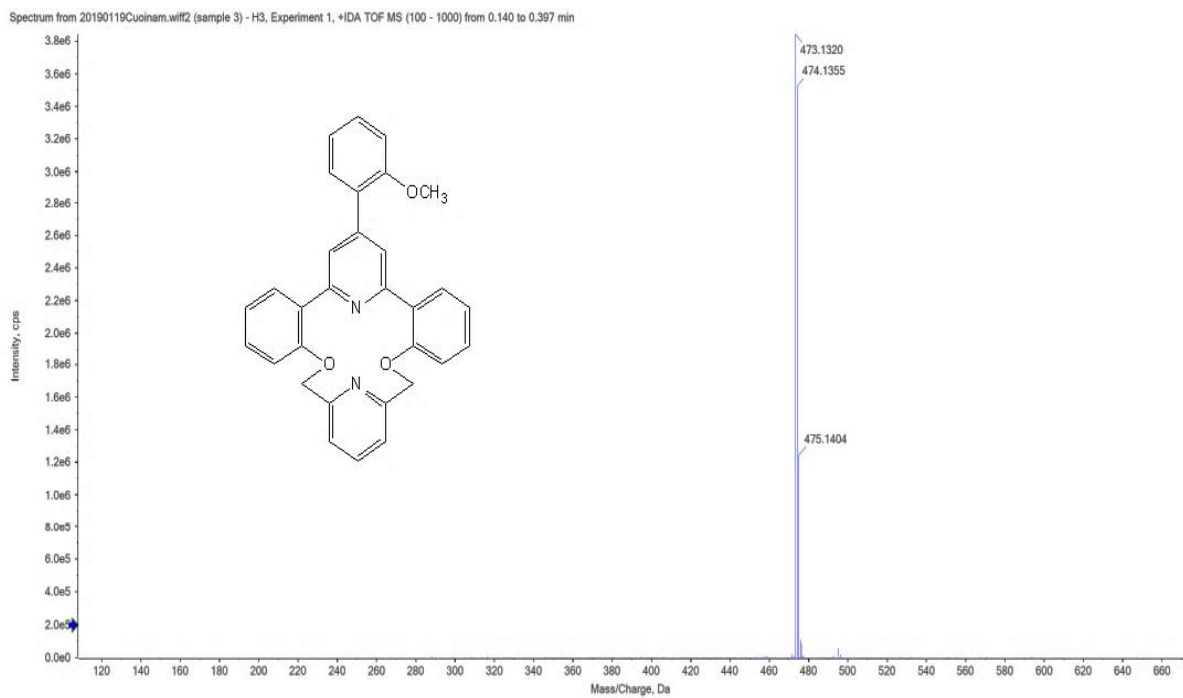
Phụ lục 1.78. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 43 phía vùng trường yếu



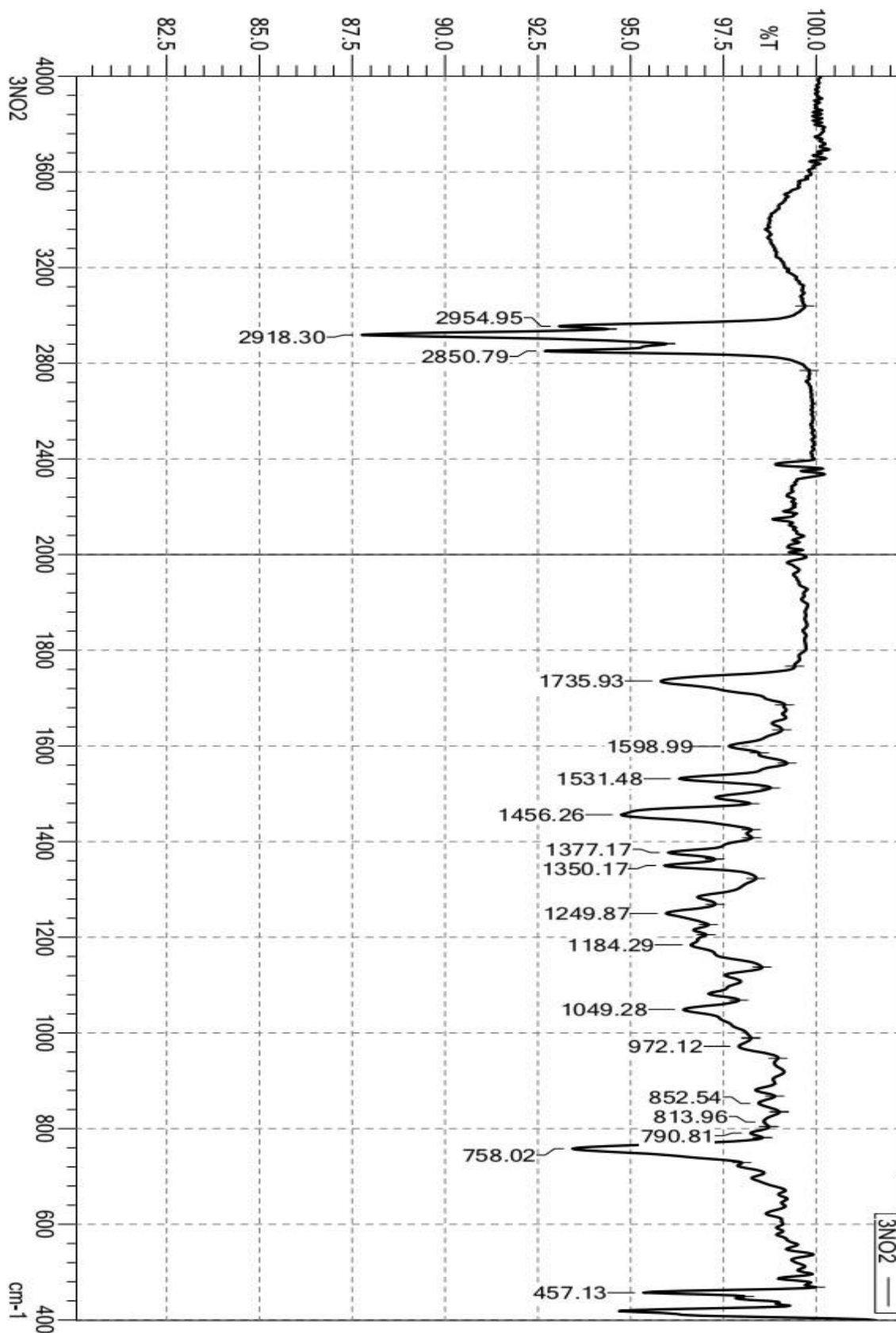
Phụ lục 1.79. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 43



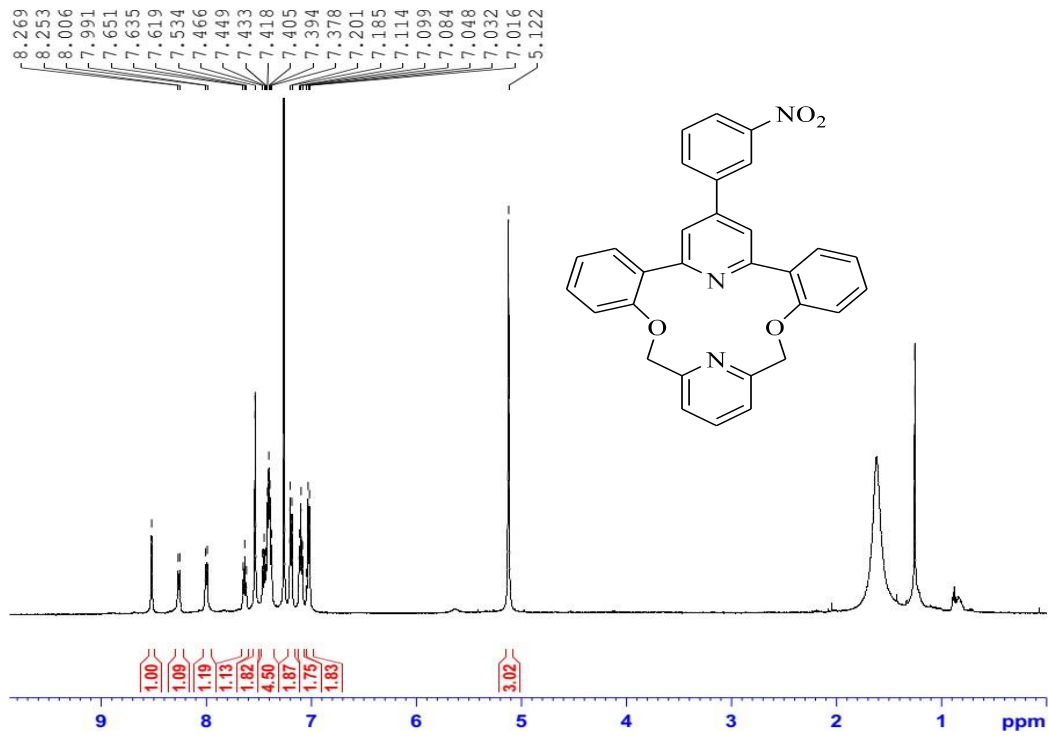
Phụ lục 1.80. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 43



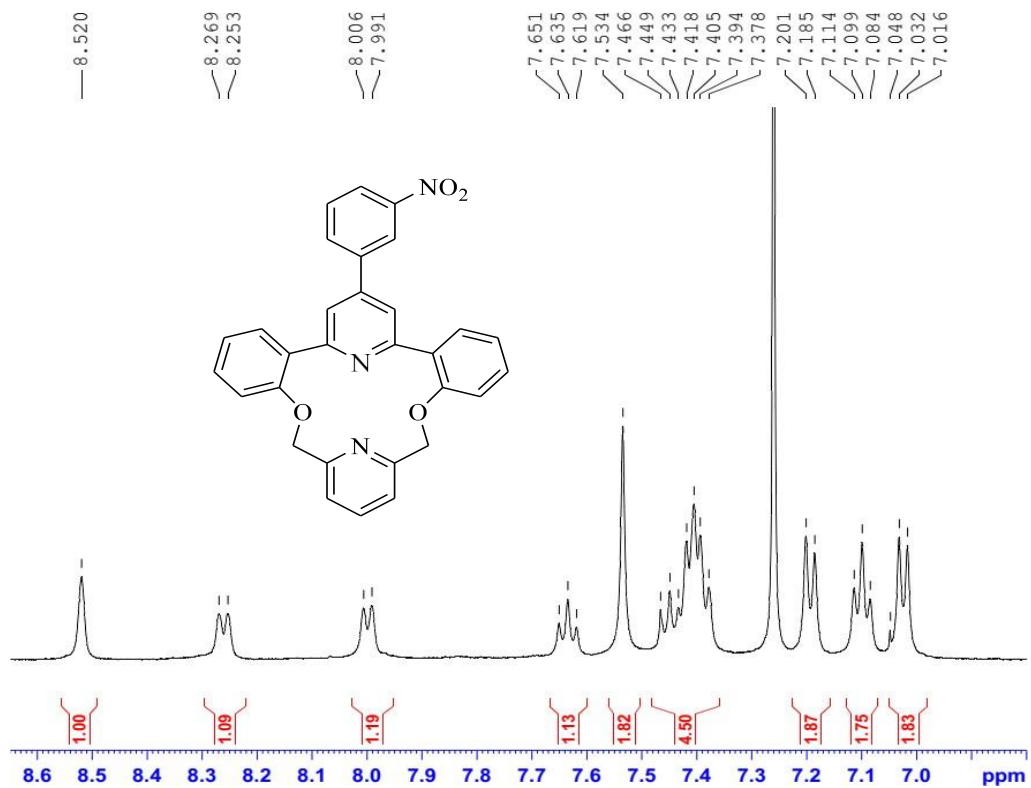
Phụ lục 1.81. Phổ HRMS của hợp chất 43



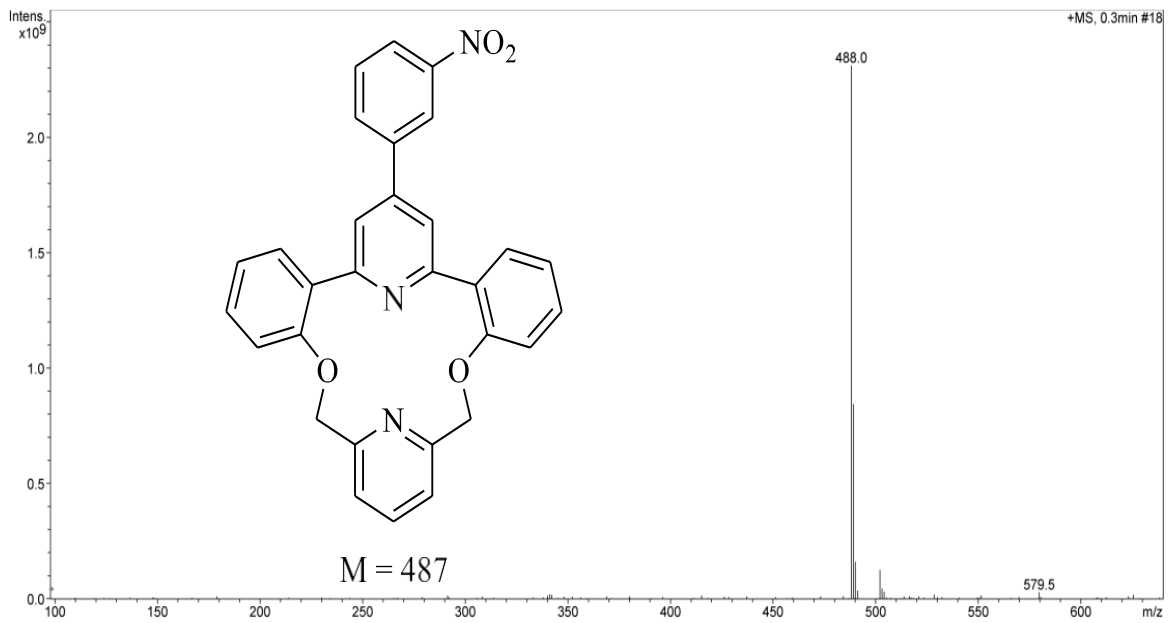
Phụ lục 1.82. Phổ IR hợp chất 44



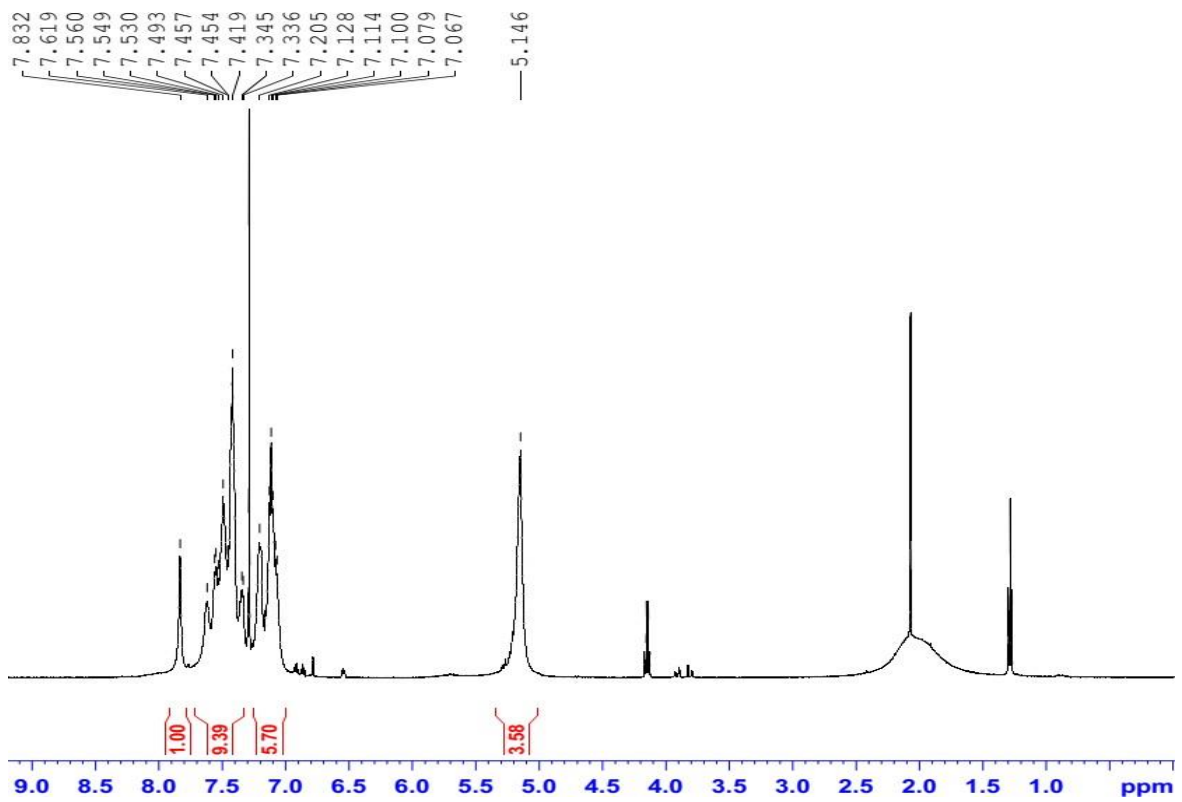
Phụ lục 1.83. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 44



Phụ lục 1.84. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 44 phía vùng trường yếu

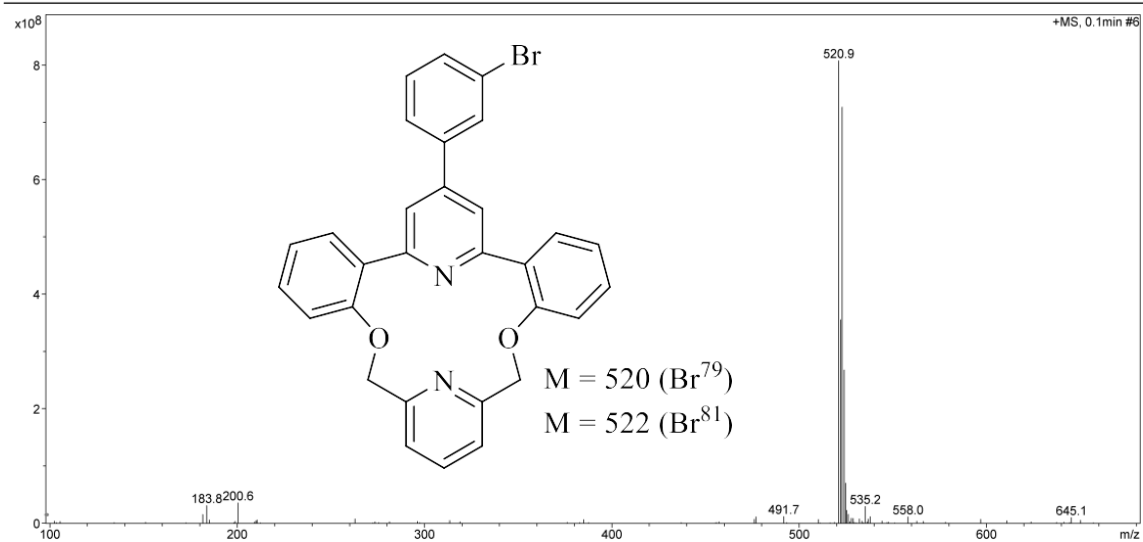


Phụ lục 1.85. Phổ HRMS hợp chất 44

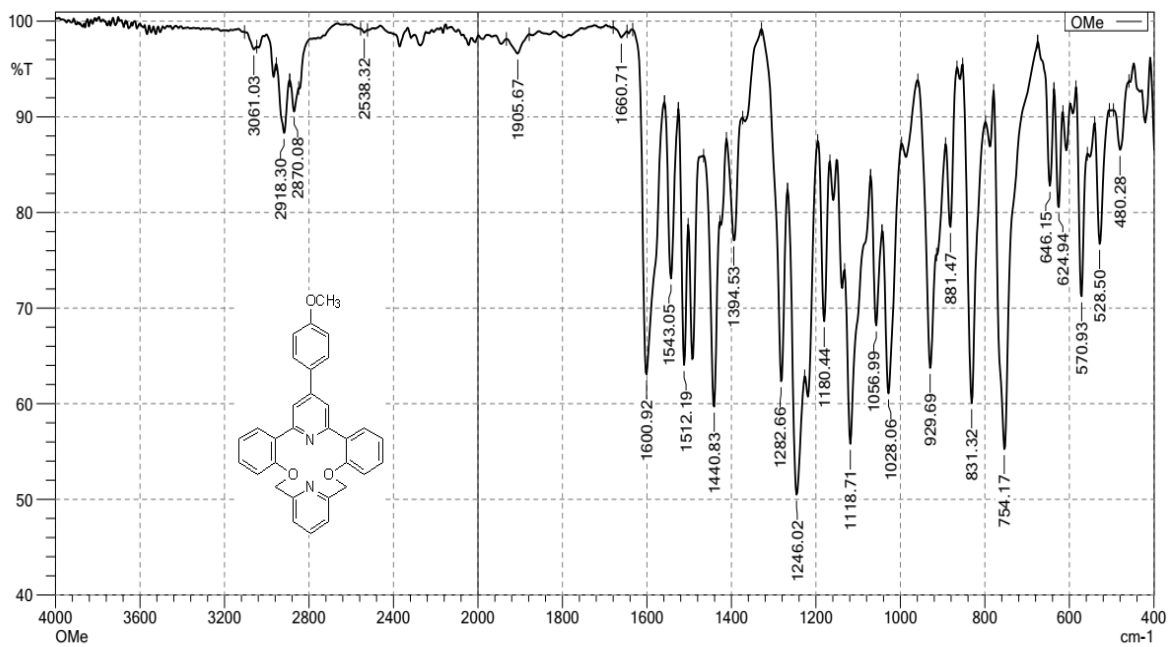


Phụ lục 1.86. Phổ ¹H-NMR hợp chất 45

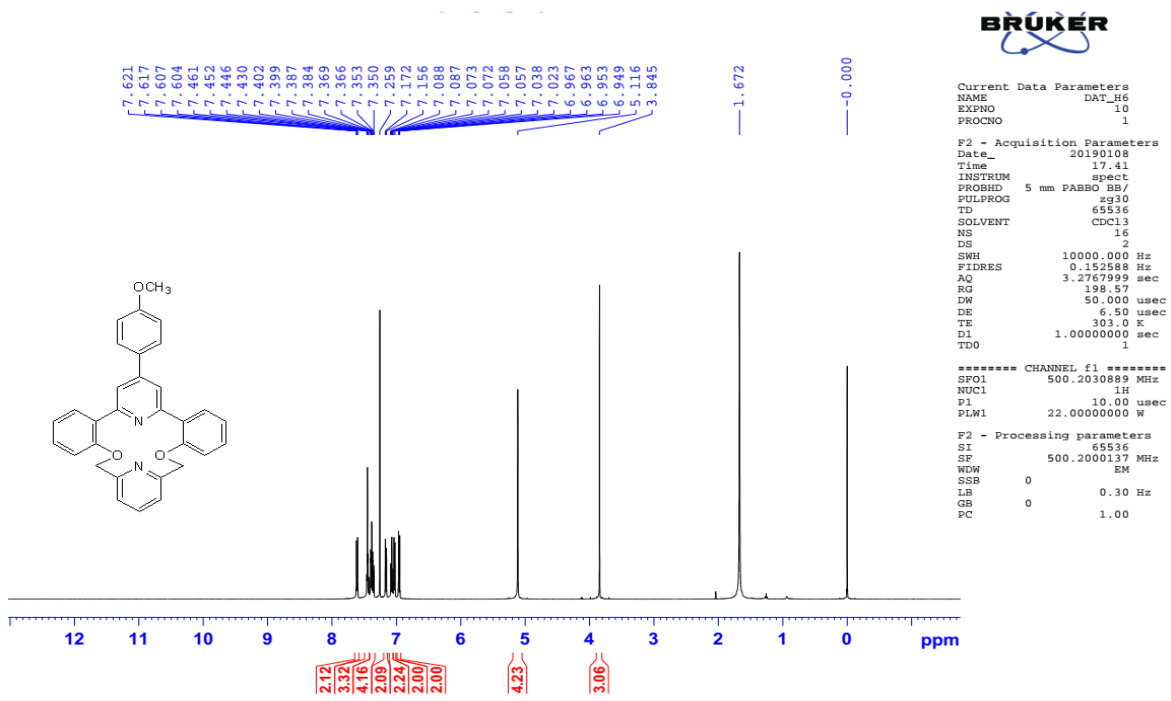
Analysis Info: Dung moi MeOH



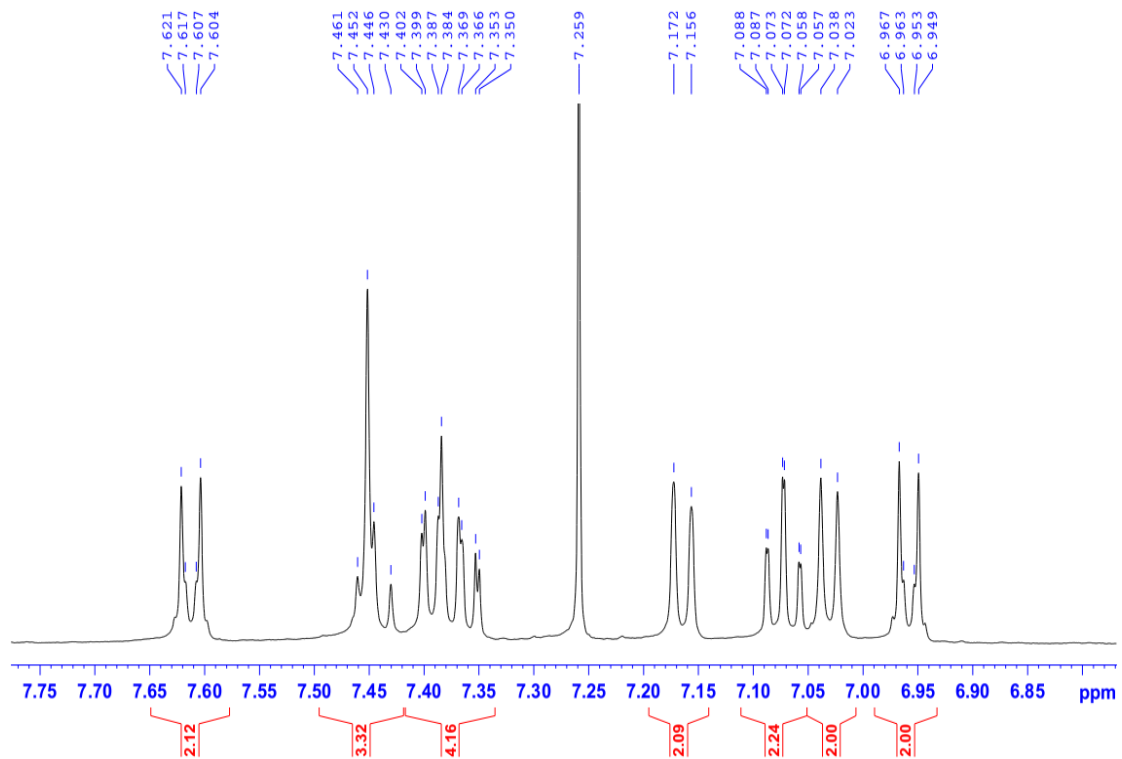
Phụ lục 1.87. Phổ HRMS của hợp chất 45



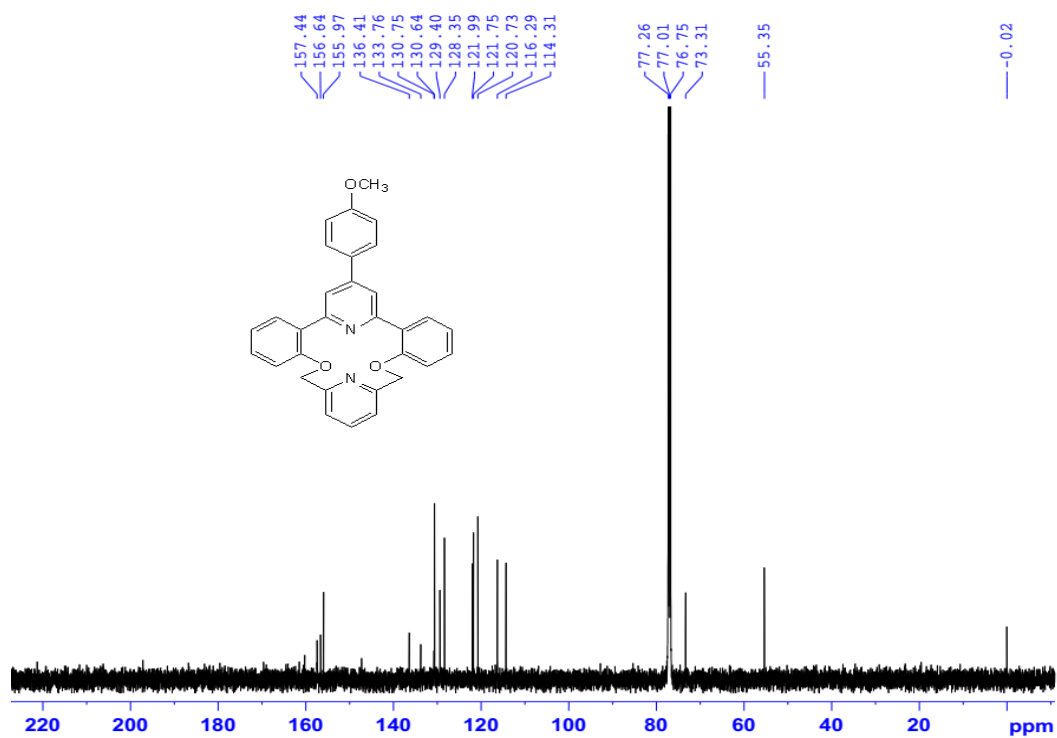
Phụ lục 1.88. Phổ IR của hợp chất 46



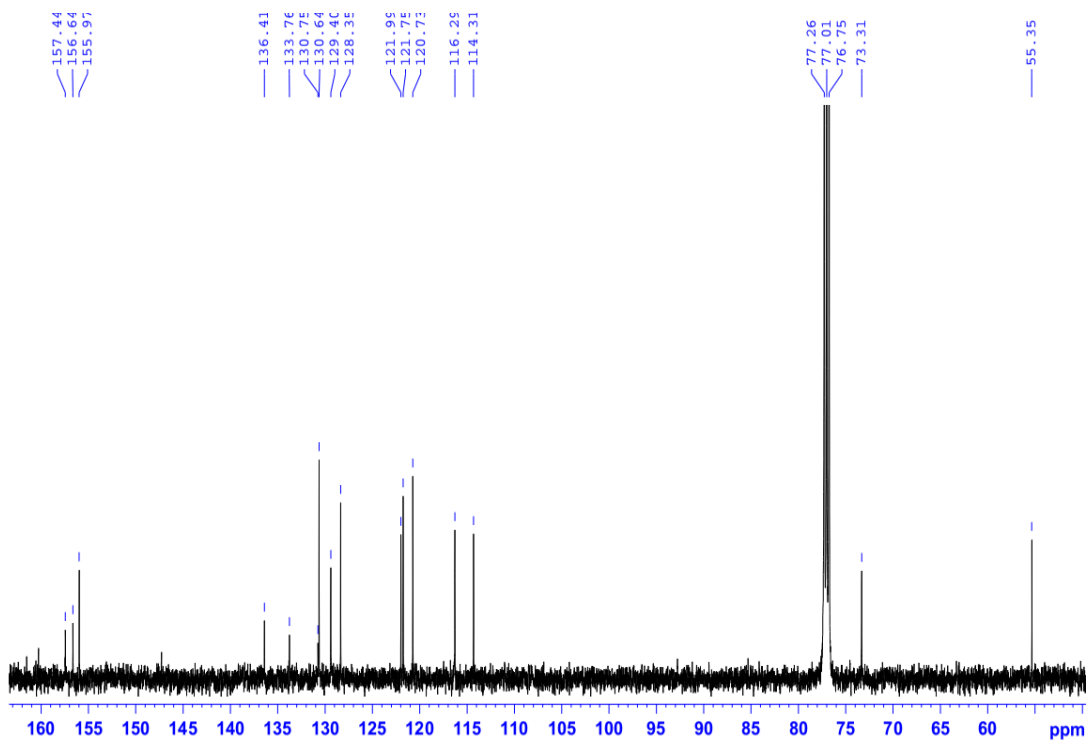
Phụ lục 1.89. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 46



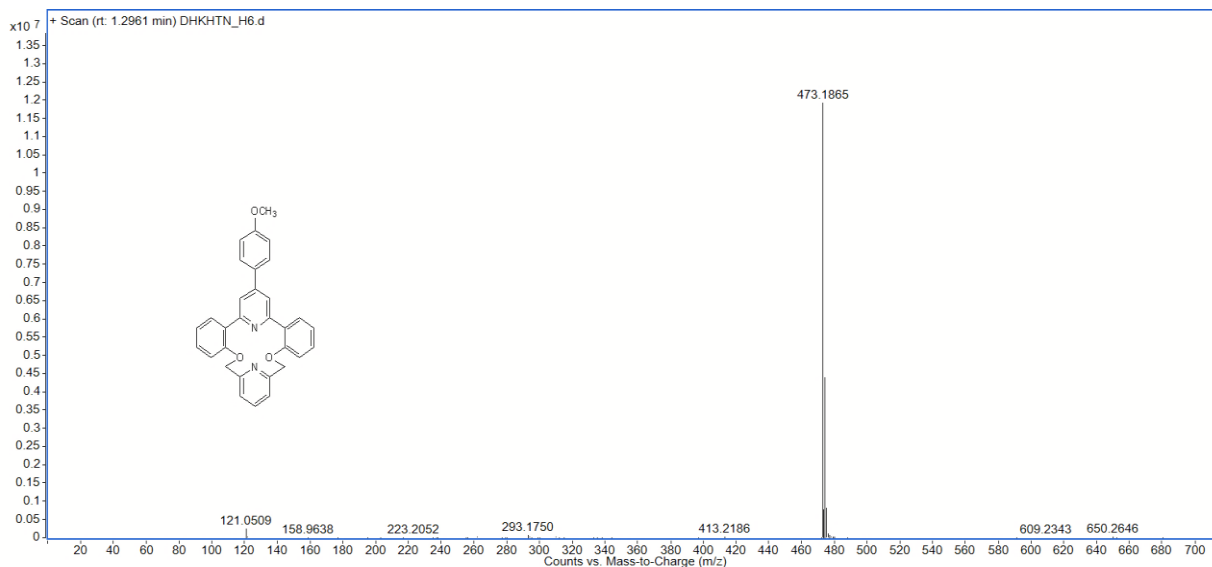
Phụ lục 1.90. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 46 phía vùng trường yếu



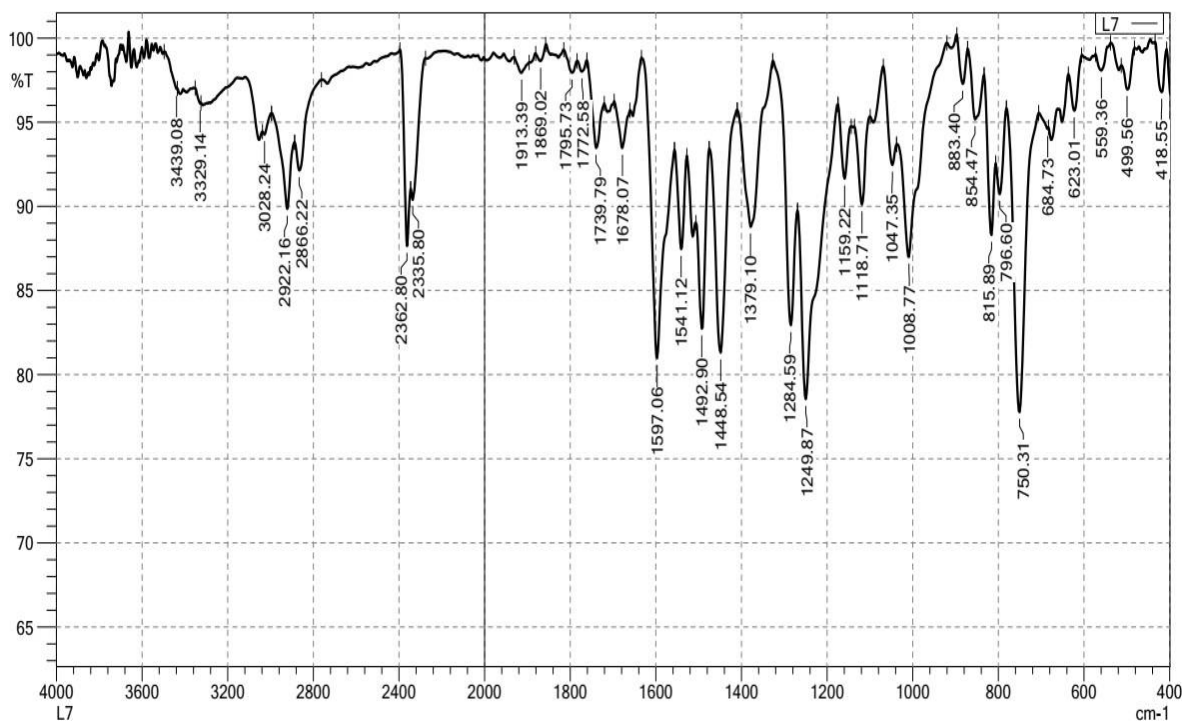
Phụ lục 1.91. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 46



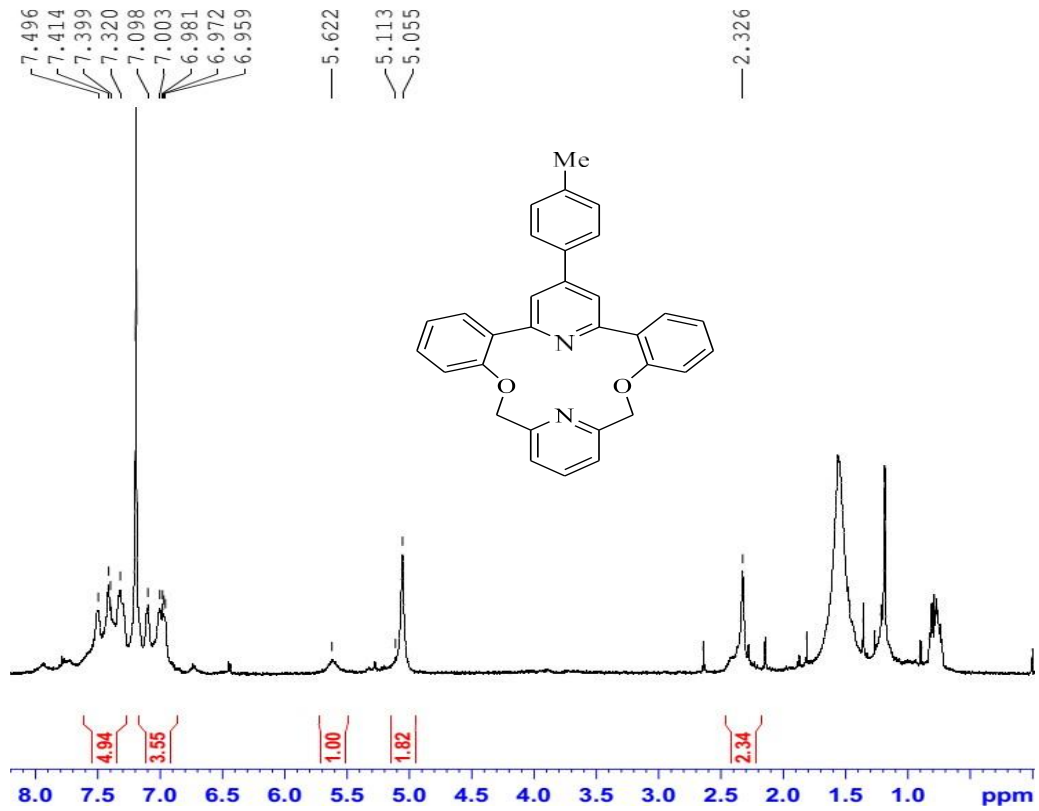
Phụ lục 1.92. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất 46



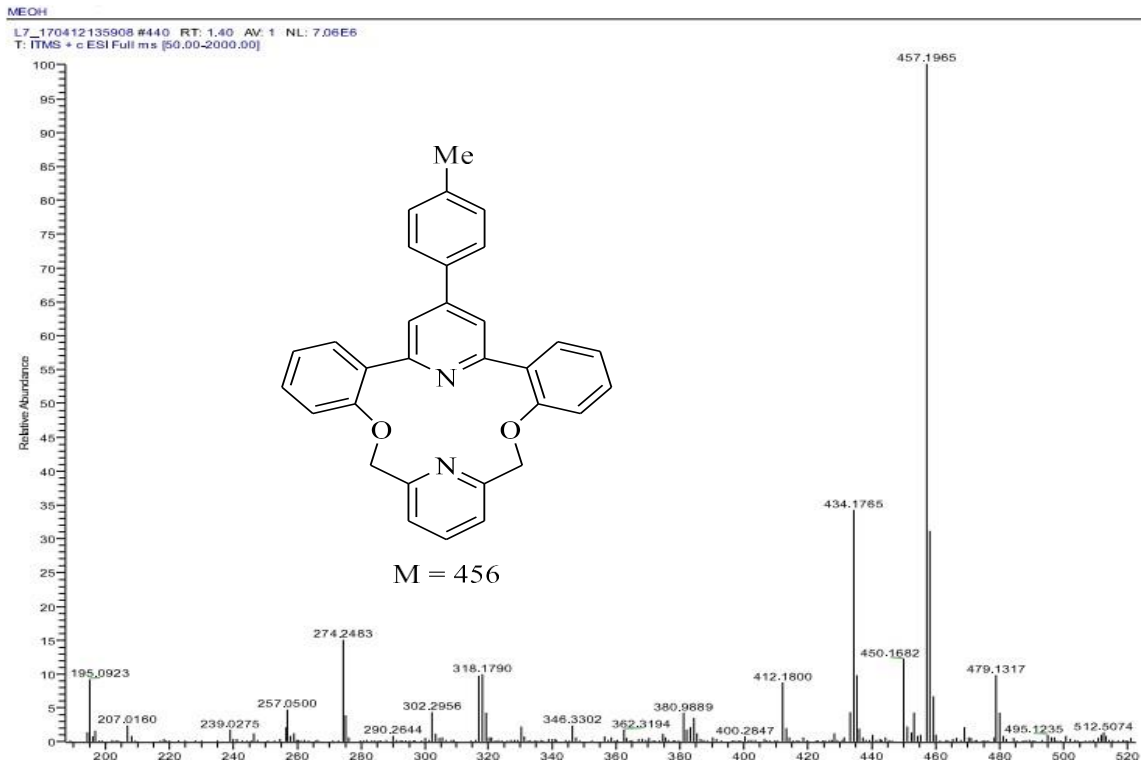
Phụ lục 1.93. Phổ HRMS của hợp chất 46



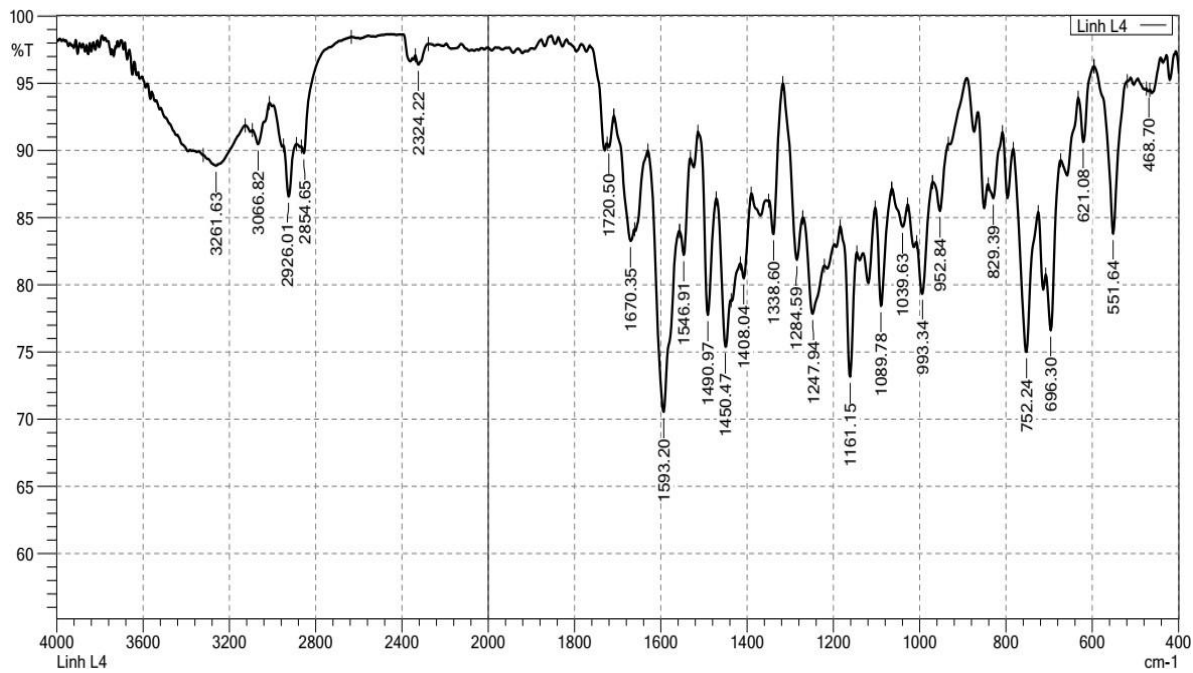
Phụ lục 1.94. Phổ IR hợp chất 47



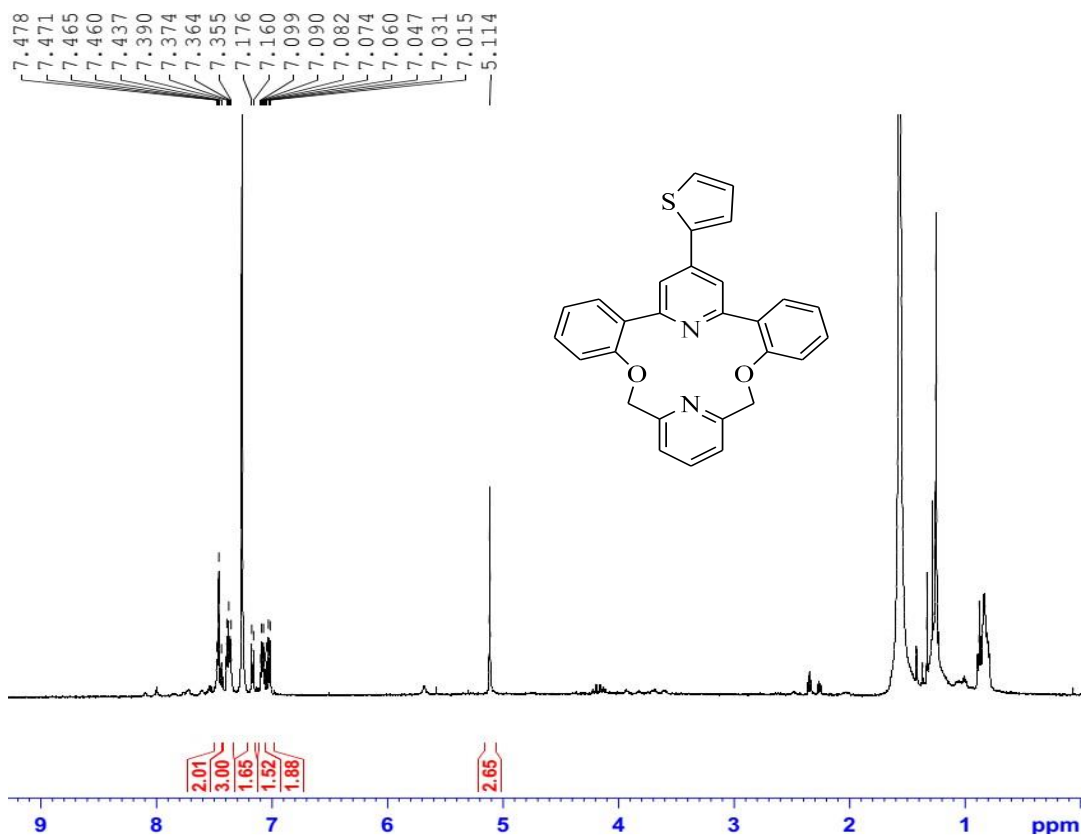
Phụ lục 1.95. Phổ ¹H-NMR hợp chất 47



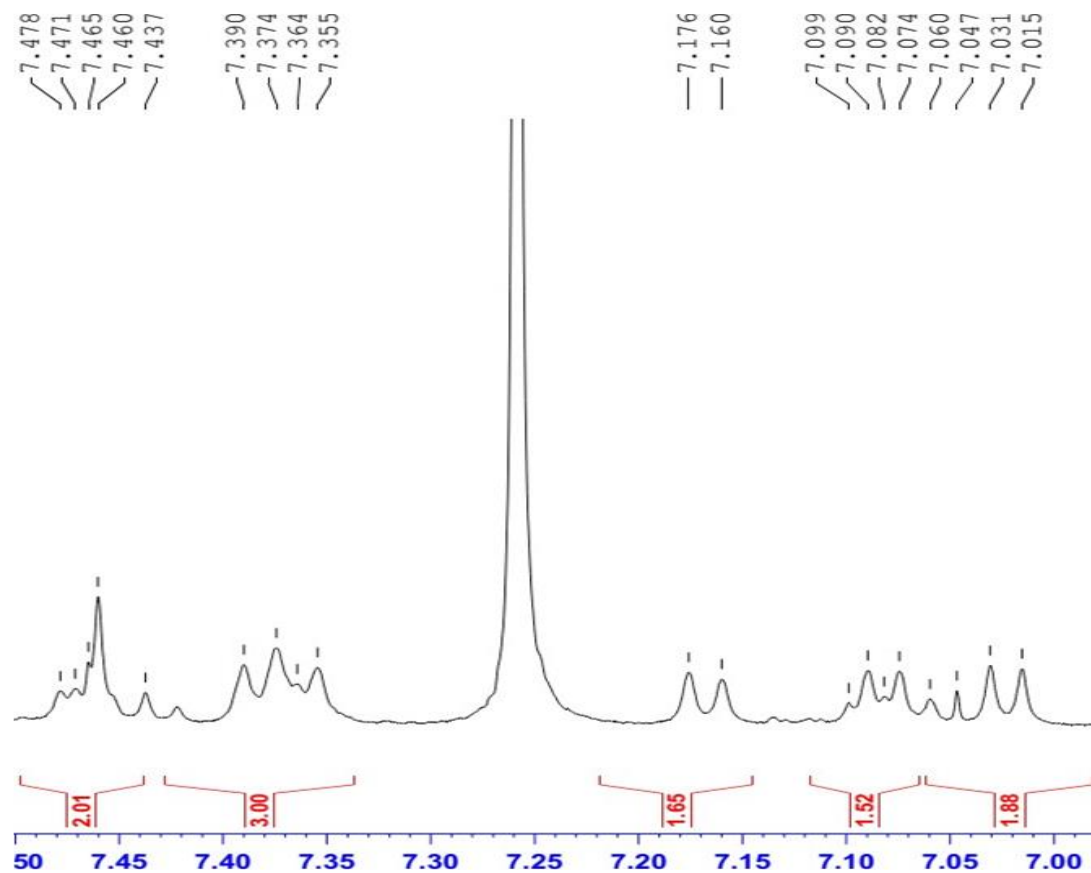
Phụ lục 1.96. Phổ HRMS hợp chất 47



Phụ lục 1.97. Phổ IR hợp chất 48

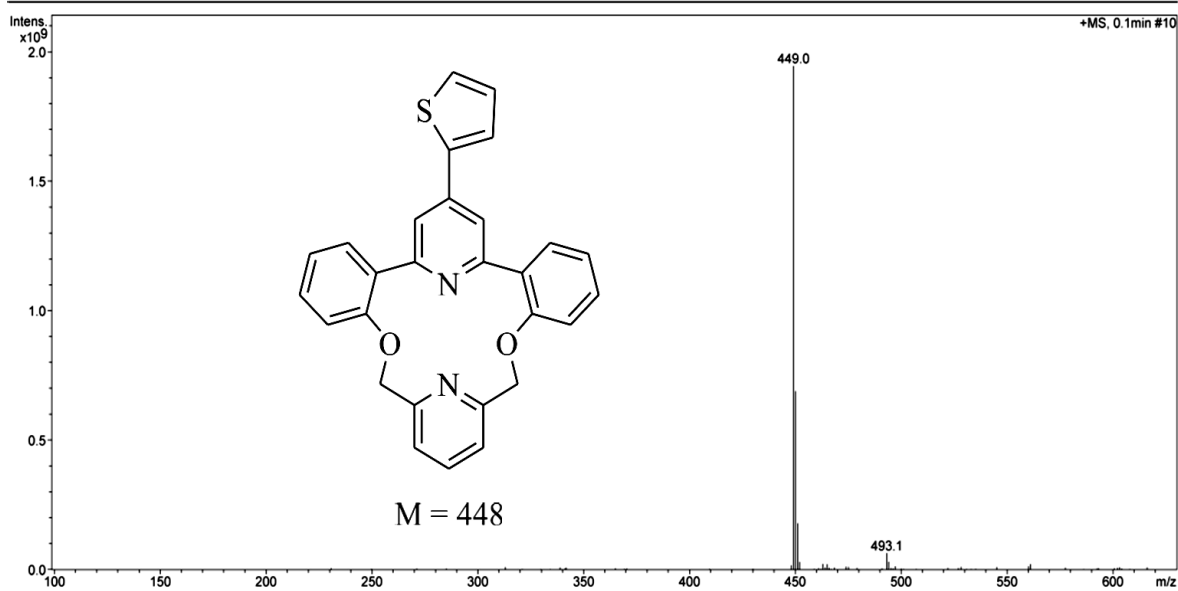


Phụ lục 1.98. Phổ ¹H-NMR hợp chất 48

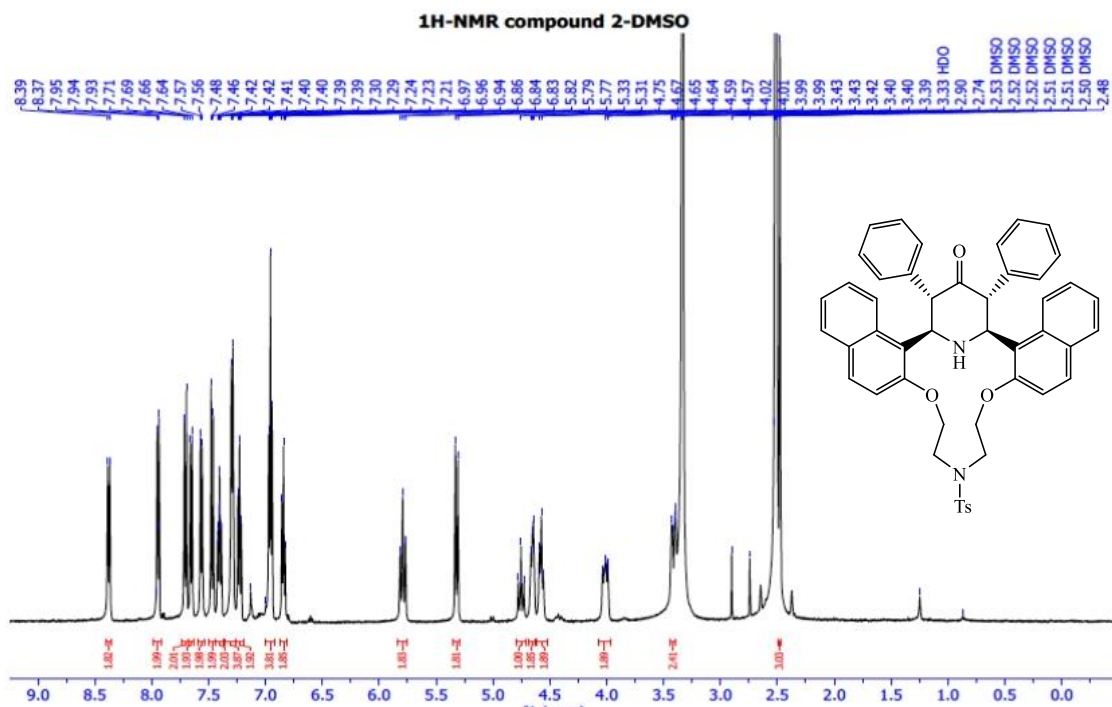


Phụ lục 1.99. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 48 phía vùng trường yếu

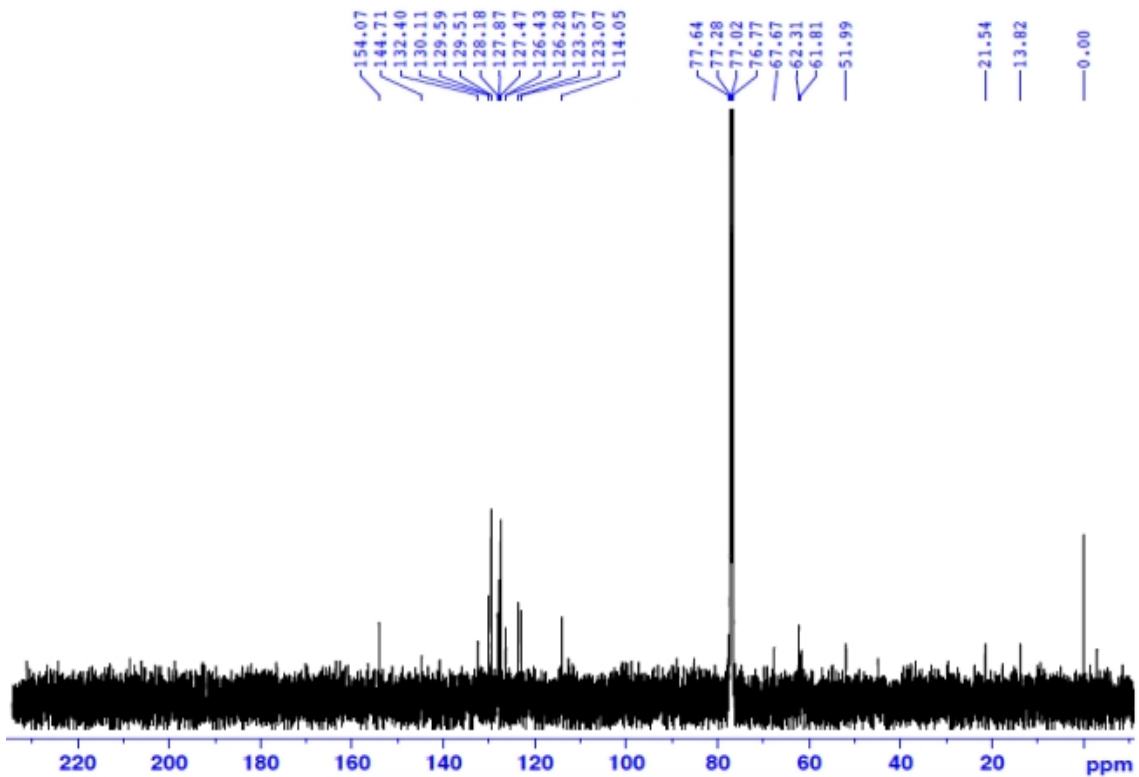
Analysis Info: MeOH-H₂O



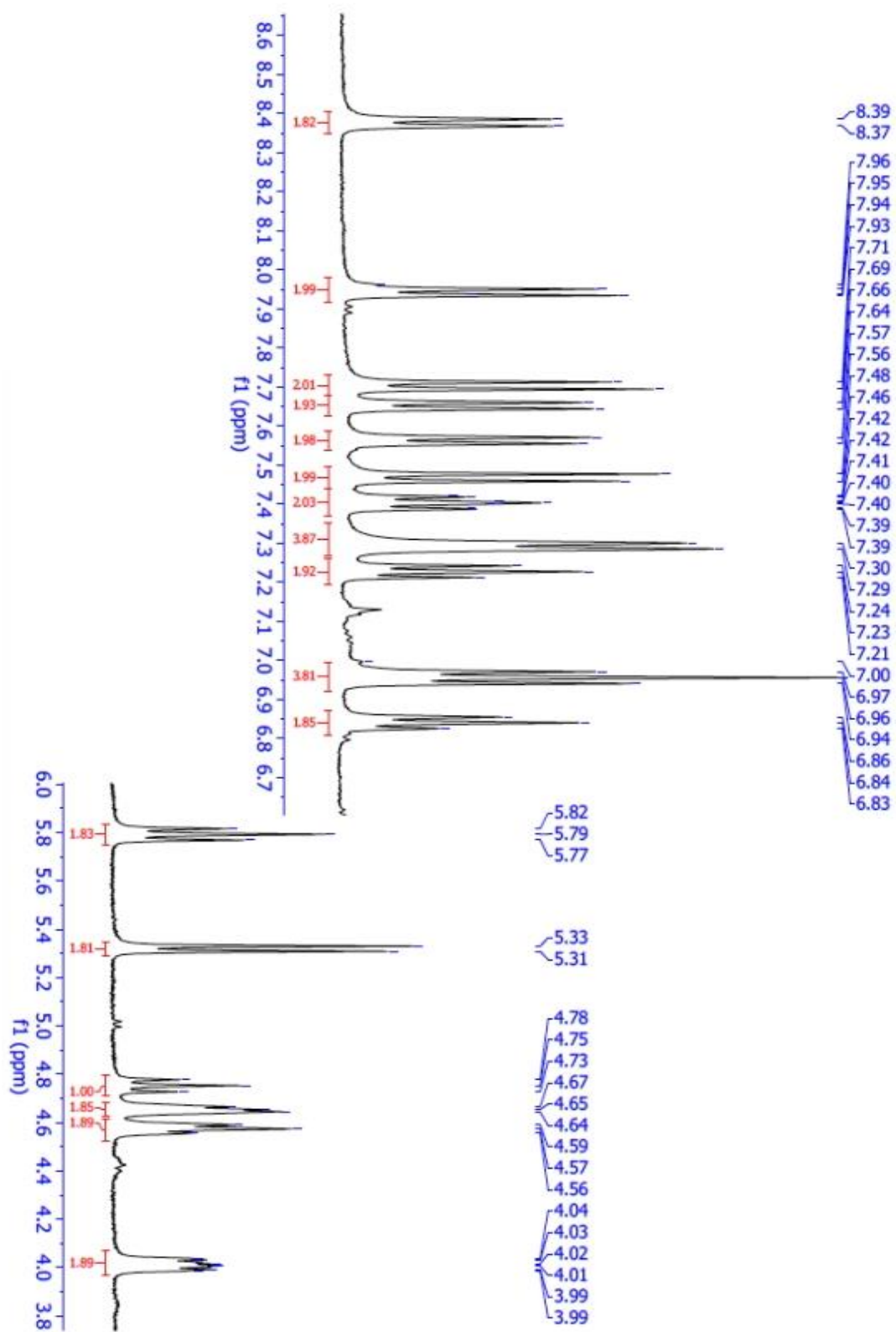
Phụ lục 1.100. Phổ HRMS của hợp chất 48



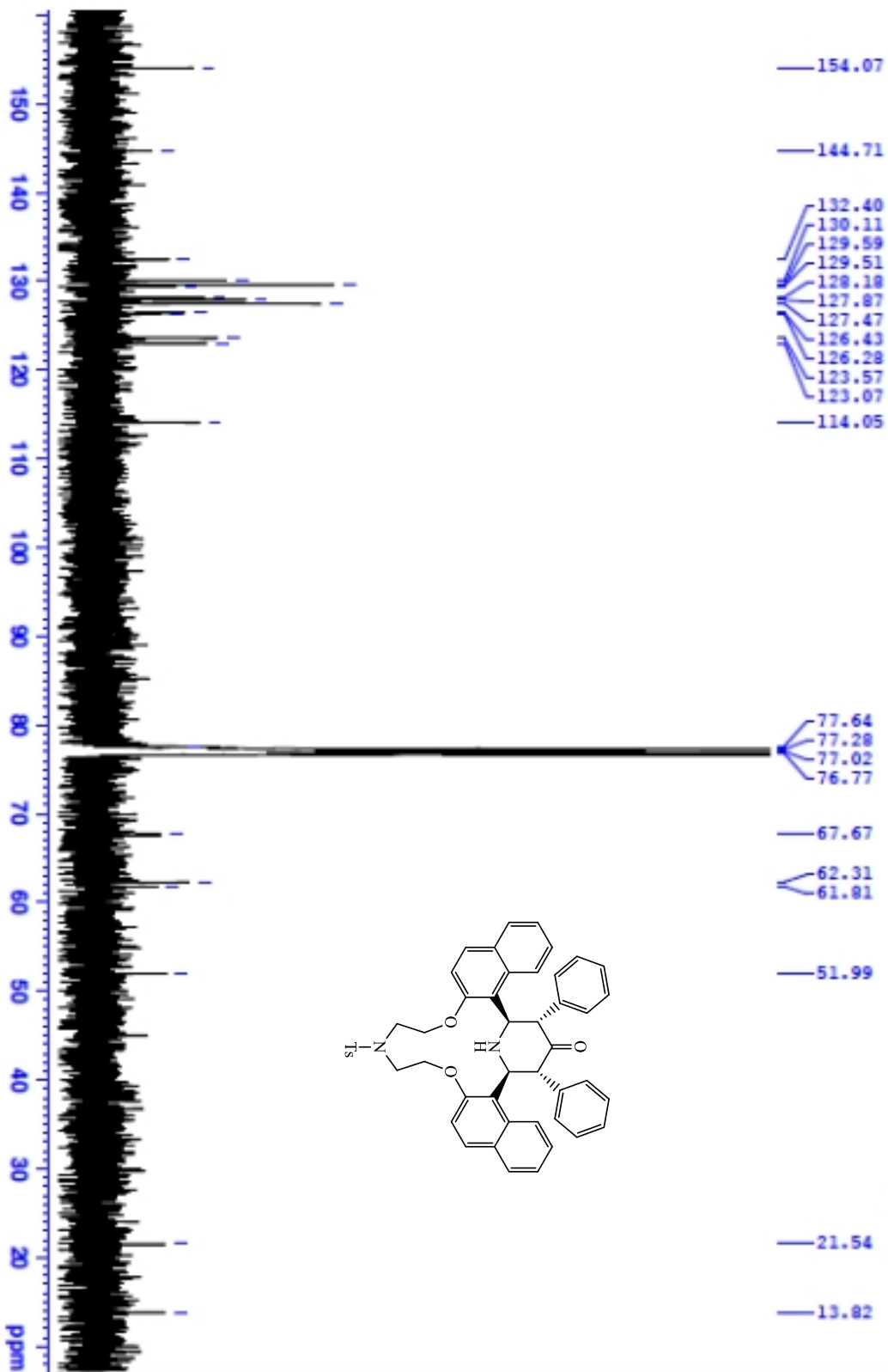
Phụ lục 1.101. Phổ ¹H-NMR hợp chất 50



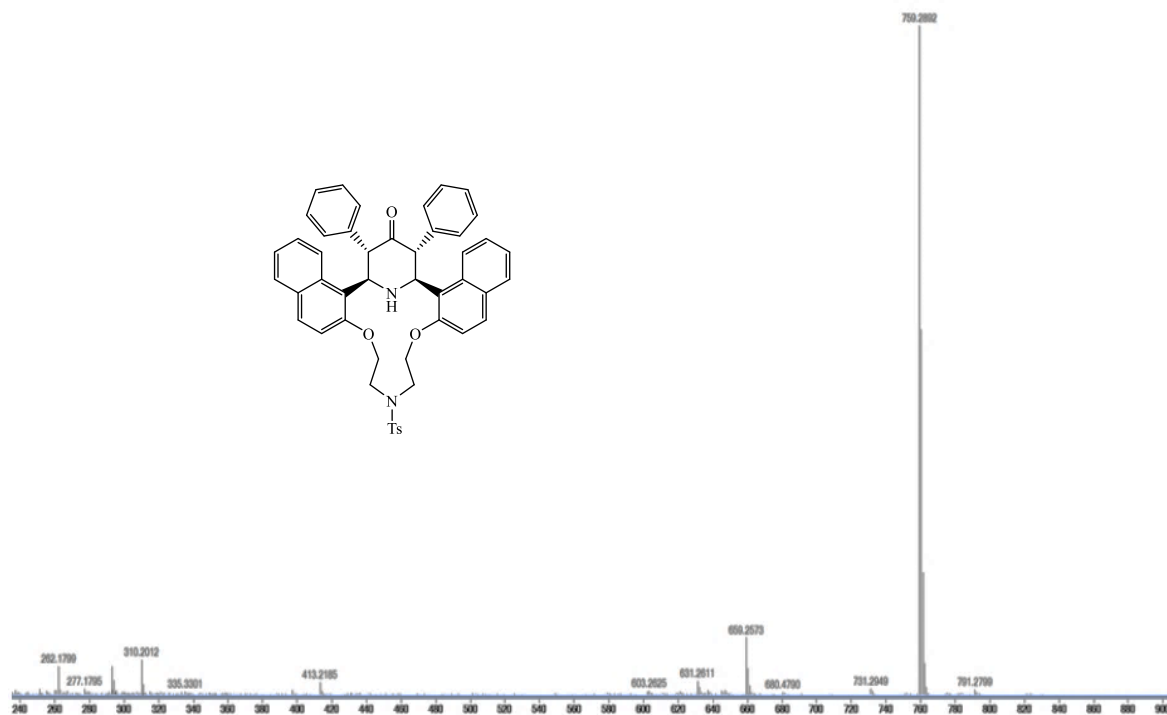
Phụ lục 1.102. Phổ ¹³C-NMR của hợp chất 50



Phụ lục 1.103. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 50 (tiếp)



Phụ lục 1.104. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất 50

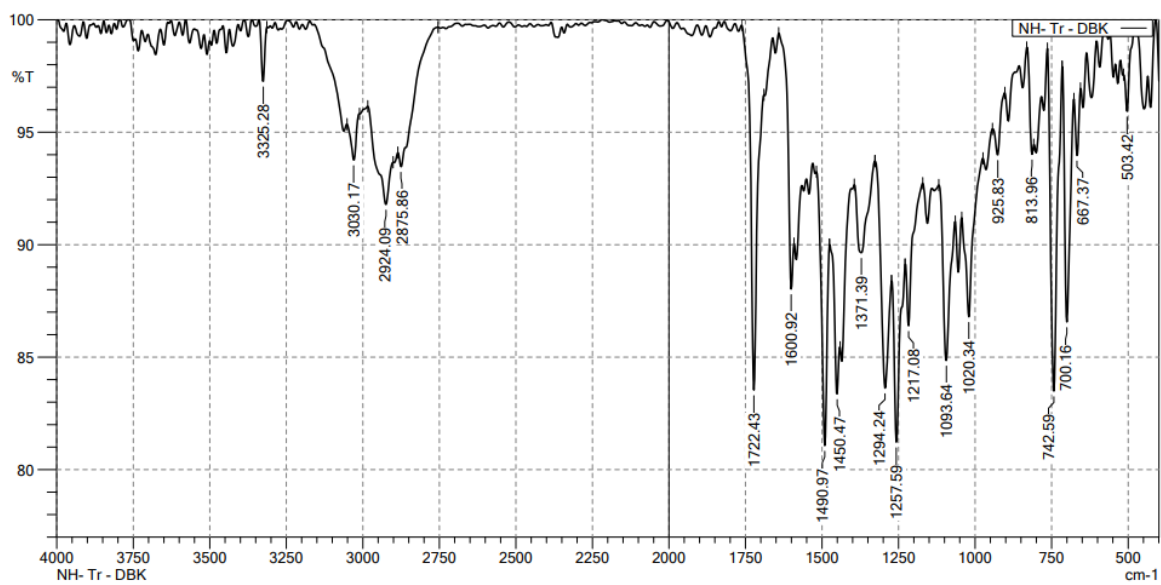


Phụ lục 1.105. Phổ HRMS (ESI) của hợp chất 50

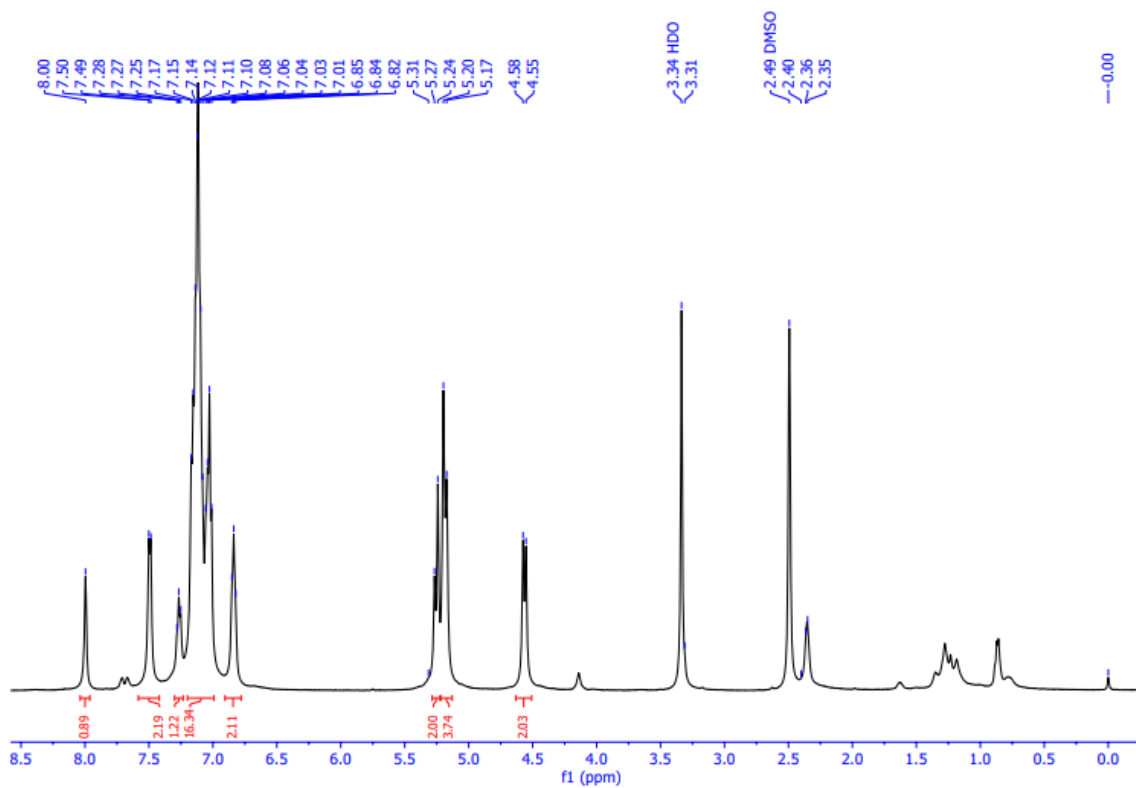
6/12/2021 4:04:21 PM
Instrument: FTIR Affinity - 1S

Department of Inorganic Chemistry, HUS-VNU

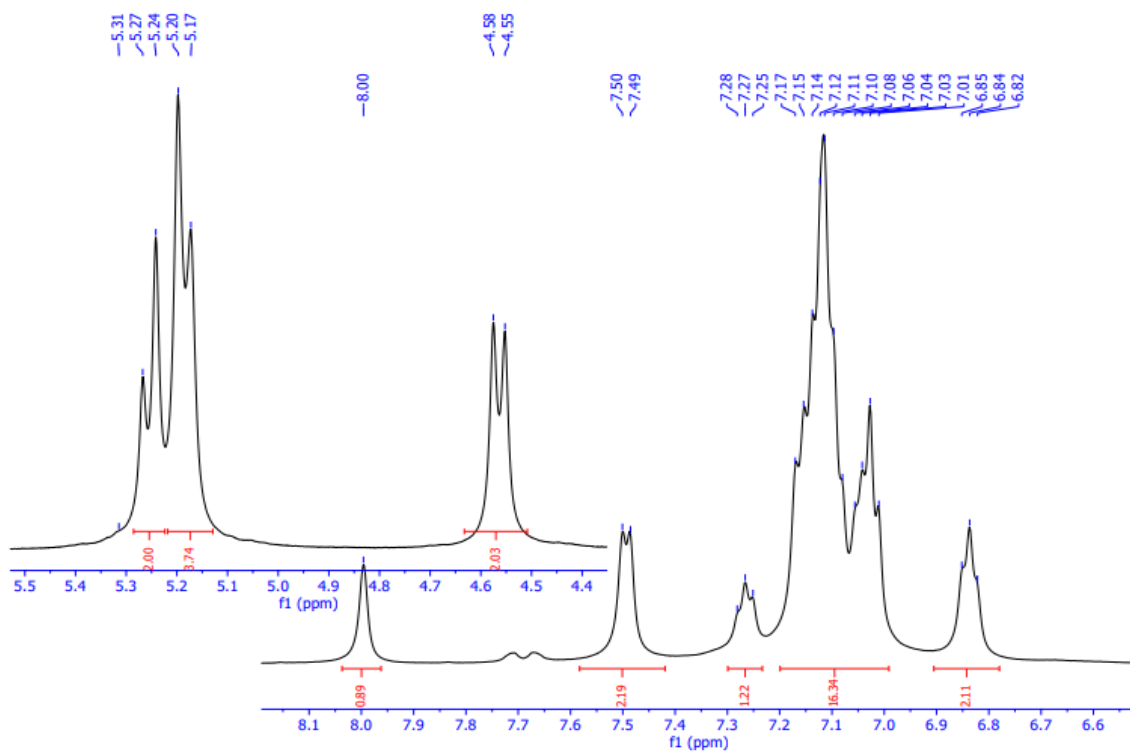
SHIMADZU



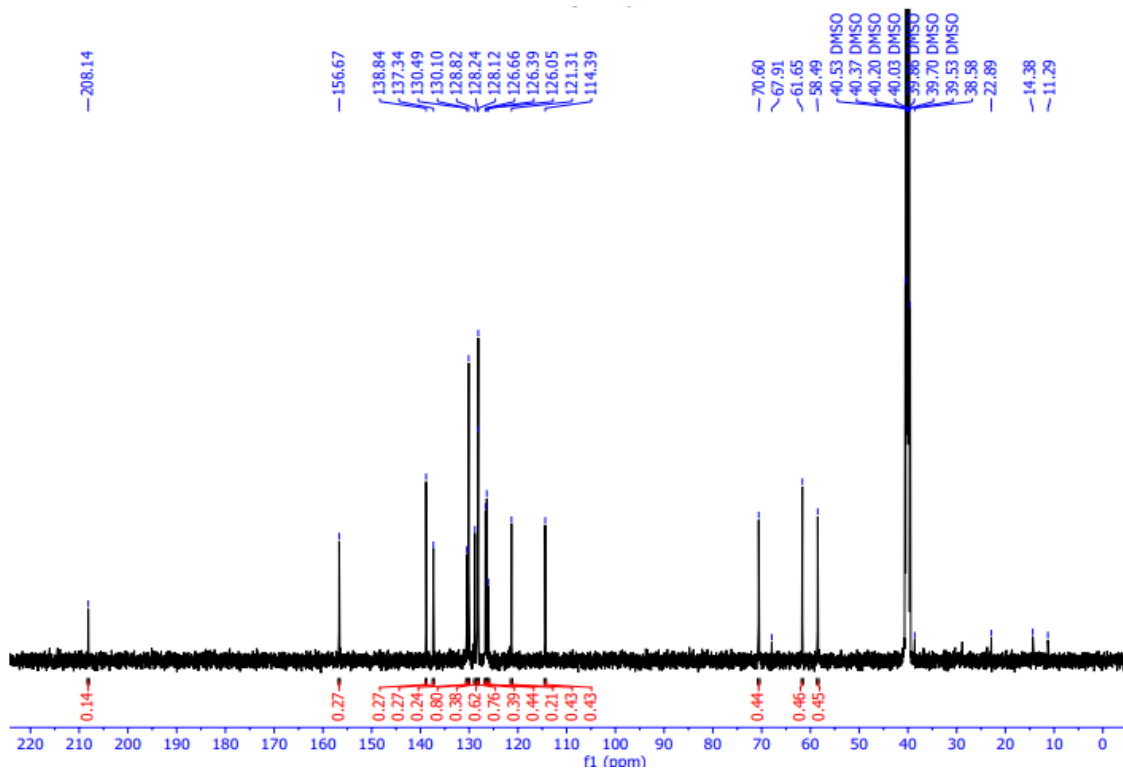
Phụ lục 1.106. Phổ IR hợp chất 55



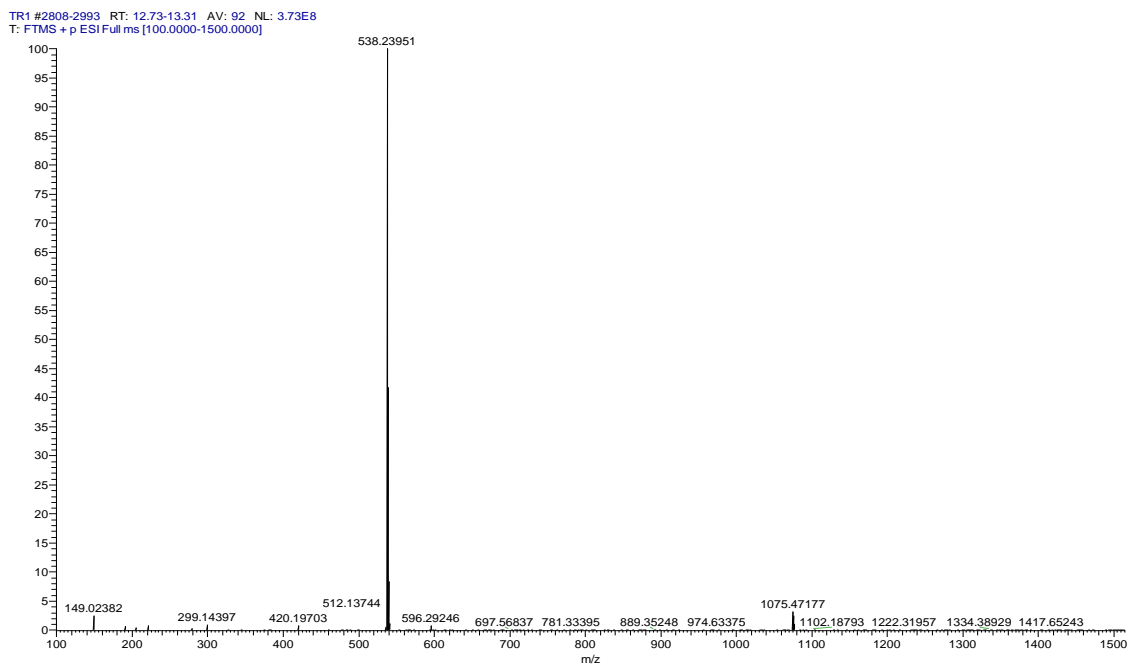
Phụ lục 1.107. Phổ ¹H-NMR hợp chất 55



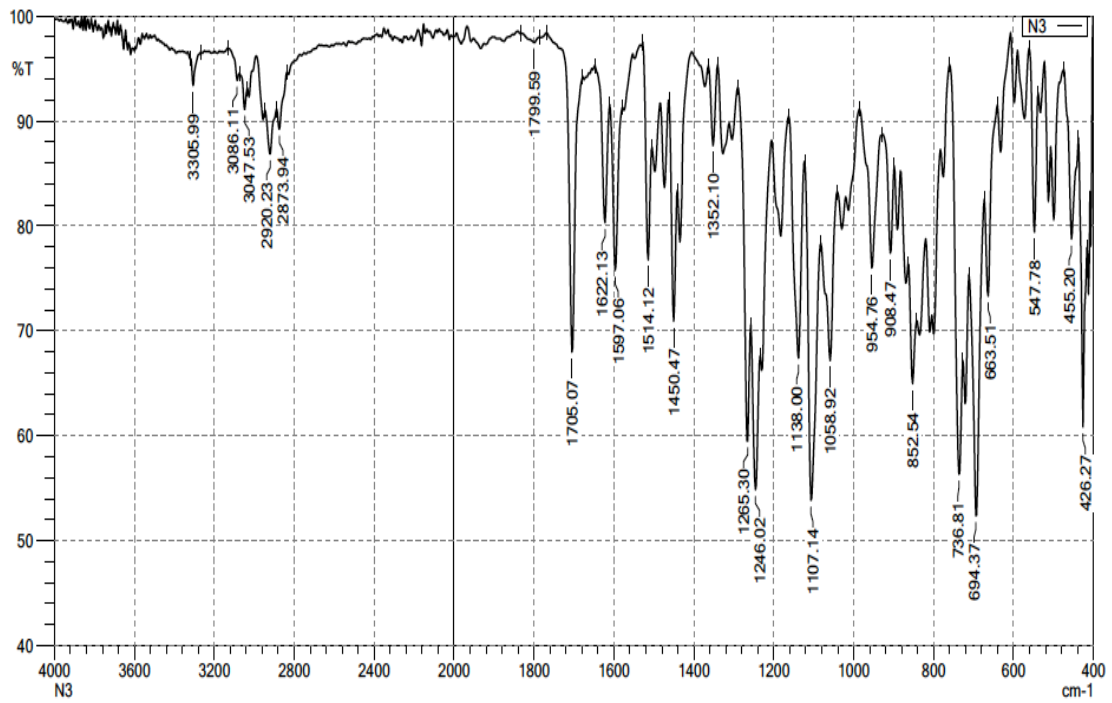
Phụ lục 1.108. Phổ ¹H-NMR hợp chất 55 (tiếp)



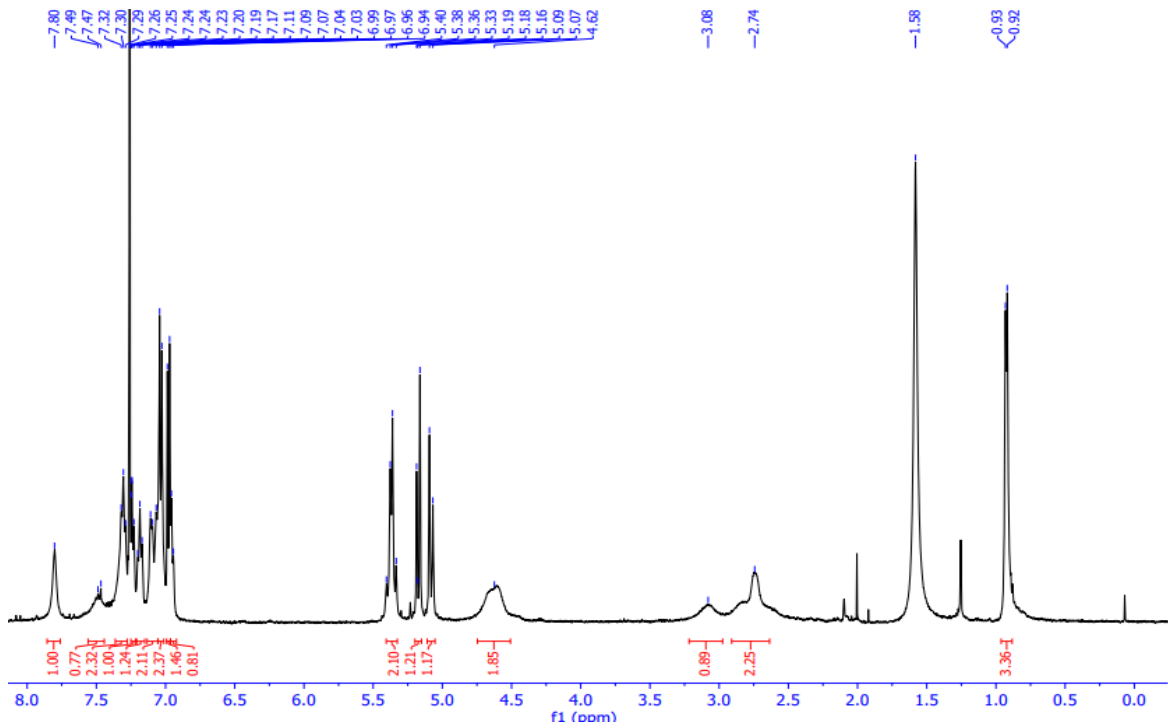
Phụ lục 1.109. Phổ ^{13}C -NMR hợp chất 55



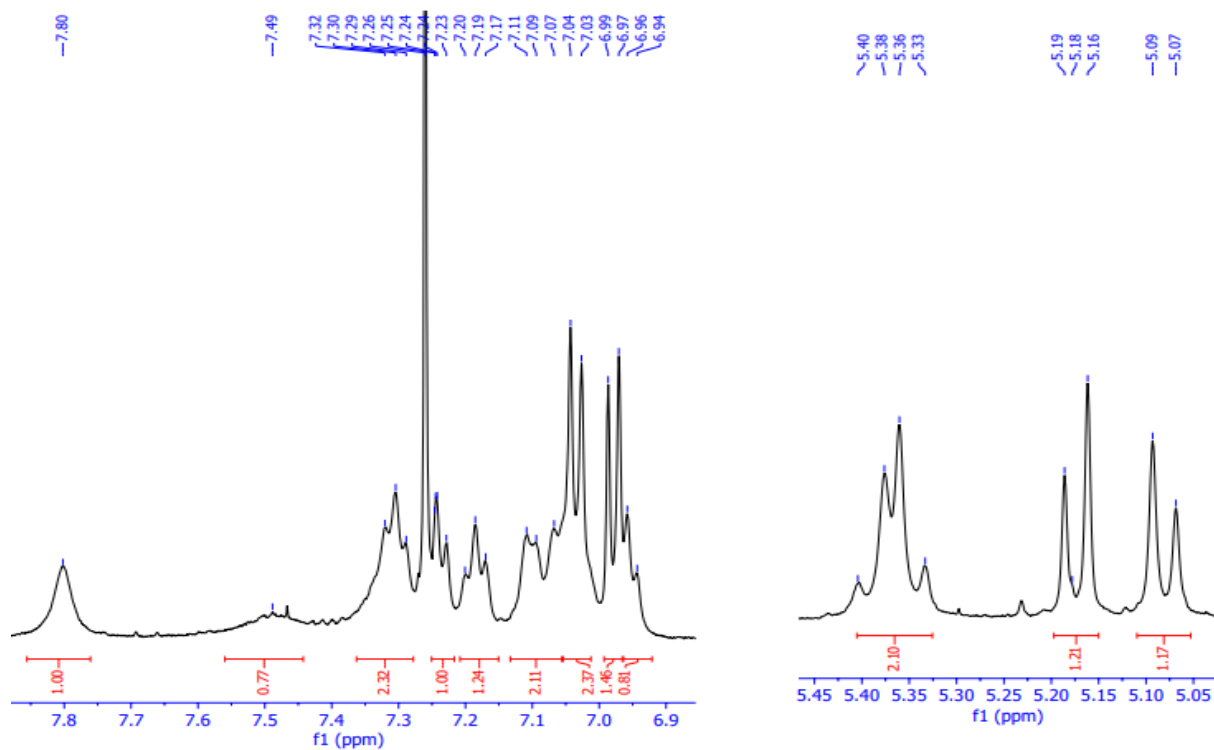
Phụ lục 1.110. Phổ HRMS của hợp chất 55



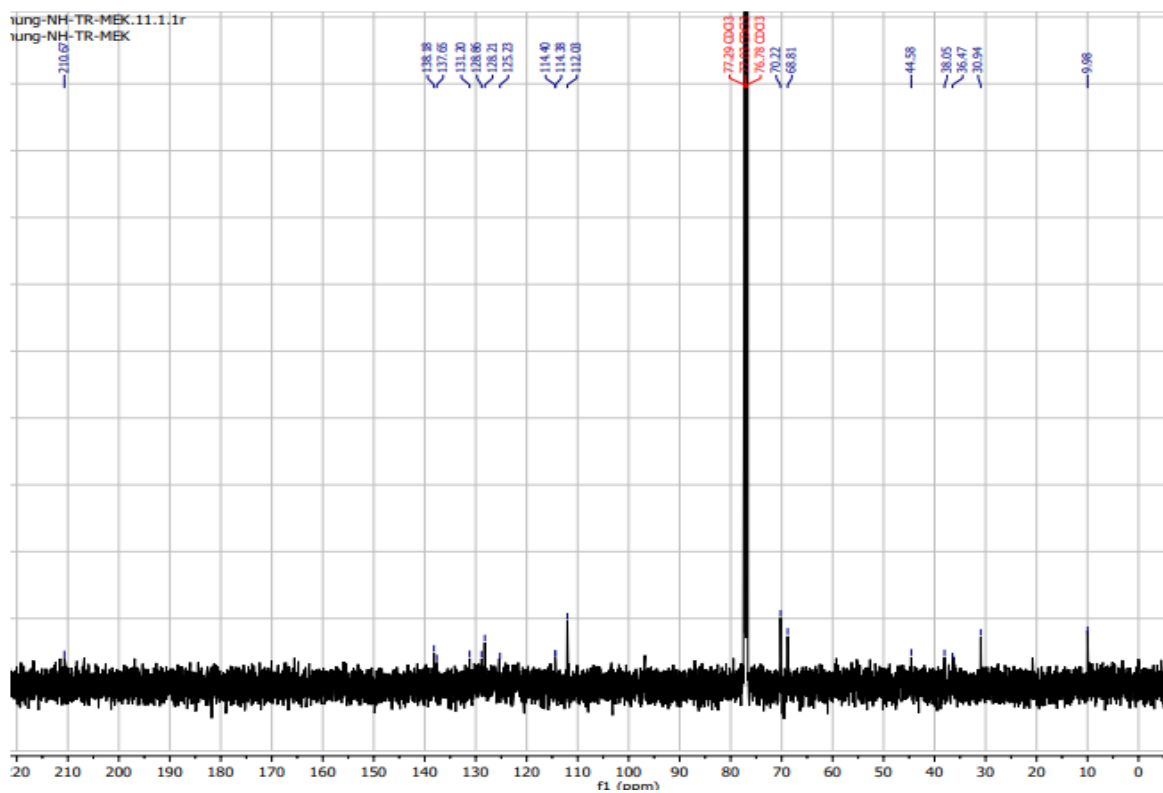
Phụ lục 1.111. Phổ IR hợp chất 56



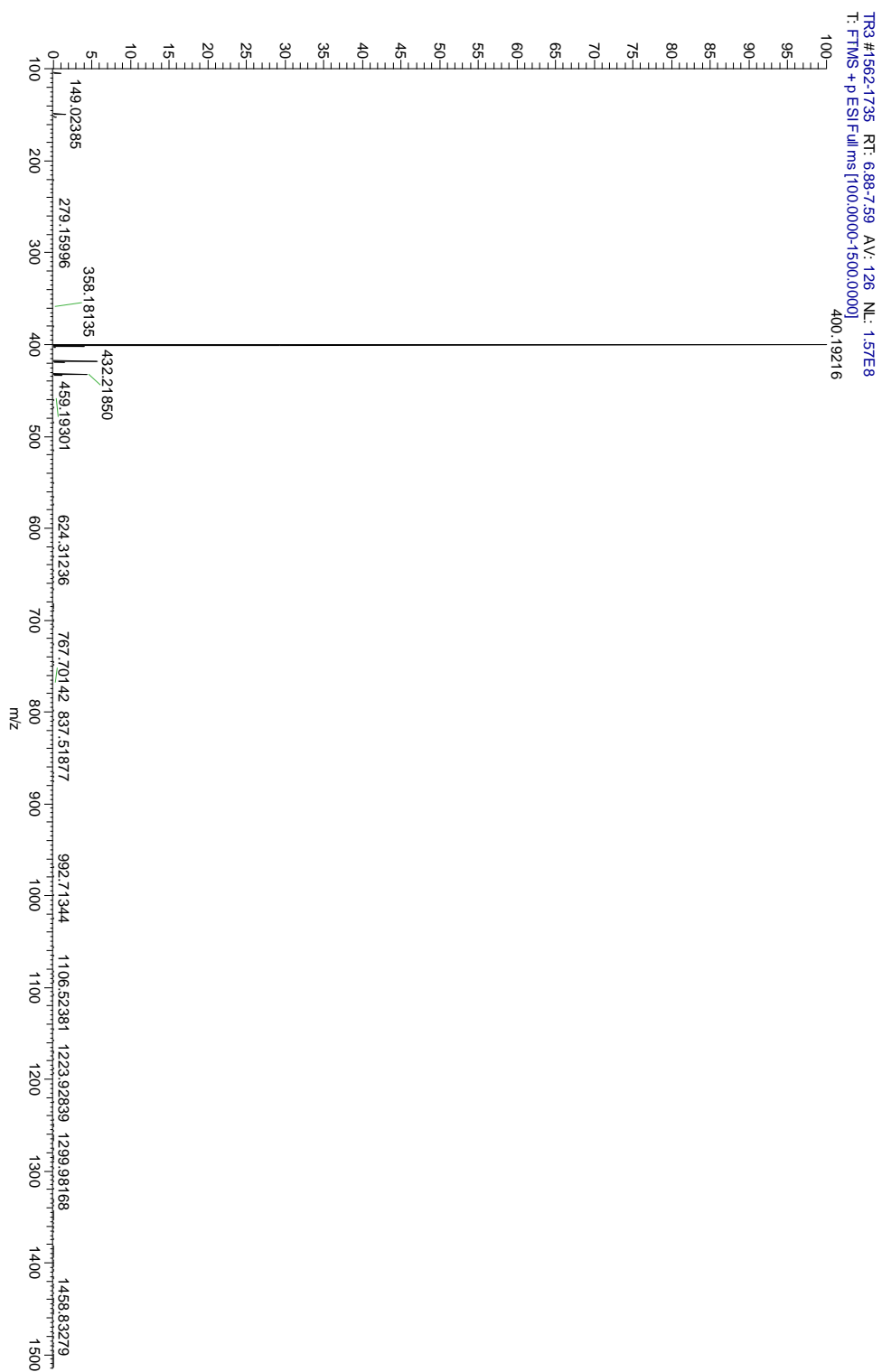
Phụ lục 1.112. Phổ ¹H-NMR hợp chất 56



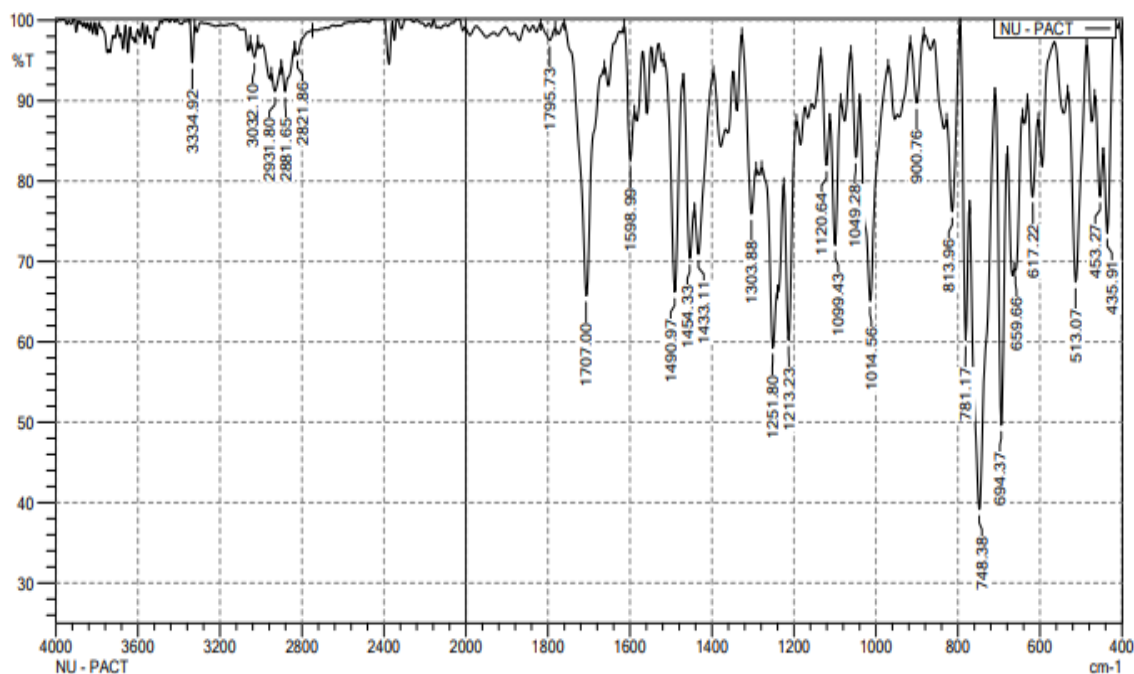
Phụ lục 1.113. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 56 (tiếp)



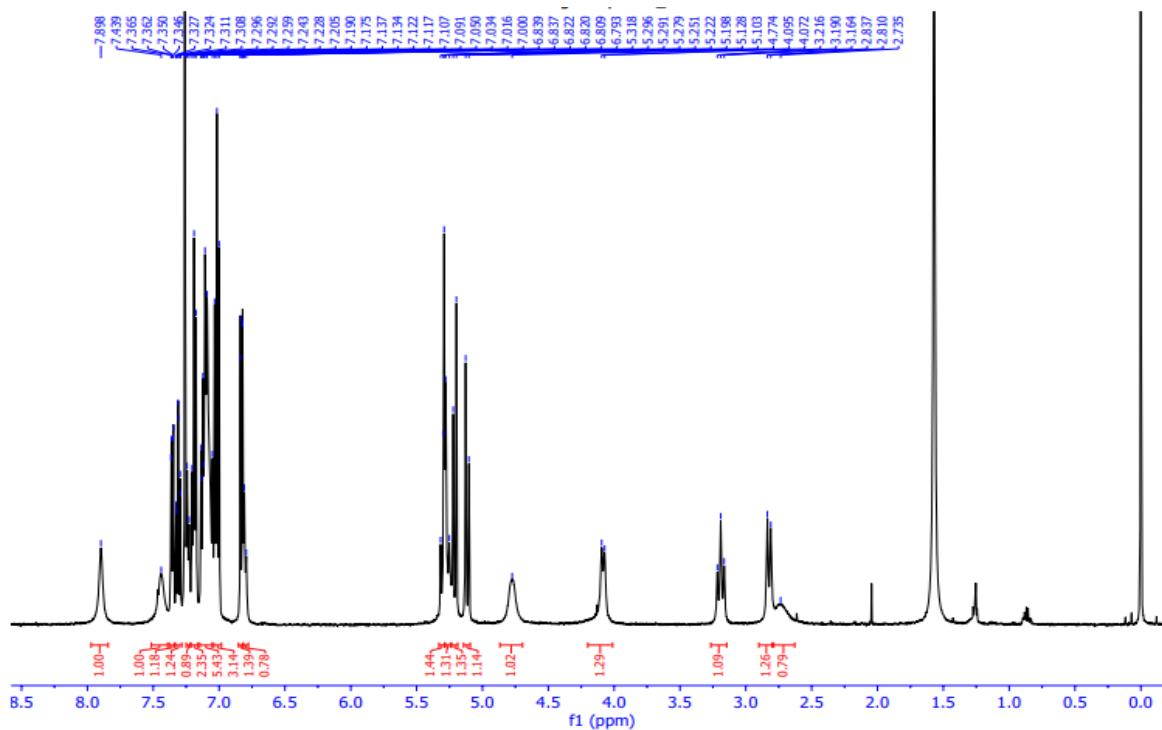
Phụ lục 1.114. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ hợp chất 56



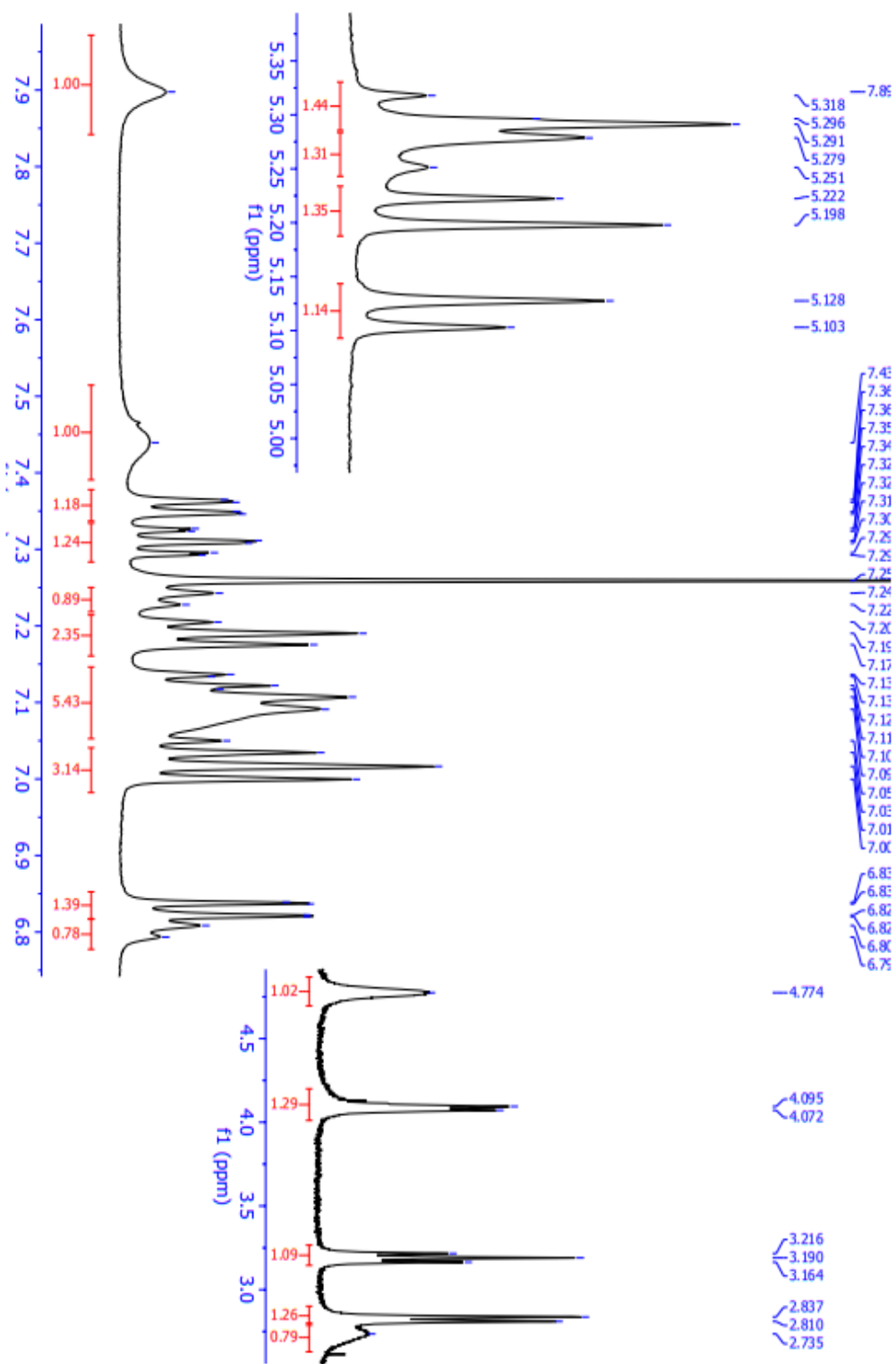
Phụ lục 1.115. Phổ HRMS của hợp chất 56



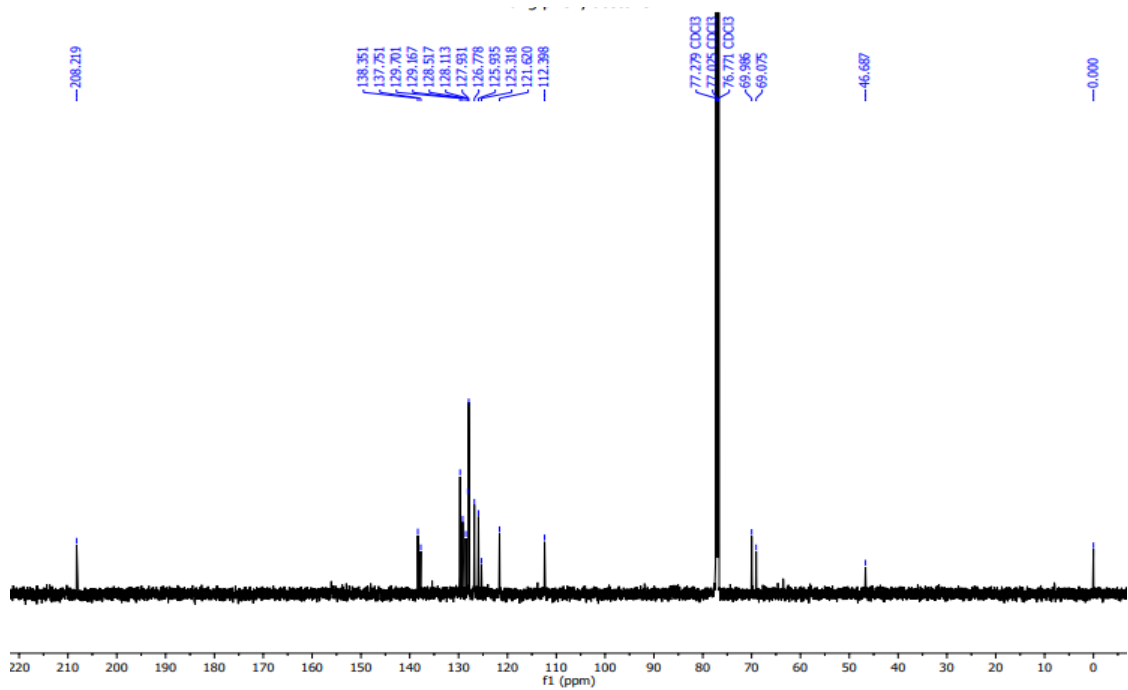
Phụ lục 1.116. Phổ IR hợp chất 57



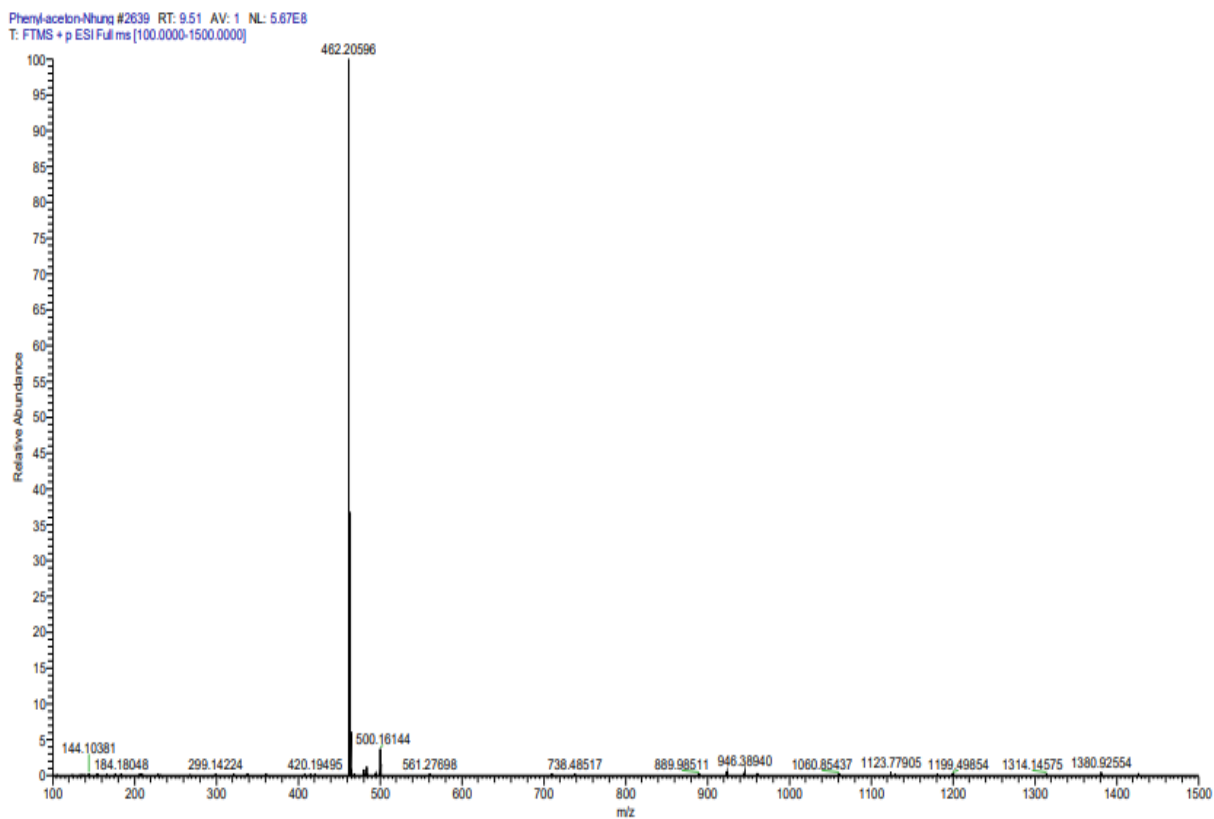
Phụ lục 1.117. Phổ ¹H-NMR hợp chất 57



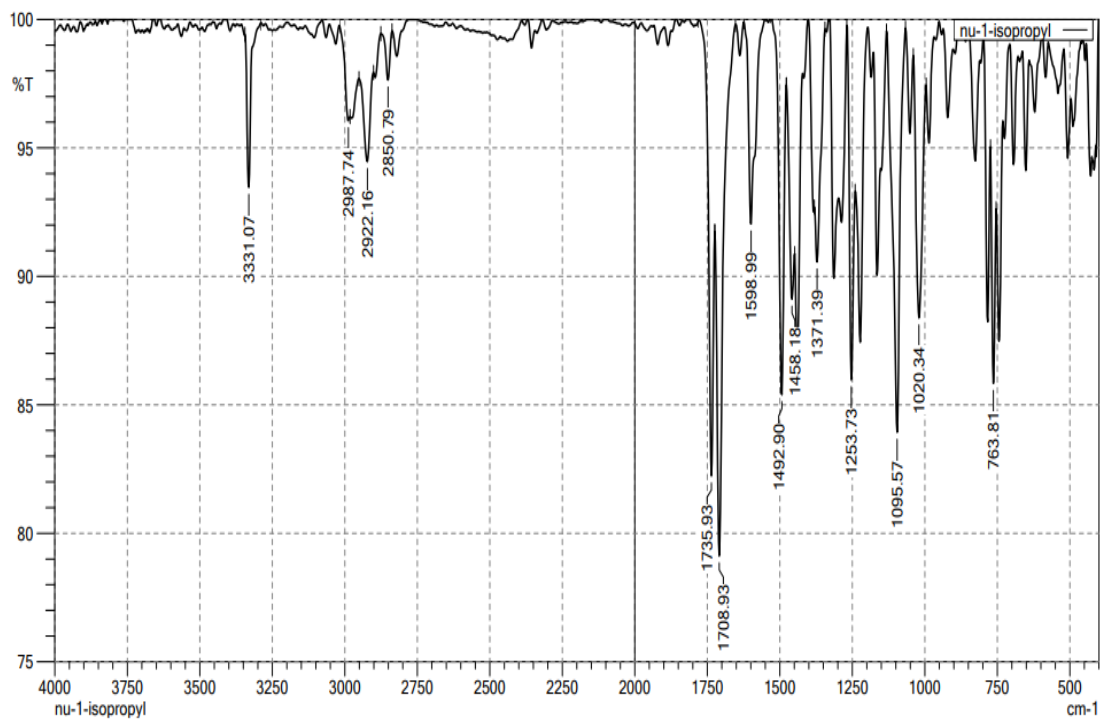
Phụ lục 1.118. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 57 (tiếp)



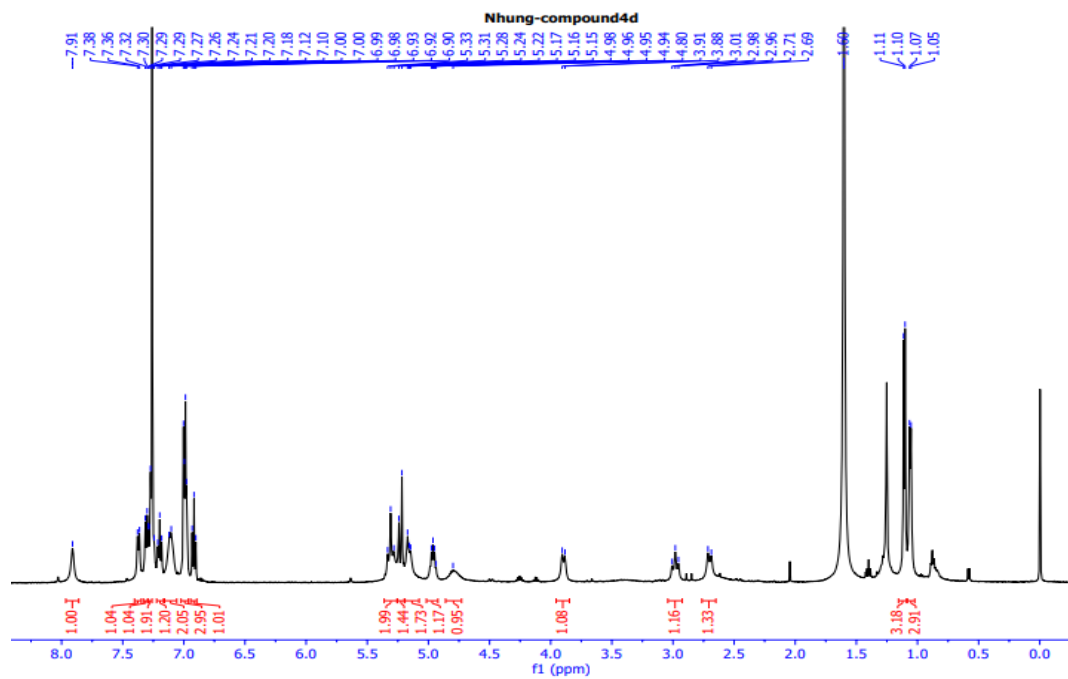
Phụ lục 1.119. Phổ ^{13}C -NMR hợp chất 57



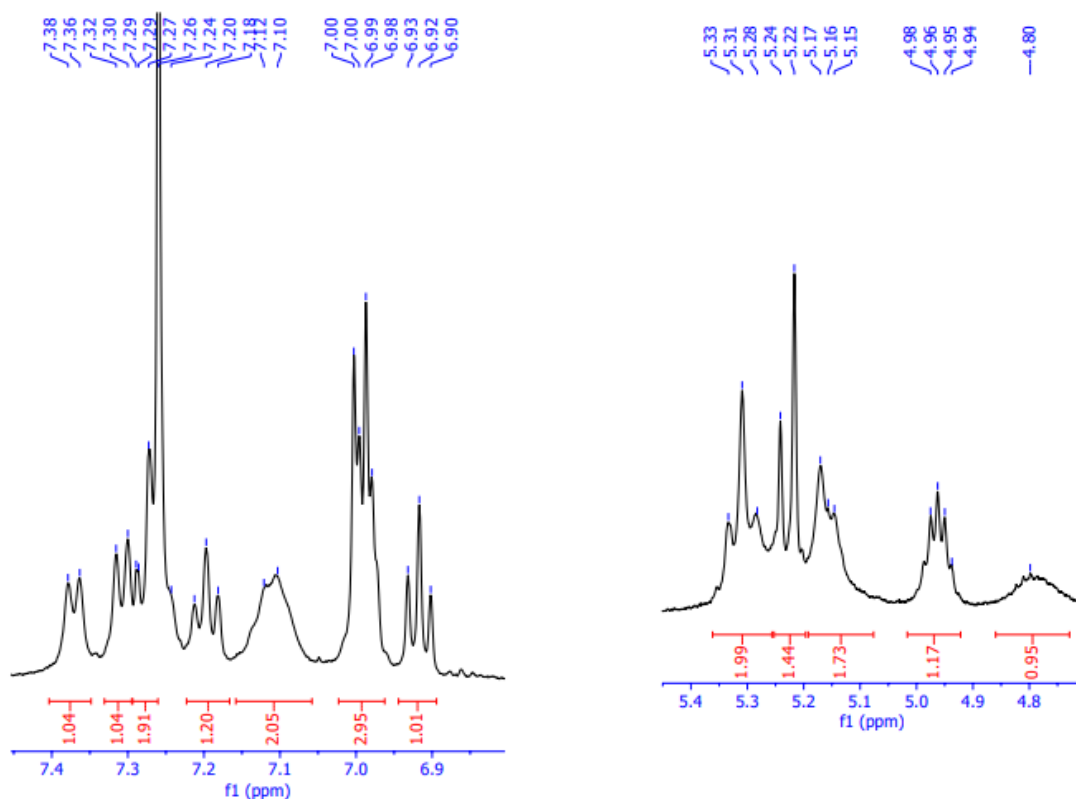
Phụ lục 1.120. Phổ HRMS của hợp chất 57



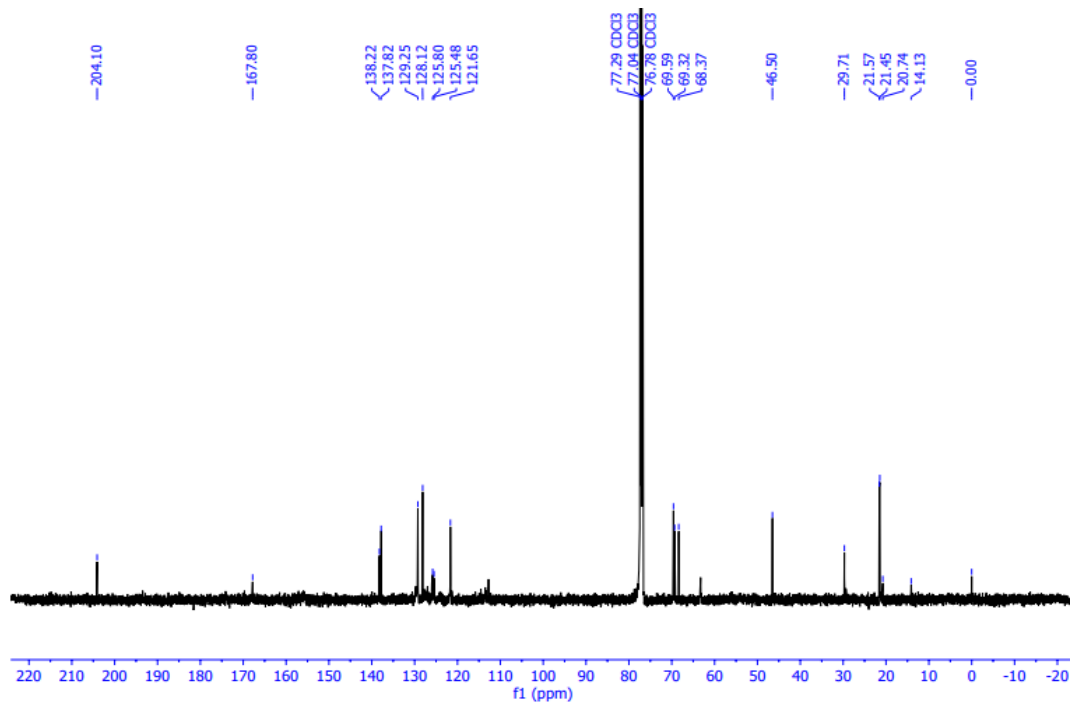
Phụ lục 1.121. Phổ IR hợp chất 58



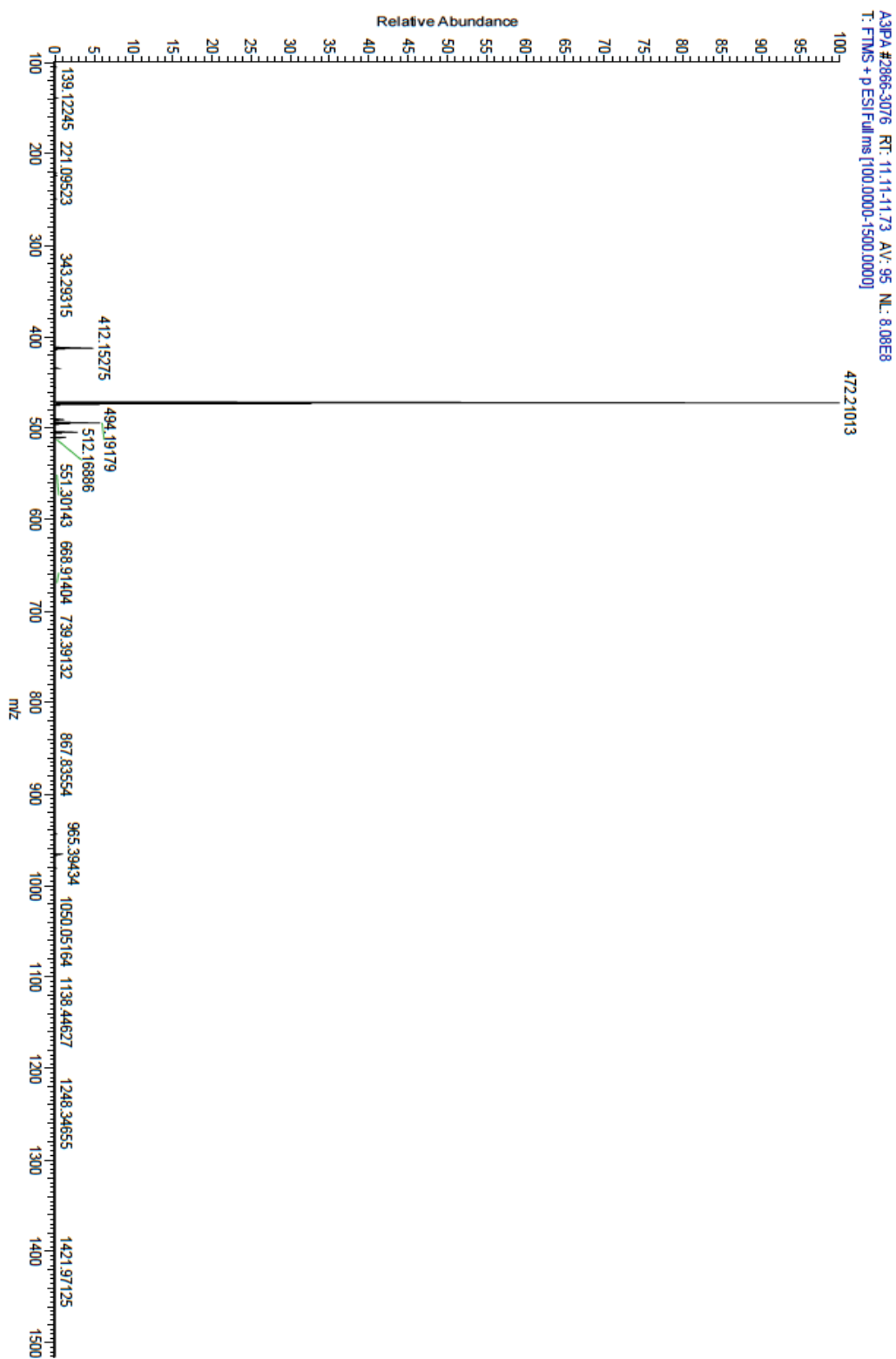
Phụ lục 1.122. Phổ ¹H-NMR hợp chất 58



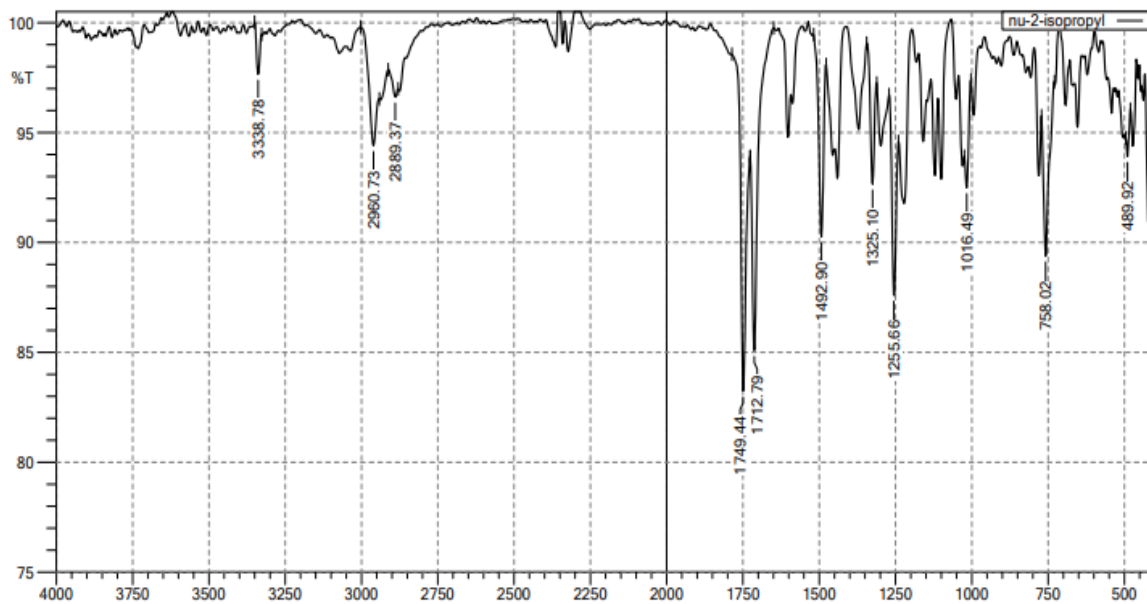
Phụ lục 1.123. Phổ ^1H -NMR hợp chất 58 (tiếp)



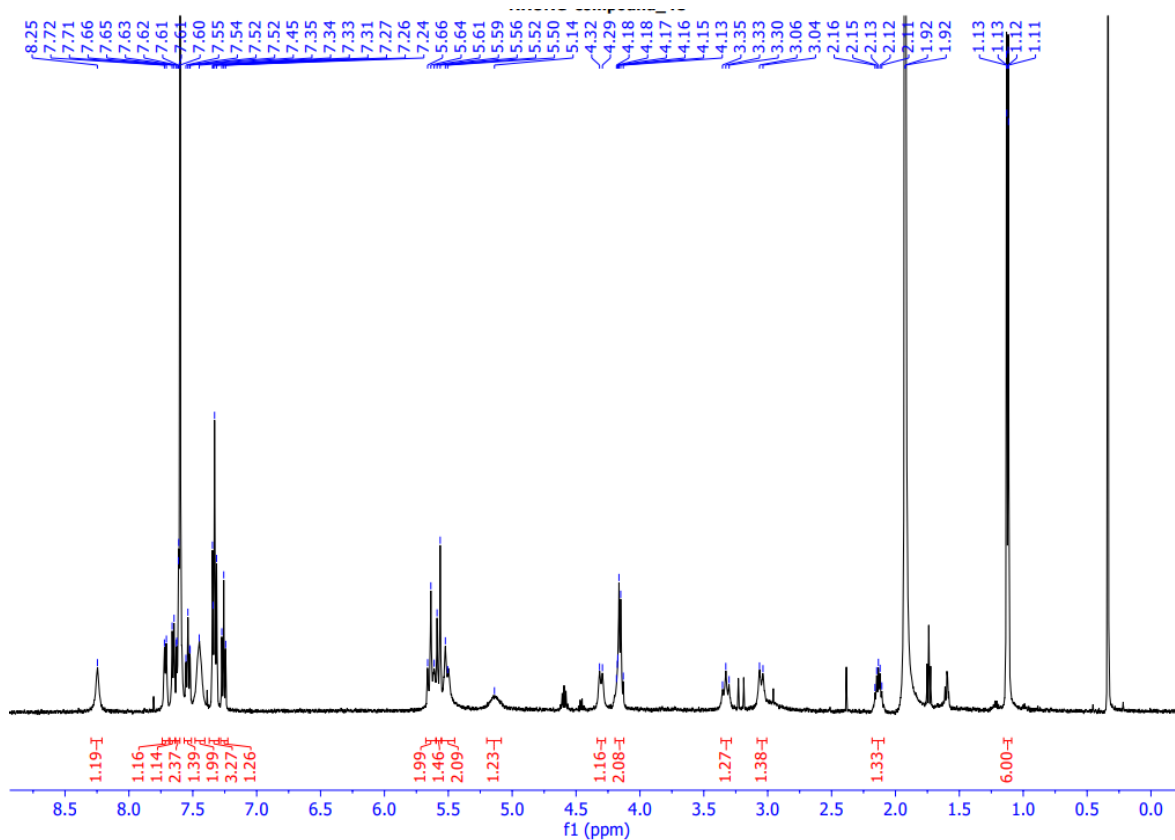
Phụ lục 1.124. Phổ ^{13}C -NMR hợp chất 58



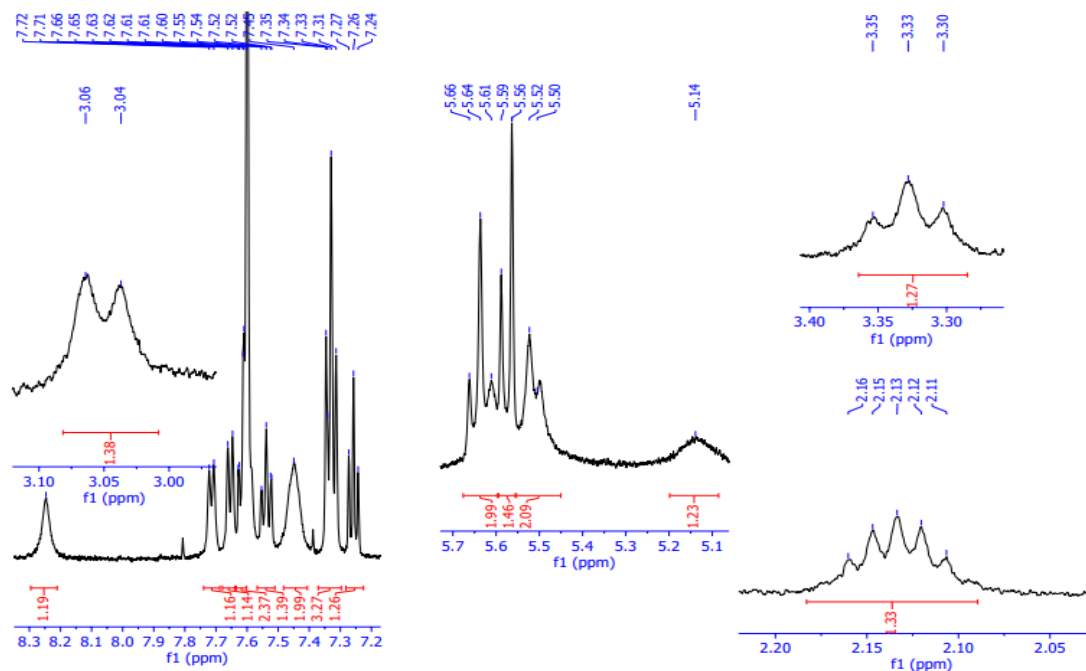
Phụ lục 1.125. Phổ HRMS của hợp chất 58



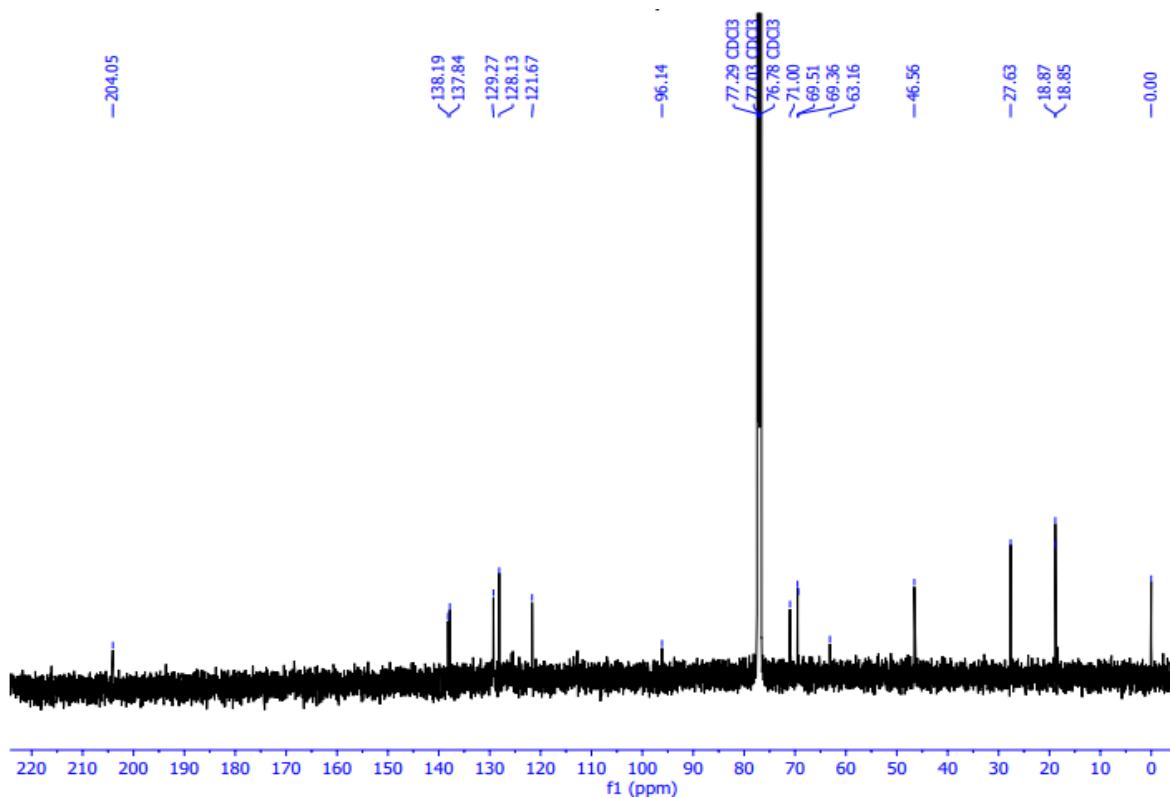
Phụ lục 1.126. Phổ IR hợp chất 59



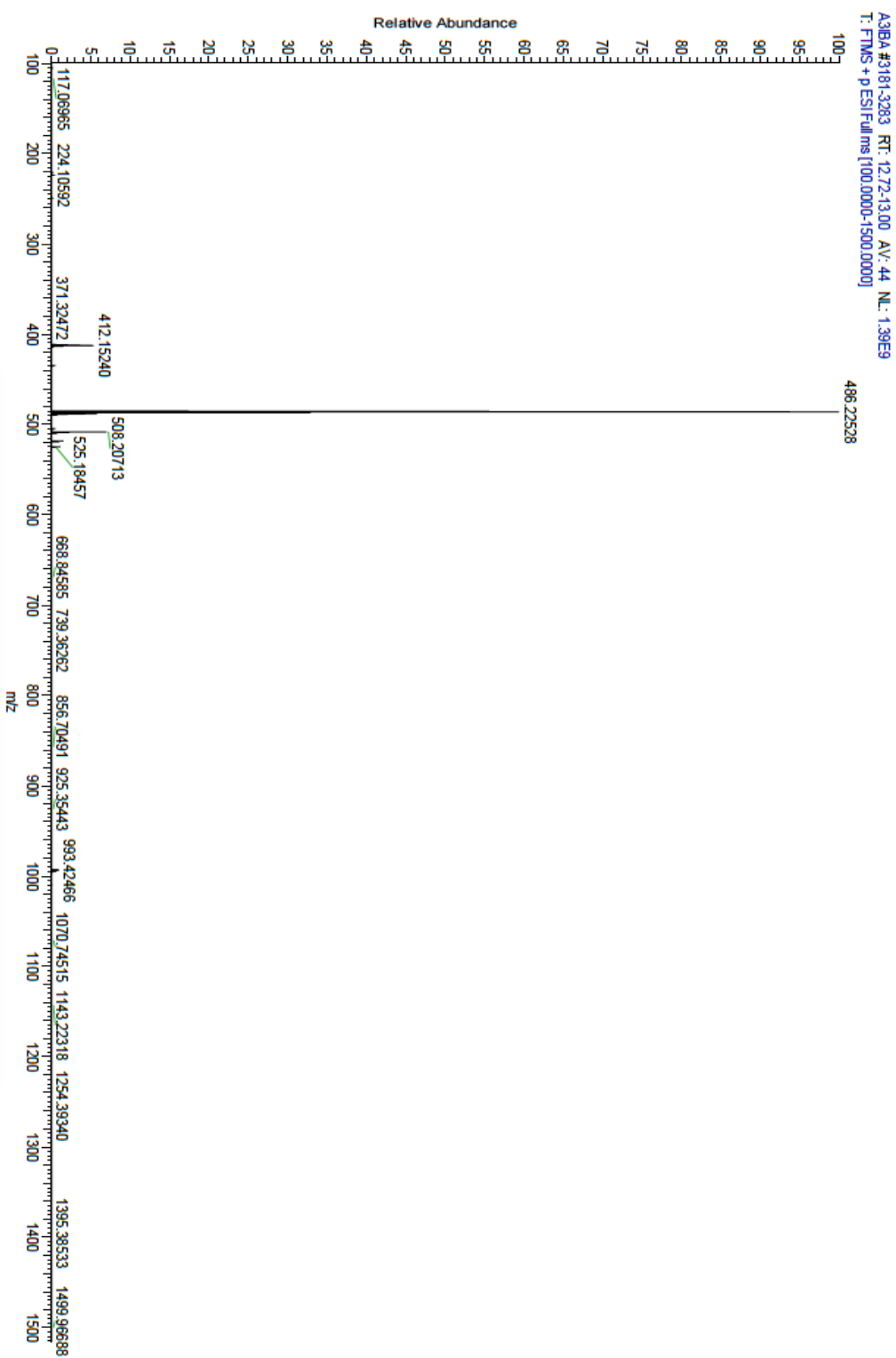
Phụ lục 1.127. Phổ ¹H-NMR hợp chất 59



Phụ lục 1.128. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất 59 (tiếp)



Phụ lục 1.129. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ hợp chất 59



Phụ lục 1.130. Phổ HRMS của hợp chất 59

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

Bảng phụ lục 2.1. Tọa độ các nguyên tử và tham số dao động của nguyên tử hợp chất 33

<i>Tọa độ nguyên tử:</i>				
<i>Nguyên tử</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U(eq)</i>
Cl(1)	3094(1)	10345(1)	3970(1)	47(1)
C(1)	7265(2)	6633(3)	4927(2)	28(1)
C(2)	7312(2)	5668(4)	5619(2)	29(1)
C(3)	7982(2)	6024(4)	6331(2)	32(1)
C(4)	8054(2)	5238(4)	7015(2)	36(1)
C(5)	7464(2)	4067(4)	6994(2)	36(1)
C(6)	6807(2)	3691(4)	6290(2)	35(1)
C(7)	6725(2)	4475(4)	5595(2)	30(1)
S(8)	5886(1)	3863(1)	4710(1)	36(1)
C(9)	6675(2)	3516(4)	4089(2)	36(1)
C(10)	7432(3)	2398(4)	4425(2)	45(1)
O(11)	8106(2)	2370(3)	3974(2)	44(1)
C(12)	8925(4)	3250(8)	4400(3)	39(1)
C(13)	9367(4)	3815(7)	3785(3)	42(1)
C(12')	9076(12)	2731(17)	4092(11)	41(4)
C(13')	9283(11)	4306(16)	4225(9)	40(3)
S(14)	8670(1)	5239(1)	3210(1)	43(1)
C(15)	9332(2)	6847(4)	3525(2)	37(1)
C(16)	10176(3)	7086(5)	3306(2)	46(1)
C(17)	10668(3)	8363(5)	3488(2)	48(1)

C(18)	10321(3)	9449(5)	3867(2)	45(1)
C(19)	9476(2)	9234(4)	4075(2)	39(1)
C(20)	8989(2)	7929(4)	3921(2)	34(1)
C(21)	8087(2)	7760(4)	4159(2)	30(1)
C(22)	7289(2)	8558(4)	3778(2)	31(1)
C(23)	6426(2)	8360(3)	3964(2)	28(1)
C(24)	6424(2)	7340(3)	4547(2)	28(1)
N(25)	8094(2)	6822(3)	4743(2)	30(1)
C(26)	5564(2)	9213(3)	3564(2)	29(1)
C(27)	4833(2)	9412(3)	3920(2)	33(1)
C(28)	4026(2)	10199(4)	3535(2)	35(1)
C(29)	3945(3)	10830(4)	2812(2)	41(1)
C(30)	4678(3)	10642(4)	2457(2)	44(1)
C(31)	5475(2)	9831(4)	2825(2)	38(1)

Tham số dao động nguyên tử:

Nguyên tử	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	47(1)	48(1)	44(1)	-6(1)	9(1)	16(1)
C(1)	37(2)	24(2)	22(2)	-4(1)	9(1)	-2(2)
C(2)	35(2)	27(2)	26(2)	2(1)	10(1)	9(2)
C(3)	36(2)	33(2)	30(2)	-4(2)	11(2)	4(2)
C(4)	39(2)	45(2)	23(2)	-1(2)	6(1)	9(2)
C(5)	44(2)	41(2)	27(2)	7(2)	15(2)	13(2)
C(6)	40(2)	31(2)	35(2)	4(2)	15(2)	6(2)
C(7)	32(2)	27(2)	30(2)	-1(2)	9(1)	4(2)
S(8)	40(1)	34(1)	33(1)	-1(1)	8(1)	-2(1)
C(9)	44(2)	32(2)	32(2)	-2(2)	10(2)	3(2)
C(10)	59(3)	40(2)	34(2)	-2(2)	12(2)	12(2)

O(11)	40(2)	35(2)	56(2)	-3(1)	12(1)	2(1)
C(12)	39(3)	41(4)	33(4)	1(3)	1(3)	5(3)
C(13)	34(3)	41(4)	47(4)	3(3)	7(3)	7(3)
C(12')	56(11)	22(9)	41(10)	-2(7)	5(8)	6(7)
C(13')	56(9)	27(9)	37(9)	6(7)	11(7)	11(7)
S(14)	47(1)	40(1)	46(1)	5(1)	17(1)	12(1)
C(15)	31(2)	44(2)	35(2)	13(2)	8(2)	8(2)
C(16)	40(2)	60(3)	43(2)	13(2)	19(2)	12(2)
C(17)	30(2)	69(3)	45(2)	18(2)	10(2)	-3(2)
C(18)	42(2)	52(3)	37(2)	10(2)	2(2)	-6(2)
C(19)	35(2)	50(3)	29(2)	9(2)	6(2)	-1(2)
C(20)	31(2)	42(2)	28(2)	10(2)	6(2)	1(2)
C(21)	33(2)	31(2)	25(2)	1(2)	5(1)	1(2)
C(22)	36(2)	28(2)	27(2)	3(1)	7(1)	3(2)
C(23)	32(2)	25(2)	24(2)	-4(1)	6(1)	0(1)
C(24)	30(2)	25(2)	28(2)	-1(1)	9(1)	0(1)
N(25)	35(2)	31(2)	25(2)	1(1)	7(1)	1(1)
C(26)	33(2)	21(2)	30(2)	1(1)	5(1)	-3(1)
C(27)	43(2)	23(2)	28(2)	0(1)	1(2)	4(2)
C(28)	37(2)	30(2)	37(2)	-4(2)	6(2)	3(2)
C(29)	39(2)	31(2)	44(2)	8(2)	-3(2)	3(2)
C(30)	45(2)	41(2)	39(2)	12(2)	0(2)	-1(2)
C(31)	34(2)	39(2)	39(2)	9(2)	4(2)	-5(2)

Bảng phụ lục 2.2. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất 33

CHƯƠNG 1 <i>Độ dài liên kết [Å]:</i>			
Cl(1)-C(28)	1,736(4)	C(13')-S(14)	1,960(14)
C(1)-N(25)	1,343(4)	C(13')-H(13C)	0,9900
C(1)-C(24)	1,385(4)	C(13')-H(13D)	0,9900
C(1)-C(2)	1,497(4)	S(14)-C(15)	1,781(4)
C(2)-C(7)	1,393(5)	C(15)-C(20)	1,391(5)
C(2)-C(3)	1,394(4)	C(15)-C(16)	1,402(5)
C(3)-C(4)	1,385(5)	C(16)-C(17)	1,377(6)
C(3)-H(3)	0,9500	C(16)-H(16)	0,9500
C(4)-C(5)	1,380(5)	C(17)-C(18)	1,380(6)
C(4)-H(4)	0,9500	C(17)-H(17)	0,9500
C(5)-C(6)	1,381(5)	C(18)-C(19)	1,390(5)
C(5)-H(5)	0,9500	C(18)-H(18)	0,9500
C(6)-C(7)	1,399(5)	C(19)-C(20)	1,392(5)
C(6)-H(6)	0,9500	C(19)-H(19)	0,9500
C(7)-S(8)	1,782(3)	C(20)-C(21)	1,492(4)
S(8)-C(9)	1,817(3)	C(21)-N(25)	1,344(4)
C(9)-C(10)	1,511(5)	C(21)-C(22)	1,383(4)
C(9)-H(9A)	0,9900	C(22)-C(23)	1,393(4)
C(9)-H(9B)	0,9900	C(22)-H(22)	0,9500
C(10)-O(11)	1,421(4)	C(23)-C(24)	1,396(4)
C(10)-H(10A)	0,9900	C(23)-C(26)	1,486(4)
C(10)-H(10B)	0,9900	C(24)-H(24)	0,9500
O(11)-C(12')	1,408(17)	C(26)-C(27)	1,386(4)
O(11)-C(12)	1,468(7)	C(26)-C(31)	1,393(4)
C(12)-C(13)	1,497(8)	C(27)-C(28)	1,388(4)
C(12)-H(12A)	0,9900	C(27)-H(27)	0,9500
C(12)-H(12B)	0,9900	C(28)-C(29)	1,374(5)
C(13)-S(14)	1,798(5)	C(29)-C(30)	1,386(5)

C(13)-H(13A)	0,9900	C(29)-H(29)	0,9500
C(13)-H(13B)	0,9900	C(30)-C(31)	1,382(5)
C(12')-C(13')	1,50(2)	C(30)-H(30)	0,9500
C(12')-H(12C)	0,9900	C(31)-H(31)	0,9500
C(12')-H(12D)	0,9900		
Góc liên kết [°]:			
N(25)-C(1)-C(24)	123,5(3)	S(14)-C(13')-H(13C)	110,6
N(25)-C(1)-C(2)	115,6(3)	C(12')-C(13')-H(13D)	110,6
C(24)-C(1)-C(2)	120,7(3)	S(14)-C(13')-H(13D)	110,6
C(7)-C(2)-C(3)	119,1(3)	H(13C)-C(13')-H(13D)	108,7
C(7)-C(2)-C(1)	124,2(3)	C(15)-S(14)-C(13)	105,8(2)
C(3)-C(2)-C(1)	116,7(3)	C(15)-S(14)-C(13')	91,0(5)
C(4)-C(3)-C(2)	121,2(3)	C(20)-C(15)-C(16)	119,0(4)
C(4)-C(3)-H(3)	119,4	C(20)-C(15)-S(14)	121,7(3)
C(2)-C(3)-H(3)	119,4	C(16)-C(15)-S(14)	119,1(3)
C(5)-C(4)-C(3)	119,7(3)	C(17)-C(16)-C(15)	120,6(4)
C(5)-C(4)-H(4)	120,1	C(17)-C(16)-H(16)	119,7
C(3)-C(4)-H(4)	120,1	C(15)-C(16)-H(16)	119,7
C(4)-C(5)-C(6)	119,6(3)	C(16)-C(17)-C(18)	120,6(4)
C(4)-C(5)-H(5)	120,2	C(16)-C(17)-H(17)	119,7
C(6)-C(5)-H(5)	120,2	C(18)-C(17)-H(17)	119,7
C(5)-C(6)-C(7)	121,3(3)	C(17)-C(18)-C(19)	119,3(4)
C(5)-C(6)-H(6)	119,3	C(17)-C(18)-H(18)	120,4
C(7)-C(6)-H(6)	119,3	C(19)-C(18)-H(18)	120,4
C(2)-C(7)-C(6)	119,0(3)	C(18)-C(19)-C(20)	120,8(4)
C(2)-C(7)-S(8)	123,1(2)	C(18)-C(19)-H(19)	119,6
C(6)-C(7)-S(8)	117,8(3)	C(20)-C(19)-H(19)	119,6
C(7)-S(8)-C(9)	100,75(15)	C(15)-C(20)-C(19)	119,7(3)
C(10)-C(9)-S(8)	113,6(3)	C(15)-C(20)-C(21)	121,9(3)
C(10)-C(9)-H(9A)	108,8	C(19)-C(20)-C(21)	118,4(3)
S(8)-C(9)-H(9A)	108,8		
C(10)-C(9)-H(9B)	108,8		
S(8)-C(9)-H(9B)	108,8		
H(9A)-C(9)-H(9B)	107,7		

O(11)-C(10)-C(9)	109,5(3)	C(22)-C(21)-C(20)	119,4(3)
O(11)-C(10)-H(10A)	109,8	C(21)-C(22)-C(23)	120,2(3)
C(9)-C(10)-H(10A)	109,8	C(21)-C(22)-H(22)	119,9
O(11)-C(10)-H(10B)	109,8	C(23)-C(22)-H(22)	119,9
C(9)-C(10)-H(10B)	109,8	C(22)-C(23)-C(24)	116,6(3)
H(10A)-C(10)-H(10B)	108,2	C(22)-C(23)-C(26)	121,0(3)
C(12')-O(11)-C(10)	136,9(8)	C(24)-C(23)-C(26)	122,4(3)
C(10)-O(11)-C(12)	107,0(3)	C(1)-C(24)-C(23)	119,6(3)
O(11)-C(12)-C(13)	106,1(5)	C(1)-C(24)-H(24)	120,2
O(11)-C(12)-H(12A)	110,5	C(23)-C(24)-H(24)	120,2
C(13)-C(12)-H(12A)	110,5	C(1)-N(25)-C(21)	116,8(3)
O(11)-C(12)-H(12B)	110,5	C(27)-C(26)-C(31)	118,8(3)
C(13)-C(12)-H(12B)	110,5	C(27)-C(26)-C(23)	120,6(3)
H(12A)-C(12)-H(12B)	108,7	C(31)-C(26)-C(23)	120,6(3)
C(12)-C(13)-S(14)	112,1(4)	C(26)-C(27)-C(28)	120,0(3)
C(12)-C(13)-H(13A)	109,2	C(26)-C(27)-H(27)	120,0
S(14)-C(13)-H(13A)	109,2	C(28)-C(27)-H(27)	120,0
C(12)-C(13)-H(13B)	109,2	C(29)-C(28)-C(27)	121,2(3)
S(14)-C(13)-H(13B)	109,2	C(29)-C(28)-Cl(1)	119,8(3)
H(13A)-C(13)-H(13B)	107,9	C(27)-C(28)-Cl(1)	119,0(3)
O(11)-C(12')-C(13')	113,8(13)	C(28)-C(29)-C(30)	118,9(3)
O(11)-C(12')-H(12C)	108,8	C(28)-C(29)-H(29)	120,6
C(13')-C(12')-H(12C)	108,8	C(30)-C(29)-H(29)	120,6
O(11)-C(12')-H(12D)	108,8	C(31)-C(30)-C(29)	120,5(3)
C(13')-C(12')-H(12D)	108,8	C(31)-C(30)-H(30)	119,7
H(12C)-C(12')-H(12D)	107,7	C(29)-C(30)-H(30)	119,7
C(12')-C(13')-S(14)	105,6(11)	C(30)-C(31)-C(26)	120,6(3)
C(12')-C(13')-H(13C)	110,6	C(30)-C(31)-H(31)	119,7
N(25)-C(21)-C(22)	123,1(3)	C(26)-C(31)-H(31)	119,7
N(25)-C(21)-C(20)	117,5(3)		

Bảng phụ lục 2.3. Góc nhị diện tinh thể hợp chất 33

N(25)-C(1)-C(2)-C(7)	-125,8(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	1,4(5)
C(24)-C(1)-C(2)-C(7)	58,2(5)	C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	1,4(5)
N(25)-C(1)-C(2)-C(3)	55,2(4)	S(14)-C(15)-C(20)-C(19)	-172,6(2)
C(24)-C(1)-C(2)-C(3)	-120,8(3)	C(16)-C(15)-C(20)-C(21)	178,9(3)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-1,9(5)	S(14)-C(15)-C(20)-C(21)	4,9(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	177,2(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-2,6(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1,0(5)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	179,8(3)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0,1(5)	C(15)-C(20)-C(21)-N(25)	69,8(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0,1(5)	C(19)-C(20)-C(21)-N(25)	-112,7(4)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	1,8(5)	C(15)-C(20)-C(21)-C(22)	-110,2(4)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-177,2(3)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	67,3(4)
C(3)-C(2)-C(7)-S(8)	-176,8(2)	N(25)-C(21)-C(22)-C(23)	-3,2(5)
C(1)-C(2)-C(7)-S(8)	4,3(5)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	176,7(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-0,9(5)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0,4(5)
C(5)-C(6)-C(7)-S(8)	177,7(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(26)	179,7(3)
C(2)-C(7)-S(8)-C(9)	58,9(3)	N(25)-C(1)-C(24)-C(23)	-3,1(5)
C(6)-C(7)-S(8)-C(9)	-119,7(3)	C(2)-C(1)-C(24)-C(23)	172,6(3)
C(7)-S(8)-C(9)-C(10)	60,5(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(1)	2,6(5)
S(8)-C(9)-C(10)-O(11)	-170,4(2)	C(26)-C(23)-C(24)-C(1)	-176,7(3)
C(9)-C(10)-O(11)-C(12')	112,0(10)	C(24)-C(1)-N(25)-C(21)	0,4(5)
C(9)-C(10)-O(11)-C(12)	97,5(4)	C(2)-C(1)-N(25)-C(21)	-175,5(3)
C(12')-O(11)-C(12)-C(13)	46,0(14)	C(22)-C(21)-N(25)-C(1)	2,8(5)
C(10)-O(11)-C(12)-C(13)	-152,6(4)	C(20)-C(21)-N(25)-C(1)	-177,1(3)
O(11)-C(12)-C(13)-S(14)	74,9(6)	C(22)-C(23)-C(26)-C(27)	-156,8(3)
C(10)-O(11)-C(12')-C(13')	-65,3(18)	C(24)-C(23)-C(26)-C(27)	22,4(5)
C(12)-O(11)-C(12')-C(13')	-38,7(11)	C(22)-C(23)-C(26)-C(31)	23,0(5)
O(11)-C(12')-C(13')-S(14)	-68,6(17)	C(24)-C(23)-C(26)-C(31)	-157,8(3)
C(12)-C(13)-S(14)-C(15)	107,7(5)	C(31)-C(26)-C(27)-C(28)	0,9(5)
C(12)-C(13)-S(14)-C(13')	46,6(10)	C(23)-C(26)-C(27)-C(28)	-179,3(3)

C(13)-S(14)-C(15)-C(20)	-114,1(3)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-2,0(5)
C(13')-S(14)-C(15)-C(20)	-89,5(6)	C(26)-C(27)-C(28)-Cl(1)	176,4(3)
C(13)-S(14)-C(15)-C(16)	72,0(3)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	1,5(5)
C(13')-S(14)-C(15)-C(16)	96,5(6)	Cl(1)-C(28)-C(29)-C(30)	-176,9(3)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	1,0(5)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	0,1(6)
S(14)-C(15)-C(16)-C(17)	175,1(3)	C(29)-C(30)-C(31)-C(26)	-1,2(6)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-2,2(6)	C(27)-C(26)-C(31)-C(30)	0,7(5)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	1,0(6)	C(23)-C(26)-C(31)-C(30)	-179,1(3)

Bảng phụ lục 2.4. Tọa độ các nguyên tử và tham số dao động của nguyên tử hợp chất 34

<i>Tọa độ nguyên tử trong tinh thể</i>					
Nguyên tử	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{iso}^*/U_{eq}	Occ. (<1)
C1	0,23938 (8)	0,52038 (15)	0,56198 (7)	0,0136 (2)	
C2	0,20060 (8)	0,62920 (15)	0,61593 (7)	0,0145 (2)	
C3	0,20409 (9)	0,80219 (16)	0,60476 (7)	0,0186 (2)	
H3	0,2294	0,8441	0,5633	0,022*	
C4	0,17139 (9)	0,91373 (17)	0,65288 (8)	0,0221 (3)	
H4	0,1752	1,0309	0,6449	0,026*	
C5	0,13288 (10)	0,85283 (18)	0,71287 (8)	0,0231 (3)	
H5	0,1104	0,9286	0,7461	0,028*	
C6	0,12721 (9)	0,68143 (18)	0,72433 (7)	0,0197 (2)	
H6	0,1003	0,6406	0,7652	0,024*	
C7	0,16098 (8)	0,56817 (16)	0,67605 (7)	0,0154 (2)	
S8	0,15138 (2)	0,34979 (4)	0,69253 (2)	0,01693 (7)	
C9	0,03813 (8)	0,31559 (18)	0,65067 (8)	0,0195 (2)	
H9A	0,0192	0,2039	0,6661	0,023*	
H9B	0,0004	0,3999	0,6709	0,023*	
C10	0,02310 (8)	0,32546 (17)	0,56635 (7)	0,0189 (2)	
H10A	-0,0406	0,3203	0,5484	0,023*	
H10B	0,0460	0,4329	0,5497	0,023*	
O11	0,06675 (7)	0,18968 (12)	0,53599 (5)	0,02104 (19)	
C12	0,06101 (9)	0,19845 (18)	0,45657 (7)	0,0194 (2)	
H12A	0,0649	0,3161	0,4401	0,023*	

H12B	0,0048	0,1505	0,4327	0,023*	
C13	0,13790 (9)	0,09727 (16)	0,43598 (7)	0,0190 (2)	
H13A	0,1279	-0,0221	0,4468	0,023*	
H13B	0,1917	0,1330	0,4685	0,023*	
S14	0,15688 (2)	0,11587 (4)	0,33899 (2)	0,02112 (8)	
C15	0,15383 (8)	0,33271 (16)	0,31598 (7)	0,0159 (2)	
C16	0,11199 (9)	0,36946 (17)	0,24376 (7)	0,0191 (2)	
H16	0,0858	0,2813	0,2132	0,023*	
C17	0,10809 (9)	0,53140 (18)	0,21616 (7)	0,0198 (2)	
H17	0,0810	0,5531	0,1666	0,024*	
C18	0,14390 (8)	0,66197 (17)	0,26110 (7)	0,0186 (2)	
H18	0,1414	0,7735	0,2427	0,022*	
C19	0,18329 (8)	0,62755 (16)	0,33321 (7)	0,0162 (2)	
H19	0,2057	0,7175	0,3645	0,019*	
C20	0,19089 (8)	0,46438 (16)	0,36105 (7)	0,0144 (2)	
C21	0,23709 (8)	0,44470 (15)	0,43850 (6)	0,0137 (2)	
C22	0,31292 (8)	0,34906 (15)	0,45483 (7)	0,0142 (2)	
H22	0,3371	0,2918	0,4162	0,017*	
C23	0,35284 (8)	0,33874 (15)	0,52901 (7)	0,0133 (2)	
C24	0,31322 (8)	0,42215 (15)	0,58367 (7)	0,0145 (2)	
H24	0,3363	0,4120	0,6350	0,017*	
N25	0,20228 (7)	0,53396 (13)	0,49046 (6)	0,01441 (19)	
C26	0,43486 (8)	0,24327 (13)	0,55098 (6)	0,0147 (2)	
C27	0,50614 (8)	0,25153 (12)	0,51112 (6)	0,0186 (2)	
F27	0,49949 (6)	0,34234 (12)	0,44777 (5)	0,02190 (18)	0,9

H27	0,5000	0,3150	0,4655	0,026*	0,1
C28	0,58460 (9)	0,16957 (16)	0,53343 (8)	0,0251 (3)	
H28	0,6319	0,1780	0,5047	0,030*	
C29	0,59292 (9)	0,07493 (17)	0,59838 (9)	0,0261 (3)	
H29	0,6464	0,0184	0,6146	0,031*	
C30	0,52348 (10)	0,06253 (16)	0,63970 (8)	0,0245 (3)	
H30	0,5290	-0,0032	0,6840	0,029*	
C31	0,44566 (9)	0,14691 (15)	0,61598 (7)	0,0195 (2)	
H31	0,3983	0,1393	0,6455	0,023*	0,9
F31	0,3833 (4)	0,1265 (7)	0,6599 (3)	0,02190 (18)	0,1

Tham số dao động của các nguyên tử:

Nguyên tử	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0,0141 (5)	0,0137 (5)	0,0129 (5)	0,0018 (4)	0,0011 (4)	-0,0006 (4)
C2	0,0149 (5)	0,0154 (5)	0,0125 (5)	0,0037 (4)	-0,0007 (4)	-0,0018 (4)
C3	0,0212 (6)	0,0161 (5)	0,0180 (6)	0,0033 (4)	0,0003 (4)	0,0000 (4)
C4	0,0257 (6)	0,0158 (6)	0,0235 (6)	0,0057 (5)	-0,0015 (5)	-0,0041 (5)
C5	0,0256 (6)	0,0225 (6)	0,0201 (6)	0,0088 (5)	-0,0006 (5)	-0,0083 (5)
C6	0,0201 (6)	0,0251 (6)	0,0141 (5)	0,0063 (5)	0,0026 (4)	-0,0037 (5)
C7	0,0155 (5)	0,0170 (5)	0,0130 (5)	0,0044 (4)	-0,0008 (4)	-0,0016 (4)
S8	0,01794 (14)	0,01758 (14)	0,01480 (14)	0,00308 (11)	0,00048 (10)	0,00165 (10)
C9	0,0167 (5)	0,0219 (6)	0,0200 (6)	0,0011 (4)	0,0036 (4)	0,0017 (5)
C10	0,0164 (5)	0,0198 (6)	0,0194 (6)	0,0030 (4)	-0,0012 (4)	0,0019 (5)
O11	0,0287 (5)	0,0187 (4)	0,0148 (4)	0,0052 (4)	-0,0003 (4)	0,0020 (3)

C12	0,0208 (6)	0,0216 (6)	0,0146 (5)	0,0004 (5)	-0,0016 (4)	0,0023 (4)
C13	0,0238 (6)	0,0152 (5)	0,0168 (6)	0,0006 (5)	-0,0016 (5)	0,0017 (4)
S14	0,02969 (17)	0,01582 (14)	0,01692 (15)	0,00324 (12)	-0,00026 (12)	-0,00317 (11)
C15	0,0168 (5)	0,0180 (5)	0,0126 (5)	0,0029 (4)	0,0006 (4)	-0,0011 (4)
C16	0,0203 (6)	0,0236 (6)	0,0125 (5)	0,0015 (5)	-0,0006 (4)	-0,0028 (4)
C17	0,0203 (6)	0,0274 (7)	0,0111 (5)	0,0032 (5)	0,0001 (4)	0,0018 (4)
C18	0,0184 (5)	0,0220 (6)	0,0154 (5)	0,0027 (5)	0,0020 (4)	0,0039 (4)
C19	0,0156 (5)	0,0184 (5)	0,0142 (5)	0,0013 (4)	0,0011 (4)	0,0011 (4)
C20	0,0132 (5)	0,0186 (5)	0,0113 (5)	0,0022 (4)	0,0009 (4)	-0,0002 (4)
C21	0,0137 (5)	0,0153 (5)	0,0115 (5)	0,0007 (4)	-0,0002 (4)	-0,0004 (4)
C22	0,0147 (5)	0,0152 (5)	0,0126 (5)	0,0022 (4)	0,0015 (4)	-0,0011 (4)
C23	0,0129 (5)	0,0132 (5)	0,0134 (5)	0,0014 (4)	0,0004 (4)	-0,0001 (4)
C24	0,0155 (5)	0,0157 (5)	0,0117 (5)	0,0024 (4)	-0,0006 (4)	-0,0006 (4)
N25	0,0149 (4)	0,0157 (5)	0,0122 (4)	0,0021 (4)	0,0002 (3)	-0,0006 (3)
C26	0,0150 (5)	0,0139 (5)	0,0141 (5)	0,0029 (4)	-0,0023 (4)	-0,0028 (4)
C27	0,0165 (5)	0,0206 (6)	0,0179 (6)	0,0028 (4)	-0,0004 (4)	-0,0037 (5)
F27	0,0187 (4)	0,0283 (5)	0,0195 (4)	0,0016 (3)	0,0052 (3)	0,0040 (3)
C28	0,0150 (5)	0,0290 (7)	0,0303 (7)	0,0052 (5)	-0,0002 (5)	-0,0116 (6)
C29	0,0217 (6)	0,0211 (6)	0,0318 (7)	0,0095 (5)	-0,0102 (5)	-0,0097 (5)
C30	0,0283 (7)	0,0178 (6)	0,0239 (7)	0,0065 (5)	-0,0090 (5)	-0,0018 (5)
C31	0,0213 (6)	0,0170 (5)	0,0187 (6)	0,0041 (5)	-0,0032 (5)	-0,0006 (4)
F31	0,0187 (4)	0,0283 (5)	0,0195 (4)	0,0016 (3)	0,0052 (3)	0,0040 (3)

Bảng phụ lục 2.5. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất

34

<i>Độ dài liên kết [Å]</i>			
C1—N25	1,3438 (15)	C15—C16	1,4052 (17)
C1—C24	1,3926 (16)	C16—C17	1,3847 (19)
C1—C2	1,4882 (16)	C16—H16	0,9500
C2—C3	1,3988 (18)	C17—C18	1,3890 (19)
C2—C7	1,4010 (17)	C17—H17	0,9500
C3—C4	1,3850 (18)	C18—C19	1,3875 (18)
C3—H3	0,9500	C18—H18	0,9500
C4—C5	1,390 (2)	C19—C20	1,3963 (17)
C4—H4	0,9500	C19—H19	0,9500
C5—C6	1,389 (2)	C20—C21	1,4889 (16)
C5—H5	0,9500	C21—N25	1,3449 (15)
C6—C7	1,4031 (17)	C21—C22	1,3923 (16)
C6—H6	0,9500	C22—C23	1,3984 (16)
C7—S8	1,7793 (13)	C22—H22	0,9500
S8—C9	1,8237 (13)	C23—C24	1,3961 (16)
C9—C10	1,5102 (19)	C23—C26	1,4819 (16)
C9—H9A	0,9900	C24—H24	0,9500
C9—H9B	0,9900	C26—C27	1,3907 (18)
C10—O11	1,4233 (16)	C26—C31	1,3942 (18)
C10—H10A	0,9900	C27—F27	1,3463 (14)
C10—H10B	0,9900	C27—C28	1,3843 (18)
O11—C12	1,4257 (16)	C27—H27	0,9611

C12—C13	1,5188 (19)	C28—C29	1,386 (2)
C12—H12A	0,9900	C28—H28	0,9500
C12—H12B	0,9900	C29—C30	1,385 (2)
C13—S14	1,8186 (14)	C29—H29	0,9500
C13—H13A	0,9900	C30—C31	1,3902 (18)
C13—H13B	0,9900	C30—H30	0,9500
S14—C15	1,7806 (13)	C31—F31	1,333 (3)
C15—C20	1,4032 (17)	C31—H31	0,9600
<i>Góc liên kết</i> [°]:			
N25—C1—C24	122,75 (11)	C17—C16—C15	121,41 (12)
N25—C1—C2	115,17 (10)	C17—C16—H16	119,3
C24—C1—C2	121,89 (11)	C15—C16—H16	119,3
C3—C2—C7	118,99 (11)	C16—C17—C18	119,81 (12)
C3—C2—C1	117,15 (11)	C16—C17—H17	120,1
C7—C2—C1	123,86 (11)	C18—C17—H17	120,1
C4—C3—C2	121,41 (13)	C19—C18—C17	119,20 (12)
C4—C3—H3	119,3	C19—C18—H18	120,4
C2—C3—H3	119,3	C17—C18—H18	120,4
C3—C4—C5	119,44 (13)	C18—C19—C20	121,84 (12)
C3—C4—H4	120,3	C18—C19—H19	119,1
C5—C4—H4	120,3	C20—C19—H19	119,1
C4—C5—C6	120,19 (12)	C19—C20—C15	118,91 (11)
C4—C5—H5	119,9	C19—C20—C21	116,28 (11)
C6—C5—H5	119,9	C15—C20—C21	124,80 (11)
C5—C6—C7	120,49 (13)	N25—C21—C22	122,93 (11)

C5—C6—H6	119,8	N25—C21—C20	114,46 (10)
C7—C6—H6	119,8	C22—C21—C20	122,51 (11)
C2—C7—C6	119,46 (12)	C21—C22—C23	118,87 (11)
C2—C7—S8	121,67 (9)	C21—C22—H22	120,6
C6—C7—S8	118,86 (10)	C23—C22—H22	120,6
C7—S8—C9	100,00 (6)	C24—C23—C22	118,10 (11)
C10—C9—S8	114,73 (9)	C24—C23—C26	119,53 (10)
C10—C9—H9A	108,6	C22—C23—C26	122,37 (10)
S8—C9—H9A	108,6	C1—C24—C23	119,13 (11)
C10—C9—H9B	108,6	C1—C24—H24	120,4
S8—C9—H9B	108,6	C23—C24—H24	120,4
H9A—C9—H9B	107,6	C1—N25—C21	117,99 (10)
O11—C10—C9	109,37 (10)	C27—C26—C31	116,61 (11)
O11—C10—H10A	109,8	C27—C26—C23	122,59 (11)
C9—C10—H10A	109,8	C31—C26—C23	120,71 (11)
O11—C10—H10B	109,8	F27—C27—C28	117,78 (12)
C9—C10—H10B	109,8	F27—C27—C26	119,29 (11)
H10A—C10—H10B	108,2	C28—C27—C26	122,93 (12)
C10—O11—C12	112,37 (10)	C28—C27—H27	118,7
O11—C12—C13	105,91 (10)	C26—C27—H27	118,3
O11—C12—H12A	110,6	C27—C28—C29	118,82 (13)
C13—C12—H12A	110,6	C27—C28—H28	120,6
O11—C12—H12B	110,6	C29—C28—H28	120,6
C13—C12—H12B	110,6	C30—C29—C28	120,24 (13)
H12A—C12—H12B	108,7	C30—C29—H29	119,9

C12—C13—S14	114,98 (9)	C28—C29—H29	119,9
C12—C13—H13A	108,5	C29—C30—C31	119,56 (14)
S14—C13—H13A	108,5	C29—C30—H30	120,2
C12—C13—H13B	108,5	C31—C30—H30	120,2
S14—C13—H13B	108,5	F31—C31—C30	114,5 (4)
H13A—C13—H13B	107,5	F31—C31—C26	123,6 (4)
C15—S14—C13	107,54 (6)	C30—C31—C26	121,84 (13)
C20—C15—C16	118,75 (12)	C30—C31—H31	119,0
C20—C15—S14	126,75 (9)	C26—C31—H31	119,2
C16—C15—S14	114,46 (10)		

Bảng phụ lục 2.6. Góc nhị diện tinh thể hợp chất 34

N25—C1—C2—C3	-60,80 (15)	S14—C15—C20—C21	-2,47 (18)
C24—C1—C2—C3	114,28 (14)	C19—C20—C21—N25	56,59 (15)
N25—C1—C2—C7	118,80 (13)	C15—C20—C21—N25	-122,05 (13)
C24—C1—C2—C7	-66,12 (17)	C19—C20—C21—C22	-119,99 (13)
C7—C2—C3—C4	1,72 (19)	C15—C20—C21—C22	61,37 (17)
C1—C2—C3—C4	-178,65 (12)	N25—C21—C22—C23	2,95 (19)
C2—C3—C4—C5	-1,1 (2)	C20—C21—C22—C23	179,24 (11)
C3—C4—C5—C6	-0,1 (2)	C21—C22—C23—C24	1,53 (18)
C4—C5—C6—C7	0,6 (2)	C21—C22—C23—C26	-178,43 (11)
C3—C2—C7—C6	-1,13 (18)	N25—C1—C24—C23	2,47 (19)
C1—C2—C7—C6	179,27 (11)	C2—C1—C24—C23	-172,23 (11)
C3—C2—C7—S8	178,32 (10)	C22—C23—C24—C	-4,08 (18)
C1—C2—C7—S8	-1,28 (17)	C26—C23—C24—C1	175,88 (11)
C5—C6—C7—C2	-0,02 (19)	C24—C1—N25—C21	1,88 (18)

C5—C6—C7—S8	-179,48 (10)	C2—C1—N25—C21	176,92 (11)
C2—C7—S8—C9	-98,94 (11)	C22—C21—N25—C1	-4,65 (18)
C6—C7—S8—C9	80,50 (11)	C20—C21—N25—C1	178,80 (11)
C7—S8—C9—C10	71,27 (11)	C24—C23—C26—C27	-135,84 (10)
S8—C9—C10—O11	66,74 (13)	C22—C23—C26—C27	44,12 (15)
C9—C10—O11—C12	-175,45 (11)	C24—C23—C26—C31	40,56 (15)
C10—O11—C12—C13	156,90 (11)	C22—C23—C26—C31	-139,48 (11)
O11—C12—C13—S14	-170,32 (9)	C31—C26—C27—F27	179,82 (8)
C12—C13—S14—C15	47,40 (11)	C23—C26—C27—F27	-3,65 (11)
C13—S14—C15—C20	41,54 (13)	C31—C26—C27—C28	0,03 (6)
C13—S14—C15—C16	-140,78 (10)	C23—C26—C27—C28	176,57 (10)
C20—C15—C16—C17	1,11 (19)	F27—C27—C28—C29	-179,83 (9)
S14—C15—C16—C17	-176,76 (10)	C26—C27—C28—C29	-0,05 (7)
C15—C16—C17—C18	-1,9 (2)	C27—C28—C29—C30	0,33 (13)
C16—C17—C18—C19	0,11 (19)	C28—C29—C30—C31	-0,60 (16)
C17—C18—C19—C20	2,41 (19)	C29—C30—C31—F31	-179,89 (14)
C18—C19—C20—C15	-3,13 (18)	C29—C30—C31—C26	0,60 (16)
C18—C19—C20—C21	178,14 (11)	C27—C26—C31—F31	-179,77 (12)
C16—C15—C20—C19	1,34 (18)	C23—C26—C31—F31	3,6 (2)
S14—C15—C20—C19	178,92 (10)	C27—C26—C31—C30	-0,31 (13)
C16—C15—C20—C21	179,95 (11)	C23—C26—C31—C30	-176,92 (11)

Bảng phụ lục 2.7. Tọa độ nguyên tử và tham số dao động các nguyên tử hợp chất

50

<i>Nguyên tử</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U_{iso}*/U_{eq}</i>	<i>Occ. (<1)</i>
S01	0,25628 (6)	0,98256 (4)	0,47531 (4)	0,03962 (16)	
O002	0,48982 (13)	0,83103 (11)	0,25948 (11)	0,0297 (3)	
O003	0,19781 (12)	0,78298 (13)	0,34277 (12)	0,0338 (3)	
O004	0,34111 (16)	1,04590 (12)	0,41926 (12)	0,0434 (4)	
N005	0,38779 (14)	0,72606 (13)	0,19275 (12)	0,0238 (3)	
H00A	0,368402	0,763476	0,233383	0,029*	
H00B	0,363544	0,773415	0,129419	0,029*	
N006	0,30528 (15)	0,87572 (13)	0,44378 (13)	0,0278 (4)	
O007	0,13109 (17)	1,03200 (14)	0,45974 (17)	0,0627 (6)	
O008	0,53682 (16)	0,43083 (16)	0,42985 (16)	0,0685 (7)	
C009	0,57875 (16)	0,77220 (15)	0,12012 (14)	0,0222 (4)	
C00A	0,55867 (17)	0,84877 (16)	0,16174 (15)	0,0250 (4)	
C00B	0,32388 (16)	0,64156 (15)	0,24068 (15)	0,0234 (4)	
H00C	0,349125	0,600653	0,195246	0,028*	
C00C	0,64588 (17)	0,78972 (16)	0,01660 (15)	0,0262 (4)	
C00D	0,18747 (17)	0,69634 (16)	0,23921 (15)	0,0262 (4)	
C00E	0,35694 (17)	0,55625 (15)	0,35354 (15)	0,0245 (4)	
H00E	0,317627	0,594144	0,401647	0,029*	
C00F	0,52015 (16)	0,67843 (15)	0,18010 (14)	0,0219 (4)	
H00F	0,538298	0,638430	0,134725	0,026*	
C00G	0,57199 (16)	0,59332 (15)	0,28690 (15)	0,0235 (4)	
H00G	0,579580	0,633801	0,323902	0,028*	0,200 (14)
H00D	0,570662	0,637071	0,324141	0,028*	0,800 (14)
C00H	0,60119 (18)	0,94342 (16)	0,10467 (17)	0,0311 (4)	
H00H	0,587842	0,992907	0,134910	0,037*	
C00I	0,30314 (17)	0,46152 (16)	0,39103 (16)	0,0277 (4)	
C00J	0,12873 (17)	0,76856 (17)	0,28886 (16)	0,0303 (4)	

C00K	0,68663 (17)	0,88643 (17)	-0,04143 (15)	0,0301 (4)	
C00L	0,11953 (18)	0,68038 (17)	0,18147 (16)	0,0305 (4)	
C00M	0,66200 (19)	0,96141 (17)	0,00481 (17)	0,0339 (5)	
H00M	0,687633	1,024801	-0,033364	0,041*	
C00N	0,43964 (19)	0,82819 (17)	0,43370 (16)	0,0303 (4)	
H00I	0,458958	0,749473	0,453258	0,036*	
H00J	0,471789	0,837741	0,483420	0,036*	
C00O	0,67629 (19)	0,71442 (19)	-0,03222 (17)	0,0344 (5)	
H00O	0,652300	0,650069	0,004093	0,041*	
C00P	0,49285 (19)	0,51767 (17)	0,36042 (17)	0,0331 (5)	
C14	0,708 (4)	0,516 (3)	0,261 (3)	0,046 (5)	0,200 (14)
C00R	0,50210 (19)	0,87991 (17)	0,32302 (16)	0,0304 (4)	
H00K	0,464608	0,959145	0,292861	0,037*	
H00L	0,587483	0,866337	0,325585	0,037*	
C00S	0,2287 (2)	0,79914 (18)	0,49287 (16)	0,0337 (5)	
H00N	0,186264	0,803346	0,559800	0,040*	
H00P	0,281310	0,724257	0,508468	0,040*	
C00T	0,1690 (2)	0,60473 (19)	0,13134 (18)	0,0369 (5)	
H00T	0,248297	0,558962	0,139707	0,044*	
C00U	0,13596 (19)	0,8222 (2)	0,42481 (18)	0,0378 (5)	
H00Q	0,074507	0,784797	0,467910	0,045*	
H00R	0,096061	0,900912	0,393588	0,045*	
C00V	0,3551 (2)	0,37842 (18)	0,35374 (19)	0,0412 (5)	
H00V	0,426939	0,378493	0,307381	0,049*	
C00W	0,7402 (2)	0,7346 (2)	-0,13162 (18)	0,0447 (6)	
H00W	0,757975	0,684235	-0,161813	0,054*	
C00X	0,00429 (19)	0,8279 (2)	0,2824 (2)	0,0421 (5)	
H00X	-0,033955	0,874939	0,317516	0,051*	
C00Y	-0,0051 (2)	0,7436 (2)	0,1723 (2)	0,0406 (5)	
C00Z	0,7791 (2)	0,8303 (2)	-0,18854 (18)	0,0472 (6)	
H00Z	0,822737	0,842969	-0,255789	0,057*	

C010	0,7527 (2)	0,9039 (2)	-0,14470 (17)	0,0430 (6)	
H010	0,778158	0,967316	-0,182867	0,052*	
C011	0,1026 (2)	0,5978 (2)	0,0711 (2)	0,0458 (6)	
H011	0,137997	0,548814	0,037902	0,055*	
C012	-0,0594 (2)	0,8154 (2)	0,2243 (2)	0,0484 (6)	
H012	-0,140874	0,855734	0,219102	0,058*	
C2	0,2408 (15)	0,9373 (16)	0,6117 (8)	0,048 (3)	0,429 (13)
C014	-0,0186 (2)	0,6640 (2)	0,0588 (2)	0,0534 (7)	
H014	-0,062482	0,660311	0,016220	0,064*	
C015	0,1961 (2)	0,4599 (2)	0,4583 (2)	0,0559 (8)	
H015	0,158265	0,515812	0,482909	0,067*	
C016	-0,0706 (2)	0,7329 (2)	0,1096 (2)	0,0532 (7)	
H016	-0,151588	0,774492	0,103280	0,064*	
C017	0,3019 (3)	0,2952 (2)	0,3842 (2)	0,0541 (7)	
H017	0,337395	0,240755	0,357565	0,065*	
C15	0,803 (2)	0,523 (2)	0,2797 (19)	0,053 (4)	0,200 (14)
H15	0,797506	0,574472	0,305141	0,064*	0,200 (14)
C19	0,6978 (17)	0,4498 (18)	0,2178 (18)	0,044 (4)	0,200 (14)
H19	0,624348	0,452282	0,204365	0,053*	0,200 (14)
C5	0,3368 (17)	0,9318 (12)	0,6466 (10)	0,066 (4)	0,429 (13)
H5	0,405523	0,947322	0,600113	0,079*	0,429 (13)
C01B	0,1972 (3)	0,2933 (2)	0,4536 (3)	0,0690 (10)	
H01B	0,162521	0,236382	0,475803	0,083*	
C18	0,8077 (18)	0,3804 (15)	0,1978 (16)	0,055 (4)	0,200 (14)
H18	0,810282	0,331606	0,170261	0,066*	0,200 (14)
C01D	0,1438 (3)	0,3752 (3)	0,4901 (3)	0,0824 (12)	
H01D	0,072015	0,374487	0,536554	0,099*	
C0	0,1346 (12)	0,9192 (7)	0,6727 (7)	0,048 (2)	0,429 (13)
H0	0,069631	0,925140	0,643884	0,057*	0,429 (13)
C17	0,915 (2)	0,381 (2)	0,217 (2)	0,058 (5)	0,200 (14)
H17	0,988942	0,334197	0,201284	0,069*	0,200 (14)

C4	0,3312 (19)	0,9014 (13)	0,7566 (7)	0,093 (5)	0,429 (13)
H4	0,398286	0,892558	0,784588	0,112*	0,429 (13)
C16	0,9137 (17)	0,451 (2)	0,2614 (18)	0,057 (5)	0,200 (14)
H16	0,984887	0,449926	0,277817	0,068*	0,200 (14)
C1	0,1295 (16)	0,8912 (8)	0,7807 (7)	0,068 (3)	0,429 (13)
H1	0,059874	0,876359	0,825898	0,082*	0,429 (13)
C3	0,225 (2)	0,8851 (11)	0,8219 (7)	0,082 (5)	0,429 (13)
C6	0,214 (2)	0,8641 (13)	0,9382 (6)	0,135 (9)	0,429 (13)
H6A	0,292774	0,828257	0,962185	0,202*	0,429 (13)
H6B	0,161520	0,817542	0,979762	0,202*	0,429 (13)
H6C	0,179752	0,933113	0,945917	0,202*	0,429 (13)
C7	0,1854 (6)	0,9008 (6)	0,6938 (6)	0,0385 (14)	0,571 (13)
H7	0,111500	0,908773	0,676561	0,046*	0,571 (13)
C8	0,2016 (8)	0,8588 (6)	0,8002 (5)	0,0472 (16)	0,571 (13)
H8	0,137399	0,841530	0,852543	0,057*	0,571 (13)
C9	0,3117 (8)	0,8421 (6)	0,8296 (4)	0,0480 (16)	0,571 (13)
C10	0,4054 (7)	0,8712 (5)	0,7490 (5)	0,0450 (14)	0,571 (13)
H10	0,479901	0,860746	0,767040	0,054*	0,571 (13)
C11	0,3897 (6)	0,9154 (8)	0,6426 (6)	0,0365 (14)	0,571 (13)
H11	0,453557	0,934682	0,590873	0,044*	0,571 (13)
C12	0,3306 (10)	0,7950 (8)	0,9454 (4)	0,080 (3)	0,571 (13)
H12A	0,253986	0,813218	0,986606	0,119*	0,571 (13)
H12B	0,386035	0,825907	0,951923	0,119*	0,571 (13)
H12C	0,363719	0,716143	0,970875	0,119*	0,571 (13)
C13	0,2790 (8)	0,9317 (12)	0,6113 (6)	0,0338 (17)	0,571 (13)
C1A	0,7010 (8)	0,5282 (5)	0,2740 (5)	0,0282 (11)	0,800 (14)
C1B	0,7907 (5)	0,5393 (4)	0,3118 (5)	0,0474 (12)	0,800 (14)
H1B	0,769029	0,590899	0,341213	0,057*	0,800 (14)
C1C	0,9115 (4)	0,4750 (4)	0,3066 (6)	0,0699 (17)	0,800 (14)
H1C	0,969043	0,482837	0,333475	0,084*	0,800 (14)
C1D	0,9453 (5)	0,3994 (4)	0,2611 (6)	0,068 (2)	0,800 (14)

H1D	1,025801	0,356603	0,257131	0,082*	0,800 (14)
C1E	0,8606 (7)	0,3874 (3)	0,2218 (4)	0,0605 (19)	0,800 (14)
H1E	0,883562	0,336938	0,190926	0,073*	0,800 (14)
C1F	0,7403 (6)	0,4510 (4)	0,2285 (4)	0,0469 (12)	0,800 (14)
H1F	0,683721	0,441976	0,201630	0,056*	0,800 (14)

Tham số dao động nguyên tử:

Nguyên tử	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
S01	0,0504 (3)	0,0212 (2)	0,0334 (3)	-0,0074 (2)	0,0077 (2)	-0,0088 (2)
O002	0,0338 (8)	0,0316 (7)	0,0293 (7)	-0,0180 (6)	0,0066 (6)	-0,0157 (6)
O003	0,0227 (7)	0,0438 (9)	0,0404 (8)	-0,0078 (6)	-0,0020 (6)	-0,0237 (7)
O004	0,0648 (11)	0,0277 (8)	0,0335 (8)	-0,0194 (8)	0,0045 (7)	-0,0096 (7)
N005	0,0213 (8)	0,0221 (7)	0,0229 (8)	-0,0080 (6)	-0,0058 (6)	-0,0019 (6)
N006	0,0331 (9)	0,0226 (8)	0,0238 (8)	-0,0078 (7)	-0,0006 (7)	-0,0078 (6)
O007	0,0461 (11)	0,0295 (9)	0,0743 (13)	0,0005 (8)	0,0101 (9)	-0,0077 (9)
O008	0,0384 (10)	0,0531 (11)	0,0681 (13)	-0,0176 (9)	-0,0232 (9)	0,0258 (10)
C009	0,0176 (8)	0,0242 (9)	0,0210 (8)	-0,0060 (7)	-0,0025 (7)	-0,0058 (7)
C00A	0,0212 (9)	0,0258 (9)	0,0243 (9)	-0,0088 (7)	-0,0002 (7)	-0,0069 (7)
C00B	0,0189 (8)	0,0239 (9)	0,0260 (9)	-0,0079 (7)	-0,0047 (7)	-0,0064 (7)
C00C	0,0190 (9)	0,0329 (10)	0,0213 (9)	-0,0075 (8)	-0,0029 (7)	-0,0061 (8)
C00D	0,0191 (9)	0,0249 (9)	0,0285 (10)	-0,0079 (7)	-0,0057 (7)	-0,0030 (8)
C00E	0,0210 (9)	0,0222 (9)	0,0261 (9)	-0,0073 (7)	-0,0024 (7)	-0,0058 (7)
C00F	0,0203 (8)	0,0226 (9)	0,0217 (8)	-0,0076 (7)	-0,0016 (7)	-0,0074 (7)
C00G	0,0196 (9)	0,0227 (9)	0,0262 (9)	-0,0053 (7)	-0,0044 (7)	-0,0079 (7)
C00H	0,0280 (10)	0,0243 (10)	0,0388 (11)	-0,0094 (8)	-0,0033 (8)	-0,0097 (8)
C00I	0,0233 (9)	0,0215 (9)	0,0316 (10)	-0,0064 (7)	-0,0042 (8)	-0,0047 (8)
C00J	0,0210 (9)	0,0324 (10)	0,0337 (11)	-0,0080 (8)	-0,0042 (8)	-0,0095 (9)
C00K	0,0218 (9)	0,0310 (10)	0,0248 (9)	-0,0063 (8)	-0,0041 (7)	-0,0009 (8)
C00L	0,0249 (10)	0,0325 (10)	0,0313 (10)	-0,0120 (8)	-0,0080 (8)	-0,0051 (8)
C00M	0,0285 (10)	0,0278 (10)	0,0334 (11)	-0,0137 (8)	-0,0038 (8)	0,0019 (8)
C00N	0,0338 (11)	0,0278 (10)	0,0284 (10)	-0,0068 (8)	-0,0065 (8)	-0,0105 (8)

C00O	0,0313 (11)	0,0447 (12)	0,0286 (10)	-0,0127 (9)	-0,0003 (8)	-0,0162 (9)
C00P	0,0278 (10)	0,0308 (11)	0,0307 (10)	-0,0102 (8)	-0,0086 (8)	0,0001 (8)
C14	0,025 (5)	0,044 (6)	0,051 (6)	-0,001 (5)	0,008 (5)	-0,018 (5)
C00R	0,0330 (11)	0,0313 (10)	0,0333 (11)	-0,0134 (9)	0,0003 (8)	-0,0173 (9)
C00S	0,0406 (12)	0,0335 (11)	0,0260 (10)	-0,0154 (9)	0,0016 (9)	-0,0105 (9)
C00T	0,0321 (11)	0,0366 (12)	0,0440 (12)	-0,0126 (9)	-0,0118 (9)	-0,0119 (10)
C00U	0,0278 (11)	0,0457 (13)	0,0403 (12)	-0,0090 (9)	0,0040 (9)	-0,0232 (11)
C00V	0,0468 (13)	0,0271 (11)	0,0423 (13)	-0,0101 (10)	0,0010 (10)	-0,0118 (10)
C00W	0,0403 (13)	0,0626 (16)	0,0303 (11)	-0,0112 (12)	0,0007 (10)	-0,0233 (11)
C00X	0,0225 (10)	0,0474 (14)	0,0539 (14)	-0,0012 (9)	-0,0051 (10)	-0,0248 (12)
C00Y	0,0261 (11)	0,0460 (13)	0,0474 (13)	-0,0088 (10)	-0,0127 (10)	-0,0136 (11)
C00Z	0,0378 (13)	0,0647 (17)	0,0218 (10)	-0,0097 (12)	0,0037 (9)	-0,0112 (11)
C010	0,0326 (12)	0,0467 (13)	0,0271 (11)	-0,0124 (10)	-0,0003 (9)	0,0027 (10)
C011	0,0460 (14)	0,0493 (14)	0,0514 (15)	-0,0180 (12)	-0,0153 (11)	-0,0195 (12)
C012	0,0197 (10)	0,0565 (15)	0,0633 (16)	-0,0007 (10)	-0,0128 (10)	-0,0231 (13)
C2	0,087 (9)	0,031 (5)	0,032 (4)	-0,037 (7)	0,027 (4)	-0,020 (3)
C014	0,0472 (15)	0,0663 (18)	0,0568 (16)	-0,0205 (13)	-0,0248 (13)	-0,0197 (14)
C015	0,0430 (14)	0,0356 (13)	0,0770 (19)	-0,0189 (11)	0,0230 (13)	-0,0233 (13)
C016	0,0318 (12)	0,0654 (17)	0,0644 (17)	-0,0083 (12)	-0,0252 (12)	-0,0214 (15)
C017	0,0719 (19)	0,0271 (12)	0,0665 (18)	-0,0121 (12)	-0,0212 (15)	-0,0158 (12)
C15	0,031 (5)	0,050 (6)	0,055 (6)	-0,001 (5)	0,007 (5)	-0,018 (5)
C19	0,028 (5)	0,041 (5)	0,047 (6)	0,002 (5)	0,009 (5)	-0,021 (4)
C5	0,121 (10)	0,063 (8)	0,037 (4)	-0,069 (9)	0,014 (6)	-0,018 (4)
C01B	0,0492 (16)	0,0326 (14)	0,120 (3)	-0,0220 (12)	-0,0158 (17)	-0,0158 (16)
C18	0,029 (5)	0,049 (5)	0,053 (6)	0,006 (4)	0,011 (4)	-0,015 (4)
C01D	0,0435 (16)	0,0468 (17)	0,134 (3)	-0,0284 (14)	0,0276 (18)	-0,0266 (19)
C0	0,070 (6)	0,025 (3)	0,035 (4)	-0,010 (4)	0,016 (4)	-0,016 (3)
C17	0,027 (5)	0,055 (5)	0,056 (6)	0,005 (5)	0,012 (5)	-0,016 (5)
C4	0,186 (13)	0,112 (10)	0,035 (4)	-0,117 (11)	0,001 (6)	-0,023 (5)
C16	0,028 (5)	0,054 (6)	0,058 (6)	0,005 (5)	0,009 (5)	-0,018 (5)
C1	0,126 (10)	0,040 (4)	0,038 (4)	-0,039 (6)	0,021 (5)	-0,020 (3)

C3	0,182 (14)	0,066 (7)	0,031 (4)	-0,084 (9)	0,007 (5)	-0,019 (4)
C6	0,31 (3)	0,120 (11)	0,026 (3)	-0,152 (15)	0,013 (7)	-0,017 (5)
C7	0,041 (3)	0,036 (3)	0,043 (3)	-0,014 (3)	0,002 (2)	-0,021 (2)
C8	0,068 (4)	0,050 (4)	0,032 (2)	-0,036 (3)	0,012 (2)	-0,019 (2)
C9	0,083 (4)	0,051 (3)	0,027 (2)	-0,044 (3)	0,002 (2)	-0,015 (2)
C10	0,065 (3)	0,048 (3)	0,034 (2)	-0,036 (3)	0,001 (2)	-0,014 (2)
C11	0,048 (3)	0,041 (3)	0,030 (2)	-0,024 (3)	0,004 (2)	-0,018 (2)
C12	0,138 (8)	0,093 (6)	0,028 (2)	-0,080 (6)	-0,005 (3)	-0,007 (3)
C13	0,041 (4)	0,031 (3)	0,035 (3)	-0,017 (3)	0,010 (2)	-0,021 (2)
C1A	0,025 (2)	0,0163 (17)	0,026 (2)	-0,0006 (14)	0,0022 (15)	-0,0023 (12)
C1B	0,0206 (18)	0,044 (2)	0,071 (3)	-0,0020 (14)	-0,0104 (19)	-0,0206 (19)
C1C	0,0232 (18)	0,074 (3)	0,098 (4)	-0,0073 (18)	-0,008 (2)	-0,027 (3)
C1D	0,034 (2)	0,048 (2)	0,077 (4)	0,0066 (18)	0,015 (2)	-0,014 (2)
C1E	0,052 (4)	0,041 (2)	0,052 (2)	0,006 (2)	0,009 (3)	-0,0126 (17)
C1F	0,047 (3)	0,0342 (17)	0,0460 (19)	0,005 (2)	-0,007 (2)	-0,0171 (15)

Bảng phụ lục 2.8. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất

50

<i>Độ dài liên kết [Å]</i>			
S01—O004	1,4303 (17)	C00X—C012	1,366 (4)
S01—N006	1,6371 (17)	C00Y—C012	1,400 (4)
S01—O007	1,424 (2)	C00Y—C016	1,420 (3)
S01—C2	1,726 (10)	C00Z—H00Z	0,9300
S01—C13	1,792 (8)	C00Z—C010	1,355 (4)
O002—C00A	1,377 (2)	C010—H010	0,9300
O002—C00R	1,431 (2)	C011—H011	0,9300
O003—C00J	1,385 (3)	C011—C014	1,408 (4)
O003—C00U	1,433 (3)	C012—H012	0,9300
N005—H00A	0,8900	C2—C5	1,328 (15)
N005—H00B	0,8900	C2—C0	1,366 (13)
N005—C00B	1,459 (2)	C014—H014	0,9300

N005—C00F	1,465 (2)	C014—C016	1,353 (4)
N006—C00N	1,485 (3)	C015—H015	0,9300
N006—C00S	1,482 (3)	C015—C01D	1,394 (4)
O008—C00P	1,208 (3)	C016—H016	0,9300
C009—C00A	1,385 (3)	C017—H017	0,9300
C009—C00C	1,434 (3)	C017—C01B	1,368 (4)
C009—C00F	1,521 (2)	C15—H15	0,9300
C00A—C00H	1,416 (3)	C15—C16	1,39 (3)
C00B—H00C	0,9800	C19—H19	0,9300
C00B—C00D	1,522 (3)	C19—C18	1,37 (2)
C00B—C00E	1,554 (3)	C5—H5	0,9300
C00C—C00K	1,429 (3)	C5—C4	1,414 (16)
C00C—C00O	1,422 (3)	C01B—H01B	0,9300
C00D—C00J	1,384 (3)	C01B—C01D	1,365 (5)
C00D—C00L	1,432 (3)	C18—H18	0,9300
C00E—H00E	0,9800	C18—C17	1,39 (3)
C00E—C00I	1,517 (3)	C01D—H01D	0,9300
C00E—C00P	1,520 (3)	C0—H0	0,9300
C00F—H00F	0,9800	C0—C1	1,393 (11)
C00F—C00G	1,559 (3)	C17—H17	0,9300
C00G—H00G	0,9800	C17—C16	1,39 (4)
C00G—H00D	0,9800	C4—H4	0,9300
C00G—C00P	1,525 (3)	C4—C3	1,376 (16)
C00G—C14	1,65 (4)	C16—H16	0,9300
C00G—C1A	1,485 (7)	C1—H1	0,9300
C00H—H00H	0,9300	C1—C3	1,377 (17)
C00H—C00M	1,366 (3)	C3—C6	1,520 (11)
C00I—C00V	1,386 (3)	C6—H6A	0,9600
C00I—C015	1,374 (3)	C6—H6B	0,9600
C00J—C00X	1,413 (3)	C6—H6C	0,9600
C00K—C00M	1,402 (3)	C7—H7	0,9300

C00K—C010	1,427 (3)	C7—C8	1,393 (9)
C00L—C00T	1,423 (3)	C7—C13	1,414 (9)
C00L—C00Y	1,429 (3)	C8—H8	0,9300
C00M—H00M	0,9300	C8—C9	1,388 (9)
C00N—H00I	0,9700	C9—C10	1,397 (8)
C00N—H00J	0,9700	C9—C12	1,518 (7)
C00N—C00R	1,514 (3)	C10—H10	0,9300
C00O—H00O	0,9300	C10—C11	1,387 (10)
C00O—C00W	1,371 (3)	C11—H11	0,9300
C14—C15	1,27 (5)	C11—C13	1,409 (9)
C14—C19	1,39 (4)	C12—H12A	0,9600
C00R—H00K	0,9700	C12—H12B	0,9600
C00R—H00L	0,9700	C12—H12C	0,9600
C00S—H00N	0,9700	C1A—C1B	1,403 (9)
C00S—H00P	0,9700	C1A—C1F	1,398 (7)
C00S—C00U	1,513 (3)	C1B—H1B	0,9300
C00T—H00T	0,9300	C1B—C1C	1,394 (5)
C00T—C011	1,369 (3)	C1C—H1C	0,9300
C00U—H00Q	0,9700	C1C—C1D	1,385 (8)
C00U—H00R	0,9700	C1D—H1D	0,9300
C00V—H00V	0,9300	C1D—C1E	1,370 (8)
C00V—C017	1,386 (3)	C1E—H1E	0,9300
C00W—H00W	0,9300	C1E—C1F	1,389 (6)
C00W—C00Z	1,404 (4)	C1F—H1F	0,9300
C00X—H00X	0,9300		
Góc liên kết [°]:			
O004—S01—N006	106,54 (9)	C00O—C00W—C00Z	121,0 (2)
O004—S01—C2	114,3 (6)	C00Z—C00W—H00W	119,5
O004—S01—C13	102,9 (4)	C00J—C00X—H00X	120,3
N006—S01—C2	109,3 (7)	C012—C00X—C00J	119,4 (2)
N006—S01—C13	106,9 (5)	C012—C00X—H00X	120,3

O007—S01—O004	119,96 (11)	C012—C00Y—C00L	119,2 (2)
O007—S01—N006	107,37 (11)	C012—C00Y—C016	121,7 (2)
O007—S01—C2	98,9 (6)	C016—C00Y—C00L	119,1 (2)
O007—S01—C13	112,4 (3)	C00W—C00Z—H00Z	120,3
C00A—O002—C00R	118,47 (15)	C010—C00Z—C00W	119,5 (2)
C00J—O003—C00U	118,10 (16)	C010—C00Z—H00Z	120,3
H00A—N005—H00B	107,9	C00K—C010—H010	119,2
C00B—N005—H00A	109,2	C00Z—C010—C00K	121,6 (2)
C00B—N005—H00B	109,2	C00Z—C010—H010	119,2
C00B—N005—C00F	112,07 (14)	C00T—C011—H011	119,6
C00F—N005—H00A	109,2	C00T—C011—C014	120,7 (3)
C00F—N005—H00B	109,2	C014—C011—H011	119,6
C00N—N006—S01	114,46 (14)	C00X—C012—C00Y	121,7 (2)
C00S—N006—S01	115,37 (14)	C00X—C012—H012	119,1
C00S—N006—C00N	118,42 (16)	C00Y—C012—H012	119,1
C00A—C009—C00C	118,39 (17)	C5—C2—S01	113,1 (9)
C00A—C009—C00F	119,60 (16)	C5—C2—C0	125,6 (10)
C00C—C009—C00F	121,78 (17)	C0—C2—S01	121,1 (9)
O002—C00A—C009	116,44 (16)	C011—C014—H014	120,3
O002—C00A—C00H	121,54 (18)	C016—C014—C011	119,4 (2)
C009—C00A—C00H	121,94 (18)	C016—C014—H014	120,3
N005—C00B—H00C	107,0	C00I—C015—H015	119,7
N005—C00B—C00D	109,69 (15)	C00I—C015—C01D	120,7 (3)
N005—C00B—C00E	113,37 (15)	C01D—C015—H015	119,7
C00D—C00B—H00C	107,0	C00Y—C016—H016	119,0
C00D—C00B—C00E	112,30 (15)	C014—C016—C00Y	121,9 (2)
C00E—C00B—H00C	107,0	C014—C016—H016	119,0
C00K—C00C—C009	119,41 (18)	C00V—C017—H017	120,0
C00O—C00C—C009	123,33 (18)	C01B—C017—C00V	120,0 (3)
C00O—C00C—C00K	117,26 (18)	C01B—C017—H017	120,0
C00J—C00D—C00B	119,66 (17)	C14—C15—H15	121,2

C00J—C00D—C00L	118,94 (17)	C14—C15—C16	118 (2)
C00L—C00D—C00B	121,28 (18)	C16—C15—H15	121,2
C00B—C00E—H00E	106,8	C14—C19—H19	123,8
C00I—C00E—C00B	110,37 (16)	C18—C19—C14	112 (2)
C00I—C00E—H00E	106,8	C18—C19—H19	123,8
C00I—C00E—C00P	112,94 (16)	C2—C5—H5	121,1
C00P—C00E—C00B	112,63 (15)	C2—C5—C4	117,9 (10)
C00P—C00E—H00E	106,8	C4—C5—H5	121,1
N005—C00F—C009	108,59 (14)	C017—C01B—H01B	120,2
N005—C00F—H00F	107,0	C01D—C01B—C017	119,7 (2)
N005—C00F—C00G	113,28 (14)	C01D—C01B—H01B	120,2
C009—C00F—H00F	107,0	C19—C18—H18	119,1
C009—C00F—C00G	113,45 (15)	C19—C18—C17	122 (2)
C00G—C00F—H00F	107,0	C17—C18—H18	119,1
C00F—C00G—H00G	108,6	C015—C01D—H01D	119,8
C00F—C00G—H00D	105,9	C01B—C01D—C015	120,5 (3)
C00F—C00G—C14	108,8 (14)	C01B—C01D—H01D	119,8
C00P—C00G—C00F	113,50 (15)	C2—C0—H0	122,0
C00P—C00G—H00G	108,6	C2—C0—C1	115,9 (10)
C00P—C00G—H00D	105,9	C1—C0—H0	122,0
C00P—C00G—C14	108,5 (14)	C18—C17—H17	119,9
C14—C00G—H00G	108,6	C18—C17—C16	120,3 (17)
C1A—C00G—C00F	114,1 (3)	C16—C17—H17	119,9
C1A—C00G—H00D	105,9	C5—C4—H4	120,3
C1A—C00G—C00P	110,9 (3)	C3—C4—C5	119,3 (11)
C00A—C00H—H00H	120,3	C3—C4—H4	120,3
C00M—C00H—C00A	119,4 (2)	C15—C16—C17	118 (2)
C00M—C00H—H00H	120,3	C15—C16—H16	121,0
C00V—C00I—C00E	121,59 (18)	C17—C16—H16	121,0
C015—C00I—C00E	120,31 (19)	C0—C1—H1	119,3
C015—C00I—C00V	118,0 (2)	C3—C1—C0	121,5 (9)

O003—C00J—C00X	121,10 (19)	C3—C1—H1	119,3
C00D—C00J—O003	117,28 (17)	C4—C3—C1	119,7 (8)
C00D—C00J—C00X	121,6 (2)	C4—C3—C6	119,7 (12)
C00M—C00K—C00C	119,31 (18)	C1—C3—C6	120,5 (11)
C00M—C00K—C010	121,5 (2)	C3—C6—H6A	109,5
C010—C00K—C00C	119,2 (2)	C3—C6—H6B	109,5
C00T—C00L—C00D	123,79 (18)	C3—C6—H6C	109,5
C00T—C00L—C00Y	117,18 (19)	H6A—C6—H6B	109,5
C00Y—C00L—C00D	119,0 (2)	H6A—C6—H6C	109,5
C00H—C00M—C00K	121,48 (19)	H6B—C6—H6C	109,5
C00H—C00M—H00M	119,3	C8—C7—H7	119,3
C00K—C00M—H00M	119,3	C8—C7—C13	121,4 (6)
N006—C00N—H00I	108,8	C13—C7—H7	119,3
N006—C00N—H00J	108,8	C7—C8—H8	119,4
N006—C00N—C00R	113,61 (17)	C9—C8—C7	121,2 (5)
H00I—C00N—H00J	107,7	C9—C8—H8	119,4
C00R—C00N—H00I	108,8	C8—C9—C10	118,0 (5)
C00R—C00N—H00J	108,8	C8—C9—C12	121,6 (5)
C00C—C00O—H00O	119,3	C10—C9—C12	120,4 (6)
C00W—C00O—C00C	121,4 (2)	C9—C10—H10	119,3
C00W—C00O—H00O	119,3	C11—C10—C9	121,3 (6)
O008—C00P—C00E	120,04 (19)	C11—C10—H10	119,3
O008—C00P—C00G	119,55 (18)	C10—C11—H11	119,3
C00E—C00P—C00G	120,13 (16)	C10—C11—C13	121,5 (6)
C15—C14—C00G	121 (3)	C13—C11—H11	119,3
C15—C14—C19	130 (3)	C9—C12—H12A	109,5
C19—C14—C00G	109 (3)	C9—C12—H12B	109,5
O002—C00R—C00N	107,71 (16)	C9—C12—H12C	109,5
O002—C00R—H00K	110,2	H12A—C12—H12B	109,5
O002—C00R—H00L	110,2	H12A—C12—H12C	109,5
C00N—C00R—H00K	110,2	H12B—C12—H12C	109,5

C00N—C00R—H00L	110,2	C7—C13—S01	120,2 (6)
H00K—C00R—H00L	108,5	C11—C13—S01	123,2 (6)
N006—C00S—H00N	108,7	C11—C13—C7	116,5 (6)
N006—C00S—H00P	108,7	C1B—C1A—C00G	120,2 (4)
N006—C00S—C00U	114,32 (18)	C1F—C1A—C00G	123,6 (7)
H00N—C00S—H00P	107,6	C1F—C1A—C1B	116,2 (6)
C00U—C00S—H00N	108,7	C1A—C1B—H1B	119,1
C00U—C00S—H00P	108,7	C1C—C1B—C1A	121,8 (4)
C00L—C00T—H00T	119,2	C1C—C1B—H1B	119,1
C011—C00T—C00L	121,5 (2)	C1B—C1C—H1C	120,2
C011—C00T—H00T	119,2	C1D—C1C—C1B	119,5 (4)
O003—C00U—C00S	108,40 (17)	C1D—C1C—H1C	120,2
O003—C00U—H00Q	110,0	C1C—C1D—H1D	119,8
O003—C00U—H00R	110,0	C1E—C1D—C1C	120,3 (4)
C00S—C00U—H00Q	110,0	C1E—C1D—H1D	119,8
C00S—C00U—H00R	110,0	C1D—C1E—H1E	120,2
H00Q—C00U—H00R	108,4	C1D—C1E—C1F	119,7 (5)
C00I—C00V—H00V	119,4	C1F—C1E—H1E	120,2
C017—C00V—C00I	121,2 (2)	C1A—C1F—H1F	118,8
C017—C00V—H00V	119,4	C1E—C1F—C1A	122,5 (6)
C00O—C00W—H00W	119,5	C1E—C1F—H1F	118,8

Bảng phụ lục 2.9. Góc nhị diện tinh thể hợp chất 50

S01—N006—C00N—C00R	-89,12 (18)	C00G—C14—C19—C18	-177,7 (18)
S01—N006—C00S—C00U	93,84 (19)	C00G—C1A—C1B—C1C	176,3 (4)
S01—C2—C5—C4	176,6 (12)	C00G—C1A—C1F—C1E	-176,9 (4)
S01—C2—C0—C1	-175,1 (10)	C00I—C00E—C00P—O008	-32,2 (3)
O002—C00A—C00H—C00M	-175,49 (18)	C00I—C00E—C00P—C00G	153,87 (19)
O003—C00J—C00X—C012	176,8 (2)	C00I—C00V—C017—C01B	-1,0 (4)
O004—S01—N006—C00N	38,16 (16)	C00I—C015—C01D—C01B	-1,0 (6)
O004—S01—N006—C00S	-179,25 (15)	C00J—O003—C00U—C00S	163,24 (17)

O004—S01—C2—C5	-23,1 (16)	C00J—C00D—C00L—C00T	-177,14 (19)
O004—S01—C2—C0	151,8 (12)	C00J—C00D—C00L—C00Y	3,2 (3)
O004—S01—C13—C7	156,4 (10)	C00J—C00X—C012—C00Y	1,3 (4)
O004—S01—C13—C11	-26,6 (12)	C00K—C00C—C00O—C00W	-1,1 (3)
N005—C00B—C00D—C00J	-58,1 (2)	C00L—C00D—C00J—O003	-179,16 (17)
N005—C00B—C00D—C00L	117,77 (19)	C00L—C00D—C00J—C00X	-1,0 (3)
N005—C00B—C00E—C00I	-171,11 (15)	C00L—C00T—C011—C014	-1,5 (4)
N005—C00B—C00E—C00P	-43,9 (2)	C00L—C00Y—C012—C00X	1,0 (4)
N005—C00F—C00G—C00P	40,4 (2)	C00L—C00Y—C016—C014	0,4 (4)
N005—C00F—C00G—C14	161,3 (17)	C00M—C00K—C010—C00Z	178,4 (2)
N005—C00F—C00G—C1A	168,7 (3)	C00N—N006—C00S—C00U	-125,12 (19)
N006—S01—C2—C5	96,1 (13)	C00O—C00C—C00K—C00M	-178,10 (18)
N006—S01—C2—C0	-88,9 (14)	C00O—C00C—C00K—C010	1,2 (3)
N006—S01—C13—C7	-91,6 (10)	C00O—C00W—C00Z—C010	-0,3 (4)
N006—S01—C13—C11	85,4 (11)	C00P—C00E—C00I—C00V	-50,0 (3)
N006—C00N—C00R—O002	-79,9 (2)	C00P—C00E—C00I—C015	134,2 (2)
N006—C00S—C00U—O003	76,2 (2)	C00P—C00G—C14—C15	-124 (3)
O007—S01—N006—C00N	167,85 (14)	C00P—C00G—C14—C19	56 (3)
O007—S01—N006—C00S	-49,56 (17)	C00P—C00G—C1A—C1B	-115,0 (5)
O007—S01—C2—C5	-151,8 (12)	C00P—C00G—C1A—C1F	62,6 (6)
O007—S01—C2—C0	23,1 (15)	C14—C00G—C00P—O008	38,4 (17)
O007—S01—C13—C7	26,0 (12)	C14—C00G—C00P—C00E	-147,6 (17)
O007—S01—C13—C11	-157,0 (9)	C14—C15—C16—C17	4 (3)
C009—C00A—C00H—C00M	1,2 (3)	C14—C19—C18—C17	-1 (3)
C009—C00C—C00K—C00M	1,1 (3)	C00R—O002—C00A—C009	157,55 (17)
C009—C00C—C00K—C010	-179,57 (18)	C00R—O002—C00A—C00H	-25,6 (3)
C009—C00C—C00O—C00W	179,7 (2)	C00S—N006—C00N—C00R	129,50 (18)
C009—C00F—C00G—C00P	164,76 (16)	C00T—C00L—C00Y—C012	177,1 (2)
C009—C00F—C00G—C14	-74,3 (17)	C00T—C00L—C00Y—C016	-3,5 (3)
C009—C00F—C00G—C1A	-66,9 (4)	C00T—C011—C014—C016	-1,8 (4)
C00A—O002—C00R—C00N	-167,75 (16)	C00U—O003—C00J—C00D	-157,49 (19)

C00A—C009—C00C—C00K	-1,8 (3)	C00U—O003—C00J—C00X	24,3 (3)
C00A—C009—C00C—C00O	177,32 (18)	C00V—C00I—C015—C01D	1,8 (4)
C00A—C009—C00F—N005	59,1 (2)	C00V—C017—C01B—C01D	1,8 (5)
C00A—C009—C00F—C00G	-67,8 (2)	C00W—C00Z—C010—C00K	0,4 (4)
C00A—C00H—C00M—C00K	-2,0 (3)	C00Y—C00L—C00T—C011	4,1 (3)
C00B—N005—C00F—C009	174,52 (15)	C010—C00K—C00M—C00H	-178,5 (2)
C00B—N005—C00F—C00G	-58,5 (2)	C011—C014—C016—C00Y	2,3 (4)
C00B—C00D—C00J—O003	-3,2 (3)	C012—C00Y—C016—C014	179,8 (3)
C00B—C00D—C00J—C00X	174,97 (19)	C2—S01—N006—C00N	-85,8 (6)
C00B—C00D—C00L—C00T	7,0 (3)	C2—S01—N006—C00S	56,8 (6)
C00B—C00D—C00L—C00Y	-172,71 (18)	C2—C5—C4—C3	-4 (2)
C00B—C00E—C00I—C00V	77,0 (2)	C2—C0—C1—C3	1,5 (15)
C00B—C00E—C00I—C015	-98,7 (3)	C015—C00I—C00V—C017	-0,8 (4)
C00B—C00E—C00P—O008	-158,1 (2)	C016—C00Y—C012—C00X	-178,4 (3)
C00B—C00E—C00P—C00G	28,0 (3)	C017—C01B—C01D—C015	-0,9 (6)
C00C—C009—C00A—O002	177,55 (16)	C15—C14—C19—C18	2 (5)
C00C—C009—C00A—C00H	0,7 (3)	C19—C14—C15—C16	-4 (5)
C00C—C009—C00F—N005	-115,27 (18)	C19—C18—C17—C16	2 (3)
C00C—C009—C00F—C00G	117,83 (19)	C5—C2—C0—C1	-1 (2)
C00C—C00K—C00M—C00H	0,8 (3)	C5—C4—C3—C1	4,4 (17)
C00C—C00K—C010—C00Z	-0,9 (3)	C5—C4—C3—C6	-173,8 (12)
C00C—C00O—C00W—C00Z	0,7 (4)	C18—C17—C16—C15	-3 (3)
C00D—C00B—C00E—C00I	63,9 (2)	C0—C2—C5—C4	2 (3)
C00D—C00B—C00E—C00P	-168,90 (17)	C0—C1—C3—C4	-3,3 (15)
C00D—C00J—C00X—C012	-1,2 (4)	C0—C1—C3—C6	174,8 (9)
C00D—C00L—C00T—C011	-175,6 (2)	C7—C8—C9—C10	1,5 (9)
C00D—C00L—C00Y—C012	-3,2 (3)	C7—C8—C9—C12	-179,3 (6)
C00D—C00L—C00Y—C016	176,2 (2)	C8—C7—C13—S01	178,5 (7)
C00E—C00B—C00D—C00J	68,9 (2)	C8—C7—C13—C11	1,4 (15)
C00E—C00B—C00D—C00L	-115,2 (2)	C8—C9—C10—C11	-0,1 (10)
C00E—C00I—C00V—C017	-176,7 (2)	C9—C10—C11—C13	-0,7 (13)

C00E—C00I—C015—C01D	177,7 (3)	C10—C11—C13—S01	-177,1 (9)
C00F—N005—C00B—C00D	-172,99 (15)	C10—C11—C13—C7	0,0 (16)
C00F—N005—C00B—C00E	60,6 (2)	C12—C9—C10—C11	-179,3 (7)
C00F—C009—C00A—O002	3,0 (2)	C13—S01—N006—C00N	-71,4 (3)
C00F—C009—C00A—C00H	-173,85 (17)	C13—S01—N006—C00S	71,2 (3)
C00F—C009—C00C—C00K	172,60 (16)	C13—C7—C8—C9	-2,2 (12)
C00F—C009—C00C—C00O	-8,2 (3)	C1A—C00G—C00P—O008	29,5 (4)
C00F—C00G—C00P—O008	159,5 (2)	C1A—C00G—C00P—C00E	-156,5 (3)
C00F—C00G—C00P—C00E	-26,6 (3)	C1A—C1B—C1C—C1D	1,3 (7)
C00F—C00G—C14—C15	112 (3)	C1B—C1A—C1F—C1E	0,8 (7)
C00F—C00G—C14—C19	-68 (2)	C1B—C1C—C1D—C1E	-0,3 (7)
C00F—C00G—C1A—C1B	115,4 (5)	C1C—C1D—C1E—C1F	-0,4 (7)
C00F—C00G—C1A—C1F	-67,0 (6)	C1D—C1E—C1F—C1A	0,1 (7)
C00G—C14—C15—C16	176 (2)	C1F—C1A—C1B—C1C	-1,5 (7)

Bảng phụ lục 2.10. Tọa độ nguyên tử và tham số dao động các nguyên tử hợp chất

55

<i>Tọa độ nguyên tử</i>				
Nguyên tử	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{iso}^*/U_{eq}
C1	0,28395 (14)	0,59767 (9)	0,63188 (8)	0,0293 (3)
H1	0,2957	0,5435	0,6102	0,035*
C2	0,14988 (15)	0,63396 (10)	0,59278 (9)	0,0339 (3)
C3	0,13774 (18)	0,71270 (11)	0,56490 (10)	0,0452 (4)
H5	0,2149	0,7467	0,5706	0,054*
C4	0,0126 (2)	0,74173 (13)	0,52859 (12)	0,0584 (5)
H6	0,0060	0,7947	0,5101	0,070*
C5	-0,10123 (19)	0,69179 (14)	0,52025 (12)	0,0590 (6)
H7	-0,1848	0,7111	0,4954	0,071*
C6	-0,09404 (18)	0,61335 (13)	0,54806 (10)	0,0497 (5)

H8	-0,1722	0,5801	0,5424	0,060*
C7	0,03125 (16)	0,58448 (11)	0,58460 (9)	0,0383 (4)
O8	0,05039 (11)	0,50785 (7)	0,61451 (7)	0,0465 (3)
C9	-0,06724 (17)	0,45651 (12)	0,61808 (11)	0,0470 (4)
H9A	-0,1046	0,4398	0,5667	0,056*
H9B	-0,1391	0,4857	0,6409	0,056*
C10	-0,02317 (17)	0,38319 (11)	0,66570 (10)	0,0416 (4)
C11	-0,1178 (2)	0,32042 (13)	0,67012 (13)	0,0569 (5)
H11	-0,2034	0,3222	0,6400	0,068*
C12	-0,0860 (2)	0,25573 (13)	0,71861 (14)	0,0641 (6)
H12	-0,1507	0,2144	0,7215	0,077*
C13	0,0407 (2)	0,25150 (11)	0,76293 (12)	0,0535 (5)
H13	0,0606	0,2082	0,7965	0,064*
C14	0,13857 (18)	0,31204 (10)	0,75734 (10)	0,0418 (4)
C15	0,2801 (2)	0,30300 (11)	0,80208 (12)	0,0511 (5)
H15A	0,2688	0,2859	0,8539	0,061*
H15B	0,3303	0,2605	0,7787	0,061*
O16	0,36153 (12)	0,37584 (7)	0,80573 (7)	0,0412 (3)
C17	0,33261 (16)	0,43675 (10)	0,85592 (9)	0,0352 (4)
C18	0,29380 (19)	0,42047 (12)	0,92818 (10)	0,0499 (5)
H18	0,2804	0,3671	0,9431	0,060*
C19	0,2752 (2)	0,48320 (14)	0,97766 (11)	0,0625 (6)
H19	0,2507	0,4719	1,0263	0,075*
C20	0,2922 (2)	0,56222 (14)	0,95606 (11)	0,0577 (5)
H20	0,2787	0,6044	0,9897	0,069*

C21	0,32960 (18)	0,57884 (11)	0,88399 (10)	0,0428 (4)
H21	0,3403	0,6326	0,8693	0,051*
C22	0,35143 (15)	0,51680 (10)	0,83307 (8)	0,0319 (3)
C23	0,38680 (14)	0,53748 (9)	0,75339 (8)	0,0289 (3)
H23	0,3935	0,4872	0,7240	0,035*
C24	0,52320 (15)	0,58670 (9)	0,75313 (9)	0,0311 (3)
H24	0,5102	0,6387	0,7786	0,037*
C25	0,53833 (15)	0,60495 (10)	0,66902 (9)	0,0329 (3)
O25	0,63809 (13)	0,58410 (10)	0,63970 (8)	0,0625 (4)
C26	0,41540 (15)	0,64799 (9)	0,62299 (8)	0,0308 (3)
H26	0,4044	0,7011	0,6469	0,037*
C27	0,10549 (17)	0,37747 (11)	0,70865 (10)	0,0414 (4)
H27	0,1710	0,4182	0,7048	0,050*
N28	0,27461 (13)	0,58863 (8)	0,71480 (7)	0,0314 (3)
H28	0,1945 (19)	0,5655 (10)	0,7210 (9)	0,038 (5)*
C29	0,44536 (15)	0,66271 (10)	0,54125 (9)	0,0340 (3)
C30	0,49180 (17)	0,73827 (11)	0,52040 (10)	0,0433 (4)
H30	0,4974	0,7806	0,5558	0,052*
C31	0,53005 (19)	0,75178 (14)	0,44753 (11)	0,0549 (5)
H31	0,5624	0,8026	0,4346	0,066*
C32	0,5200 (2)	0,69024 (15)	0,39489 (12)	0,0615 (6)
H32	0,5462	0,6991	0,3462	0,074*
C33	0,4714 (2)	0,61536 (14)	0,41382 (11)	0,0589 (5)
H33	0,4634	0,5738	0,3776	0,071*
C34	0,43413 (18)	0,60141 (11)	0,48670 (10)	0,0447 (4)

H34	0,4014	0,5505	0,4991	0,054*
C35	0,65503 (16)	0,54858 (11)	0,79265 (9)	0,0368 (4)
C36	0,67530 (19)	0,46547 (12)	0,79816 (10)	0,0490 (5)
H36	0,6031	0,4303	0,7813	0,059*
C37	0,8031 (2)	0,43442 (15)	0,82884 (12)	0,0647 (6)
H37	0,8156	0,3785	0,8326	0,078*
C38	0,9112 (2)	0,48541 (19)	0,85361 (12)	0,0714 (7)
H38	0,9969	0,4641	0,8733	0,086*
C39	0,8920 (2)	0,56779 (18)	0,84922 (13)	0,0713 (7)
H39	0,9647	0,6027	0,8662	0,086*
C40	0,76440 (18)	0,59906 (14)	0,81951 (11)	0,0537 (5)
H40	0,7518	0,6551	0,8176	0,064*

Tham số dao động nguyên tử:

Nguyên tử	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0,0262 (7)	0,0303 (8)	0,0312 (8)	0,0020 (6)	0,0026 (6)	0,0033 (6)
C2	0,0288 (8)	0,0421 (9)	0,0309 (8)	0,0059 (7)	0,0043 (6)	0,0036 (7)
C3	0,0371 (9)	0,0480 (11)	0,0508 (10)	0,0087 (8)	0,0069 (8)	0,0111 (8)
C4	0,0476 (11)	0,0632 (13)	0,0645 (13)	0,0215 (10)	0,0074 (9)	0,0241 (10)
C5	0,0352 (10)	0,0851 (16)	0,0559 (12)	0,0201 (10)	0,0021 (8)	0,0175 (11)
C6	0,0289 (8)	0,0732 (14)	0,0460 (10)	0,0053 (8)	0,0003 (7)	0,0057 (10)
C7	0,0303 (8)	0,0497 (10)	0,0343 (8)	0,0042 (7)	0,0019 (6)	0,0028 (7)
O8	0,0286 (6)	0,0476 (7)	0,0616 (8)	-0,0056 (5)	-0,0024 (5)	0,0081 (6)
C9	0,0312 (9)	0,0613 (12)	0,0482 (10)	-0,0107 (8)	0,0026 (7)	-0,0001 (9)
C10	0,0377 (9)	0,0466 (10)	0,0417 (9)	-0,0078 (7)	0,0102 (7)	-0,0072 (8)

C11	0,0413 (10)	0,0592 (13)	0,0695 (13)	-0,0132 (9)	0,0036 (9)	-0,0049 (11)
C12	0,0549 (12)	0,0499 (12)	0,0890 (16)	-0,0204 (10)	0,0143 (11)	0,0004 (11)
C13	0,0594 (12)	0,0393 (10)	0,0644 (12)	-0,0083 (9)	0,0177 (10)	0,0020 (9)
C14	0,0471 (10)	0,0364 (9)	0,0434 (9)	-0,0036 (7)	0,0120 (8)	-0,0048 (8)
C15	0,0592 (12)	0,0347 (10)	0,0581 (12)	-0,0055 (8)	0,0008 (9)	0,0069 (8)
O16	0,0450 (7)	0,0328 (6)	0,0460 (7)	-0,0007 (5)	0,0064 (5)	0,0025 (5)
C17	0,0306 (8)	0,0404 (9)	0,0343 (8)	0,0033 (7)	0,0031 (6)	0,0054 (7)
C18	0,0537 (11)	0,0523 (11)	0,0454 (10)	0,0074 (9)	0,0131 (8)	0,0176 (9)
C19	0,0746 (14)	0,0792 (16)	0,0369 (10)	0,0122 (12)	0,0202 (10)	0,0108 (10)
C20	0,0686 (13)	0,0665 (14)	0,0397 (10)	0,0080 (11)	0,0141 (9)	-0,0100 (10)
C21	0,0472 (10)	0,0435 (10)	0,0383 (9)	0,0017 (8)	0,0071 (7)	-0,0042 (8)
C22	0,0275 (7)	0,0380 (9)	0,0300 (8)	0,0015 (6)	0,0028 (6)	0,0016 (7)
C23	0,0284 (7)	0,0287 (8)	0,0296 (7)	0,0012 (6)	0,0028 (6)	0,0010 (6)
C24	0,0282 (8)	0,0323 (8)	0,0324 (8)	-0,0004 (6)	0,0011 (6)	0,0027 (6)
C25	0,0259 (7)	0,0356 (9)	0,0371 (8)	-0,0035 (6)	0,0027 (6)	0,0045 (7)
O25	0,0355 (7)	0,1055 (12)	0,0484 (7)	0,0225 (7)	0,0136 (6)	0,0254 (8)
C26	0,0298 (8)	0,0290 (8)	0,0335 (8)	0,0008 (6)	0,0026 (6)	0,0027 (6)
C27	0,0403 (9)	0,0407 (10)	0,0437 (9)	-0,0085 (7)	0,0071 (7)	-0,0011 (8)
N28	0,0247 (6)	0,0371 (7)	0,0326 (7)	0,0023 (5)	0,0043 (5)	0,0041 (6)
C29	0,0253 (7)	0,0393 (9)	0,0368 (8)	0,0036 (6)	0,0017 (6)	0,0088 (7)
C30	0,0375 (9)	0,0465 (10)	0,0448 (10)	-0,0033 (7)	-0,0003 (7)	0,0125 (8)
C31	0,0431 (10)	0,0676 (14)	0,0533 (12)	-0,0043 (9)	0,0026 (9)	0,0290 (11)
C32	0,0555 (12)	0,0887 (17)	0,0422 (11)	0,0091 (11)	0,0132 (9)	0,0232 (11)
C33	0,0681 (13)	0,0689 (14)	0,0413 (10)	0,0139 (11)	0,0130 (9)	-0,0005 (10)
C34	0,0489 (10)	0,0438 (10)	0,0424 (10)	0,0060 (8)	0,0093 (8)	0,0052 (8)

C35	0,0313 (8)	0,0514 (10)	0,0277 (8)	0,0027 (7)	0,0030 (6)	0,0073 (7)
C36	0,0468 (10)	0,0538 (12)	0,0453 (10)	0,0142 (9)	0,0002 (8)	-0,0001 (9)
C37	0,0664 (14)	0,0759 (15)	0,0511 (12)	0,0376 (12)	0,0035 (10)	0,0040 (11)
C38	0,0369 (11)	0,126 (2)	0,0504 (12)	0,0255 (13)	0,0009 (9)	0,0143 (13)
C39	0,0342 (10)	0,113 (2)	0,0636 (14)	-0,0094 (12)	-0,0072 (9)	0,0249 (14)
C40	0,0367 (9)	0,0695 (13)	0,0523 (11)	-0,0094 (9)	-0,0053 (8)	0,0188 (10)

Bảng phụ lục 2.11. Độ dài liên kết [Å] và giá trị các góc liên kết [°] của hợp chất 55

<i>Độ dài liên kết [Å]:</i>			
C1—N28	1,4746 (19)	C20—C21	1,382 (2)
C1—C2	1,519 (2)	C20—H20	0,9300
C1—C26	1,542 (2)	C21—C22	1,388 (2)
C1—H1	0,9800	C21—H21	0,9300
C2—C3	1,385 (2)	C22—C23	1,515 (2)
C2—C7	1,402 (2)	C23—N28	1,4754 (18)
C3—C4	1,388 (2)	C23—C24	1,551 (2)
C3—H5	0,9300	C23—H23	0,9800
C4—C5	1,369 (3)	C24—C35	1,516 (2)
C4—H6	0,9300	C24—C25	1,528 (2)
C5—C6	1,378 (3)	C24—H24	0,9800
C5—H7	0,9300	C25—O25	1,1965 (19)
C6—C7	1,389 (2)	C25—C26	1,532 (2)
C6—H8	0,9300	C26—C29	1,514 (2)
C7—O8	1,370 (2)	C26—H26	0,9800
O8—C9	1,426 (2)	C27—H27	0,9300

C9—C10	1,500 (3)	N28—H28	0,882 (18)
C9—H9A	0,9700	C29—C34	1,385 (2)
C9—H9B	0,9700	C29—C30	1,386 (2)
C10—C27	1,383 (2)	C30—C31	1,389 (3)
C10—C11	1,389 (2)	C30—H30	0,9300
C11—C12	1,375 (3)	C31—C32	1,366 (3)
C11—H11	0,9300	C31—H31	0,9300
C12—C13	1,377 (3)	C32—C33	1,373 (3)
C12—H12	0,9300	C32—H32	0,9300
C13—C14	1,386 (2)	C33—C34	1,387 (3)
C13—H13	0,9300	C33—H33	0,9300
C14—C27	1,388 (2)	C34—H34	0,9300
C14—C15	1,506 (3)	C35—C36	1,383 (3)
C15—O16	1,432 (2)	C35—C40	1,385 (2)
C15—H15A	0,9700	C36—C37	1,389 (3)
C15—H15B	0,9700	C36—H36	0,9300
O16—C17	1,384 (2)	C37—C38	1,373 (3)
C17—C18	1,389 (2)	C37—H37	0,9300
C17—C22	1,395 (2)	C38—C39	1,369 (4)
C18—C19	1,374 (3)	C38—H38	0,9300
C18—H18	0,9300	C39—C40	1,384 (3)
C19—C20	1,369 (3)	C39—H39	0,9300
C19—H19	0,9300	C40—H40	0,9300
Góc liên kết [°]:			
N28—C1—C2	109,72 (12)	C22—C21—H21	119,4

N28—C1—C26	107,44 (12)	C21—C22—C17	118,35 (15)
C2—C1—C26	114,62 (12)	C21—C22—C23	119,69 (14)
N28—C1—H1	108,3	C17—C22—C23	121,87 (14)
C2—C1—H1	108,3	N28—C23—C22	108,50 (12)
C26—C1—H1	108,3	N28—C23—C24	106,48 (12)
C3—C2—C7	118,16 (14)	C22—C23—C24	113,84 (12)
C3—C2—C1	124,07 (15)	N28—C23—H23	109,3
C7—C2—C1	117,77 (14)	C22—C23—H23	109,3
C2—C3—C4	121,19 (18)	C24—C23—H23	109,3
C2—C3—H5	119,4	C35—C24—C25	110,61 (12)
C4—C3—H5	119,4	C35—C24—C23	117,11 (13)
C5—C4—C3	119,52 (19)	C25—C24—C23	106,43 (12)
C5—C4—H6	120,2	C35—C24—H24	107,4
C3—C4—H6	120,2	C25—C24—H24	107,4
C4—C5—C6	121,13 (17)	C23—C24—H24	107,4
C4—C5—H7	119,4	O25—C25—C24	122,06 (14)
C6—C5—H7	119,4	O25—C25—C26	121,58 (14)
C5—C6—C7	119,27 (18)	C24—C25—C26	116,30 (12)
C5—C6—H8	120,4	C29—C26—C25	110,46 (12)
C7—C6—H8	120,4	C29—C26—C1	115,65 (12)
O8—C7—C6	124,30 (16)	C25—C26—C1	107,42 (12)
O8—C7—C2	114,98 (13)	C29—C26—H26	107,7
C6—C7—C2	120,72 (17)	C25—C26—H26	107,7
C7—O8—C9	119,26 (13)	C1—C26—H26	107,7
O8—C9—C10	108,87 (14)	C10—C27—C14	121,12 (16)

O8—C9—H9A	109,9	C10—C27—H27	119,4
C10—C9—H9A	109,9	C14—C27—H27	119,4
O8—C9—H9B	109,9	C1—N28—C23	112,54 (11)
C10—C9—H9B	109,9	C1—N28—H28	108,7 (11)
H9A—C9—H9B	108,3	C23—N28—H28	108,0 (11)
C27—C10—C11	118,58 (18)	C34—C29—C30	118,23 (16)
C27—C10—C9	122,55 (15)	C34—C29—C26	121,90 (14)
C11—C10—C9	118,78 (16)	C30—C29—C26	119,80 (15)
C12—C11—C10	120,52 (19)	C29—C30—C31	121,04 (18)
C12—C11—H11	119,7	C29—C30—H30	119,5
C10—C11—H11	119,7	C31—C30—H30	119,5
C11—C12—C13	120,63 (18)	C32—C31—C30	119,83 (19)
C11—C12—H12	119,7	C32—C31—H31	120,1
C13—C12—H12	119,7	C30—C31—H31	120,1
C12—C13—C14	119,76 (19)	C31—C32—C33	120,07 (18)
C12—C13—H13	120,1	C31—C32—H32	120,0
C14—C13—H13	120,1	C33—C32—H32	120,0
C13—C14—C27	119,32 (17)	C32—C33—C34	120,3 (2)
C13—C14—C15	118,76 (17)	C32—C33—H33	119,9
C27—C14—C15	121,88 (15)	C34—C33—H33	119,9
O16—C15—C14	113,86 (14)	C29—C34—C33	120,51 (18)
O16—C15—H15A	108,8	C29—C34—H34	119,7
C14—C15—H15A	108,8	C33—C34—H34	119,7
O16—C15—H15B	108,8	C36—C35—C40	118,18 (16)
C14—C15—H15B	108,8	C36—C35—C24	123,09 (15)

H15A—C15—H15B	107,7	C40—C35—C24	118,55 (16)
C17—O16—C15	118,89 (14)	C35—C36—C37	120,2 (2)
O16—C17—C18	122,47 (15)	C35—C36—H36	119,9
O16—C17—C22	117,28 (14)	C37—C36—H36	119,9
C18—C17—C22	120,15 (16)	C38—C37—C36	120,7 (2)
C19—C18—C17	120,04 (18)	C38—C37—H37	119,6
C19—C18—H18	120,0	C36—C37—H37	119,6
C17—C18—H18	120,0	C39—C38—C37	119,59 (19)
C20—C19—C18	120,64 (18)	C39—C38—H38	120,2
C20—C19—H19	119,7	C37—C38—H38	120,2
C18—C19—H19	119,7	C38—C39—C40	119,9 (2)
C19—C20—C21	119,59 (18)	C38—C39—H39	120,0
C19—C20—H20	120,2	C40—C39—H39	120,0
C21—C20—H20	120,2	C39—C40—C35	121,3 (2)
C20—C21—C22	121,21 (18)	C39—C40—H40	119,3
C20—C21—H21	119,4	C35—C40—H40	119,3

Bảng phụ lục 2.12. Góc nhị diện tinh thể hợp chất 55

N28—C1—C2—C3	107,99 (17)	C22—C23—C24—C35	58,14 (18)
C26—C1—C2—C3	-13,0 (2)	N28—C23—C24—C25	-58,06 (15)
N28—C1—C2—C7	-71,92 (18)	C22—C23—C24—C25	-177,57 (12)
C26—C1—C2—C7	167,11 (14)	C35—C24—C25—O25	6,0 (2)
C7—C2—C3—C4	-1,2 (3)	C23—C24—C25—O25	-122,18 (17)
C1—C2—C3—C4	178,94 (16)	C35—C24—C25—C26	-176,78 (13)
C2—C3—C4—C5	0,1 (3)	C23—C24—C25—C26	55,01 (17)
C3—C4—C5—C6	0,7 (3)	O25—C25—C26—C29	-3,3 (2)

C4—C5—C6—C7	-0,5 (3)	C24—C25—C26—C29	179,51 (13)
C5—C6—C7—O8	179,88 (17)	O25—C25—C26—C1	123,67 (17)
C5—C6—C7—C2	-0,5 (3)	C24—C25—C26—C1	-53,53 (17)
C3—C2—C7—O8	-179,03 (15)	N28—C1—C26—C29	178,81 (12)
C1—C2—C7—O8	0,9 (2)	C2—C1—C26—C29	-58,98 (18)
C3—C2—C7—C6	1,3 (2)	N28—C1—C26—C25	54,97 (15)
C1—C2—C7—C6	-178,74 (15)	C2—C1—C26—C25	177,17 (13)
C6—C7—O8—C9	-8,5 (2)	C11—C10—C27—C14	-2,2 (3)
C2—C7—O8—C9	171,93 (15)	C9—C10—C27—C14	174,26 (16)
C7—O8—C9—C10	-169,59 (14)	C13—C14—C27—C10	0,0 (3)
O8—C9—C10—C27	10,4 (2)	C15—C14—C27—C10	177,44 (17)
O8—C9—C10—C11	-173,09 (16)	C2—C1—N28—C23	167,19 (12)
C27—C10—C11—C12	2,7 (3)	C26—C1—N28—C23	-67,61 (15)
C9—C10—C11—C12	-173,98 (19)	C22—C23—N28—C1	-167,86 (12)
C10—C11—C12—C13	-0,8 (3)	C24—C23—N28—C1	69,21 (15)
C11—C12—C13—C14	-1,5 (3)	C25—C26—C29—C34	78,12 (18)
C12—C13—C14—C27	1,9 (3)	C1—C26—C29—C34	-44,1 (2)
C12—C13—C14—C15	-175,62 (19)	C25—C26—C29—C30	-98,73 (16)
C13—C14—C15—O16	-166,99 (16)	C1—C26—C29—C30	139,02 (15)
C27—C14—C15—O16	15,5 (3)	C34—C29—C30—C31	-1,9 (2)
C14—C15—O16—C17	77,37 (19)	C26—C29—C30—C31	175,11 (14)
C15—O16—C17—C18	37,5 (2)	C29—C30—C31—C32	1,0 (3)
C15—O16—C17—C22	-146,06 (15)	C30—C31—C32—C33	0,4 (3)
O16—C17—C18—C19	175,71 (17)	C31—C32—C33—C34	-0,9 (3)
C22—C17—C18—C19	-0,6 (3)	C30—C29—C34—C33	1,3 (2)

C17—C18—C19—C20	1,1 (3)	C26—C29—C34—C33	-175,57 (16)
C18—C19—C20—C21	-0,5 (3)	C32—C33—C34—C29	0,0 (3)
C19—C20—C21—C22	-0,5 (3)	C25—C24—C35—C36	-92,96 (18)
C20—C21—C22—C17	1,0 (2)	C23—C24—C35—C36	29,2 (2)
C20—C21—C22—C23	177,60 (16)	C25—C24—C35—C40	82,07 (18)
O16—C17—C22—C21	-176,92 (14)	C23—C24—C35—C40	-155,79 (15)
C18—C17—C22—C21	-0,4 (2)	C40—C35—C36—C37	-1,0 (3)
O16—C17—C22—C23	6,5 (2)	C24—C35—C36—C37	174,09 (16)
C18—C17—C22—C23	-176,93 (14)	C35—C36—C37—C38	-0,5 (3)
C21—C22—C23—N28	-57,64 (18)	C36—C37—C38—C39	1,1 (3)
C17—C22—C23—N28	118,86 (15)	C37—C38—C39—C40	-0,4 (3)
C21—C22—C23—C24	60,72 (18)	C38—C39—C40—C35	-1,1 (3)
C17—C22—C23—C24	-122,78 (15)	C36—C35—C40—C39	1,7 (3)
N28—C23—C24—C35	177,65 (13)	C24—C35—C40—C39	-173,54 (17)