Mẫu 17

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Xuân Tứ 2.Giới tính: Nam

3. Ngày sinh: 20/11/1982 4. Nơi sinh: Nghệ An

5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: Quyết định số 2556/QĐ-ĐHKHTN ngày 26/7/2017 của Hiệu trưởng Trường Đại học Khoa học Tự nhiên.

6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo:

- Quyết định gia hạn số 318/QĐ-ĐHKHTN ngày 01/02/2021 và số 231/QĐ-ĐHKHTN ngày 27/01/2022 của Hiệu trưởng Trường Đại Học Khoa Học Tự Nhiên.

- Quyết định buộc thôi học và trả nghiên cứu sinh về địa phương/cơ quan công tác số 596/QĐ-ĐHKHTN ngày 02/03/2023 của Hiệu trưởng Trường Đại học Khoa học Tự nhiên.

7. Tên đề tài luận án: Tổng hợp và nghiên cứu hoạt tính sinh học của các peptidomimetic

8. Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ 9. Mã số: 9440112.02

10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: Hướng dẫn chính: PGS.TS. Mạc Đình Hùng

Hướng dẫn phụ: TS. Phạm Văn Phong

11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:

Nội dung của luận án nghiên cứu toàn diện có hệ thống để đưa ra điều kiện tối ưu tổng hợp các macrocyclic *β*-peptidomimetic và thử hoạt tính sinh học của các hợp chất này trên tế bào ung thư vú MDA-MB-231, MCF-7. Bắt đầu từ các amino acid tự nhiên, luận án đã sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ phù hợp điều chế *β*-amino acid với hiệu suất tốt và đặc biệt là sản phẩm thu được vẫn giữ được trung tâm bất đối. Các *β*-amino acid tổng hợp được là chất đầu cho các chuyển hóa tiếp theo để tổng hợp các dẫn xuất bis-*N*-ankylated *β*-petidomimetic. Luận án đã khảo sát và tối ưu điều kiện phản ứng RCM (Ring-Closing Metathesis) các dẫn xuất bis-*N*-ankylated *β*-peptidomimetic để tạo thành các macrocyclic *β*-peptidomimetic, phản ứng có độ chọn lọc tốt và hiệu suất cao. Áp dụng tổng hợp thành công 07 macrocyclic *β*-petidomimetic mới chứa từ 9-13 cạnh bằng phản ứng RCM sử dụng xúc tác Grubbs-2. Theo thông tin chúng tôi nhận được chưa có công trình nào công bố đã tổng hợp macrocyclic *β*-peptidomimetic chứa 2 nguyên tử N trong vòng như luận án đã thực hiện.

Bên cạnh đó luận án đã tổng hợp thành công 02 dẫn xuất biphenyl peptidomimetic mới với 2 chuỗi peptide đối xứng ở vị trí 2,2' vòng phenyl có chứa 3 amino acid mỗi chuỗi. Dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của 2 biphenyl peptidomimetic, cho thấy cả hai cấu trúc đều xuất hiện liên kết hydro nội phân tử, liên kết hydro liên phân tử. Dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hai hợp chất tổng hợp được không những cung cấp thông tin về cấu trúc mà còn giúp các nhà khoa học có những định hướng trong thiết kế các peptidomimetic.

12. Khả năng ứng dụng thực tiễn:

- Luận án đã hoàn thiện 02 quy trình tổng hợp các dẫn xuất peptidomimetic, là cơ sở để các nhà Hóa học có thể tham khảo sử dụng tổng hợp macrocyclic *β*-peptidomimetic và biphenyl peptidomimetic.

- Cung cấp dữ liệu về phổ NMR, HRMS, dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của một số hợp chất macrocyclic *β*-peptidomimetic và biphenyl peptidomimetic tổng hợp được, phục vụ cho nghiên cứu khoa học và đào tạo nguồn nhân lực chất lượng cao cho xã hội.

- Kết quả thử hoạt tính sinh học các hợp chất macrocyclic *β*-peptidomimetic tổng hợp được cho thấy hoạt tính ức chế tế bào ung thư vú MDA-MB-231, MCF-7, đặc biệt hoạt tính ức chế tốt với hợp chất vòng 11-13 cạnh, điều này giúp định hướng cho việc tìm kiếm những hợp chất mới có tiềm năng ứng dụng vào thực tế.

13. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

Tối ưu hóa cấu trúc macrocyclic peptidomimetic các hợp chất có cỡ vòng 9-12 nhằm thu được hợp chất có hoạt tính tốt hơn.

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

1. Lê Thúy Quỳnh, **Nguyễn Xuân Tứ**, Mạc Đình Hùng (2018), "Tổng hợp các dẫn xuất peptide chứa khung biaryl", Tạp chí Hóa học T.56(6E1), tr. 108-111.

2. **Nguyễn Xuân Tứ**, Cao Thị Thương Thương, Nguyễn Thị Xuyến, Phan Phùng Huyền Quyên, Mạc Đình Hùng (2019), "Tổng hợp beta-amino acid từ amino acid tự nhiên", Tạp chí Phân tích Lý Hóa Sinh T.24 (No.3).

3. Thuy Quynh Le, **Xuan Tu Nguyen**, Hung Huy Nguyen, Dinh Hung Mac and Thai Thanh Thu Bui (2020), "Crystal structure of a tripeptide biphenyl hybrid C50H56N6O10.0.5H2O", Acta Cryst. E76, pp. 257-260.

4. Dinh Hieu Tran, **Xuan Tu Nguyen**, Thi Minh Chau Tran, Thuy Quynh Le, Chang Ho Oh, and Dinh Hung Mac (2020), "Synthesis of Macrocyclic β-Peptidomimetics by Ring-Closing Metathesis", ChemistrySelect. V.5, pp. 12232–12235.

5. **Xuan Tu Nguyen**, Thuy Quynh Le, Tra My Bui Thi, Dinh Hung Mac and Thai Thanh Thu Bui (2020), "Synthesis and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid C52H60N6O10.0.25H2O", Acta Cryst. E76, pp. 1675-1678.

Hà Nội, ngày 14 tháng 12 năm 2024

Người hướng dẫn luận án	**Nghiên cứu sinh**
PGS.TS. Mạc Đình Hùng	**Nguyễn Xuân Tứ**

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Nguyễn Xuân Tứ 2. Sex: Male

3. Date of birth: November 20, 1982 4. Place of birth: Nghệ An

5. Admission decision number: Decision No. 2556/QĐ-ĐHKHTN issued on 26/7/2017 by the Rector of Hanoi University of Science.

6. Changes in academic process:

- Decision on extention No. 318/QĐ-ĐHKHTN issued on 01/02/2021 and No. 231/ QĐ-ĐHKHTN issued on 27/01/2022 by the Rector of Hanoi University of Science.

- Decision on expelling and returning the PhD student to the local authority/workplace No. 596/QĐ-ĐHKHTN issued on 02/03/2023 by the Rector of Hanoi University of Science.

7. Official thesis title: Synthesis and study of the biological activity of peptidomimetics

8. Major: Organic Chemistry 9. Code: 9440112.02

10. Supervisors:

- Main supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mạc Đình Hùng

- Co-supervisor: Dr. Phạm Văn Phong

11. Summary of the new findings of the thesis

The thesis comprehensively and systematically studies the optimal conditions for synthesizing macrocyclic *β*-peptidomimetics and tests the biological activity of these compounds on MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells. Starting from natural amino acids, the thesis employed appropriate organic synthesis methods to prepare *β*-amino acids with good yield, and notably, the resulting products retained their chiral centers. The synthesized *β*-amino acids served as the starting materials for subsequent transformations to synthesize bis-*N*-alkylated *β*-peptidomimetic derivatives. The thesis investigated and optimized the condition for the Ring-Closing Metathesis (RCM) reaction of bis-*N*-alkylated *β*-peptidomimetic derivatives to form macrocyclic *β*-peptidomimetics, achieving good selectivity and high yield. The result was then applied to successfully synthesize 7 new macrocyclic *β*-peptidomimetics containing 9-membered to 13-membered rings using the RCM reaction with Grubbs-2 catalyst. As far as we are aware, no previous work has reported the synthesis of macrocyclic *β*-peptidomimetics containing 2 nitrogen atoms in the ring as done by this thesis.

In addition, the thesis successfully synthesized 2 new biphenyl peptidomimetic derivatives with two symmetric peptide chains at the 2,2' positions of the phenyl rings, each chain containing 3 amino acids. The single-crystal X-ray diffraction data of the two biphenyl peptidomimetics showed that both structures exhibited intramolecular hydrogen bonds and intermolecular hydrogen bonds. The single-crystal X-ray diffraction data of the two synthesized compounds not only provided information about their structures but also guided scientists in the design of peptidomimetics.

12. Practical applicability, if any:

- The thesis has completed two synthetic processes for peptidomimetic derivatives, providing a reference for chemists to use in synthesizing macrocyclic *β*-peptidomimetics and biphenyl peptidomimetics.

- It provides NMR, HRMS, and single-crystal X-ray diffraction data for some synthesized macrocyclic *β*-peptidomimetic and biphenyl peptidomimetic compounds, supporting scientific research and contributing to the training of high-quality human resources for society.

- The results of the biological activity tests on the synthesized macrocyclic *β*-peptidomimetic compounds showed inhibitory activity against MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells, with particularly good inhibition by compounds with 11-13-membered rings. This helps guide the search for new compounds with potential practical applications.

13. Further research directions, if any:

Optimize the structure of macrocyclic peptidomimetic compounds with 9-12-membered rings to obtain compounds with better biological activity.

14. Thesis-related publications:

[1] Lê Thúy Quỳnh, **Nguyễn Xuân Tứ**, Mạc Đình Hùng (2018), "Synthesis of peptide derivatives containing a biaryl scaffold", Journal of Chemistry, Vol. 56(6E1), pp. 108-111.

[2] **Nguyễn Xuân Tứ**, Cao Thị Thương Thương, Nguyễn Thị Xuyến, Phan Phùng Huyền Quyên, Mạc Đình Hùng (2019), "Synthesis of β-amino acids from natural amino acids", Journal of Physical, Chemical and Biological Analysis, Vol. 24 (No.3).

[3] Thuy Quynh Le, **Xuan Tu Nguyen**, Hung Huy Nguyen, Dinh Hung Mac, and Thai Thanh Thu Bui (2020), "Crystal structure of a tripeptide biphenyl hybrid C50H56N6O10.0.5H2O", Acta Crystallographica E76, pp. 257-260.

[4] Dinh Hieu Tran, **Xuan Tu Nguyen**, Thi Minh Chau Tran, Thuy Quynh Le, Chang Ho Oh, and Dinh Hung Mac (2020), "Synthesis of Macrocyclic β-Peptidomimetics by Ring-Closing Metathesis", ChemistrySelect, Vol. 5, pp. 12232–12235.

[5] **Xuan Tu Nguyen**, Thuy Quynh Le, Tra My Bui Thi, Dinh Hung Mac, and Thai Thanh Thu Bui (2020), "Synthesis and crystal structure of peptide dimethyl biphenyl hybrid C52H60N6O10.0.25H2O", Acta Crystallographica E76, pp. 1675-1678.

Ha Noi, December 14th, 2024

Supervisor	**PhD Student**
Assoc. Prof. Dr. Mac Dinh Hung	**Nguyen Xuan Tu**