

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 THẨM ĐÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440112.02

TÓM TẮT LUẬN ÁN
TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2024

Công trình được hoàn thành tại: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. Lê Tuấn Anh

2. PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân

Phản biện: PGS.TS Vũ Đình Hoàng

Trường Hóa và Khoa học sự sống - ĐHBKHN

Phản biện: PGS.TS. Cao Hải Thường

Học viện Kỹ thuật quân sự - Bộ Quốc phòng

Phản biện: PGS.TS. Nguyễn Thị Hồng Vân

Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên – Viện
HLKH&CNVN

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ họp tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội vào hồi 09 giờ 00 ngày 14 tháng 12 năm 2024

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam

- Trung tâm Thông tin - Thư viện, Đại học Quốc gia Hà Nội

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của 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 thiacycrown 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 azacycrown ether và thiacycrown 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 azacrownether mới và thăm dò hoạt tính sinh học.”**

2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài

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 hóa 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.

3. Đối tượng nghiên cứu của luận án

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 polythiaazacrown ether. Cấu tạo các dẫn xuất azacrown ether hoặc thiaazacrown ether được chứng minh bằng các phương pháp hóa 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: đánh giá 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

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).

5. Những đóng góp mới của luận án

5.1. Về mặt tổng hợp hóa học

1) Tổng hợp thành công 32 hợp chất, trong đó có 28 hợp chất mới, cụ thể 8 sản phẩm podand, 24 hợp chất azacrown ether và thiaazacrown ether mới với bảy (07) nhóm hợp chất.

2) Các sản phẩm được phân lập, tinh chế và xác định cấu trúc bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như: phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS.

3) 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, 36, 50, 55**).

5.2. Về mặt thăm dò hoạt tính sinh học

1) 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.

2) 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. 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.

Các kết quả của luận án được công bố tại 5 bài báo thuộc tạp chí ISI/SCOPUS, 4 bài đăng trên tạp chí chuyên ngành trong nước, 03 báo cáo dạng poster tại các hội thảo trong và ngoài nước, 01 đăng ký sáng chế được Cục sở hữu trí tuệ, Bộ Khoa học và công nghệ chấp nhận hợp lệ.

6. Bộ cục của luận án

Luận án gồm 169 trang chưa kể phụ lục, trong đó có 22 bảng số liệu, 37 sơ đồ và 97 hình vẽ, 90 tài liệu tham khảo. Bộ cục của luận án: Mở đầu (3 trang); Chương 1: Tổng quan (38 trang); Chương 2: Phương pháp nghiên cứu và thực nghiệm (40 trang); Chương 3: Kết quả và Thảo luận (55 trang); Kết luận (2 trang); Tài liệu tham khảo (11 trang). Ngoài ra còn có Phụ lục (94) trang) và danh mục 13 công trình đã công bố (3 trang).

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Phần tổng quan của luận án tập trung đề cập đến những khái niệm cơ bản về crown ether, phản ứng tổng hợp đa tác nhân, ứng dụng của các hợp chất azacrown ether và thiaazacrown ether trong đời sống dựa trên khả năng tạo phức của chúng với các ion kim loại và các ứng dụng của các hợp chất này trong nghiên cứu phát triển thuốc mới. Ứng dụng của phản ứng Hantzsch trong tổng hợp các dị vòng dẫn xuất pyridine, ứng dụng của phản ứng Petrenko-Kritschenko trong tổng hợp các dẫn xuất piperidone cũng được khái quát trong phần tổng quan. Bên cạnh đó, tổng quan của luận án cũng đề cập đến các phương pháp thử hoạt tính sinh học *in vitro*, phương pháp docking phân tử sử dụng để nghiên cứu hoạt tính gây độc tế bào, hoạt tính ức chế enzyme α -Glucosidase của các hợp chất azacrown ether và thiaazacrown ether mới tổng hợp được.

CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

Luận án đã trình bày chi tiết chiến lược tổng hợp, các phương pháp nghiên cứu, phương pháp thực nghiệm, tổng hợp, tinh chế, mô phỏng phân tử và khảo sát hoạt tính sinh học *in vitro*.

- *Phương pháp tổng hợp hữu cơ*: Sử dụng phương pháp tổng hợp hữu cơ dựa trên nguyên tắc cơ bản là tiến hành phản ứng bằng cách đun hồi lưu gia nhiệt trực tiếp. Kiểm tra tiến trình phản ứng và xác định thời điểm kết thúc của phản ứng bằng sắc ký bản mỏng (TLC) với hệ dung môi phù hợp.

- *Phương pháp tinh chế và kiểm tra độ tinh khiết của các chất*: Kết tinh lại sản phẩm phản ứng trong dung môi phù hợp hoặc sử dụng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi thích hợp để thu được chất tinh khiết. Các chất tổng hợp được kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký bản mỏng (TLC) và đo điểm nóng chảy theo phương pháp đo mao quản.

- *Phương pháp phân tích cấu trúc các chất*: Phân tích xác định cấu trúc các chất qua các dữ kiện phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS, X-ray.

- *Phương pháp nghiên cứu mô phỏng phân tử (molecular docking & in silico)*: Trên cơ sở các phần mềm và cơ sở dữ liệu sau: MOE 2015.10, RCSB Protein Data Bank, Discovery Studio 2021. Tính chất hóa lý và các tham số ADMET (chemical absorption, distribution, metabolism, excretion & toxicity) được xác định bằng phần mềm ADMETlab 2.0 tool và Molsoft – <http://molsoft.com/mprop/>).

- *Phương pháp thực nghiệm xác định hoạt tính gây độc tế bào*: Nuôi tế bào ung thư *in vitro* theo Skehan và CS. Xác định hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư theo phương pháp SRB của Likhivitayawuid và các cộng sự (CS) đang được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI).

- *Phương pháp thực nghiệm khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định*: Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được tiến hành để đánh giá hoạt tính kháng sinh/kháng khuẩn của các mẫu chiết, được thực hiện trên các phiến vi lượng 96 giếng (96-well microtiter plate) theo phương pháp hiện đại của VanderBergher & Vlietlinck (1991), và McKane, L., & Kandel (1996).

- *Phương pháp thực nghiệm ức chế enzyme α -glucosidase*: Được thực hiện trên đĩa micotitre 96 giếng theo phương pháp K.Tadera & Y. Minami (2006) và H. Chen & X. Yan (2004). Nghiên cứu dựa trên khảo sát, đánh giá sự biến đổi cơ chất p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (pNPG) bởi enzyme α -glucosidase thành α -D-glucose and p-nitrophenol ở bước sóng 410 nm. Mẫu thử được pha loãng bằng DMSO và nước deion thành 1 dãy các nồng độ, nồng độ lần lượt trong phản ứng là 256; 64; 16 và 4 μ g/ml hoặc pha loãng tiếp với mẫu có hoạt tính nhỏ hơn. Acarbose được sử dụng làm chất tham khảo.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

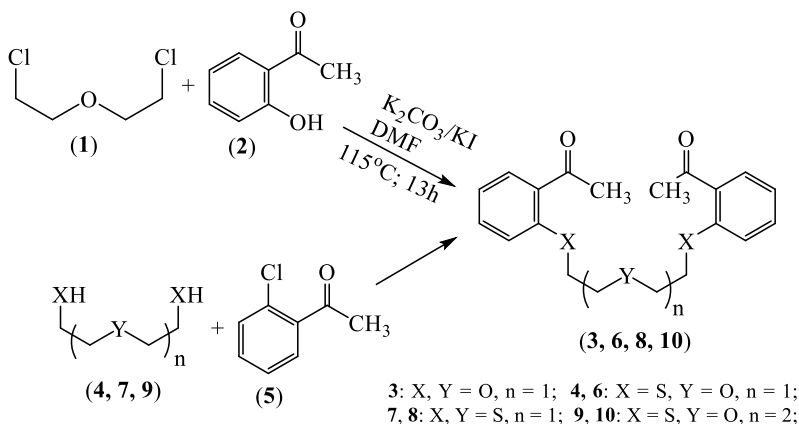
3.1. Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất podand chứa nhóm carbonyl

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 3.1.

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

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 $0 - 4^\circ C$) 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 các hợp chất **3** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, 1H -NMR.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các tiền chất thiopodand chứa hai nhóm ketone

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

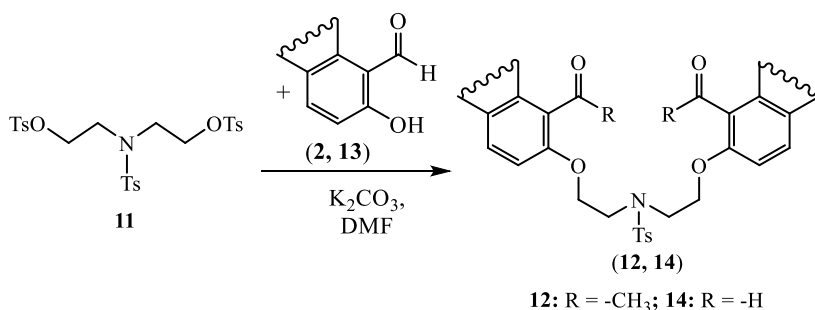
Hợp chất	X	Y	n	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
3	O	O	1	66 – 68	0,67	53
6	S	O	1	72 – 74	0,58	52
8	S	S	1	76 – 77	0,53	55
10	S	O	2	71 – 71	0,50	60

Phản ứng tổng hợp các podand (**6, 8, 10**) được xuất phát từ 2-chloroacetophenone (**5**) và thực hiện trong môi trường kiềm

K_2CO_3 /DMSO cho sản phẩm với hiệu suất lần lượt đạt H = 52% (chất **6**); 55% (chất **8**); 60% (chất **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 $M^+ = 375,9$ tương ứng với công thức phân tử là $C_{20}H_{22}O_3S_2$; và của podand **8** cho giá trị $[M]^+ = 390,8$ tương ứng với công thức phân tử là $C_{20}H_{22}O_2S_3$; 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%).

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân các hợp chất (**3**, **6**, **8**, **10**) dễ dàng nhận thấy tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của hai nhóm methyl ($CH_3-C=O$) dưới dạng singlet trong khoảng 2,61 – 2,62 ppm. Có thể nhận thấy rằng, dự 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.

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-naphtoxy)-3-azapentane (**14**)



Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các tiền chất azapodand chứa hai nhóm ketone

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 3.2.

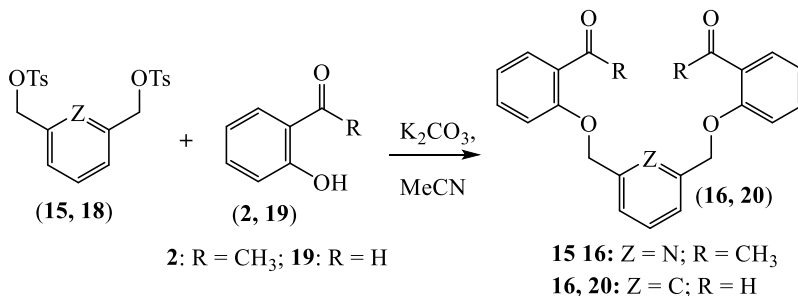
Bảng 3.2. Kết quả tổng hợp 2 tiền chất podand (**12**, **14**)

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

Các podand **12**, **14** được tổng hợp qua hai giai đoạn. Xuất phát từ tác nhân *N,N*-bis(2-tosyloxyethyl)-*N*-tosylamine (**11**), sau khi tương tác với 2-hydroxybenzaldehyde (**12**), hoặc 2-hydroxy-1-naphthaldehyde (**14**) trong môi trường kiềm (hệ K₂CO₃/DMF) chúng ta thu được các *N*-tosyl-1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-azapentane (**12**) và podand *N*-tosyl-1,5-bis(2-formyl-1-naphthoxy)-3-azapentane (**14**) tương ứng.

Công thức cấu tạo của các hợp chất (**12**, **14**) được chứng minh bằng các phương pháp IR, NMR và MS.

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



Sơ đồ 3.3. Tổng hợp các tiền chất podand chứa dị vòng pyridine hoặc benzen

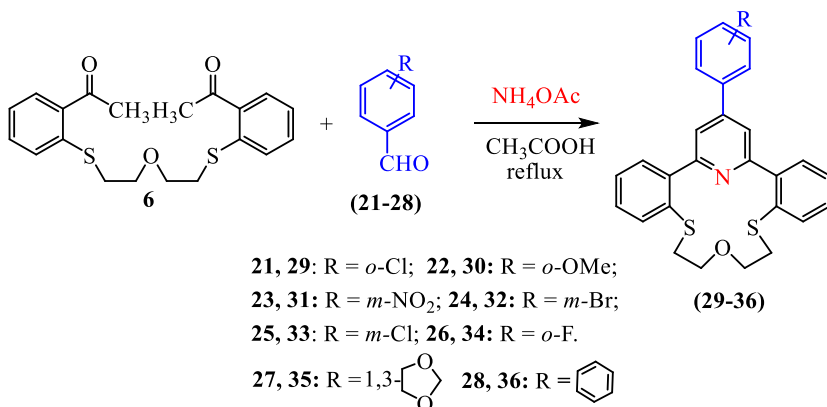
Các podand (**16**, **20**) được tổng hợp từ các dẫn xuất 2,6-bis(tosyloxymethyl)pyridine (**15**) hoặc 1,3-bis(tosyloxymethyl)benzene

(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%.

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.

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

3.2.1. Tổng hợp dibenzo-4,12-dithia-8-azacrownphane chứa dị vòng γ -arylpiperidine



Sơ đồ 3.4. Chiến lược tổng quát tổng hợp các γ -arylpiperidino-dithiaazacrown ether (29-36)

Trên cơ sở tương tác của podand 1,5-bis(2-acetylphenylthio)-3-oxapentane (6) và dẫn xuất arylaldehyde với NH_4OAc , trong điều kiện

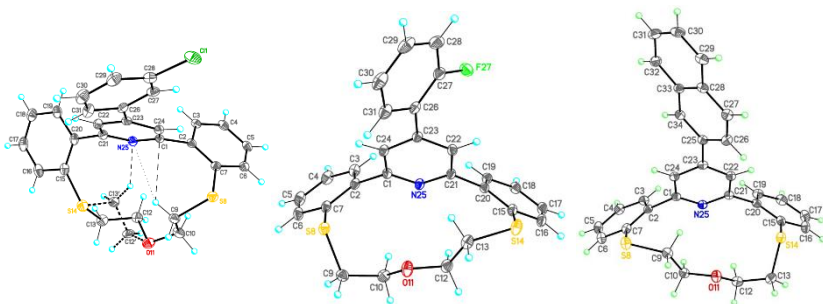
phản ứng Hantzsch (đun sôi hồi lưu trong dung môi CH₃COOH), đã tổng hợp thành công dẫn xuất dithiaazacrown ether (**29-36**) có chứa dị vòng γ -arylpiperidine với hiệu suất nằm trong khoảng 23 – 43%. Phản ứng được tiến hành trong điều kiện đun sôi hồi lưu trong dung môi acid acetic băng và trong khoảng 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 C₂H₅OH.

Bảng 3.3. 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

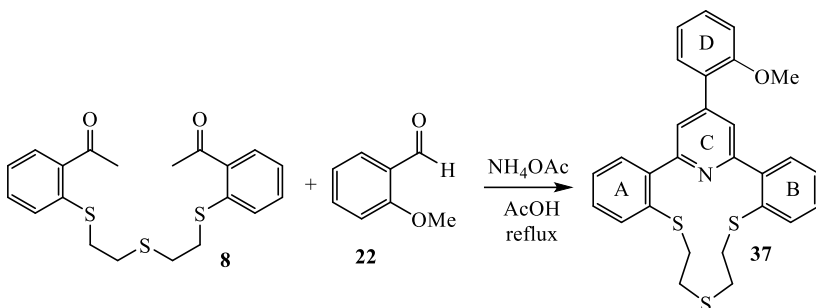
Công thức cấu tạo của các dẫn xuất thiaazacrown ether (**29-36**) được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HPLC-MS hoặc MS. Đặc biệt, công thức cấu tạo của hợp chất (**33, 34, 36**) cũng được khẳng định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ đơn phân tử X-ray.

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 (hình 3.1). Đơn tinh thể hợp chất (**33, 34** và **36**) được chuẩn bị trong dung môi ethanol.



Hình 3.1. Cấu trúc các phân tử **33**, **34**, **36** xác định được bằng phương pháp nhiễu xạ tia X

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

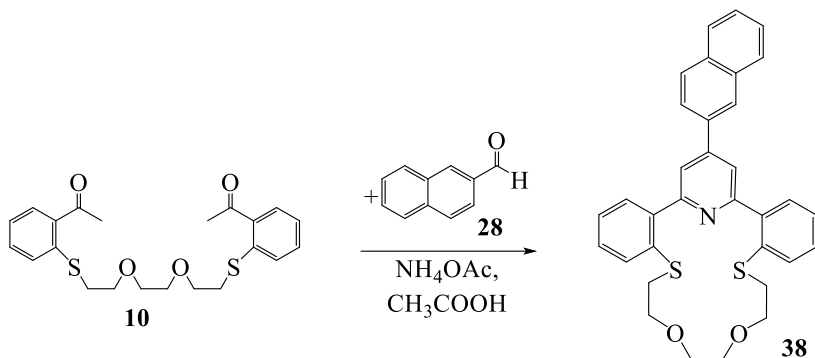


Sơ đồ 3.5. Tổng hợp aza-14-crown-4 thia ether chứa dị vòng γ -(2-methoxyphenyl)pyridine (**37**)

Nghiên cứu tổng hợp thành công hoạt chất đại diện nhóm azacrown trithiaether (**37**) từ podand 1,5-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3-thiapentane (**8**) với hiệu suất khoảng 28%. Phản ứng được đun hồi lưu trong dung môi acid acetic trong khoảng 16 giờ (sơ đồ 3.5). Công thức cấu tạo của aza-14-crown-4 thia ether được khẳng định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Phổ cộng hưởng từ ^{13}C -NMR cũng khẳng định sự tạo thành sản phẩm.

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

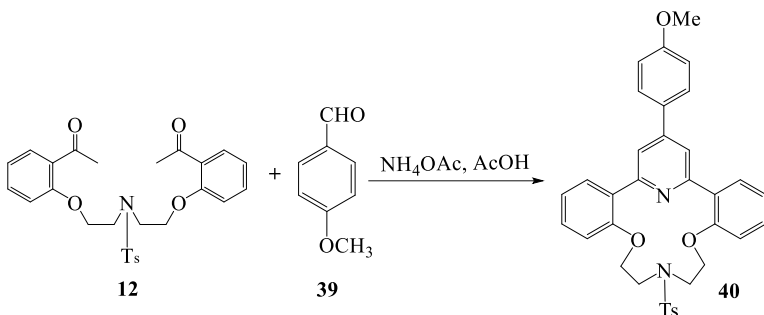
Tổng hợp được hợp chất dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**) chứa dị vòng γ -(2-naphthyl)pyridine từ podand 1,8-bis(2-acetylphenylsulfanyl)-3,6-dioxapentan (**10**) và 2-naphthaldehyde (**28**) trong điều kiện có mặt NH_4OAc . Phản ứng được đun hồi lưu trong dung môi acid acetic, sản phẩm thu được có dạng tinh thể màu vàng nhạt, với hiệu suất đạt 42%. Công thức cấu tạo của các hợp chất dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**) được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HRMS.



Sơ đồ 3.6. Tổng hợp dithiaaza-17-crown-5 ether (**38**)

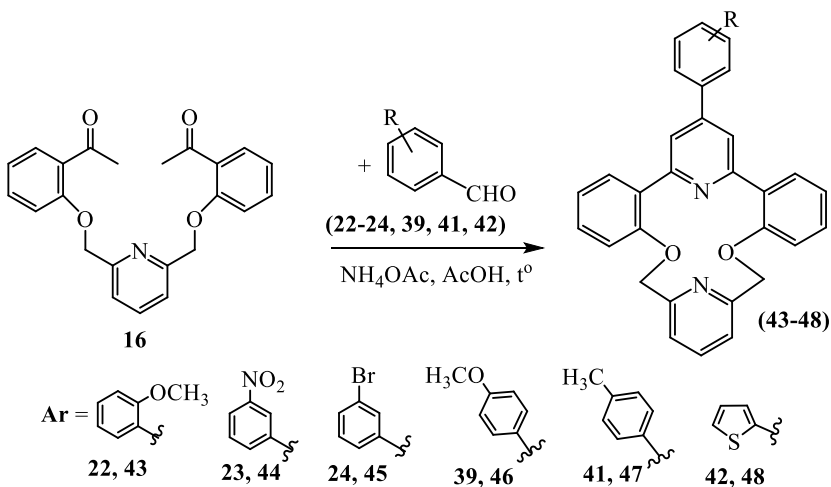
3.2.4. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether từ podand N-tosyl-1,5-bis(20acetylhenoxy)-3-azapentane (**12**)

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 khoảng 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 $^{13}\text{C-NMR}$.



Sơ đồ 3.7. Tổng hợp 2^t-(4-methoxyphenyl)-7-tosyl-4,10-dioxa-7-aza-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzenacyclodecaphane (**40**)

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



Sơ đồ 3.8. Sơ đồ tổng hợp γ -arylpyridinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (**43-48**)

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-diazacrownphanes (**43-48**) tinh khiết, dạng tinh thể màu trắng.

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

Bảng 3.4. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất γ -arylpyridinodiazacrown ether chứa đồng thời hai dị vòng pyridine (**43-48**)

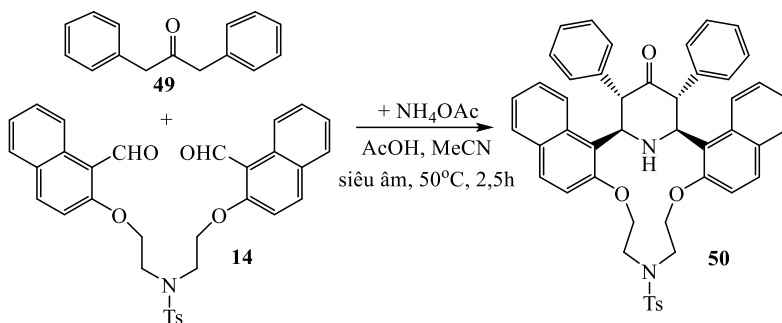
Hợp chất	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
43	142 - 144	0,42	62
44	249 - 250	0,50	74
45	205 - 207	0,36	60
46	142 - 144	0,42	70
47	158 - 160	0,24	76
48	158 - 160	0,23	77

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

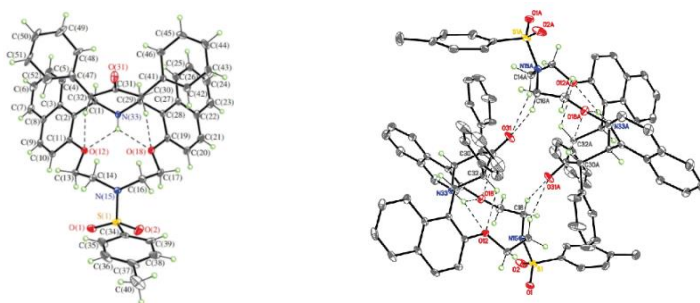
3.3.1. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (**50**) từ podand **14**

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 CH_2Cl_2 /methanol cho sản phẩm **50** dưới dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất H = 45% (0,30 g), $R_f = 0,4$ (ethyl acetate : hexane = 1:1); $T_{\text{nc}} = 292\text{--}294^\circ\text{C}$ (theo tài liệu tham khảo 293-295 $^\circ\text{C}$). Cấu trúc của phân tử **50** được các định bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HRMS và X-ray. 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. 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

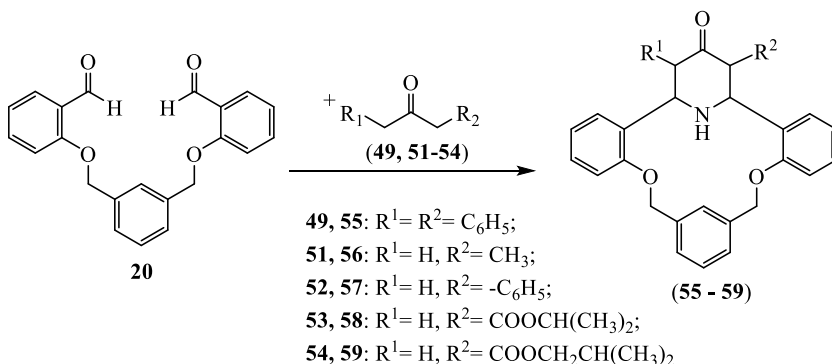


Sơ đồ 3.9. Tổng hợp dẫn xuất diazacrown ether chứa 2,3,4,6-tetraaryl- γ -piperidone (**50**)



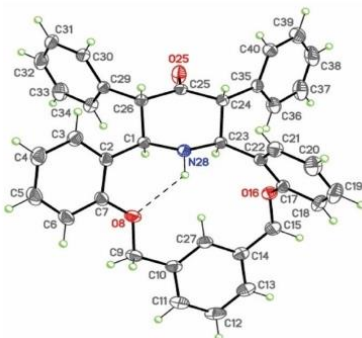
Hình 3.2. Cấu trúc phân tử (bên trái) và cấu tạo mạng tinh thể (bên phải) của hợp chất **50**

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



Sơ đồ 3.10. Sơ đồ tổng hợp các azacrown ether dựa trên phản ứng Petrenko-Kritschenko

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, ¹³C-NMR, HRMS và X-ray.



Hình 3.3. Cấu trúc phân tử hợp chất **55**

3.4. THĂM DÒ HOẠT TÍNH SINH HỌC 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.

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 podand (**6, 8**) 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 $CS(\%) = 27,96 \pm 1,04 (\%)$, giá trị $IC_{50} = 26,49 \mu M$. 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.

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, MCF-7, RD và Lu-1, chất Ellipticine được sử dụng như chất chứng. 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 $IC_{50} = 38,6 \mu M$. Hợp

chất dithiaaza-17-crown-5 ether **38** thể hiện hoạt tính gây độc tế bào đối với dòng tế bào ung thư Hep-G2, giá trị $IC_{50} = 179,98 \mu M$. 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: $2,44 - 6,95 \mu M$. Azacrownophan **44** ức chế dòng tế bào ung thư Hep-G2 với giá trị $IC_{50} = 18,44 \mu M$. Azacrownophan **46** ức chế ba dòng tế bào ung thư Hep-G2, Lu-1, RD với giá trị IC_{50} lần lượt là $23,00 \mu M$; $7,03 \mu M$; $21,01 \mu M$.

3.4.2. Khảo sát hoạt tính hạ đường huyết của một số dẫn xuất azacrownophane chứa nhân piperidone

Các hợp chất (**55-59**) được khảo sát đánh giá hoạt tính hạ đường huyết thông qua khảo sát khả năng ức chế enzyme α -glucosidase. Trong số 5 hợp chất được thử nghiệm, hai hợp chất **58** và **59** đã thể hiện hoạt động tốt với giá trị IC_{50} là $407,17 \pm 9,01 \mu M$ và $345,90 \pm 6,75 \mu M$ tương ứng. Ở nồng độ $256 \mu g/ml$, 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 este 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 IC_{50} 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.

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. Kết quả docking trên các phân tử đều 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, 36, 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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 protetin 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

- 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*, 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 (1), trang 100-107.
- 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.

- 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.
- 13) Vũ Thị Thao, Đào Thị Nhung, Lê Tuấn Anh, **Phạm Thị Thanh Tâm** (2023), “Đẫn xuất 25-oxo-8,16-dioxa-27-azapentaxiclo[21.3.1.1^{10,14}.0^{2,7}.0^{17,22}]octacos-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.