

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

Nguyễn Tiến Đạt

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, CẤU TẠO VÀ KHẢO SÁT HOẠT TÍNH
SINH HỌC DẪN XUẤT AZA-14-CROWN-4 ETHER
VÀ AZA-14-THIACROWN-4 ETHER

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2026

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

Nguyễn Tiến Đạt

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, CẤU TẠO VÀ KHẢO SÁT HOẠT TÍNH
SINH HỌC DẪN XUẤT AZA-14-CROWN-4 ETHER
VÀ AZA-14-THIACROWN-4 ETHER

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 944112.02

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. Lê Tuấn Anh



2. PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân

Hà Nội - 2026

LỜI CAM ĐOAN

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

Hà Nội, Ngày tháng năm 2026

Tác giả luận án

Nguyễn Tiến Đạt

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- Đại học Quốc gia Hà Nội.

Đầu tiên, tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc nhất tới PGS.TS. Lê Tuấn Anh, PGS.TS. Trần Thị Thanh Vân đã hướng dẫn tôi thực hiện luận án, với sự chỉ bảo, giúp đỡ của thầy cô trong quá trình nghiên cứu và học tập. Thầy cô tận tình hướng dẫn, truyền đạt nhiều kinh nghiệm quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất giúp tôi hoàn thành luận án này.

Cùng với đó, tôi xin gửi lời cảm ơn các thầy, cô giáo trong Khoa Hóa học – Trường Đại học Khoa học Tự Nhiên, đặc biệt là TS. Đào Thị Nhung đã truyền đạt và trang bị kiến thức cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tiếp đến, tôi xin gửi lời cảm ơn tới bạn học viên, sinh viên phòng thí nghiệm Hữu cơ II đã luôn kề bên giúp đỡ, chia sẻ với tôi trong thời gian hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới đơn vị công tác là Bộ môn Hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2026

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Tiến Đạt

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	2
MỤC LỤC	3
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	7
DANH MỤC SƠ ĐỒ	10
DANH MỤC HÌNH.....	12
DANH MỤC BẢNG	14
MỞ ĐẦU	15
Chương 1. TỔNG QUAN	20
1.1. Khái quát chung crown ether	20
1.2. Phân loại các hợp chất crown ether	22
1.3. Thuộc tính về cấu trúc của crown ether	22
1.4. Các phương pháp tổng hợp crown ether cơ bản.....	25
1.5. Ứng dụng của crown ether	30
1.5.1. Hoạt tính kháng khuẩn	30
1.5.2. Hoạt tính chống ung thư.....	31
1.5.3. Vận chuyển thuốc	33
1.6. Khái quát về dị vòng	35
1.7. Một số nghiên cứu về dị vòng	39
1.7.1. Piperidone	39
1.7.2. Ứng dụng của piperidone.....	42
1.7.3. Tetrahydropyridine.....	47
1.7.4. Ứng dụng của Tetrahydropyridine.....	49

1.8. Mô phỏng lắp ghép phân tử (Molecular Docking).....	52
Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM.....	56
2.1. Tổng hợp các tiền chất podand.....	56
2.1.1. Tổng hợp podand 1,5-bis (2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3).....	57
2.1.2. Tổng hợp podand 1,5-bis (2-formylphenthio)-3-thiapentane (5).....	58
2.2. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân piperidone từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko	58
2.2.1. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3)	59
2.2.1.1. Tổng hợp ethyl 24-oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-23-carboxylate (7a)	60
2.2.1.2. Tổng hợp isopropyl 2 ⁴ -oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ³ -carboxylate (7b).....	60
2.2.1.3. Tổng hợp isobutyl 2 ⁴ -oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclo decaphane-2 ³ -carboxylate (7c).....	61
2.2.1.4. Tổng hợp benzyl 2 ⁴ -oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ³ -carboxylate (7d).....	62
2.2.2. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (5)	62
2.2.2.1. Tổng hợp 22,24 – Diphenyl - 8,11,14 – trithia – 25 - azatetracyclo [19.3.1.0 ^{2,7} .0 ^{15,20}] pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9a)	64
2.2.2.2. Tổng hợp 22-Phenyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0 ^{2,7} .0 ^{15,20}]pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9b)	64
2.2.2.3. Tổng hợp 22,24-Diethyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0 ^{2,7} .0 ^{15,20}]pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9c).....	65

2.2.2.4. Tổng hợp 22-Isopropyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0 ^{2,7} .0 ^{15,20}]pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9d)	66
2.3. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân tetrahydropyridine từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko	67
2.3.1. Tổng hợp ethyl 2 ⁴ -amino-2 ¹ ,2 ² ,2 ³ ,2 ⁶ -tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ⁵ -carboxylate (10a).....	68
2.3.2. Tổng hợp ethyl isopropyl 2 ⁴ -amino-2 ¹ ,2 ² ,2 ³ ,2 ⁶ -tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ⁵ -carboxylate (10b).....	68
2.3.3. Tổng hợp ethyl isobutyl 2 ⁴ -amino-2 ¹ ,2 ² ,2 ³ ,2 ⁶ -tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ⁵ -carboxylate (10c).....	69
2.3.4. Tổng hợp ethyl benzyl 2 ⁴ -amino-2 ¹ ,2 ² ,2 ³ ,2 ⁶ -tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ⁵ -carboxylate (10d).....	70
2.3.5. Tổng hợp methyl 2 ⁴ -amino-2 ¹ ,2 ² ,2 ³ ,2 ⁶ -tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ⁵ -carboxylate (10e).....	71
2.4. Thực hiện chuyển hóa crown ether	72
2.4.1. Tổng hợp methyl (16Z,19E)-18-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-18H-dibenzo[h,o][1,4,7]trioxacyclohexadecine-17-carboxylate (11).....	72
2.4.2. Tổng hợp 2 ³ ,2 ^{3a} ,2 ⁴ ,2 ⁵ ,2 ⁶ ,2 ⁷ -hexahydro-22H-4,7,10-trioxa-2(4,6)-pyrazolo[4,3-c]pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphan-2 ³ -one (12)	73
2.4.3. Tổng hợp ethyl (E)-2 ⁴ -(hydroxyimino)-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ³ -carboxylate (13).....	74
2.5. Khảo sát hoạt tính sinh học các hợp chất tổng hợp được.....	76
2.5.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư	76
2.5.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase	79
2.5.3. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking).....	80

Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	83
3.1. Tổng hợp các tiền chất podand.....	83
3.2. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân piperidone từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko	86
3.2.1. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis (2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3)	87
3.3. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân tetrahydropyridine từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko	103
3.4. Chuyển hóa crown ether	109
3.4.1. Tổng hợp methyl (16Z,19E)-18-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-18H-dibenzo[h,o][1,4,7]trioxacyclohexadecine-17-carboxylate (11)	110
3.4.2. Tổng hợp 2 ³ ,2 ^{3a} ,2 ⁴ ,2 ⁵ ,2 ⁶ ,2 ⁷ -hexahydro-22H-4,7,10-trioxa-2(4,6)-pyrazolo[4,3-c]pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphan-2 ³ -one (12)	113
3.4.3. Tổng hợp ethyl (E)-2 ⁴ -(hydroxyimino)-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2 ³ -carboxylate (13).....	116
3.5. Khảo sát hoạt tính sinh học các hợp chất tổng hợp được.....	118
3.5.1. Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư	118
3.5.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase	120
3.5.3. Khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking).....	123
KẾT LUẬN	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	131

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT 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 đồng vị carbon 13
^1H -NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
A549	Human lung carcinoma: Ung thư tế bào biểu mô phổi
$\text{A}\beta_{1-42}$	Amyloid beta peptide 1–42: Peptit amyloid beta chuỗi 1–42
BV-2	Microglial cell line: Dòng tế bào vi mô thần kinh BV-2
CDCl_3	Deuterated chloroform (Chloroform-d): Cloroform khử proton
CS %	% Cell Survival: khả năng sống sót của tế bào ở nồng độ ban đầu của mẫu thử
d	doublet
dd	double doublet
DMF	Dimethyl formamide
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DMSO-d_6	Dimethyl sulfoxide khử proton
DNA	Deoxyribonucleic acid
dt	doublet triplet
HBEL-100	Human Breast epithelial Line 100: Dòng tế bào biểu mô vú người

HeLa	Henrietta Lacks: Dòng tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung người
HepG2	Hepatocellular carcinoma: Ung thư gan người
HIV	Human Immunodeficiency Virus: Vi rút gây suy giảm miễn dịch ở người
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
IL-1 β	Interleukin-1: beta cytokine tiền viêm
IL-6	Interleukin-6: cytokine đa chức năng
IR	Infrared Spectroscopy: Phổ hồng ngoại
Lu1	Human lung adenocarcinoma: Ung thư phổi người
LPS	Lipopolysaccharite
MCF-7	Human breast adenocarcinoma: Ung thư biểu mô vú
MPTP	1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrapyridine
MTT	Phương pháp thử nghiệm hoạt tính
NAA	Nonessential amino acid
NH ₄ OAc	Ammonium Acetate
OD	Mật độ quang
PBS	Phosphate buffered saline

PNIPAM	Hydrogel poly(N-isopropylacrylamide)
PSF	Potassium penicillin– streptomycin– fungizone
q	quartet
RD	Human rhabdomyosarcoma: Ung thư mô liên kết
RNA	Ribonucleic acid
rt	Nhiệt độ phòng
s	singlet
SW1573	Dòng tế bào ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ của người
t	triplet
TCA	Trichloroacetic acid
td	triplet doublet
TLC	Thin Layer Chromatography: Sắc ký lớp mỏng
TMS	Tetramethylsilane: Chất chuẩn nội (internal standard) trong phổ NMR
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha: Yếu tố hoại tử khối u α
TPH	Tetrahydropyridone
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic
WiDr	Dòng tế bào ung thư biểu mô đại tràng người

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Các phương pháp phổ biến tổng hợp crown ether	26
Sơ đồ 1.2. Cơ chế phản ứng tổng hợp hợp chất (4)	28
Sơ đồ 1.3 Tổng hợp crown ether (16)	28
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp hợp chất crown ether (19)	29
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp dị vòng đơn giản bằng phản ứng Diels-Alder	38
Sơ đồ 1.7. Sử dụng phản ứng Petrenko-Kritschenko để tổng hợp piperidone.....	41
Sơ đồ 1.8. Sử dụng phản ứng Mannich tạo ra 2,6-diaryl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate	41
Sơ đồ 1.9. Phản ứng Mannich với các dẫn xuất ketone khác nhau.....	42
Sơ đồ 1.10. Điều chế fentanyl	44
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone và dẫn xuất	45
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các dẫn xuất 2-piperidone	46
Sơ đồ 1.13. Cơ chế tác động của MPTP đến hệ thần kinh.....	49
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp dẫn xuất THP (95) với khả năng kháng nấm	51
Sơ đồ 2.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3)	57
Sơ đồ 2.2. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (5)	58
Sơ đồ 2.3. Tổng hợp crown ether (7a-d)	59
Sơ đồ 2.4. Tổng hợp crown ether (7a)	60
Sơ đồ 2.5. Tổng hợp crown ether (7b)	60
Sơ đồ 2.6. Tổng hợp crown ether (7c)	61
Sơ đồ 2.7. Tổng hợp crown ether (7d)	62
Sơ đồ 2.8. Tổng hợp crown ether (9a-d)	63

Sơ đồ 2.9. Tổng hợp crown ether (9a)	64
Sơ đồ 2.10. Tổng hợp crown ether (9b)	65
Sơ đồ 2.11. Tổng hợp crown ether (9c)	65
Sơ đồ 2.12. Tổng hợp crown ether (9d)	66
Sơ đồ 2.13. Tổng hợp crown ether (10a-e)	67
Sơ đồ 2.14. Tổng hợp crown ether (10a)	68
Sơ đồ 2.15. Tổng hợp crown ether (10b)	69
Sơ đồ 2.16. Tổng hợp crown ether (10c)	70
Sơ đồ 2.17. Tổng hợp crown ether (10d)	71
Sơ đồ 2.18. Tổng hợp crown ether (10e)	72
Sơ đồ 2.19. Tổng hợp crown ether (11)	73
Sơ đồ 2.20. Tổng hợp crown ether (12)	74
Sơ đồ 2.21. Tổng hợp crown ether (13)	75
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các tiền chất podand dialdehyde	83
Sơ đồ 3.2. Cơ chế ứng cộng – tách nucleophilic thơm	83
Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các crown ether (7a-d)	87
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp các crown ether (9a-d)	95
Sơ đồ 3.5. Tổng hợp các crown ether (10a-e)	104
Sơ đồ 3.6. Chuyển hóa crown ether (7a) với hydrazine hydrate	110
Sơ đồ 3.7. Chuyển hóa crown ether (7a) với hydrazine hydrochloride	114
Sơ đồ 3.8. Chuyển hóa crown ether (7a) với hydroxylamine hydrochloride	116

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tetramer vòng của ethylene oxide	20
Hình 1.2. Cấu trúc của dibenzo-18-crown-6.....	21
Hình 1.3. Các cấu trúc crown ether cơ bản	23
Hình 1.4. Minh họa ứng dụng của crown ether trong hóa học vật chủ - khách.....	24
Hình 1.5. Cấu trúc crown ether gắn với vòng benzene	25
Hình 1.6. Các mono, di, trimer crown ether	27
Hình 1.7. Các dẫn xuất crown ether chứa bis-benzo-15-crown-5.	31
Hình 1.8. Hai aza-crown ether N,N'-bis (dithiocarbamate)-1,10-diaza-18-crown-6 (28) và (29).....	32
Hình 1.9. Cấu trúc naphtho-15-crown-5 (30)	33
Hình 1.10. Hợp chất crown ether mới (31) và (32) đóng vai trò vận chuyển thuốc.	34
Hình 1.11. Một số dị vòng đơn giản	36
Hình 1.12. Các hợp chất dị vòng trong tự nhiên	37
Hình 1.13. Một số dị vòng có nhóm chức acid	38
Hình 1.14. Ví dụ về piperidone.....	40
Hình 1.15. Piperidone và các dẫn xuất quan trọng của nó.....	40
Hình 1.16. Một số alkaloid có chứa nhóm 4-piperidone	43
Hình 1.17. carfentanil và sufentanil	44
Hình 1.18. Đồng phân của THP	48
Hình 1.19. Ví dụ về một số cấu trúc THP tìm được trong tự nhiên.....	48
Hình 1.20. Dẫn xuất của THP với khả năng kháng khuẩn.....	50
Hình 1.21. Dẫn xuất THP chứa imidazole	50

Hình 1.22. Dẫn xuất THP với khả năng chống HIV	51
Hình 2.1. Công thức tổng quát các tiền chất podand	57
Hình 2.2. Các crown ether chứa nhân piperidone được tổng hợp thành công.....	58
Hình 3.1. Phổ ^1H -NMR của podand (5).....	85
Hình 3.2. Phổ MS của podand (5).....	85
Hình 3.3. Các crown ether chứa nhân piperidone	87
Hình 3.4. Phổ IR của hợp chất (7c).....	89
Hình 3.5. Phổ ^1H -NMR của hợp chất (7c)	90
Hình 3.6. XRay của hợp chất (7c).....	92
Hình 3.7. Các cặp dimer liên kết hydro có tâm đối xứng thông qua các liên kết hydro C—H $\cdots$ O liên phân tử (7c).....	94
Hình 3.8. Phổ IR các hợp chất dãy (9a-d)	96
Hình 3.9. XRay của hợp chất (9d)	101
Hình 3.10. Sự sắp xếp dọc theo trục b của đơn tinh thể (9d).....	103
Hình 3.11. Phổ IR hợp chất (11)	110
Hình 3.12. Phổ ^1H -NMR hợp chất (11)	111
Hình 3.13. Phổ ^1H -NMR hợp chất (11)	112
Hình 3.14. Phổ HRMS hợp chất (11).....	113
Hình 3.15. Phổ ^1H -NMR hợp chất (12)	114
Hình 3.16. Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (12)	115
Hình 3.17. Phổ ^1H -NMR hợp chất (13)	117
Hình 3.18. Phổ ^1H -NMR hợp chất (13)	118
Hình 3.19. Sự tương tác của hợp chất (9d), (10d) và α -glucose gắn lên phân tử 3A4A	126

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Kết quả tổng hợp các tiền chất podand.....	84
Bảng 3.2. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (7a-d).....	88
Bảng 3.3. Thông số phổ ^1H -NMR của các hợp chất crown ether (7b-d)	90
Bảng 3.4. Liên kết hydro của hợp chất (7c).....	93
Bảng 3.5. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (9a-d).....	95
Bảng 3.6. Tín hiệu đặc trưng phổ IR dãy chất (9a-d).....	96
Bảng 3.7. Thông số phổ ^1H -NMR của các hợp chất trithiacrown ether (9a-d).....	99
Bảng 3.8. Liên kết hydro của hợp chất (9d)	102
Bảng 3.9. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (10a-e)	104
Bảng 3.10. Tín hiệu đặc trưng phổ IR dãy chất (10a-e)	106
Bảng 3.11. Bảng so sánh phổ ^1H NMR của các hợp chất (10a-e)	107
Bảng 3.12. Kết quả thử hoạt tính trên một số dòng tế bào ung thư	119
Bảng 3.13. Kết quả thử nghiệm khả năng ức chế enzym α -glucosidase	121
Bảng 3.14. Kết quả mô phỏng khả năng ức chế enzym α -glucosidase.....	124

MỞ ĐẦU

1. Lý do lựa chọn đề tài

Các hợp chất vòng lớn (macrocycles), điển hình là crown ether và các dẫn xuất chứa sulfur là thiacrown ether, đã chứng minh vai trò đặc biệt của mình trong hóa học phối trí và xúc tác. Gần đây, các nghiên cứu đã mở rộng ứng dụng của chúng sang lĩnh vực sinh học, nơi các phân tử này thể hiện tiềm năng trong việc vận chuyển thuốc, kháng khuẩn và đặc biệt là gây độc các dòng tế bào ung thư. Cấu trúc vòng lớn độc đáo cho phép chúng tương tác với các mục tiêu sinh học theo cơ chế mới, khác biệt với các loại thuốc truyền thống. Song hành với đó, các dị vòng chứa nitrogen như piperidone và tetrahydropyridine (THP) là những khung cấu trúc cơ bản và quan trọng bậc nhất trong thiết kế dược chất. Hàng loạt các loại thuốc thương mại đã được phát triển dựa trên bộ khung này nhờ khả năng điều chỉnh đặc tính sinh khả dụng và tương tác mục tiêu thông qua nguyên tử nitrogen.

Mặc dù vai trò của crown ether, thiacrown ether và các dị vòng nitrogen trong lĩnh vực hóa học và y dược đã được khẳng định riêng rẽ, nhưng hướng nghiên cứu tập trung vào việc thiết kế, tổng hợp các phân tử lai bằng cách kết hợp khung crown ether, thiacrown ether với dị vòng nitrogen lại là một khía cạnh được ít sự quan tâm. Việc ghép nối hai bộ khung chức năng này không chỉ tạo ra các hợp chất mới về mặt cấu trúc mà còn có thể tạo ra các hiệu ứng hiệp đồng, làm thay đổi hoặc tăng cường đáng kể hoạt tính sinh học của chúng. Cụ thể, các nghiên cứu về việc tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của các dẫn xuất crown ether, thiacrown ether chứa dị vòng nitrogen còn rất hạn chế. Điều này tạo nên một khoảng trống cần được lấp đầy trong dữ liệu khoa học, đặc biệt khi các hợp chất này sở hữu tiềm năng phát triển thành các tác nhân điều trị mới nhờ những cơ chế tác động độc đáo. Việc thiếu hụt dữ liệu về mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính đối với loại hợp chất lai này đang cản trở việc phát triển các ứng dụng y dược tiềm năng.

Từ những phân tích trên, đề tài "***ngiên cứu tổng hợp, cấu tạo và khảo sát hoạt tính sinh học dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacrown-4 ether***" mang tính cấp thiết cao, được thể hiện ở các điểm sau:

- Đáp ứng nhu cầu về dược chất mới: Đề tài góp phần mở rộng thư viện các hợp chất có hoạt tính sinh học tiềm năng, giải quyết yêu cầu bức thiết của cộng đồng khoa học và y học về các ứng viên thuốc điều trị mới hiệu quả hơn, đặc biệt là các hợp chất có khả năng vượt qua tình trạng kháng thuốc.
- Đóng góp về phương pháp tổng hợp: Việc tổng hợp thành công các dẫn xuất mới thông qua phương pháp ngưng tụ Petrenko-Kritschenko sẽ cung cấp một quy trình tổng hợp ổn định, góp phần làm phong phú thêm kho tàng phương pháp tổng hợp hữu cơ các hợp chất dị vòng lớn.
- Xây dựng cơ sở dữ liệu khoa học: Kết quả khảo sát hoạt tính sẽ cung cấp cơ sở dữ liệu về mối liên hệ cấu trúc - hoạt tính của loại hợp chất lai crown-4 ether, thiacyclopentadiene-4 ether với dị vòng nitrogen, từ đó định hướng cho việc thiết kế và tinh chỉnh các phân tử cho các nghiên cứu tiếp theo.

Vì những lý do trên, việc tiến hành nghiên cứu tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của các dẫn xuất crown-4 ether, thiacyclopentadiene-4 ether chứa dị vòng nitrogen là hoàn toàn cần thiết và có ý nghĩa khoa học sâu sắc, làm tiền đề cho các ứng dụng tiềm năng trong lĩnh vực Hóa học và Hóa dược.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

Mục tiêu chung của luận án là tổng hợp các hợp chất crown-4 ether, thiacyclopentadiene-4 ether mới chứa dị vòng nitrogen (piperidone và tetrahydropyridine) và khảo sát các hoạt tính sinh học tiềm năng (hoạt tính gây độc tế bào và hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase), nhằm cung cấp cơ sở khoa học cho việc phát triển các hợp chất có tiềm năng, định hướng ứng dụng trong lĩnh vực Hóa dược.

Để đạt được mục tiêu chung, luận án tập trung vào các mục tiêu cụ thể sau:

Tổng hợp và xác định cấu trúc:

- Tổng hợp các tiền chất dialdehyde podand cần thiết, là tiền đề tổng hợp nên các dẫn xuất crown-4 ether và thiacrown-4 ether mong muốn.
- Thực hiện các phản ứng ngưng tụ để tổng hợp các dẫn xuất aza-14-trioxacrown-4 ether và aza-14-trithiacrown-4 ether chứa nhân dị vòng.
- Xác định cấu trúc hóa học của tất cả các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ hiện đại (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR và HRMS).
- Tiến hành khảo sát hoạt tính gây độc tế bào (cytotoxicity) của một số hợp chất mới trên một số dòng tế bào ung thư người.
- Tiến hành khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của một số hợp chất tổng hợp được.

Tóm lại, luận án đặt mục tiêu tạo ra những dẫn xuất hóa học mới có đầy đủ cơ sở dữ liệu về cấu trúc và đánh giá đồng thời hai hoạt tính sinh học quan trọng (chống ung thư và chống tiểu đường) làm nền tảng cho các nghiên cứu chuyên sâu hơn.

3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Nghiên cứu tập trung vào việc tổng hợp một loạt các dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacrown-4 ether mới, cụ thể là:

Bước đầu tiên, tổng hợp các tiền chất: Thực hiện tổng hợp các podand dialdehyde (dẫn xuất từ diethylene glycol và diethylene disulfide) thông qua các phản ứng thế nucleophile, làm nền tảng cho việc đóng vòng.

Bước tiếp theo, tổng hợp dẫn xuất crown-4 ether và thiacrown-4 ether chứa dị vòng piperidone:

Sử dụng phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko ba thành phần giữa podand dialdehyde, alkyl ketone và ammonium acetate để tổng hợp thành công các dẫn xuất crown-4 ether (**7a-d**) và thiacrown-4 ether (**9a-d**) chứa nhân piperidone.

Tổng hợp dẫn xuất thiacrown-4 ether chứa dị vòng tetrahydropyridine (THP) bằng cách thay thế các alkyl thông thường với các acetone dicarboxylic ester khác nhau.

Thực hiện chuyển hóa hóa học các hợp chất tổng hợp được từ trên (nhóm **9a-d**) thông qua quá trình khử nước (dehydration) để tạo ra các dẫn xuất thiacyclopent-4 ether chứa nhân dị vòng tetrahydropyridine (**10a-e**), làm tăng tính đa dạng cấu trúc của sản phẩm.

Xác định cấu trúc: Tiến hành phân tích và xác định cấu trúc của tất cả các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối cùng bằng các phương pháp phổ hiện đại, bao gồm phổ Hồng ngoại (IR), Cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$), Khối phổ (HRMS). Tổng hợp đơn tinh thể một số dẫn xuất thiacyclopent ether đại diện và xác định cấu trúc và các yếu tố lập thể bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử.

Bước cuối cùng, khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất tổng hợp được. Các hợp chất mới sau khi xác định cấu trúc sẽ được đưa vào khảo sát các hoạt tính sinh học tiềm năng quan trọng, bao gồm:

Khảo sát hoạt tính gây độc tế bào (cytotoxicity): Tiến hành thử nghiệm hoạt tính *in vitro* bằng phương pháp SRB trên các dòng tế bào ung thư người (ví dụ: tế bào ung thư gan HepG2, ung thư tuyến vú MCF-7, ung thư phổi A549, v.v.).

Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase: Thử nghiệm khả năng ức chế enzyme α -glucosidase – một mục tiêu quan trọng trong điều trị bệnh tiểu đường type 2.

Kết quả thu được từ hai nội dung nghiên cứu trên sẽ làm cơ sở để phân tích mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính, từ đó đánh giá tiềm năng ứng dụng của các dẫn xuất crown-4 ether và thiacyclopent-4 ether chứa dị vòng nitrogen trong phát triển dược chất.

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

Đề tài về “*nghiên cứu tổng hợp, cấu tạo và khảo sát hoạt tính sinh học dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacyclopent-4 ether*” mang lại những đóng góp đáng kể cho lĩnh vực hóa học hợp chất vòng lớn và hóa dược hiện đại.

Ý nghĩa khoa học

Luận án đã đạt được những đóng góp quan trọng về mặt khoa học cơ bản:

Về hóa học tổng hợp, đề tài đã tổng hợp thành công và xác định cấu trúc của một loạt các dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacrown-4 ether mới- hai họ hợp chất có cấu trúc độc đáo, ít được khai thác trong các nghiên cứu trước đây. Việc này không chỉ làm phong phú thêm thư viện các hợp chất hữu cơ chức năng mà còn củng cố tính ứng dụng của phương pháp ngưng tụ Petrenko-Kritschenko trong việc tạo ra các hợp chất vòng lớn phức tạp.

Về hóa dược, nghiên cứu cung cấp dữ liệu khoa học nền tảng, có hệ thống về hoạt tính gây độc tế bào và ức chế enzyme α -glucosidase của lớp hợp chất lai này. Đây là một hướng tiếp cận có giá trị bởi các hệ vòng lớn có chứa dị nguyên tố thường thể hiện khả năng tương tác đặc hiệu với enzym và protein sinh học. Đây là cơ sở để thiết lập mối quan hệ cấu trúc - hoạt tính, định hướng cho việc thiết kế phân tử và tối ưu hóa hoạt tính cho các nghiên cứu tiếp theo.

Ý nghĩa thực tiễn

Về mặt ứng dụng, đề tài có ý nghĩa thiết thực trong định hướng phát triển các hợp chất tiềm năng trong hóa dược. Các dẫn xuất aza-14-crown-4 ether và aza-14-thiacrown-4 ether được khảo sát hoạt tính gây độc tế bào ung thư và khả năng ức chế α -glucosidase, hai hướng nghiên cứu quan trọng trong phát triển thuốc điều trị ung thư và tiểu đường type 2. Cấu trúc kết hợp giữa khung vòng lớn và các dị nguyên tố nitrogen- sulfur mang lại tính linh hoạt không gian và khả năng tạo liên kết đa dạng, có thể dẫn đến cơ chế tác dụng mới hoặc tăng tính chọn lọc đối với mục tiêu sinh học. Điều này đặc biệt quan trọng khi nhiều thuốc hiện hành đang gặp phải vấn đề giảm hiệu lực hoặc kháng thuốc.

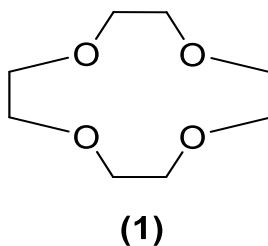
Ngoài ra, bộ dữ liệu tổng hợp - cấu trúc - hoạt tính do luận án đưa ra có thể được sử dụng như nguồn tham khảo cho các nhóm nghiên cứu khác trong nước, hỗ trợ thiết kế hợp chất, dự đoán hoạt tính bằng mô hình tính toán hoặc phát triển vật liệu tạo phức kim loại dựa trên khung azacrown.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Khái quát chung crown ether

Các hợp chất crown ether đại diện cho một nhóm các cấu trúc đại phân tử, đã thu hút được sự chú ý trong các lĩnh vực hoá học, do cấu trúc phân tử độc đáo và các ứng dụng linh hoạt của chúng. Được phát hiện lần đầu bởi Charles Pedersen vào những năm 1960 [55], crown ether là các polyether tuần hoàn được đặc trưng bởi một bộ khung được hình thành bởi các nguyên tử oxygen, có thể liên kết chọn lọc với các cation kim loại kiềm và kiềm thổ thông qua các tương tác cấu tử [29]. Vì vậy trong những năm qua, những nghiên cứu sâu rộng đã được tiến hành để khám phá quá trình tổng hợp cũng như tính chất của cấu trúc khung và tính ứng dụng đa dạng của các hợp chất crown ether trong các lĩnh vực khác nhau, bao gồm hoá học đại phân tử, hoá học xúc tác và khoa học vật liệu [31][56][24][13].

Vào năm 1957, Borrow, Wadden và Stewart đã xử lý oxirane với alkyl aluminium và magnesium để tạo ra dioxane và nhiều hợp chất vòng khác nhau, một trong số đó là sản phẩm tetramer vòng của ethylene oxide (Hình 1.1) [37]. Tiếp đó vào năm 1959, Wilkinson và cộng sự cũng đã tổng hợp thành công một tetramer vòng với việc sử dụng propylene oxide làm tiền chất. Nhưng vào thời điểm đó tiềm năng của các hợp chất vòng không được đánh giá cao nên chúng đã không được quan tâm nhiều đến [79].

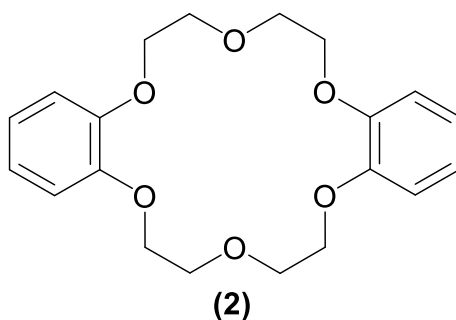


Hình 1.1. Tetramer vòng của ethylene oxide

Hợp chất crown ether đầu tiên được ghi nhận là dibenzo-18-crown-6, do nhà hóa học Charles J. Pedersen phát hiện và đặt tên. Điều đáng chú ý là hợp chất này không phải là sản phẩm mục tiêu trong thí nghiệm ban đầu của ông, nó chỉ xuất

hiện như một lượng rất nhỏ sản phẩm phụ với hiệu suất cực thấp, khoảng 0,4%. Mặc dù vậy, Pedersen nhanh chóng nhận ra những đặc tính vượt trội của cấu trúc vòng lớn này, bao gồm khả năng tạo phức bền chọn lọc với các cation kim loại kiềm và kiềm thổ - một đặc tính hiếm gặp ở các phân tử hữu cơ thời điểm đó.

Sự xuất hiện tình cờ nhưng đầy gợi mở của dibenzo-18-crown-6 đã thúc đẩy Pedersen mở rộng nghiên cứu, hệ thống hoá phương pháp tổng hợp và khám phá mối tương quan giữa kích thước vòng- khả năng bắt giữ ion. Công trình của ông không chỉ dẫn tới việc phát triển một loạt hợp chất crown ether với cấu trúc và tính chất đa dạng mà còn đặt nền móng cho sự ra đời của một lĩnh vực nghiên cứu mới trong hoá học, liên quan đến hóa học phối trí, xúc tác chuyển pha và vận chuyển ion qua màng.



Hình 1.2. Cấu trúc của dibenzo-18-crown-6

Mặc dù crown ether đã được Pedersen vô tình quan sát trước đó, nhưng phải đến năm 1967 lịch sử tổng hợp và nghiên cứu có hệ thống về nhóm hợp chất này mới thực sự bắt đầu. Trong quá trình tiến hành một phản ứng nhằm tạo phức với các cation hoá trị II, Charles J. Pedersen dự kiến liên kết hai nhóm catecholate thông qua cầu hydroxyl. Tuy nhiên, phản ứng lại không diễn ra theo hướng mong đợi. Thay vào đó, ông thu được một sản phẩm phụ có khả năng tạo phức đặc biệt bền với cation potassium. Phát hiện này nhanh chóng khiến ông nhận ra rằng các polyether vòng đại diện cho một lớp tác nhân tạo phức hoàn toàn mới, có khả năng liên kết chọn lọc với các cation kim loại kiềm- một đặc điểm nổi bật so với các hợp chất hữu cơ thông thường [54]. Từ quan sát đó, Pedersen đã đặt tên cho các polyether vòng mới này là crown ether, dựa trên sự tương đồng hình học giữa phối

tử dạng vòng và dạng “vương miện” bao lấy ion kim loại. Tiếp nối thành công bước đầu, ông đã phát triển một quy trình tổng hợp đơn giản nhưng hiệu quả cho các dibenzo-crown ether, từ đó đưa lĩnh vực nghiên cứu này trở thành một nhánh độc lập và đầy tiềm năng của hoá học hiện đại. Crown ether nhanh chóng chứng minh vai trò quan trọng trong hóa học phối trí, xúc tác chuyển pha, tổng hợp hữu cơ và nhiều lĩnh vực liên quan.

Kể từ khi công bố công trình mang tính nền tảng của Pedersen, số lượng hợp chất vòng lớn được tổng hợp đã tăng mạnh. Đến năm 1964, các hợp chất vòng lớn chứa những dị tố như N, S, P và Se đã được thống kê lên tới 221 loại. Con số này tiếp tục mở rộng, với khoảng 2300 hợp chất vòng lớn được mô tả trong cuốn chuyên khảo xuất bản năm 1982, phản ánh tốc độ phát triển nhanh chóng và sự quan tâm sâu rộng của cộng đồng nghiên cứu đối với nhóm hợp chất này [23][27].

Năm 1987, Charles Pedersen, Jean-Marie và Donald Cram Lehn đã công bố các nghiên cứu về các con đường tổng hợp và các đặc tính liên kết của crown ether và cryptand trong một số bài báo và nhận được giải thưởng Nobel. Các công trình của họ đã góp phần phát triển một số lĩnh vực hóa học mới, chẳng hạn như hóa học siêu phân tử hoặc các hóa học phân tử đại dị vòng [5].

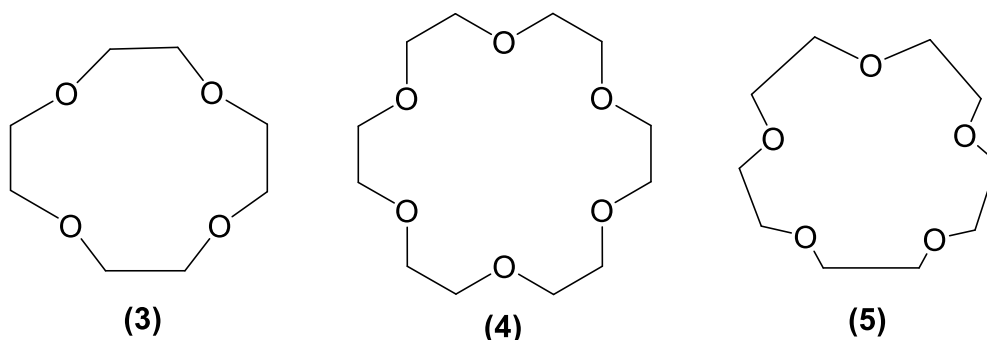
1.2. Phân loại các hợp chất crown ether

Các hợp chất crown thường được mô tả là "các hợp chất vòng lớn với các nguyên tử dị vòng như O, N, S, P hoặc Se trong vai trò là nguyên tử nhường electron trong cấu trúc vòng crown và thể hiện tính chất liên kết với các cation trong phần crown của phân tử". Các polyether vòng lớn mang nguyên tử O trong vai trò là dị nguyên tử nhường electron được gọi là crown ether. Trong khi đó, nếu các nguyên tử N (dưới dạng amine no NH, NR) thay thế một số nguyên tử O của dẫn xuất crown ether được gọi là "azacrown ether", và tương tự, khi các dị tố S thay thế một số nguyên tử O thì dẫn xuất được gọi là "thiacrown ether". Các hợp chất vòng lớn có ba loại nguyên tử O, N và S có thể được gọi là " azathiacrown ether". Cũng tồn tại các hợp chất crown ether với hai vòng liên kết và được lồng với nhau, có hai

đầu vị trí liên kết có thể bao gồm hai nguyên tử N, đã được tổng hợp và đặt tên là "cryptand" bởi Lehn et al. [7]. Đối với một loạt các hợp chất polyether, cách phân loại sau đây dựa trên cấu trúc liên kết của chúng đã được Vogtle [17] đề xuất: "podand" cho polyether chuỗi mở, "coronand" cho polyether tuần hoàn và "cryptand" cho polyether hai vòng hoặc đa vòng kết hợp bởi các nguyên tử đầu mạch. Tên "crown ether" vẫn được giữ nguyên cho các vòng chỉ có nguyên tử O là nguyên tử cho điện tử. Theo phân loại ở trên, các phức hợp của chúng thường được đặt tên bằng cách sử dụng hậu tố "ate", tương ứng là "podate", "coronate" và "cryptate".

1.3. Thuộc tính về cấu trúc của crown ether

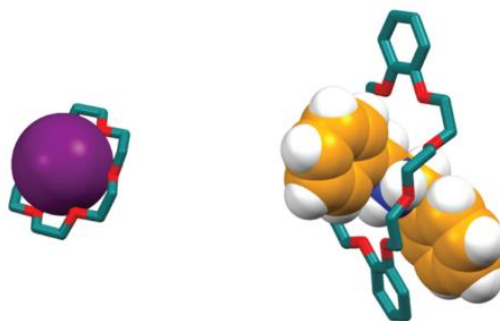
Crown ether là các polyether vòng, thường được mô tả bằng công thức tổng quát $(C_nH_{2n}O)_m$, trong đó n là số nguyên tử trong chuỗi và m là số đơn vị lặp lại tạo thành cấu trúc vòng. Các crown ether thông dụng thường chứa từ 3 đến 8 nguyên tử oxy, tạo nên các khoang vòng linh hoạt và có khả năng bao bọc các ion kim loại thông qua tương tác phối trí.



Hình 1.3. Các cấu trúc crown ether cơ bản

Những dị vòng polyether này được biết đến với khả năng liên kết chọn lọc với các cation nhất định, đặc biệt là ion kim loại kiềm hoặc các cation NH_4^+ ; NR_3H^+ [52][63][80]. Quá trình liên kết chọn lọc này là một ví dụ điển hình của quá trình nhận dạng phân tử/nguyên tử, tạo nền tảng cơ bản cho hoá học phối trí. Trong hệ này, khung crown ether đóng vai trò "vật chủ", có thể bao bọc và ổn định các phân tử hoặc ion "khách" trong vòng crown của chúng. Sự hình thành liên kết phối trí

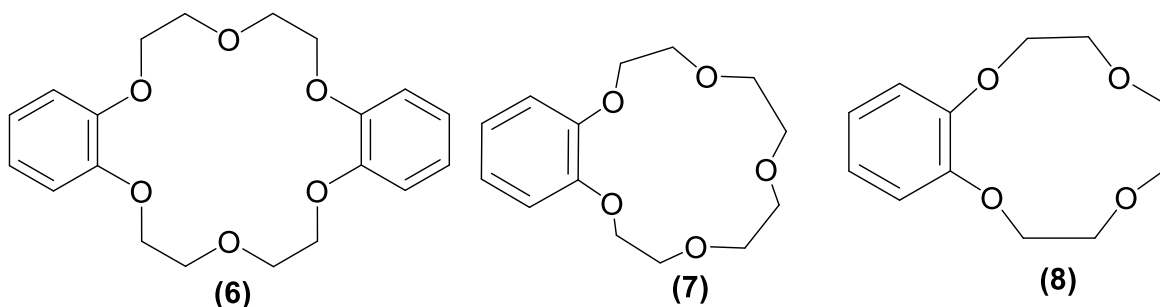
giữa các nguyên tử oxygen của crown ether với cation “khách” là do tương tác thuận lợi về mặt năng lượng, hình thành phức chất bền với ái lực liên kết đặc trưng. Những đặc tính này không chỉ củng cố vai trò của crown ether trong hoá học cơ bản, mà còn mở rộng tiềm năng ứng dụng của chúng trong phân lập, nhận dạng cation, trong hóa học xúc tác và nhiều lĩnh vực liên quan khác [45][11][77].



Hình 1.4. Minh họa ứng dụng của crown ether trong hóa học vật chủ - khách

Trong các nghiên cứu phát triển crown ether, việc tích hợp các dị vòng thơm vào bộ khung polyether đã trở thành một hướng tiếp cận đầy tiềm năng và thu hút sự quan tâm đáng kể của cộng đồng khoa học [83]. Mặc dù nhiều loại nhân thơm đã được gắn vào cấu trúc crown ether, vòng benzene vẫn là đơn vị được sử dụng phổ biến nhất, tạo nên các hệ benzocrown và dibenzocrown- hai họ hợp chất tiêu biểu nhờ tính ổn định hình học và khả năng điều chỉnh kích thước vòng crown một cách linh hoạt [50].

Bên cạnh xu hướng gắn các nhân thơm vào cấu trúc polyether, nhiều nỗ lực nghiên cứu gần đây cũng tập trung vào việc thay thế các nguyên tử oxygen trong vòng bằng nitrogen hoặc sulfur, tạo nên các hệ azacrown, thiocrown. Sự thay đổi này mang lại những biến đổi đáng kể về đặc tính điện tử, cấu trúc và khả năng phối trí của phân tử, đồng thời làm tăng tính đa dạng chức năng của khung vòng lớn. Các nguyên tử dị tố như nitrogen hoạt động như các trung tâm Lewis base giàu electron, có khả năng hình thành các tương tác hydro định hướng và tham gia phối trí với các cation, trong khi sulfur góp phần điều chỉnh phân bố mật độ electron và tăng cường tương tác kỵ nước hoặc tương tác mềm với các ion kim loại nhóm nặng [69][28][70].



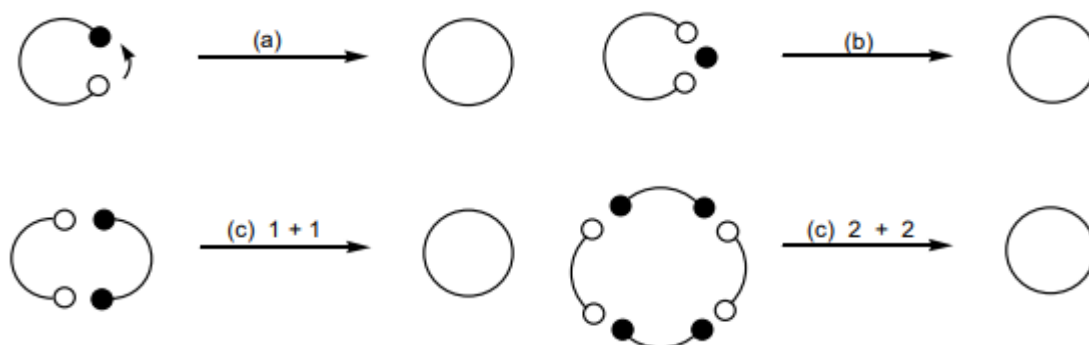
Hình 1.5. Cấu trúc crown ether gắn với vòng benzene

Chính cấu trúc vòng lớn đặc thù kết hợp với các nguyên tử dị tố phân bố đều trong khung đã giúp crown ether thể hiện vai trò nổi bật trong nhiều lĩnh vực khoa học khác nhau. Tính chọn lọc cao đối với cation, khả năng tạo phức bền và sự điều chỉnh dễ dàng về mặt cấu trúc đã mở ra những cơ hội ứng dụng rộng rãi, từ hóa học phối trí, nhận dạng ion, xúc tác cho đến các hướng tiếp cận mới trong nghiên cứu vật liệu và lĩnh vực sinh học [68][78][36].

1.4. Các phương pháp tổng hợp crown ether cơ bản

Sự tổng hợp crown ether thường được triển khai thông qua quá trình ghép nối các phân đoạn mạch hở, trong đó bước quyết định là đóng vòng để tạo thành cấu trúc polyether kích thước mong muốn. Vòng crown thu được có thể hình thành từ các đơn vị nhỏ được lắp ráp tuần tự hoặc trực tiếp từ các tiền chất phù hợp về mặt không gian và chức năng [65]. Có ba cách phổ biến để tổng hợp các crown ether:

- (a) Chu trình đơn giản.
- (b) Chu trình kết hợp với một phân tử khác, được gọi là quá trình đóng vòng.
- (c) Ngưng tụ hai hoặc bốn đơn vị giống hoặc khác nhau.



Sơ đồ 1.1. Các phương pháp phổ biến tổng hợp crown ether

Trong quá trình tổng hợp, phản ứng đóng vòng mong muốn rất dễ trở thành phản ứng ngưng tụ thông thường và không thể đóng vòng crown ether. Quá trình đóng vòng xảy ra khi đầu và cuối chuỗi của chất tham gia phản ứng với nhau theo kiểu nội phân tử hay một quá trình ngưng tụ đa tác nhân bao gồm các đầu cuối phản ứng với một phân tử khác như là một phản ứng liên phân tử. Phản ứng ảnh hưởng bởi bốn yếu tố chính:

Độ dài chuỗi

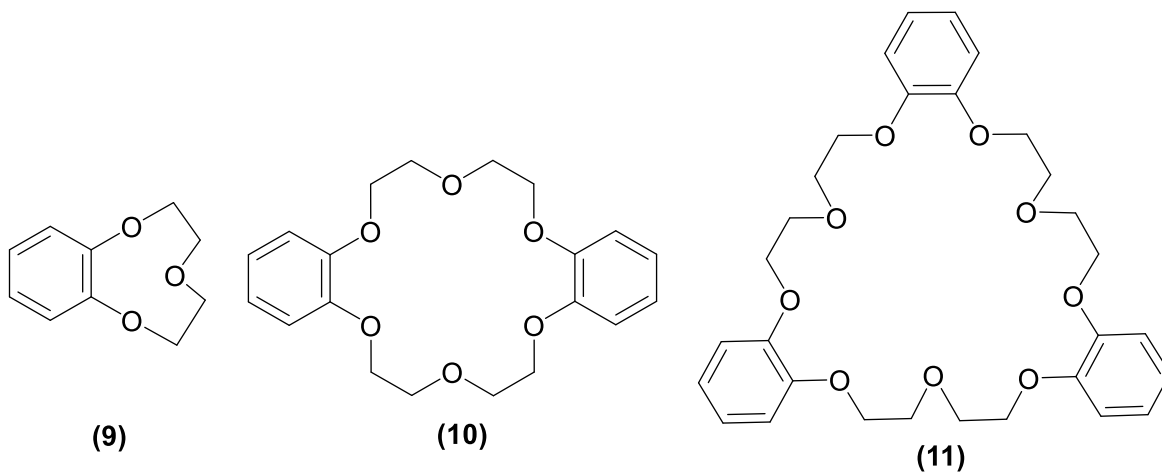
Mức độ dễ dàng hình thành vòng phụ thuộc vào độ dài chuỗi. Trong quá trình đóng vòng, sự tương tác của các nguyên tử và sự thay đổi entropy sau đó dẫn đến các mức độ biến dạng vòng khác nhau. Điều này đặc biệt ảnh hưởng đến hiệu suất. Mức độ biến dạng vòng có thể được đánh giá gián tiếp thông qua nhiệt đốt cháy chuẩn. Giá trị này đạt mức cao nhất đối với các vòng nhỏ ($n = 3, 4$) do tồn tại biến dạng góc lớn, trong khi biến dạng góc đạt mức tối thiểu ở vòng sáu cạnh. Đối với các vòng có kích thước trung bình, mức độ biến dạng vòng tăng lên do sự kết hợp của biến dạng góc và tương tác không gian bất lợi. Ngược lại, ở các vòng có kích thước lớn ($n > 14$), tính linh động của chuỗi cho phép giải phóng đáng kể các biến dạng hình học, khiến năng lượng biến dạng gần như không đáng kể.

Bản chất của các nguyên tử

Sự có mặt của O, N hoặc S trong chuỗi tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành vòng crown ether. Việc thay thế một nhóm methylene bằng các nguyên tử khác ít cộng kênh hơn dẫn đến giảm tương tác của hiệu ứng không gian trong vòng. Điều này đặc biệt đúng trong quá trình tổng hợp các hệ thống vòng nhỏ và trung bình. Tuy nhiên, trong các vòng lớn hơn, ảnh hưởng của các dị tử không rõ rệt vì ngay cả khi không có chúng, các tương tác trong vòng cũng yếu hoặc không tồn tại.

Các chất tham gia

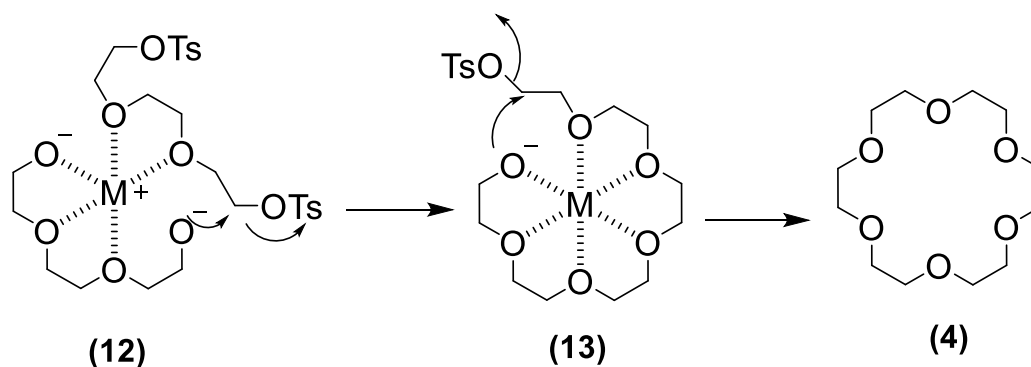
Việc đóng vòng crown ether mong muốn từ một, hai thành phần hoặc nhiều hơn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Ví dụ, trong quá trình tổng hợp dibenzo-18-crown-6, catechol và dichlorodiethyl ether có thể phản ứng theo kiểu một, hai hoặc ba thành phần để tạo thành monomer **(9)**, dimer **(10)** hoặc trimer **(11)** tương ứng. Bằng cách thay đổi các điều kiện phản ứng, chẳng hạn như loại nucleophile, base, nhóm thế, dung môi và nồng độ, quá trình tổng hợp có thể cho ra các crown ether có kích thước khác nhau.



Hình 1.6. Các mono, di, trimer crown ether

Phản ứng gắn kết hai đầu của chuỗi podand để tạo thành hợp chất crown ether phụ thuộc rất nhiều vào khoảng cách của hai đầu chuỗi, tức là hai đầu chuỗi càng gần nhau thì khả năng xảy ra phản ứng nội phân tử càng lớn. Điều này liên quan đến việc sử dụng một cation hoạt động, trong vai trò một phối tử tạm thời hoặc lâu dài, khi đó sẽ cho phép các dị tố của mạch tự tập hợp xung quanh ion dương, có

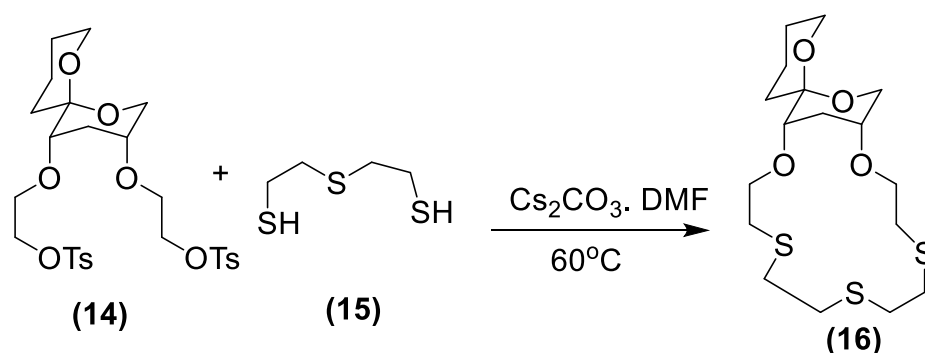
thể theo hình dạng tròn hoặc hình dạng bán nguyệt, khi đó, hai đầu podand sẽ có phản ứng kết hợp do đã được lại gần nhau hơn. Một ví dụ được trình bày tại sơ đồ 1.2 [22].



Sơ đồ 1.2. Cơ chế phản ứng tổng hợp hợp chất (4).

Phương pháp sử dụng nhóm tosyl

Crown ether (16) được tổng hợp từ ditosylate (14) và thiol (15) bằng cách sử dụng phương pháp được báo cáo bởi Kellogg và cộng sự [17]. Trong đó, ditosylate (14) và 2-mercaptoethyl sulfur (15) được thêm vào đồng thời từ các phễu nhỏ giọt riêng biệt với dung môi DMF với xúc tác Cs₂CO₃ trong 2-3 giờ ở 60°C (Sơ đồ 1.3). Sau đó phản ứng được tiến hành trong 18 giờ. Quá trình xử lý và tinh chế tiếp theo bằng sắc ký nhanh thu được thiacycrown ether (16) với hiệu suất 86%.



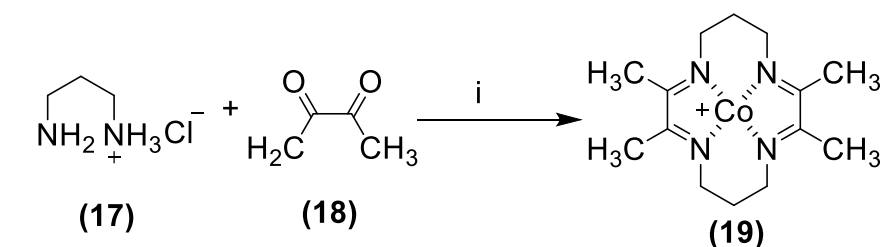
Sơ đồ 1.3 Tổng hợp crown ether (16).

Phương pháp tổng hợp theo khung liên kết có sử dụng ion kim loại

Quá trình tổng hợp theo định hướng có sẵn được Braun và Tcheriac sử dụng lần đầu tiên vào năm 1907 khi tổng hợp các dẫn xuất kim loại của phthalocyanine từ

phản ứng của pyrrole và o-diaminobenzene hoặc o-cyano benzamide hoặc các hợp chất liên quan của chúng với kim loại. Năm 1928, một sản phẩm phụ đã được phân lập trong quá trình tổng hợp phthalimide và được chứng minh là phức chứa iron của phthalocyanine. Thuật ngữ 'hiệu ứng khung' không được áp dụng cho quá trình tổng hợp các vòng lớn cho đến những năm 1960 khi Busch và Hurley nhận ra vai trò kết nối và cố định khung hình thành liên kết của iron ion. Khi đó, Busch cho rằng phức của ion kim loại có thể giúp cho phản ứng xảy ra theo hướng mong muốn. Năm 1960, Curtis đã sử dụng Ni(II) và Cu(II) để thúc đẩy quá trình ngưng tụ cyclondiamine với acetone để tạo ra bisamine. Acetone được thêm vào phức diamine để tạo thành phức tetraazadiene. Trong nhiều trường hợp, việc sử dụng khung có phức kim loại là cần thiết để xảy ra phản ứng đóng vòng [14].

Các ví dụ về các cách tạo vòng lớn không cần khung có sẵn cũng đã được biết đến. Jackels đã báo cáo rằng phản ứng của 1,3-diaminopropane monohydrochloride **(17)** và biacetyl **(18)** để tạo thành **(19)** chỉ có thể xảy ra khi có mặt của cobalt acetate tetrahydrate (Sơ đồ 1.4). Việc sử dụng các ion kim loại trong các phản ứng cũng dẫn đến sự gia tăng hiệu suất của sản phẩm crown ether.



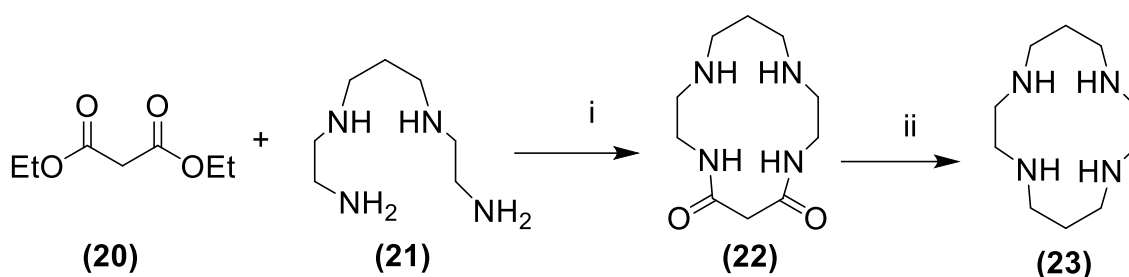
i. CH₃OH, KOH, 2°C, Co(OAc)₂·4H₂O, 25°C, 12h, 30%

Sơ đồ 1.4. Tổng hợp hợp chất crown ether **(19)**.

Phương pháp sử dụng amide

Hợp chất vòng mở với nhóm chức amide là chất trung gian thường được sử dụng trong quá trình tổng hợp các crown ether khác nhau. Phản ứng đóng vòng có thể được thực hiện bằng cách thêm dị tố N vào diester hoặc diacid chloride, hoặc sử dụng phản ứng cộng Michael cho một ester không bão hòa. Việc bổ sung N vào

diester đã dẫn đến sự tổng hợp nhiều bislactam vòng. Quá trình đóng vòng thường sử dụng phương pháp Tabushi, không yêu cầu về độ pha loãng trong nhiều trường hợp. Một ví dụ về điều này là phản ứng giữa 1,3-bis(2'-aminoethylpropan) **(20)** và diethyl malonate **(21)** thu được bisamide **(22)**. Khử các nhóm amide bằng cách sử dụng borane/tetrahydrofuran thu được cyclam **(23)** (Sơ đồ 1.5). Lithium aluminum hydride cũng đã được sử dụng để khử amide [67].



i. EtOH. 72h

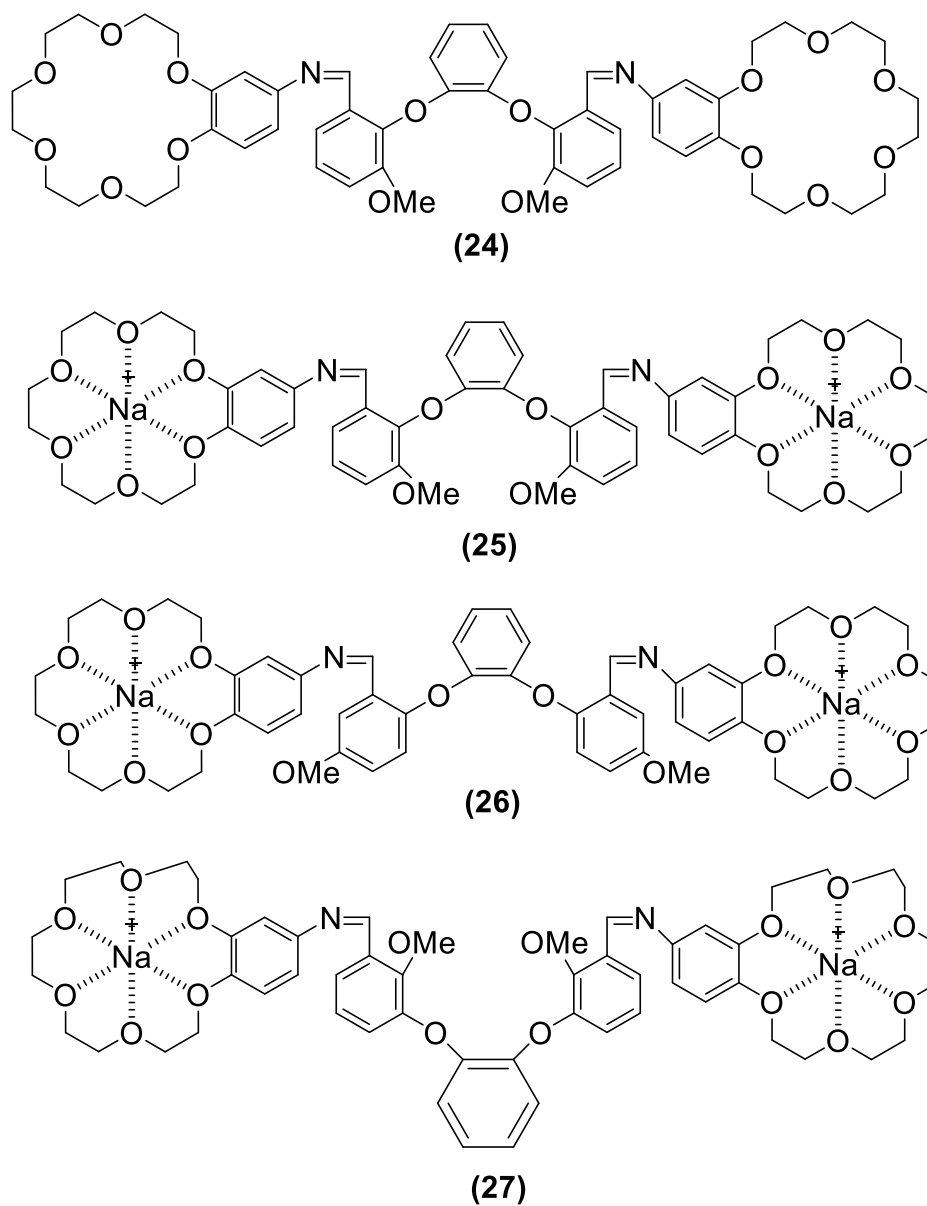
ii. B₂H₆/THF, 24h, HCl, KOH/CH₃OH, 80%

Sơ đồ 1.5. Tổng hợp azacrown ether **(23)** sử dụng amide.

1.5. Một số ứng dụng của crown ether

1.5.1. Hoạt tính kháng khuẩn

Các dẫn xuất crown ether chứa bis-benzo-15-crown-5 và các phức sodium ion tương ứng đã được nghiên cứu và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn bằng phương pháp khuếch tán trên nhiều chủng vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Kết quả cho thấy chúng thể hiện khả năng ức chế tốt đối với các chủng Gram dương gồm *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus* và *Brucella abortus*, cũng như các chủng Gram âm gồm *Shigella dysenteriae* type 2, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* H và *Pseudomonas putida*. Các dẫn xuất crown ether này với các nhóm thế methoxy có nồng độ 103μM đã thể hiện hoạt tính tối đa đối với các chủng vi khuẩn trên. Điều thú vị là, các chelate (**25**, **26** và **27**) tạo phức với Na⁺ được phát hiện là có khả năng chống lại các chủng vi khuẩn mạnh hơn so với các hợp chất bis-benzo-15-crown-5 (**24**) [30].

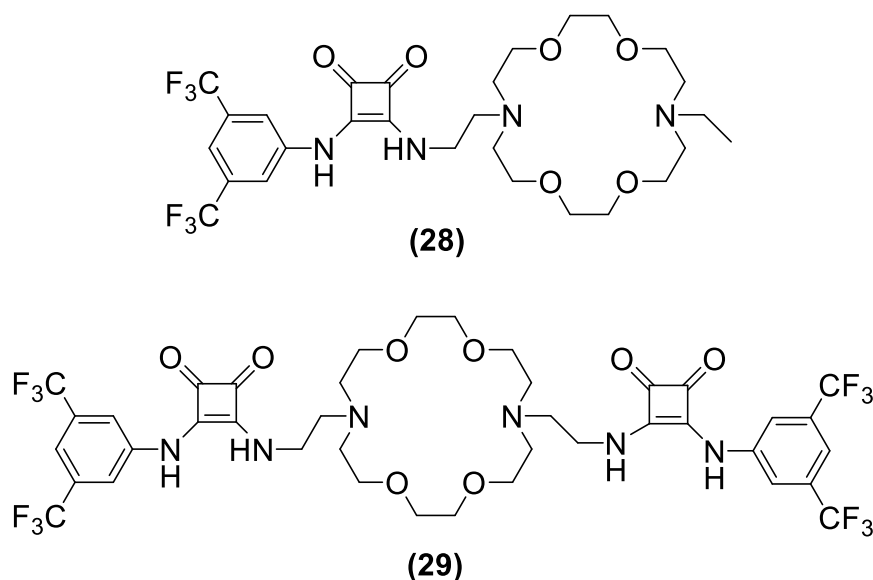


Hình 1.7. Các dẫn xuất crown ether chứa bis-benzo-15-crown-5.

1.5.2. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Khả năng gây độc tế bào của hợp chất azacrown ether được đo thông qua xét nghiệm ở nồng độ 50 μM với ba dòng tế bào ung thư, ung thư biểu mô phổi ở người (A549), ung thư vú ở người (MCF-7) và ung thư gan ở người (HepG2). Nồng độ ức chế (IC_{50}) trong sự phát triển của tế bào được so sánh với doxorubicin với các đối tượng thử nghiệm là các hợp chất (28) và (29) (Hình 1.8). Hơn nữa, các hợp chất

tăng cường khả năng gây độc tế bào trong các tế bào HeLa với sự có mặt của các chloride ion hoặc sodium ion di chuyển qua màng tế bào và thúc đẩy quá trình mất cân bằng điện thế, qua đó kích hoạt các sự kiện dẫn đến rối loạn chu trình tế bào [18].



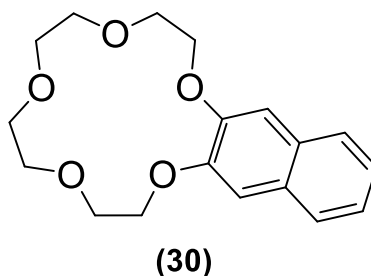
Hình 1.8. Hai aza-crown ether N,N'-bis (dithiocarbamate)-1,10-diaza-18-crown-6 **(28)** và **(29)**.

Một nghiên cứu khác đã ghi nhận hoạt tính chống tăng sinh *in vitro* của các dẫn xuất acyl ether trên các dòng tế bào ung thư biểu mô ở người, bao gồm HBL-100, HeLa, SW1573 và WiDr, với cisplatin và etoposide được sử dụng làm chất đối chứng dương. Các dẫn xuất này cho thấy mức độ hoạt động tương đương trên dòng tế bào WiDr. Bên cạnh đó, hai azacrown ether N,N'-bis(dithiocarbamate)-1,10-diaza-18-crown-6 (L2-) **(28)**, **(29)**, cũng đã được khảo sát về tiềm năng chống ung thư đối với các dòng tế bào ung thư cổ tử cung ở người HeLa-229, ung thư buồng trứng A2780 và biến thể A2780 kháng cisplatin (cis-A2780). Phân tích đã gợi mở một hướng tiếp cận mới trong thiết kế thuốc dựa trên các phức chất kim loại. Cụ thể, các phối tử azacrown ether khi được phối trí với platinum ion cho thấy khả năng cải thiện đáng kể ái lực đối với đích tác dụng, qua đó nâng cao hoạt tính chống ung thư so với các phức chất thông thường. Đáng chú ý, việc bổ sung các cation kim loại kiềm như Na^+ hoặc K^+ vào hệ phức còn tiếp tục gia tăng hiệu lực sinh học

của chúng, thể hiện hoạt tính vượt trội so với cisplatin- một thuốc chuẩn hiện đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư [8].

1.5.3. Tác dụng vận chuyển thuốc

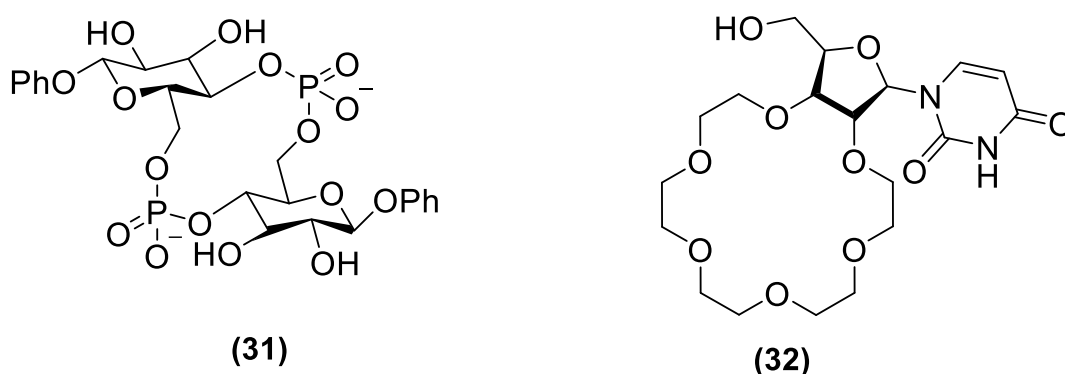
Nhiều tiến bộ trong lĩnh vực hóa học đã góp phần đáng kể vào việc cải thiện hiệu quả của quá trình vận chuyển thuốc. Chẳng hạn, vào năm 2005, Song và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu đặc tính nhiệt động của các phức chất tạo thành giữa naphtho-15-crown-5 (**30**) và bốn ion kim loại kiềm thổ thông qua phép đo chuẩn độ đẳng nhiệt. Nhóm nghiên cứu đã xác định các tham số nhiệt động chủ chốt, bao gồm độ bền phức, ảnh hưởng của dung môi và đóng góp entropy đối với quá trình tạo phức. Kết quả cho thấy phức chất giữa naphtho-15-crown-5 và Ca^{2+} có độ ổn định vượt trội, chủ yếu nhờ tương tác tĩnh điện mạnh và sự tương thích về kích thước giữa phân tử chủ và ion khách. Những phát hiện này không chỉ làm rõ cơ chế tạo phức mà còn nhấn mạnh tiềm năng ứng dụng của các crown ether trong thiết kế hệ vận chuyển thuốc có độ chọn lọc và hiệu quả cao hơn [66].



Hình 1.9. Cấu trúc naphtho-15-crown-5 (**30**).

Trong thập kỷ qua, việc tổng hợp ra các crown ether mới đã dẫn đến nhiều tiến bộ trong việc sử dụng các hợp chất này trong các ngành khoa học khác nhau. Một ví dụ tiêu biểu khác được công bố vào năm 2006 bởi Fabio và cộng sự, trong đó nhóm nghiên cứu đã tổng hợp thành công vòng phosphodiester liên kết với disaccharide (**31**). Các hợp chất này thể hiện những đặc tính hóa lý đặc biệt quan trọng đối với vận chuyển thuốc, bao gồm độ bền hóa học cao trong một dải pH rộng và khả năng mang điện tích âm, cho phép chúng tương tác thuận lợi với các cation kim loại. Trong các nghiên cứu tiếp nối, nhóm tác giả tiếp tục mở rộng thư viện cấu

trúc bằng cách tổng hợp thêm nhiều dẫn xuất mới và khảo sát sâu các đặc tính của chúng. Đáng chú ý, họ đã tổng hợp thành công các crown ether được gắn kèm với phân tử sinh hóa và bán sinh hóa, bao gồm cả dẫn xuất uridine liên kết với crown ether **(32)**. Sự kết hợp giữa khung nucleoside và vòng crown không chỉ duy trì các đặc tính sinh học vốn có của uridine mà còn bổ sung khả năng tạo phức chọn lọc với các ion kim loại, từ đó tăng tiềm năng ứng dụng trong vận chuyển thuốc [19].



Hình 1.10. Hợp chất crown ether mới **(31)** và **(32)** đóng vai trò vận chuyển thuốc.

Năm 2013, Liu và cộng sự đã phát triển một hệ hydrogel poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM) được tích hợp các đơn vị crown ether, xuất phát từ nhận định rằng hydrogel là một vật liệu mang đầy tiềm năng trong ứng dụng vận chuyển thuốc. Việc kết hợp crown ether vào mạng lưới polymer không chỉ tận dụng được tính chất chọn lọc ion vốn có của chúng mà còn khai thác độ nhạy của crown ether đối với sự thay đổi nhiệt độ và bản chất ion của môi trường- hai yếu tố quan trọng trong việc kiểm soát quá trình giải phóng thuốc.

Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng sự hiện diện của các đơn vị crown ether trong hydrogel tạo nên những tương tác ion đặc trưng giữa polymer và các cation, từ đó ảnh hưởng đáng kể đến khả năng trương nở và đáp ứng kích thích của hệ vật liệu. Mặc dù sự gia tăng nhiệt độ làm suy giảm phần nào độ nhạy ion của crown ether, cơ chế tương tác này vẫn đủ mạnh để điều chỉnh tính chất vật lý của hydrogel một cách hiệu quả. Nhìn chung, việc tích hợp crown ether vào hệ PNIPAM đã chứng minh rằng các hydrogel loại này là những dẫn xuất đầy triển vọng, có khả năng mang lại sự kiểm soát cao hơn trong phân phối thuốc và các ứng dụng y sinh tiên tiến [43].

Một hướng tiếp cận độc đáo được Liu và cộng sự giới thiệu vào năm 2015 liên quan đến việc mô phỏng các kênh nano nhạy cảm với ion bằng cách sử dụng các crown ether nhằm phục vụ cho y học lâm sàng, cảm biến sinh học và phân phối thuốc. Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã thiết kế thành công các mô hình kênh nano ion dựa trên 4'-aminobenzo-15-crown-5 và 4'-aminobenzo-18-crown-6, qua đó tái tạo cơ chế đóng- mở và dẫn truyền ion tương tự các cổng ion sinh học tự nhiên. Các mô hình này thể hiện khả năng dẫn chọn lọc đối với ion Na^+ và K^+ , làm sáng tỏ thêm tiềm năng của crown ether trong việc xây dựng các hệ thống mô phỏng sinh học và phát triển các vật liệu chức năng thế hệ mới [41].

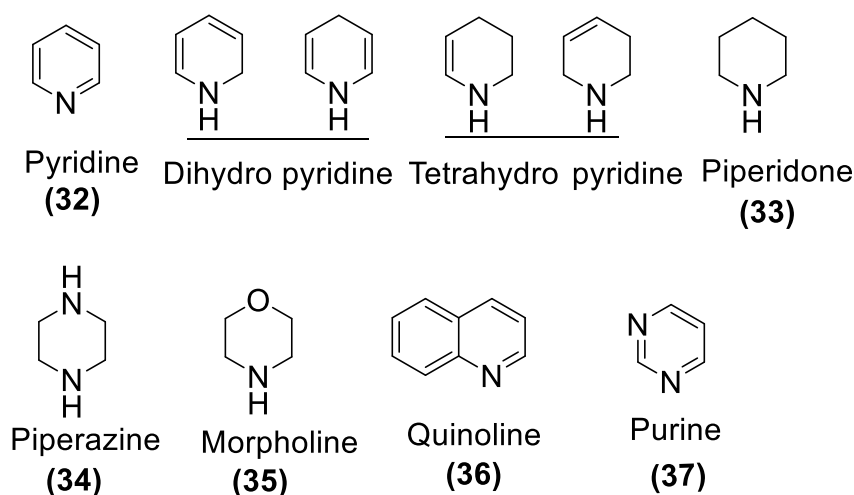
1.6. Khái quát về dị vòng

Các hợp chất dị vòng là những hợp chất có cấu trúc vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử carbon của vòng được thay thế bởi các nguyên tử khác, gọi là dị tố. Trong thực tế, dị tố phổ biến nhất là N, tiếp theo là O và S. Tuy nhiên, nhiều nguyên tử khác có thể hình thành các liên kết cộng hóa trị ổn định tạo nên cấu trúc vòng có tầm quan trọng đáng kể trong hóa học dị vòng hiện đại. Đáng chú ý là phosphorus, asenic, antimony, silicon, selenium, tellurium, boron và germanium. Trong một số ít trường hợp, thậm chí các dị tố là kim loại, chẳng hạn như Sn và Pb có thể được kết hợp trong các hệ thống vòng. Trong một báo cáo năm 1983, Liên minh Quốc tế về Hóa học cơ bản và Hóa học ứng dụng (IUPAC) đã công nhận 15 nguyên tố từ nhóm II đến nhóm IV trong bảng tuần hoàn hóa học có khả năng hình thành cấu trúc vòng với các nguyên tử carbon [58].

Hợp chất pyridine là một ví dụ kinh điển và tiêu biểu về dị vòng đơn giản nhưng có ý nghĩa đặc biệt trong hóa học hữu cơ. Trong cấu trúc này, một nguyên tử carbon của vòng benzene được thay thế bằng nguyên tử nitrogen, song sự thay thế này không làm phá vỡ tính thơm, độ bất bão hòa hay phân bố electron đặc trưng của hệ benzene. Nhờ đó, pyridine vẫn duy trì được độ ổn định cao của hệ π liên hợp, đồng thời mang thêm các đặc tính hóa học đặc thù của nguyên tử nitrogen. Tương tự, việc thay thế một nguyên tử carbon trong vòng cyclohexane bằng nitrogen tạo ra

piperidine- một dị vòng no thường gặp trong cấu trúc của nhiều dược chất. Nitrogen trong piperidine cũng góp phần điều chỉnh tính base và hoạt tính tương tác của phân tử.

Giữa hai trạng thái giới hạn này- một bên là dị vòng thơm (pyridine), một bên là dị vòng no (piperidine)- tồn tại một loạt các cấu trúc trung gian có một hoặc hai liên kết đôi trong vòng. Những hệ dị vòng bán bão hòa này, như dihydropyridine hay tetrahydropyridine, thể hiện tính chất trung gian giữa hai dạng cấu trúc trên, đồng thời có hoạt tính sinh học đa dạng. Chính sự phong phú về mức độ bão hòa và sự hiện diện của nitrogen đã tạo nên một họ hợp chất dị vòng có vai trò quan trọng trong hóa dược, thiết kế phân tử và tổng hợp hữu cơ [72].

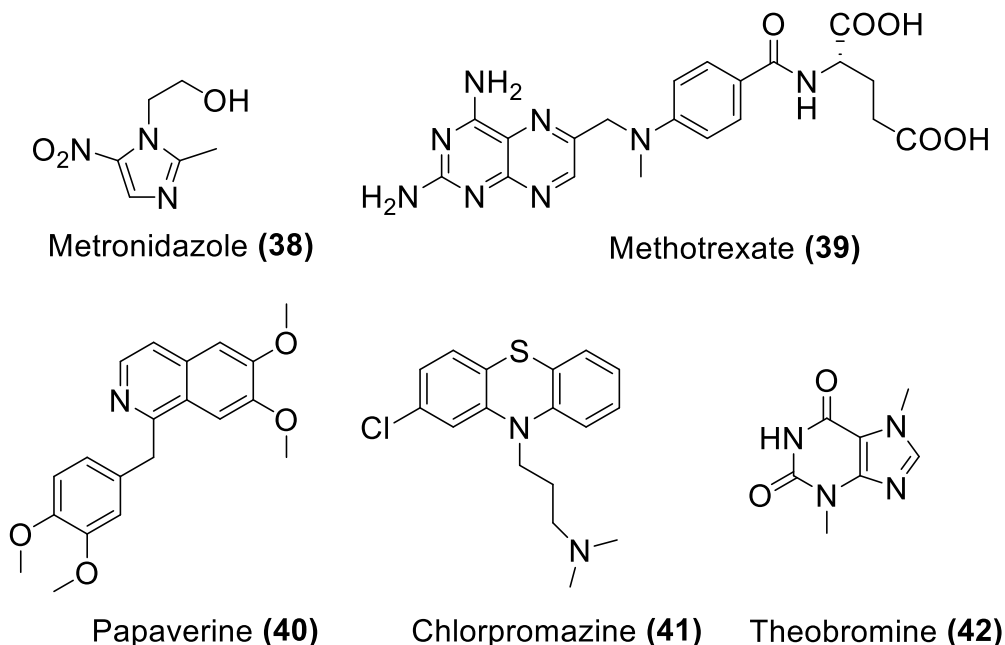


Hình 1.11. Một số dị vòng đơn giản

Các vòng có thể có nhiều hơn một dị nguyên tử, có thể giống nhau hoặc khác nhau giống như hợp chất (34,35). Để mở rộng lĩnh vực này, các vòng khác có thể được hợp nhất vào một dị vòng gốc. Điều này làm phát sinh nhiều hệ thống vòng mới, ví dụ như hợp chất (36,37).

Bằng cách sắp xếp liên kết như vậy, 133,326 hệ thống vòng dị vòng khác nhau đã được báo cáo vào năm 1984. Nhưng đó không phải là tất cả, hydrogen trên các vòng này có thể được thay thế bằng vô số nhóm thế, bao gồm tất cả các nhóm

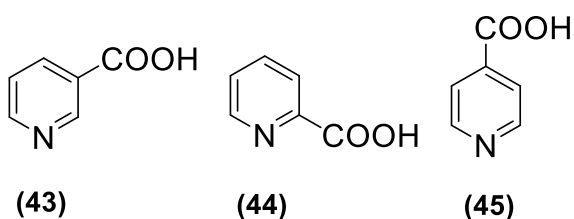
chức phổ biến đối với các hợp chất béo và thơm. Kết quả là hàng triệu hợp chất dị vòng đã được biết đến, với nhiều hợp chất khác được tổng hợp mỗi ngày [6].



Hình 1.12. Các hợp chất dị vòng trong tự nhiên

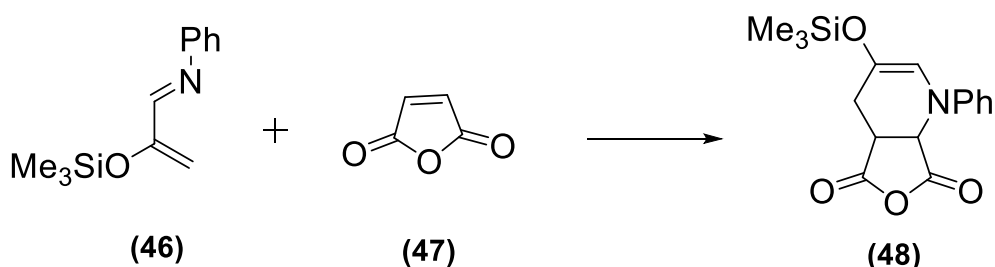
Các hợp chất dị vòng không chỉ là kết quả của một số nỗ lực nghiên cứu tổng hợp mà các nhà khoa học cũng đã tìm thấy các vòng dị vòng trong vitamines, coenzyme, porphyrin (như huyết sắc tố), DNA, RNA,... Giới thực vật có rất nhiều hợp chất chứa nitrogen, hầu hết là các hợp chất hoặc dẫn xuất dị vòng. Bởi vì chúng có tính base yếu và tạo thành muối với các acid vô cơ, các hợp chất từ thực vật từ lâu đã được biết đến với tên gọi alkaloid, có nghĩa là “giống như chất kiềm”. Thuật ngữ này đã được mở rộng để bao gồm cả những hợp chất có nguồn gốc động vật, đặc biệt là những hợp chất từ môi trường biển. Đặc tính cơ bản của alkaloid khiến chúng dễ dàng được chiết xuất bằng acid và sau đó quay lại bằng base và chúng là một trong những hợp chất hữu cơ đầu tiên được phân lập và nghiên cứu. Người ta đã tuyên bố rằng hơn 8000 alkaloid đã được biết đến và hơn 100 alkaloid được phát hiện hàng năm trong nghiên cứu hiện tại, nhiều trong số đó có đặc trưng về mặt cấu trúc. Chúng xuất hiện trong tất cả các bộ phận của thực vật, thường là họ của các hợp chất liên quan [7].

Sản lượng nhỏ các dị vòng chứa nitrogen và sulfur cũng có thể được tìm thấy trong các loại dầu mỏ khác nhau. Trong nhiều năm, than đá là nguồn chính của các dị vòng có khung pyridine, chúng thu được bằng cách nhiệt phân trong điều kiện không có oxygen. Một phát hiện hấp dẫn mới về các dị vòng trong tự nhiên đó là các pyridine carboxylic acid đã được phát hiện trong một thiên thạch rơi xuống Canada (gần hồ Tagish) [57]. Nicotinic acid và hai đồng phân của nó được phân lập cùng với 12 dẫn xuất methyl hóa trong thời điểm đó.



Hình 1.13. Một số dị vòng có nhóm chức acid

Phản ứng Diels-Alder là một trong những phản ứng quan trọng nhất để tổng hợp các hợp chất vòng và nó cũng dễ dàng tạo thành các sản phẩm dị vòng. Ở dạng đơn giản nhất, nó bao gồm phản ứng của diene với alkene hoặc alkyne, thường phản ứng được bắt đầu với nhóm hút electron. Alkene tương tác với các nguyên tử carbon 1,4- sp^2 của diene, những thay đổi về liên kết được thể hiện trong Sơ đồ 1.6. Thông thường, nhóm hút điện tử trên alkene là dẫn xuất carbonyl, nhưng cũng có thể sử dụng cyano, nitro, sulfonyl,... Alken và alkyne được kích thích được gọi là dienophile. Dễ dàng nhận thấy rằng có nhiều cách để tổng hợp các dị vòng bằng cách thay thế carbon với một hoặc nhiều dị tố trong cả hai chất tham gia.



Sơ đồ 1.6. Tổng hợp dị vòng đơn giản bằng phản ứng Diels-Alder

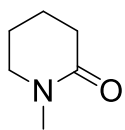
Phần lớn được phẩm hiện đại đều chứa khung dị vòng. Nhiều dẫn xuất pyridine được sử dụng làm chất ức chế bơm proton, trong khi các thuốc như Dimebon mang đồng thời vòng pyridine và indole, cho thấy giá trị của các dị vòng ở nhiều hướng tác dụng khác nhau chứ không ưu tiên một cấu trúc cụ thể. Điều này không có nghĩa là cấu trúc pyridine quan trọng đối với việc điều trị bệnh Alzheimer hơn là cấu trúc indole. Dược phẩm dị vòng tổng hợp đầu tiên là antipyrine- một dẫn xuất pyrazole có tác dụng giảm đau và hạ sốt tương tự aspirin. Ludwig Knorr đã ứng dụng phát hiện về phenylhydrazine của Emil Fischer để tổng hợp antipyrine và được cấp bằng sáng chế vào năm 1883 [16]. Gần đây hơn, antipyrine thường được dùng phối hợp với benzocaine để giảm đau và giảm viêm trong viêm tai giữa.

1.7. Một số nghiên cứu về một số hợp chất dị vòng đặc trưng

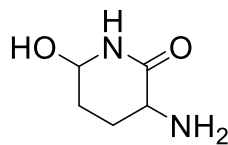
1.7.1. Piperidone

Piperidone là một nhóm các hợp chất hóa học có khung tương tự với piperidine, có trong alkaloid tự nhiên và được dùng để làm thuốc. Piperidone được biết là thể hiện các hoạt tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống ung thư, gây độc cho tế bào, giảm đau, chống ung thư, chống HIV,... Piperidone được ghi nhận là một khung dị vòng quan trọng với phổ hoạt tính sinh học rộng, bao gồm kháng khuẩn, chống oxy hóa, gây độc tế bào, chống ung thư, giảm đau và cả hoạt tính kháng HIV.

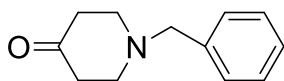
Trong những năm gần đây, nhiều dẫn xuất piperidone đã được phát triển dựa trên chiến lược mô phỏng cấu trúc của các alkaloid và steroid tự nhiên- những phân tử vốn được biết đến với hoạt tính sinh học mạnh và đa dạng. Việc tạo ra các dẫn xuất tương tự này cho phép mở rộng không gian cấu trúc, đồng thời cung cấp cơ sở để khảo sát mối quan hệ cấu trúc- hoạt tính và đánh giá so sánh hiệu quả sinh học của chúng với các hợp chất tự nhiên tương ứng. Những kết quả thu được không chỉ làm nổi bật vai trò của khung piperidone trong việc ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học, mà còn tạo tiền đề quan trọng cho việc thiết kế và tối ưu hóa các phân tử tiềm năng trong phát triển dược chất mới [40][42][26].



1-methylpiperidine-2-one (**49**)



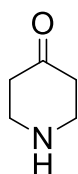
3-amino-6-hydroxy-2-piperidone (**50**)



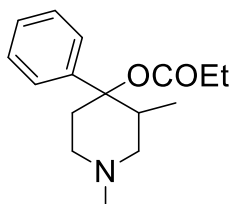
1-benzyl-4-piperidone (**51**)

Hình 1.14. Ví dụ về piperidone

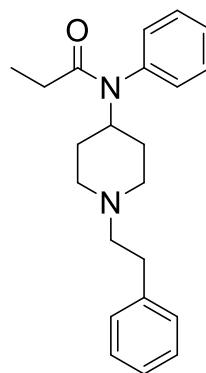
Các dẫn xuất piperidone đã chứng minh vai trò quan trọng trong lĩnh vực dược phẩm thông qua sự xuất hiện của nhiều hoạt chất có giá trị lâm sàng. Chẳng hạn, Procline (**53**) là một thuốc giảm đau mạnh thuộc nhóm opioid tổng hợp, được sử dụng trong kiểm soát đau mức độ vừa đến nặng. Fentanyl (**54**), một dẫn xuất piperidone khác là opioid tổng hợp có tác dụng nhanh và thời gian bán thải ngắn được ứng dụng rộng rãi trong giảm đau liều cao và trong gây mê, đặc biệt khi kết hợp với các thuốc an thần thuộc nhóm benzodiazepine [25].



4-piperidone (**52**)



Procline (**53**)

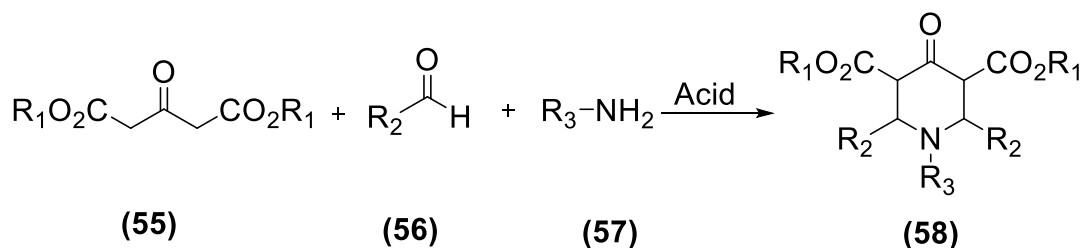


Fentanyl (**54**)

Hình 1.15. Piperidone và các dẫn xuất quan trọng của nó

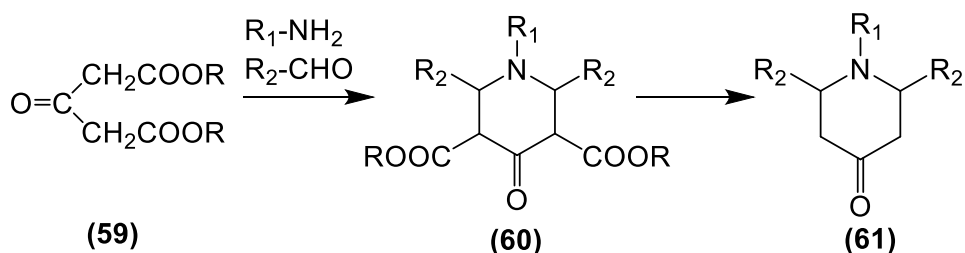
Một phương pháp cơ bản thường dùng để tổng hợp dẫn xuất piperidone (**58**) là phản ứng Petrenko-Kritschenko. Phản ứng tổng hợp này sử dụng alkyl-1,3-acetone dicarboxylate (**55**), benzaldehyde (**56**) và một amine (**57**) làm các thành phần ban đầu. Thông thường, hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong dung môi

nước hoặc ethanol, tuy nhiên sản phẩm tạo thành thường khó tinh chế do xuất hiện nhiều tạp chất phụ. Các nghiên cứu cho thấy việc bổ sung xúc tác acid không chỉ rút ngắn thời gian phản ứng mà còn cải thiện đáng kể hiệu suất thu được [51].



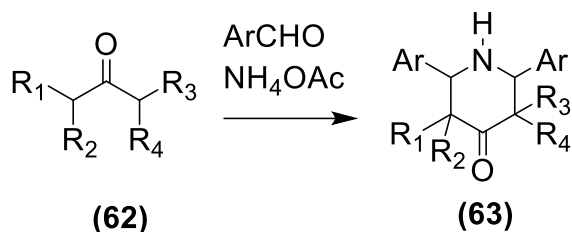
Sơ đồ 1.7. Sử dụng phản ứng Petrenko-Kritschenko để tổng hợp piperidone

Những cải tiến quan trọng trong tổng hợp 4-piperidone thông qua phản ứng ngưng tụ giữa các hợp chất carbonyl với ammonia hoặc các amine đã được Prostakov và Baliah nghiên cứu một cách hệ thống [59]. Theo đó, 2,6-diaryl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate được tạo thành từ phản ứng ngưng tụ giữa một alkyl β -ketodicarboxylate với một aldehyde thơm và ammonia hoặc một amine bậc một. Phản ứng ba thành phần này cho phép xây dựng khung piperidone một cách hiệu quả, đồng thời mở rộng khả năng điều chỉnh cấu trúc thông qua sự lựa chọn nhóm aryl và amine thích hợp.



Sơ đồ 1.8. Sử dụng phản ứng Mannich tạo ra 2,6-diaryl-4-oxopiperidine-3,5-dicarboxylate

Một ví dụ khác, 2,6-diaryl-4-piperidone được thay thế ở vị trí C-3 và C-5 bởi các nhóm alkyl. Một số lượng lớn 4-piperidone đã được tổng hợp bằng phản ứng Mannich sử dụng ketone không no với các nguyên tử α -hydrogen ở cả hai bên của nhóm carbonyl, aldehyde thơm và ammonium acetate hoặc amine [38].

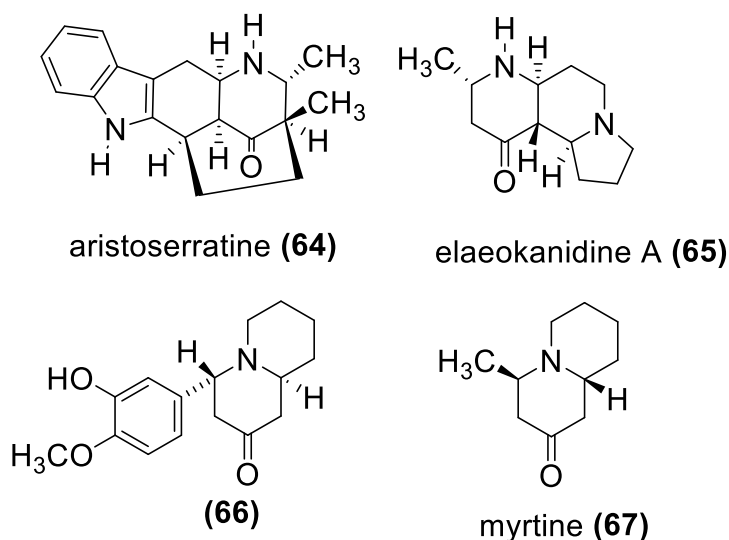


Sơ đồ 1.9. Phản ứng Mannich với các dẫn xuất ketone khác nhau

1.7.2. Ứng dụng của piperidone

Nghiên cứu về *piperidone* từ lâu đã thu hút sự quan tâm trong hóa dược học, chủ yếu xoay quanh việc khai thác khung cấu trúc này để phát triển các dược chất tiềm năng hoặc nhằm xác định và đặc trưng hóa các hợp chất hiện diện trong các sản phẩm tự nhiên. Đặc biệt, nhóm 4-piperidone xuất hiện trong nhiều cấu trúc dị vòng đơn giản có hoạt tính sinh học đối với hệ thần kinh trung ương, đồng thời cũng là đơn vị cấu trúc quan trọng trong các hệ đa vòng phức tạp như benzo[a]quinolizidin-2-one và indolo[2,3-a]quinolizidin-2-one. Một số dẫn xuất thuộc các khung này thể hiện hoạt tính sinh học tương tự Reserpine, vốn được sử dụng để điều trị tăng huyết áp và một số rối loạn tâm thần (bao gồm tâm thần phân liệt).

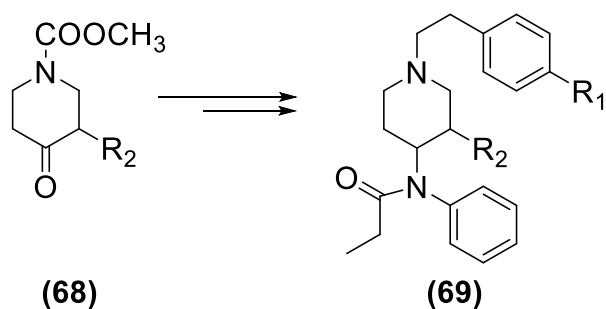
Bên cạnh đó, nhiều alkaloid tự nhiên đã được ghi nhận chứa khung 4-piperidone trong cấu trúc phân tử. Các ví dụ tiêu biểu gồm: **aristoserratine** phân lập từ loài *Aristotelia* spp, elaeokanidine A từ lá *Elaeocarpus kaniensis*, các dẫn xuất 2-aryl-4-piperidone thu được từ cây non *Heimia salicifolia* (họ Lythraceae), myrtine từ *Vaccinium myrtillus*, tropinone, euphococcinine từ *Euphorbia atoto*, adaline từ *Adalia bipunctata*, cũng như alkaloid dimer petrosin được phân lập từ bọ biển *Petrosia seriata*. Một số quinolizidine alkaloid như *lupanine* và *sparteine* thể hiện quan hệ cấu trúc gần gũi với hệ piperidone trong quá trình sinh tổng hợp. Ngoài ra, các alkaloid từ chi *Lobelia*, *Erythroxylum*, *Datura*, và các loài thuộc họ Apocynaceae cũng được báo cáo chứa các dị vòng piperidinone hoặc tiền chất piperidone trong con đường tạo thành khung alkaloid của chúng.



Hình 1.16. Một số alkaloid có chứa nhóm 4-piperidone

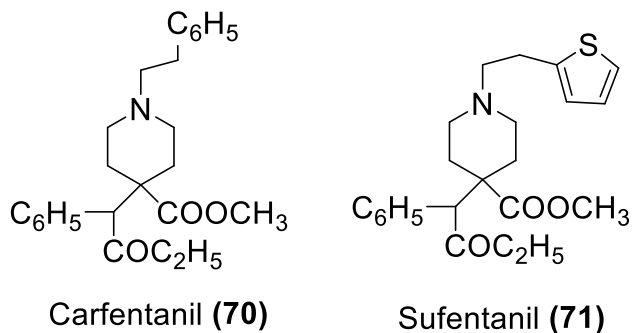
Tuy nhiên, giá trị nổi bật nhất của 4-piperidone nằm ở vai trò của nó như một trung gian tổng hợp quan trọng trong hóa dược và hóa học sản phẩm tự nhiên. Từ khung dị vòng này, nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý đã được phát triển thành công. Điển hình, 4-piperidone là tiền chất trong quá trình tổng hợp các thuốc gây tê cục bộ như α -eucaine và β -eucaine, các thuốc giảm đau thuộc họ 4-phenylpiperidine và 4-propionanilidopiperidine, cùng với nhiều hệ vòng phức tạp khác như spiroimidazolone và spirohydantoin.

1,2,2,6,6-pentamethyl-4-piperidone là chất trung gian tổng hợp của pentamethyl piperidine và 4,4-piperidine tương ứng đã được điều chế làm chất ngăn chặn hạch thần kinh và cơ tiềm năng. Bên cạnh đó, 3-carbomethoxy-4-piperidone hydrochloride đóng vai trò như nguyên liệu khởi đầu quan trọng trong quá trình tổng hợp fentanyl, một chất chủ vận opioid mạnh, cùng với nhiều dẫn xuất liên quan khác, bao gồm (+) - *trans*-3-methylfentanyl isothiocyanate [73]. Những ứng dụng này cho thấy tầm quan trọng của các dẫn xuất 4-piperidone trong phát triển thuốc gây mê, giảm đau mạnh và các hợp chất hoạt tính sinh học có liên quan.



Sơ đồ 1.10. Điều chế fentanyl

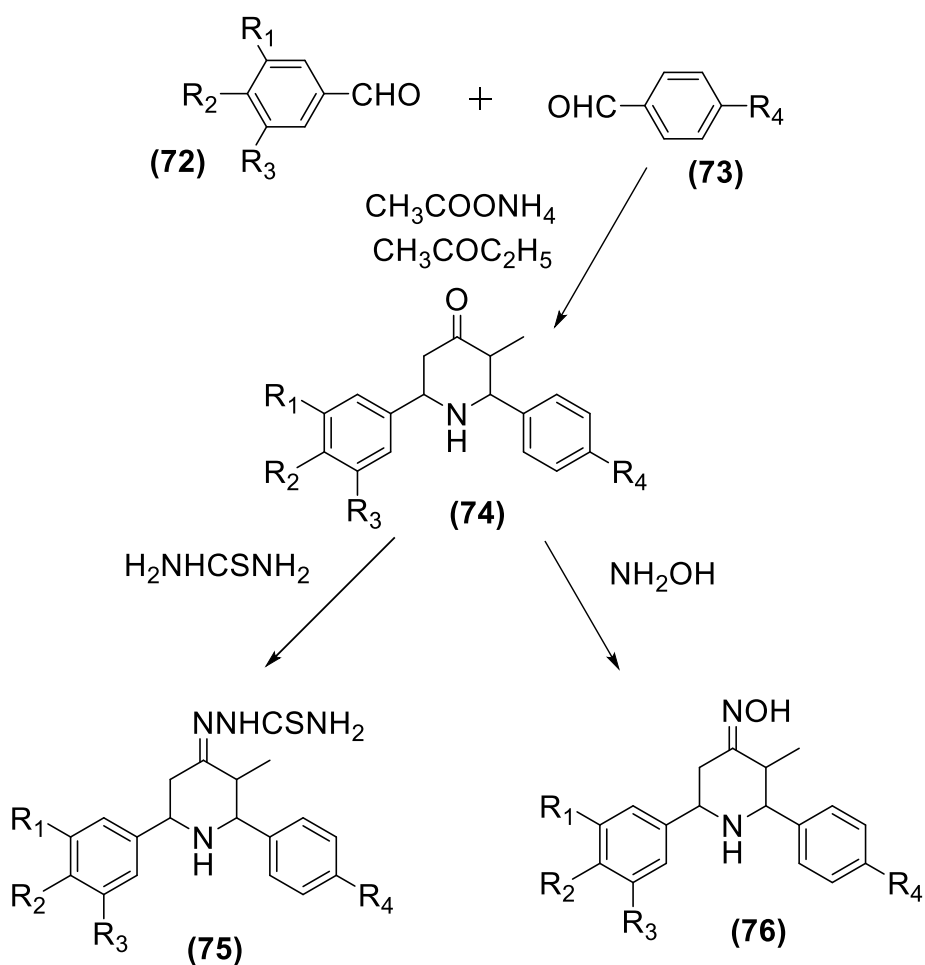
N-Benzyl-4-piperidone cũng đã được báo cáo là chất trung gian tổng hợp của các piperidine có hoạt tính dược lý 4 đơn phân như fentanyl hoặc các dẫn xuất được thế ở vị trí số 4 như carfentanil, alfentanil và sufentanil.



Hình 1.17. carfentanil và sufentanil

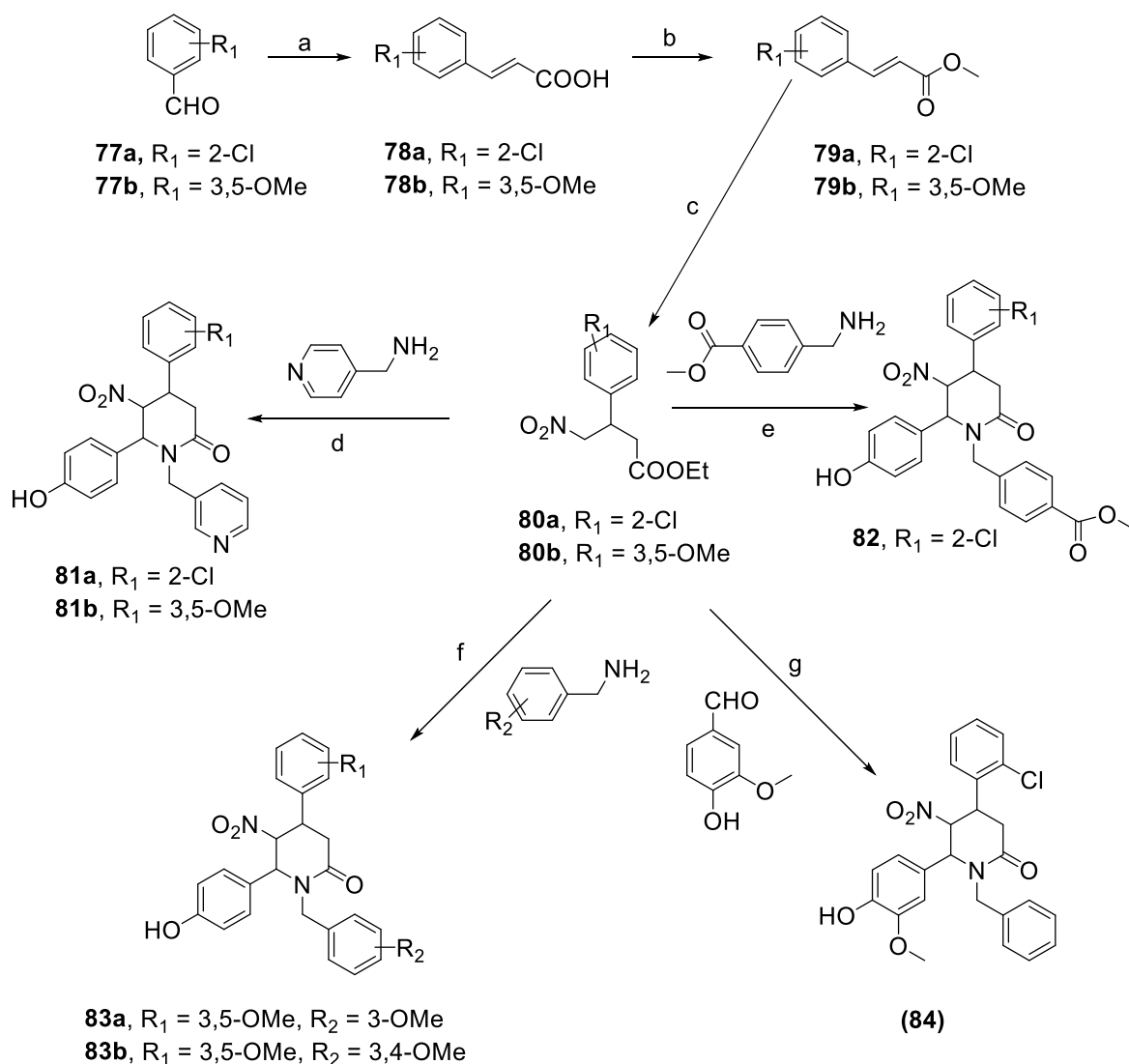
Piperidone đã được ghi nhận sở hữu nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, bao gồm giảm đau, chống ung thư và kháng khuẩn... Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng các hoạt tính sinh học của piperidone có liên quan đến các vị trí thế 2, 3 và 6 trên khung vòng. Đáng chú ý, các dẫn xuất mang nhóm thế thơm tại vị trí 2 hoặc 6 thường biểu hiện hoạt tính sinh học mạnh. Bên cạnh đó, sự xuất hiện của nhóm methyl ở vị trí 2 hoặc 3 cũng góp phần tăng cường đáng kể hoạt tính của phân tử. Từ các quan sát này, đã có dự đoán rằng dẫn xuất 2,6-diaryl-3-methyl-piperidone cùng với các thiosemicarbazone và oxime tương ứng sẽ tạo ra các hợp chất tiềm năng với hoạt tính sinh học cao. Trên cơ sở đó, 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone đã được lựa chọn làm mục tiêu nghiên cứu và được tổng hợp bằng phản ứng Mannich đa tác nhân, sử dụng ethyl methyl ketone, các aldehyde thơm và ammonium acetate

làm các thành phần phản ứng. Các dẫn xuất oxime và thiosemicarbazone của 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone được tổng hợp bằng cách cho phản ứng với hydroxylamine hydrochloride và thiosemicarbazide tương ứng. Các cấu trúc hóa học đã được xác minh bằng phương pháp IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR và dữ liệu phổ khối. Các hợp chất này đã được sàng lọc về độc tính cấp tính qua đường miệng, có tác dụng giảm đau, gây tê cục bộ và hoạt tính kháng nấm [60].



Sơ đồ 1.11. Tổng hợp 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone và dẫn xuất

Một số dẫn xuất 2-piperidone cũng được phát hiện với nhiều hoạt tính thú vị. Con đường tổng hợp các dẫn xuất 2-piperidone được mô tả trong Sơ đồ 1.12.



- a, malonic acid, pyridine, 90°C, 2.5h
 b, ethanol, TsOH, 78°C, 12h
 c, DBU, CH₃NO₂, acetonitrile, 0°C, 2h
 d, *p*-hydroxybenzaldehyde, 3-aminomethylpyridine, ethanol, 78°C, 24h
 e, *p*-hydroxybenzaldehyde, methyl-4-(aminomethyl) benzoate, ethanol, 78°C, 24h
 f, *p*-hydroxybenzaldehyde, benzylamine, ethanol, 78°C, 24h
 g, vanillin, benzylamine, ethanol, 78°C, 24h

Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các dẫn xuất 2-piperidone

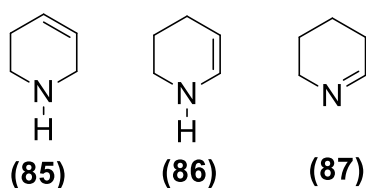
Chất trung gian (**78a**, **78b**) được tổng hợp từ aldehyde thơm và malonic acid bằng phản ứng Knoevenagel với pyridine làm chất xúc tác. Sử dụng *p*-toluenesulfonic acid (TsOH) làm chất xúc tiến để ester hóa chất trung gian (**78a**, **78b**) với ethanol cho hiệu suất cao sản phẩm trung gian (**79a**, **79b**). Theo các

phương pháp đã mô tả, ethyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (**80a**, **80b**) được tổng hợp từ (**96a**, **96b**) bằng phản ứng cộng Michael. Các hợp chất (**81a**, **81b**, **82a**, **83a**, **83b** và **84**) được tổng hợp trên cơ sở các phản ứng coupling ba thành phần. Hóa học lập thể của nhân piperidone được xác định là hóa học lập thể 4,5-*trans*-5,6-*trans* bằng cách phân tích NMR. Một hỗn hợp gồm dẫn xuất ethyl-4-nitro-3-phenylbutanoate và *p*-hydroxybenzaldehyde với 3-aminomethylpyridine hoặc methyl-4-(aminomethyl)benzoat được đun hồi lưu trong ethanol lần lượt tạo ra các hợp chất (**81a**, **81b**) và (**82a**). Trong khi đó, chất trung gian (**80a**, **80b**) và *p*-hydroxybenzaldehyde được phản ứng với benzylamine được thể tương ứng để cho sản phẩm mong muốn (**83a**, **83b**). Phản ứng của hợp chất thu được (**80a**) và benzylamine với vanillin tạo ra hợp chất (**84**) [20].

Một loạt các dẫn xuất 2-piperidone mới này đã được đánh giá hoạt tính sinh học là một tác nhân hóa học để điều trị bệnh Alzheimer. Kết quả cho thấy rằng hầu hết các dẫn xuất đều thể hiện khả năng ức chế đáng kể quá trình tự tổ hợp $A\beta_{1-42}$. Trong số đó, hợp chất (**83b**) thể hiện sự ức chế tốt nhất đối với quá trình tự tổ hợp $A\beta_{1-42}$ tùy theo nồng độ (59,11% ở 20 μ M). Ngoài ra, các hợp chất (**82**), (**81a**) và (**81b**) có đặc tính chống viêm trong các tế bào vi mô BV-2 do lipopolysaccharit (LPS) tạo ra. Chúng giúp ngăn sản sinh các cytokine gây viêm như TNF- α , IL-1 β và IL-6. Trong khi đó, hợp chất (**83b**) có thể ngăn chặn của tế bào thần kinh SH-SY5Y chết do độc tính thần kinh qua việc kích hoạt tế bào microglia kích thích bằng LPS. Do đó, các hợp chất này đầy triển vọng để phát triển thành các tác nhân đa chức năng mới để điều trị bệnh Alzheimer [74].

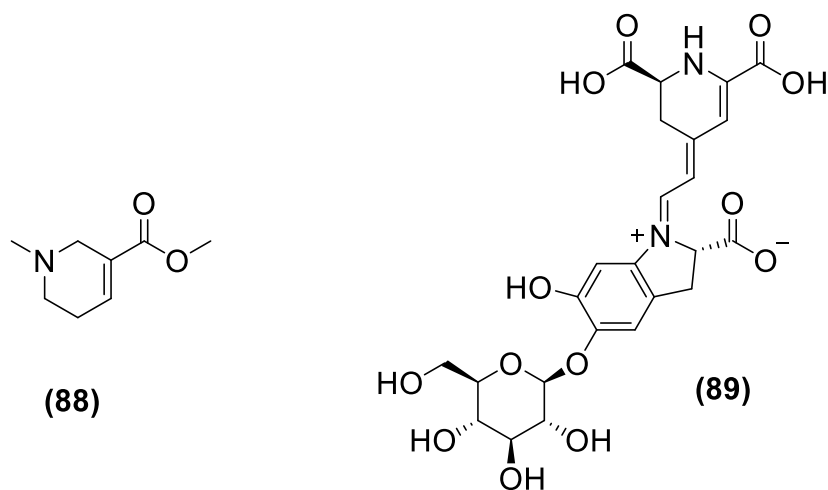
1.7.3. Tetrahydropyridine

Tetrahydropyridine (THP) là một hợp chất hữu cơ quan trọng, được biết đến với nhiều tính chất và ứng dụng đa dạng trong lĩnh vực khoa học và công nghệ. Với cấu trúc dị vòng đơn giản, THP tồn tại chủ yếu ở 3 dạng đồng phân bao gồm: 1,2,3,6-tetrahydropyridine (**85**), 1,2,3,4-tetrahydropyridine (**86**) và 3,4,5,6-tetrahydropyridine (**87**).



Hình 1.18. Đồng phân của THP

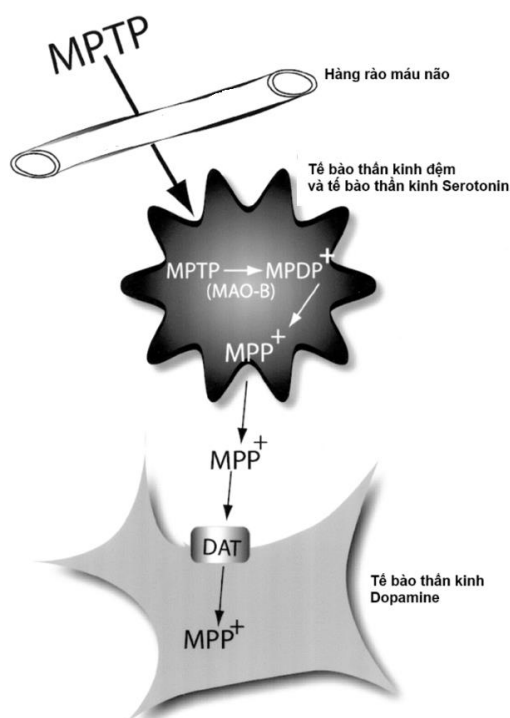
Ngoài ra, các dẫn xuất của THP còn được tìm thấy trong tự nhiên là thành phần chính của các hợp chất alkaloid như arecoline **(88)** và betanine **(89)** [76].



Hình 1.19. Ví dụ về một số cấu trúc THP tìm được trong tự nhiên

Với cấu trúc phân tử đặc thù, tetrahydropyridine (THP) thể hiện nhiều tính chất hoá học và vật lý đa dạng, tạo tiền đề cho những ứng dụng quan trọng trong hóa dược và sinh học phân tử. Trong số các hợp chất thuộc họ THP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrapyridine (MPTP) là đại diện nổi bật nhất, được biết đến rộng rãi nhờ khả năng gây ra tình trạng thoái hoá dopaminergic tương tự bệnh Parkinson và vì thế được sử dụng trong nghiên cứu cơ chế bệnh sinh cũng như đánh giá các liệu pháp điều trị bệnh Parkinson [81]. MPTP có khả năng cảm ứng nhiều thay đổi đặc trưng liên quan đến bệnh Parkinson, bao gồm tăng tích lũy α -synuclein, gia tăng biểu hiện protein apoptotic Bim, thúc đẩy sự phân cắt caspase-3, đồng thời làm giảm biểu hiện tyrosine hydroxylase- enzyme chủ chốt trong quá trình tổng hợp dopamine [81]. Nhờ những hiệu ứng sinh học đặc trưng này, MPTP được xem như

một mô hình hóa học quan trọng để mô phỏng bệnh Parkinson trên động vật, hỗ trợ việc phát triển và đánh giá các liệu pháp điều trị tiềm năng.



Sơ đồ 1.13. Cơ chế tác động của MPTP đến hệ thần kinh

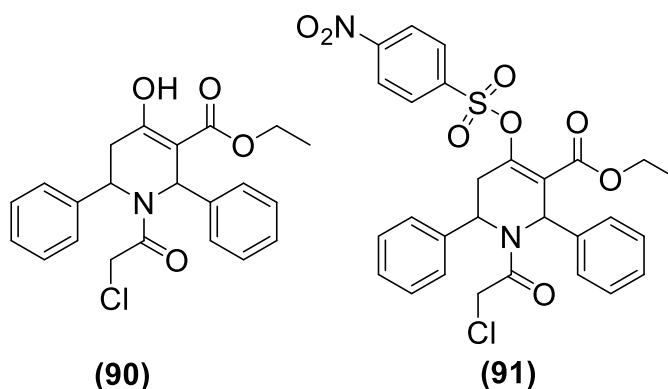
Ngoài ra, cấu trúc khung của THP còn được ứng dụng trong nhiều các phản ứng tổng hợp hoá học để tổng hợp nên các hợp chất có hoạt tính cao hơn [34][82][84].

1.7.4. Ứng dụng của Tetrahydropyridine

Hoạt tính sinh học của THP đã thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu do tiềm năng ứng dụng điều trị bệnh lý liên quan đến hệ thần kinh cũng như các ứng dụng sinh học khác. Không chỉ có các nghiên cứu về khả năng điều trị Parkinson của MPTP, các dẫn xuất của THP còn được ứng dụng trong các nghiên cứu điều trị hội chứng Alzheimer và tâm thần phân liệt với cơ chế chung là tăng cường hoạt động của neurotransmitter dopamine, giúp cải thiện chức năng thần kinh [44]. Ngoài ra các phân tử chứa dị vòng THP đã được khảo sát khả năng ứng dụng làm thuốc giảm đau, thuốc chống viêm, thuốc chống loạn thần kinh [47]. Thêm vào

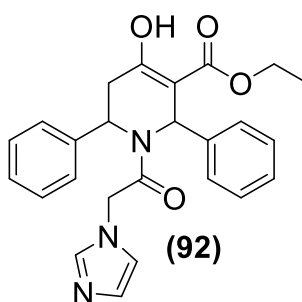
đó những dẫn xuất của THP còn có những khả năng sinh học đáng kinh ngạc khác thể hiện từ mối liên kết chặt chẽ giữa cấu trúc và hoạt tính của hợp chất này.

Có rất nhiều dẫn xuất chứa dị vòng THP đã cho ra khả năng diệt khuẩn cao. Cụ thể là những dẫn xuất của THP được Aridosso và cộng sự tổng hợp năm 2008 đã cho những khả năng tiêu diệt các dòng vi khuẩn [9].



Hình 1.20. Dẫn xuất của THP với khả năng kháng khuẩn

Cụ thể, hợp chất **(90)** ethyl 1-(2-chloroacetyl)-4-hydroxy-2,6-diphenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate được cho là có khả năng mạnh nhất để chống lại dòng vi khuẩn *Enterococcus faecium* ($IC_{50} = 16 \mu\text{g/mL}$) trong khi hợp chất **(91)** có khả năng tiêu diệt các dòng khuẩn *E. faecium*, *E. faecalis* và *Staphylococcus aureus* ($IC_{90} = 16 \mu\text{g/mL}$).

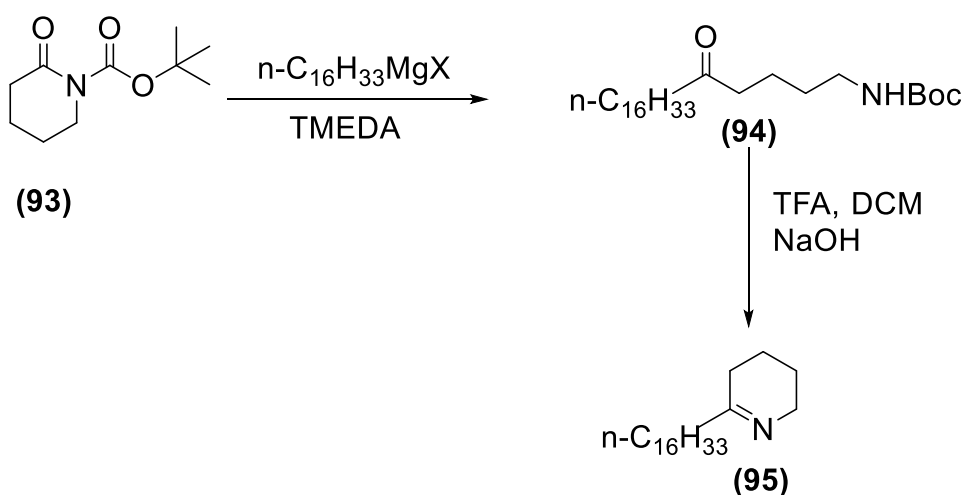


Hình 1.21. Dẫn xuất THP chứa imidazole

Ngoài ra dẫn xuất của THP có chứa imidazole **(92)** đã thể hiện khả năng diệt các chủng *S. aureus*, *E. faecium* và *E. faecalis* ($IC_{90} = 64 \mu\text{g/mL}$) so với các thuốc

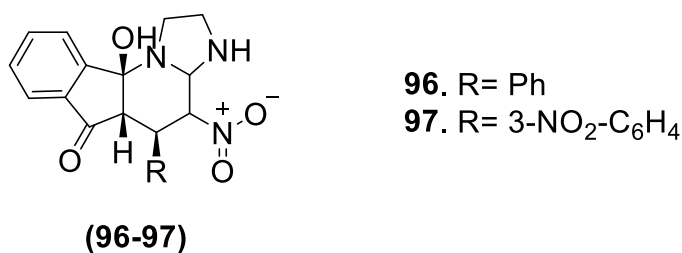
tiêu chuẩn như linezolid và trovafloxacin [10]. Hơn thế nữa, việc bổ sung các vòng thơm vào cấu trúc THP sẽ càng làm tăng thêm hoạt tính diệt khuẩn của chúng [48].

Các dẫn suất 6-alkyl-2,3,4,5-tetrahydropyridine đã được Liyan D. và cộng sự nghiên cứu và tổng hợp với khả năng kháng nấm rất nổi bật [62].



Sơ đồ 1.14. Tổng hợp dẫn xuất THP (95) với khả năng kháng nấm

Hợp chất (95) đã được đánh giá khả năng kháng nấm *in vitro* hoạt động với *C. albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* và *Aspergillus fumigatus* ở các nồng độ khác nhau.



Hình 1.22. Dẫn xuất THP với khả năng chống HIV

Sau khi nghiên cứu khả năng chống HIV bằng các nghiên cứu lắp ghép phân tử, các hợp chất cho thấy năng lượng liên kết tốt với các enzyme đích. Hợp chất hoạt động mạnh nhất (97) (-9,24 kcal/mol), khi vòng phenyl bị thế N ở vị trí C5. Dẫn suất (96) có chứa nhóm phenyl không bị thay thế cũng thể hiện khả năng liên

kết (-9.9 kcal/mol). Do đó các hợp chất này có tiềm năng được đánh giá cao với vai trò là chất ức chế HIV [15].

1.8. Mô phỏng lắp ghép phân tử (Molecular Docking)

Mô phỏng lắp ghép phân tử (molecular docking) là một kỹ thuật tin sinh học cấu trúc quan trọng và là công cụ không thể thiếu trong lĩnh vực sinh học phân tử cấu trúc và thiết kế thuốc có sự hỗ trợ của máy tính. Mục đích cốt lõi của quá trình lắp ghép phối tử-protein là nhằm dự đoán các trạng thái liên kết (binding modes) chiếm ưu thế của một phối tử (ligand) đối với một phân tử đích (protein) có cấu trúc không gian ba chiều đã được xác định. Các thuật toán lắp ghép hiệu quả được thiết kế để khám phá không gian cấu hình đa chiều (multidimensional conformational space) một cách tối ưu. Đồng thời, chúng sử dụng một hàm tính điểm (scoring function) để định lượng hóa và xếp hạng chính xác ái lực liên kết cũng như tính phù hợp về mặt hình học và năng lượng của các cấu hình liên kết (poses) được dự đoán. Việc lắp ghép phân tử hiện nay được phổ biến rất rộng rãi, có rất nhiều các phần mềm phổ biến được sử dụng như AutoDock, DOCK, FlexX, GOLD, ICM, MOE... [49][35][71][3][4].

Một quy trình mô phỏng lắp ghép điển hình bao gồm các bước chính, chung cho tất cả các trạng thái liên kết. Cấu trúc 3D cho đại phân tử đích và phân tử nhỏ trước tiên phải được chọn, sau đó mỗi cấu trúc phải được chuẩn bị theo yêu cầu của phương pháp lắp ghép đang được sử dụng. Sau khi lắp ghép, kết quả phải được phân tích và chọn ra các chế độ liên kết có điểm số tốt nhất

Bước 1: Lựa chọn và chuẩn bị phân tử đích (protein)

Cấu trúc protein được coi là lý tưởng nhất phải được xác định bằng thực nghiệm, thường bằng phương pháp tinh thể học tia X hoặc cộng hưởng từ hạt nhân. Trong một số trường hợp, dạng liên quan về mặt sinh học của cấu trúc protein, đơn vị sinh học- là dạng đa phân tử, có nghĩa là các phân tử liên quan đến tính đối xứng thích hợp cũng phải được đưa vào cấu trúc phân tử đích.

Các bước tiến hành cơ bản:

- Tập hợp các cấu trúc protein, lý tưởng nhất là với các phối tử liên kết từ các nguồn có sẵn bao gồm RCSB PDB [12], ReLiBase [32], Binding MOAD [33].
- Loại bỏ bất kỳ cấu trúc nào thiếu các yếu tố cần thiết về mặt sinh học, các cấu trúc không đầy đủ hoặc thiếu chuỗi bên cũng nên được bỏ qua.
- Xác định mức độ biến đổi cấu trúc và chọn cấu trúc đại diện.
- Thêm tất cả các nguyên tử hydro vào protein ở độ pH mong muốn.
- Loại bỏ tất cả các phân tử nước, ngoại trừ những phân tử không thể thiếu.
- Nếu cấu trúc phân tử đích đại diện được tạo phức với phối tử thì hãy loại bỏ phối tử đó.

Bước 2: Lựa chọn và chuẩn bị phối tử (ligand)

Phối tử được chọn để lắp ghép thường phụ thuộc vào phân tử đích với các chỉ số như: Điện tích, trọng lượng phân tử, diện tích bề mặt cực, độ hòa tan. Hầu hết các công cụ lắp ghép đều xử lý các phối tử một cách linh hoạt. Các liên kết có khả năng xoay trong phối tử càng nhiều thì việc lắp ghép càng khó khăn và tốn thời gian. Điều này là do kích thước của không gian tìm kiếm tăng theo cấp số nhân với số lần xoắn [53].

Các bước tiến hành cơ bản:

- Lựa chọn và sử dụng cấu trúc của phối tử có sẵn trong thư viện.
- Nếu phối tử là một hợp chất mới với định dạng 2D ta vẫn có thể chuyển đổi thành cấu hình 3D.
- Điều quan trọng là các dạng proton hóa, chất hỗ biến và đồng phân lập thể của phối tử phải chính xác, nếu không các phép tính tiếp theo sẽ không chính xác.

Bước 3: Lắp ghép (Docking)

Việc lắp ghép phân tử bao gồm việc tìm ra một không gian tìm kiếm (search space). Bước này là bước quan trọng nhất, quyết định phạm vi và hiệu quả tính toán của quá trình lắp ghép. Khả năng xác định không gian tìm kiếm phụ thuộc trực tiếp vào mức độ hiểu biết trước đó về vị trí liên kết (binding site) trên protein. Việc xác định không gian tìm kiếm lắp ghép có hai khả năng.

- Nếu không có thông tin cấu trúc hoặc thông tin thực nghiệm nào về vị trí gắn kết của phối tử, không gian tìm kiếm tịnh tiến (translational search space) sẽ được mở rộng để bao trùm toàn bộ bề mặt của, nhằm xác định tất cả các vị trí liên kết tiềm năng trên protein
- Nếu đã có thông tin trước đó về vị trí gắn kết của phối tử đã biết thì không gian tìm kiếm có thể được giảm xuống và tập trung vào khu vực quan tâm.

Bước 4: Đánh giá kết quả

Sau khi hoàn thành quá trình lắp ghép, kết quả phải được phân tích và đánh giá bằng cách xem xét mức độ tương thích về hình dạng và tương tác hóa học giữa phối tử và protein thụ thể. Các tiêu chí đánh giá bao gồm:

- a. Đánh giá khả năng tái lắp ghép (Redocking Capability).

Các tham số mô hình hóa được chọn phải được đánh giá dựa trên khả năng của chúng trong việc tái tạo (reproduce) trạng thái liên kết đã biết, thường là trạng thái liên kết được quan sát bằng tinh thể học tia X. Tiêu chí phổ biến nhất để đo lường độ chính xác hình học là độ lệch trung bình bình phương gốc (Root Mean Square Deviation - RMSD).

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (v_i - w_i)^2}{N}}$$

Trong đó, v_i là vị trí nguyên tử dự đoán, w_i là vị trí nguyên tử quan sát và N là tổng số nguyên tử.

Khi đánh giá RMSD toàn phân tử của phối tử giữa trạng thái lắp ghép được dự đoán và trạng thái liên kết được quan sát bằng tinh thể, khi giá trị RMSD nhỏ hơn 2Å thì kết quả được kết luận là thành công.

b. Phân tích tính lặp lại (Reproducibility Analysis)

Đối với các phương pháp lắp ghép sử dụng thuật toán tìm kiếm ngẫu nhiên, cần thực hiện nhiều lần chạy thử nghiệm (ít nhất 50 lần) với các điều kiện ban đầu khác nhau. Đánh giá sự đồng nhất của các trạng thái liên kết được dự đoán bằng cách tính toán ma trận RMSD theo cặp. Các cấu hình liên kết sau đó được phân cụm theo một ngưỡng RMSD (thường là 2Å) để xác định các chế độ liên kết chiếm ưu thế và ổn định.

c. Hàm tính điểm (Scoring Function)

Hàm Tính Điểm được xây dựng nhằm ước tính ái lực gắn kết (Binding Affinity) giữa phối tử và protein, một đại lượng sinh học - vật lý được định lượng bằng năng lượng tự do Gibbs (ΔG) của phản ứng liên kết. Nếu hàm tính điểm là hoàn hảo, cấu hình liên kết được dự đoán sẽ luôn có ΔG thấp nhất.

Việc sử dụng mô phỏng lắp ghép phân tử vào việc sàng lọc ảo đối với các phối tử là các hợp chất mới với các protein đích giúp cho việc đánh giá khả năng hoạt tính của các hợp chất đó trở nên dễ dàng và tiết kiệm thời gian hơn.

Thông qua phân tổng quan, chúng ta có thể thấy được tiềm năng ứng dụng lớn của các dẫn xuất crown ether, đặc biệt là trong lĩnh vực y dược, cũng như vai trò quan trọng của các dị vòng nitrogen (piperidone, tetrahydropyridine) trong hóa học Hữu cơ. Tuy nhiên, các nghiên cứu tập trung vào việc tổng hợp và khảo sát hoạt tính của các cấu trúc lai giữa crown ether, thiacyclopentadiene và dị vòng nitrogen còn hạn chế. Do đó, đề tài luận án được triển khai nhằm giải quyết những khía cạnh còn khuyết này bằng việc tổng hợp các dẫn xuất mới và sử dụng mô phỏng lắp ghép phân tử kết hợp đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất này. Từ đó đóng góp những cơ sở khoa học đầu tiên cho việc định hướng thiết kế các phân tử chức năng có giá trị ứng dụng.

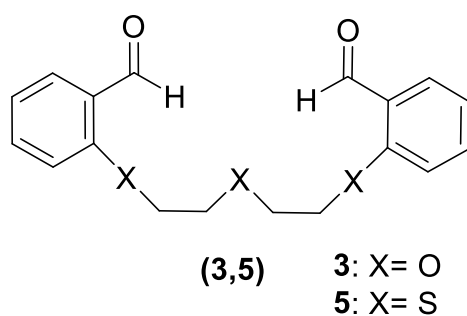
Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

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 ^1H -NMR, ^{13}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-ĐHQGHN) và máy Bruker 600 MHz tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Dung môi chụp phổ là CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ 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 Hoá học - 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 tiền chất podand

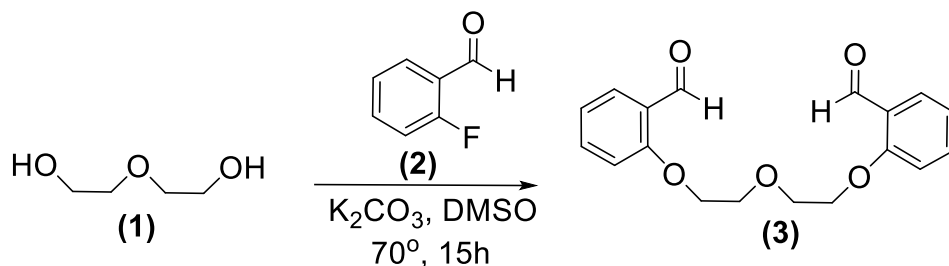
Trong nghiên cứu này, tiền chất podand được sử dụng là các hợp chất có cấu tạo đặc trưng là hai nhóm thế aldehyde ở đầu mạch. Sự khác biệt giữa các tiền chất này nằm ở việc thay thế thành phần dị tố sulfur và oxygen trong cấu tạo. Các hợp chất được gọi chung là các podand dialdehyde.



Hình 2.1. Công thức tổng quát các tiền chất podand

Các dẫn xuất podand **(3,5)** được tổng hợp theo cơ chế cộng tách S_NAr , phản ứng được tiến hành bằng cách khuấy đều hỗn hợp chất đầu bao gồm 10 mmol 2-fluorobenzaldehyde **(2)** và 5 mmol dẫn xuất 2,2'-oxybis(ethane-1-ol) **(1)** hoặc 0,77g ((5 mmol) 2,2'-thiobis(ethane-1-thiol) trong 10 ml dung môi DMSO có mặt 10 mmol xúc tác K_2CO_3 ở nhiệt độ 70-80°C. Hỗn hợp phản ứng xảy ra hoàn toàn sau 15-17 giờ và được kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng TLC. Sau đó, hỗn hợp được đổ vào 100 ml nước đá bào và thu được kết tủa. Tiến hành lọc và rửa kết tủa nhiều lần bằng nước trên phễu lọc Buchner, sản phẩm được kết tinh lại trong ethanol.

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

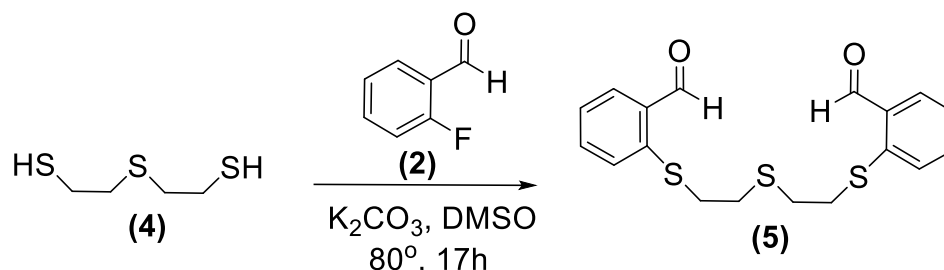


Sơ đồ 2.1. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane **(3)**

Podand **(3)** được tổng hợp với hiệu suất H= 75%, dạng tinh thể hình kim và có màu trắng với các thông số như sau: t_{nc}^0 = 66- 67°C, R_f = 0,85 (EtOAc/*n*-hexane = 2/1, v/v). Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3074, 2939, 2889, 1690 (-C=O), 1596, 1293, 1236 (-CH₂-O-). Phổ khối lượng (EI-MS), m/z , (I_{OTH} . %): 314 [M]⁺, 337,37 [M+Na]⁺. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃), δ , ppm, (J , Hz): 3,99 (t, 4H, J = 6,5 Hz, -CH₂-O-CH₂-); 4,27 [t, 4H, J = 6,5 Hz, 2x(-CH₂-O-

C₆H₄-)]; 6,89 – 7,05 (m, 4H, H_{Ar}); 7,52 (t, 2H, H_{Ar}); 7,81 (d.d, 2H, H_{Ar}); 10,49 (s, 2H, 2xCHO).

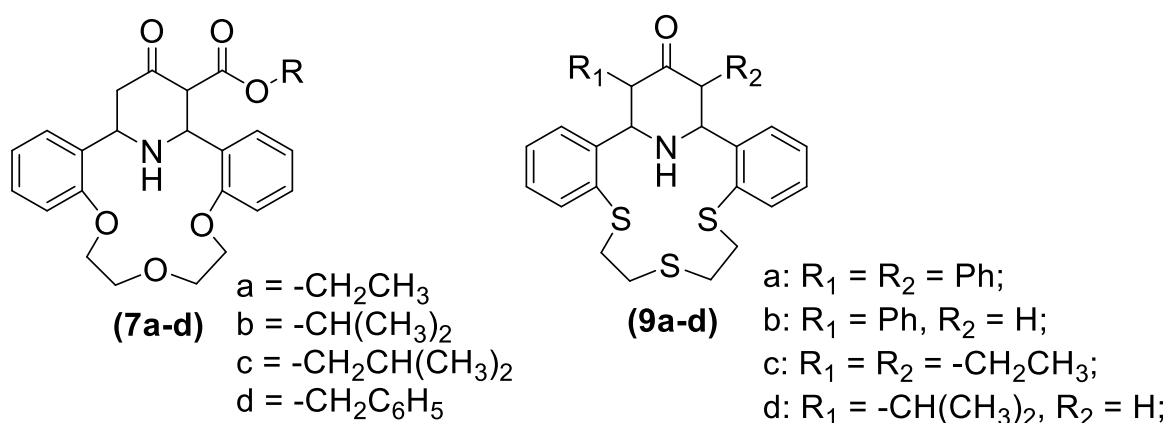
2.1.2. Tổng hợp podand 1,5-bis (2-formylphenthio)-3-thiapentane (5)



Sơ đồ 2.2. Tổng hợp podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (5)

Podand (5) được tổng hợp với hiệu suất H= 70%, dạng tinh thể có màu trắng với các thông số như sau: t_{nc}^0 = 59- 61°C, R_f = 0,48 (EtOAc/*n*-hexane= 3/1, v/v). Phổ ¹H-NMR, δ , ppm, (*J*, Hz): 10,41 (s, 2H, 2xCHO); 7,85 (dd, 2H_{Ar}, *J* = 7,5 Hz, 1,0 Hz); 7,53 (td, 2H_{Ar}, *J* = 8,0 Hz, 1,0 Hz); 7,42 (d, 2H_{Ar}, *J* = 8,0 Hz); 7,35 (t, 2H_{Ar}, *J* = 7,5 Hz); 3,12 – 3,16 (m, 4H, -CH₂SCH₂-); 2,80– 2,83 [m, 4H, 2x(-S-CH₂)]. Phổ khối lượng Ms, giá trị *m/z*: [C₁₈H₁₈O₂S₃]⁺: 362 [M]⁺.

2.2. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân piperidone từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko

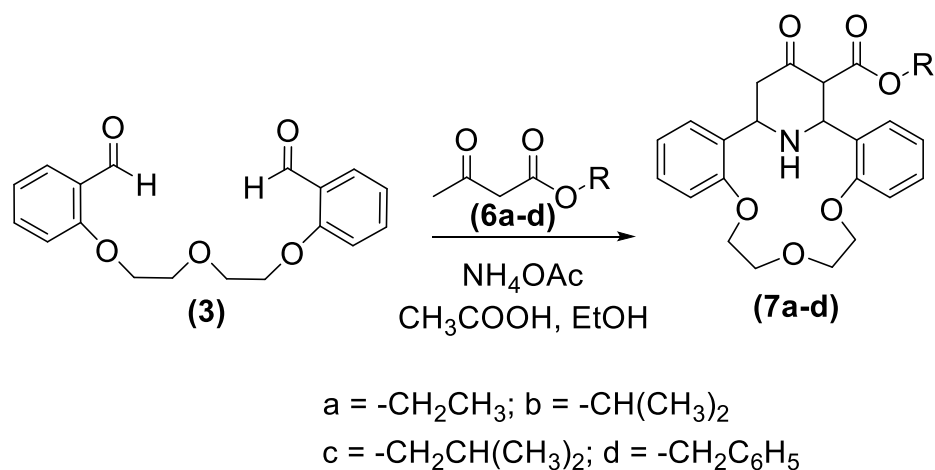


Hình 2.2. Các crown ether chứa nhân piperidone được tổng hợp thành công

Trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko, từ các tiền chất podand đã tổng hợp, chúng tôi đã tổng hợp được 8 hợp chất crown ether có chứa nhân piperidone trong thành phần cấu trúc.

2.2.1. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3)

Các hợp chất crown ether trong nghiên cứu này được tổng hợp thông qua phản ứng ngưng tụ, dựa trên các quy trình đã được mô tả trong một số công bố trước đây của nhóm chúng tôi [1-2]. Trong đó, phương pháp tổng hợp crown ether (7a) được thực hiện theo quy trình chung như sau:

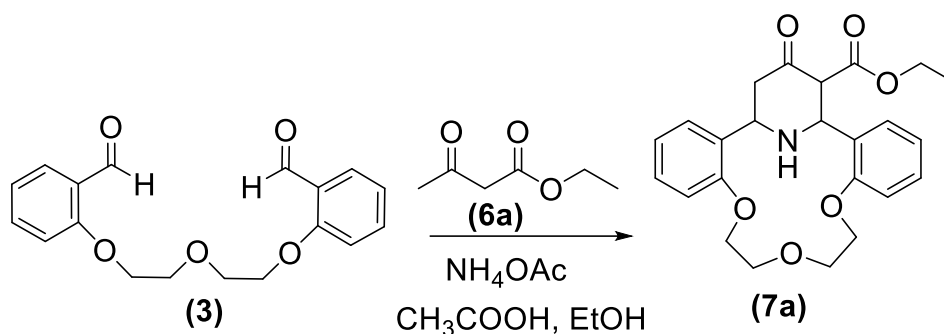


Sơ đồ 2.3. Tổng hợp crown ether (7a-d)

Hỗn hợp phản ứng gồm 10mmol tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenoxy)-3-oxapentane (3), 10 mmol các dẫn xuất của 3-oxobutanoate (6a-d) và 10 mmol ammonium acetate được khuấy trong 15 ml dung môi ethanol cùng 10 mmol acetic acid. Phản ứng được thực hiện và kết thúc trong 15h. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch K_2CO_3 5% tới pH= 7. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Loại dung môi hữu cơ dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng rắn. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm crown ether tinh khiết màu trắng (7a-d).

2.2.1.1. Tổng hợp ethyl 24-oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-23-carboxylate (7a)

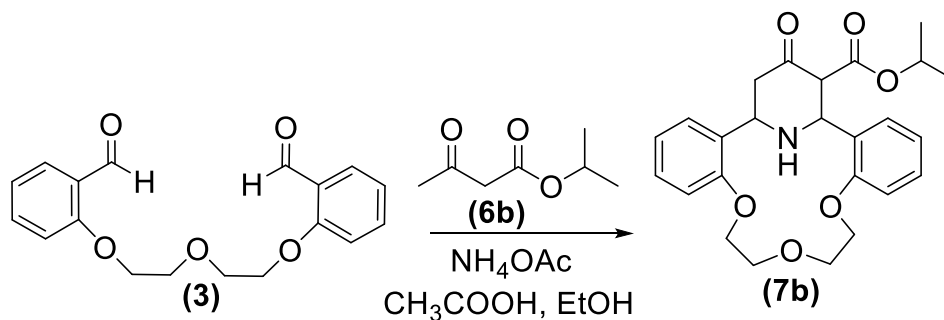
Crown ether (7a) được tổng hợp với hiệu suất H= 50% với các thông số chi tiết theo tài liệu tham khảo [2].



Sơ đồ 2.4. Tổng hợp crown ether (7a)

2.2.1.2. Tổng hợp isopropyl 24-oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-23-carboxylate (7b)

Crown ether (7b) được tổng hợp với hiệu suất H= 40%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,48$ (EtOAc/n-hexane = 3:1, v/v). $T_{nc} = 214- 216^\circ\text{C}$.



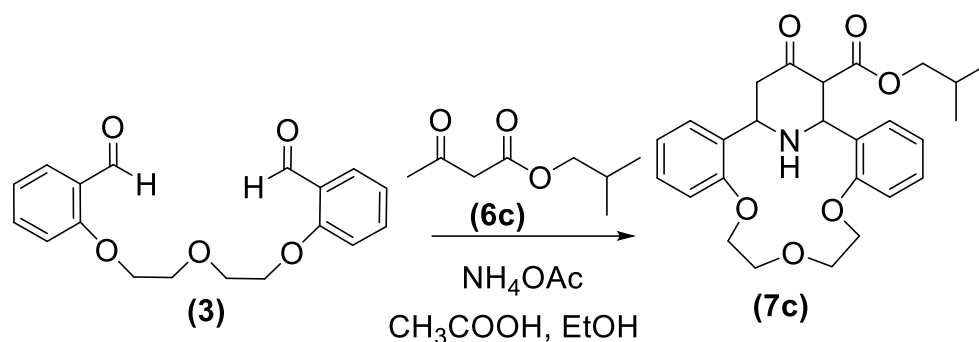
Sơ đồ 2.5. Tổng hợp crown ether (7b)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3326 (NH); 1736, 1694 (C=O), 1246 (C-O). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 0,987 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3), 1,112 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3); 2,641 (1H, dd, $J = 12$ Hz, 3 Hz, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,297 (1H, t, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,836- 3,923 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 4,062 (4H, d, $J = 9,6$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 4,101- 4,238 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{piperidone}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$); 4,220 (1H, s, -

CH_{piperidone}); 4,220 (1H, s, -NH); 4,918 (1H, q, $J = 12,6$ Hz, 6,6 Hz, -CH(CH₃)₂); 6,788- 6,887 (3H, m, H_{Ar}); 6,887 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, H_{Ar}); 7,171- 7,259 (4H, m, H_{Ar}). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃), δ_C, ppm: 204,86; 168,70; 156,99; 129,28; 129,12; 128,54; 121,04; 120,67; 111,10; 111,00; 69,96; 69,89; 68,11; 21,61; 21,52. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : [C₂₅H₃₀NO₆]⁺: 440,2063 [M+H]⁺.

2.2.1.3. Tổng hợp isobutyl 2⁴-oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclo decaphane-2³-carboxylate (7c)

Crown ether (7c) được tổng hợp với hiệu suất H= 38%, tinh thể màu trắng, giá trị R_f = 0,46 (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). T_{nc} = 217- 219°C.

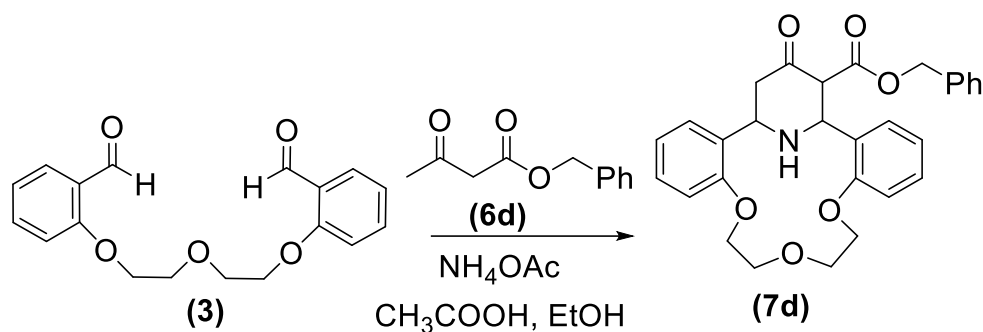


Sơ đồ 2.6. Tổng hợp crown ether (7c)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3323 (NH), 1740, 1697 (C=O), 1246 (C-O). Phổ ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃), δ, ppm, (J , Hz): 0,759 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃); 0,775 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃); 1,739 (1H, m, -CH(CH₃)₂); 2,649 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz; 3 Hz, -CH_{piperidone}); 3,309 (1H, t, -CH_{piperidone}); 3,687 (1H, t, -OCH₂-CH₂); 3,671- 3,928 (3H, m, -OCH₂-CH₂); 4,055 (2H, d, $J = 9,6$ Hz, -CH₂); 4,112- 4,167 (5H, m, -CH_{2piperidone}, -OCH₂-CH₂); 4,296 (1H, s, -CH_{piperidone}); 4,296 (1H, s, -NH); 6,785- 6,849 (3H, m, H_{Ar}); 6,889 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, H_{Ar}); 7,169- 7,260 (4H, m, H_{Ar}). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃), δ, ppm: 204,77 (-C=O); 169,18 (-C=O ester); 156,96; 156,85; 131,74; 130,51; 129,30; 129,13; 128,47; 126,58; 121,03; 120,84; 111,10; 111,05; 70,76; 69,93; 69,85; 66,48; 66,41; 62,67; 46,75; 27,60; 18,90. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : [C₂₆H₃₂NO₆]⁺: 454,2230 [M+H]⁺.

2.2.1.4. Tổng hợp benzyl 2⁴-oxo-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2³-carboxylate (7d)

Crown ether (7d) được tổng hợp với hiệu suất H= 34%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,42$ (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). $T_{nc} = 219- 221^\circ\text{C}$.



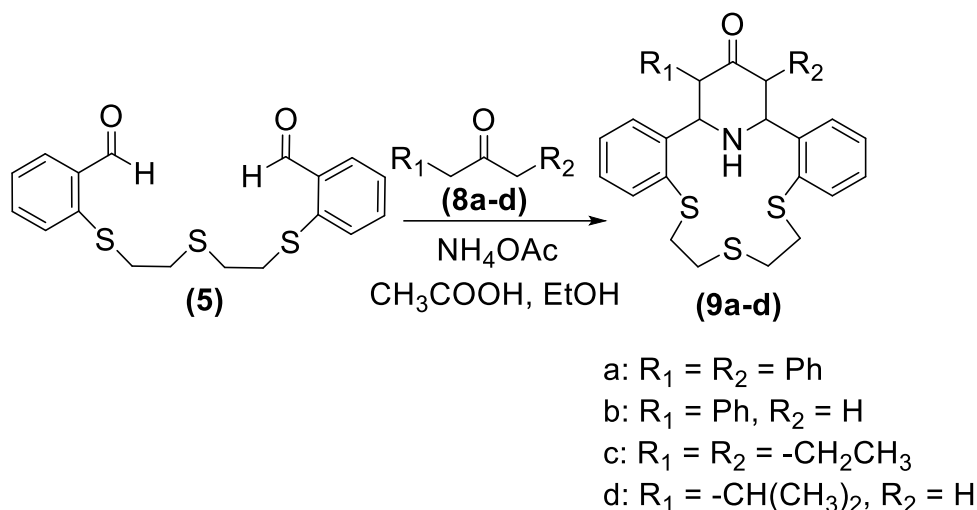
Sơ đồ 2.7. Tổng hợp crown ether (7d)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3314 (NH), 1735, 1697 (C=O), 1245 (C-O). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 2,657 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz; 3 Hz, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,312 (1H, t, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,818- 3,895 (2H, m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$); 4,016- 4,043 (3H, m, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$); 4,088- 4,148 (5H, m, $-\text{CH}_2\text{piperidone}$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$); 4,340 (1H, s, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 4,340 (1H, s, $-\text{NH}$); 4,988- 5,064 (2H, d,d, $J = 12,6$ Hz; 12 Hz, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,783- 6,819 (3H, d,d, $J = 7,8$ Hz, H_{Ar}); 6,884 (1H, t, $J = 6,6$ Hz, H_{Ar}); 7,077-7,092 (2H, m, H_{Ar}); 7,127-7,139 (1H, d, H_{Ar}); 7,165- 7,185 (1H, m, H_{Ar}); 7,198- 7,230 (2H, m, H_{Ar}); 7,256- 7,278 (3H, m, H_{Ar}). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3), δ_{C} , ppm: 204,63 ($-\text{C}=\text{O}$); 169,06 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 156,98; 156,88; 135,75; 129,32; 129,15; 128,45; 128,39; 127,97; 121,06; 120,92; 111,12; 111,07; 69,90; 69,83; 66,38; 62,60; 46,81. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6]^+$: 488,2066 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2.2. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (5)

Các trithiacrown ether (9a-d) cũng được tổng hợp với quy trình tương tự. Hỗn hợp phản ứng gồm 10 mmol tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-

thiapentane (**5**), 10 mmol các dẫn xuất của ketone (**8a-d**) và 10 mmol ammonium acetate được khuấy trong 15 ml dung môi ethanol cùng 10 mmol acetic acid.



Sơ đồ 2.8. Tổng hợp crown ether (**9a-d**)

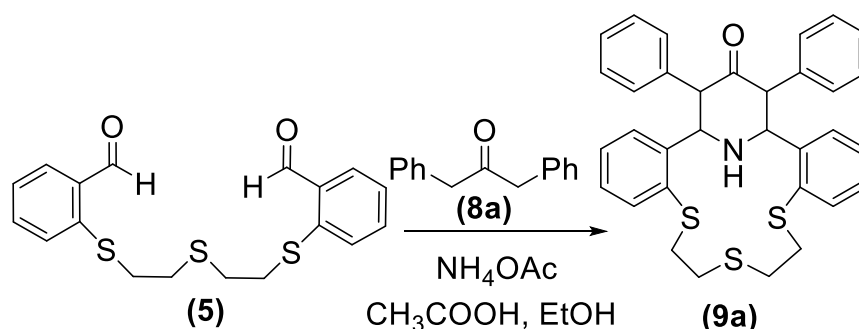
Phản ứng được tiến hành trong 48 giờ dưới điều kiện khuấy liên tục và quá trình chuyển hóa được theo dõi định kỳ bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) cho đến khi phản ứng biến xảy ra hoàn toàn. Sau đó, hỗn hợp được để nguội tự nhiên về nhiệt độ phòng trước khi tiến hành các bước xử lý sau phản ứng.

Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 5% cho đến khi đạt pH= 7, nhằm loại bỏ phần acid dư và ổn định môi trường trước khi chiết. Dung dịch sau trung hòa được chiết nhiều lần bằng dichloromethane (3×30 ml) để thu toàn bộ phần sản phẩm hữu cơ. Pha hữu cơ được gộp lại và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất thấp để thu được sản phẩm thô dạng rắn.

Phần rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, sử dụng hệ dung môi thích hợp cho mỗi dẫn xuất, giúp loại bỏ hoàn toàn tạp chất không phản ứng. Sản phẩm sau sắc ký tiếp tục được kết tinh lại từ ethanol, thu được các crown ether tinh khiết dạng rắn màu trắng (**9a-d**) với độ tinh khiết phù hợp cho các phép phân tích cấu trúc tiếp theo.

**2.2.2.1. Tổng hợp 22,24 – Diphenyl - 8,11,14 – trithia – 25 - azatetracyclo
[19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}] pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9a)**

Crown ether (**9a**) được tổng hợp với hiệu suất H= 35%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,42$ (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). $T_{nc} = 181- 183^\circ\text{C}$.

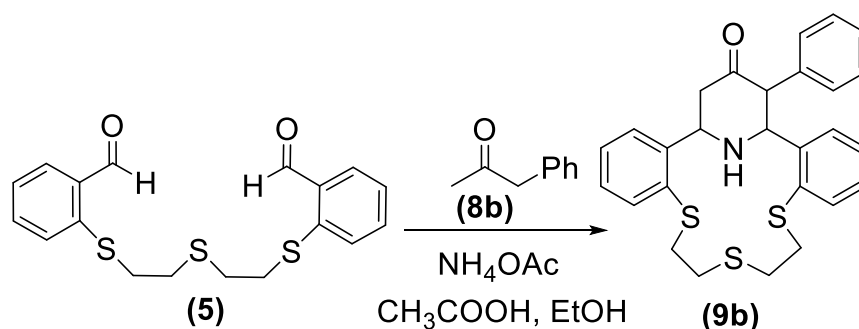


Sơ đồ 2.9. Tổng hợp crown ether (**9a**)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3220 (NH), 1720 ($-\text{C}=\text{O}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,83 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz, H_{Ar}); 7,31– 7,33 (m, 4H, H_{Ar}); 7,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H, H_{Ar}); 7,0– 7,10 (m, 8H, H_{Ar}); 5,77 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2xCHNH); 4,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, 2xCHCO); 3,17 (t,d, $J = 8,0$; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,88 (t, d, $J = 10,0$; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,67 (d, t, $J = 10,0$ Hz; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,35 (t, d, $J = 9,5$ Hz; 3,5 Hz, 2H, CH_2). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ_{C} , ppm: 206,20; 145,27; 134,95; 134,66; 132,84; 129,99; 128,66; 128,24; 127,80; 126,75; 64,59; 62,90; 37,28; 32,62. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{NOS}_3]^+$: 554,1635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

**2.2.2.2. Tổng hợp 22-Phenyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]
pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9b)**

Crown ether (**9b**) được tổng hợp với hiệu suất H= 34%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,45$ (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). $T_{nc} = 164- 166^\circ\text{C}$.

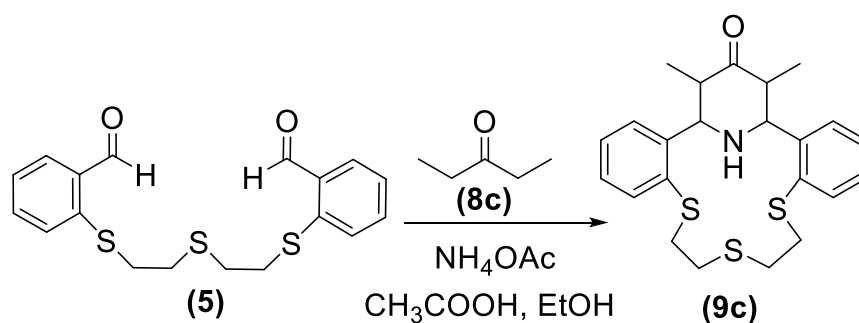


Sơ đồ 2.10. Tổng hợp crown ether (9b)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3311 (NH), 1703 (-C=O). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,70- 7,80 (m, 2H, H_{Ar}); 7,57- 7,59 (d,d, 1H, $J= 6,5$ Hz, 1,5 Hz, H_{Ar}); 7,38 (t, 1H, $J= 7$ Hz, H_{Ar}); 7,26- 7,30 (m, 3H, H_{Ar}); 7,15 (t, 2H, $J= 6,5$ Hz, H_{Ar}); 7,07- 7,12 (m, 2H, H_{Ar}); 7,03 (d, 2H, $J = 7$ Hz, H_{Ar}); 5,58 (d, 1H, $J= 9,5$ Hz, CH); 5,45– 5,49 (d,d, 1H, $J= 8$ Hz; 2,5 Hz); 3,93 (d, 1H, $J= 9$ Hz); 3,23– 3,28 (m, 1H); 2,85– 3,04 (m, 2H); 2,67- 2,74 (m, 3H); 2,37- 2,47 (m, 2H). Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3), δ_{C} , ppm: 207,35; 146,08; 145,12; 134,97; 134,87; 134,70; 133,08; 132,65; 129,97; 128,96; 128,68; 128,63; 128,19; 127,92; 127,79; 127,74; 126,90; 64,60; 62,68; 57,29; 48,92; 37,53; 37,41; 32,88; 32,59. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NOS}_3]^+$: 478,1035 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2.2.3. Tổng hợp 22,24-Diethyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9c)

Crown ether (9c) được tổng hợp với hiệu suất H= 30%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,62$ ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/1$, v/v). $T_{\text{nc}} = 151\text{-}153^\circ\text{C}$.

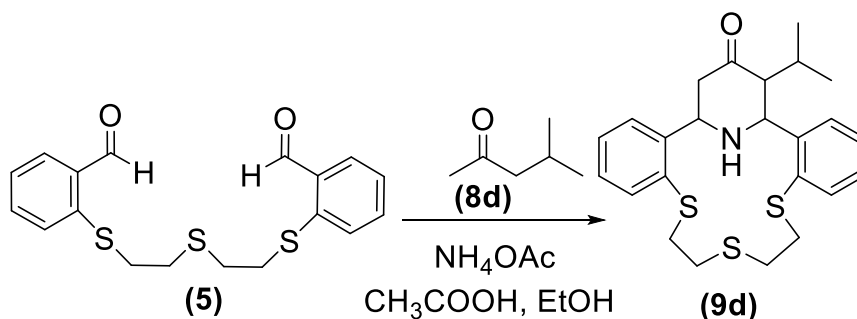


Sơ đồ 2.11. Tổng hợp crown ether (9c)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3433 (NH), 1705 ($-\text{C}=\text{O}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,67- 7,69 (d,d, 2H, J = 6,5 Hz; 1 Hz, H_{Ar}); 7,52 - 7,54 (d,d, 2H, J = 6,5 Hz, 1 Hz, H_{Ar}); 7,34- 7,38 (t,d 2H, J = 6 Hz; 1 Hz, H_{Ar}); 7,21- 7,23 (t, d, 2H, J = 6,5 Hz; 1 Hz, H_{Ar}); 4,92 (d, 2H, J = 9 Hz, $2\times\text{CHNH}$); 3,20 (d, t, 2H, J = 11,5; 4 Hz, CH_2); 2,92- 2,97 (d, q, 2H, J = 9; 4,5 Hz, $2\times\text{CHCO}$); 2,65– 2,75 (m, 2H, CH_2); 2,38– 2,43 (m, 2H, CH_2); 1,65 (q, 4H, J = 6 Hz, $2\times\text{CH}_2$); 0,98- 1,02 (m, 2H, CH_2); 0,6 (t, 6H, J = 6 Hz, $2\times\text{CH}_3$). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ_{C} , ppm: 210,22; 145,87; 134,74; 133,44; 128,90; 128,23; 127,86; 62,51; 58,87; 37,44; 32,61; 18,40; 12,58. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NOS}_3]^+$: 458,1618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.2.2.4. Tổng hợp 22-Isopropyl-8,11,14-trithia-25-azatetracyclo[19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]pentacoza-2,4,6,15(20),16,18-hexaen-23-one (9d)

Crown ether (**9d**) được tổng hợp với hiệu suất H= 36%, tinh thể màu trắng, giá trị R_f = 0,65 (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). T_{nc} = 165- 168°C.

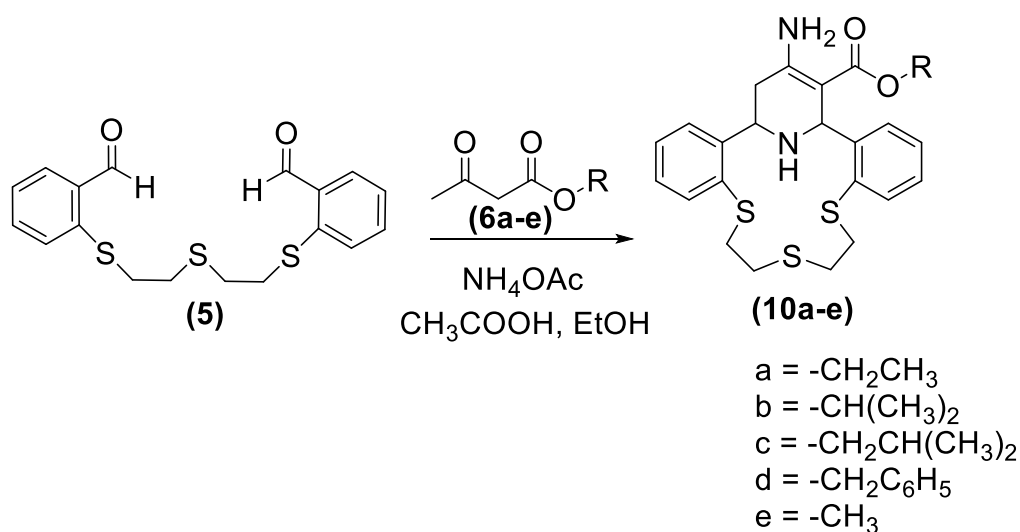


Sơ đồ 2.12. Tổng hợp crown ether (**9d**)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3294 (NH), 1697 ($-\text{C}=\text{O}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,67 (d, d, 1H, J = 6,5 Hz; 1 Hz, H_{Ar}); 7,63 (d, d, 1H, J = 6,5 Hz; 1 Hz, H_{Ar}); 7,55 (d, d, 1H, J = 6,5 Hz; 1Hz, H_{Ar}); 7,51 (d, d, 1H, J = 6,5 Hz; 1Hz, H_{Ar}); 7,21– 7,36 (m, 2H, H_{Ar}); 7,20- 7,26 (m, 2H, H_{Ar}); 5,21 (d, d, 1H, J = 10,0 Hz; 2,5 Hz, CHNH); 5,14 (d, 1H, J = 9 Hz, CHNH); 3,22– 3,24 (m, 2H, CH_2); 2,94– 3,02 (m, 2H, CH_2); 2,70- 2,76 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 2,42- 2,49 (m, 3H, CH_2 và CHCO); 1,66 (m, 1H, CHCH_3); 1,03 (d, 3H, J = 6,0 Hz, CH_3); 0,88 (d, 3H, J = 6,0

Hz, CH₃). Phổ ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃), δ_C, ppm: 209,31; 146,13; 146,05; 134,81; 134,40; 133,33; 132,52; 128,83; 128,75; 128,43; 128,29; 128,27; 128,78; 61,05; 59,98; 56,72; 49,82; 37,70; 37,21; 32,89; 32,39; 30,92; 26,57; 21,37; 18,52. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z: [C₂₄H₃₀NOS₃]⁺: 444,1480 [M+H]⁺;

2.3. Tổng hợp các thiacyclopentane mới chứa nhân tetrahydropyridine từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko

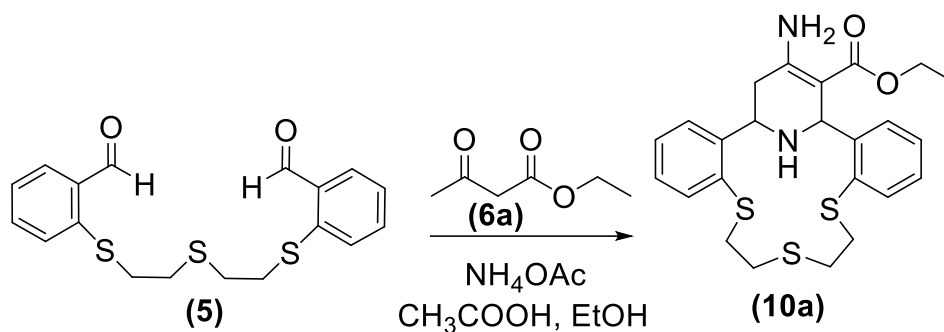


Sơ đồ 2.13. Tổng hợp crown ether (10a-e)

Các aza-14-thiacrown-4 ether (10a-e) có chứa nhân tetrahydropyridine được tổng hợp với quy trình như sau. Hỗn hợp phản ứng gồm 10 mmol tiền chất podand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (5), 10 mmol các dẫn xuất của 3-oxobutanoate (6a-e) và 30 mmol ammonium acetate được khuấy trong 15 ml dung môi ethanol cùng 10 mmol acetic acid. Phản ứng được thực hiện và kết thúc trong 18h. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch K₂CO₃ 5% tới pH= 7. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Loại dung môi hữu cơ dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng rắn. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm crown ether tinh khiết màu trắng (10a-d)

2.3.1. Tổng hợp ethyl 2⁴-amino-2¹,2²,2³,2⁶-tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2⁵-carboxylate (10a)

Crown ether (**10a**) được tổng hợp với hiệu suất H= 36%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,48$ (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). $T_{nc} = 198-200^\circ\text{C}$.

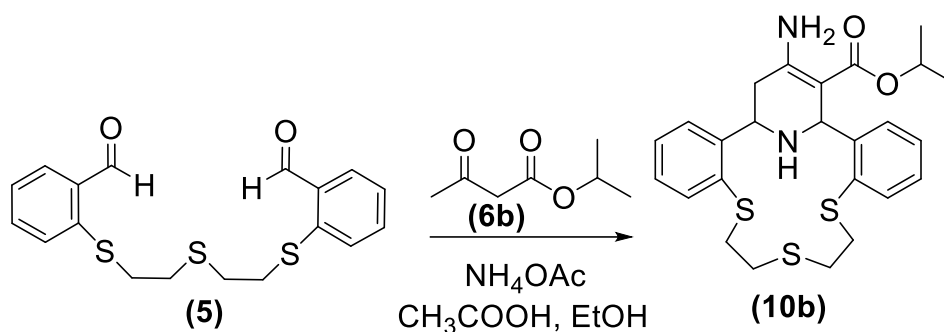


Sơ đồ 2.14. Tổng hợp crown ether (**10a**)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3336 (NH_2), 1671 ($\text{C}=\text{O}$); 1243 ($\text{C}-\text{O}$).
 Phổ ^1H -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 0,938 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3); 2,124- 2,165 (m, 2H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,201- 2,221 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,398- 2,418 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,419- 2,510 (m, 4H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$ và $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,530- 3,571 (d, d, 1H, $J = 10,5$ Hz, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,880- 3,915 (d, d, 2H, $J = 7,2$ Hz, $-\text{CH}_2$ piperidone); 4,575 (s, 1H, $-\text{NH}$); 5,942 (d, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,216- 7,268 (m, 2H, H_{Ar}); 7,346- 7,373 (t, d, 1H, $J = 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,049- 7,459 (m, 2H, H_{Ar}); 7,057 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H_{Ar}); 7,573- 7,596 (m, 2H, H_{Ar}).
 Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 167,07 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 137,38; 136,98; 131,46; 129,76; 129,57; 128,95; 128,40; 127,02; 126,53; 122,76; 61,15; 58,69; 53,45; 32,65; 31,27; 30,92; 28,11; 27,58; 21,24; 14,12. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 459,1462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3.2. Tổng hợp ethyl isopropyl 2⁴-amino-2¹,2²,2³,2⁶-tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2⁵-carboxylate (10b)

Crown ether (**10b**) được tổng hợp với hiệu suất H= 35%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,45$ (EtOAc/n-hexane = 3/1, v/v). $T_{nc} = 201- 203^\circ\text{C}$.

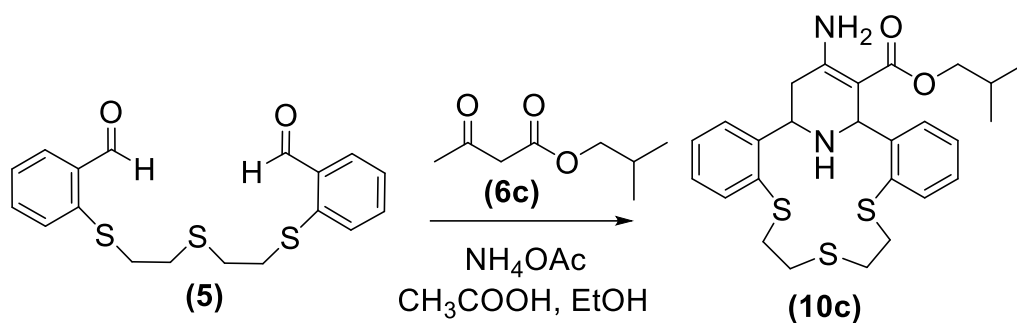


Sơ đồ 2.15. Tổng hợp crown ether **(10b)**

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3327 (NH_2), 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1246 ($\text{C}-\text{O}$).
 Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 0,668 (d, 3H, $J=6$ Hz, CH_3); 1,221 (d, 3H, $J=6$ Hz, CH_3); 2,127 (m, 3H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,194- 2,248 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,482- 2,510 (m, 5H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$ và $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 2,588- 2,668 (m, 3H, $-\text{CH}_2$ piperidone và $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,568 (s, 1H, $-\text{NH}$); 4,754- 4,785 (q, 1H, $J=12,6$ Hz; 6 Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,909 (d, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,216- 7,259 (m, 2H, H_{Ar}); 7,339- 7,366 (t, d, 1H, $J=7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,414- 7,508 (m, 3H, H_{Ar}); 7,566- 7,580 (m, 2H, H_{Ar}). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 166,51 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 152,27; 147,83; 144,33; 137,47; 137,10; 132,21; 131,39; 129,79; 129,62; 128,91; 126,90; 126,49; 96,49; 65,52; 61,11; 53,53; 32,64; 31,17; 30,91; 29,71; 28,02; 27,50; 22,15; 21,40; 21,05. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 487,1520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3.3. Tổng hợp ethyl isobutyl 2⁴-amino-2¹,2²,2³,2⁶-tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2⁵-carboxylate (**10c**)

Crown ether (**10c**) được tổng hợp với hiệu suất H= 37%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,41$ ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/1$, v/v). $T_{nc} = 222\text{-}224^\circ\text{C}$.

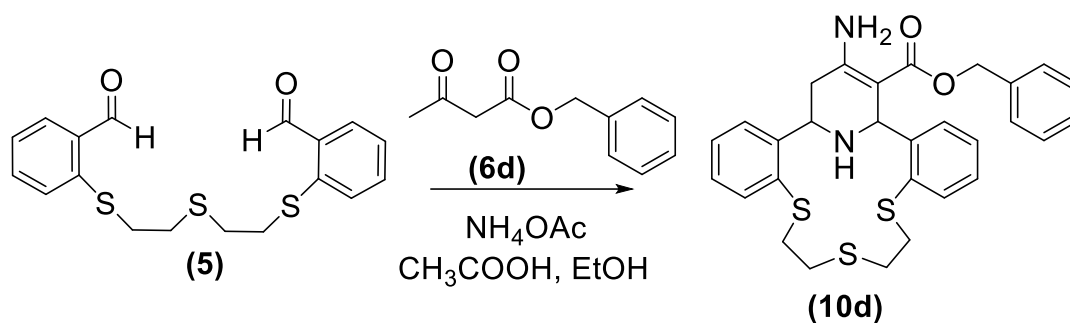


Sơ đồ 2.16. Tổng hợp crown ether (10c)

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3373 (NH_2), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1246 ($\text{C}-\text{O}$).
 Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 1,627 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,137- 2,233 (m, 4H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$ và $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,543- 3,620 (m, 2H, $-\text{CH}_2$); 3,687- 3,716 (d, d, 1H, $J= 6,6$ Hz, $\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 4,588 (s, 1H, $-\text{NH}$); 5,940 (d, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,208- 7,236 (d, t, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,253- 7,268 (m, 2H, H_{Ar}); 7,343- 7,370 (d, t, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,402- 7,430 (d, t, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,446- 7,461 (d, d, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,481- 7,496 (d, d, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,565- 7,599 (m, 2H, H_{Ar}). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 167,16 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 152,76; 147,27; 144,11; 137,36; 136,73; 132,18; 131,45; 129,69; 129,64; 128,95; 128,30; 127,05; 126,61; 95,43; 69,25; 61,01; 53,51; 32,56; 31,21; 28,10; 27,74; 27,63; 21,36; 18,98; 18,89. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 501,1673 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3.4. Tổng hợp ethyl benzyl 2⁴-amino-2¹,2²,2³,2⁶-tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2⁵-carboxylate (10d)

Crown ether (10d) được tổng hợp với hiệu suất H= 35%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,39$ ($\text{EtOAc}/\text{n-hexane} = 3/1$, v/v). $T_{nc} = 226- 228^\circ\text{C}$.

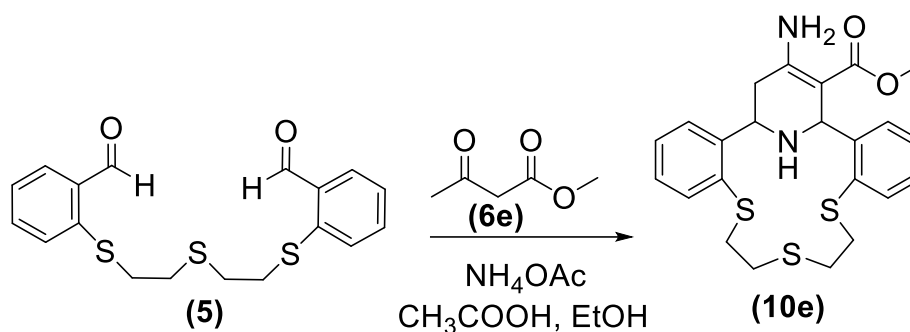


Sơ đồ 2.17. Tổng hợp crown ether **(10d)**

Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3294 (NH_2), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1246 ($\text{C}-\text{O}$).
 Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 2,115- 2,198 (m, 4H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$ và $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 2,362- 2,381 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,459- 2,500 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,257- 2,596 (m, 4H, $-\text{CH}_2_{\text{piperidone}}$, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 2,638- 2,685 (m, 1H, $-\text{SCH}_2-\text{CH}_2$); 3,547 (m, 1H, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 4,656 (s, 1H, $-\text{NH}$); 4,841-5,004 (d, d, 2H, $J= 12,6$ Hz; $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,888 (d, 2H, $-\text{NH}_2$); 6,876- 6,892 (d, d, 2H, $J= 7,8$ Hz, 1,8Hz, H_{Ar}); 7,169- 7,186 (m, 3H, H_{Ar}); 7,242- 7,267 (m, 2H, H_{Ar}); 7,362- 7,387 (t, d, 1H, $J= 7,2$ Hz; 1,2 Hz, H_{Ar}); 7,420 (t, 1H, H_{Ar}); 7,464- 7,503 (m, 2H, H_{Ar}); 7,569- 7,580 (m, 2H, H_{Ar}). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 166,60 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 153,27; 137,71; 127,03; 139,96; 131,33; 129,79; 129,73; 129,01; 128,49; 128,12; 127,28; 127,12; 126,55; 64,63; 61,08; 53,48; 32,55; 31,21; 20,91; 28,02; 27,53; 27,43; 21,43. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 535,1535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.3.5. Tổng hợp methyl 2⁴-amino-2¹,2²,2³,2⁶-tetrahydro-4,7,10-trithia-2(2,6)-pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2⁵-carboxylate (**10e**)

Crown ether (**10e**) được tổng hợp với hiệu suất H= 42%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,52$ ($\text{EtOAc}/n\text{-hexane} = 3/1$, v/v), $T_{nc} = 192- 194^\circ\text{C}$.



Sơ đồ 2.18. Tổng hợp crown ether (10e)

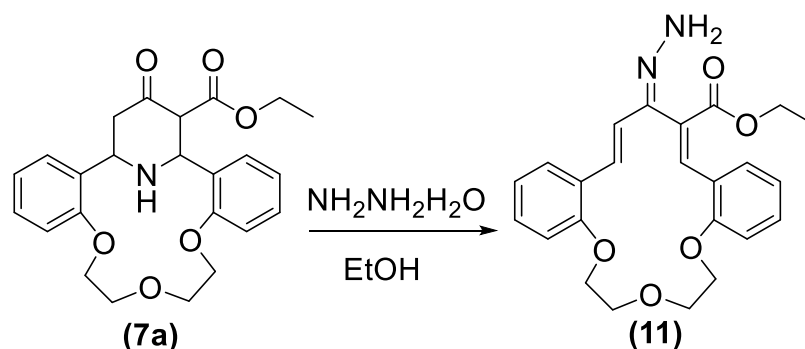
Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3299 và 3255 (NH_2), 1633 ($\text{C}=\text{O}$), 1296 ($\text{C}-\text{O}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 2,124- 2,165 (m, 2H, - $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$); 2,256- 2,400 (m, 1H, - $\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 2,532- 2,540 (m, 4H, - $\text{SCH}_2\text{-CH}_2$); 2,637- 2,717 (d, d, 2H, $J = 7,2$ Hz, - CH_2 piperidone); 3,517- 3,556 (m, 1H, - $\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 4,592 (s, 1H, -NH); 5,990 (d, 2H, - NH_2); 7,239- 7,252 (m, 2H, H_{Ar}); 7,346- 7,373 (t, d, 1H, $J = 7,8$ Hz; 1,8 Hz, H_{Ar}); 7,415- 7,436 (m, 2H, H_{Ar}); 7,484- 7,499 (d, d, 1H, $J = 7,8$ Hz; $J = 1,2$ Hz, H_{Ar}); 7,579- 7,593 (d, d, 2H, $J = 7,2$ Hz; $J = 1,2$ Hz, H_{Ar}). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 167,58 (- $\text{C}=\text{O}$ ester); 152,65; 146,87; 144,08; 137,16; 136,74; 132,35; 131,55; 129,69; 129,50; 128,99; 128,26; 127,13; 126,55; 95,34; 61,17; 53,39; 50,45; 35,95; 32,64; 31,38; 30,60; 29,01; 28,22; 27,69; 22,97; 21,47; 14,03; 11,10. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 459,1462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.4. Thực hiện chuyển hóa crown ether

2.4.1. Tổng hợp methyl (16Z,19E)-18-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-18H-dibenzo[h,o][1,4,7]trioxacyclohexadecine-17-carboxylate (11)

Hỗn hợp phản ứng gồm 10 mmol crown ether (7a), 10 mmol hydrazine hydrate được khuấy trong 14 ml dung môi ethanol ở 60°C . Phản ứng được thực hiện và kết thúc trong 3h. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch Na_2CO_3 5% tới pH=11. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Loại dung môi

hữu cơ dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng rắn. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm chuyển hóa **(11)**.



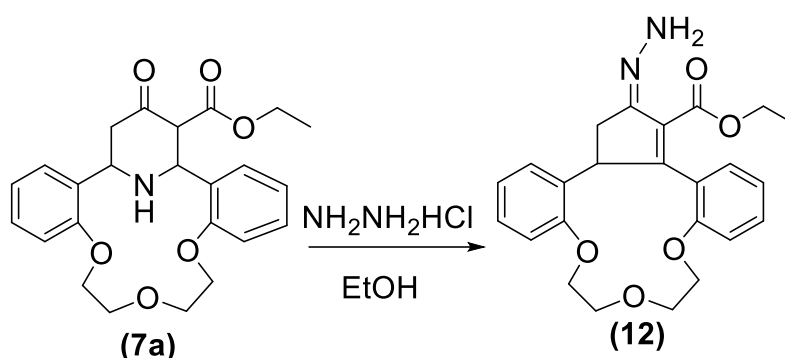
Sơ đồ 2.19. Tổng hợp crown ether (11)

Hợp chất **(11)** được tổng hợp với hiệu suất H= 40%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,48$ (ethanol), $T_{nc} = 218- 220^{\circ}\text{C}$, Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3336 (NH_2), 1735 ($\text{C}=\text{O}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 1,096 (t, 3H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3); 2,58 (br, s, 1H, NH_2); 3,92-1,05 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$); 4,07-4,19 (q, 2H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3); 4,19- 4,24 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$); 6,16 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H24); 6,78- 6,79 (d,d, 2H, $J = 6,5$ Hz và 1Hz, H6,16); 6,90 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H5); 6,99 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz, H17); 7,16- 7,19 (t, d, 2H, $J = 6$ Hz; 1,5 Hz, H4,18); 7,20-7,22 (d, d, 1H, $J = 6,5$ Hz; 1,5 Hz, H3); 7,31– 7,34 (t, d, 1H, $J = 6$ Hz; 1,5 Hz H19); 8,38 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H1cis); 8,78 (s, 1H, H21). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: : 167,35 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 157,17 (C-7; C-15); 155,82 ($-\text{C}=\text{NNH}_2$); 155,47 (C-21) 132,07(C-1); 131,94; 128,51; 127,87; 121,24; 120,94; 1117,95; 113,62; 111,77; 111,01; 68,68; 67,81; 59,36; 47,32; 14,31. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5]^+$: 423,1910 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.4.2. Tổng hợp $2^3, 2^{3a}, 2^4, 2^5, 2^6, 2^7$ -hexahydro-22H-4,7,10-trioxa-2(4,6)-pyrazolo[4,3-c]pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphan-2³-one (12)

Hỗn hợp phản ứng gồm 10 mmol crown ether (**7a**), 20 mmol hydrazine hydrochloride được khuấy trong 14 ml dung môi ethanol ở 60°C. Phản ứng được thực hiện và kết thúc trong 1h. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng

sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch Na_2CO_3 5% tới pH= 11. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Loại dung môi hữu cơ dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng rắn. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm chuyển hóa (12).

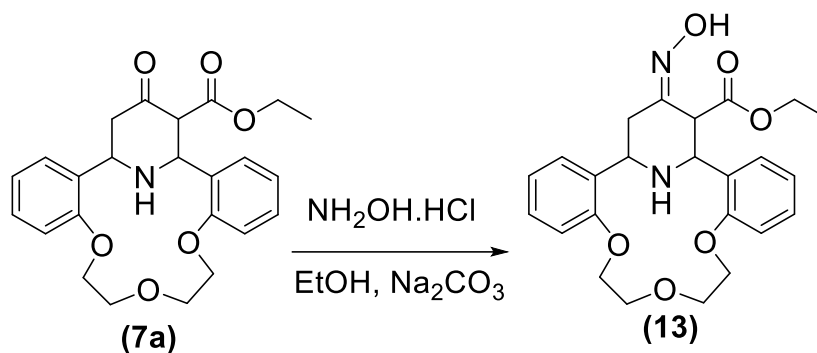


Sơ đồ 2.20. Tổng hợp crown ether (12)

Hợp chất (12) được tổng hợp với hiệu suất H= 34%, tinh thể màu vàng, giá trị $R_f = 0,28$ (ethanol), $T_{nc} = 183-185^\circ\text{C}$, Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3305 (NH_2), 1665 và 1631 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{N}$). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 1,30 (t, 3H, $J = 6,5$ Hz, CH_2CH_3); 2,72 (d, d, 1H, $J = 12,5$ Hz; 2,0 Hz, H24); 3,36 (br, t, 1H, $J = 10,0$ Hz, H1); 3,83- 4,12 (m, 11H, H24, CH_2CH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6,76 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, H6); 6,83 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H16); 6,86 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H4); 6,91 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H18); 7,15 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H5); 7,22 (d, 2H, $J = 6$ Hz, H3,17); 7,31 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H19). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 170,16 ($-\text{C}=\text{O}$ ester); 159,78 (C-21); 157,13 (C-15); 156,95 ($-\text{C}=\text{NNH}_2$); 141,08; 129,39; 128,67; 120,62; 110,78; 69,97; 66,75; 64,32; 60,41; 26,65; 14,69. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5]^+$: 423,2100 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2.4.3. Tổng hợp ethyl (E)-2⁴-(hydroxyimino)-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzenecyclodecaphane-2³-carboxylate (13)

Hỗn hợp phản ứng gồm 10 mmol crown ether (**7a**), 10 mmol hydroxylamine hydrochloride được khuấy hồi lưu cách thủy trong 14 ml dung môi ethanol. Phản ứng được thực hiện và kết thúc trong 3h. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch Na_2CO_3 5% tới pH= 11. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Loại dung môi hữu cơ dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng rắn. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại từ dung môi ethanol thu được sản phẩm chuyển hóa (**13**).



Sơ đồ 2.21. Tổng hợp crown ether (**13**)

Hợp chất (**13**) được tổng hợp với hiệu suất H= 51%, tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,46$ (ethanol), $T_{nc} = 195- 197^\circ\text{C}$, Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3397 (OH), 3186 (NH), 1732 (C=O), 1660 (C=N). Phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 1,01 (t, 3H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3); 2,68 (br, s, 1H, NH); 2,70 (br, s, 1H, NH); 3,50 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H22); 3,86 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, H24); 3,88- 3,94 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H21); 3,98 (q, 2H, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3); 4,00- 6,4,09 (m, 9H, H24, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 6,67- 6,77 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, H6); 6,77- 6,78 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, H16); 6,82 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz, H4); 6,87 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz, H18); 7,14– 7,20 (m, 4H, H3, 5, 17, 19); 7,75 (s, 1H, -OH). Phổ ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 170,67 (-C=O ester); 163,25 (-C=NOH); 157,01 (C-15); 128,82; 120,87; 120,60; 110,93; 70,09; 70,03; 67,62; 66,43; 62,15; 60,47; 52,17; 28,89; 13,94. Phổ khối lượng HRMS, giá trị m/z : $[\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3]^+$: 473,1380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

a. Các dòng tế bào

Các hợp chất crown ether mới được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào được cung cấp từ phòng Sinh học Thực nghiệm – Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam gồm:

- HeLa (*Human cervix carcinoma*): Ung thư tử cung
- MCF7 (*Human breast adenocarcinoma*): Ung thư biểu mô tuyến vú
- RD (*Human rhabdomyosarcoma*): Ung thư cơ vân
- HepG2 (*Hepatocellular carcinoma*): Ung thư gan người
- Lu1 (*Human lung adenocarcinoma*): Ung thư phổi người
- Vero cell line: tế bào thường từ thận của khỉ xanh trưởng thành châu Phi

b. Môi trường nuôi các dòng tế bào ung thư

- Môi trường MEME (Minineal Essential Medium with Eagle's salts) bổ sung 7-10% huyết thanh bê tươi, 1% dịch kháng sinh PSF (potassium penicillin–streptomycin–fungizone) và 1% NAA (nonessential amino acid). Hoặc môi trường DMEM (Dulbecco's modified Minimum Essential Medium): 10% huyết thanh bê tươi, 1% dịch kháng sinh (PSF), 1% NAA.
- Dịch kháng sinh PSF: 100 đơn vị penicilin/ml, 100 µg streptomycin sulfate/ml, 0,25 µg amphotericin B/ml.
- Đệm PBS (phosphate buffered saline, g/L): NaCl 8; KCl 0,2; Na₂HPO₄ 1,15; KH₂PO₄ 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 [64]. Xác định hoạt tính gây độc các dòng tế bào ung thư theo phương pháp SRB của Likhiwitayawuid và

các cộng sự [39] đang được tiến hành tại Viện Nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI). Phương pháp này đã được phòng Sinh học Thực nghiệm thuộc Viện Hoá học- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam 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 nitrogen 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 (CO₂ 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 versene 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 3-5x10⁴ 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 TCA lạnh. Rửa, để khô, nhuộm SRB 0,4% trong acetic acid 1% và rửa lại bằng acetic acid 1% để loại màu dư, để khô, hoà lại bằng 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)
- 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:

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

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

- σ được tính theo công thức:

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

- Trong đó: x_i : giá trị OD tại giếng i
- x: giá trị OD trung bình
- n: số giếng thử lặp lại

- Các mẫu có biểu hiện hoạt tính ($CS_{50} \leq 50\% \pm \sigma$) sẽ được chọn ra cho thử nghiệm bước 2 để tìm giá trị IC_{50} .

Bước 2: Xác định giá trị IC_{50}

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

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 $IC_{50} \leq 20 \mu\text{g/ml}$ được coi là có hoạt tính.

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

Nguyên lí của phép thử dựa trên phản ứng phân cắt cơ chất *p*-Nitrophenyl- α -D-glucopyranoside nhờ tác động của enzyme α -glucosidase, qua đó 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. Lượng sản phẩm *p*-Nitrophenol sinh ra phản ánh hoạt độ của enzyme α -glucosidase.

a) Chuẩn bị mẫu thử

Hóa chất: enzyme α -glucosidase, *p*-Nitrophenyl- α -D-glucopyranoside, 4-nitrophenol, dimethyl sulfoxide.

Thiết bị: máy quang phổ BIOTEK – USA

b) Tiến hành thí nghiệm

Phương pháp xác định hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase được thực hiện trên đĩa 96 giếng. 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 µg/ml hoặc pha loãng tiếp với mẫu có hoạt tính nhỏ hơn. Acarbose được sử dụng làm chất tham khảo.

Các thành phần phản ứng bao gồm: Phosphate buffer 100 mM pH 6,8; α -glucosidase 0,2 U/ml, mẫu thử và *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside 2,5 mM. Ở mẫu đối chứng, mẫu thử được thay bằng đệm phản ứng. Thí nghiệm được ủ ở nhiệt độ 37°C. Sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng Na₂CO₃. Độ hấp thụ của phản ứng được xác định trên máy BIOTEK với bước sóng 410 nm (A).

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

$$\text{Độ ức chế (\%)} = [A_{(\text{đối chứng})} - A_{(\text{mẫu thử})}] / A_{(\text{đối chứng})} \times 100\%$$

IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) là nồng độ chất thử ức chế 50% hoạt động của enzyme α -glucosidase, được tính bằng phần mềm Table curve.

2.5.3. Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking)

Nghiên cứu này sử dụng phần mềm Molecular Operating Environment (MOE) phiên bản 2019.0102 để thực hiện mô phỏng lắp ghép, nhằm mục đích khám phá các tương tác liên kết tiềm năng giữa các hợp chất crown ether và enzyme đích là α -glucosidase. Các phần chính bao gồm:

Phần 1: Chuẩn bị mô hình phân tử

a) *Chuẩn bị protein đích*

Cấu trúc ba chiều (3D) của enzyme α -glucosidase được xây dựng thông qua kỹ thuật mô hình hóa đồng dạng. Mô hình này dựa trên cấu trúc tinh thể của enzyme isomaltase từ nấm men *Saccharomyces cerevisiae* (Mã ID PDB: 3A4A) được truy xuất từ ngân hàng dữ liệu protein RCSB. Việc lựa chọn PDB 3A4A dựa

trên cơ sở sự tương đồng trình tự cao: 85% điểm tương tự (similarity) và 72% điểm giống hoàn toàn (identity) với trình tự cấu trúc của α -glucosidase.

b) Chuẩn bị phối tử

Cấu trúc 3D của tất cả các hợp chất crown ether được tổng hợp sẽ được xây dựng và tối ưu hóa hình học trực tiếp trên nền tảng phần mềm MOE.

Phần 2: Phương pháp và lắp ghép

Mô phỏng lắp ghép được tiến hành bằng cách sử dụng các tham số mặc định của MOE. Trong nghiên cứu này, áp dụng phương pháp lắp ghép bán linh động (semi-flexible docking). Trong đó, protein đích được giữ cố định và phối tử được phép di chuyển và xoay linh động trong khoang liên kết để tìm kiếm cấu hình tối ưu.

Phần 3: Quy trình thẩm định và sàng lọc

Quá trình lắp ghép được chia thành hai bước chính, đảm bảo độ tin cậy của mô hình trước khi sàng lọc hợp chất mới:

Bước 1: Thẩm định mô hình (Redocking Validation)

- Mục tiêu: Tiến hành lắp ghép tái tạo (*redocking*) đối với phối tử đồng kết tinh (co-crystallized ligand) ban đầu có sẵn trong cấu trúc PDB 3A4A.
- Đánh giá độ chính xác: Độ chính xác của mô hình được đánh giá dựa trên giá trị độ lệch trung bình bình phương gốc (RMSD). Mô hình được xem là thành công và có độ lặp lại cao nếu giá trị RMSD giữa trạng thái dự đoán và trạng thái tinh thể học nhỏ hơn 2Å.

Bước 2: Lắp ghép sàng lọc các hợp chất mới

- Vị trí lắp ghép: Sau khi mô hình được kiểm chứng, các hợp chất crown ether mới sẽ được lắp ghép vào trung tâm hoạt động (active site) của isomaltase (PDB: 3A4A) để thử nghiệm hoạt tính ức chế α -glucosidase.

- Tiêu chí lựa chọn vị trí liên kết: Việc xác định và lựa chọn vị trí liên kết được căn cứ vào các tiêu chí cấu trúc và sự tương tác với các amino acid quan trọng đã biết trong trung tâm hoạt động.

Phần 4: Phân tích kết quả

a) Hàm tính điểm (Scoring Functions)

Việc lựa chọn cấu hình liên kết tối ưu nhất (optimal conformation) được thực hiện bằng cách tính toán và phân tích điểm lắp ghép (docking scores). Các hàm tính điểm được sử dụng là London dG hoặc GBVI/WSA dG, nhằm ước tính:

- Mức năng lượng liên kết tối thiểu (ΔG_L , dG_L - đơn vị kcal/mol).
- Năng lượng liên kết tự do (ΔG_A , dG_L - đơn vị kcal/mol).

b) Tiêu chí lựa chọn cấu hình

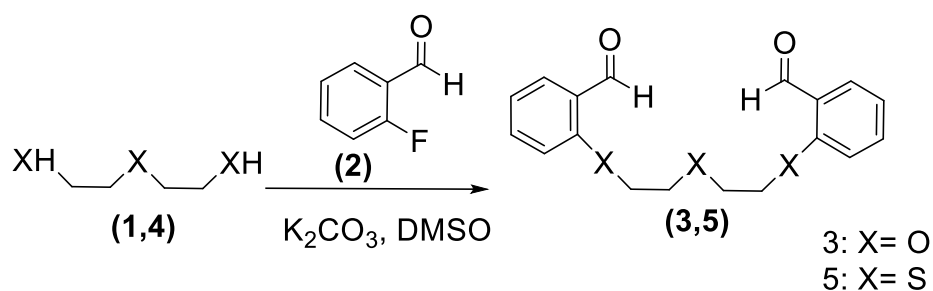
Giá trị điểm lắp ghép thường nhận giá trị âm (-). Cấu hình (pose) có giá trị âm tuyệt đối càng nhỏ (tức là ΔG càng âm) cho thấy phức hợp phối tử- protein tạo thành càng bền vững và ái lực liên kết càng cao. Sau đó, các tương tác ràng buộc chi tiết giữa các phối tử và protein mục tiêu sẽ được phân tích và hiển thị bằng phần mềm Discovery Studio 2025.

Nhìn chung, các crown ether mục tiêu đã được tổng hợp thành công thông qua quy trình ngưng tụ đa tác nhân, sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột và kết tinh lại để thu các sản phẩm có độ tinh khiết cao, đáp ứng yêu cầu cho các khảo sát hoạt tính sinh học. Các dẫn xuất thu được đều được xác nhận cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại (IR, NMR và HRMS), cho thấy sự phù hợp giữa dữ liệu thực nghiệm và cấu trúc dự kiến. Các sản phẩm crown ether mới được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư và khảo sát tính ức chế enzyme α -glucosidase. Cùng với đó, các hợp chất này cũng được tiến hành khảo sát tính ức chế enzyme α -glucosidase bằng phương pháp mô phỏng phân tử (Molecular docking).

Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp các tiền chất podand

Các tiền chất podand có chứa các dị tố O và S (3,5) đều có đặc điểm chung là cấu tạo đối xứng trục thẳng giữa, 2 bên nhánh cuối mạch là các nhóm chức aryl aldehyde và được gọi chung trong luận án này là các tiền chất podand dialdehyde. Các nhóm chất này được tổng hợp theo sơ đồ 3.1.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các tiền chất podand dialdehyde

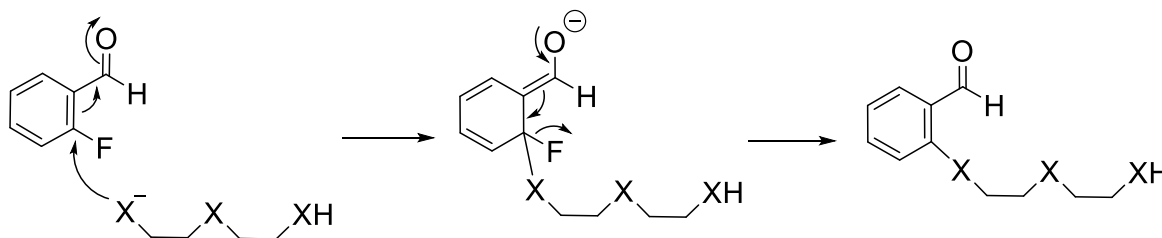
Phản ứng này dựa trên cơ chế phản ứng cộng– tách nucleophilic thơm S_{Nar} . Cơ chế của phản ứng được thực hiện theo 2 bước.

Bước 1 – Cộng nucleophile vào vòng thơm:

- Nucleophile tấn công vào carbon mang nhóm thế, tạo thành phức trung gian anion sigma (Meisenheimer complex)– vòng bị mất tính thơm tạm thời.

Bước 2 – Tách nhóm thế:

- Nhóm thế tách khỏi vòng $\rightarrow$ phục hồi tính thơm $\rightarrow$ tạo sản phẩm thế.



Sơ đồ 3.2. Cơ chế ứng cộng – tách nucleophilic thơm

Sau khi nghiên cứu và tham khảo tài liệu tham khảo [46][61], trong luận án này chúng tôi quyết định sử dụng 2-fluorobenzaldehyde với nhóm thế là F⁻ bởi vì theo lý thuyết F có độ âm điện cao nên nó hút electron rất mạnh từ vòng thơm và giúp ổn định anion trung gian khi nucleophile mới vừa tấn công vào. Phản ứng được thực hiện khi cho hỗn hợp 1 trong 2 chất **(1,4)** cùng 2-fluorobenzaldehyde khuấy trong dung môi DMSO với nhiệt độ khoảng 110-120°C. Các sản phẩm là các tiền chất podand được tổng hợp có hiệu suất cao 70- 75%.

Bảng 3.1. Kết quả tổng hợp các tiền chất podand

Hợp chất	X	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
3	O	66 - 67	0,85 (H/E 2/1)	75
5	S	59 - 61	0,48 (H/E 3/1)	70

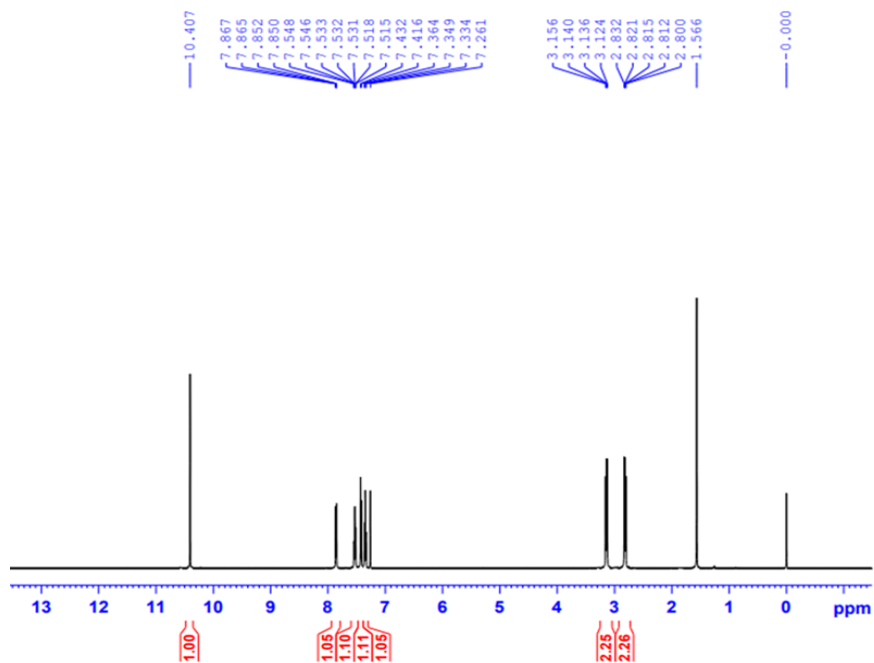
Cấu tạo của hợp chất **(3)** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H-NMR và phù hợp với các thông số tại tài liệu tham khảo [1, 2].

Hợp chất **(5)** được tổng hợp từ hợp chất 2,2'-thiodiethanethiol **(4)** và 2-fluorobenzaldehyde. Dung môi phân cực DMSO được chọn và phản ứng được tiến hành trong môi trường kiềm (K₂CO₃) để tăng hiệu suất phản ứng và đẩy nhanh phản ứng thế. K₂CO₃ có chức năng làm base để trung hòa acid HF sinh ra, giúp phản ứng diễn ra theo chiều thuận và nâng cao hiệu suất phản ứng cho ta một cấu trúc sản phẩm podand chứa 3 dị tố S.

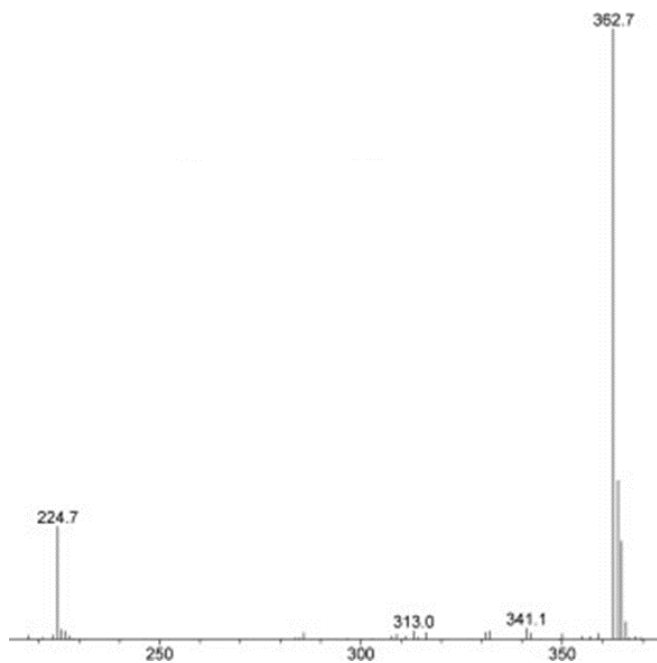
Kỹ thuật phổ hiện đại ¹H-NMR và MS được sử dụng để xác nhận cấu trúc của Podand **(5)**.

Tín hiệu cộng hưởng của proton ở vị trí $\delta_H = 10,41$ ppm dưới dạng singlet và tương ứng với 2H là tín hiệu đặc biệt của hai nhóm aldehyde và có thể dễ dàng nhìn thấy trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR của podand **(5)**. Mỗi đỉnh của tín hiệu cộng hưởng proton của nhóm (-CH₂-S-) và (-CH₂-S-CH₂-) lần lượt ở $\delta_H = 2,8 -$

2,83 ppm và $\delta_H = 3,12 - 3,16$ ppm, tương đương 4H. Giá trị cộng hưởng proton của nhân thơm nằm trong khoảng từ 7,31 đến 7,85 ppm.



Hình 3.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của podand (5)



Hình 3.2. Phổ MS của podand (5)

Trên phổ MS, peak ion phân tử $[M]^+ = 362,7$ ước tính cho công thức $C_{18}H_{18}O_2S_3^+$ được tìm thấy với cường độ 100%. Khối lượng chính xác với giá trị $m/z = 362,53$.

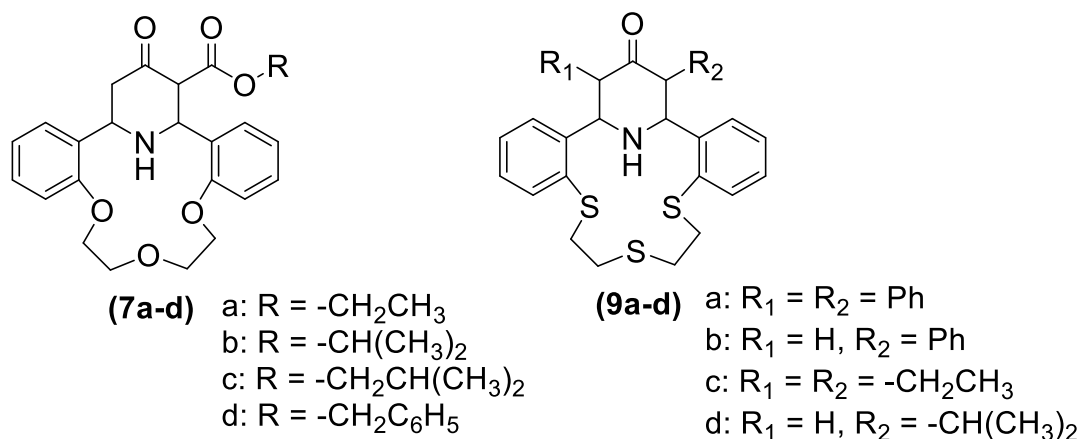
3.2. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân piperidone từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko

Phản ứng Petrenko–Kritschenko là một trong những phản ứng ngưng tụ đa tác nhân cổ điển, có vai trò quan trọng trong hóa học tổng hợp, đặc biệt trong việc xây dựng các hệ dị vòng có giá trị sinh học. Phản ứng này diễn ra giữa ba thành phần chính: aldehyde thơm, ketone mạch ngắn (phổ biến là acetone hoặc methyl ketone), và muối ammonium (như ammonium acetate hoặc ammonium chloride), hoặc đôi khi thay thế bằng các amine bậc một. Dưới điều kiện phản ứng nhẹ nhàng, thường sử dụng dung môi ethanol hoặc acetic acid và gia nhiệt nhẹ, các chất ban đầu sẽ trải qua một chuỗi phản ứng liên tiếp bao gồm aldol hóa, amine hóa, và cuối cùng là vòng hóa nội phân tử, để tạo thành sản phẩm cuối là khung piperidone hoặc trong một số trường hợp đặc biệt là dị vòng tetrahydropyran.

Cơ chế phản ứng bắt đầu từ sự hình thành sản phẩm β -hydroxyketone thông qua phản ứng giữa aldehyde và ketone, tiếp theo là quá trình amine hóa tạo thành imine hoặc enamine và kết thúc bằng bước vòng hóa để hình thành cấu trúc dị vòng sáu cạnh. Điều đặc biệt của phản ứng Petrenko–Kritschenko là khả năng tạo ra nhiều liên kết carbon-carbon và carbon-nitrogen chỉ trong một quy trình duy nhất, từ đó tiết kiệm thời gian, giảm số bước tổng hợp và tối ưu hiệu suất.

Về mặt ứng dụng, khung piperidone tạo thành từ phản ứng này xuất hiện phổ biến trong cấu trúc của nhiều hợp chất tự nhiên và được phẩm có hoạt tính sinh học cao như thuốc điều trị Alzheimer (ví dụ: Donepezil), thuốc giảm đau mạnh (như Fentanyl), cũng như các hợp chất có tác dụng kháng khuẩn, kháng viêm, chống ung thư hoặc kháng nấm. Nhờ vào khả năng thay đổi linh hoạt các thành phần ban đầu (aldehyde, ketone, amine), phản ứng này trở thành công cụ đắc lực trong việc xây

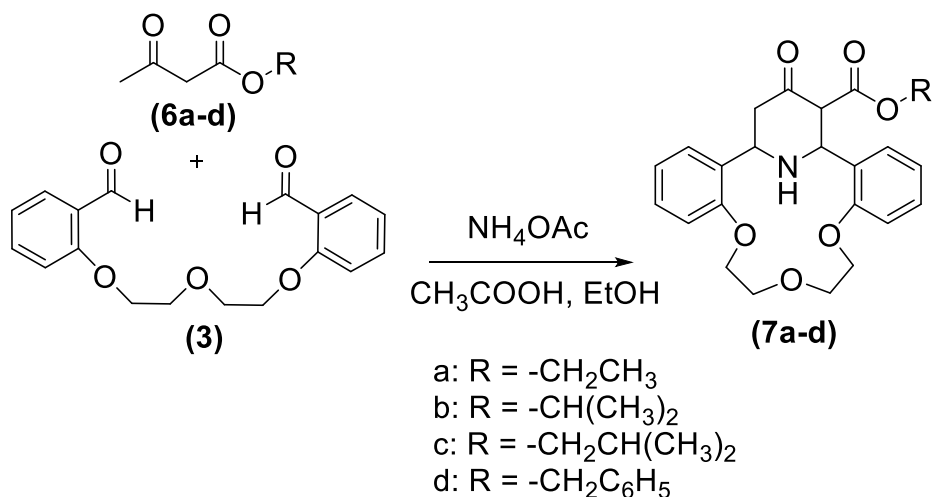
dựng thư viện hợp chất đa dạng phục vụ cho nghiên cứu thuốc và phát triển dược phẩm hiện đại.



Hình 3.3. Các crown ether chứa nhân piperidone

Trên cơ sở các tiền chất podand **(3)** và **(5)** với cấu trúc đối xứng 2 bên là các nhóm chức aldehyde, chúng tôi đã sử dụng phản ứng Petrenko-Krischenko trong vai trò là phản ứng cơ sở trong tổng hợp các hợp chất dị vòng mới chứa đồng thời nhân piperidone và vòng crown ether.

3.2.1. Tổng hợp crown ether từ tiền chất podand 1,5-bis (2-formylphenoxy)-3-oxapentane **(3)**



Sơ đồ 3.2. Tổng hợp các crown ether **(7a-d)**

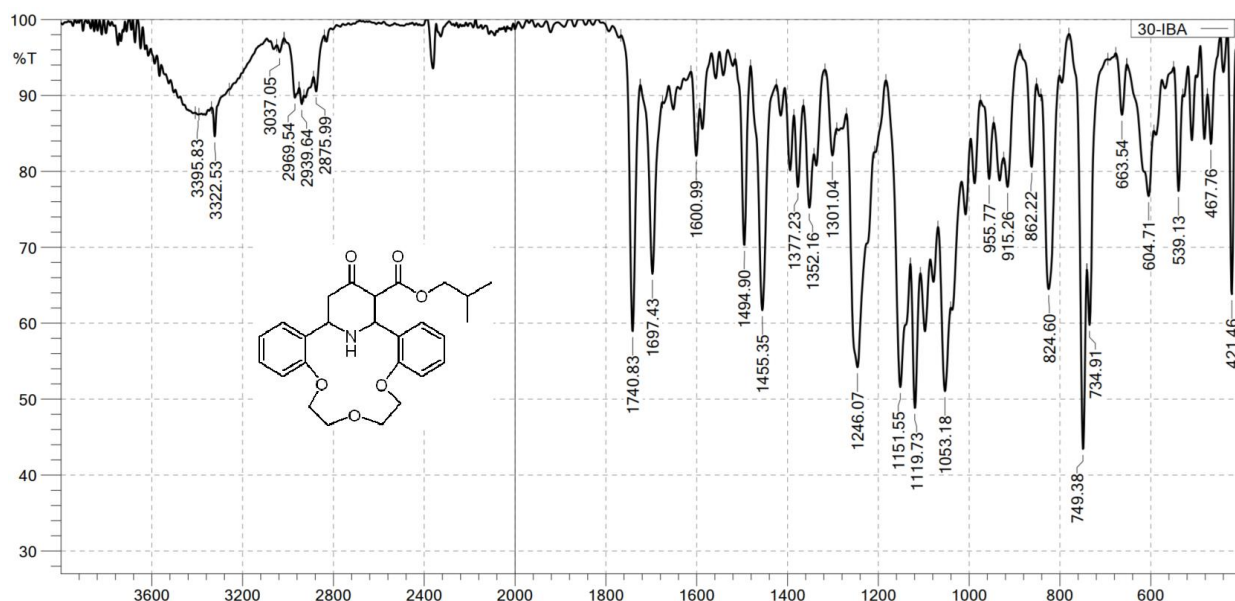
Phản ứng được bắt đầu từ tiền chất podand 1,5-bis (2-formylphenoxy)-3-oxapentane (**3**) và các dẫn xuất của 3-oxobutanoate (**6a-d**) cùng sự có mặt của ammonium acetate trong điều kiện dung môi ethanol và xúc tác acetic acid. Nhóm chất crown ether (**7a-d**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất 34-50%.

Bảng 3.2. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (**7a-d**)

Hợp chất	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
7a	200 - 201	0,52 (H/E= 3/1)	50
7b	214 - 216	0,48 (H/E= 3/1)	40
7c	217 - 219	0,46 (H/E= 3/1)	38
7d	219 - 221	0,42 (H/E= 3/1)	34

Trên cơ sở tài liệu tham khảo đã công bố [2], công thức cấu tạo của hợp chất (**7a**) đã được chứng minh đầy đủ, vậy nên trong luận án này, chúng tôi chỉ đi sâu vào các dẫn xuất còn lại của dãy bằng cách phân tích chi tiết các phương pháp phổ đặc trưng. Công thức cấu tạo của các dẫn xuất (**7b-d**) được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HRMS. Đặc biệt, công thức cấu tạo của hợp chất (**7c**) cũng được khẳng định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử (*single crystal X-ray diffraction*).

Trên phổ hồng ngoại của các hợp chất (**7b-d**) chúng ta có thể dễ dàng nhận thấy được sự xuất hiện tín hiệu đặc trưng của nhóm –NH tại vùng 3314- 3326 cm⁻¹, đồng thời các tín hiệu của nhóm –C=O ester cũng được nhìn thấy tại 1694– 1697 cm⁻¹ hay tại 1246 cm⁻¹ với cường độ mạnh là tín hiệu của nhóm ether.



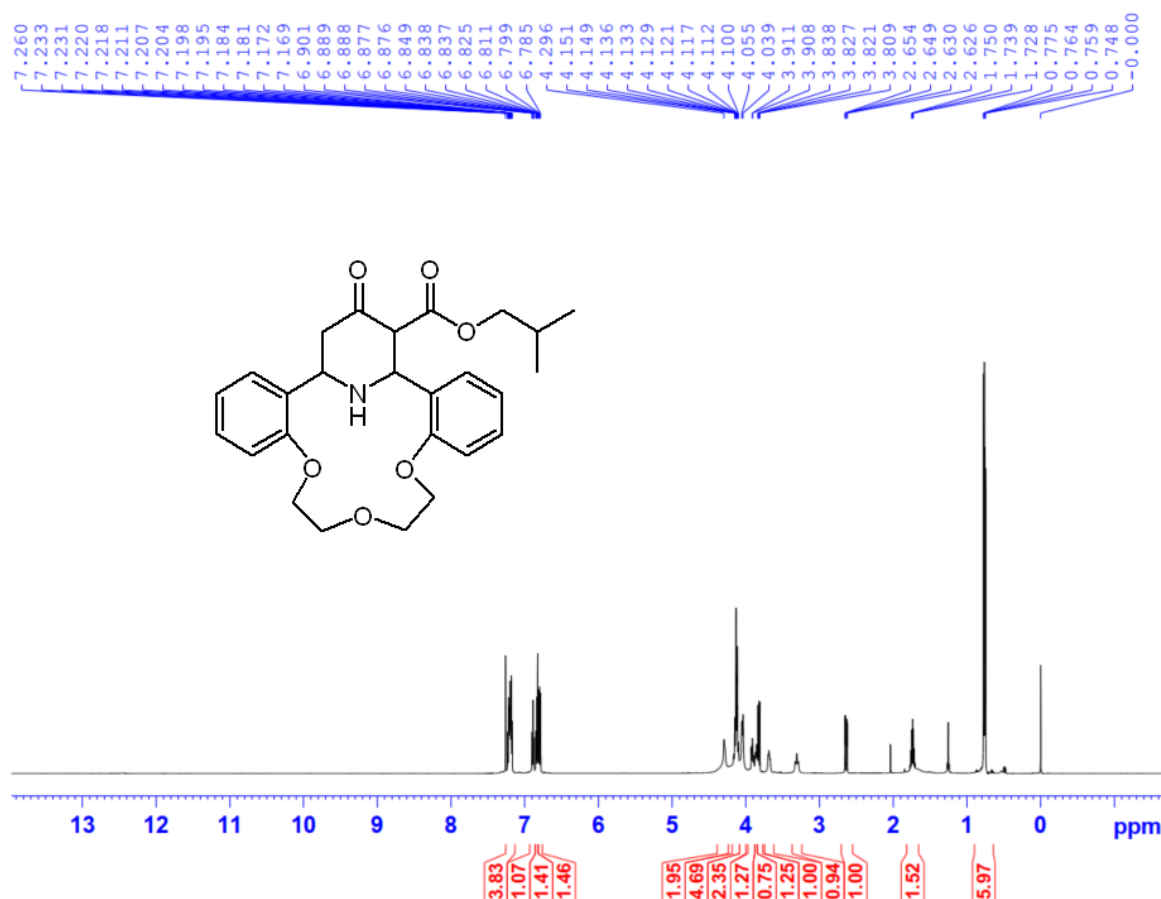
Hình 3.4. Phổ IR của hợp chất (**7c**)

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ^1H -NMR đặc trưng chung của các dẫn xuất nhóm (**7b-d**) đó là:

- Tín hiệu cộng hưởng của các 8 proton nhân thơm được phát hiện lần lượt tại các khoảng 6,788-7,259 ppm (**7b**), 6,785-7,260 ppm (**7c**), 6,884-7,185 ppm (**7d**)
- Các proton đặc trưng cho các hydro tại nhóm ethyl ether và piperidone cũng được nhìn thấy trong khoảng 2,5- 4,5 ppm

Sự khác biệt lớn nhất giữa các hợp chất này có thể nhìn thấy rõ nhất tại cấu trúc của chúng với các nhóm alkyl khác nhau trong cấu trúc của nhóm chức ester. Điều này cũng được nhận thấy rõ trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Trên phổ của hợp chất (**7b**), tại vùng cộng hưởng $\delta_{\text{H}} = 0,997$ ppm và $\delta_{\text{H}} = 1,112$ ppm là tín hiệu của 2 nhóm CH_3 với cùng độ bội là doublet và tín hiệu của nhóm $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ tại $\delta_{\text{H}} = 4,918$ ppm. Trên phổ hợp chất (**7c**), nhận thấy sự có mặt của 2 nhóm CH_3 lần lượt tại $\delta_{\text{H}} = 0,759$ và $\delta_{\text{H}} = 0,775$ ppm chồng chập lên nhau do tương đương về mặt từ với độ bội là doublet, cùng với đó là tín hiệu cộng hưởng của proton $-\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$ tại $\delta_{\text{H}} = 1,739$ ppm. Trên phổ hợp chất (**7d**), dưới sự ảnh hưởng đồng thời của nhóm

ester và vòng thơm, tín hiệu cộng hưởng của 2 proton $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ bị đẩy về trường yếu hơn trong khoảng 4,988-5,064 ppm với độ bội là doublet-doublet và cường độ $J = 12,6 \text{ Hz}$.



Hình 3.5. Phổ ^1H -NMR của hợp chất (**7c**)

Chi tiết thông số trên phổ ^1H -NMR của các hợp chất crown ether (**7b-d**) được thể hiện ở bảng dưới đây.

Bảng 3.3. Thông số phổ ^1H -NMR của các hợp chất crown ether (**7b-d**)

Hợp chất	Vùng thơm (δH , ppm)	-NH (δH , ppm)	Vùng ether và piperidone (δH , ppm)	Vùng khác (δH , ppm)
7b	6,788- 6,887 (3H, m), 6,887	4,220 (1H,s)	2,641 (1H, dd, $J = 12 \text{ Hz}$; 3 Hz, $-\text{CH}_{\text{piperidone}}$); 3,297	1,112 (3H, d, $J= 6 \text{ Hz}$,

	(1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,171-7,259 (4H, m,)		(1H, t, -CH _{piperidone}), 3,836-3,923 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂); 4,062 (4H, d, $J = 9,6$ Hz, -OCH ₂ -CH ₂); 4,101-4,238 (4H, m, -CH ₂ piperidone, -OCH ₂ -CH ₂); 4,220 (1H, s, -CH _{piperidone})	CH ₃); 4,918 (1H, q, $J = 12,6$ Hz; 6,6 Hz, -CH(CH ₃) ₂)
7c	6,785-6,849 (3H, m); 6,889 (1H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,169-7,260 (4H, m)	4,296 (1H,s)	2,649 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz; 3 Hz, -CH _{piperidone}); 3,309 (1H, t, -CH _{piperidone}); 3,687 (1H, t, -OCH ₂ -CH ₂); 3,671-3,928 (3H, m, -OCH ₂ -CH ₂); 4,055 (2H, d, $J = 9,6$ Hz, -CH ₂); 4,112-4,167 (5H, m, -CH ₂ piperidone, -OCH ₂ -CH ₂); 4,296 (1H, s, -CH _{piperidone})	0,759 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH ₃); 0,775 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH ₃); 1,739 (1H, m, -CH(CH ₃) ₂)
7d	6,783-6,819 (3H, d,d, $J = 7,8$ Hz); 6,884 (1H, t, $J = 6,6$ Hz, H); 7,077-7,092 (2H, m, H); 7,127-7,139 (1H, d); 7,165-7,185 (1H, m);	4,340 (1H,s)	2,657 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz; 3 Hz, -CH _{piperidone}); 3,312 (1H, t, -CH _{piperidone}); 3,818-3,895 (2H, m, -OCH ₂ -CH ₂); 4,016- 4,043 (3H, m, -OCH ₂ -CH ₂); 4,088- 4,148 (5H, m, -CH ₂ piperidone, -OCH ₂ -CH ₂)	4,988- 5,064 (2H, d,d, $J = 12,6$ Hz; 12 Hz -CH ₂ C ₆ H ₅)

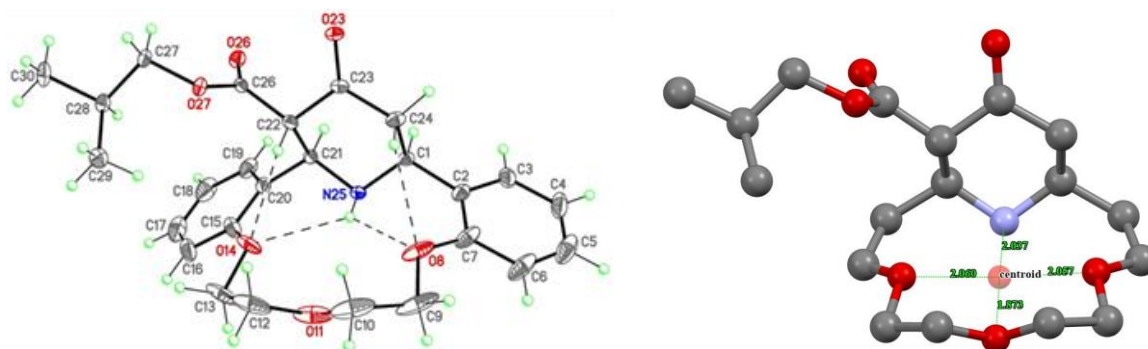
	7,198-7,230 (2H, m); 7,256- 7,278 (3H, m),		4,340 (1H, s , -CH _{piperidone})	
--	--	--	--	--

Trên phổ cộng hưởng từ ^{13}C -NMR, có thể dễ dàng phát hiện sự có mặt của 2 nhóm C=O ketone và C=O ester tại $\delta_{\text{C}} = 204$ ppm và $\delta_{\text{C}} = 169$ ppm.

Trên phổ khối lượng phân giải cao của các dẫn xuất (**7b-d**) có sự xuất hiện của các peak ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$. Cụ thể:

- Hợp chất (**7b**) tính toán cho công thức $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_6]^+$ là 440,2073, tìm thấy peak với giá trị $m/z = 440,2063$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
- Hợp chất (**7d**) tính toán cho công thức $[\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{NO}_6]^+$ là 488,2073, tìm thấy peak giá trị $m/z = 488,2066$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Cấu trúc phân tử của hợp chất (**7c**) cũng được khẳng định chắc chắn bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.



Hình 3.6. Cấu trúc của hợp chất (**7c**) được xác định dựa trên phân tích dữ liệu thu được từ phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể

Hợp chất (**7c**) đơn tinh thể nằm trong nhóm không gian có tâm đối xứng Pbca. Trong mạng tinh thể, hai cấu hình đồng phân lập thể khác nhau cùng chiếm một vị trí tinh thể với tỷ lệ 0,85:0,15 biểu hiện sự bất trật tự (disorder). Cấu trúc phân tử của (**7c**) bao gồm một hệ tứ vòng ngưng tụ chứa vòng macrocyclic aza-14-crown-3-ether, một vòng piperidone và hai vòng benzene. Vòng aza-14-crown-3-

ether có hình dạng chén (bowl), được ổn định nhờ hai liên kết hydro nội phân tử N–H $\cdots$ O và hai liên kết hydro C–H $\cdots$ O (xem Bảng 3.4 và Hình 3.6). Chuỗi polyether gồm các nguyên tử C7–O8–C9–C10–O11–C12–C13–O14–C15 có cấu hình là t - g^+ - t - t - g^- - t (t = *trans*, 180°; g = *gauche*, $\pm 60^\circ$).

Bảng 3.4. Liên kết hydro của hợp chất (**7c**)

D*–H $\cdots$ A*	d(D–H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle$ DHA
Hợp chất (7c)				
C22–H22B $\cdots$ O14	0,99	2,41	3,002(3)	118
C24–H24A $\cdots$ O27 ^a	0,99	2,50	3,123(3)	121
C24–H24C $\cdots$ O8	1,00	2,38	3,055(3)	124
N25–H25 $\cdots$ O8	0,82(3)	2,41(3)	2,942(3)	123(2)
N25–H25 $\cdots$ O14	0,82(3)	2,47(3)	2,979(3)	121(2)

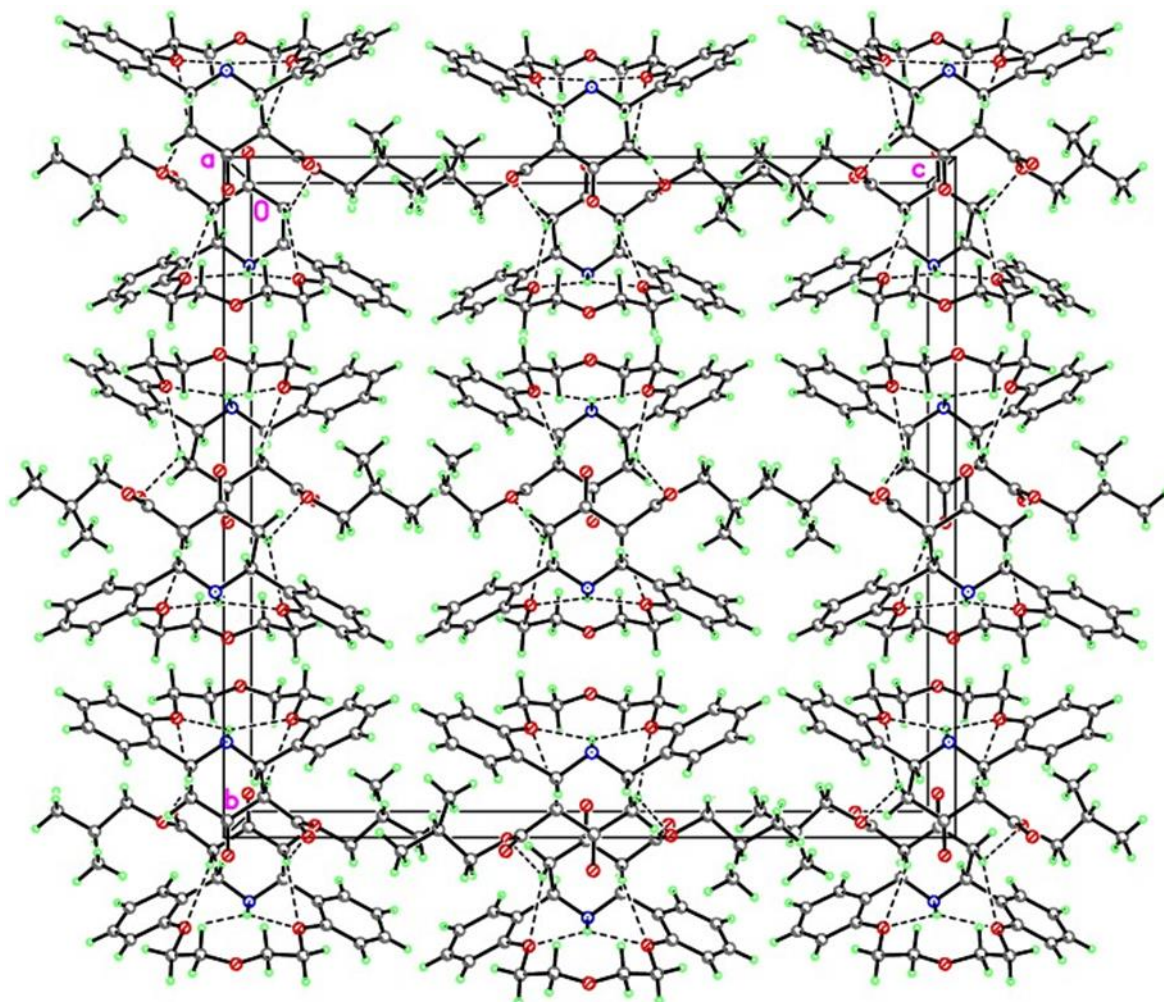
* D – Chất nhường proton; A – Chất nhận proton;

Các phép biến đổi đối xứng được sử dụng để tạo ra các nguyên tử tương đương:

^a $-x+1, -y+1, -z+1$; ^b $1-x, y+1/2, -z+1/2$; ^c $2-x, y+1/2, -z+1/2$

Vòng piperidone trung tâm tồn tại ở dạng ghế (chair) điển hình, với nhóm thế (CH₃)₂CH₂OC(O)- và hai vòng benzene hợp nhất với vòng macrocyclic đều chiếm vị trí xích đạo (equatorial) ưu thế về mặt không gian. Góc giữa mặt phẳng cơ sở của vòng piperidone (gồm các nguyên tử C1/C21/C22/C24) và mặt phẳng của hai vòng benzene lần lượt là 75,5(1)° và 74,3(1)°. Nguyên tử nitrogen trong cấu trúc có cấu hình tháp tam giác (trigonal pyramidal). Phân tử (**7c**) có ba tâm bất đối xứng tại các nguyên tử carbon C1, C21 và C22, do đó có thể tồn tại tối đa tám đồng phân lập thể khác nhau. Tinh thể thu được là hợp thể đối quang (racemic mixture), bao gồm các cặp đồng phân đối quang (enantiomer) với cấu hình tương đối là rac-1SR,21RS,22SR. Trong mạng tinh thể, các phân tử (**7c**) tạo thành các cặp dimer có

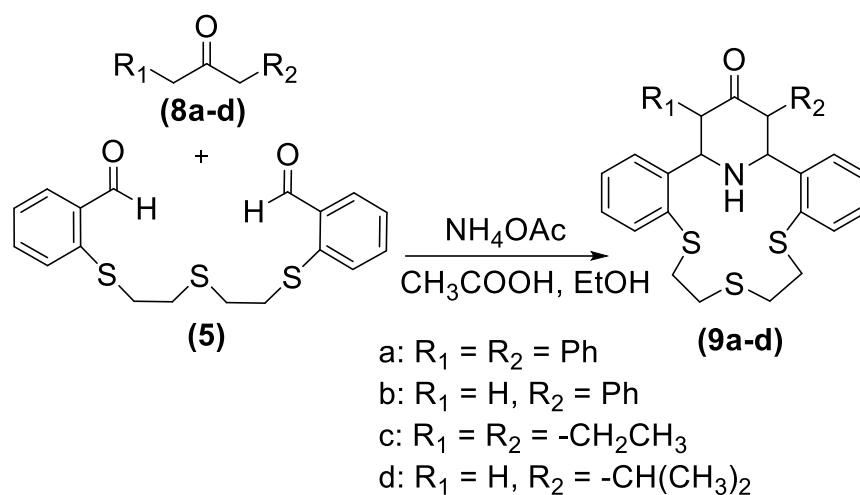
tâm đối xứng thông qua các liên kết hydro C–H $\cdots$ O liên phân tử. Các dimer này tiếp tục xếp chồng dọc theo trục a của ô mạng tinh thể (Hình 3.7).



Hình 3.7. Các cặp dimer liên kết hydro có tâm đối xứng thông qua các liên kết hydro C–H $\cdots$ O liên phân tử (**7c**)

Tương tự như các crown ether (**7a–d**), các hợp chất (**9a–d**) cũng được tổng hợp dựa trên cơ sở phản ứng Petrenko–Krischenko. Bằng việc thay thế các tiền chất trithiapodand 1,5-bis(2-formylphenthio)-3-thiapentane (**5**) và các dẫn xuất ketone, phản ứng vẫn diễn ra với ammonium acetate trong dung môi ethanol và môi trường acid. Việc thay thế các dị tố O bằng các dị tố S có vẻ dẫn đến một số khó khăn trong quá trình phản ứng, vì vậy hiệu suất của các quá trình này không được

cao bằng các phản ứng hình thành các dẫn xuất (**7a-d**). Hiệu suất chúng tôi thu được của các hợp chất (**9a-d**) là 30-36%.



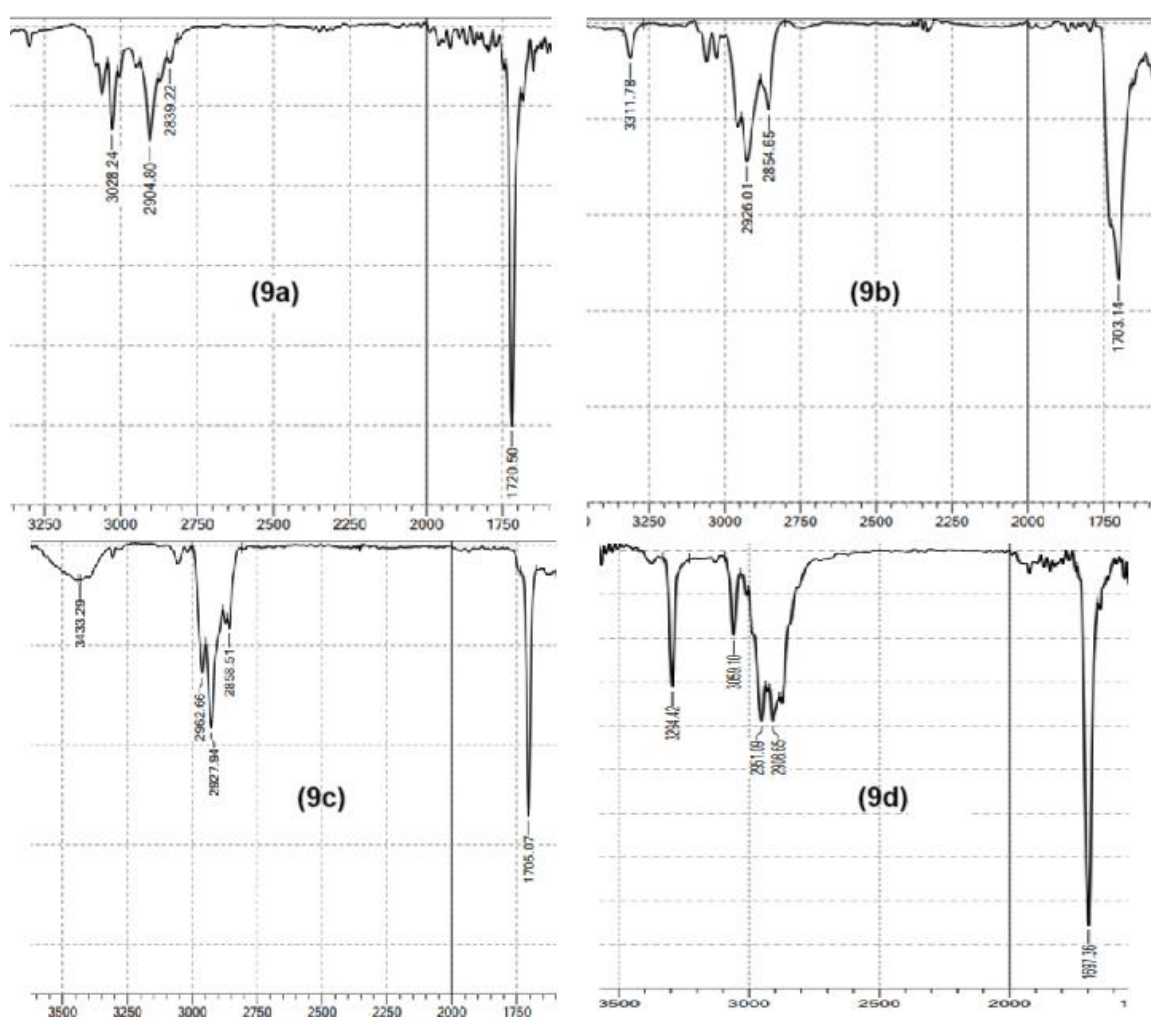
Sơ đồ 3.4. Tổng hợp các crown ether (**9a-d**)

Bảng 3.5. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (**9a-d**)

Hợp chất	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
9a	181 – 183	0,42 (H/E= 3/1)	35
9b	164 - 166	0,45 (H/E= 3/1)	34
9c	151 - 153	0,62 (H/E= 3/1)	30
9d	165 - 168	0,65 (H/E= 3/1)	36

Cấu trúc của dãy hợp chất (**9a-d**) cũng được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HRMS. Cùng với đó, công thức cấu tạo của hợp chất (**9d**) được khẳng định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử (*single crystal X-ray diffraction*).

Trên phổ IR của dãy các hợp chất, có thể dễ dàng nhận thấy 2 peak đặc trưng cho nhóm NH và nhóm –C=O ketone tại 2 vùng trên 3200 cm⁻¹ và vùng 1700 cm⁻¹.



Hình 3.8. Phổ IR các hợp chất dãy (9a-d)

Bảng 3.6. Tín hiệu đặc trưng phổ IR dãy chất (9a-d)

Hợp chất	-NH (cm ⁻¹)	-C=O (cm ⁻¹)
9a	3220	1720
9b	3311	1703
9c	3433	1705
9d	3294	1697

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR được ghi trên máy máy Bruker 600MHz tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Dung môi chụp phổ là CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ với chất chuẩn nội là TMS. Trên phổ ^1H -NMR của dãy hợp chất này, dễ dàng có thể nhìn thấy các vùng phổ đặc trưng cụ thể như sau:

a. Vùng thơm ($\sim 7,0 - 8,0$ ppm):

Tất cả các hợp chất đều có tín hiệu proton thơm trong vùng $7,0 - 8,0$ ppm, song mức độ phức tạp và kiểu tín hiệu có sự khác biệt được nhận thấy rõ:

- **9a:** Có vùng thơm rộng và dày đặc nhất với tín hiệu từ $7,07 - 7,83$ ppm, bao gồm các tín hiệu doublet (d), multiplet (m), triplet (t), với tổng cộng 18 proton, đặc trưng cho nhiều vòng thơm đối xứng.
- **9b:** Cũng có vùng thơm trải dài từ $7,03 - 7,80$ ppm, nhưng phổ phức tạp hơn với dạng d,d (doublet-doublet), multiplet và triplet, chỉ ra sự bất đối xứng, do sự hiện diện của nhóm thế lệch trục tại nhân dị vòng. Tổng số proton thơm là 13.
- **9c và 9d:** Cùng có tín hiệu thơm gọn hơn và dễ phân tích với đều có 8 proton thơm tập trung từ $7,20 - 7,69$ ppm, thường các độ bội là doublet-doublet và triplet-doublet, phản ánh cấu trúc thơm đối xứng hơn.

b. Vùng ether và piperidone ($\sim 2,3 - 5,8$ ppm):

Đây là vùng thể hiện rõ các proton gần nhóm NH, CO, ether và CH_2 vòng, đều có tín hiệu đặc trưng CHNH $\delta_{\text{H}} \sim 5$ ppm, CHCO $\delta_{\text{H}} \sim 3-4$ ppm:

- **9a:**
 - CHNH : $\delta_{\text{H}} = 5,77$ ppm (d, 2H)
 - CHCO : $\delta_{\text{H}} = 4,17$ ppm (d, 2H)

- Các nhóm CH₂ của vòng piperidone: nhiều tín hiệu từ 3,17 đến 2,35 ppm, dạng triplet-doublet (t,d) hoặc doublet-triplet (d,t). Phản ánh một cấu trúc vòng piperidone ổn định, có tính đối xứng.
- **9b:**
 - CH: $\delta_H = 5,58$ ppm và khoảng 5,45–5,49 ppm (d,d), CHCO: $\delta_H = 3,93$ ppm
 - Các nhóm CH₂ dao động từ 3,23 – 2,37 ppm, dạng multiplet chồng lấp nhiều.
- **9c:**
 - CHNH: $\delta_H = 4,92$ ppm (d, 2H), CHCO: khoảng 2,92–2,97 ppm (d, q, 2H)
 - CH₂ dao động từ 3,20 – 2,38 ppm, tín hiệu khá rõ, dễ tách biệt
Cấu trúc vòng khá ổn định, dễ nhận diện nhóm piperidone.
- **9d:**
 - CHNH: $\delta_H = 5,21$ và $\delta_H = 5,14$ ppm (d,d và d), rõ ràng
 - CH₂ dao động từ 3,22 – 2,42 ppm, không chồng lấp nhiều

c. Vùng aliphatic (~0,5 – 2,5 ppm):

Đây là vùng giúp phân biệt rõ nhất giữa các hợp chất nhờ sự hiện diện của các nhóm methyl (CH₃), methylene (-CH₂-) và các cấu trúc nhánh:

- **9a & 9b:** Không có tín hiệu CH₃ ở vùng chuyển dịch mạnh, dễ dàng nhận thấy được trong cấu trúc của chúng không có mạch nhánh alkyl
- **9c:**
 - $\delta_H = 1,65$ ppm (q, 4H, CH₂ gần CH₃)
 - $\delta_H = 0,60$ ppm (t, 6H, 2xCH₃) – tín hiệu rõ nhất của 2 nhóm methyl thẳng chuỗi.

• **9d:**

- $\delta_H = 1,66$ ppm (m, 1H, CH gần CH_3),
- $\delta_H = 1,03$ ppm và $\delta_H = 0,88$ ppm (d, $J = 6$ Hz, 3H mỗi nhóm) – đặc trưng rõ ràng của nhóm isopropyl, dạng $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Bảng 3.7. Thông số phổ ^1H -NMR của các hợp chất trithiacrown ether (**9a-d**)

Hợp chất	Vùng thơm (δ_H , ppm)	Vùng ether và piperidone (δ_H , ppm)	Vùng khác (δ_H , ppm)
9a	7,83 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz); 7,31–7,33 (m, 4H); 7,14 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H); 07–7,10 (m, 8H)	5,77 (d, $J = 9$ Hz, 2H, 2xCHNH); 4,17 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, 2xCHCO); 3,17 (t,d, $J = 8,0$; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,88 (t, d, $J = 10,0$ Hz; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,67 (d, t, $J = 10,0$ Hz; 3,5 Hz, 2H, CH_2); 2,35 (t, d, $J = 9,5$ Hz; 3,5 Hz, 2H, CH_2).	
9b	7,70- 7,80 (m, 2H); 7,57- 7,59 (d, d, 1H, $J = 6,5$ Hz; 1,5 Hz); 7,38 (t, 1H, $J = 7$ Hz); 7,26- 7,30 (m, 3H); 7,15 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz); 7,07- 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, $J =$	5,58 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz, CH); 5,45– 5,49 (d,d, 1H, $J = 8$ Hz; 2,5 Hz); 3,93 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 3,23– 3,28 (m, 1H); 2,85– 3,04 (m, 2H); 2,67- 2,74 (m, 3H); 2,37- 2,47 (m, 2H),	

	7 Hz)		
9c	7,6- 7,69 (d, d, 2H, $J = 6,5$ Hz; 1 Hz); 7,52- 7,54 (d, d, 2H, $J = 6,5$ Hz; 1 Hz); 7,34- 7,38 (t, d, 2H, $J = 6$ Hz; 1 Hz); 7,21- 7,23 (t, d, 2H, $J = 6,5$ Hz, 1 Hz)	4,92 (d, 2H, $J = 9$ Hz, 2xCHNH); 3,20 (d, t, 2H, $J = 11,5$ Hz; 4 Hz, CH ₂); 2,92- 2,97 (d, q, 2H, $J = 9$ Hz; 4,5 Hz, 2xCHCO); 2,65– 2,75 (m, 2H, CH ₂); 2,38– 2,43 (m, 2H, CH ₂); 0,98- 1,02 (m, 2H, CH ₂)	0,6 (t, 6H, $J = 6$ Hz, 2xCH ₃) 1,65 (q, 4H, $J = 6$ Hz, 2xCH ₂),
9d	7,67 (d, d, $J = 6,5$ Hz, 1 Hz 1H); 7,63 (d, d, $J = 6,5$ Hz; 1 Hz 1H); 7,55 (d, d, $J = 6,5$ Hz; 1Hz, 1H); 7,51 (d,d, $J = 6,5$ Hz, 1Hz 1H); 7,21– 7,36 (m, 2H); 7,20- 7,26 (m, 2H)	5,21 (d, d, $J = 10,0, 2,5$ Hz, 1H, CHNH); 5,14 (d, $J = 9$ Hz, 1H, CHNH); 3,22– 3,24 (m, 2H, CH ₂); 2,94– 3,02 (m, 2H, CH ₂); 2,70- 2,76 (m, 4H, 2xCH ₂); 2,42- 2,49 (m, 3H, CH ₂ và CHCO).	1,66 (m, 1H, CHCH ₃); 1,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH ₃); 0,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H, CH ₃)

Phổ ¹³C-NMR của dãy hợp chất này cũng thể hiện ra sự khác biệt giữa chúng và tiền chất podand khi xuất hiện sự có mặt của peak cộng hưởng đặc trưng cho nhóm C=O ketone tại các độ chuyển dịch lần lượt tại $\delta_C = 206,20$ ppm (**9a**), $\delta_C = 207,35$ ppm (**9b**), $\delta_C = 210,22$ ppm (**9c**), $\delta_C = 209,31$ ppm (**9d**).

Công thức của nhóm hợp chất (**9a-9d**) còn được minh chứng rõ ràng hơn bởi phổ khối lượng phân giải cao với giá trị chính xác khối lượng và độ lệch khối <10 ppm. Cụ thể như sau:

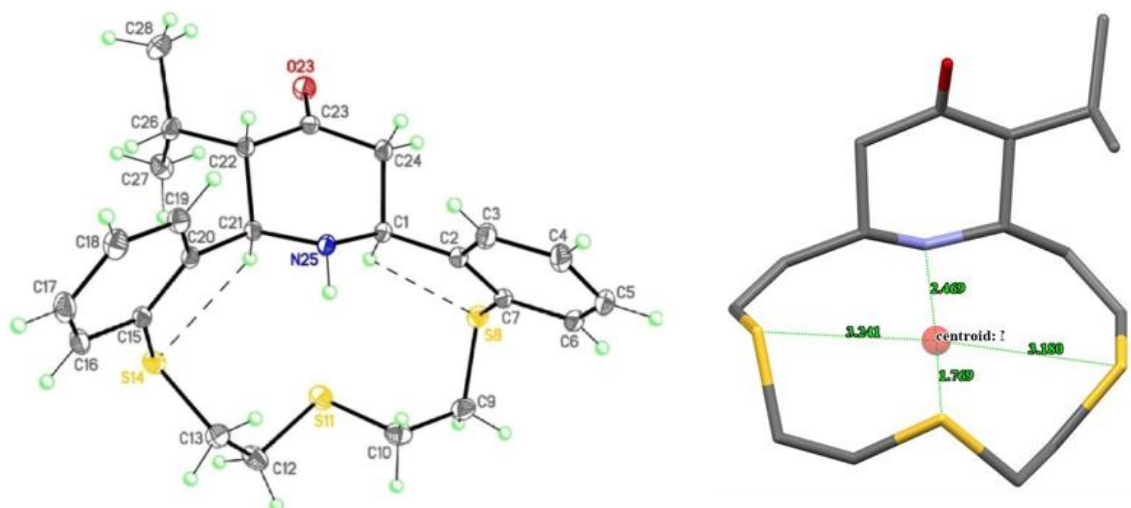
- Chất **9a**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 554,1635 ứng với công thức $[C_{33}H_{32}NOS_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 554,1646

- Chất **9b**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ giá trị m/z 478,1035 ứng với công thức $[C_{27}H_{28}NOS_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 478,1333

- Chất **9c**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ giá trị m/z 458,1618 ứng với công thức $[C_{25}H_{32}NOS_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 458,1646

- Chất **9d**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ giá trị m/z 444,1480 ứng với công thức $[C_{24}H_{30}NOS_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 444,1490

Đặc biệt, cấu tạo của hợp chất (**9d**) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.



Hình 3.9. Cấu trúc của hợp chất (**9d**) được xác định dựa trên phân tích dữ liệu thu được từ phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể

Phân tử (**9d**) bao gồm một hệ tứ vòng ngưng tụ, trong đó chứa vòng macrocyclic aza-14-crown-4-thioether, một vòng piperidin-4-one, và hai vòng

benzene. Vòng aza-14-crown-4-thioether có dạng chén (bowl conformation), được ổn định bởi hai liên kết hydro nội phân tử loại C–H $\cdots$ S (xem Bảng 3.8 và Hình 3.9).

Bảng 3.8. Liên kết hydro của hợp chất **(9d)**

D*–H $\cdots$ A*	d(D–H)	d(H $\cdots$ A)	d(D $\cdots$ A)	$\angle$ DHA
Hợp chất (9d)				
C1–H2 $\cdots$ S8	1,00	2,65	3,1752(11)	112,6
C13–H13A $\cdots$ O23 ^[b]	0,99	2,40	3,3483(15)	160,4
C21–H21C $\cdots$ S814	1,00	2,61	3,1798(10)	115,9
N25–H25 $\cdots$ O23 ^[a]	0,868(16)	2,415(16)	3,2749(12)	170,7(14)

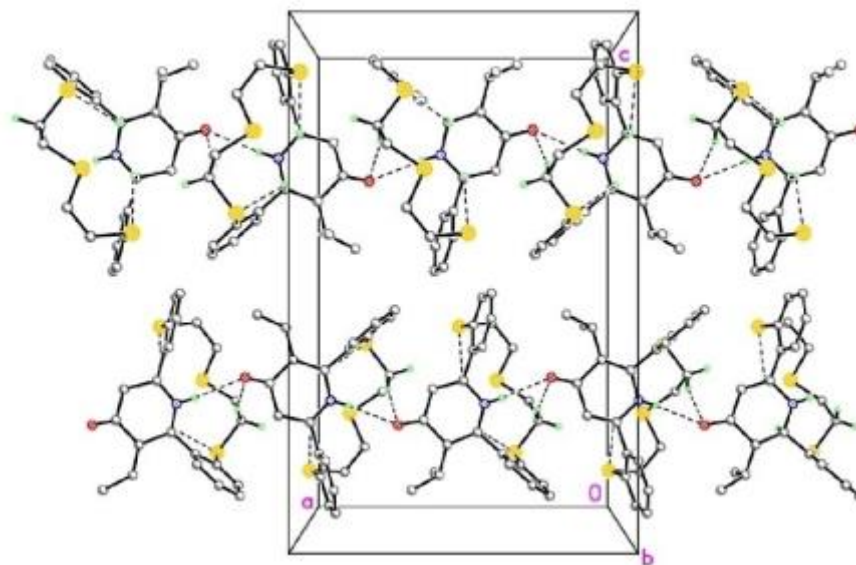
* D – Chất nhường proton; A – Chất nhận proton;

Các phép biến đổi đối xứng được sử dụng để tạo ra các nguyên tử tương đương:

x-1/2,y, -z+1/2

Chuỗi thioether gồm các nguyên tử C7–S8–C9–C10–S11–C12–C13–S14–C15 có cấu hình không gian là g⁺–g⁺–t–g⁺–g⁺–t (t = trans, 180°; g = gauche, $\pm 60^\circ$). Vòng piperidin-4-one trung tâm có dạng ghé hơi bị biến dạng. Hai vòng benzene và nhóm thế isopropyl đều chiếm các vị trí xích đạo (equatorial) thuận lợi về mặt không gian. Các góc hợp bởi giữa mặt phẳng cơ sở của vòng piperidin-4-one (gồm các nguyên tử C1/C21/C22/C24) và mặt phẳng của hai vòng benzene lần lượt là 83,31(4)° và 69,36(4)°. Nguyên tử nitrogen N25 có cấu hình tháp tam giác (trigonal pyramidal) với tổng các góc hóa trị đo được là 328(2)°.

Phân tử **(9d)** có ba trung tâm bất đối xứng tại các nguyên tử carbon C1, C21 và C22, cho phép tồn tại tối đa tám đồng phân lập thể. Tinh thể thu được là hợp thể đối quang (racemic crystal) và bao gồm các cặp đồng phân quang học (enantiomer) có cấu hình tương đối là: rac-1**RS**,21**SR**,22**RS**.



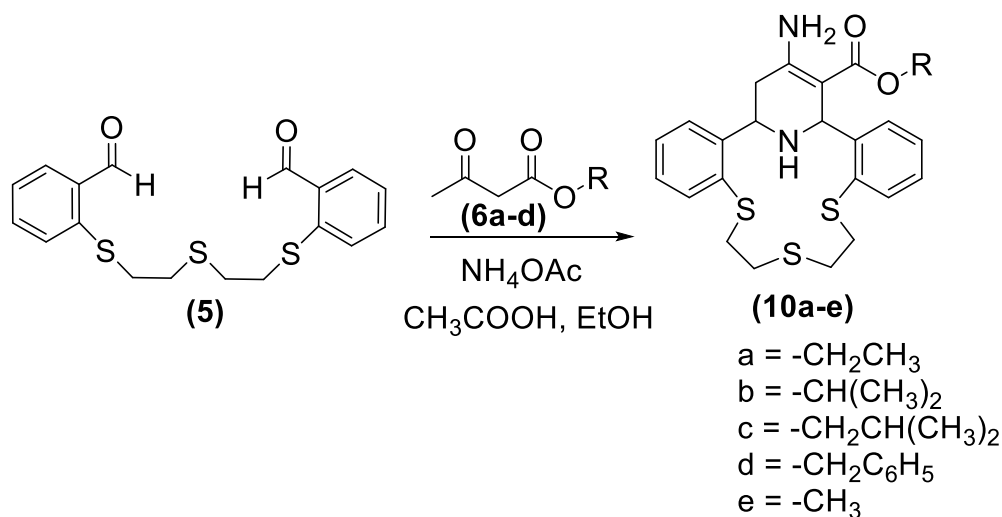
Hình 3.10. Sự sắp xếp dọc theo trục b của đơn tinh thể (**9d**)

Trong mạng tinh thể, các phân tử (**9d**) tạo thành chuỗi vô hạn liên kết hydro dọc theo trục tinh thể học b thông qua các liên kết hydro N–H···O và C–H···O liên phân tử (xem Bảng 3.8 và Hình 3.10). Các chuỗi này được sắp xếp với nhau ở khoảng cách tương tác Van der Waals (Hình 3.10).

3.3. Tổng hợp các crown ether mới chứa nhân tetrahydropyridine từ các tiền chất podand trên cơ sở phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko

Tetrahydropyridine là một dị vòng có nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực như hóa học, sinh học, khoa học và công nghệ. Cấu trúc đặc trưng của nó mang lại nền tảng linh hoạt để phát triển các phân tử mới với nhiều tính chất sinh học và vật lý đa dạng. Cụ thể hơn, các hợp chất chứa tetrahydropyridine đã được ghi nhận là tiền chất của dược phẩm, cũng như có vai trò như chất ức chế hoặc kích thích enzyme. Bên cạnh đó, chúng đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu về tương tác dược lý và các hoạt tính sinh học như chống ung thư, chống viêm và kháng khuẩn. Ngoài ra, tetrahydropyridine còn được ứng dụng trong các lĩnh vực khác như nghiên cứu vật liệu và môi trường, đặc biệt là trong việc tổng hợp các hợp chất chức năng và polyme.

Trong luận án này, chúng tôi đã nghiên cứu và tổng hợp các hợp chất trithiacrown ether có chứa nhân dị vòng tetrahydropyridine trên cơ sở của phản ứng ngưng tụ Petrenko-Kritschenko.



Sơ đồ 3.5. Tổng hợp các crown ether (**10a-e**)

Phản ứng được thực hiện bằng cách khuấy đều hỗn hợp ba thành phần là trithiapodand dialdehyde, β -ketone ester và lượng dư ammonium acetate trong dung môi ethanol tại nhiệt độ 60°C và kết thúc sau 18h. Kết quả đạt được là dãy sản phẩm các hợp chất (**10a-e**) với hiệu suất dao động 35-37%.

Bảng 3.9. Kết quả tổng hợp các hợp chất crown ether (**10a-e**)

Hợp chất	T _{nc} (°C)	R _f	H (%)
10a	198 - 200	0,48 (H/E: 3/1)	36
10b	201 - 203	0,45 (H/E: 3/1)	35
10c	222 - 224	0,41 (H/E: 3/1)	37
10d	226 - 228	0,49 (H/E: 3/1)	35
10e	192 – 194	0,52 (H/E: 3/1)	42

Cấu trúc của dãy hợp chất này được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HRMS. Tổng quan cấu trúc các hợp chất (**10a-d**) đều có chung bộ khung thiacyclopentane với nhóm amino tại vị trí 24 và nhóm ester tại vị trí 25. Sự khác biệt rõ ràng nhất nằm ở chuỗi alkyl gắn vào nhóm ester:

- **10a:** ethyl
- **10b:** isopropyl
- **10c:** isobutyl
- **10d:** benzyl
- **10e:** methyl

Trên phổ hồng ngoại IR, các hợp chất (**10a-e**) đều thể hiện các dải hấp thụ đặc trưng trong phổ, đặc trưng cho các nhóm chức chính trong cấu trúc. Nhóm amino tại vị trí 24 cho tín hiệu N–H dao động trong khoảng $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, thường yếu và rộng do khả năng tạo liên kết hydro. Nhóm ester tại vị trí 25 tạo tín hiệu dao động C=O mạnh trong vùng $1633\text{--}1671\text{ cm}^{-1}$. Nhóm ether và ester đều có dải hấp thụ C–O trải từ $1050\text{--}1250\text{ cm}^{-1}$. Ngoài ra, các dao động C–H (sp^3) từ chuỗi alkyl cũng được quan sát rõ trong khoảng $2850\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$. Nhìn chung, dải hấp thụ C=O bị ảnh hưởng bởi bản chất chuỗi alkyl gắn vào nhóm ester:

- **10a (ethyl)** có dải C=O tại 1671 cm^{-1} , đại diện cho chuẩn nhóm ester bình thường.
- **10b (isopropyl)** và **10c (isobutyl)** có C=O lệch nhẹ về thấp hơn ($1654\text{--}1658\text{ cm}^{-1}$), do hiệu ứng đẩy điện tử từ các nhóm alkyl phân nhánh làm giảm tính phân cực của liên kết C=O.
- **10d (benzyl)** có C=O ở 1654 cm^{-1} - thấp nhất trong dãy - phản ánh ảnh hưởng cộng hưởng của vòng thơm làm phân tán mật độ electron ở nguyên tử oxygen.

- **10e (methyl)** có dải C=O tại 1633 cm^{-1} - bất ngờ thấp hơn cả benzyl - cho thấy có thể bị ảnh hưởng bởi tương tác nội phân tử với nhóm NH_2 hoặc ảnh hưởng từ toàn khung vòng.

Bảng 3.10. Tín hiệu đặc trưng phổ IR dãy chất (**10a-e**)

Hợp chất	$-\text{NH}_2\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$-\text{C=O (cm}^{-1}\text{)}$
10a	3336	1671
10b	3327	1658
10c	3373	1654
10d	3294	1654
10e	3299	1633

Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, cho thấy sự khác biệt rõ rệt và biểu hiện cấu trúc đặc trưng của từng nhóm thế R:

a) Tín hiệu nhóm ester ($-\text{COO-R}$):

- **10a (ethyl)**: xuất hiện cộng hưởng với độ bội là triplet tại $\delta_{\text{H}} = 0,938\text{ ppm}$ (CH_3) và quartet ở khoảng $3,88\text{--}3,91\text{ ppm}$ (CH_2), tương ứng với cấu trúc $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC-}$.
- **10b (isopropyl)**: có hai nhóm methyl tương đương ($\delta_{\text{H}} = 0,668$ và $\delta_{\text{H}} = 1,221\text{ ppm}$, d, $J = 6\text{ Hz}$) và tín hiệu quartet của CH ở khoảng $4,754\text{--}4,785\text{ ppm}$ (q, $J = 12,6; 6\text{ Hz}$) – rất đặc trưng cho $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.
- **10c (isobutyl)**: xuất hiện tín hiệu nhóm $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ tại $\delta_{\text{H}} = 1,627\text{ ppm}$ (m), nhưng do phân nhánh bất đối nên các proton bị phân tách mạnh hơn và không có dạng d, q như isopropyl.
- **10d (benzyl)**: nổi bật với tín hiệu đôi đôi ở khoảng $4,988\text{--}5,004\text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), cùng với hệ tín hiệu thơm của vòng benzyl trong vùng $6,87\text{--}7,58\text{ ppm}$.

- **10e** (methyl): gọn gàng nhất, với tín hiệu singlet duy nhất tại ~3,5–3,7 ppm cho nhóm –OCH₃.

b) Tín hiệu nhóm NH và NH₂:

- Tín hiệu NH dao động từ 4,575–4,656 ppm (singlet).
- NH₂ luôn hiện diện rõ tại ~5,888–5,990 ppm (doublet).

c) Hệ proton trên vòng thơm và piperidone:

- Các tín hiệu thơm dao động trong vùng 7,0–7,6 ppm, gần như không khác biệt rõ rệt giữa các hợp chất (ngoại trừ **(10d)** có thêm vòng thơm benzyl).
- Proton tetrahydropyridine và –SCH₂–CH₂– hiển thị chủ yếu từ 2,1–3,7 ppm, đều dưới dạng multiplet do tương tác nhiều tâm và độ phức tạp trong cấu trúc.

Bảng 3.11. Bảng so sánh phổ ¹H NMR của các hợp chất (**10a-e**)

Vị trí proton/ Nhóm	10a	10b	10c	10d	10e
CH ₃ (ester) (δ _H , ppm)	0,938 (d, 3H, J= 7,2 Hz)	0,668 và 1,221 (d, 3H, J= 6 Hz)	1,627 (m, 1H, CH(CH ₃) ₂)		
CH ₂ (ester) (δ _H , ppm)	3,880– 3,915 (d, d, 2H, CH ₂ O)		3,543– 3,620 (m, 2H, CH ₂)	4.988– 5,004 (d,d, 2H, CH ₂ – Ph)	3,517– 3,556 (s, 3H, OCH ₃)
CH (ester)		4,754– 4,785 (q,	3,687– 3,716 (d, d,		

(δ_H , ppm)		1H, CH(CH ₃) ₂)	1H, CH)		
–NH (amide) (δ_H , ppm)	4,575 (s, 1H)	3,568 (s, 1H)	4,588 (s, 1H)	4,656 (s, 1H)	4,592 (s, 1H)
–NH ₂ (δ_H , ppm)	5,942 (d, 2H)	5,909 (d, 2H)	5,940 (d, 2H)	5,888 (d, 2H)	5,990 (d, 2H)
Proton thơm (δ_H , ppm)	7,216– 7,596 (m, 8H)	7,216– 7,580 (m, 8H)	7,208– 7,599 (m, 8H)	6,876– 7,580 (m, 13H)	7,239– 7,593 (m, 8H)
CH ₂ –S, CH tetrahydropyridine (δ_H , ppm)	2,12–3,57 (m, 12H)	2,12–3,56 (m, 12H)	2,13–3,71 (m, 12H)	2,11–3,54 (m, 12H)	2,12–3,56 (m, 12H)

Trên phổ ¹³C-NMR, các dẫn xuất (**10a–10e**) cung cấp thêm thông tin về ảnh hưởng của nhóm thế ester tới môi trường điện tử tại các vị trí carbon quan trọng. Tín hiệu carbonyl ester (–COO–) nằm trong khoảng 166,51–167,58 ppm. Hợp chất (**10e**) có giá trị δ cao nhất (δ_C = 167,58 ppm), do không có ảnh hưởng cộng hưởng từ nhóm thế. Các hợp chất (**10a**), (**10b**) và (**10c**) có $\delta_{(C=O)}$ xấp xỉ nhau (~167 ppm), phản ánh hiệu ứng đẩy điện tử nhẹ của các nhóm alkyl. Riêng (**10d**) có δ thấp nhất (δ_C = 166,60 ppm), phù hợp với ảnh hưởng cộng hưởng π từ vòng phenyl làm ổn định hóa liên kết C=O.

Các tín hiệu carbon còn lại như CH₃, CH₂, CH của nhóm ester đều được nhận diện rõ trong vùng 10–70 ppm, đặc biệt:

- **10b** có hai tín hiệu CH₃ gần nhau ở δ_C = 21,05 và δ_C = 21,40 ppm,
- **10c** thể hiện ba tín hiệu CH₃ không tương đương (khoảng 18,89–21,36 ppm),

- **10d** có CH₂–Ph ở vị trí $\delta_C = 64,63$ ppm, cao hơn do ảnh hưởng cộng hưởng vòng thơm,
- **10e** có CH₃–O ở $\delta_C = 50,45$ ppm – điển hình cho nhóm methyl ester.

Các carbon của hệ vòng thơm hiện diện rõ ràng trong vùng 126–140 ppm, và gần như không thay đổi đáng kể giữa các hợp chất, ngoại trừ (**10d**) có thêm hệ tín hiệu đặc trưng từ vòng benzyl.

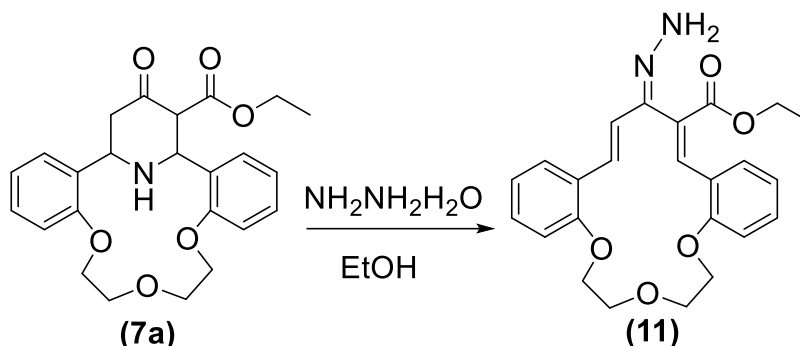
Sau cùng, công thức của nhóm hợp chất (**10a-d**) được xác nhận khối lượng đúng với từng công thức trên phổ khối lượng phân giải cao HRMS. Cụ thể như sau:

- Chất **10a**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 487,1520 ứng với công thức $[C_{25}H_{31}N_2O_2S_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 487,1548
- Chất **10b**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 501,1673 ứng với công thức $[C_{26}H_{33}N_2O_2S_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 501,1704
- Chất **10c**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 535,1535 ứng với công thức $[C_{29}H_{31}N_2O_2S_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 535,1548
- Chất **10d**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 459,1462 ứng với công thức $[C_{23}H_{27}N_2O_2S_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 459,1235
- Chất **10e**: Tìm thấy peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ với giá trị m/z 473,1380 ứng với công thức $[C_{24}H_{29}N_2O_2S_3]^+$. Khối lượng tính toán theo lý thuyết là 473,1390

3.4. Chuyển hóa crown ether

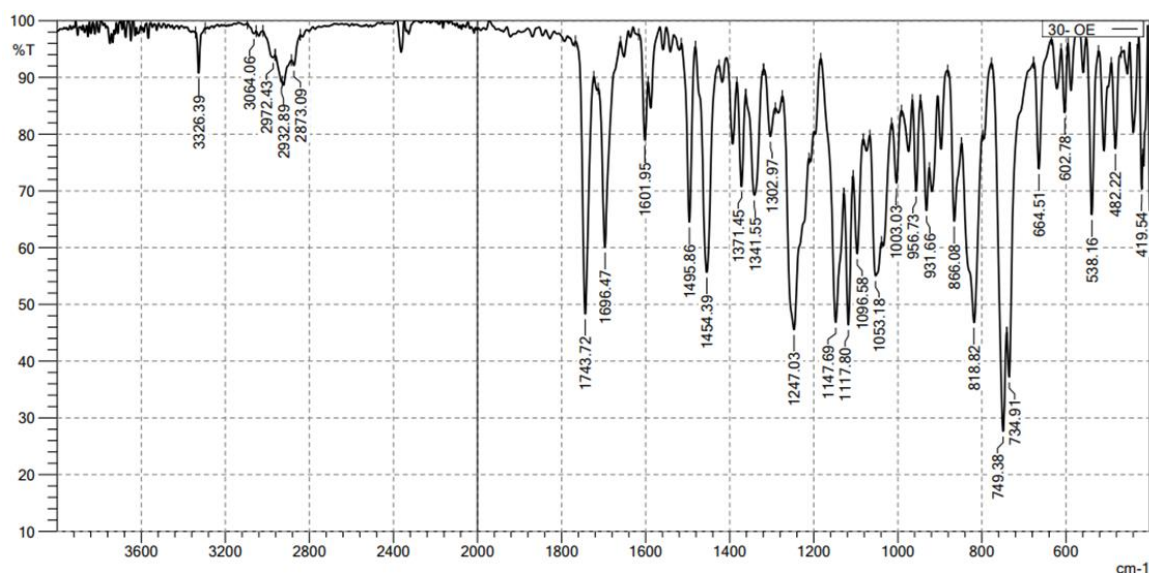
Trên cơ sở tổng quan và tài liệu tham khảo, nhận thấy rằng piperidone-4-one có hai trung tâm hoạt động (C=O và NH), điều này cho phép gắn thêm các nhóm thế để tạo dẫn xuất có hoạt tính sinh học. Các phản ứng biến đổi thông thường bao gồm: alkyl hóa, acyl hóa, tạo oxime, hydrazone,... Trong luận án này, chúng tôi khảo sát phản ứng giữa hợp chất azacrown (**7a**) và hydroxylamine/hydrazine. Kết quả đã tạo ra một loạt sản phẩm hóa học thú vị.

3.4.1. Tổng hợp methyl (16Z,19E)-18-oxo-6,7,9,10-tetrahydro-18H-dibenzo[h,o][1,4,7]trioxacyclohexadecine-17-carboxylate (**11**)



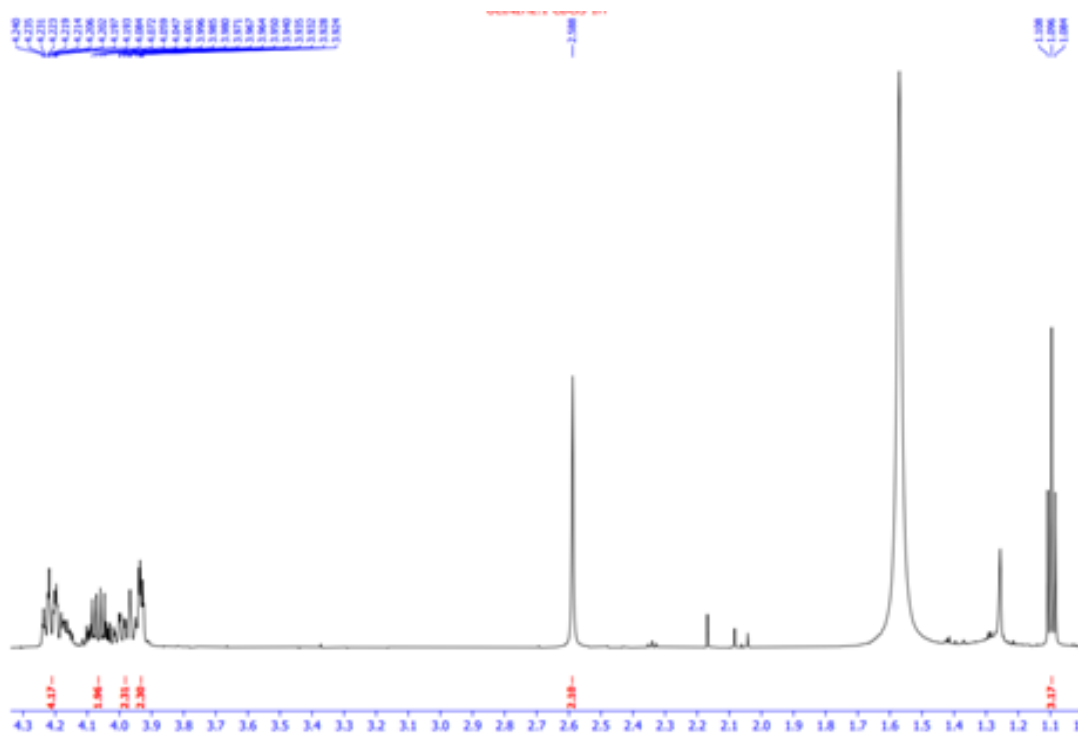
Sơ đồ 3.6. Chuyển hóa crown ether (**7a**) với hydrazine hydrate

Phản ứng là sự chuyển hóa của hợp chất crown ether (**7a**) (chứa nhóm piperidone-4-one) với hydrazine hydrate ($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$) trong dung môi ethanol (EtOH) tạo thành sản phẩm (**11**). Đây là một phản ứng đặc trưng giữa hydrazin và ketone, xảy ra qua nhiều bước kế tiếp bao gồm: ngưng tụ tạo hydrazone, khử amine. Hợp chất (**11**) được thu nhận dưới dạng tinh thể trắng với hiệu suất 40%, nhiệt độ nóng chảy $218\text{--}220^\circ\text{C}$ và giá trị $R_f = 0,48$ trong hệ dung môi ethanol, cho thấy độ tinh khiết khá cao.

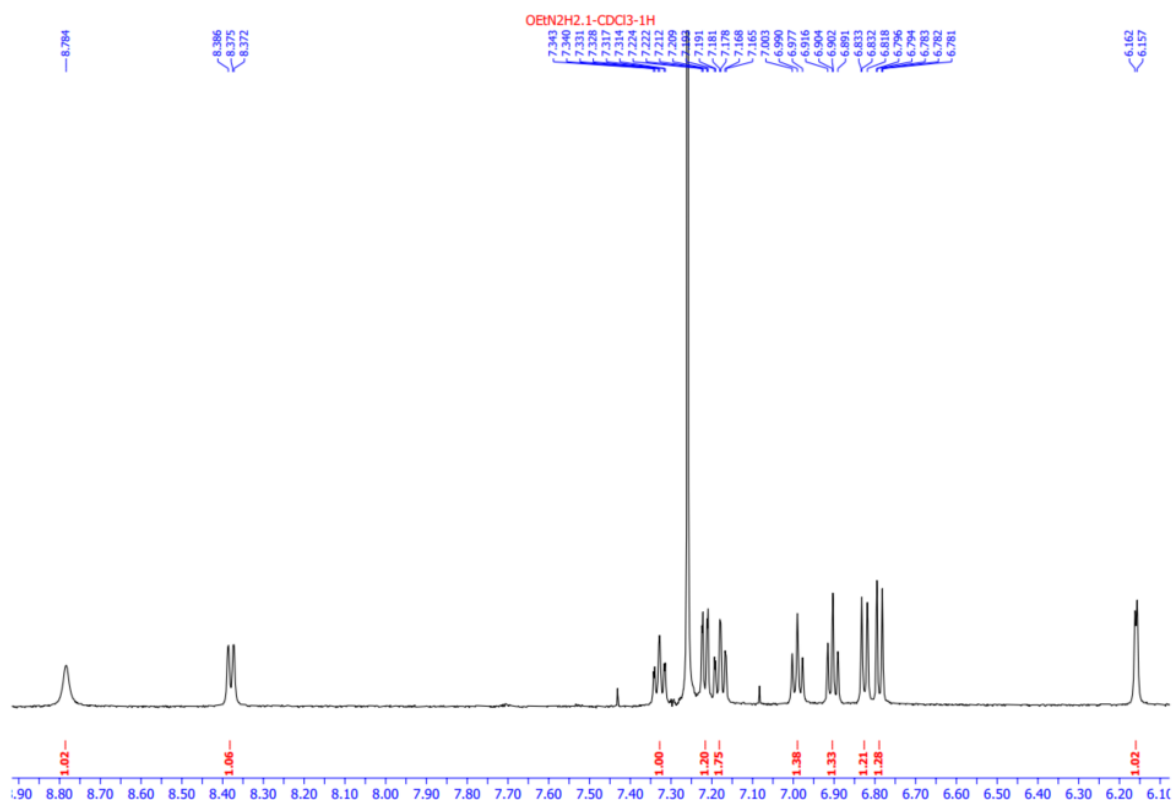


Hình 3.11. Phổ IR hợp chất (**11**)

Phân tích phổ IR xác minh cho sự hiện diện của các nhóm chức chính đặc trưng. Dải hấp thụ rộng ở 3326 cm^{-1} đặc trưng cho dao động kéo giãn của nhóm NH_2 tự do, trong khi dải hấp thụ mạnh tại 1743 cm^{-1} đặc trưng cho liên kết C=O của nhóm ester ethyl không bị biến đổi trong phản ứng. Đáng chú ý, dải tại 1696 cm^{-1} tương ứng với dao động của liên kết C=N , xác nhận sự hình thành nhóm hydrazone, đặc trưng cho sản phẩm ngưng tụ giữa hydrazin và piperidone. Dải 1274 cm^{-1} là dao động của liên kết C-O-C trong hệ crown ether.



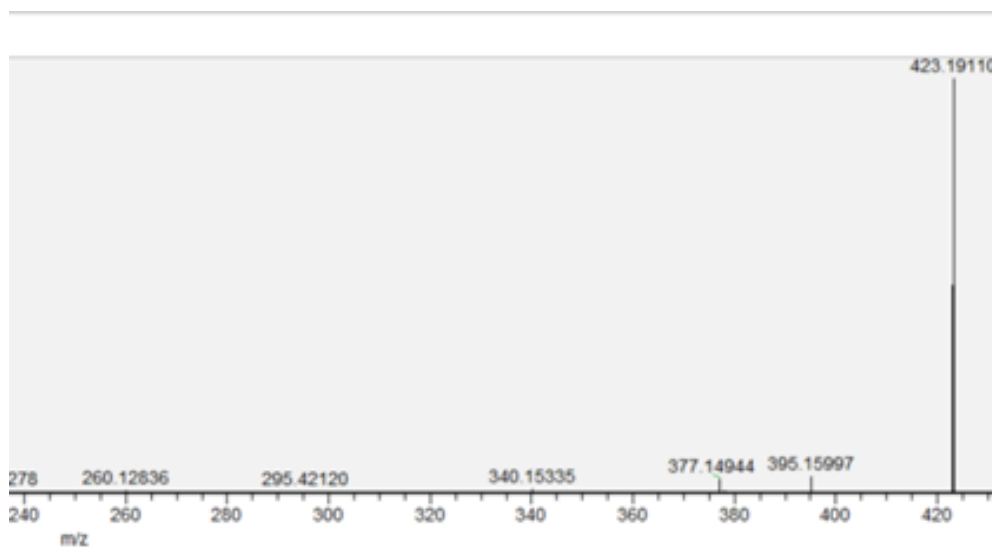
Proton của nhóm NH_2 thể hiện rõ tại $\delta_{\text{H}} = 2,58$ ppm dưới dạng singlet rộng (broad singlet), cho thấy mức độ trao đổi proton không quá nhanh với dung môi. Proton vinylic tại H24, nằm cạnh nhóm $\text{C}=\text{N}$ mới hình thành, xuất hiện ở $\delta_{\text{H}} = 6,16$ ppm dưới dạng doublet ($J = 2,5$ Hz), thể hiện hiệu ứng kéo electron từ nhóm hydrazone lân cận.



Hình 3.13. Phổ ^1H -NMR hợp chất (11)

Tín hiệu cộng hưởng proton trong vùng 6,78–7,34 ppm bao gồm các proton thơm từ hai vòng phenyl đối xứng. Cụ thể, các tín hiệu doublet doublet (dd), triplet (t) và triplet doublet (td) với $J = 6,0\text{--}7,0$ Hz thể hiện rõ kiểu liên kết meta và para-thể trên vòng thơm. Các proton này bao gồm H_3 , H_4 , H_5 , H_6 (vòng trái) và $\text{H}_{16}\text{--H}_{19}$ (vòng phải). Đặc biệt, hai tín hiệu có giá trị cao hơn nằm tại $\delta_{\text{H}} = 8,38$ ppm (doublet, $J = 7$ Hz, H_1) và $\delta_{\text{H}} = 8,78$ ppm (singlet, H_{21}), là đặc trưng cho các proton ở vùng liên hợp $\text{--CH}=\text{C}=\text{N=}$, tức là phần vinylic liên kề với nhóm hydrazone. Cường độ và độ tách biệt của hai proton này thể hiện rõ sự phân cực mạnh của liên kết $\text{C}=\text{N}$ và sự ảnh hưởng electron của hệ liên hợp hydrazone-aromatic.

Trên phổ ^{13}C -NMR (CDCl_3) cũng thể hiện cấu trúc rõ ràng. Tín hiệu carbonyl ester xuất hiện tại $\delta_{\text{C}} = 167,35$ ppm, trong khi ba tín hiệu từ 155,4–157,2 ppm được gán cho carbon liên hợp với nhóm $\text{C}=\text{N}$ và vòng thơm. Các tín hiệu trong vùng 132,07 đến 111,01 ppm phù hợp với các carbon thơm, còn các carbon ether ($-\text{OCH}_2-$) xuất hiện tại $\delta_{\text{C}} = 68,68$ và $\delta_{\text{C}} = 67,81$ ppm. Nhóm methylene của chuỗi ethyl nằm tại $\delta_{\text{C}} = 59,36$ ppm, trong khi CH_3 ở $\delta_{\text{C}} = 14,31$ ppm.

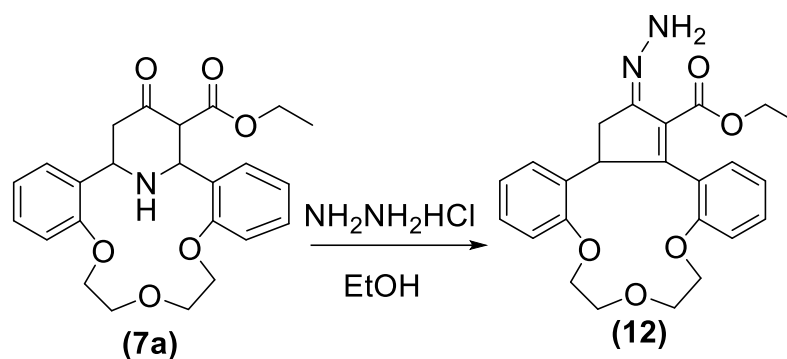


Hình 3.14. Phổ HRMS hợp chất (11)

Cuối cùng, phổ khối lượng cao HRMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ cho giá trị m/z 423,1910; gần trùng với giá trị lý thuyết 423,1920 của công thức phân tử $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5]^+$, xác nhận chính xác khối lượng phân tử của hợp chất (11).

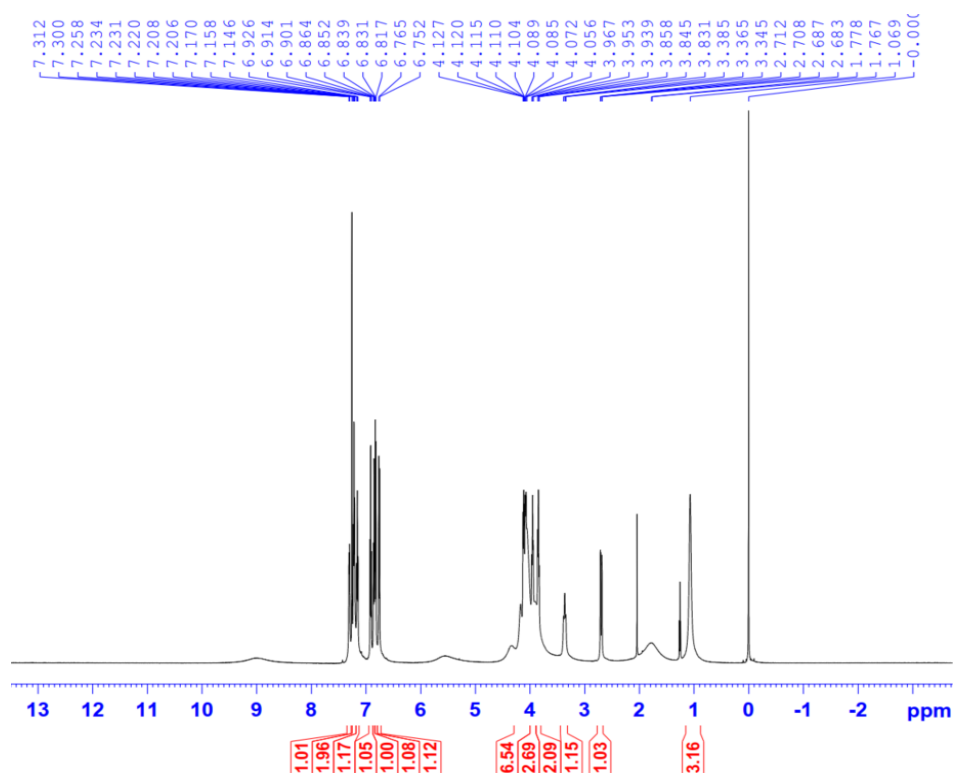
3.4.2. Tổng hợp $2^3,2^{3a},2^4,2^5,2^6,2^7$ -hexahydro-22H-4,7,10-trioxa-2(4,6)-pyrazolo[4,3-c]pyridina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphan-2³-one (14)

Tương tự như phản ứng tạo ra hợp chất (11), phản ứng này sử dụng hydrazine hydrochloride với đương lượng là 2:1 theo tỉ lệ mol so crown ether (7a) với và kết quả nhận được là hợp chất (12).



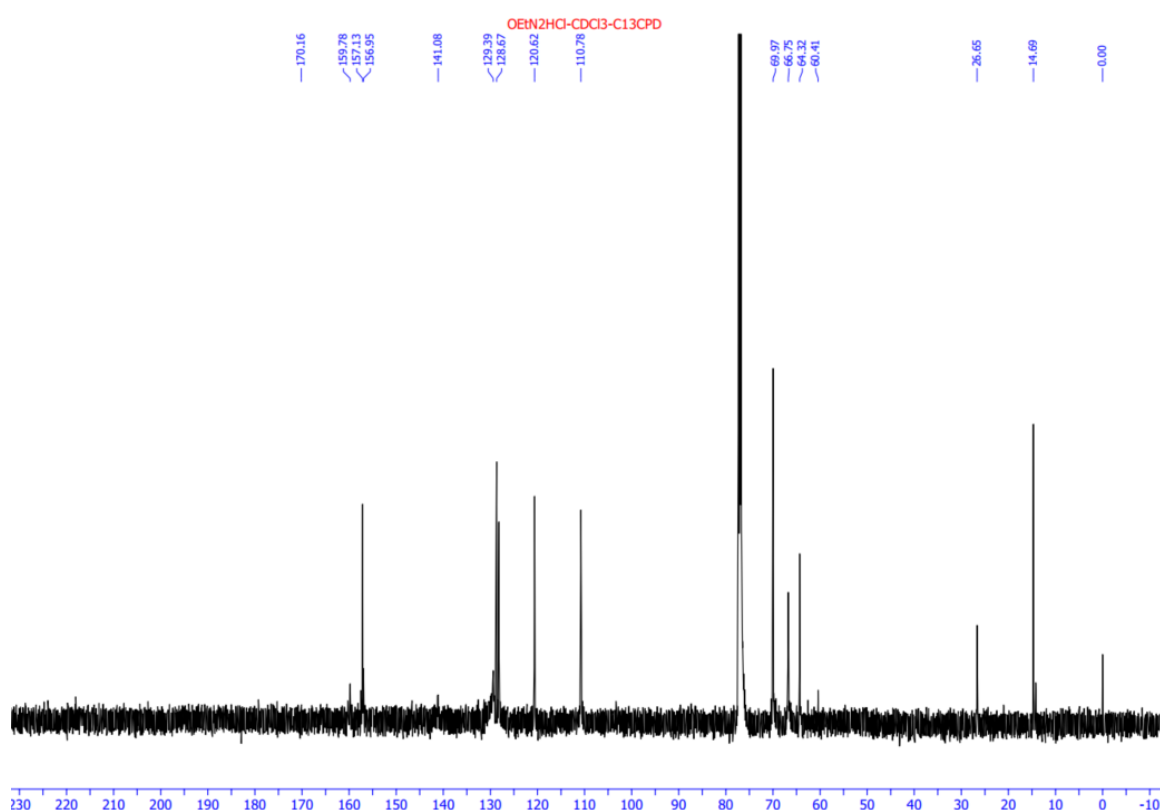
Sơ đồ 3.7. Chuyển hóa crown ether (**7a**) với hydrazine hydrochloride

Cấu trúc của hợp chất được minh chứng thông qua phổ hồng ngoại (IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H -NMR và ^{13}C -NMR) và phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Phổ IR (KBr) cho thấy các vạch hấp thụ đặc trưng tại 3251 cm^{-1} ứng với dao động kéo dài của nhóm $-\text{NH}_2$, và tín hiệu hấp thụ tại 1577 cm^{-1} tương ứng với dao động của nối đôi $\text{C}=\text{N}$ trong nhóm hydrazone.



Hình 3.15. Phổ ^1H -NMR hợp chất (**12**)

Trên phổ ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) cho thấy tín hiệu ở $\delta_{\text{H}} = 1,30$ ppm (3H, t, $J = 6,5$ Hz) đặc trưng cho nhóm methyl của gốc ethyl ester. Tín hiệu tại $\delta_{\text{H}} = 2,72$ ppm (1H, dd, $J = 12,5$ và $2,0$ Hz) được gán cho proton tại vị trí C-24 nằm gần nhóm amino, trong khi tín hiệu tại $\delta_{\text{H}} = 3,36$ ppm (1H, br t, $J = 10,0$ Hz) được gán cho proton tại vị trí C-1, liền kề nhóm ester và nhóm N. Dải tín hiệu từ 3,83 đến 4,12 ppm (11H, m) được gán cho các proton của ba nhóm $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ trong hệ crown ether và nhóm CH_2 của gốc ethyl ester. Các tín hiệu trong vùng 6,76–7,31 ppm (8H) phản ánh sự hiện diện của 8 proton thơm thuộc hai vòng benzene.



Hình 3.16. Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (12)

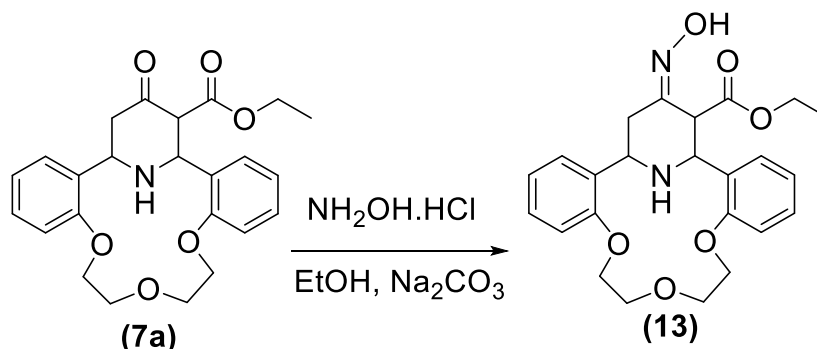
Phổ ^{13}C -NMR cho thấy tín hiệu tại $\delta_{\text{C}} = 170,16$ ppm đặc trưng cho carbonyl của nhóm ester. Tín hiệu tại $\delta_{\text{C}} = 159,78$ ppm được gán cho C-21, liên kết trực tiếp với nhóm $\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2$. Tín hiệu tại $\delta_{\text{C}} = 156,95$ ppm đặc trưng cho carbon trong nhóm hydrazone. Các tín hiệu từ 141,08 ppm đến 110,78 ppm phản ánh các carbon của hai vòng thơm, trong khi các tín hiệu từ 69,97 ppm đến 60,41 ppm thuộc về các nhóm $-\text{CH}_2-$ của crown ether và nhóm ethyl ester. Tín hiệu tại $\delta_{\text{C}} = 26,65$ ppm và

$\delta_C = 14,69$ ppm lần lượt được gán cho nhóm methine (C-1 hoặc C-24) và nhóm methyl của gốc ethyl ester.

Phổ khối lượng phân giải cao HRMS hiển thị peak ion giả phân tử $[M+H]^+$ tại $m/z = 423,2100$; phù hợp với khối lượng phân tử lý thuyết của hợp chất có công thức phân tử $C_{24}H_{27}N_2O_5$ ($M = 422,1897$ g/mol), xác nhận chính xác khối lượng phân tử và tính hợp lệ của cấu trúc.

3.4.3. Tổng hợp ethyl (E)-2⁴-(hydroxyimino)-4,7,10-trioxa-2(2,6)-piperidina-1,3(1,2)-dibenzeneacyclodecaphane-2³-carboxylate (13)

Phản ứng được thực hiện bằng cách khuấy hồi lưu cách thủy hỗn hợp crown ether (**7a**) và hydroxylamine hydrochloride trong dung môi ethanol. Sau khi trung hòa bằng Na_2CO_3 và sử dụng các phương pháp tinh chế thu được sản phẩm (**13**) với hiệu suất là 51%.

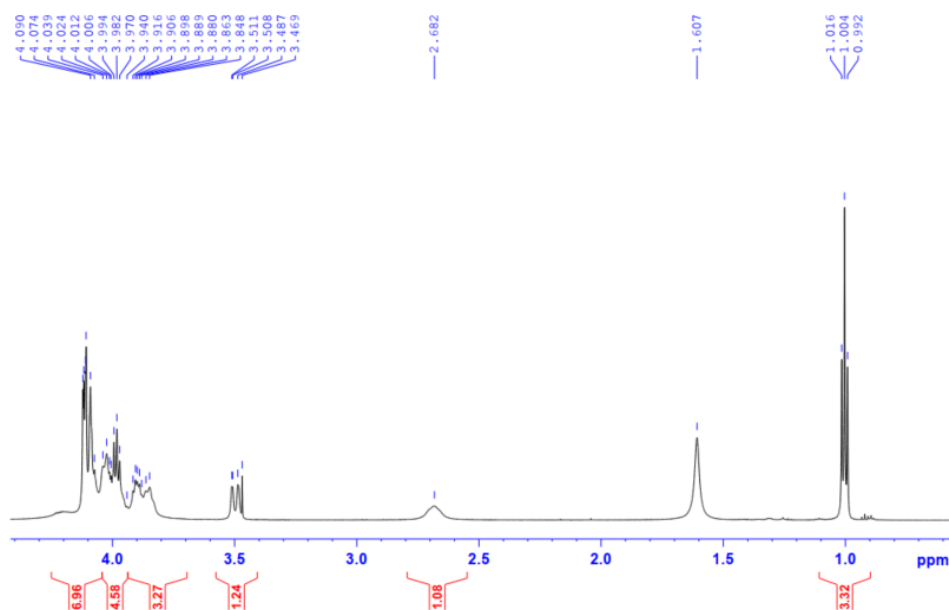


Sơ đồ 3.8. Chuyển hóa crown ether (**7a**) với hydroxylamine hydrochloride

Phổ IR của hợp chất (**13**) thể hiện các tín hiệu hấp thụ đặc trưng cho các nhóm chức có trong cấu trúc phân tử. Dải hấp thụ mạnh tại 3325 cm^{-1} tương ứng với dao động kéo giãn của liên kết O–H trong nhóm oxime ($-C=NOH$), trong khi tín hiệu tại 3069 cm^{-1} và $2925\text{--}2875\text{ cm}^{-1}$ là đặc trưng cho dao động C–H của vòng thơm và nhóm alkyl. Các dao động kéo giãn của nhóm carbonyl được ghi nhận với hai tín hiệu mạnh tại 1723 cm^{-1} và 1726 cm^{-1} , phù hợp với nhóm C=O của ester và nhóm oxime. Dao động của liên kết C=N trong oxime xuất hiện ở vùng $1602\text{--}1609$

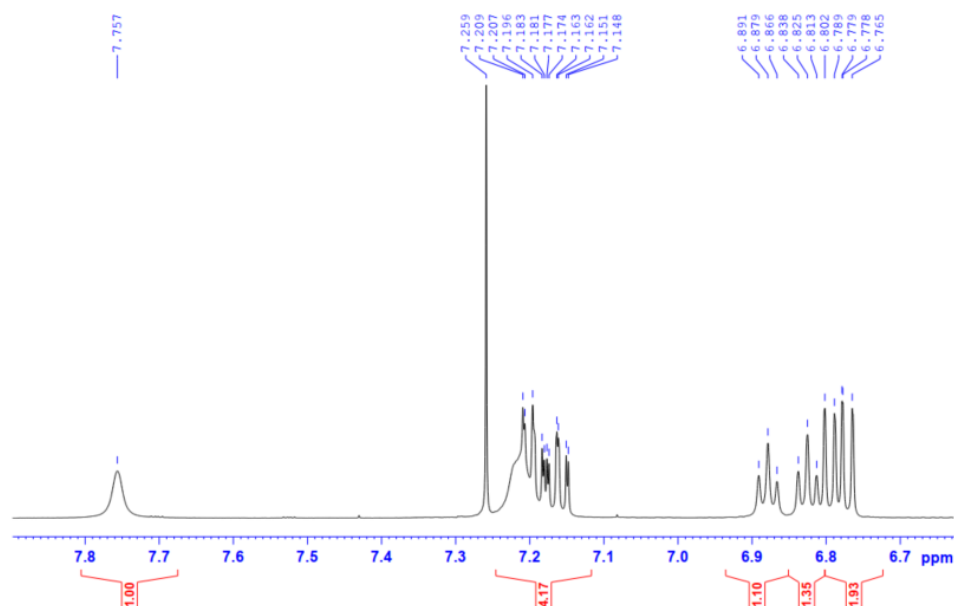
cm^{-1} . Các tín hiệu hấp thụ tại 1456 cm^{-1} , 1370 cm^{-1} và 1308 cm^{-1} có thể quy cho dao động biến dạng của C–H và dao động C–N. Bên cạnh đó, các tín hiệu ở $1247\text{--}1021\text{ cm}^{-1}$ là đặc trưng cho dao động kéo giãn của các liên kết C–O và C–O–C trong hệ vòng crown ether.

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) thể hiện tín hiệu cộng hưởng của nhóm ethyl ester với một tín hiệu với độ bội triplet ở $\delta_{\text{H}} = 1,01\text{ ppm}$ (3H, t, $J = 6\text{ Hz}$) và quartet tại $\delta_{\text{H}} = 3,98\text{ ppm}$ (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$). Các proton trong vòng crown ether và nhóm oxime phân bố từ 3,50–4,09 ppm, bao gồm H21, H22, H24 và các nhóm $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$. Tín hiệu broad singlet của các proton NH nằm tại $\delta_{\text{H}} = 2,68$ và $\delta_{\text{H}} = 2,70\text{ ppm}$, phù hợp với hệ cấu trúc vòng có liên kết hydro nội phân tử.



Hình 3.17. Phổ $^1\text{H-NMR}$ hợp chất **(13)**

Tín hiệu proton $-\text{OH}$ tự do của oxime xuất hiện dưới dạng một singlet tại $\delta_{\text{H}} = 7,75\text{ ppm}$. Tín hiệu cộng hưởng của các proton thơm (H3, H4, H5, H6, H16–H19) xuất hiện trong khoảng 6,67–7,20 ppm với tổng cộng 8 proton, phù hợp với 2 vòng thơm xuất hiện trong cấu trúc.



Hình 3.18. Phổ ^1H -NMR hợp chất **(13)**

Phổ ^{13}C -NMR (600 MHz, CDCl_3) cho thấy tín hiệu của carbon carbonyl ester ở $\delta\text{C} = 170,67$ ppm và carbon oxime $-\text{C}=\text{NOH}$ tại $\delta\text{C} = 163,25$ ppm. Các carbon thơm và carbon của vòng crown ether được ghi nhận tại các vùng từ 157,01 ppm đến 110,93 ppm và từ 70,09 ppm đến 60,47 ppm. Tín hiệu của nhóm CH_2CH_3 xuất hiện tại $\delta\text{C} = 13,94$ ppm (CH_3) và $\delta\text{C} = 60,47$ ppm (CH_2).

Phổ khối lượng phân giải cao HRMS cho thấy ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+$ tại $m/z = 441,2025$ phù hợp với công thức phân tử $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$ (khối lượng tính toán: 441,2024), xác nhận chính xác khối lượng phân tử của sản phẩm **(13)**.

3.5. Khảo sát hoạt tính sinh học các hợp chất tổng hợp được

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

Các dòng tế bào được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào:

- HeLa (*Human cervix carcinoma*): Ung thư tử cung
- MCF7 (*Human breast adenocarcinoma*): Ung thư biểu mô tuyến vú
- RD (*Human rhabdomyosarcoma*): Ung thư cơ vân
- HepG2 (*Hepatocellular carcinoma*): Ung thư gan người

- Lu1 (*Human lung adenocarcinoma*): Ung thư phổi người

Sau khi tổng hợp thành công các dẫn xuất crown ether, chúng tôi tiến hành khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các dòng ung thư.

Bảng 3.12. Kết quả thử hoạt tính trên một số dòng tế bào ung thư

Chất	Nồng độ ($\mu\text{g/ml}$)	Dòng tế bào, tỉ lệ tế bào sống (CS%)				
		Hep-G2	Lu-1	MCF-7	HeLa	RD
DMSO		100	100	100	100	100
Acarbose (+)	5	0,42$\pm$0,22	1,59$\pm$0,37	0,58$\pm$0,16	1,62$\pm$0,23	0,73$\pm$0,12
7b	20			94,19 $\pm$ 0,73	85,32 $\pm$ 2,55	94,38 $\pm$ 1,48
7c	20			89,04 $\pm$ 2,30	62,60 $\pm$ 2,59	83,66 $\pm$ 1,90
7d	20			86,63 $\pm$ 1,50	78,22 $\pm$ 2,41	77,25 $\pm$ 1,12
9a	20	97,61 $\pm$ 0,79	80,11 $\pm$ 2,38	97,33 $\pm$ 1,33		
9b	20	63,67 $\pm$ 0,19	76,90 $\pm$ 1,83	70,43 $\pm$ 1,12		
9c	20	96,67 $\pm$ 1,04	99,85 $\pm$ 0,31	98,05 $\pm$ 1,34		
9d	20	94,28 $\pm$ 1,86	94,76 $\pm$ 1,92	97,50 $\pm$ 0,48		
10a	20	99,78 $\pm$ 0,48	94,25 $\pm$ 0,66	99,41 $\pm$ 1,15		
10b	20	65,20 $\pm$ 1,66	96,03 $\pm$ 0,75	83,20 $\pm$ 0,68		

10c	20	88,62±1,71	97,18±0,36	96,88±0,54		
10d	20	95,25±1,80	99,57±0,49	98,09±0,30		
10e	20	57,26±2,13	65,24±0,47	60,22±2,17		
11	20			92,25±2,54	99,43±1,62	97,25±1,25
12	20			96,28±2,51	98,03±1,45	99,05±0,77
13	20			97,40±2,24	99,40±1,23	98,21±1,62

Kết quả cho thấy toàn bộ các hợp chất khảo sát hầu như không gây độc lên các dòng tế bào ung thư ở nồng độ 20 µg/mL, với tỷ lệ tế bào sống duy trì ở mức cao (đa số > 80- 90%).

3.5.2. Khảo sát hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase

Hoạt tính ức chế α -glucosidase của các hợp chất tổng hợp được xem xét thông qua mức độ suy giảm tín hiệu hấp thụ của *p*-nitrophenol, sản phẩm hình thành từ phản ứng thủy phân pNPG dưới xúc tác của enzym. Sự giảm hấp thụ tại 410 nm phản ánh mức độ can thiệp của các phân tử khảo sát vào quá trình xúc tác, từ đó cho phép đánh giá định lượng hiệu quả ức chế. Dựa trên mối quan hệ đáp ứng–nồng độ, các giá trị IC₅₀ được suy luận nhằm so sánh trực tiếp độ mạnh ức chế giữa các dẫn xuất và chất đối chứng acarbose.

Đáng lưu ý, chỉ các hợp chất thể hiện mức ức chế vượt ngưỡng 50% mới được lựa chọn để xây dựng mô hình IC₅₀, bảo đảm rằng phân tích tập trung vào những mẫu có tiềm năng sinh học rõ rệt. Cách tiếp cận này không chỉ củng cố độ tin cậy và tính lặp lại của dữ liệu thông qua việc thực hiện ba thí nghiệm độc lập, mà còn tạo ra một nền tảng phân tích nhất quán để đánh giá khả năng ức chế của từng hợp chất trong toàn bộ tập mẫu. Nhờ vậy, các kết luận đưa ra mang tính hệ thống,

khách quan và có ý nghĩa hơn đối với việc xác định triển vọng ứng dụng sinh học của nhóm hợp chất đang được khảo sát.

Bảng 3.13. Kết quả thử nghiệm khả năng ức chế enzym α -glucosidase

Tên mẫu	Nồng độ thử ($\mu\text{g/ml}$)	Phần trăm ức chế	Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
9a	256	90	7,49 $\pm$ 0,19
	64	83	
	16	80,5	
	4	37,5	
	1	3	
9b	256	91	2,72 $\pm$ 0,13
	64	90	
	16	80,5	
	4	64	
	1	31	
9c	256	66,5	171,90 $\pm$ 13,34
	64	29	
	16	23,5	
	4	8.5	
	1	0	
9d	256	86	37,6 $\pm$ 3,39
	64	58	
	16	43,5	
	4	23,5	

Tên mẫu	Nồng độ thử (µg/ml)	Phần trăm ức chế	Giá trị IC ₅₀ (µg/ml)
	1	3	
10a	256	91	2,42±0,26
	64	89	
	16	87,5	
	4	67	
	1	35	
10b	256	32	>256
	64	0	
	16	0	
	4	0	
	1	0	
10c	256	0	>256
	64	0	
	16	0	
	4	0	
	1	0	
10d	256	88	27,37±1,78
	64	79	
	16	41	
	4	31	
	1	4	
10e	256	0	>256

Tên mẫu	Nồng độ thử ($\mu\text{g/ml}$)	Phần trăm ức chế	Giá trị IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
	64	0	
	16	0	
	4	0	
	1	0	
Acarbose	256	63	$156,16 \pm 5,43$
	64	38	
	16	0	
	4	0	

Các hợp chất **(9a-d)** và **(10a-e)** được khảo sát đánh giá khả năng ức chế enzyme α -glucosidase. Trong đó các hợp chất **(9a)**, **(9b)**, **(9d)**, **(10a)** và **(10d)** đã thể hiện hoạt tính tốt với giá trị IC_{50} là $7,49 \pm 0,19 \mu\text{g/ml}$, $2,72 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$, $37,6 \pm 3,39 \mu\text{g/ml}$, $2,42 \pm 0,26 \mu\text{g/ml}$ và $27,37 \pm 1,78 \mu\text{g/ml}$.

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

Bằng thử nghiệm in vitro, hợp chất **(9a-d)** và **(10a,d)** đã được chứng minh có hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. 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 hạ đường huyết (α -glucosidase) của hợp chất tổng hợp được với chất đối chứng Acarbose.

Việc chuẩn bị cấu trúc protein trong Molecular Operating Environment (MOE) là bước tiên quyết để đảm bảo độ tin cậy của mô phỏng lắp ghép. Quá trình này bao gồm việc chuẩn hóa cấu hình bằng cách bổ sung các nguyên tử hydrogen và gán trạng thái proton hóa chính xác cho các dư lượng amino acid (đặc biệt tại pH sinh lý). Sau đó, tiến hành tối ưu hóa năng lượng (*energy minimization*), để đạt được cấu hình ổn định. Cuối cùng, protein được xử lý bằng cách loại bỏ các phân tử

nước không cần thiết và xác định rõ ràng trung tâm hoạt động (*active site*) hoặc khoang liên kết tiềm năng để định nghĩa không gian tìm kiếm lắp ghép một cách chính xác. Việc thẩm định độ chính xác của mô hình lắp ghép được tiến hành bằng cách thực hiện lắp ghép tái tạo (*redocking*) phối tử α -glucose vào vị trí liên kết của protein. Kết quả cho thấy mô hình có khả năng tái tạo cấu hình liên kết với độ chính xác cao: Ái lực liên kết dự đoán ΔG của α -glucose đạt $-5,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ và độ lệch trung bình bình phương gốc (RMSD) giữa trạng thái dự đoán và trạng thái quan sát bằng tinh thể là 1,3 Å. Giá trị RMSD này chứng minh tính tin cậy của mô hình vì nó nằm trong ngưỡng chấp nhận chung ($< 2\text{Å}$). Hơn nữa, trạng thái lắp ghép tái tạo thể hiện sự tương đồng hóa học với phối tử đồng kết tinh, hình thành các liên kết hydrogen quan trọng với các dư lượng amino acid cốt lõi tại trung tâm hoạt động, bao gồm Asp69, Tyr712, Arg442, His351, Asp352; Arg213, Glu277, Gln182.

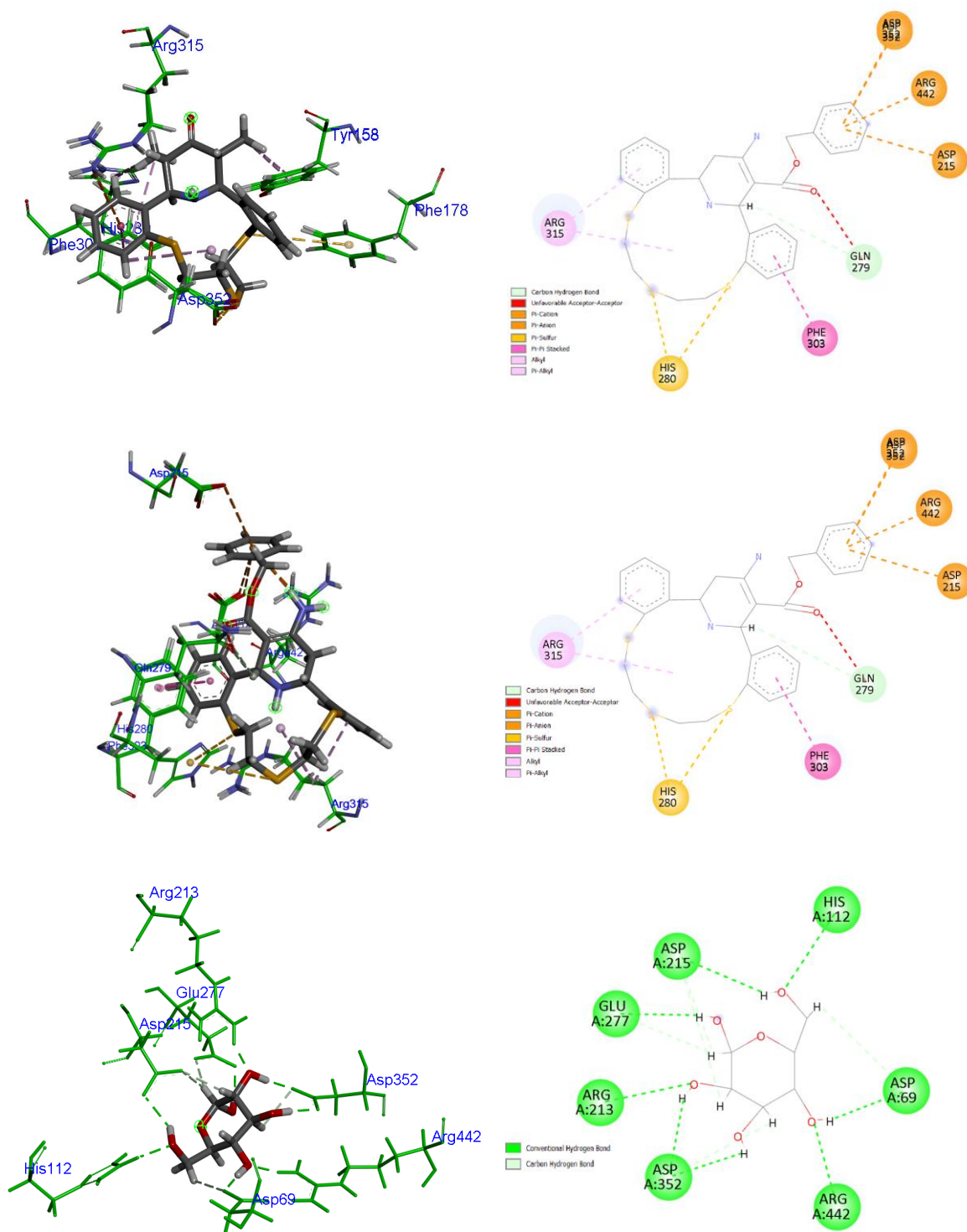
Tương tự, cấu trúc của các phối tử crown ether (**9a-d**) và (**10a,d**) cũng được chuẩn bị và tối ưu hóa trên phần mềm MOE. Quá trình lắp ghép các mẫu được thực hiện bằng các thông số mặc định và tại cùng vị trí liên kết của phối tử đồng kết tinh. Các tương tác liên kết giữa phối tử và protein đích sau đó được phân tích và trực quan hóa bằng Discovery Studio 2025. Kết quả thu được được trình bày trong Bảng 3.14 và Hình 3.19.

Bảng 3.14. Kết quả mô phỏng khả năng ức chế enzym α -glucosidase

Mẫu	Ái lực liên kết kết (kcal.mol ⁻¹)	Tương tác với Amino acids	RMSD (Å)
9a	-7,4	Asp69, Tyr712, Arg213, Glu277, Asp352, Tyr158, Phe303, Gln279.	4,5
9b	-7,2	Arg442, Asp352, Phe303, His280, Arg315	2,0

9c	-6,8	Gln279, Glu411, Tyr158, Arg315	2,6
9d	-7,3	Arg315, Glu411, Arg442, Val216, Asp352, Gln358, Gln277, ASn350	1,8
10a	-7,4	Arg315, Asp307, Tyr158, Phe303, Gln353, Gln279, Asp352, His280	1,5
10d	-8,9	Asp307, Arg315, Asp352, Phe178, Val216	1,6
α -glucose	-5,9	Asp69, Tyr712, Arg442, His351, Asp352; Arg213, Glu277, Gln182	1,3

Kết quả mô phỏng lắp ghép phân tử cho thấy năng lượng liên kết của các hợp chất (**9a–d**) và (**10a, d**) dao động từ $-6,8$ đến $-8,9$ kcal·mol⁻¹, thấp hơn đáng kể so với chất chuẩn α -glucose ($-5,9$ kcal·mol⁻¹), cho thấy ái lực ưu thế của loạt hợp chất này đối với α -glucosidase. Trong đó, (**10d**) thể hiện năng lượng liên kết thấp nhất ($-8,9$ kcal·mol⁻¹), tiếp đến là (**9a**) và (**10a**) ($-7,4$ kcal·mol⁻¹), (**9d**) ($-7,3$ kcal·mol⁻¹), (**9b**) ($-7,2$ kcal·mol⁻¹) và (**9c**) ($-6,8$ kcal·mol⁻¹). Giá trị RMSD là tham số hình học quan trọng phản ánh mức độ ổn định của trạng thái liên kết sau tinh chỉnh, trong đó các giá trị thấp (dưới 2,0 Å) thường biểu thị sự khớp hình học và trạng thái liên kết đáng tin cậy. Các hợp chất (**10a**) RMSD = 1,5 Å; (**10d**) RMSD = 1,6 Å; (**9d**) RMSD = 1,8 Å và (**9b**) RMSD = 2,0 Å đều thể hiện giá trị RMSD thấp, cho thấy các trạng thái cấu trúc liên kết của chúng ổn định và phù hợp với cấu trúc của khoang liên kết mà không xuất hiện biến dạng đáng kể. Sự tương quan đồng biến giữa năng lượng liên kết thấp và RMSD nhỏ đã củng cố tính hợp lý của trạng thái liên kết dự đoán.



Hình 3.19. Sự tương tác của hợp chất **(9d)**, **(10d)** và α -glucose gắn lên phân tử 3A4A

Dữ liệu docking thể hiện sự phù hợp tốt với kết quả thực nghiệm. Các hợp chất **(9a)**, **(9b)**, **(9d)**, **(10a)** và **(10d)** đều có năng lượng liên kết thấp và RMSD nhỏ,

tương ứng với khả năng ức chế α -glucosidase mạnh trong thử nghiệm *in vitro*. Ngược lại, **(9c)** có năng lượng liên kết kém hơn và RMSD không tối ưu, phản ánh đúng hoạt tính thực nghiệm yếu (ức chế chỉ 66% và IC₅₀ cao). Sự thống nhất này cho thấy mô hình docking dự đoán đúng xu hướng hoạt tính của loạt hợp chất.

Phân tích sâu hơn về sự tương tác chỉ ra rằng sự thay đổi năng lượng liên kết chủ yếu bắt nguồn từ sự các tương tác π giữa vòng phenyl hay vùng chứa dị tố sulfur với các amino quan trọng trong khoang hoạt động của protein. Các hợp chất **(9b)**, **(9b)**, **(9d)**, **(10a)** và **(10d)** đều hình thành đồng thời tương tác π -cation mạnh với Arg315/Arg442 và π - π vuông góc với Phe303, tạo ra sự ổn định điện tử và cấu hình. Đặc biệt, hợp chất **(10d)** đạt được sự kết hợp tối ưu giữa π -cation, π - π và π -alkyl, phù hợp với năng lượng liên kết thấp nhất trong toàn bộ loạt khảo sát. Bên cạnh đó, vòng phenyl định hướng tốt cho phép tương tác bổ sung với Tyr72, Tyr158 hoặc His280 tùy từng cấu trúc, góp phần tạo ra sự khác biệt về ái lực giữa các đồng phân. Ngoài vùng nhân thơm, vùng chứa sulfur/crown ether cũng có đóng góp đáng kể. Tất cả các hợp chất **(9a-d)** và **(10a, d)** đều thể hiện rõ tương tác π -sulfur hoặc tiếp xúc kỵ nước với các amino acid như Phe178, His280, Val216 và Gln353. Những tương tác này không chỉ cố định chắc chắn trạng thái của phối tử mà còn làm tăng độ ổn định của phức hợp nhờ các tiếp xúc kỵ nước bền vững. Sự đồng hiện diện của tương tác π -cation mạnh và π -sulfur được xem là yếu tố dự đoán tốt cho ái lực cao, điều này phản ánh nhất quán trong năng lượng liên kết của các hợp chất này.

Sự cộng hưởng của hai vùng tương tác nói trên không chỉ giải thích hợp lý xu hướng năng lượng liên kết mà còn cung cấp định hướng rõ ràng cho việc thiết kế các chất ức chế α -glucosidase tiềm năng hơn trong tương lai.

KẾT LUẬN

Trên cơ sở phản ứng ngưng tụ đa tác nhân Petrenko–Kritschenko cùng các phản ứng hữu cơ cơ bản, luận án đã tổng hợp thành công 18 hợp chất (trong đó có 16 hợp chất mới), bao gồm 02 tiền chất podand, 16 hợp chất crown ether thuộc nhiều nhóm cấu trúc khác nhau:

- 04 dẫn xuất crown ether có chứa nhân dị vòng piperidone (**7a-d**).
- 04 dẫn xuất trithiacrown ether có chứa nhân dị vòng piperidone (**9a-d**).
- 05 dẫn xuất trithiacrown ether có chứa nhân dị vòng tetrahydropyridine (**10a-d**).
- 03 dẫn xuất chuyển hóa (**11-13**)

Cấu trúc của toàn bộ các hợp chất được xác lập rõ ràng bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, phổ hồng ngoại IR và phổ khối lượng phân giải cao HRMS. Ngoài ra, cấu trúc tinh thể của hai hợp chất đại diện (**7c**) và (**9d**) đã được minh chứng trực tiếp bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể, góp phần khẳng định tính chính xác của quá trình tổng hợp và mô hình cấu trúc.

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

Song song với thực nghiệm, kết quả mô phỏng lắp ghép phân tử cho thấy các hợp chất thuộc hai nhóm **(9)** và **(10)** đều có năng lượng liên kết thấp hơn đáng kể so với chất chuẩn α -glucose, phản ánh ái lực cao đối với α -glucosidase. Những hợp chất có hoạt tính thực nghiệm mạnh nhất **(10a, 10d, 9a, 9b, 9d)** cũng đồng thời thể hiện năng lượng liên kết thấp và RMSD nhỏ, cho thấy sự phù hợp cấu dạng tốt trong khoang hoạt động và mối tương quan nhất quán giữa mô hình hóa và kết quả sinh học. Phân tích tương tác chỉ ra rằng sự hiện diện của vòng phenyl và vùng chứa dị tố sulfur/crown ether đóng vai trò quyết định trong việc hình thành các tương tác π -cation, π - π và tiếp xúc kỵ nước với các amino acid chủ chốt (Arg315, Arg442, Phe303, Phe178, His280). Sự cộng hưởng của các tương tác này giúp ổn định phức hợp và giải thích xu hướng giảm năng lượng liên kết theo từng cấu trúc. Nhìn chung, kết quả mô phỏng lắp ghép phân tử hỗ trợ mạnh mẽ nhận định rằng các thay đổi nhóm thế hay sự thay đổi dị tố trong vòng crown ether ảnh hưởng đáng kể mô hình tương tác phân tử, từ đó định hướng hoạt tính ức chế α -glucosidase và cung cấp cơ sở quan trọng cho thiết kế dẫn xuất tối ưu hơn trong tương lai.

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

- 1) **Dat T. Nguyen**, Hieu H. Truong, Nhung T. Dao, Van T. T. Tran, a Olga S. Gorchakovac, Anh T. Le (2023), “Unexpected hydrazine- and hydroxylamine-induced transformations of aza-14-crown-4 incorporating 4-oxopiperidine-3-carboxylate moiety”, *Mendeleev Commun.*, 33, 708–710.
- 2) **Nguyen Tien Dat**, Tran Thi Thanh Van, Dao Thi Nhung, Cao Quoc Anh, Tran Thanh Hang, Vu Thi Thao, Victor Khrustalev, Le Tuan Anh (2024), “Trithiazacrown Ethers Containing Piperidine Heterocycle: Synthesis, Structural Characterization and Evaluation Of α -Glucosidase Inhibitory Activity”, *ChemistrySelect*, 9, e202303741.
- 3) **Nguyen Tien Dat**, Dao Thi Nhung, Tran Thi Thanh Van, Le Quang Tien, Nguyen Manh Linh, Le Tuan Anh (2025), “Trithiacrown ethers containing tetrahydropyridine subunit: Synthesis, Structural Characterization, *In vitro* and *In silico* studies of their inhibitory activity against α -glucosidase”, *Mendeleev Commun.*, 35, 447–449.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tham khảo Tiếng Việt

- [1]. Nguyễn Mạnh Linh (2023), "Nghiên cứu áp dụng phản ứng Petrenko-Kristchenko tổng hợp một số azacrown ether có khả năng thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên một số dòng tế bào ung thư", Luận án tiến sĩ, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.
- [2]. Tô Hải Tùng (2013), "Nghiên cứu tổng hợp; cấu tạo và tính chất của một số aza-14-crown-4-ether chứa dị vòng nitrogen", Luận văn thạc sĩ, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

Tài liệu tham khảo Tiếng Anh

- [3]. Allen W.J., Balias T.E., Mukherjee S. et al. (2015), "DOCK 6: impact of new features and current docking performance", *Journal of Computational Chemistry*, vol 36, pp. 1132–1156.
- [4]. Althagafi I., El-Metwaly N., Farghaly T.A. (2019), "New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking", *Molecules*, vol 24(9), pp. 1741.
- [5]. Amabilino D.B., Gale P.A. (2017), "Supramolecular chemistry anniversary", *Chemical Society Reviews*, vol 46, pp. 2376–2377.
- [6]. American Chemical Society (1984), "Ring Systems Handbook", *Chemical Abstracts*, pp. 198–202.
- [7]. Aniszewski T. (2007), "Alkaloids-Secrets of Life", *Elsevier*, Amsterdam, pp. 5–9.
- [8]. Arenaza-Corona A., Couce-Fortúnez A., De Blas M.D., Morales-Morales A., Santillan D., Höpfl R., Rodríguez-Blas H., Barba T. (2020), "Further Approaches in the Design of Antitumor Agents with Response to Cell Resistance: Looking toward Aza Crown Ether-dtc Complexes", *Inorganic Chemistry*, vol 59, pp. 15120–15134.

- [9]. Aridoss G. (2010), "A facile synthesis; antibacterial and antitubercular studies of some piperidin-4-one and tetrahydropyridine derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol 18(24), pp. 6542–6548.
- [10]. Aridoss G., Amirthaganesan S., Jeong Y.T. (2010), "Synthesis; crystal and antibacterial studies of diversely functionalized tetrahydropyridin-4-ol", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol 20(7), pp. 2242–2249.
- [11]. Batiste S.M., Johnston J.N. (2018), "Evidence for Ion-Templation During Macrocyclization of Depsipeptides", *Journal of the American Chemical Society*, vol 140(13), pp. 4560–4568.
- [12]. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. (2000), "The Protein Data Bank", *Nucleic Acids Research*, vol 28(1), pp. 235–242.
- [13]. Bonnin M.A., Feldmann C. (2021), "Insights of the Structure and Luminescence of Mn^{2+}/Sn^{2+} -Containing Crown-Ether Coordination Compounds", *Inorganic Chemistry*, vol 60(19), pp. 14645–14654.
- [14]. Bradshaw J., Krakowiak J.S., Izatt K.E., Reed M. (1993), "Aza-Crown Macrocycles: An Overview", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol 51, pp. 1–29.
- [15]. Bringmann G. (2002), "1-Trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline (TaClo) and related derivatives: chemistry and biochemical effects on catecholamine biosynthesis", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol 10(7), pp. 2207–2214.
- [16]. Brune K. (1997), "The Early History of Non-Opioid Analgesics", *Acute Pain*, vol 1, pp. 33–40.
- [17]. Buter J., Kellogg R.M. (1981), "Synthesis of sulfur-containing macrocycles using cesium thiolates", *Journal of Organic Chemistry*, vol 46(22), pp. 4481–4485.
- [18]. Cai X.H., Hong X.Q., Tam K.Y., Zhang K., Chen W.H. (2019), "Synthesis and biological evaluation of aza-crown ether-squaramide conjugates as

- anion/cation symporters", *Future Medicinal Chemistry*, vol 11, pp. 1091–1106.
- [19]. Capel-Cuevas S., de Orbe-Payá I., Santoyo-González F., Capitán-Vallvey L.F. (2009), "Double-Armed Crown Ethers for Calcium Optical Sensors", *Talanta*, vol 78, pp. 1484–1488.
- [20]. Chen L.L., Jiang F.-C. (2016), "Design, synthesis, and evaluation of 2-piperidone derivatives for the inhibition of β -amyloid aggregation and inflammation mediated neurotoxicity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol 24(8), pp. 1853–1865.
- [21]. Dietrich B., Lehn J.M., Sauvage J.P. (1969), "Diaza-polyoxa-macrocycles et macrobicycles", *Tetrahedron Letters*, vol 10(34), pp. 2885–2888.
- [22]. Dietrich B., Viout P., Lehn J.M. (1993), "Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry, Macrocyclic Chemistry", *Federal Republic of Germany*, vol 70(9), pp. A251.
- [23]. Eatough D.J., Christensen J.J., Izatt R.M. (1974), "Experiments in thermometric titrimetry and titration calorimetry", *Journal of Chemical Education*, vol 50(12), pp. A600.
- [24]. Feng Q.Y., Mao Y.Q., Wang M.X., Tong S. (2022), "Chiral Crown Ethers Accessed from Catalytic Enantioselective Desymmetrization Reactions", *Organic Letters*, vol 24(39), pp. 7107–7112.
- [25]. Gatto V.J., Miller S.R., Gokel G.W. (2003), "4,13-Diaza-18-Crown-6", *Organic Syntheses*, vol 14, pp. 227–227.
- [26]. Girgis A.S., D'Arcy P., Aboshouk D.R., Bekheit M.S. (2022), "Synthesis and bio-properties of 4-piperidone containing compounds as curcumin mimics", *RSC Advances*, vol 12(48), pp. 31102–31123.
- [27]. Gokel G.W., Korzeniowski S.H. (1982), "Macrocyclic polyether syntheses", *Springer-Verlag*, vol 16, pp. 156–219.

- [28]. Golcs Á., Kovács K., Vezse P., Tóth T., Huszthy P. (2021), "Acridino-Diaza-20-Crown-6 Ethers: New Macrocyclic Hosts for Optochemical Metal Ion Sensing", *Molecules*, vol 26(13), pp. 4043.
- [29]. Grootenhuis P.D.J., Kollman P.A. (1989), "Molecular mechanics and dynamics studies of crown ether - cation interactions: free energy calculations on the cation selectivity of dibenzo-18-crown-6 and dibenzo-30-crown-10", *Journal of the American Chemical Society*, vol 111(6), pp. 2152–2158.
- [30]. Hayvalı Z., Güler H., Öğütçü H., Sarı N.H. (2014), "Novel bis-crown ethers and their sodium complexes as antimicrobial agent: Synthesis and spectroscopic characterizations", *Medicinal Chemistry Research*, vol 23, pp. 3652–3661.
- [31]. He M., Xu B., Ng T.C.A., Teo W.J., Huang S., Su Q., Shi X., Ng H.Y. (2025), "Engineered Crown-Ether-Functionalized Hydrogels Enable Selective Ammonium Extraction", *Langmuir*, vol 41(34), pp. 23132–23140.
- [32]. Hendlich M. (1998), "Databases for protein-ligand complexes", *Acta Crystallographica D Biological Crystallography*, vol 54(Pt 6 Pt 1), pp. 78–86.
- [33]. Hu L., Benson M.L., Smith R.D., Lerner M.G., Carlson H.A. (2005), "Binding MOAD (Mother Of All Databases)", *Proteins*, vol 60(3), pp. 333–340.
- [34]. Khan O.U.R., Latif S., Khan B.A., Yousaf S., Ashfaq M., Munawar K.S., Rashid Z., Sayed S.R.M., Sidhom P.A., Hegazy M.-E.F., Ibrahim M.A.A. (2024), "Synthesis, single crystal XRD, in-vitro, and in-silico studies of polysubstituted tetrahydropyridine as α -amylase inhibitor", *Journal of Molecular Structure*, vol 1305, pp. 137770.
- [35]. Kitchen D.B., Decornez H., Furr J.R., Bajorath J. (2004), "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications", *Nature Reviews Drug Discovery*, vol 3, pp. 935–948.

- [36]. Kumar R., Sharma A., Singh H., Suating P., Kim H.S., Sunwoo K., Shim I., Gibb B.C., Kim J.S. (2019), "Revisiting Fluorescent Calixarenes: From Molecular Sensors to Smart Materials", *Chemical Reviews*, vol 119(16), pp. 9657–9721.
- [37]. Kyba E.P., Helgeson R.C., Madan K., Gokel G.W., Tarnowski T.L., Moore S.S., Cram D.J. (1977), "Host-Guest Complexation; 1; Concept and Illustration", *Journal of the American Chemical Society*, vol 99, pp. 2564–2571.
- [38]. Levov N., Strokina V.M., Komarova A.I., Le Tuan Anh, Soldatenkov A.T. (2006), "Synthesis of dibenzoazacrown ethers including a γ -piperidone moiety", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol 42(1), pp. 120–126.
- [39]. Likhitwitayawuid K., Angerhofer C.K., Cordell G.A., Pezzuto J.M., Ruangrungsi N. (1993), "Cytotoxic and antimalarial bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania erecta*", *Journal of Natural Products*, vol 56(1), pp. 30–38.
- [40]. Lima R.H., Robles Y.R., Oliva I.M., Santos A.L.O., Teixeira J.G., Chellegatti M.A.S.C., Furtado N.A.J.C., Martins C.H.G., Nardini V., Crotti A.E.M. (2025), "Antimicrobial Activity of N-Methyl 4-Piperidone-Derived Monoketone Curcuminoids Against Cariogenic Bacteria", *Future Pharmacology*, vol 5(2), pp. 23.
- [41]. Liu Q., Xiao K., Wen L., Lu H., Liu Y., Kong X.Y., Xie G., Zhang Z., Bo Z., Jiang L. (2015), "Engineered Ionic Gates for Ion Conduction Based on Sodium and Potassium Activated Nanochannels", *Journal of the American Chemical Society*, vol 137, pp. 11976–11983.
- [42]. Liu S.Q., Mao Z.C., Xu Y.L., Chen X.M., Wang H.L., Wang Q., Wei J.H., Huang R.Z., Zhang Y. (2023), "Discovery of two biotin-PEG4-diarylidenyl piperidone prodrugs as potent antitumor agents with good efficacy, limited toxicity, and low resistance", *Bioorganic Chemistry*, vol 131, pp. 106323.

- [43]. Liu X.W., Zhu S., Wu S., Wang S.R., Han P., Zhang G. (2013), "Response Behavior of Ion-Sensitive Hydrogel Based on Crown Ether", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Engineering Aspects*, vol 417, pp. 140–145.
- [44]. Lu Li, Sun X. (2022), "Discovery of novel hybrids containing clioquinol-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as multi-target-directed ligands (MTDLs) against Alzheimer's disease", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol 244, pp. 114841.
- [45]. Luan K. (2022), "Molecular Tweezer Based on Perylene and Crown Ether for Selective Recognition of Fullerenes", *ACS Omega*, vol 7(35), pp. 31442–31447.
- [46]. Maciejewska D., Żabiński J., Kaźmierczak P., Wójciuk K., Kruszewski M., Kruszewska H. (2014), "In vitro screening of pentamidine analogs against bacterial and fungal strains", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol 24(13), pp. 2918–2923.
- [47]. Mohsin N.A., Ahmad M. (2012), "Tetrahydropyridine: a promising heterocycle for pharmacologically active molecules", *Turkish Journal of Chemistry*, vol 42(5), pp. 1191–1216.
- [48]. Mohsin N.A., Ahmad M. (2012), "Tetrahydropyridine: a promising heterocycle for pharmacologically active molecules", *Turkish Journal of Chemistry*, vol 42(5), pp. 1191–1216.
- [49]. Morris G.M., Lim-Wilby M. (2008), "Molecular docking", *Methods in Molecular Biology*, vol 443, pp. 365–382.
- [50]. Nicoli F. (2021), "Direct synthetic routes to functionalised crown ethers", *Organic Chemistry Frontiers*, vol 8, pp. 5531–5549.
- [51]. Noller C.R., Baliah V. (1948), "The Preparation of Some Piperidine Derivatives by the Mannich Reaction", *Journal of the American Chemical Society*, vol 70(11), pp. 3853–3855.
- [52]. Cai X.H., Hong X.Q., Tam K.Y., Zhang K., Chen W.H. (2019), "Synthesis and biological evaluation of aza-crown ether-squaramide conjugates as

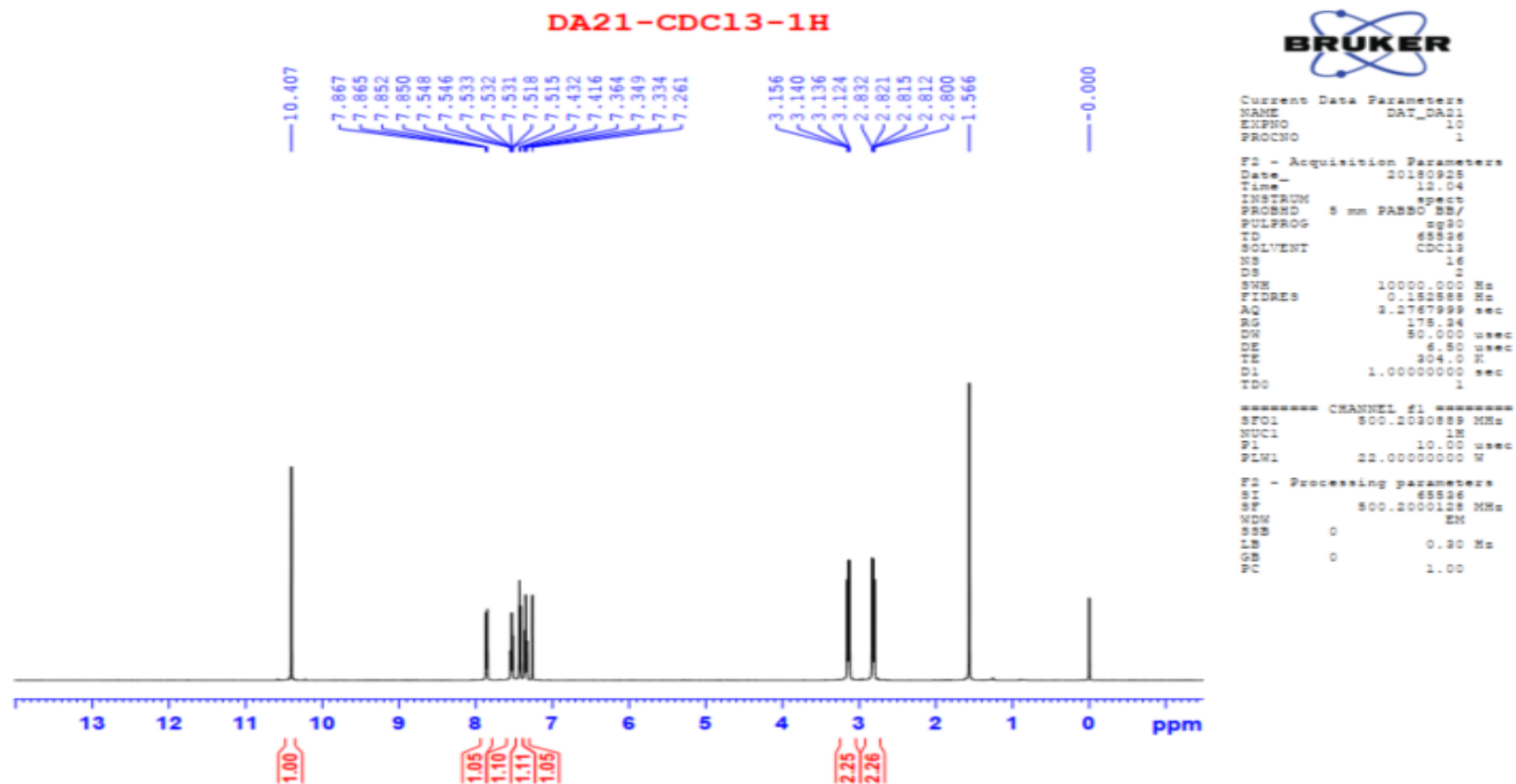
- anion/cation symporters", *Future Medicinal Chemistry*, vol 11, pp. 1091–1106.
- [53]. Payne C.M., Bomble Y.J., Taylor C.B., McCabe C., Himmel M.E., Crowley M.F., Beckham G.T. (2011), "Multiple functions of aromatic-carbohydrate interactions in a processive cellulase examined with molecular simulation", *Journal of Biological Chemistry*, vol 286(47), pp. 41028–41035.
- [54]. Pedersen C.J. (1967), "Cyclic polyethers and their complexes with metal salts", *Journal of the American Chemical Society*, vol 89(10), pp. 2495–2496.
- [55]. Pedersen C.J. (1988), "The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture)", *Chemistry International Edition in English*, vol 27(8), pp. 1021–1027.
- [56]. Pitié S., Wang B., Guégan F., Frapper G. (2024), "Predicted High-Energy Density MN8 Containing Anionic 18-Crown-6 Ring-Based Polynitrogen Monolayers Acting as Cryptand", *Inorganic Chemistry*, vol 63(16), pp. 7293–7302.
- [57]. Pizzarello S., Huang Y., Becker L., Poreda R.J., Nieman R.A., Cooper G., Williams M. (2001), "The Organic Content of the Tagish Lake Meteorite", *Science*, vol 293, pp. 2236.
- [58]. Powell W.H. (1983), "Revision of the extended Hantzsch-Widman system of nomenclature for heteromonocycles", *Pure and Applied Chemistry*, vol 55(2), pp. 409–416.
- [59]. Prostakov N.S., Gaivoronskaya L.A. (1978), " γ -Piperidinones in Organic Synthesis", *Russian Chemical Reviews*, vol 47, pp. 447–469.
- [60]. Rameshkumar N., Natesh V., Veena A., Ilavarasan R., Raju A., Mandaleeswaran S., Shanmugapandiyan P., Sridhar S.K. (2003), "Synthesis and Biological Activities of 2,6-diaryl-3-methyl-4-piperidone Derivatives", *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, vol 26(2), pp. 188–193.

- [61]. Rohrbach S., Smith A.J., Pang J.H., Poole D.L., Tuttle T., Chiba S., Murphy J.A. (2019), "Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions", *Angewandte Chemie*, vol 58(46), pp. 16368–16388.
- [62]. Saito K., Taninaka I., Murakami S., Muromatsu A. (1994), "Synthesis of thiacycrown ether carboxylic acids and their characteristics as extractants for metal ions", *Analytica Chimica Acta*, vol 299(1), pp. 137–144.
- [63]. Shalit Y., Tuvi-Arad I. (2021), "Symmetry–Binding Correlations of Crown Ether Complexes with Li⁺ and Na⁺", *ACS Omega*, vol 6(29), pp. 19233–19237.
- [64]. Skehan P., Storeng R., Scudiero D., Monks A., McMahon J., Vistica D., Warren J.T., Bokesch H., Kenney S., Boyd M.R. (1990), "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening", *Journal of the National Cancer Institute*, vol 82(13), pp. 1107–1112.
- [65]. Smith P.W., Still W.C. (1988), "The effect of substitution and stereochemistry on ion binding in the polyether ionophore monensin", *Journal of the American Chemical Society*, vol 110, pp. 7917–7919.
- [66]. Song M.Z., Zhu L.Y., Gao X.K., Dou J.M., Sun D.Z. (2005), "Microcalorimetric Study on Host-Guest Complexation of Naphtho-15-Crown-5 with Four Ions of Alkaline Earth Metal", *Journal of Zhejiang University Science B*, vol 6(1), pp. 69–73.
- [67]. Tabushi I., Okino H., Kuroda Y. (1976), "Convenient synthesis of macrocyclic compounds containing two of nitrogen, oxygen or sulfur atoms", *Tetrahedron Letters*, vol 17(48), pp. 4339–4342.
- [68]. Tamgho I.S., Engle J.T., Ziegler C.J. (2012), "Phthalocrowns: Isoindoline–Crown Ether Macrocycles", *Journal of Organic Chemistry*, vol 77(24), pp. 11372–11376.
- [69]. Thi T.V.T., Nguyen M.L., Nguyen T.D. (2021), "Synthesis of the First Dithiaaza-17-Crown-5 Ethers Containing Piperidin-4-One Subunit", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol 57, pp. 1057–1060.

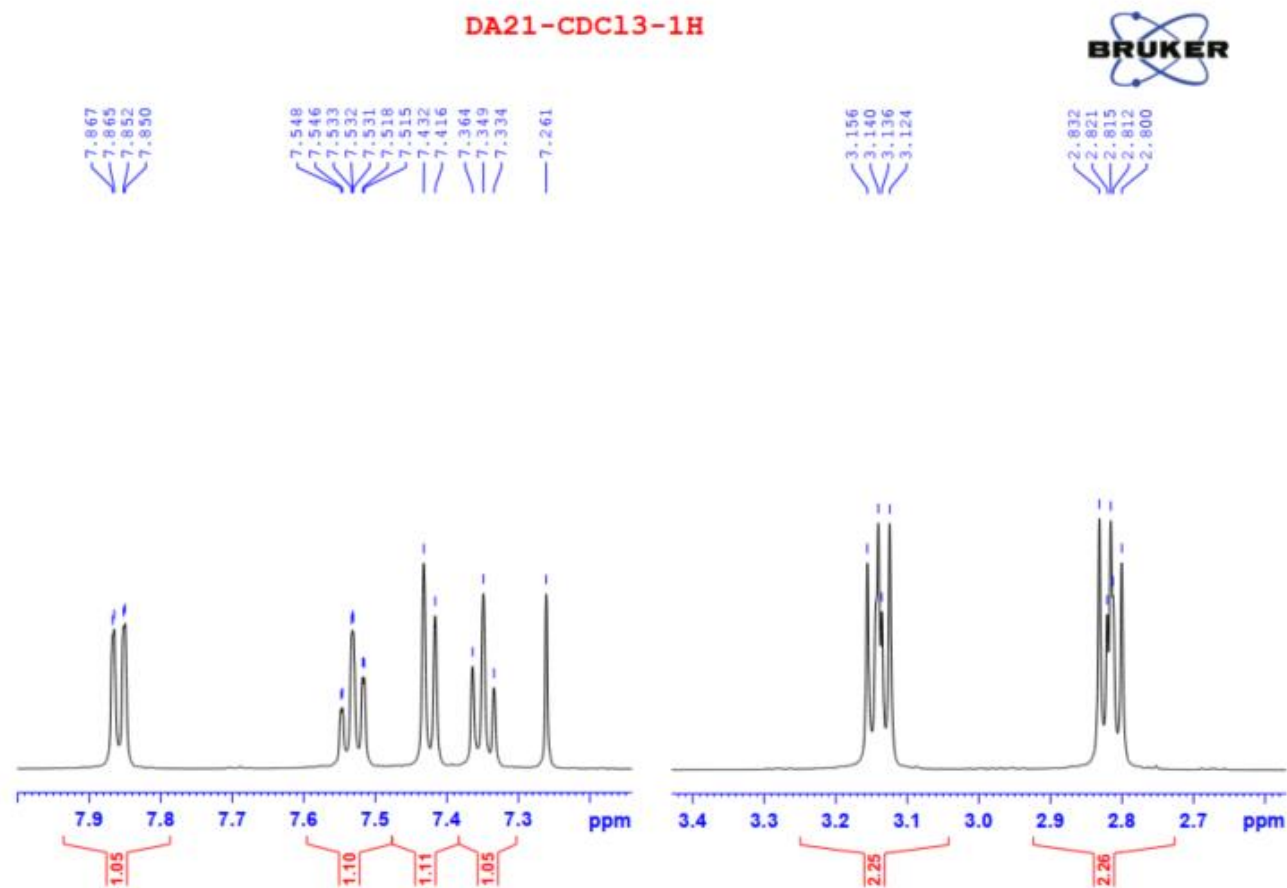
- [70]. Tran V.T.T., Dao N.T., Do T.T., Pham T.T.T., Le D.T., Khrustalev V.N., Nguyen P.T.T., Le A.T. (2024), "New pyridine dithiaazacrown ether derivatives: synthesis, structural characterization, in silico and in vitro biological studies", *Mendeleev Communications*, vol 34, pp. 514–517.
- [71]. Trott O., Olson A.J. (2010), "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading", *Journal of Computational Chemistry*, vol 31, pp. 455–461.
- [72]. Tyrell J.A., Quin L.D. (2010), "Fundamentals of heterocyclic chemistry", *Wiley & Sons Inc.*, vol 12, pp. 344.
- [73]. Van Bever W.F.M., Niemegeers C.J.E., Janssen P.A.J. (1974), "A New Series of Analgesics", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol 17, pp. 1047–1051.
- [74]. Verma A., Bharti R., Sharma R. (2021), "Effect of Methods and Catalysts on the One-pot Synthesis of Tetrahydropyridine Derivatives: A Mini-Review, Orbital: Electron", *Journal of Chemistry*, vol 13(4), pp. 335–349.
- [75]. Vögtle F., Weber E. (1979), "Multidentate Acyclic Neutral Ligands and Their Complexation", *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol 18, pp. 753.
- [76]. Wang L. (2022), "Cannabidiol Alleviates the Damage to Dopaminergic Neurons in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease Mice Via Regulating Neuronal Apoptosis and Neuroinflammation", *Neuroscience*, vol 498, pp. 64–72.
- [77]. Yogendra S., Hennersdorf F., Weigand J.J. (2017), "Nitrogen–Phosphorus(III)–Chalcogen Macrocycles for the Synthesis of Polynuclear Silver(I) Sandwich Complexes", *Inorganic Chemistry*, vol 56(15), pp. 8698–8704.
- [78]. Yokoyama T., Mizuguchi M. (2019), "Crown Ethers as Transthyretin Amyloidogenesis Inhibitors", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol 62(4), pp. 2076–2082.

- [79]. Zhang J., Qiu H., He T., Li Y., Yin S. (2020), "Fluorescent supramolecular polymers formed by crown ether based host guest interaction", *Frontiers in Chemistry*, vol 8, pp. 560.
- [80]. Zhou D., Hao H., Ma Y., Zhong H., Dai Y., Cai K., Mukherjee S., Liu J., Bian H. (2020), "Specific Host–Guest Interactions in the Crown Ether Complexes with K^+ and NH_4^+ Revealed from the Vibrational Relaxation Dynamics of the Counteranion", *Journal of Physical Chemistry B*, vol 124(41), pp. 9154–9162.
- [81]. Zhu Y. (2020), "1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Induced Parkinson's Disease in Mouse: Potential Association between Neurotransmitter Disturbance and Gut Microbiota Dysbiosis", *ACS Chemical Neuroscience*, vol 11(20), pp. 3366–3376.
- [82]. Zhu Y., Huan F., Wang J., Xie X., Yu G., Wang X., Jiang L., Gao R., Xiao H., Ding H., Wang J. (2020), "1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Induced Parkinson's Disease in Mouse: Potential Association between Neurotransmitter Disturbance and Gut Microbiota Dysbiosis", *ACS Chemical Neuroscience*, vol 11(20), pp. 3366–3376.
- [83]. Zolotukhin M.G. (2006), "Film-Forming Polymers Containing in the Main-Chain Dibenzo Crown Ethers with Aliphatic (C10–C16), Aliphatic–Aromatic, or Oxyindole Spacers", *Macromolecules*, vol 39(14), pp. 4696–4703.
- [84]. Zuo Z., Chen M., Shao X., Qian X., Liu X., Zhou X., Xiang J., Deng P., Li Y., Jie H., Liu C., Cen X., Xie Y., Zhao Y. (2020), "Design and biological evaluation of tetrahydropyridine derivatives as novel human GPR119 agonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol 30(4), pp. 126855.

PHỤ LỤC PHỔ



Phổ ^1H -NMR hợp chất (5)

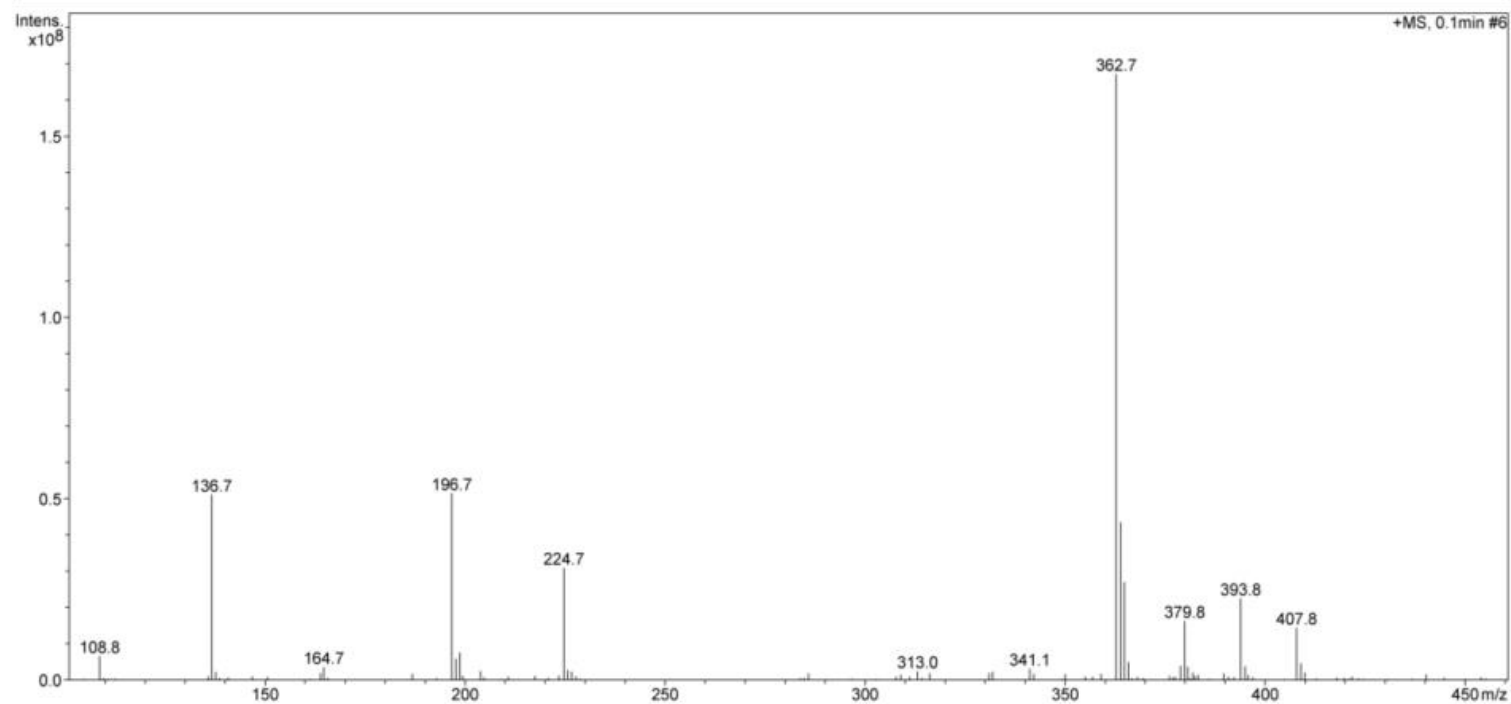


Phổ ¹H-NMR hợp chất (5)

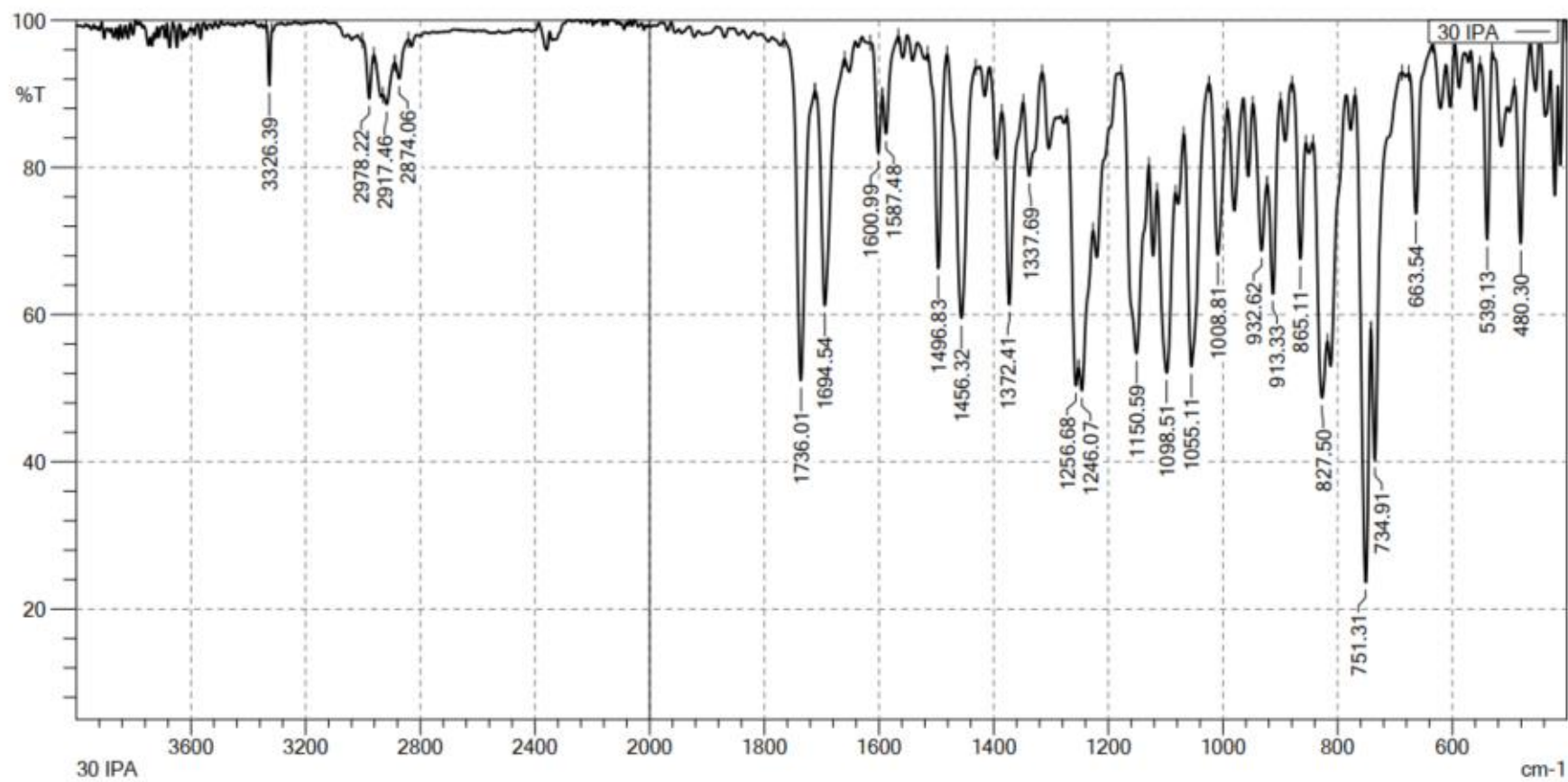
Analysis Name: Da2-1.d
Method: Cot150x3mm.m
Sample Name: Da2-1
Analysis Info: Column Eclipse XDB-C18, 4.6 x150mm

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

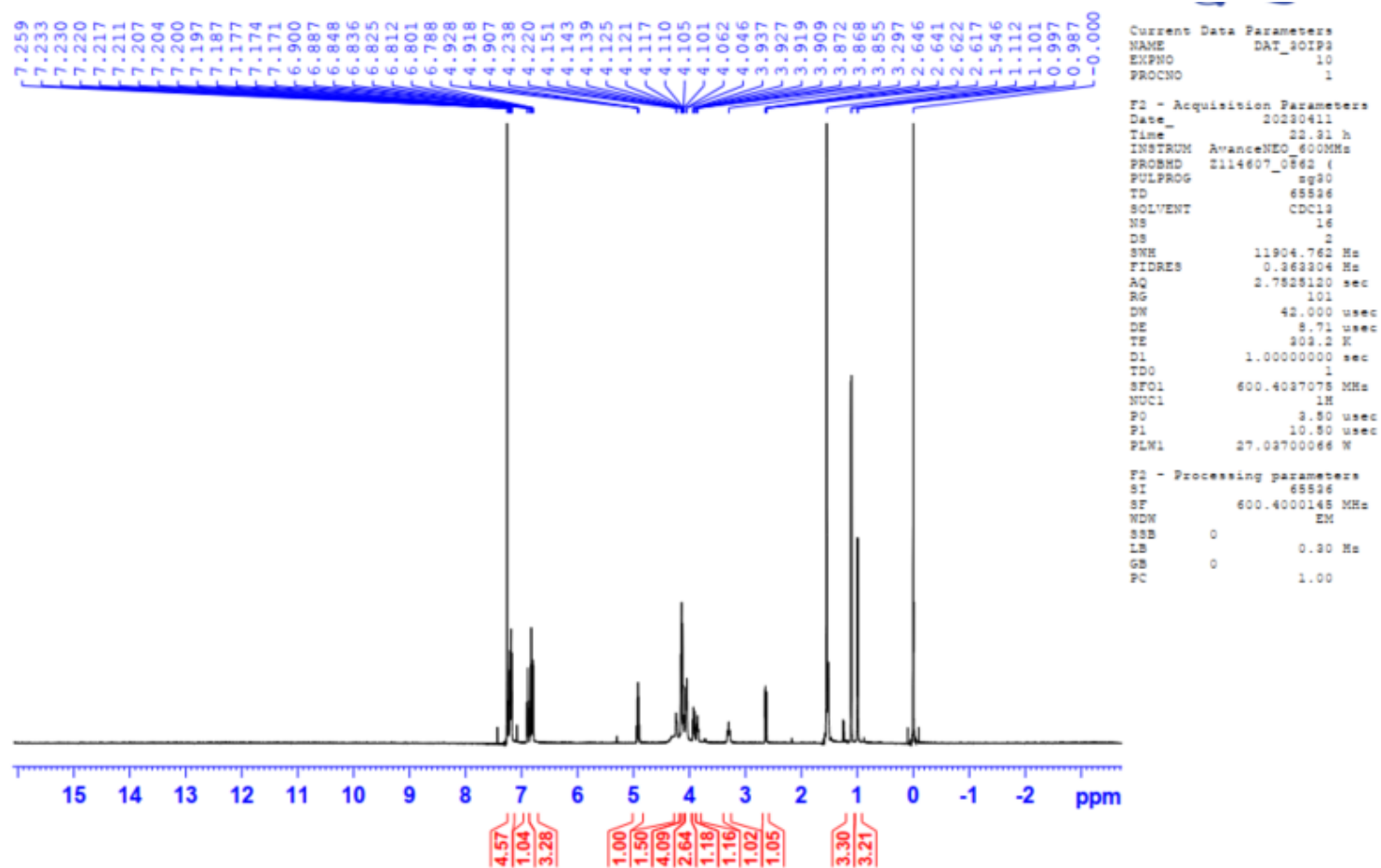
Print Date: 5/16/2019 12:56:18 PM
Acq. Date: 5/16/2019 12:54:21 PM



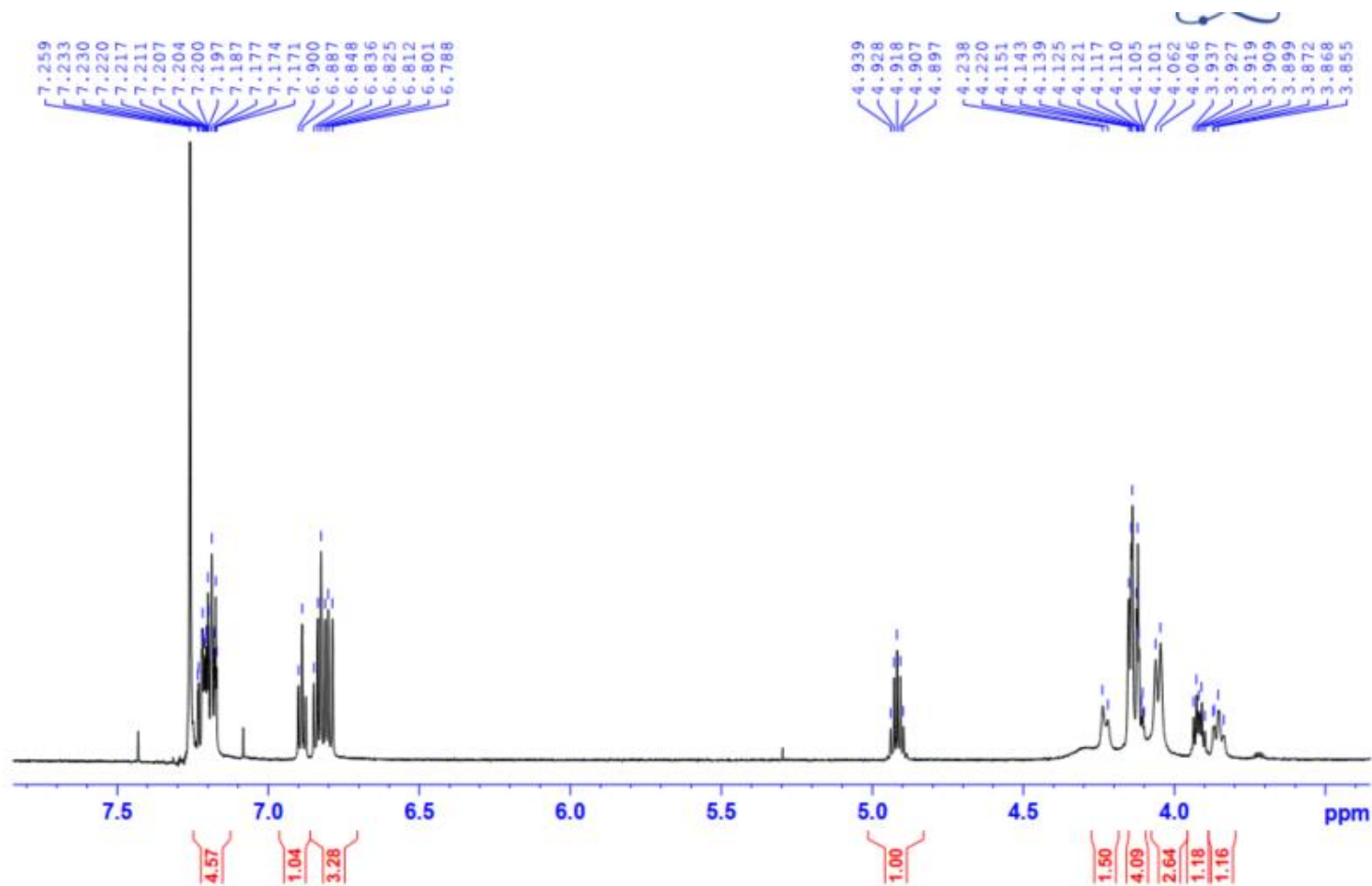
Phổ MS hợp chất (5)



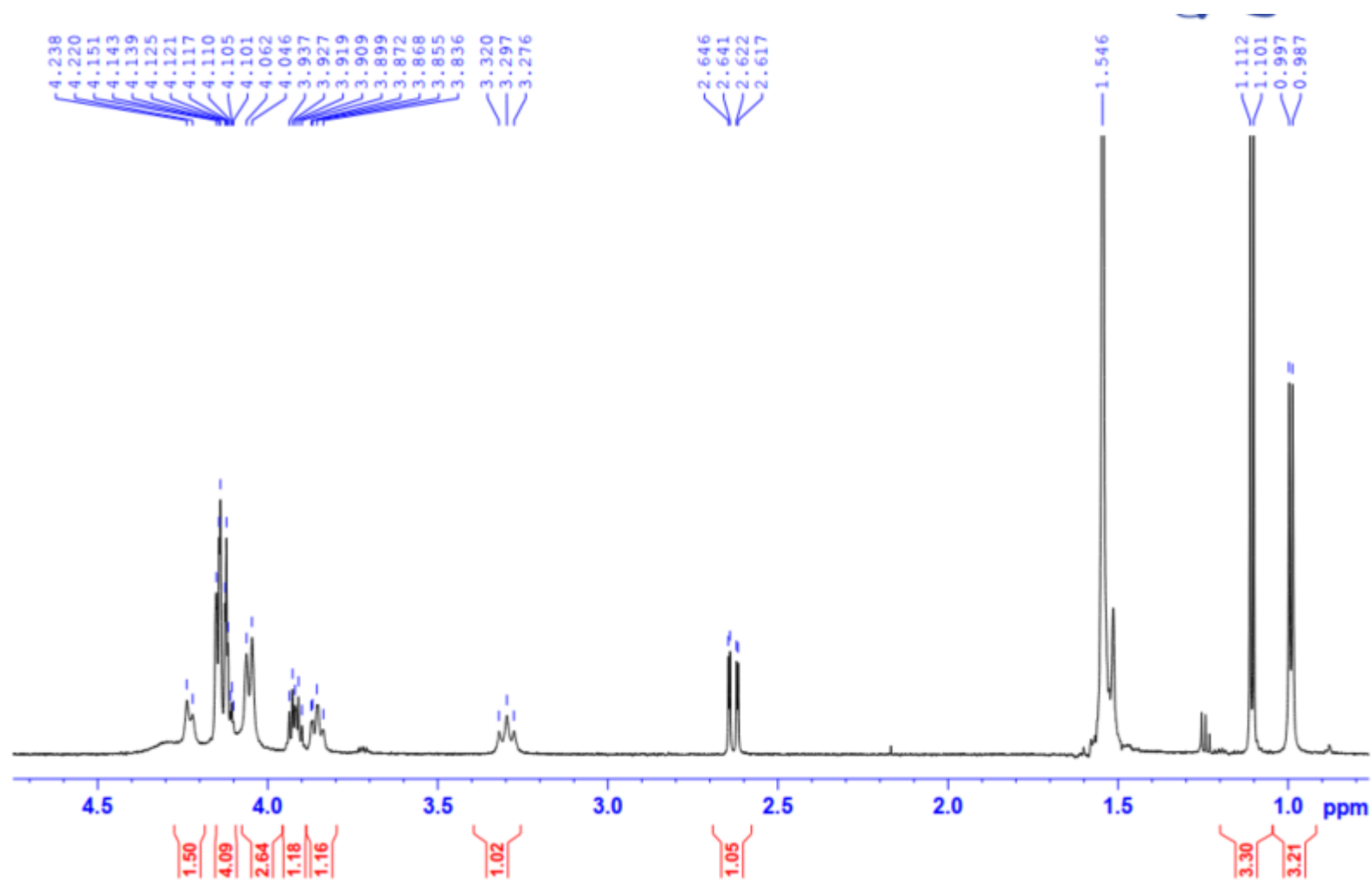
Phổ IR hợp chất 7b



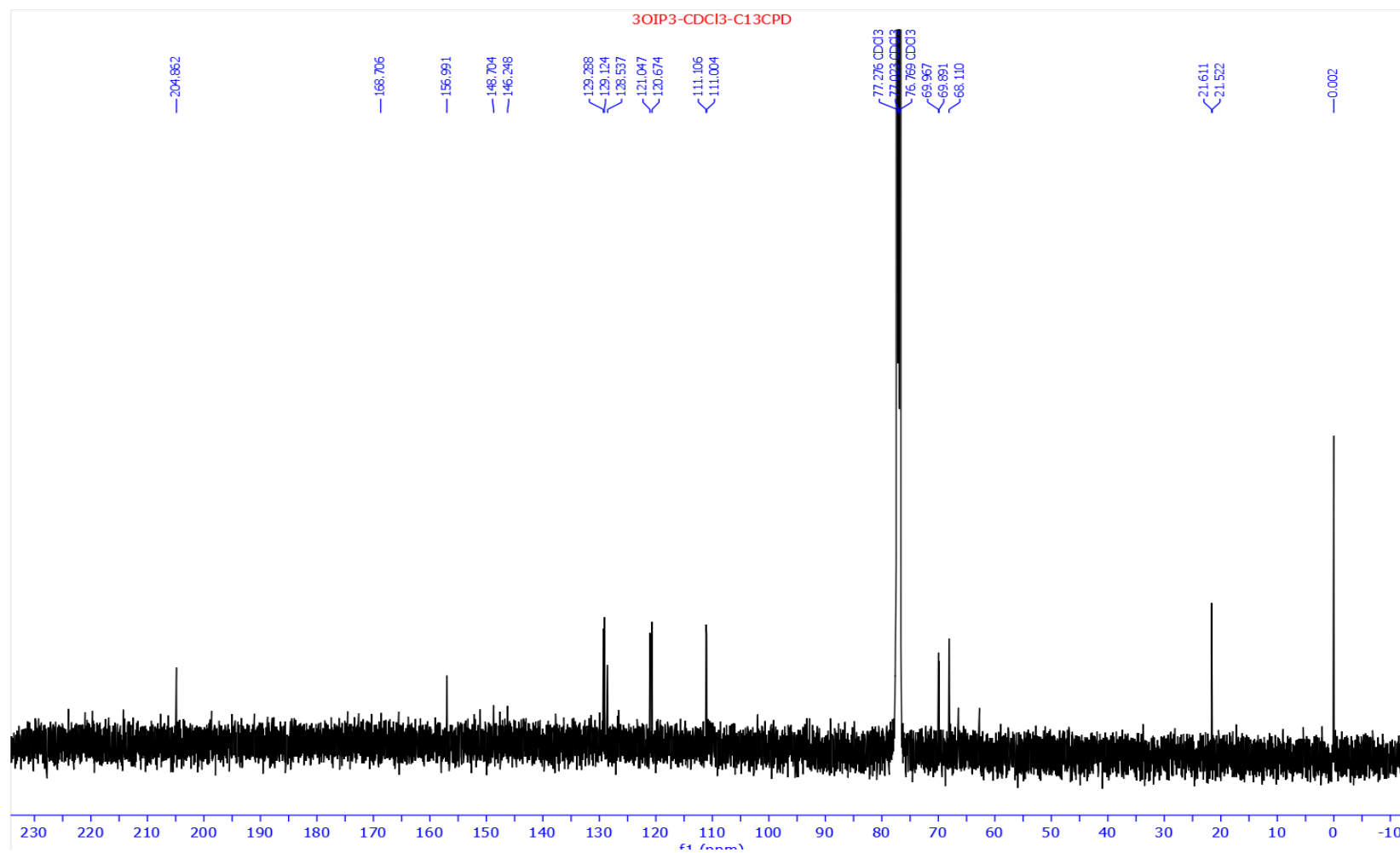
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7b)



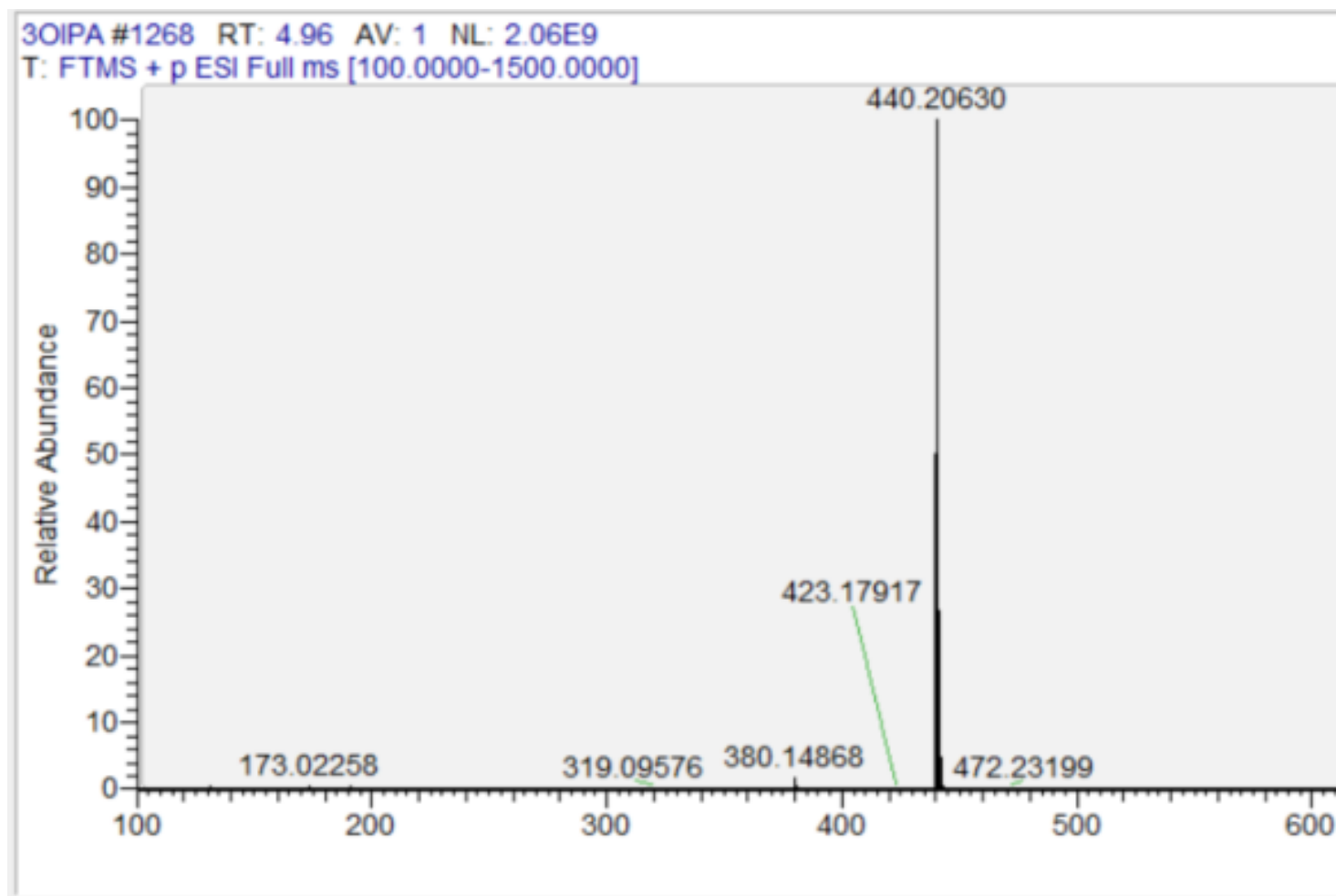
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7b)



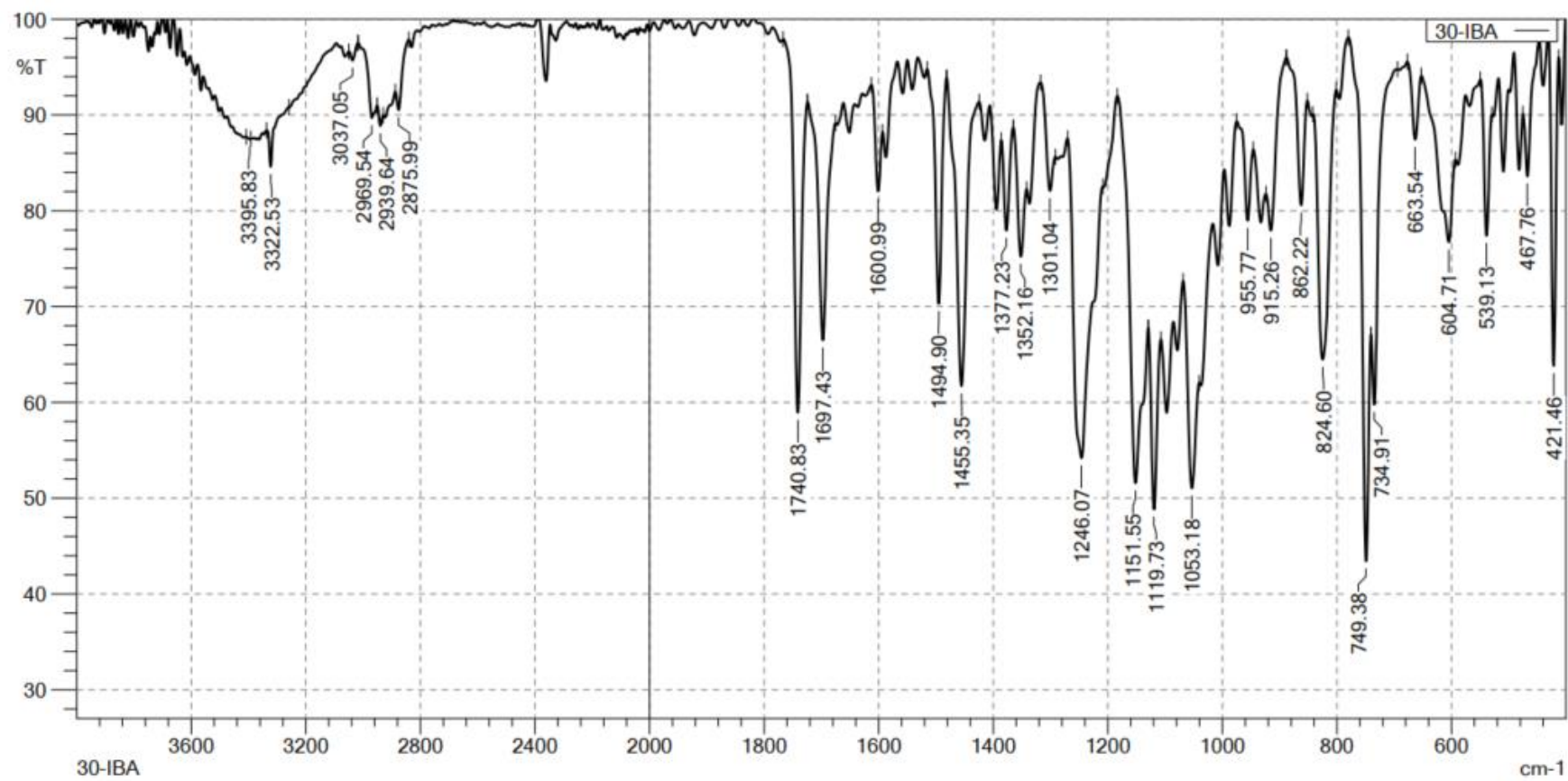
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7b)



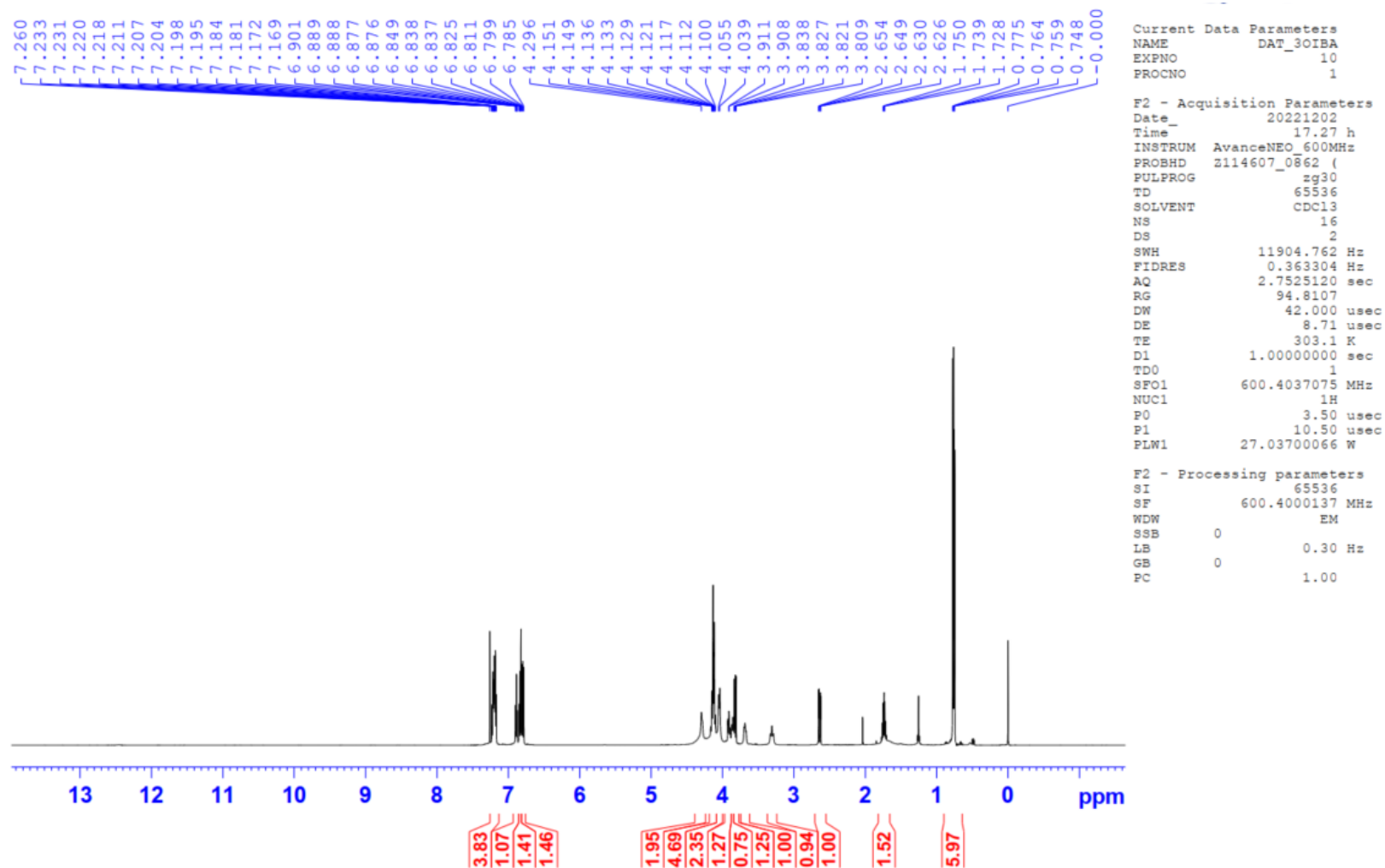
Phổ ^{13}C -NMR hợp chất 7b



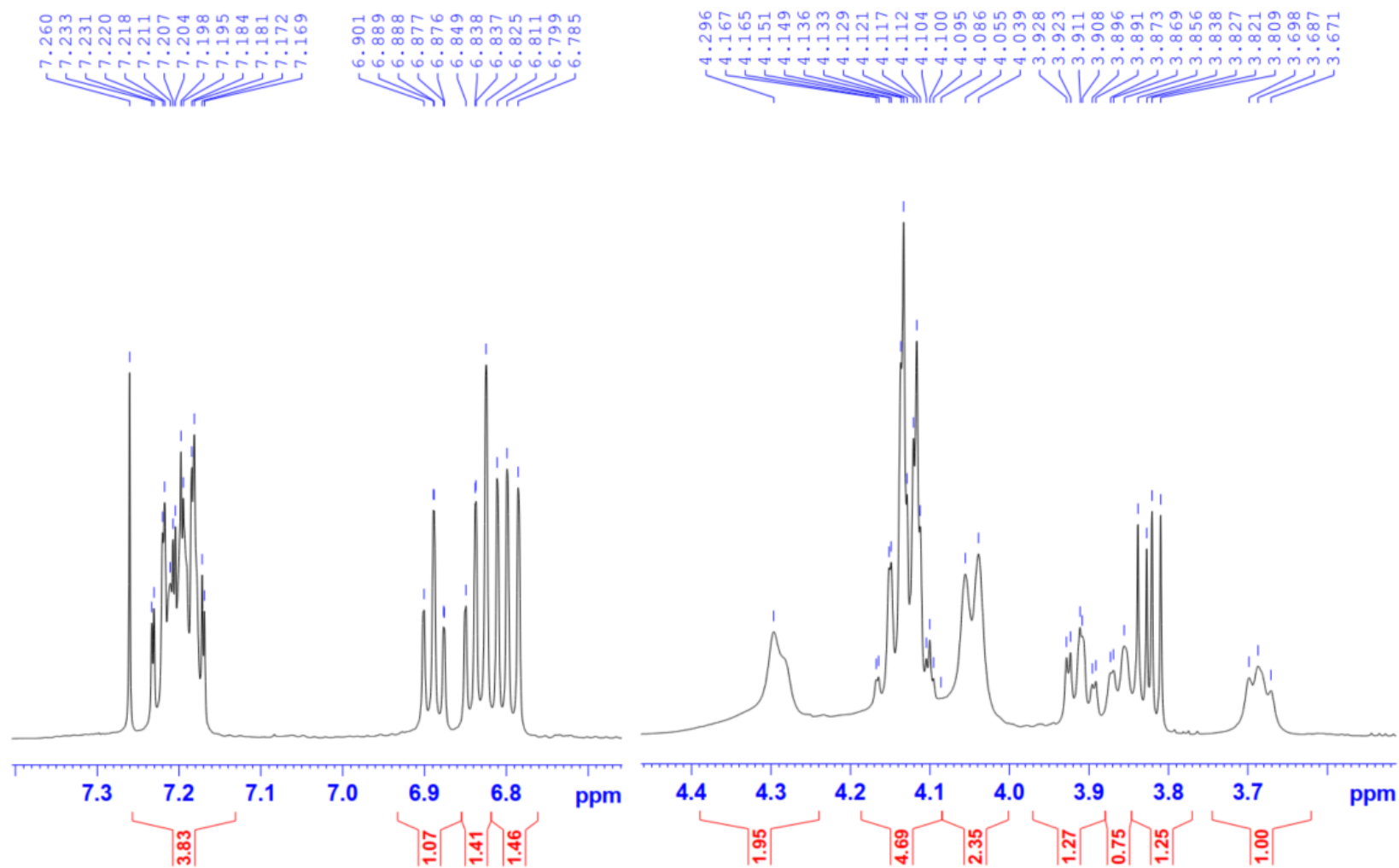
Phổ HRMS hợp chất 7b



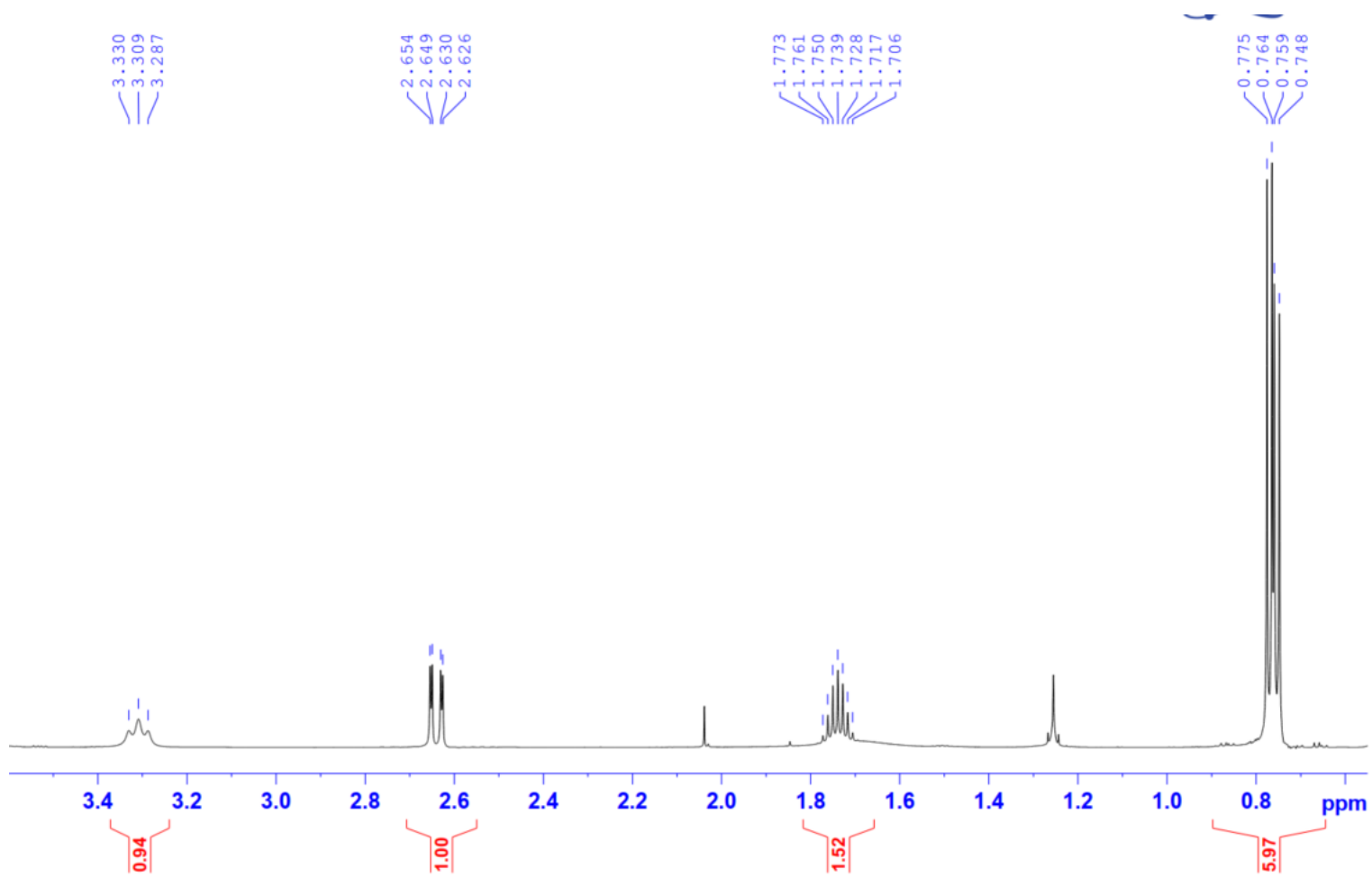
Phổ IR hợp chất 7c



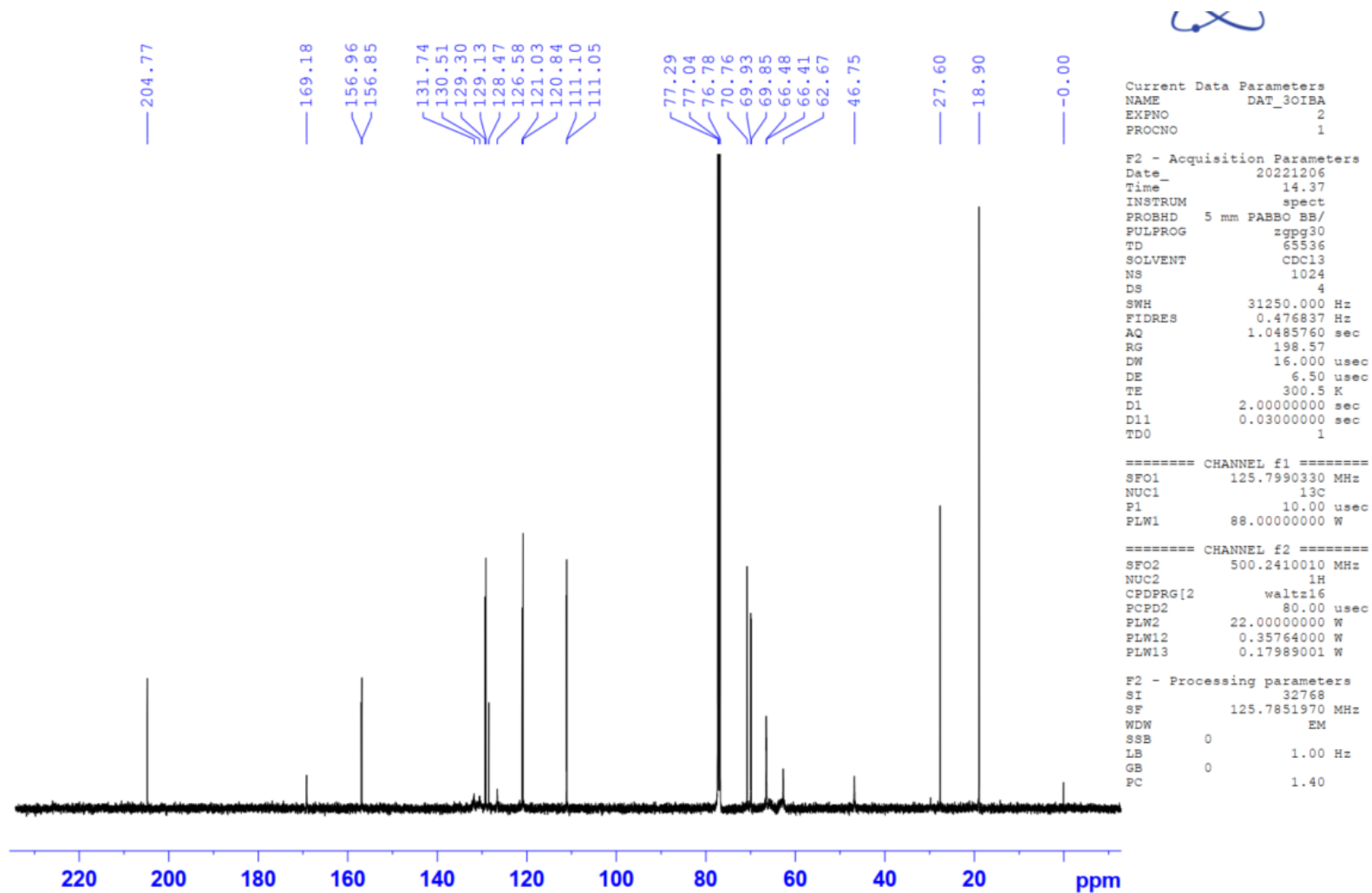
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7c)



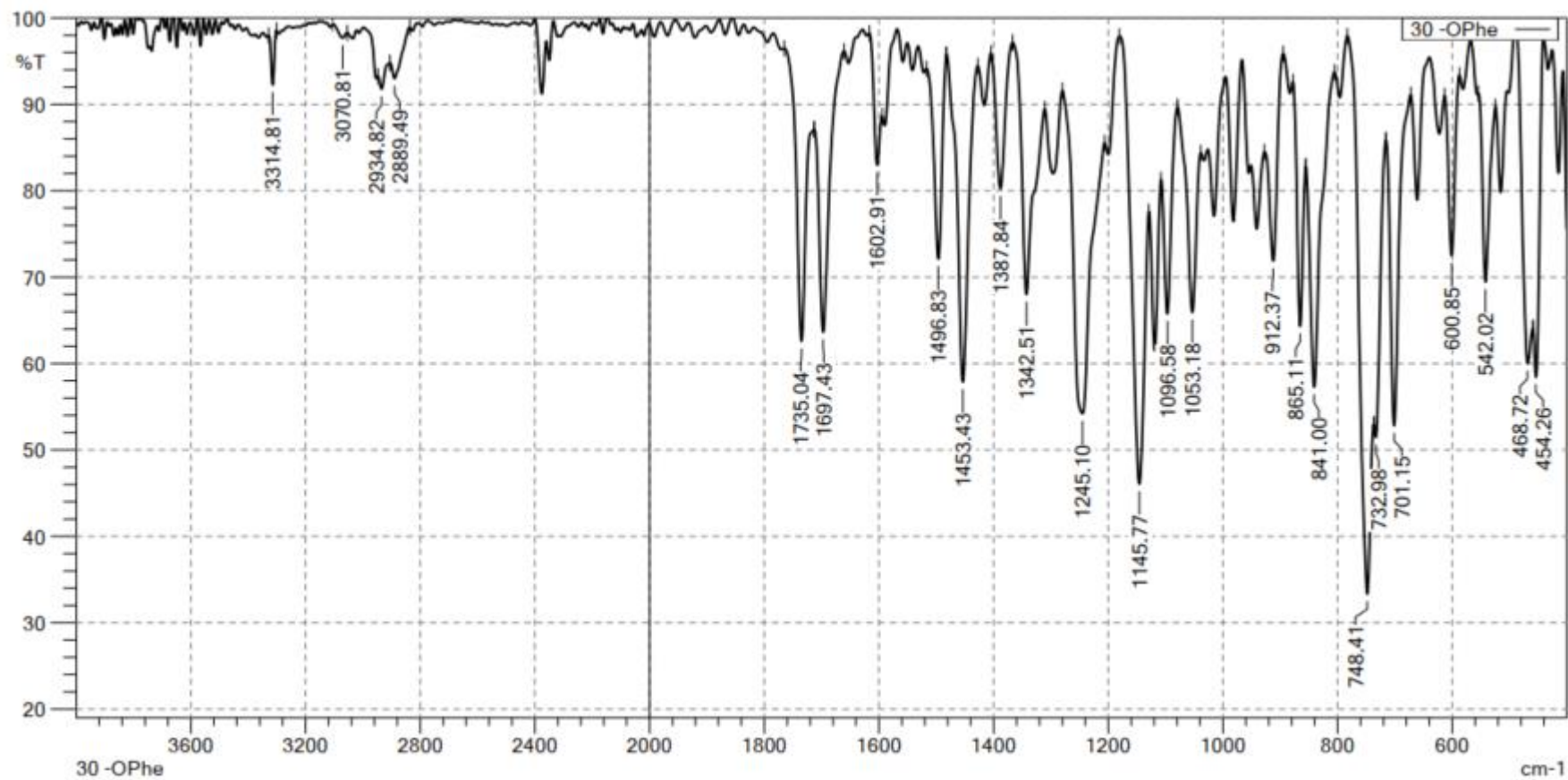
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7c)



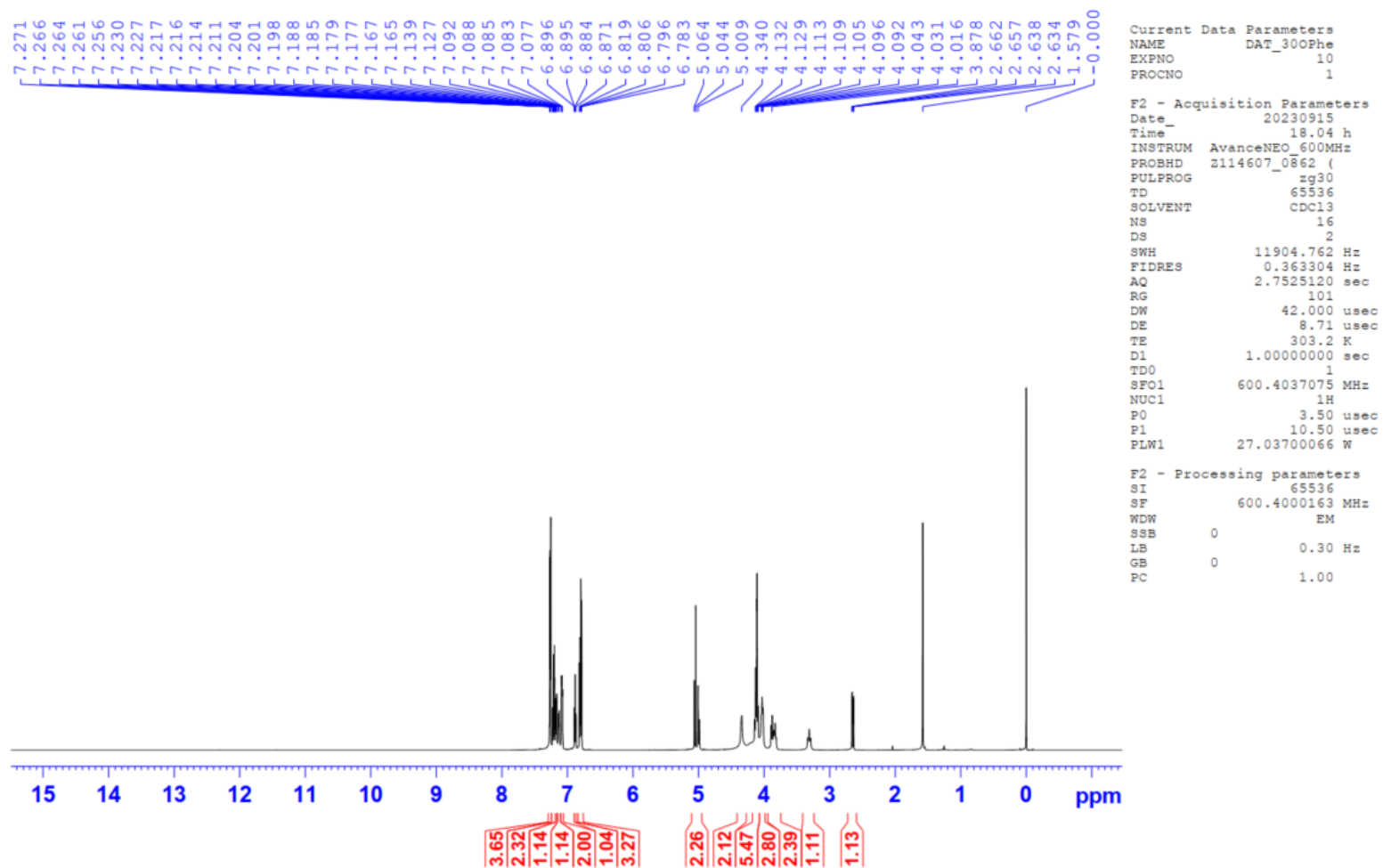
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7c)



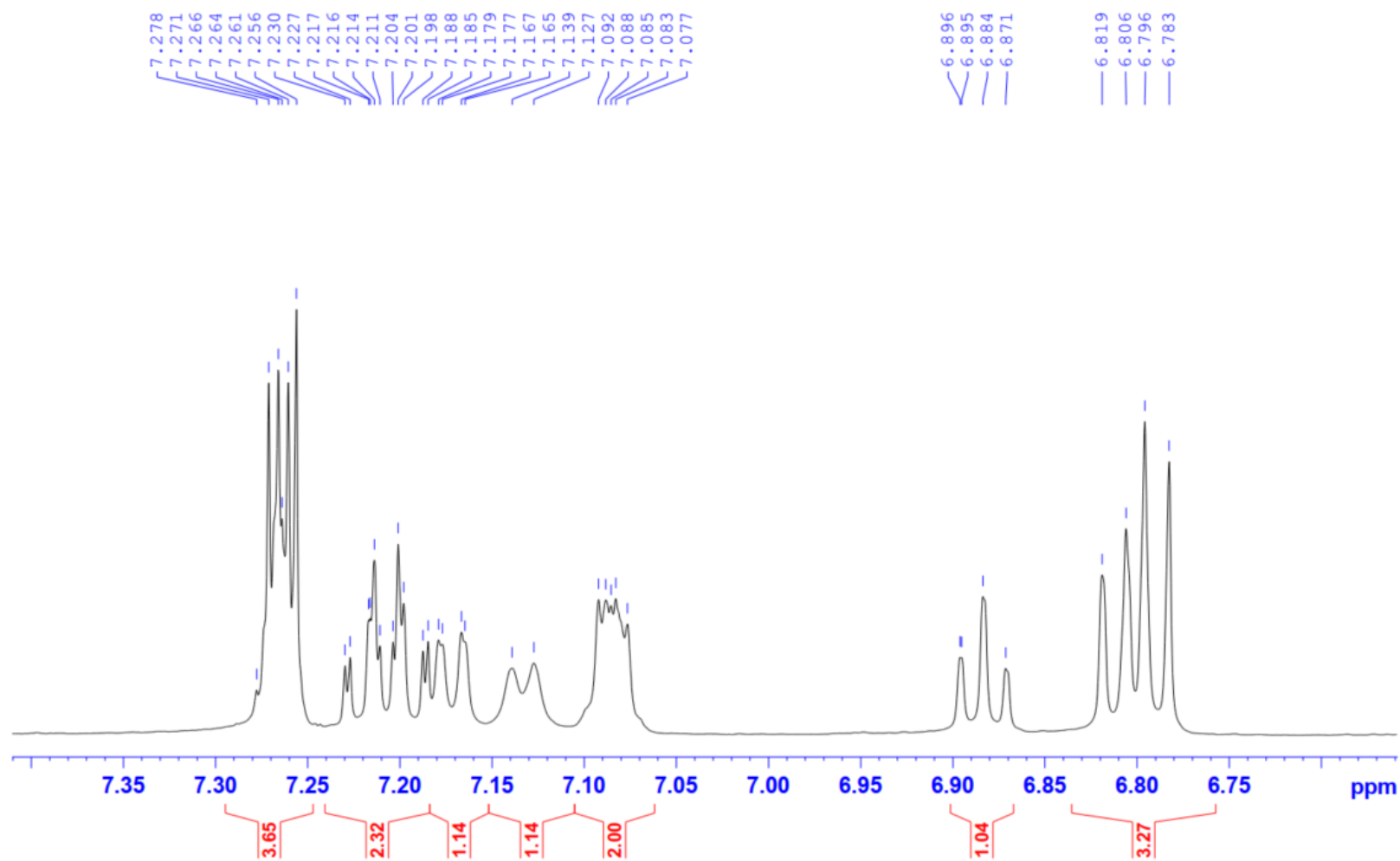
Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (7c)



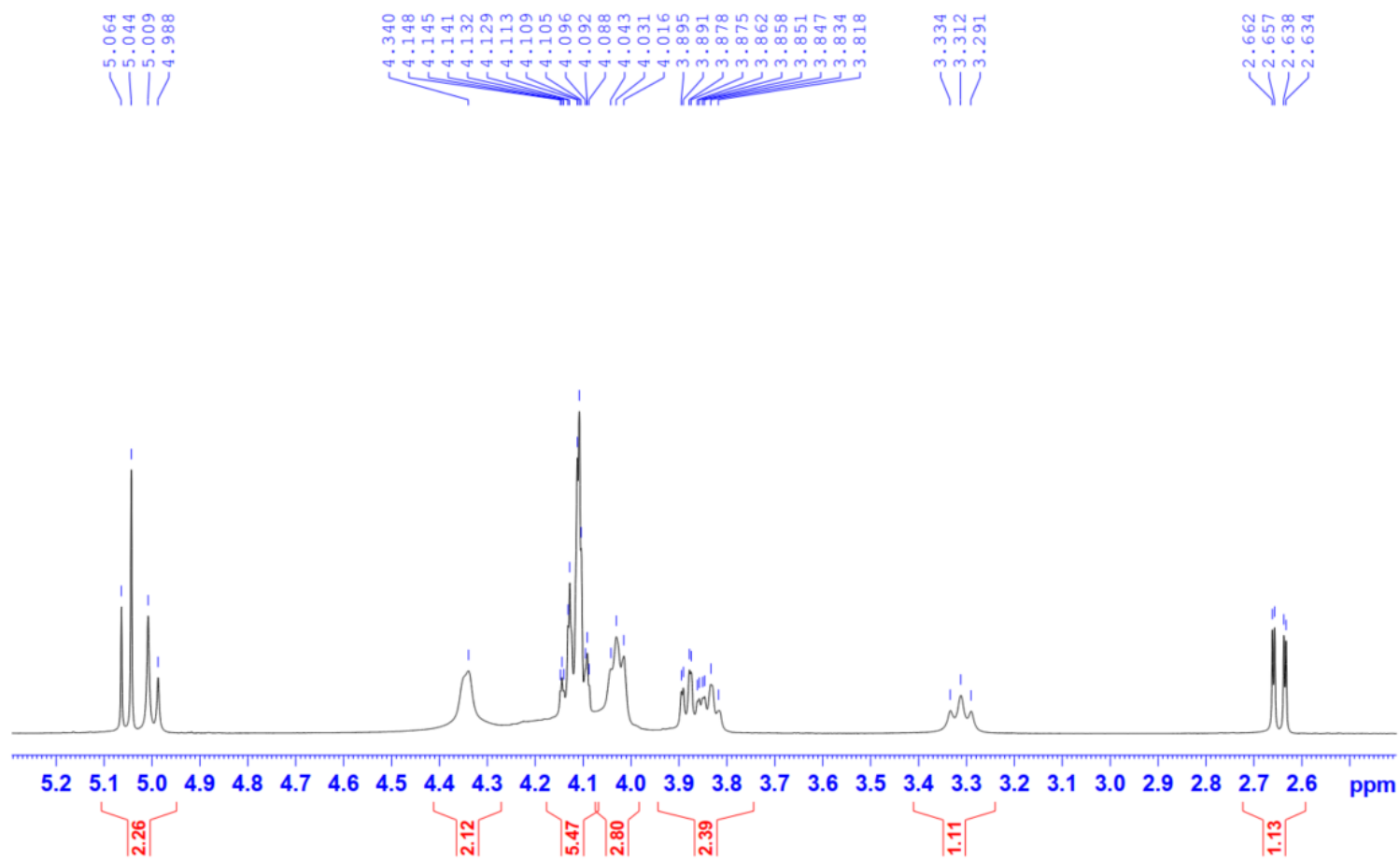
Phổ IR hợp chất (7d)



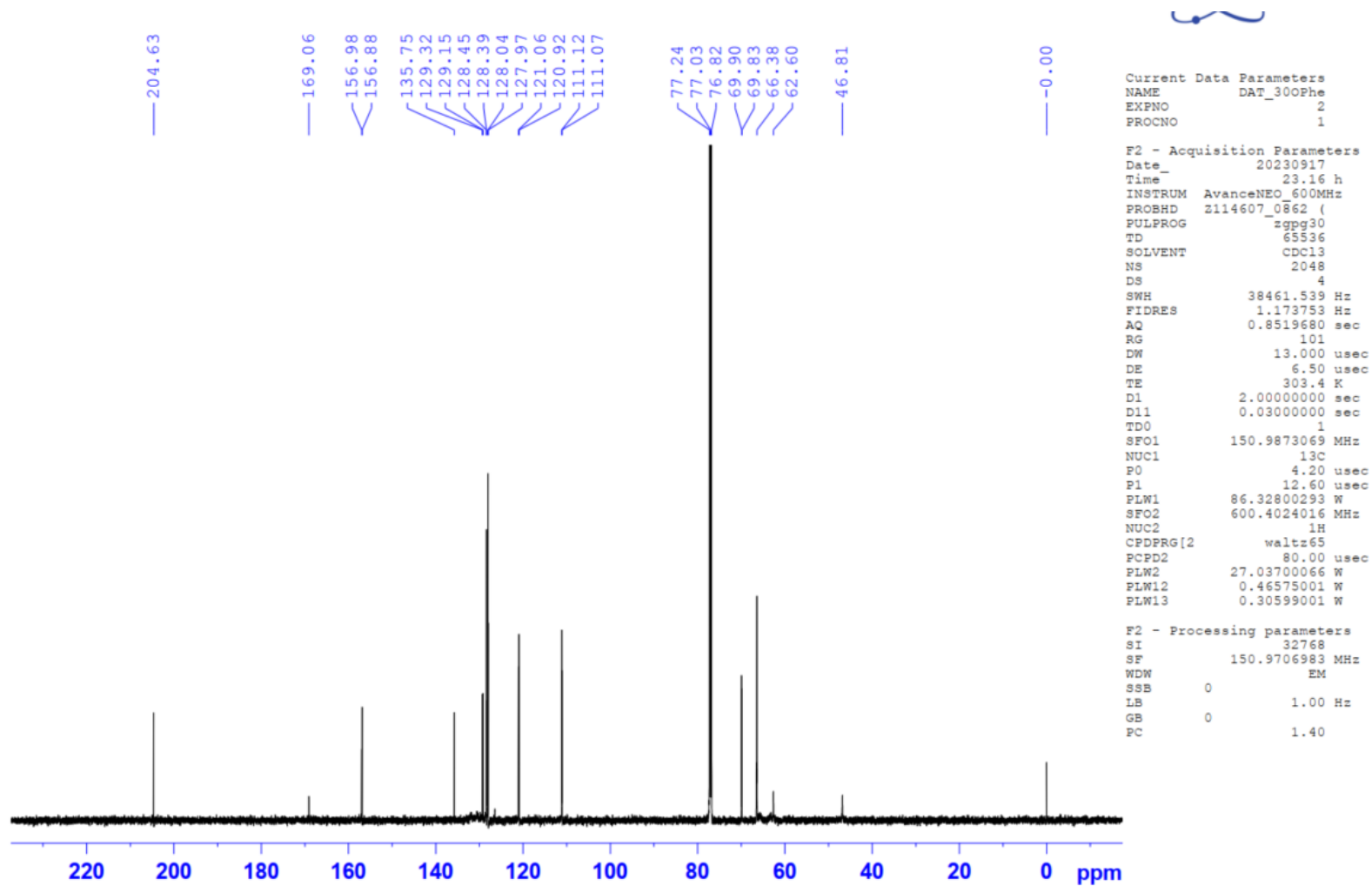
Phổ ^1H -NMR hợp chất (7d)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (7d)

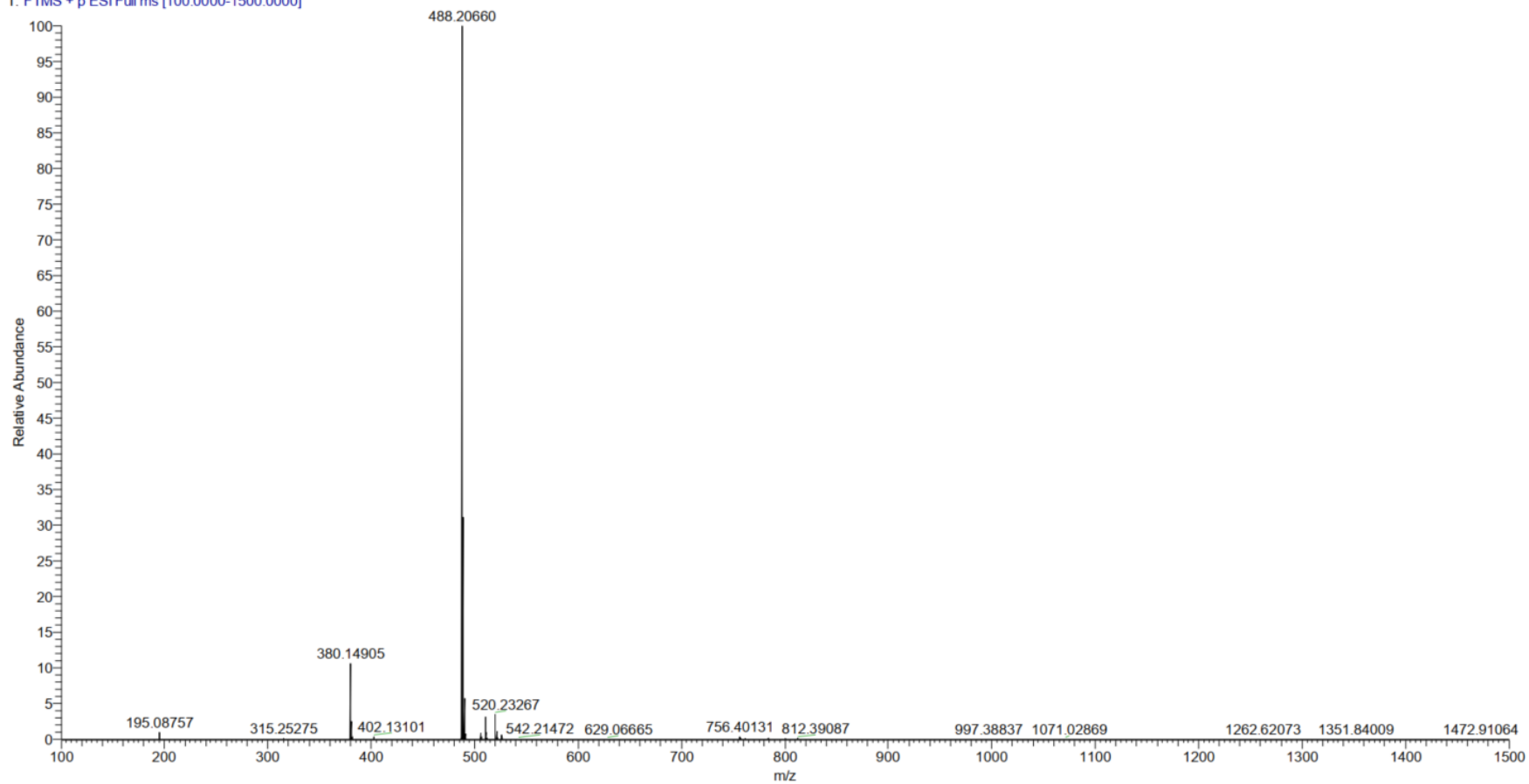


Phổ ^1H -NMR hợp chất (7d)

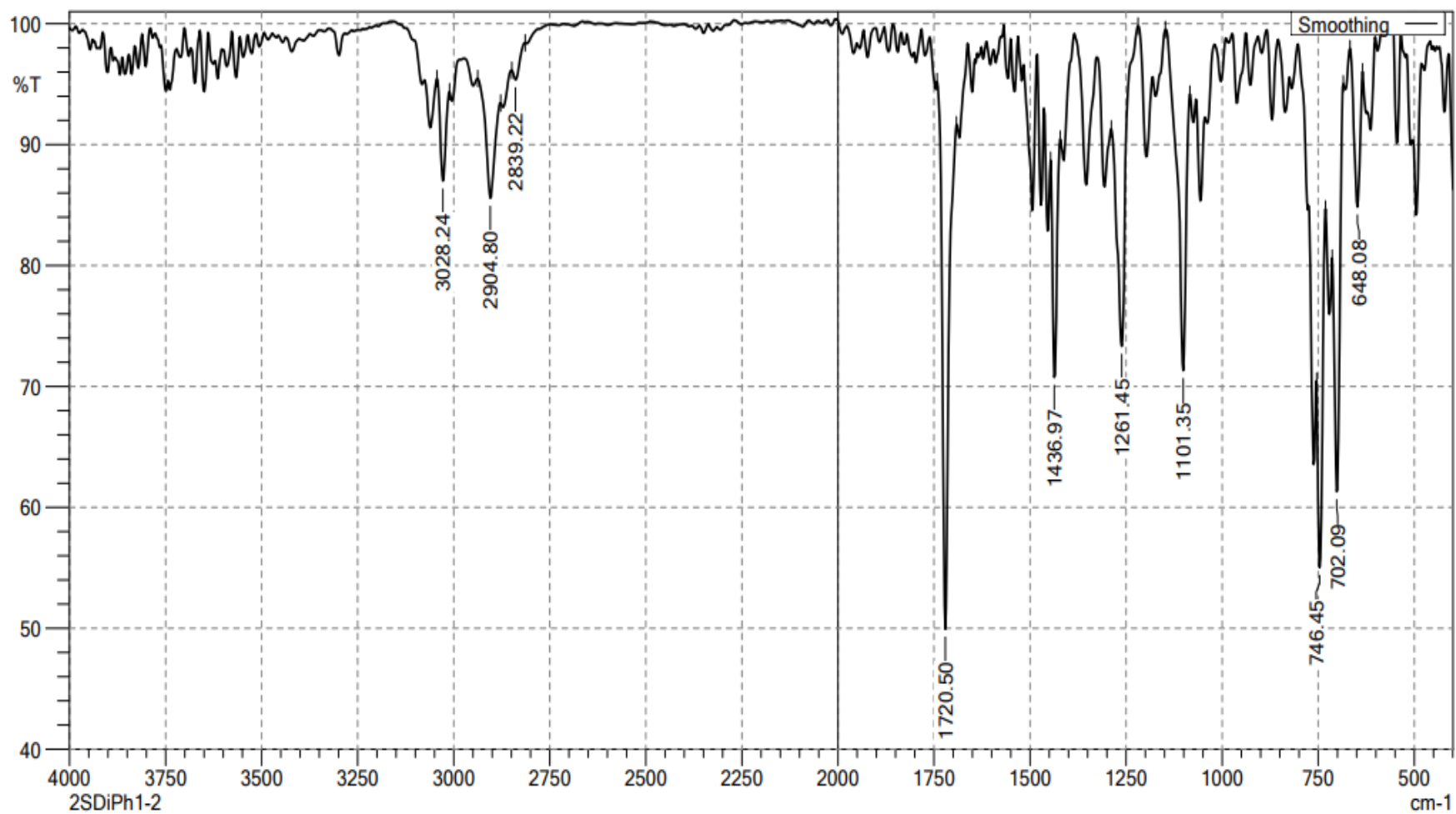


Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (7d)

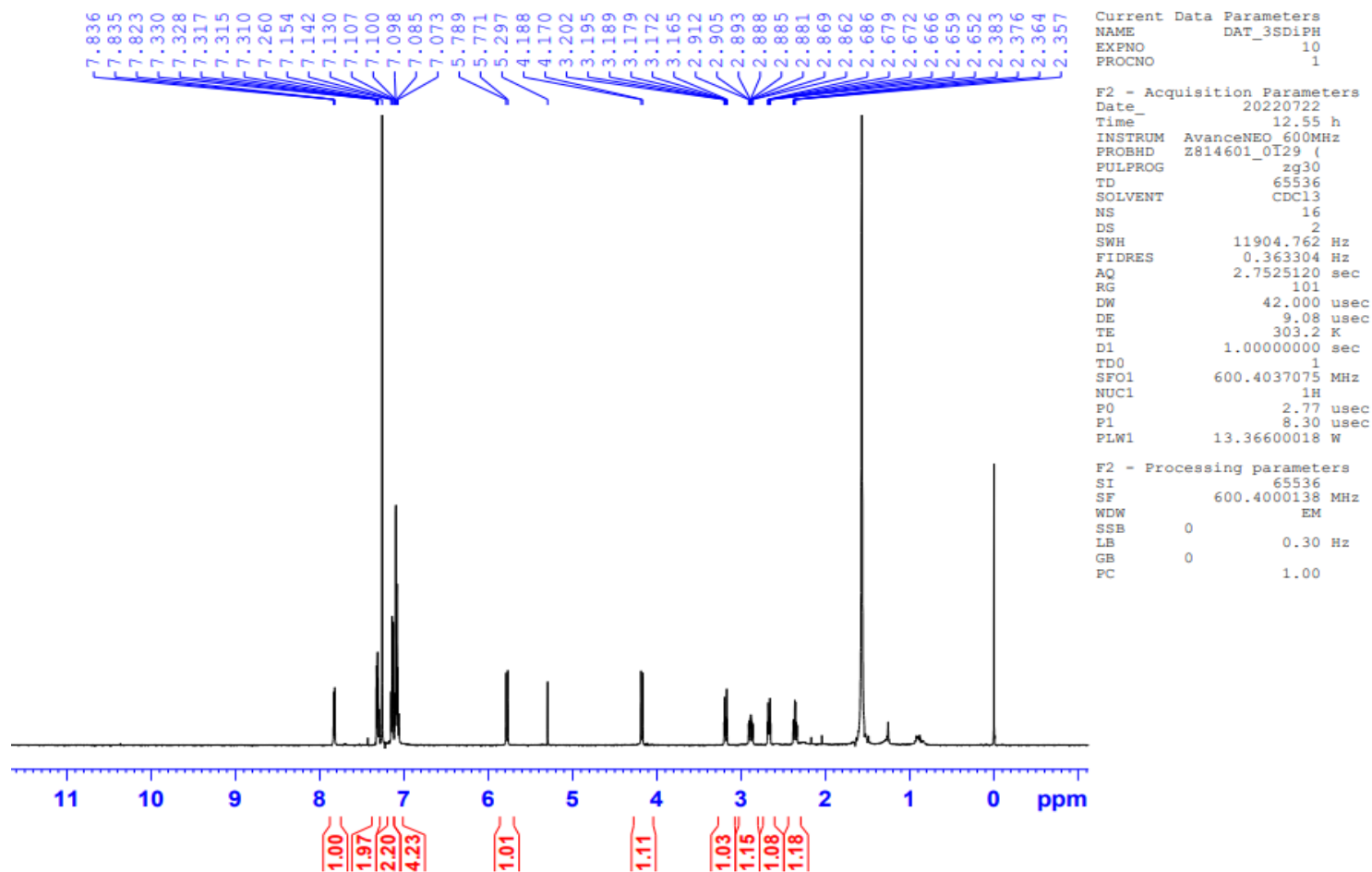
300Phe #4391 RT: 15.11 AV: 1 NL: 1.29E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



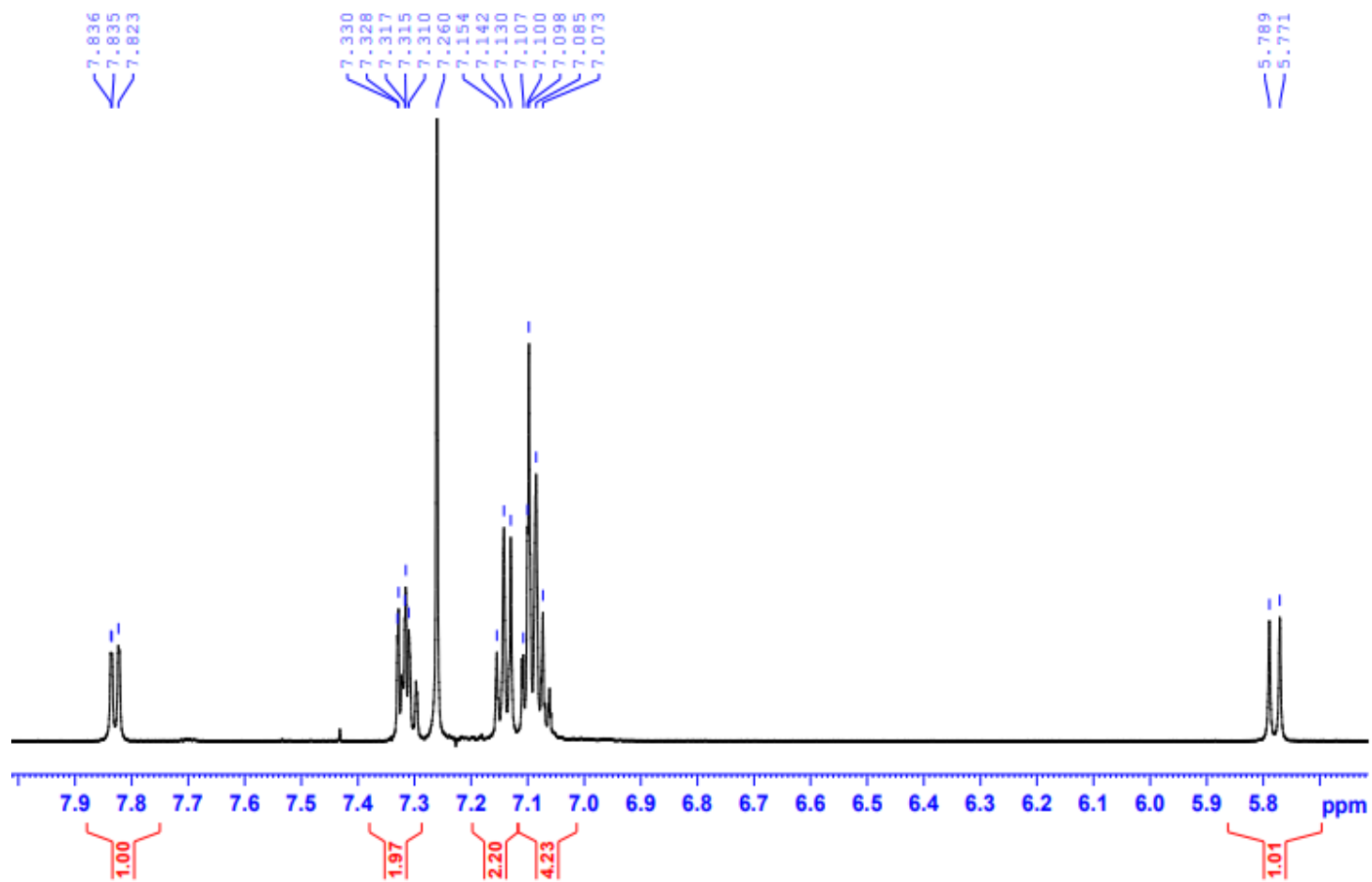
Phổ HRMS hợp chất (7d)



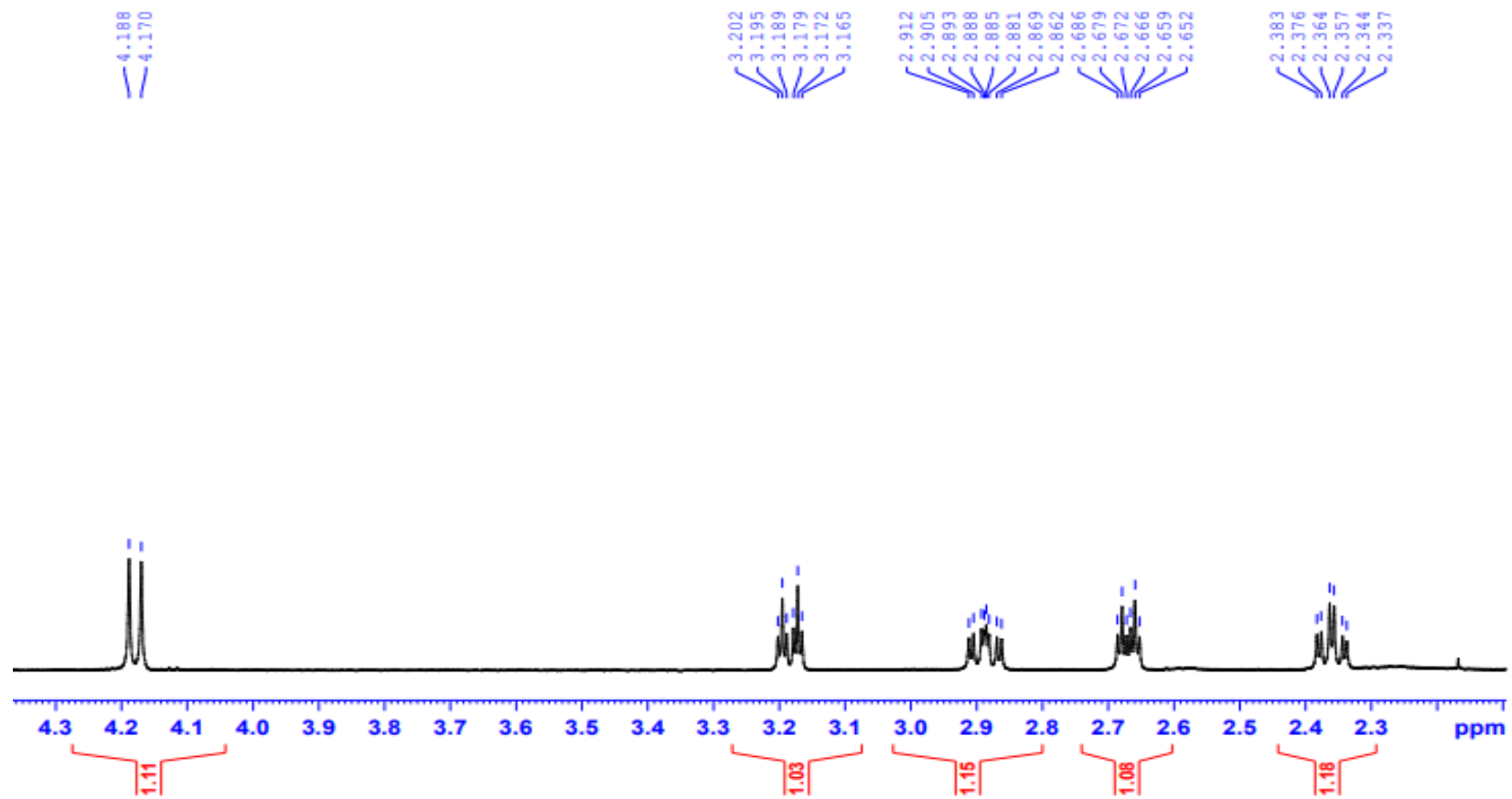
Phổ IR hợp chất (9a)



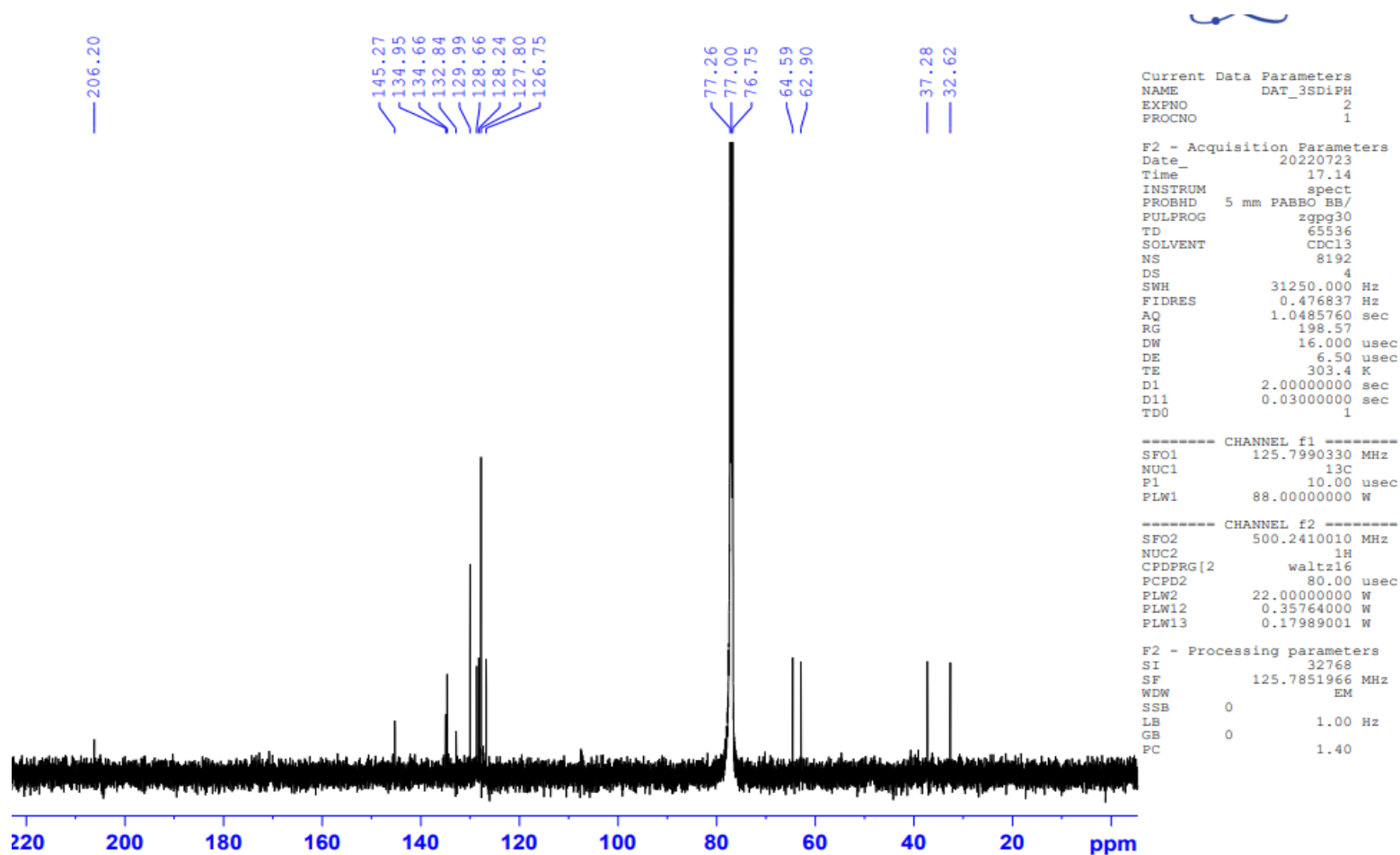
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9a)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (9a)

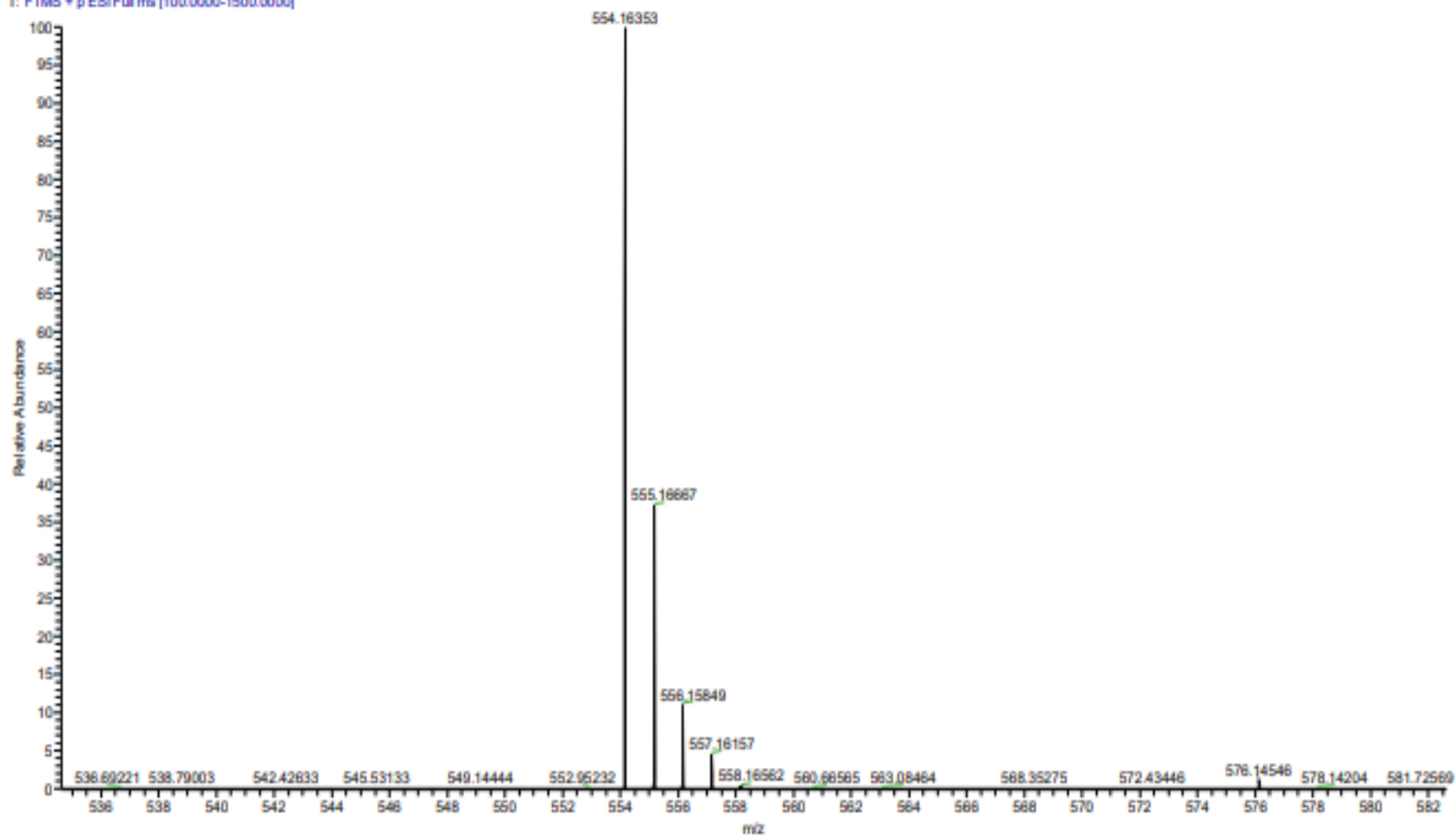


Phổ ^1H -NMR hợp chất (9a)

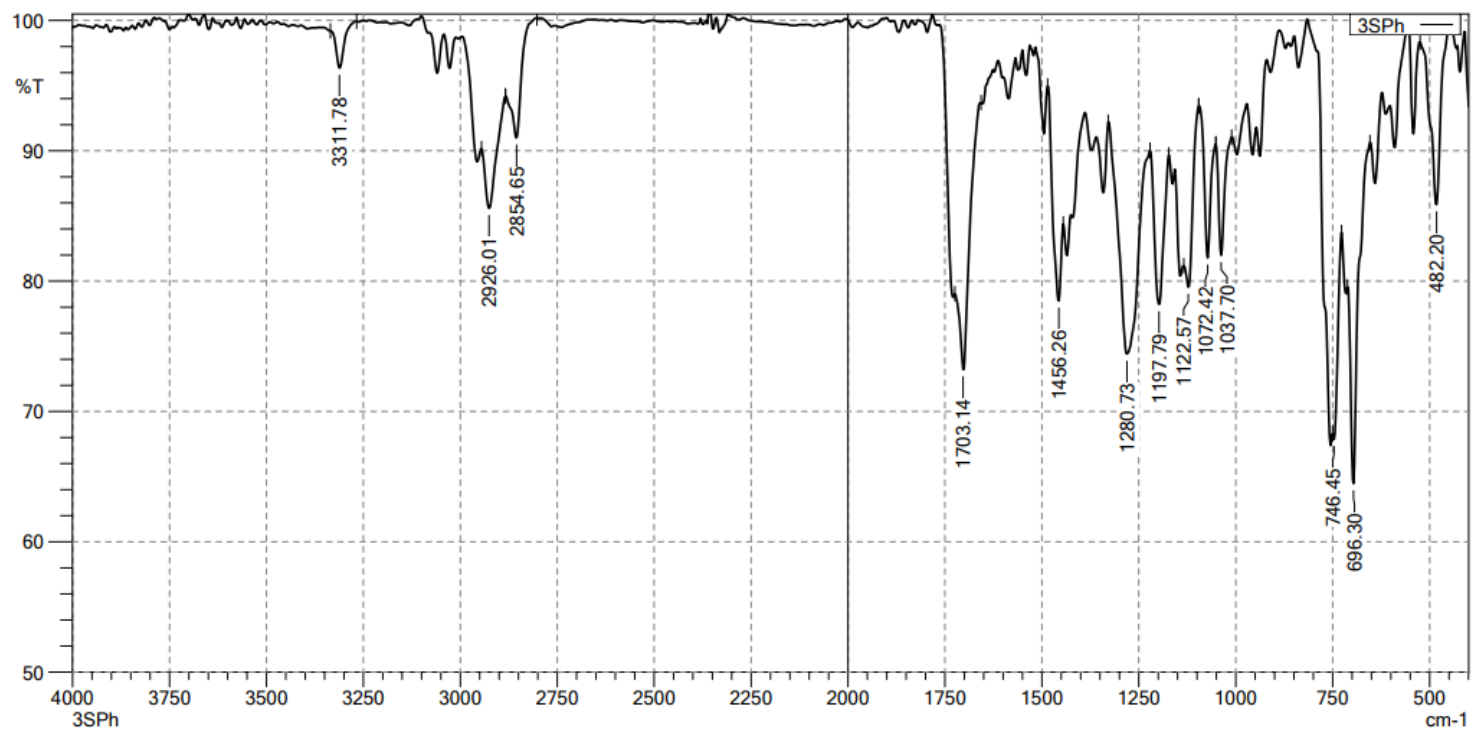


Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (9a)

3SDiPh #4265-4330 RT: 13.94-14.14 AV: 31 NL: 1.77E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]

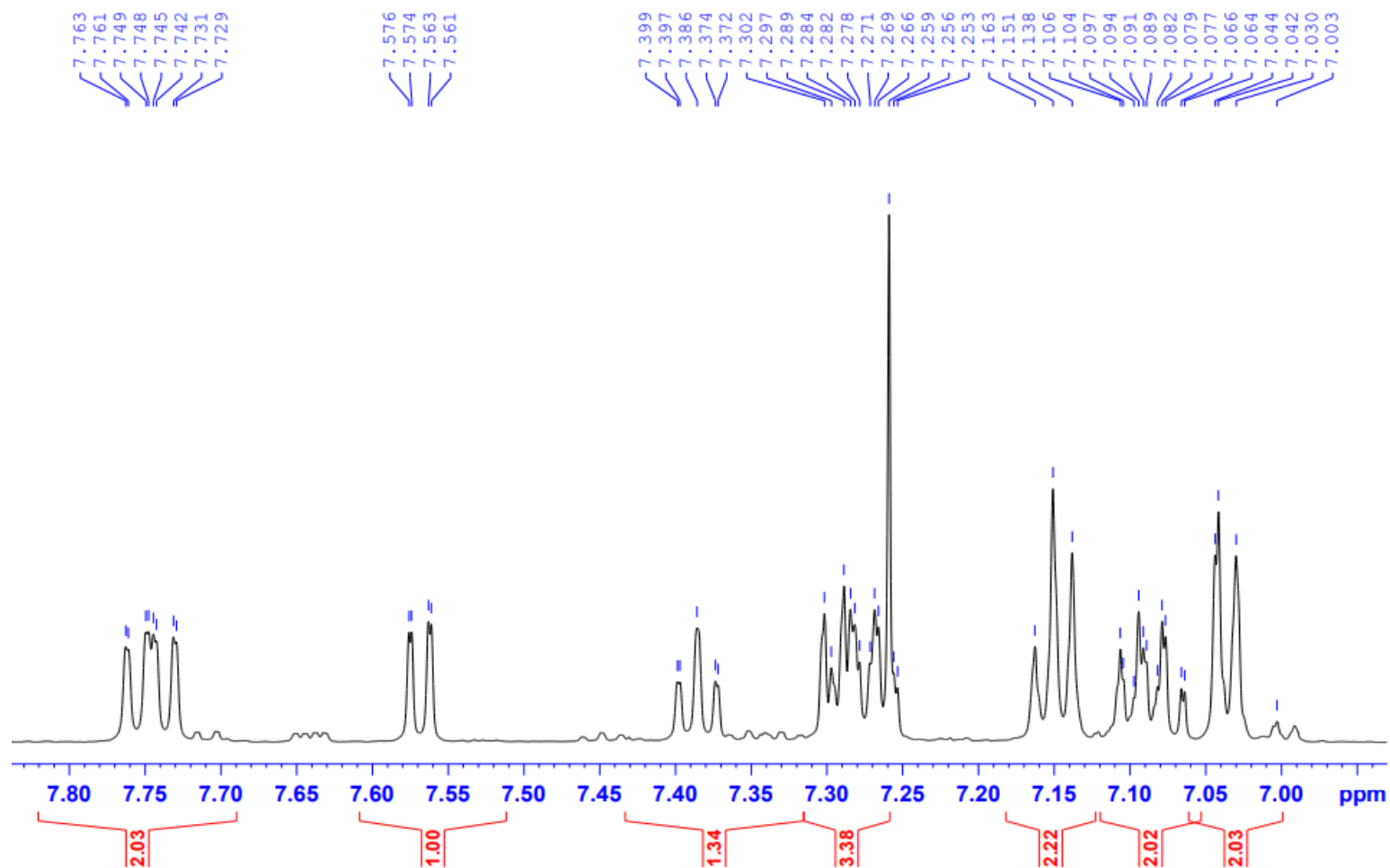


Phổ HRMS hợp chất (9a)

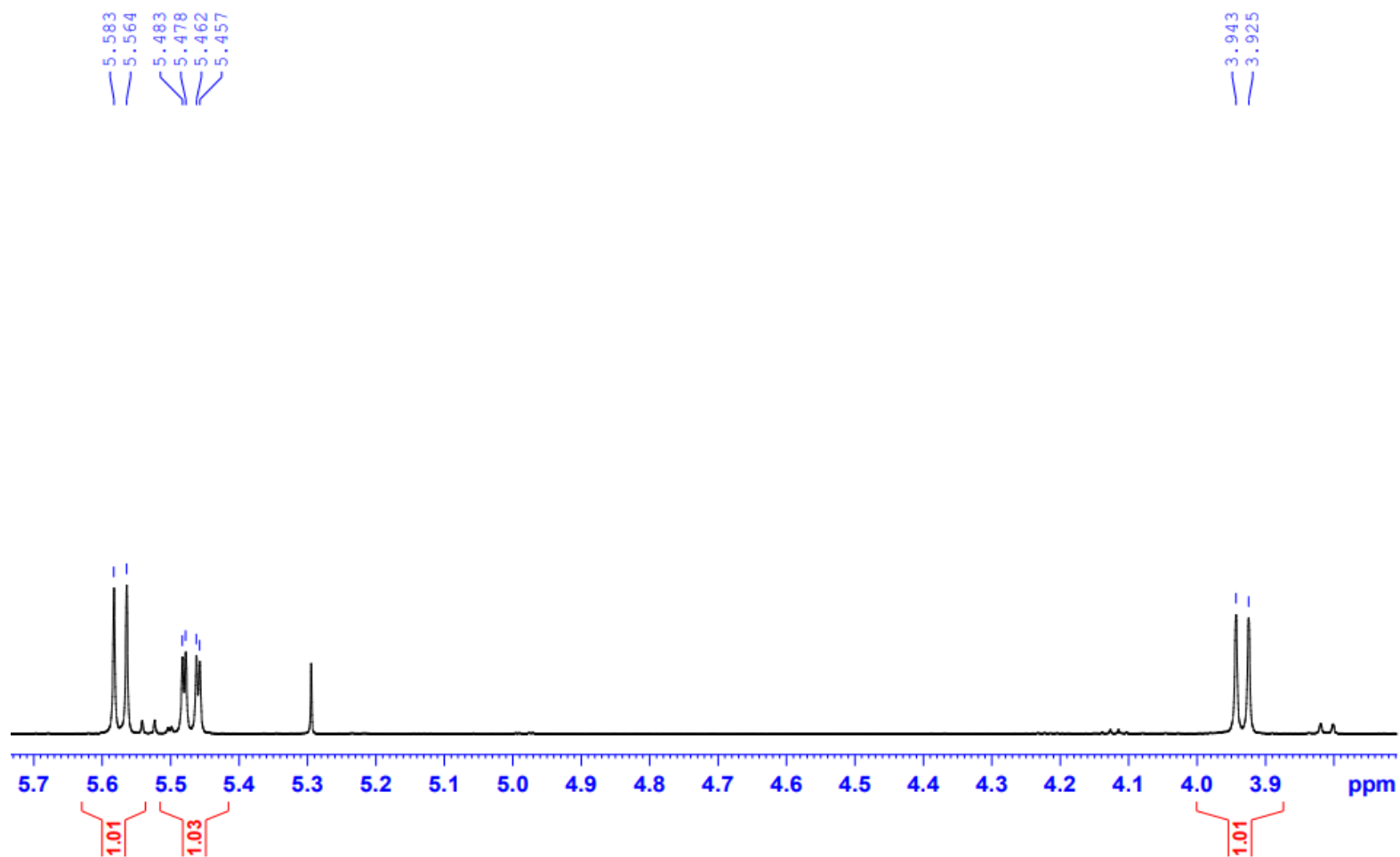


Comment:
 File name: D:\IR 2020\Huu co\Chi Van\dathuuco2\3SPh1.ispd
 No of Scans: 20
 Intensity Mode: %Transmittance
 Min: 400 cm^{-1} Max: 4000 cm^{-1}
 Resolution: 4 $[\text{cm}^{-1}]$
 Atmosphere Correction: OFF

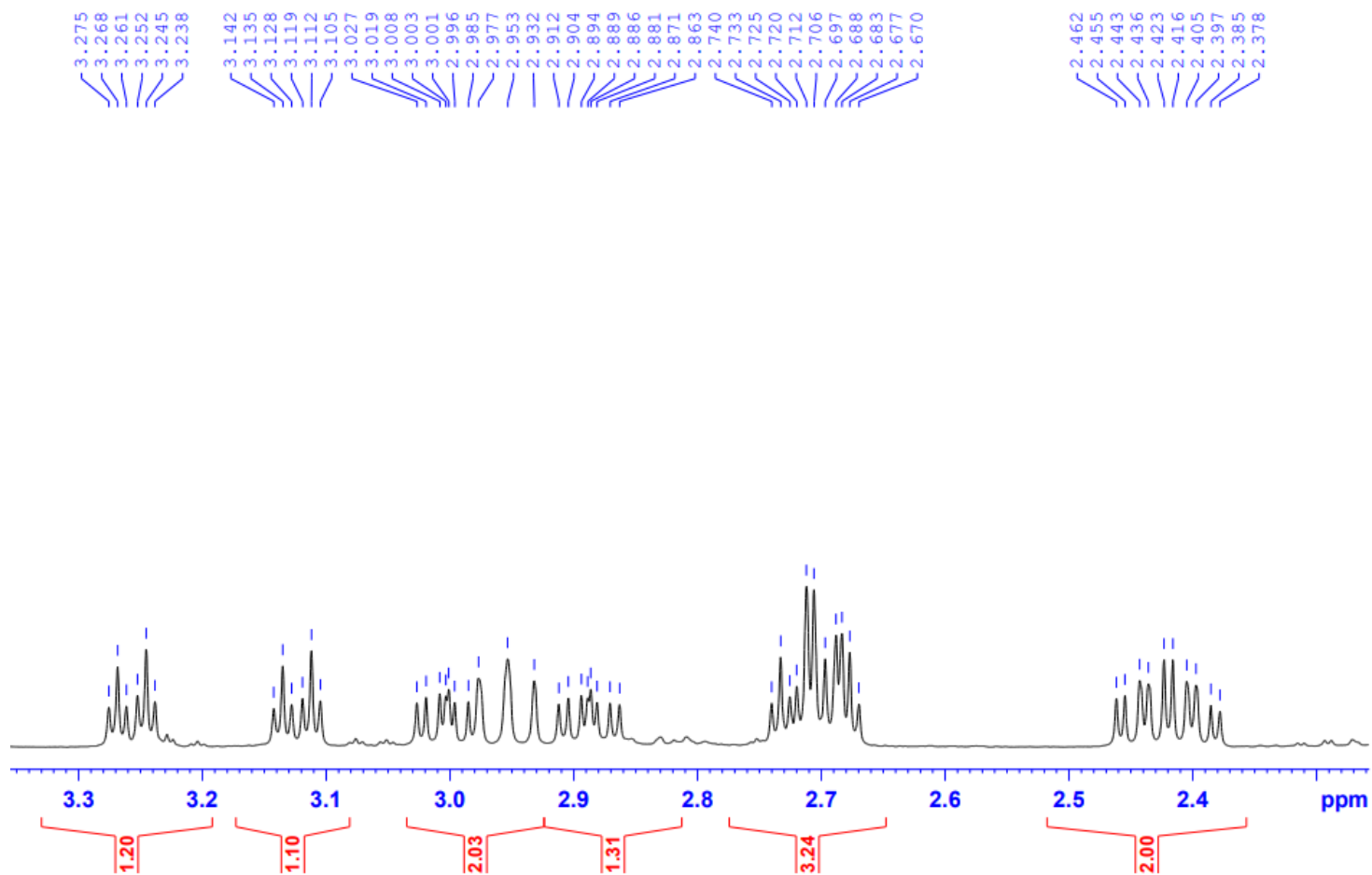
Phổ IR hợp chất (9b)



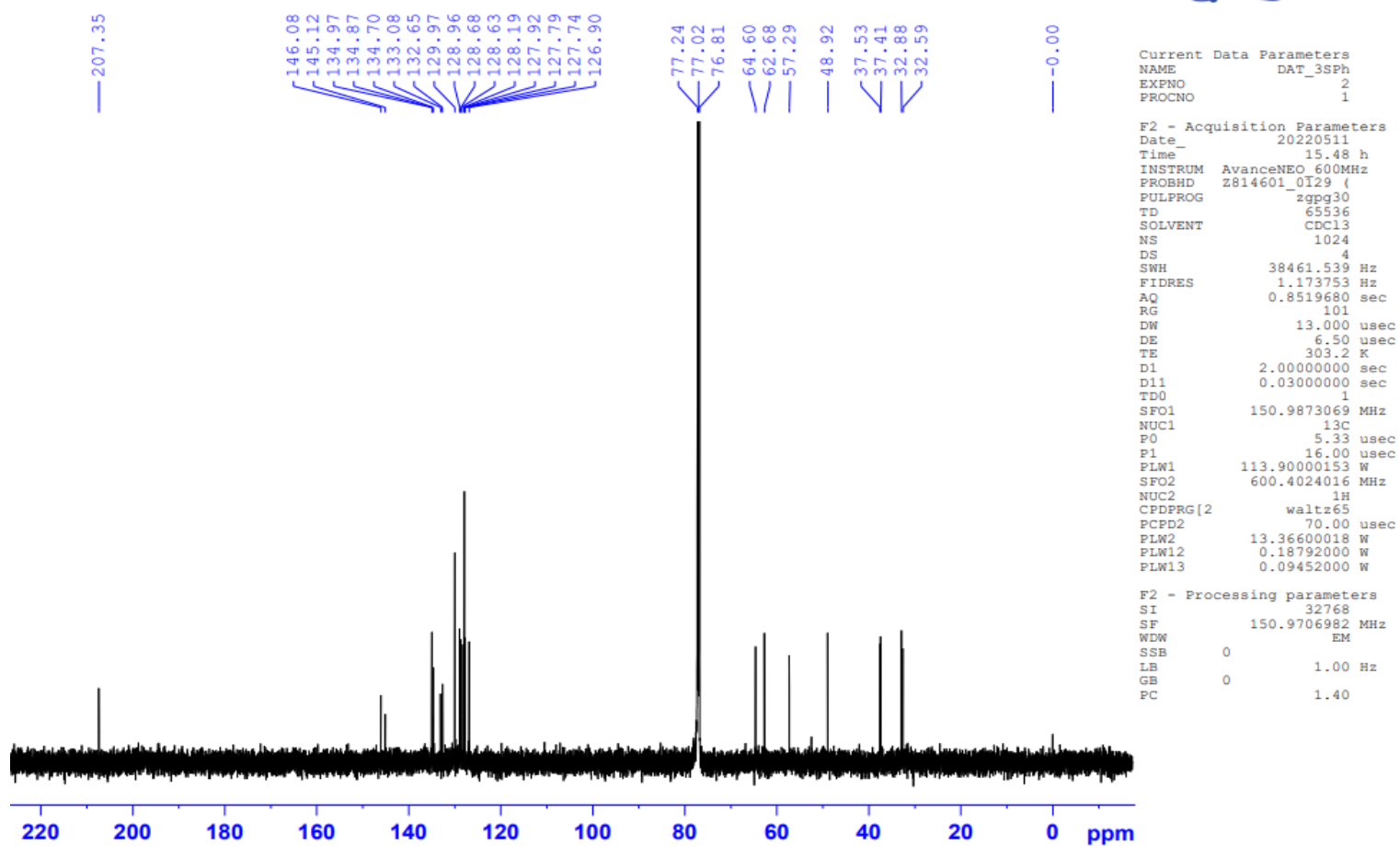
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9b)



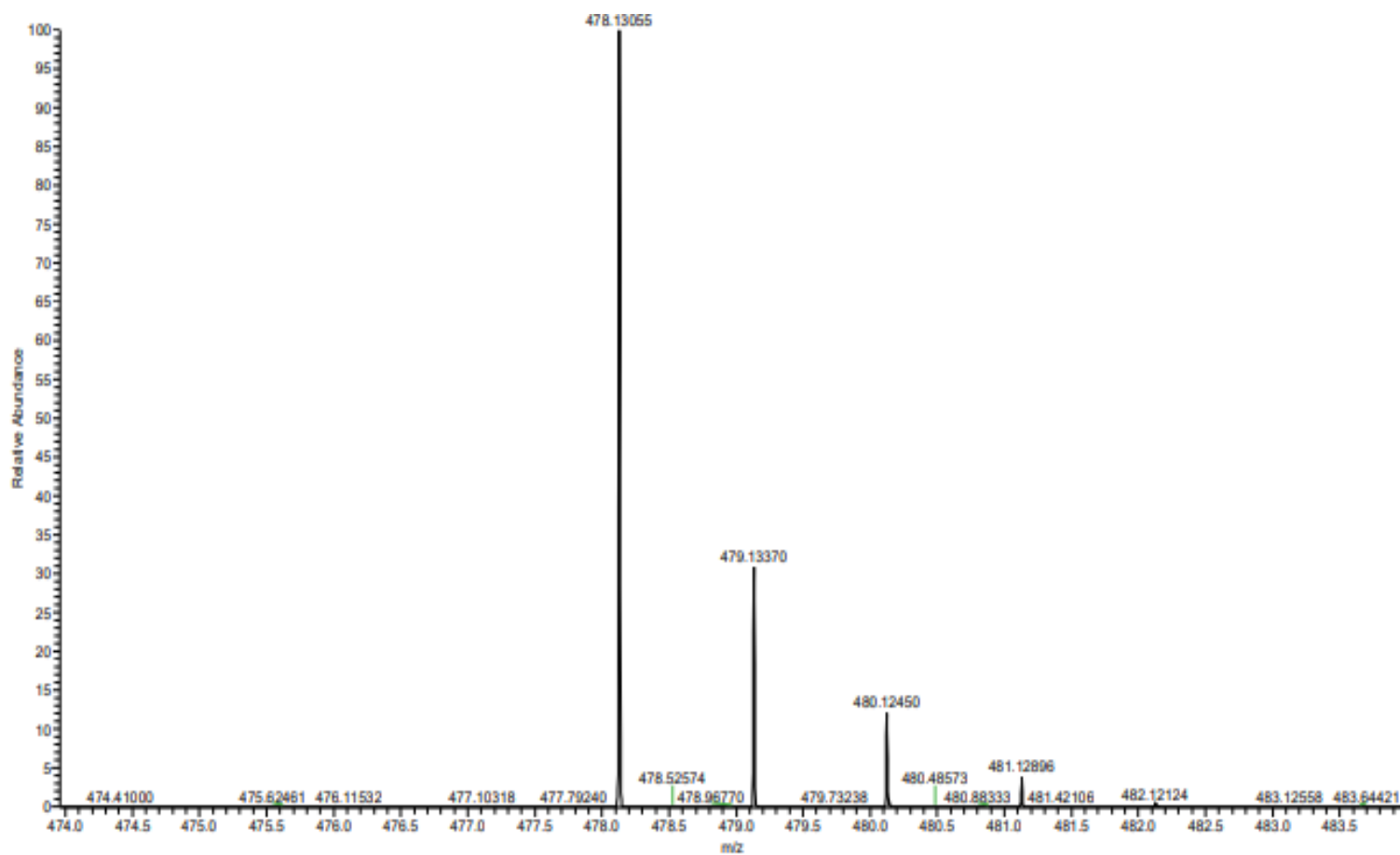
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9b)



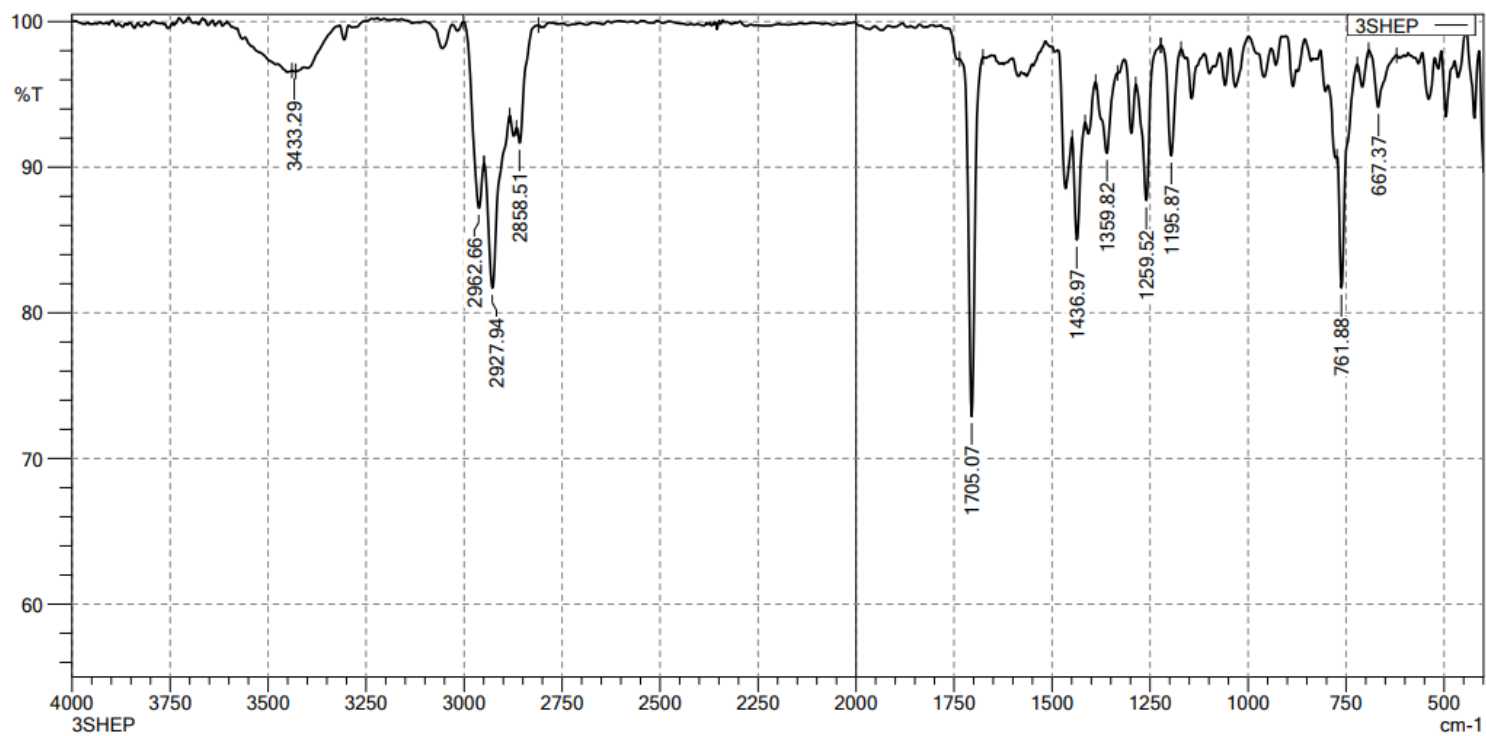
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9b)



Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (9b)

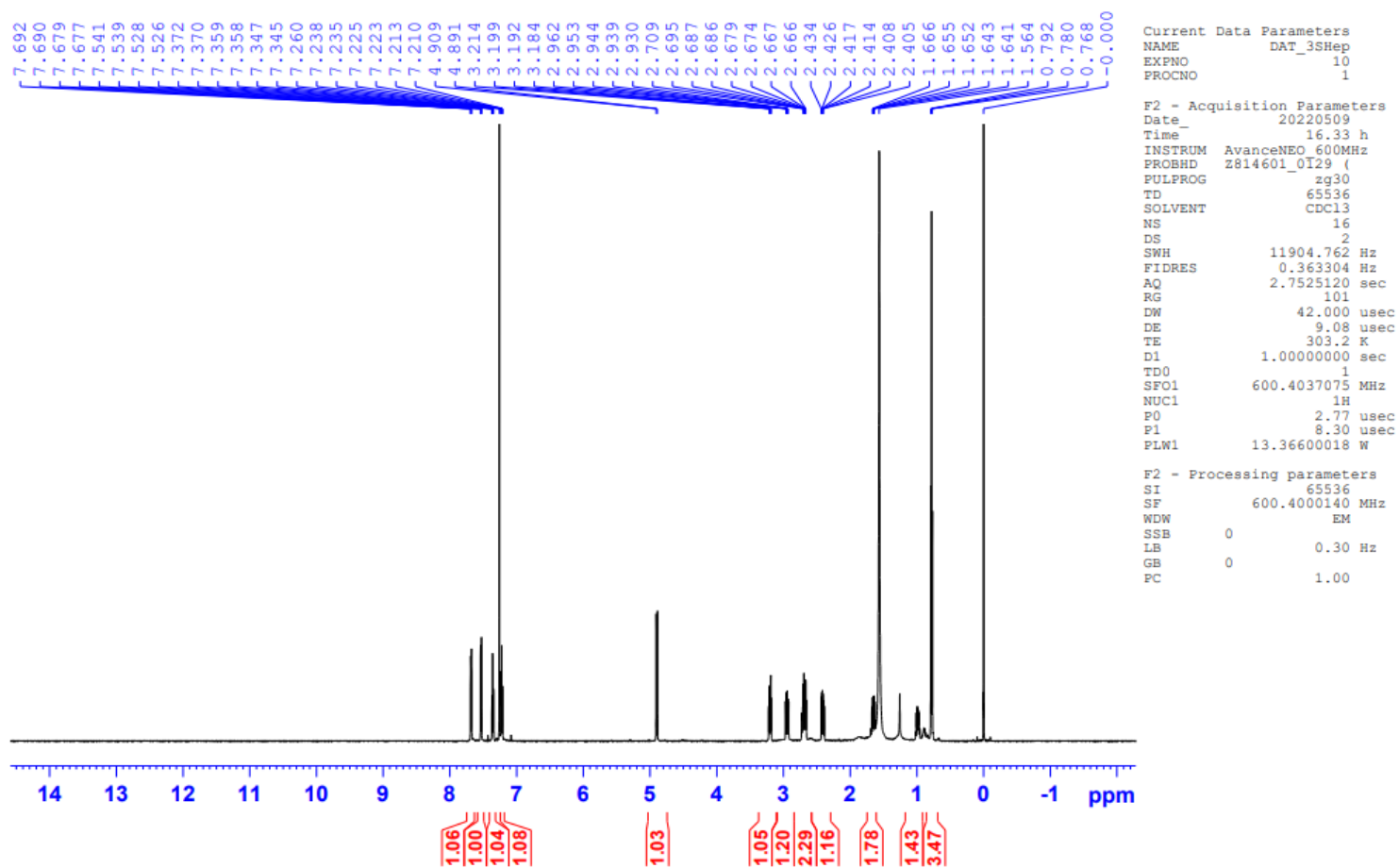


Phổ HRMS hợp chất (9b)

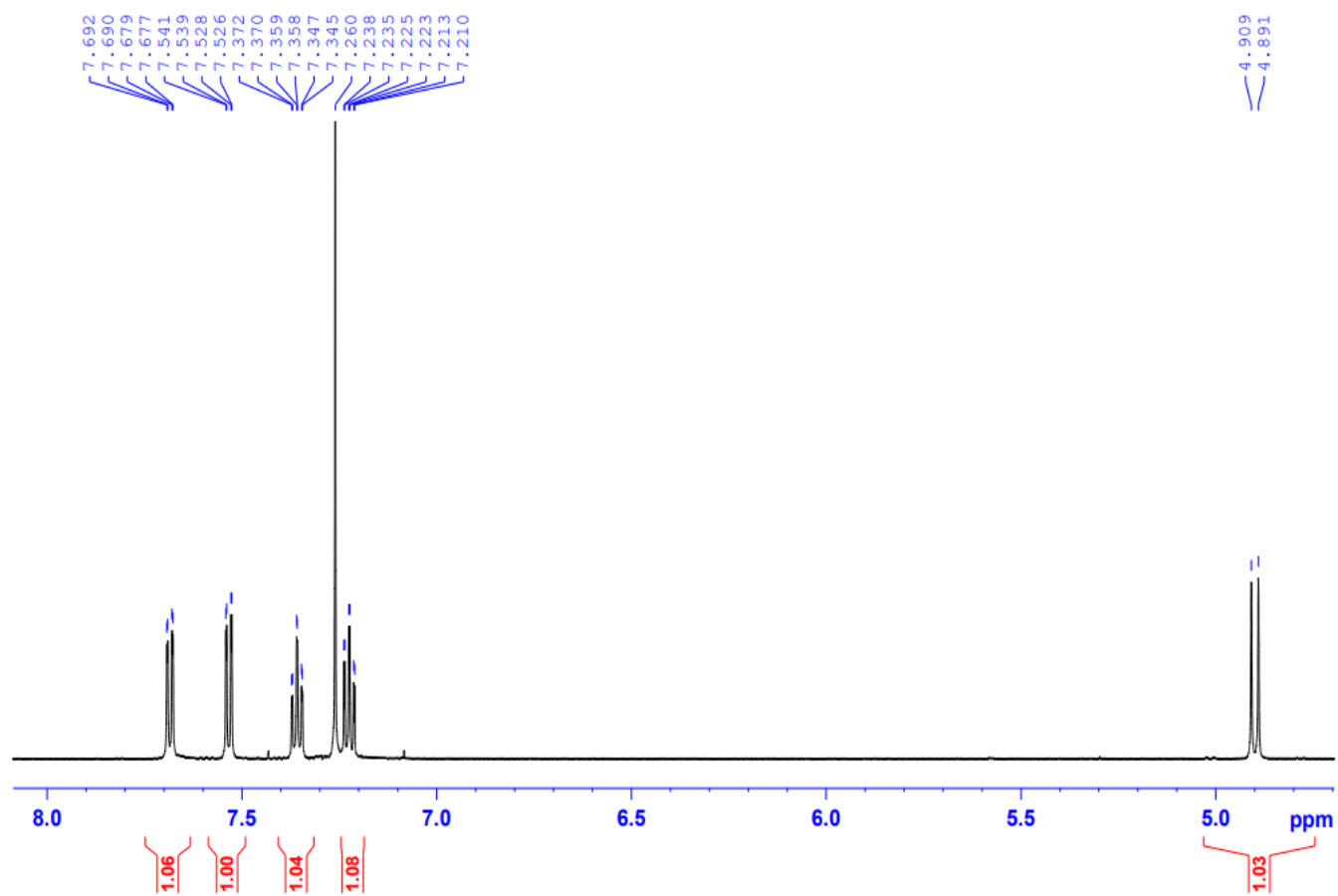


Comment:
 File name: D:\IR 2020\Huu co\Chi Van\dathuuco2\3SHEP1.ispd
 No of Scans: 20
 Intensity Mode: %Transmittance
 Min: 400 cm⁻¹ Max: 4000 cm⁻¹
 Resolution: 4 [cm⁻¹]
 Atmosphere Correction: OFF

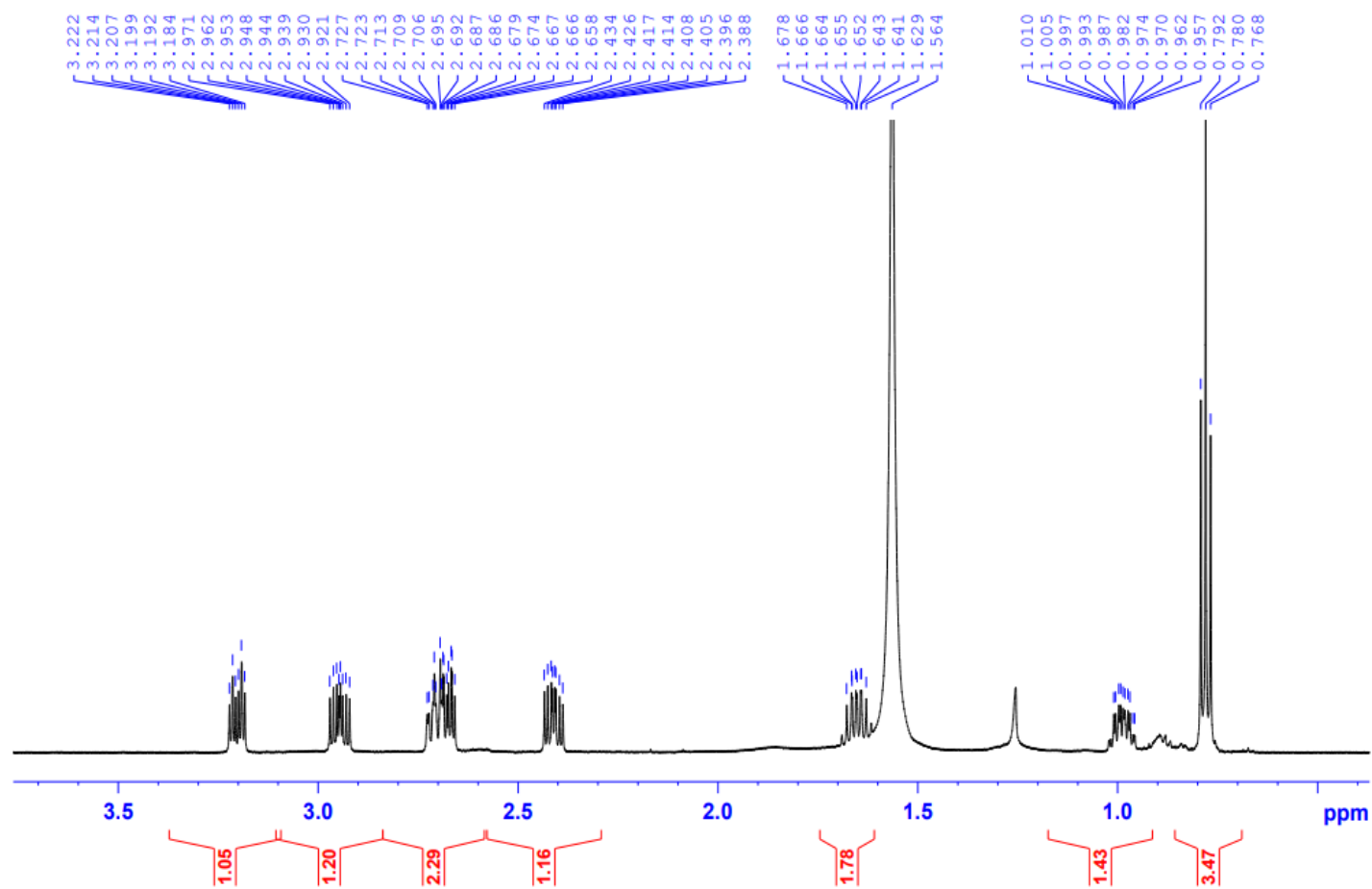
Phổ IR hợp chất (9c)



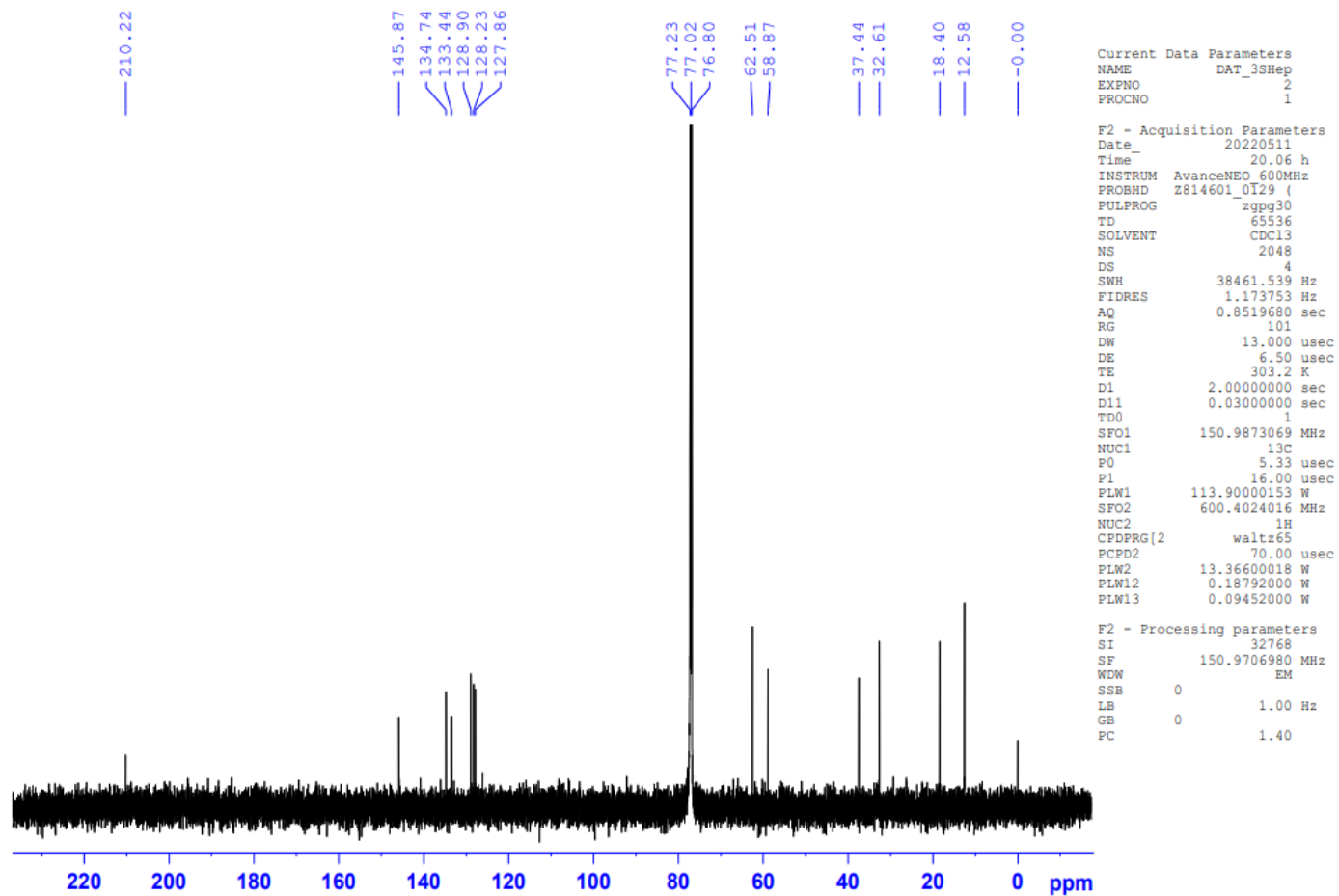
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9c)



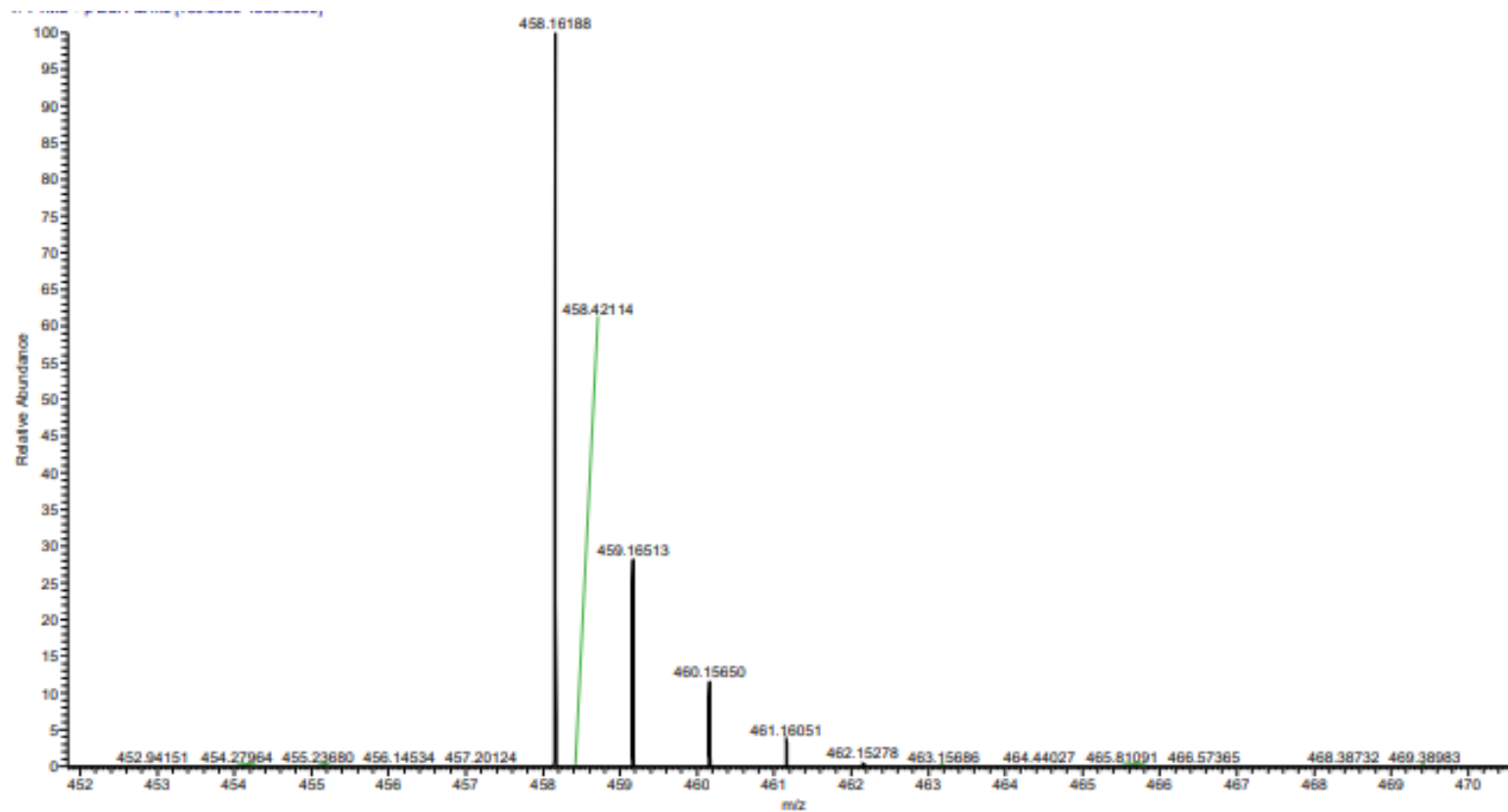
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9c)



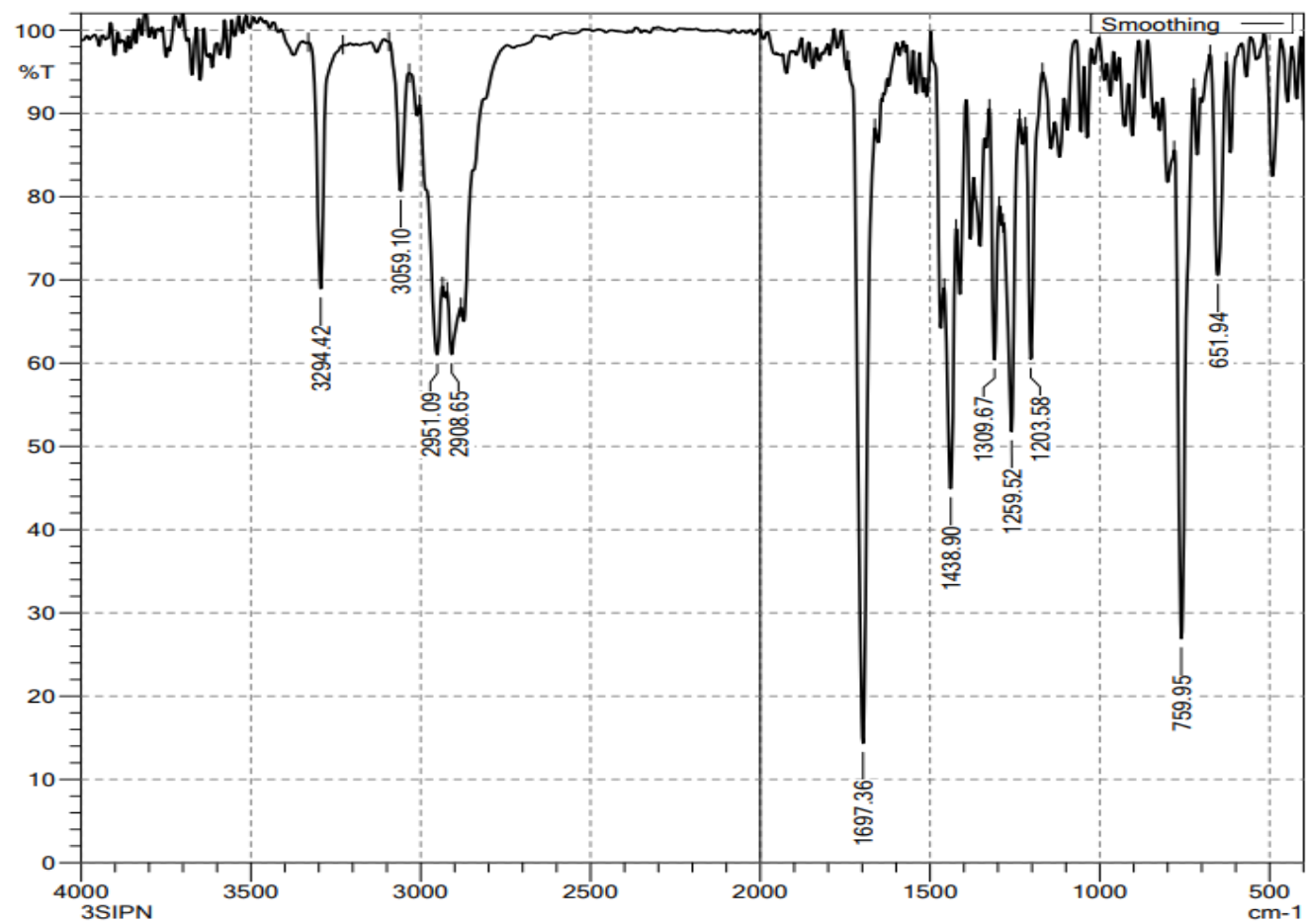
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9c)



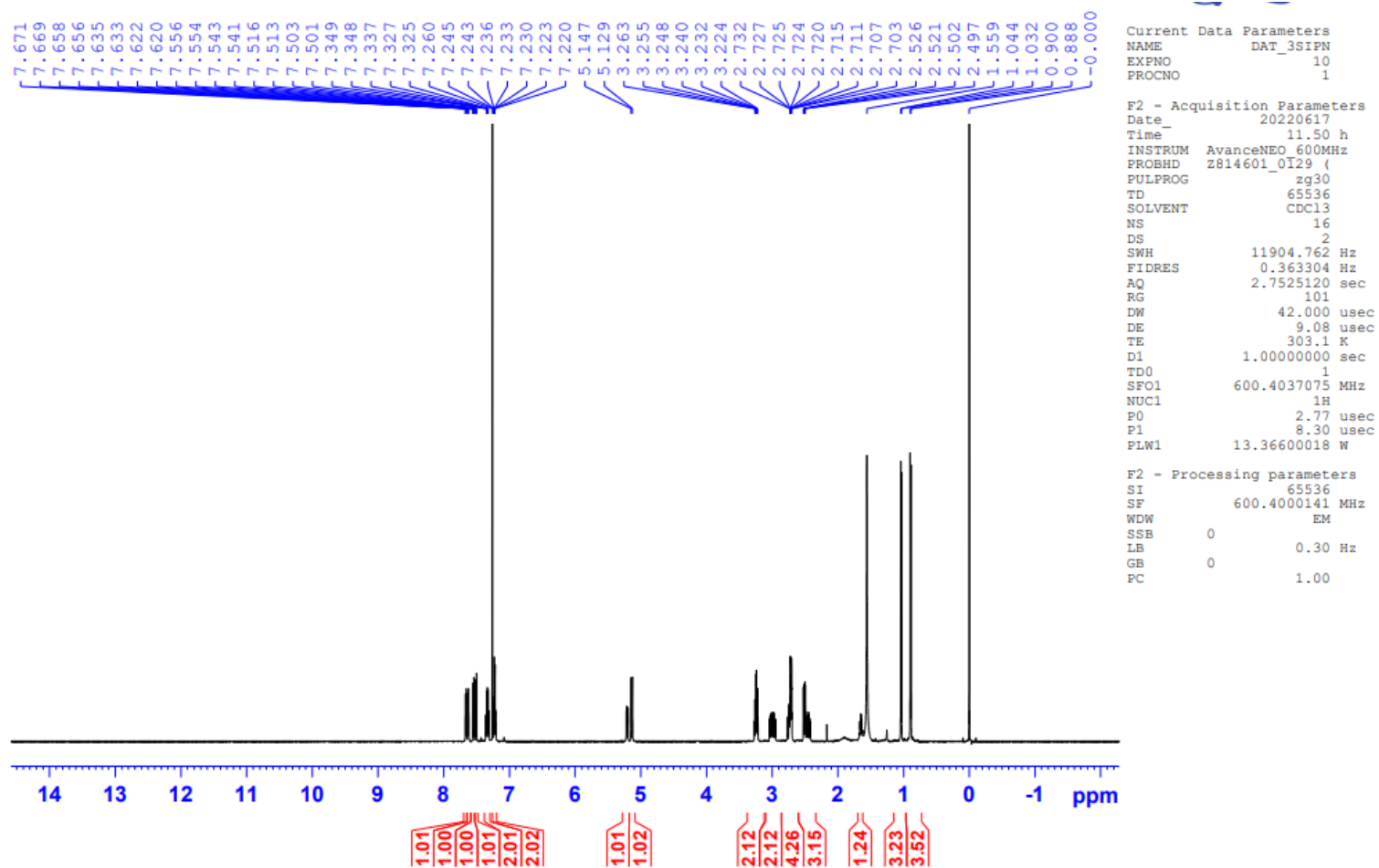
Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (9c)



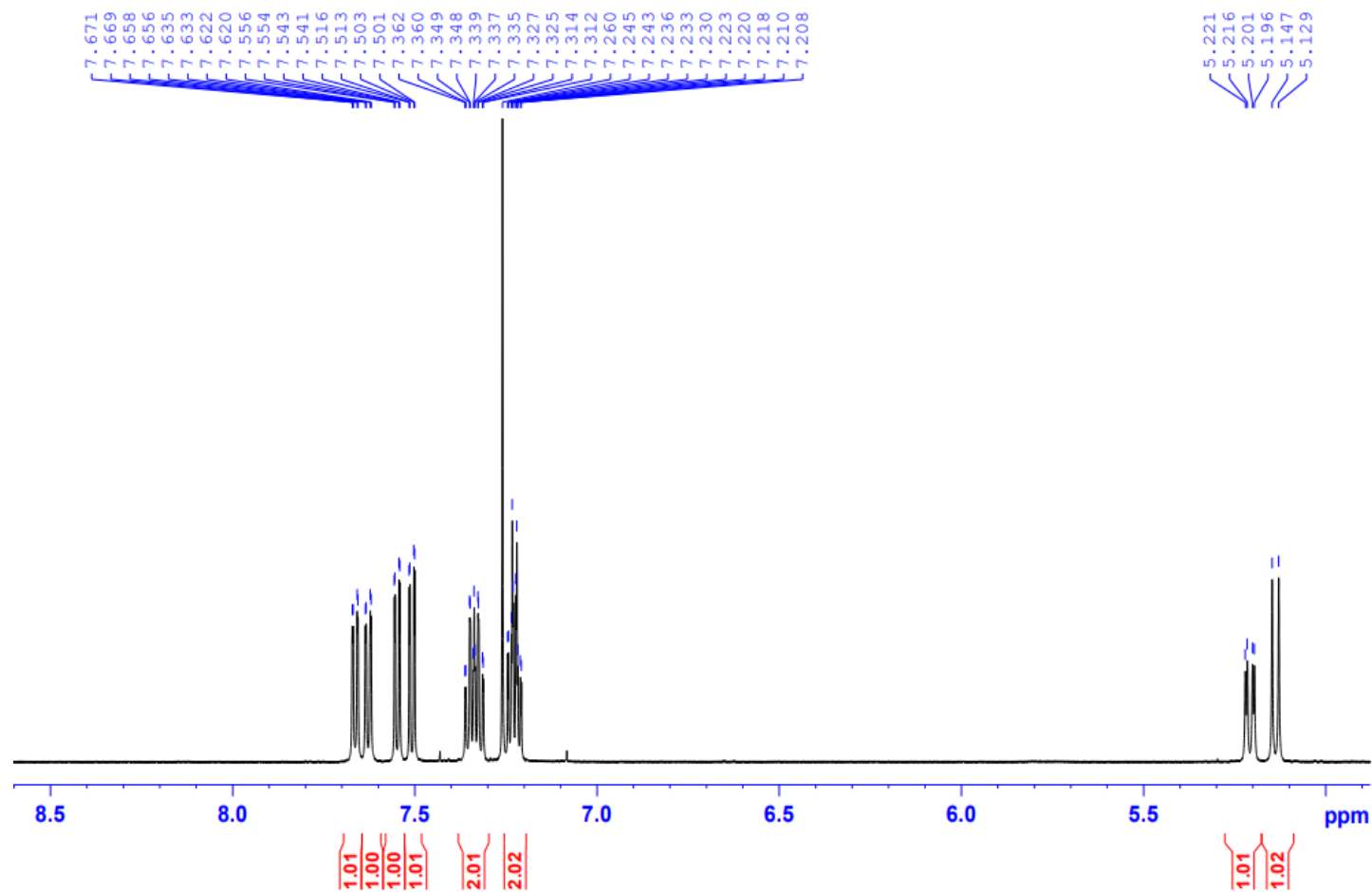
Phổ HRMS hợp chất (9c)



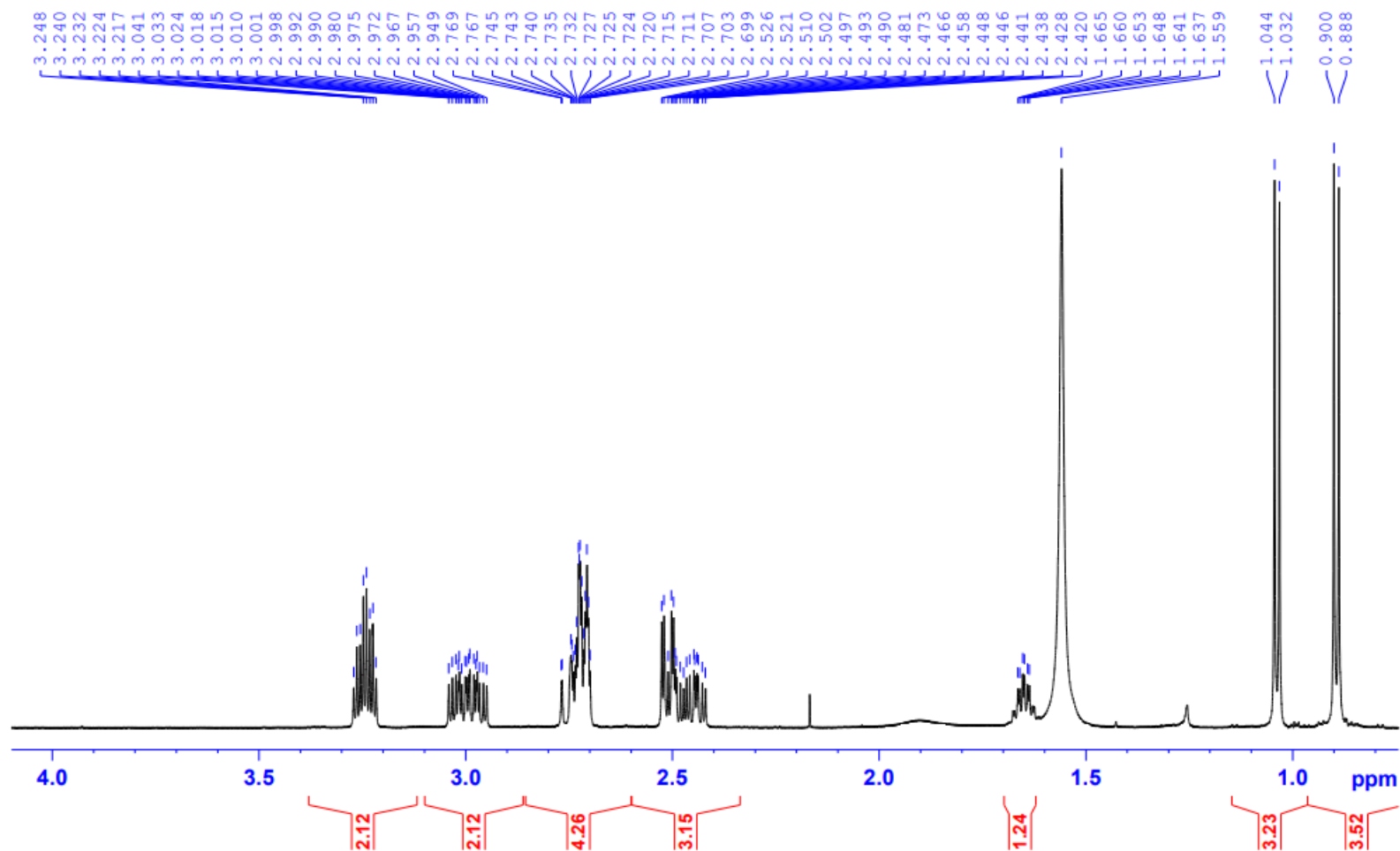
Phổ IR hợp chất (9d)



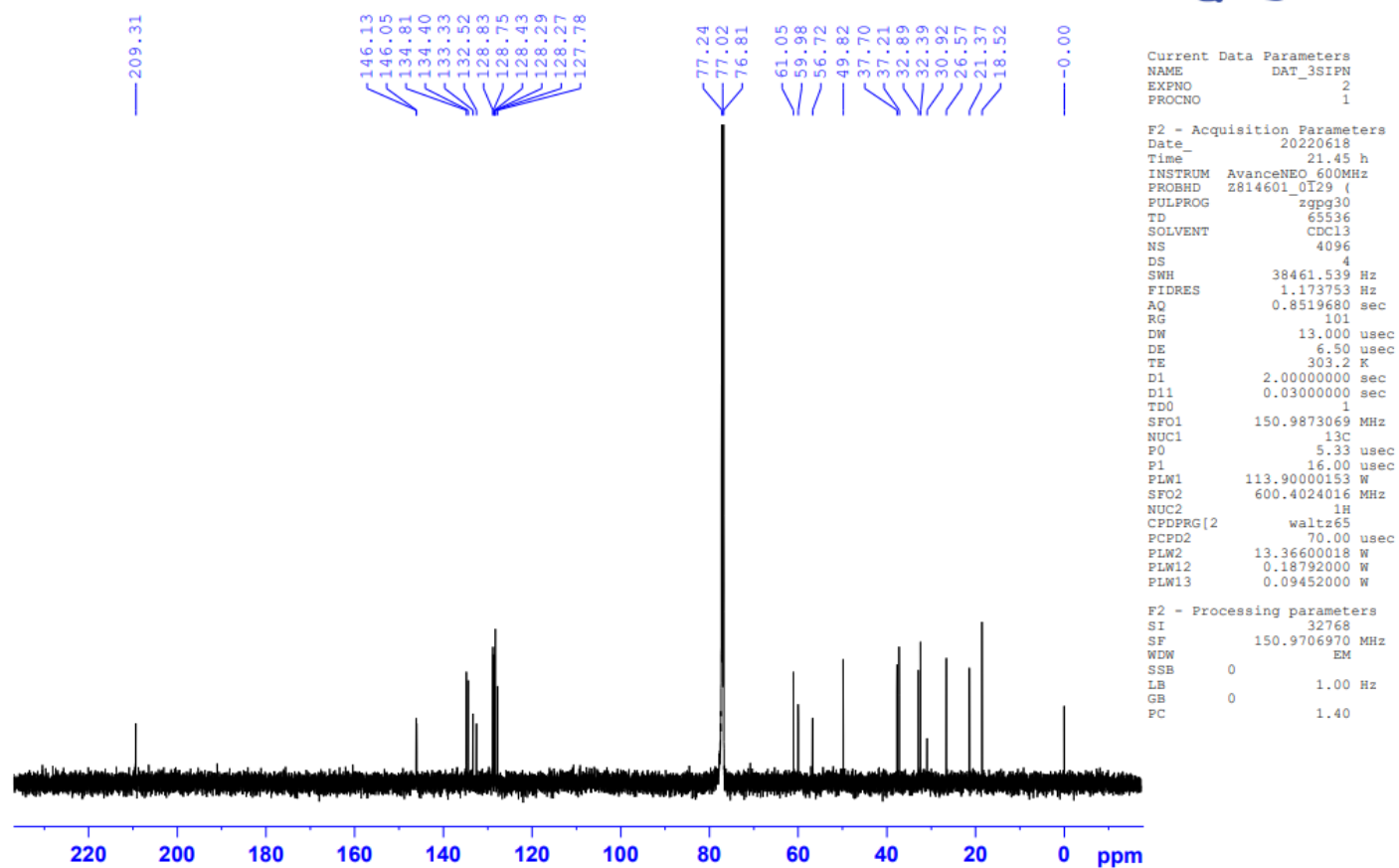
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9d)



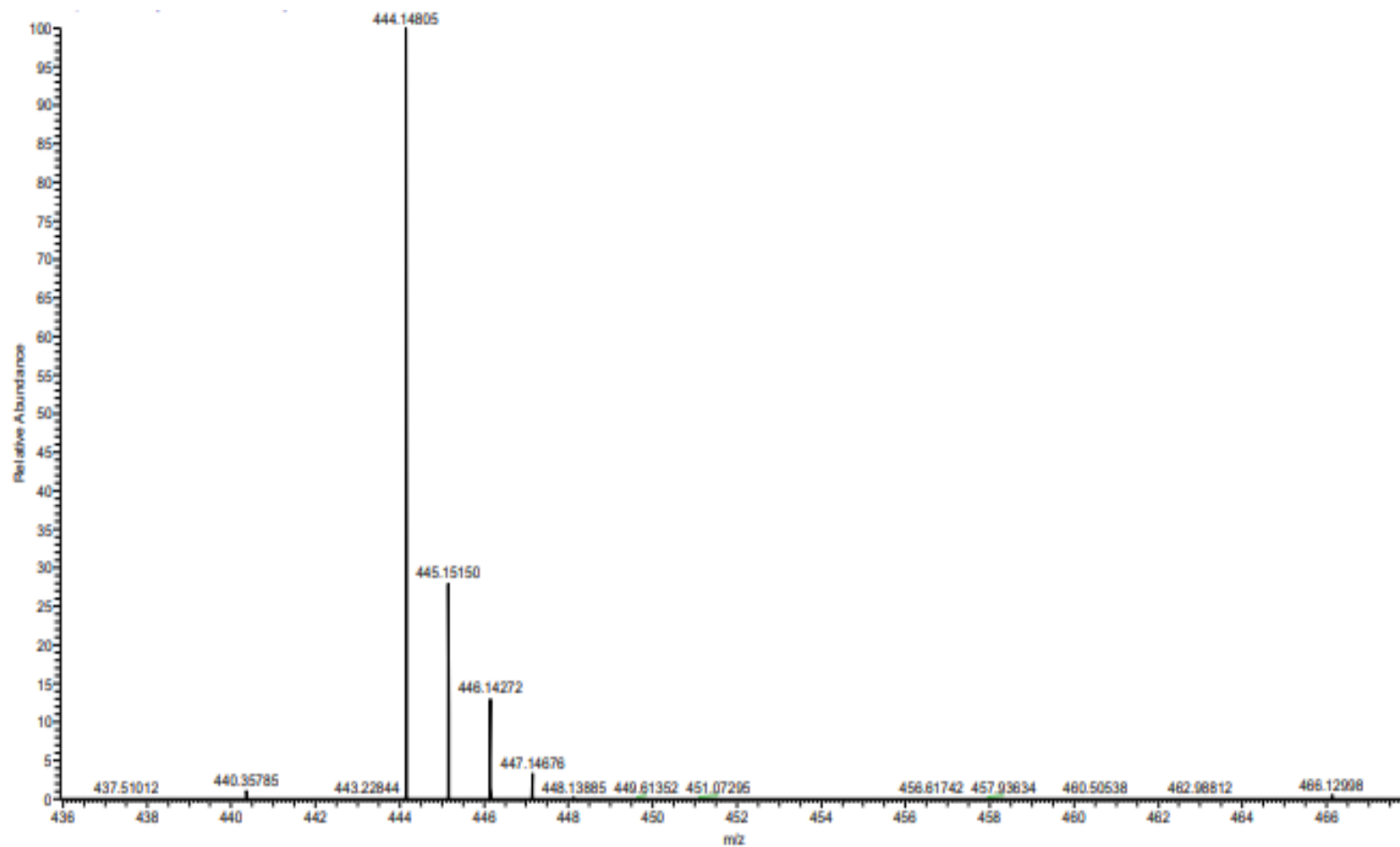
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9d)



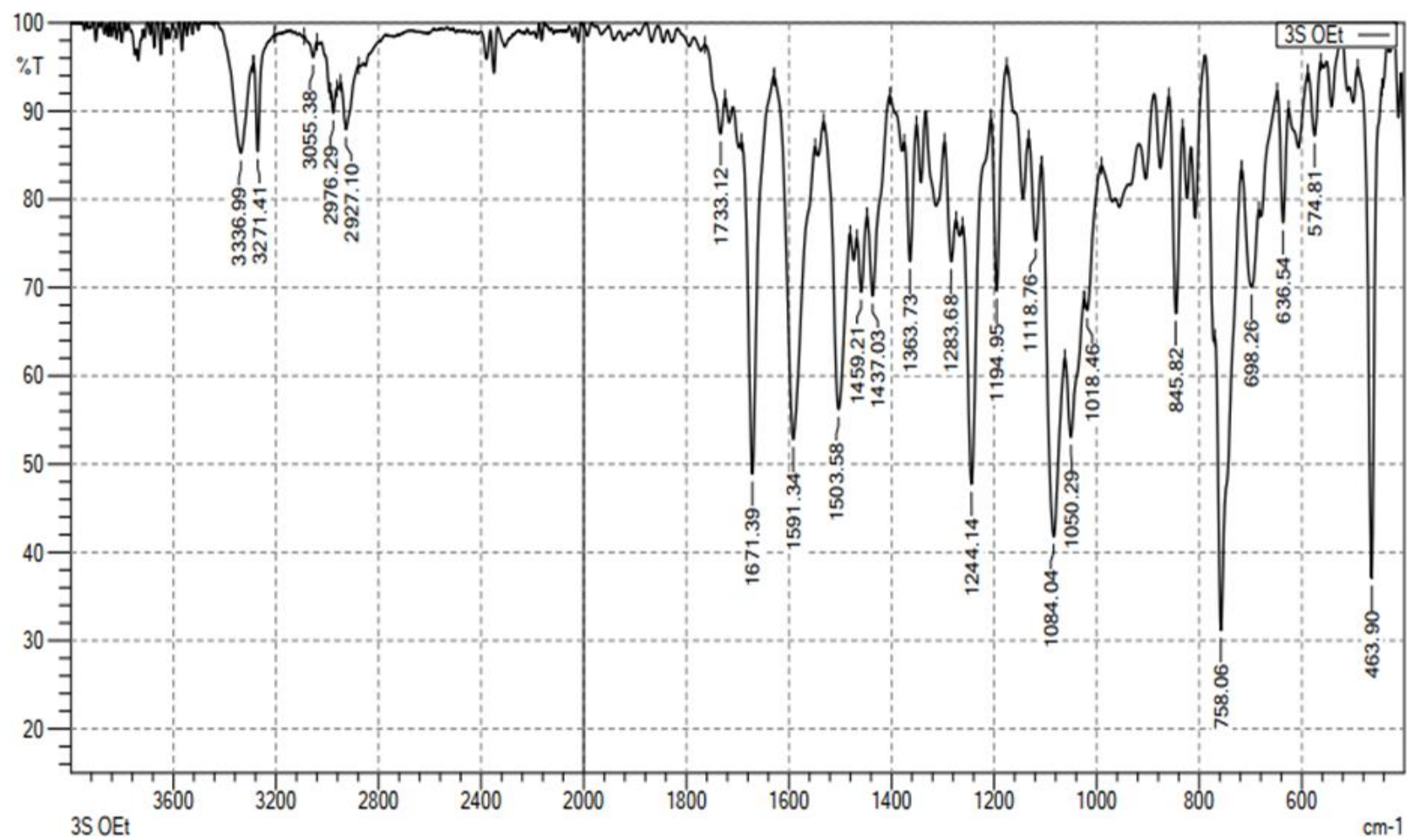
Phổ ^1H -NMR hợp chất (9d)



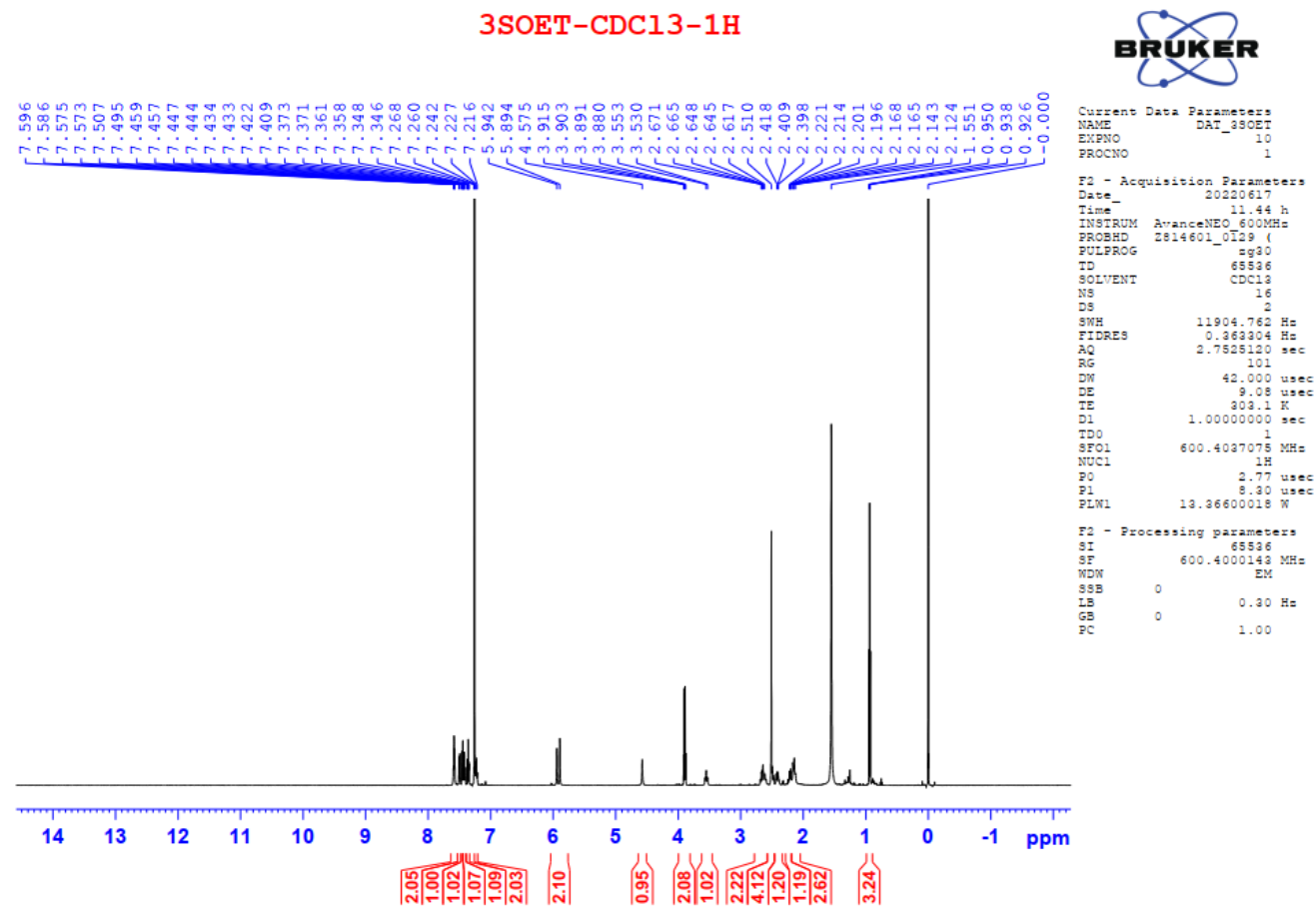
Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (9d)



Phổ HRMS hợp chất (9d)

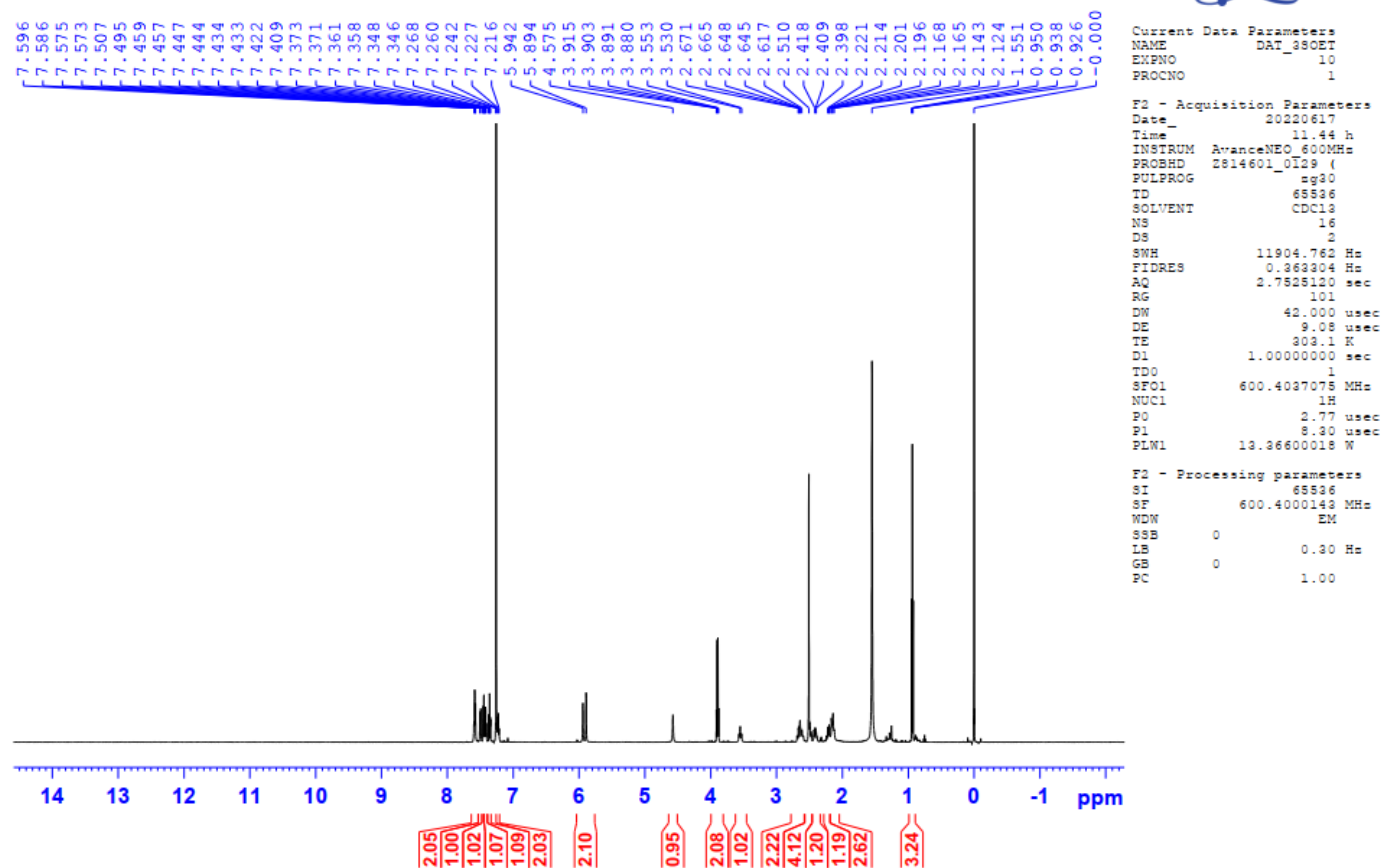


Phổ IR hợp chất (10a)

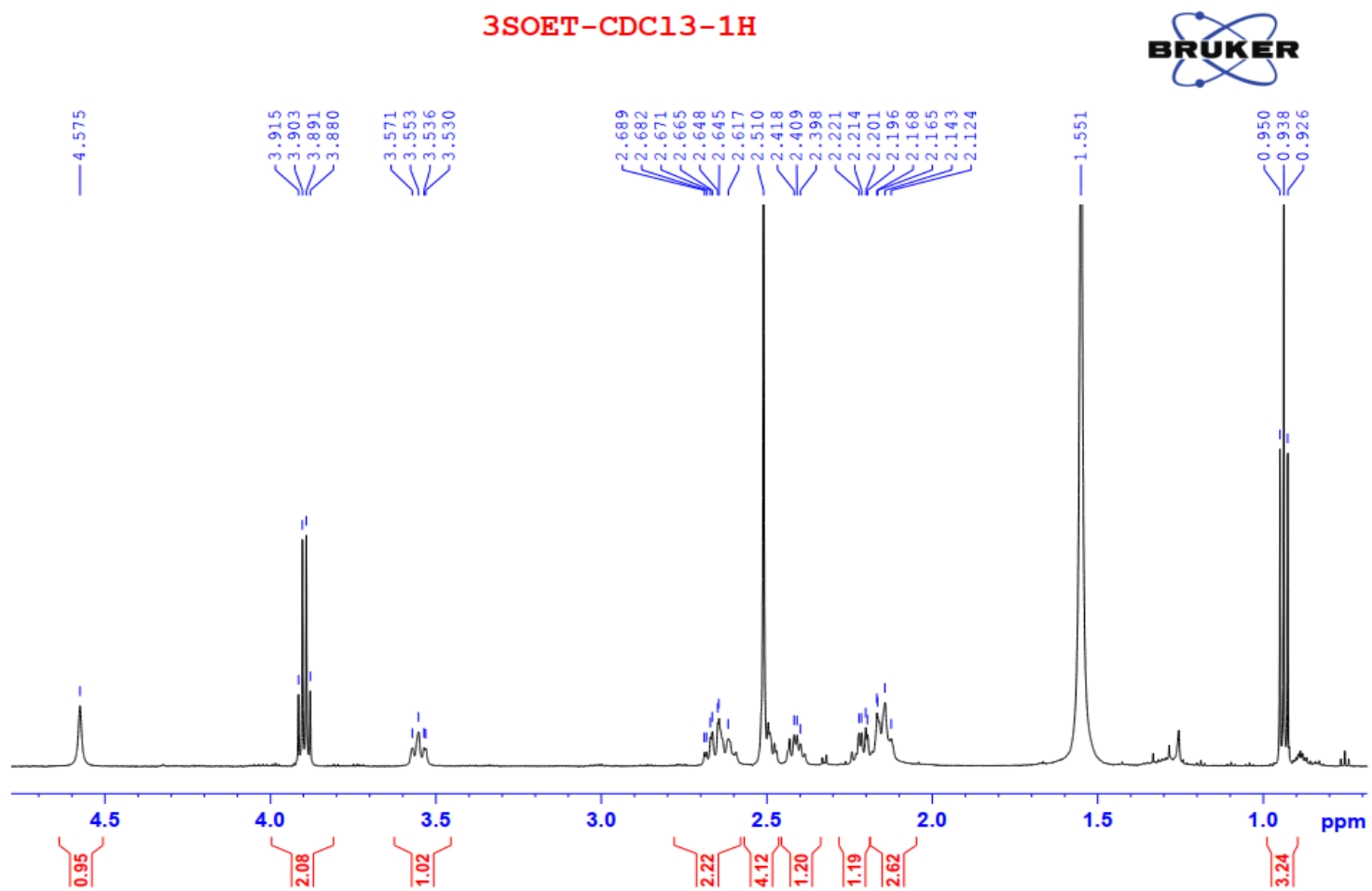


Phổ ¹H-NMR hợp chất (10a)

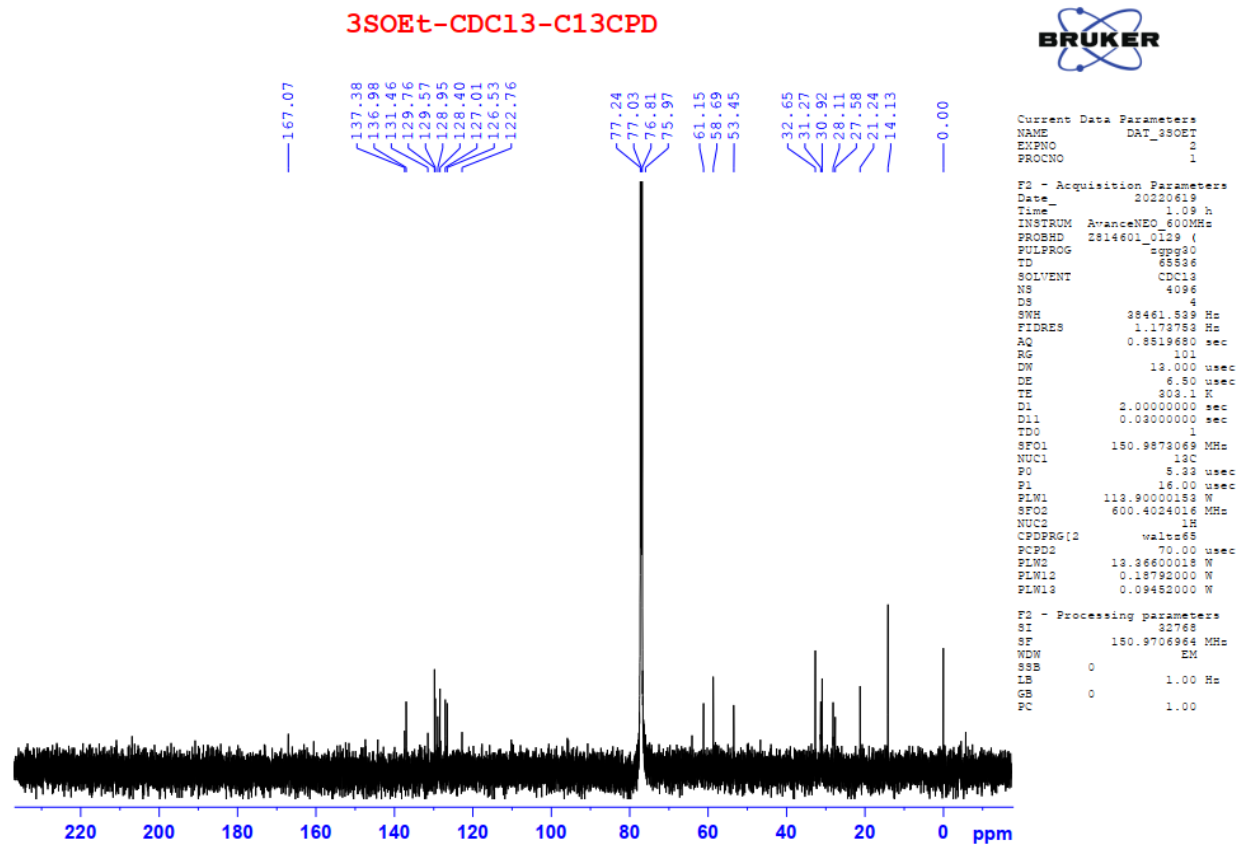
3SOET-CDCl₃-1H



Phổ ¹H-NMR hợp chất (10a)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (10a)

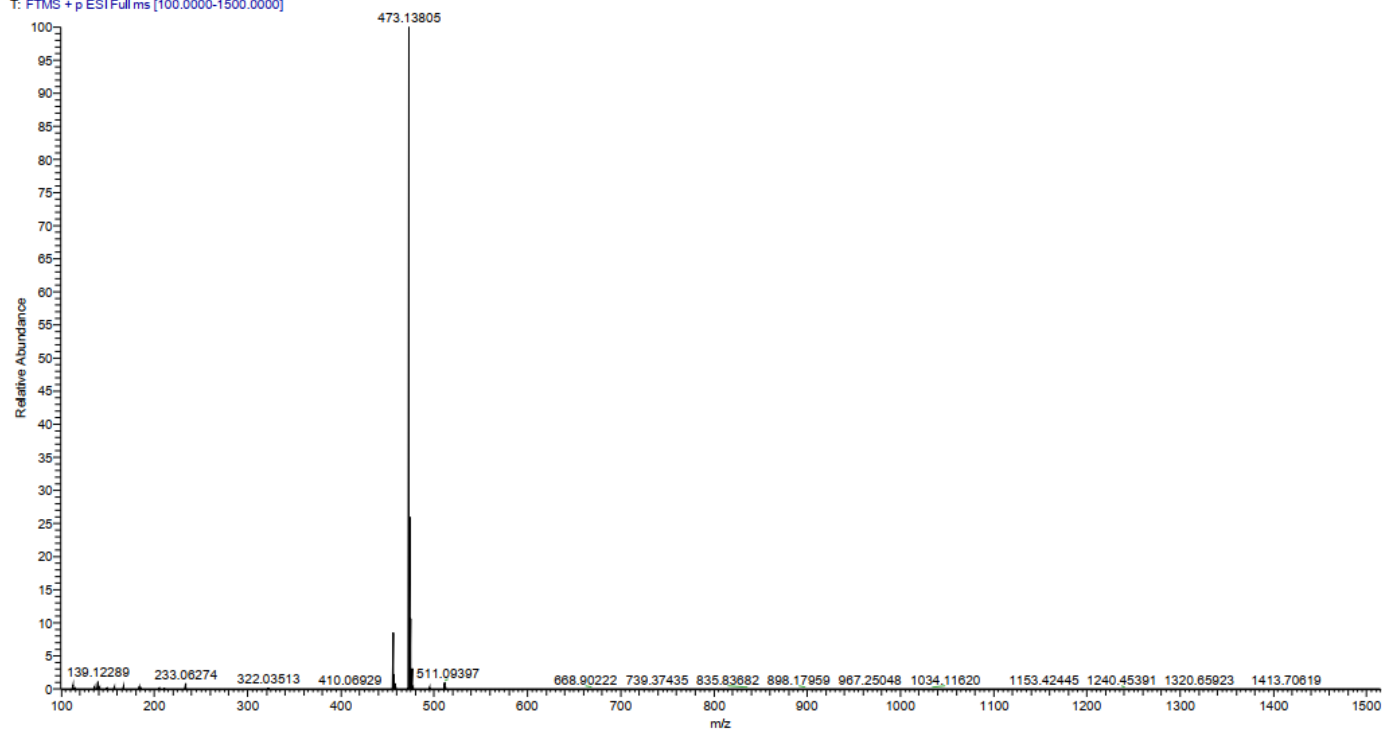


Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (10a)

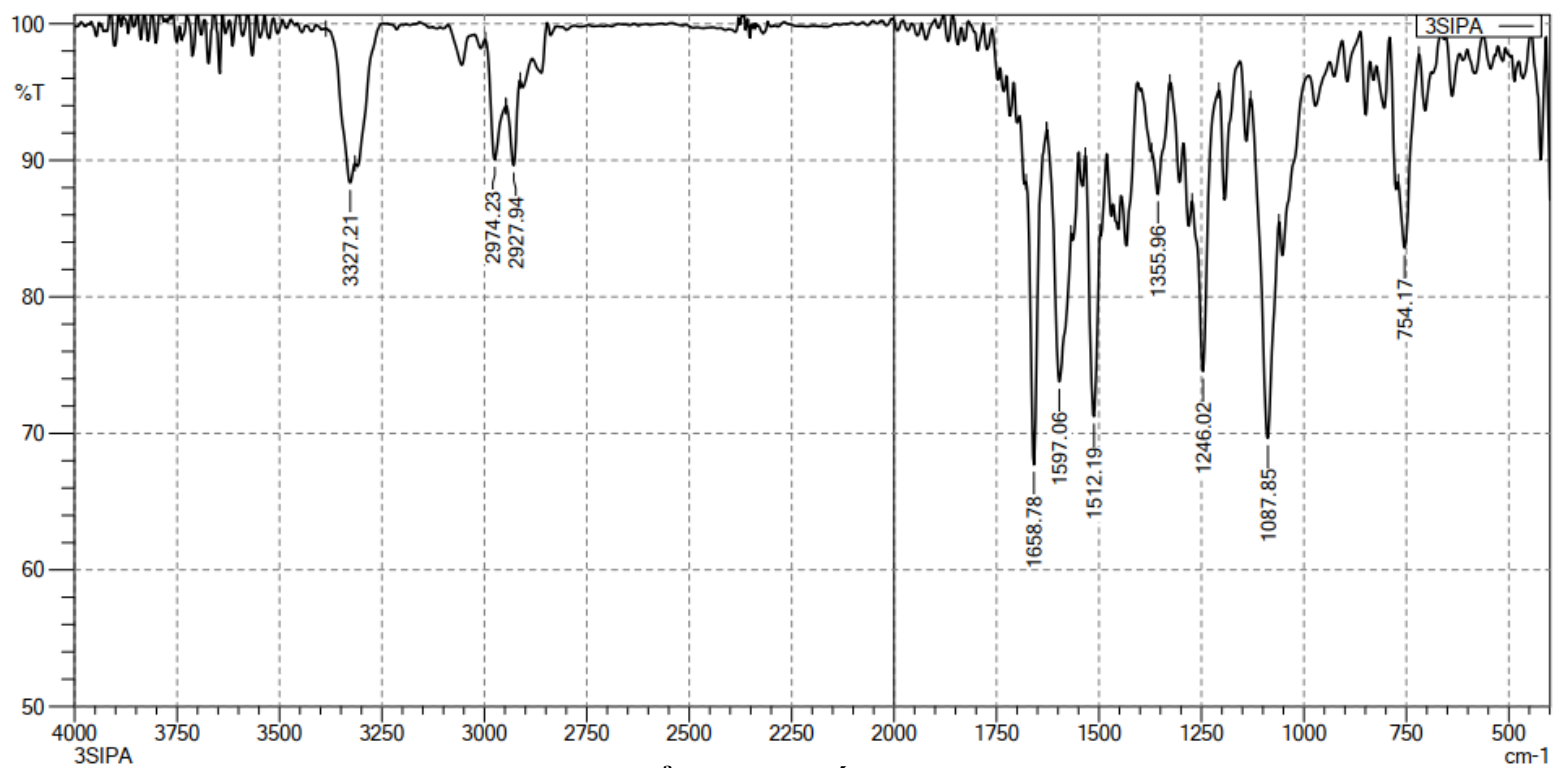
3SOEt:

TIC:

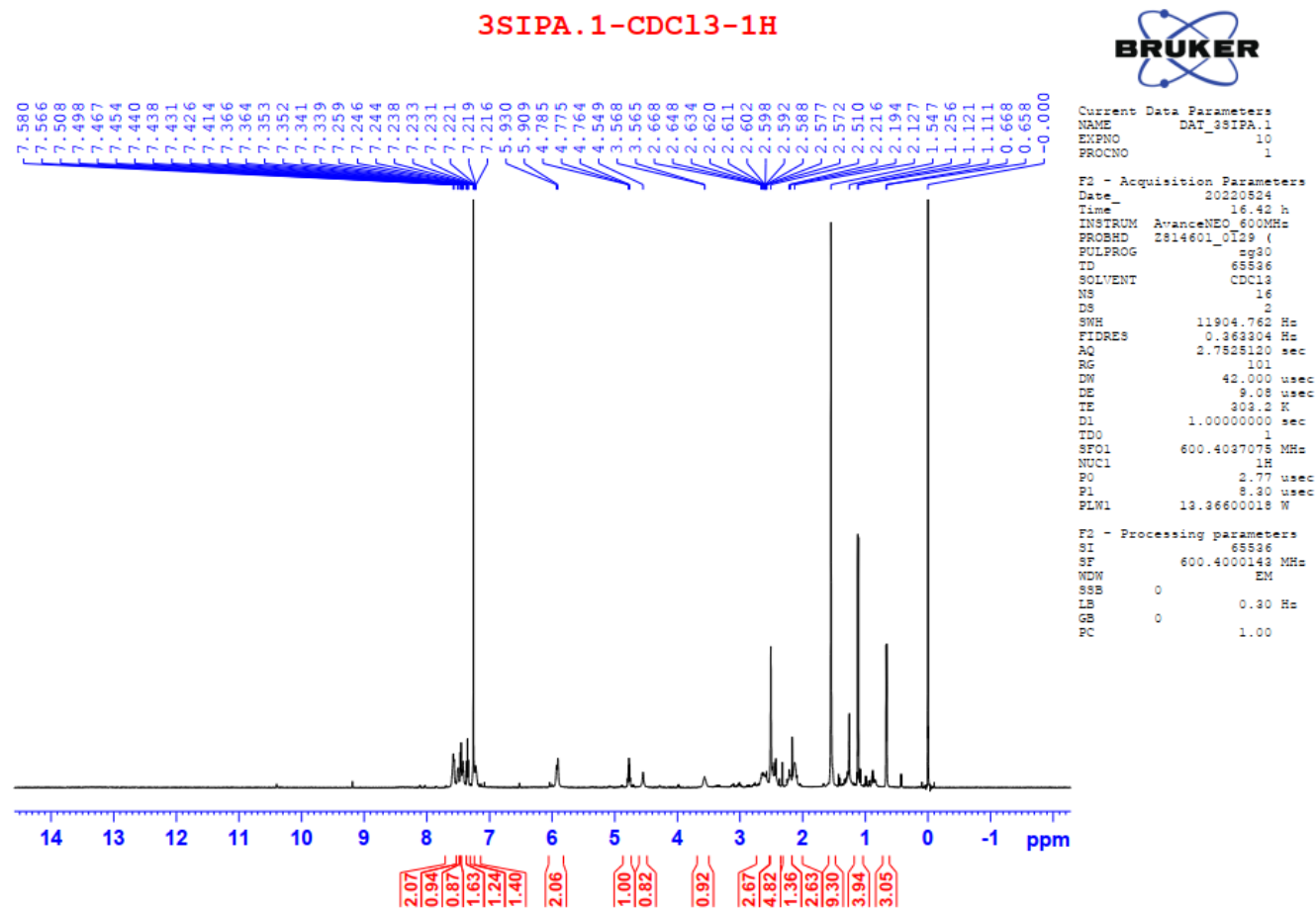
3SOEt#1699-1808 RT: 6.39-6.69 AV: 44 NL: 5.90E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



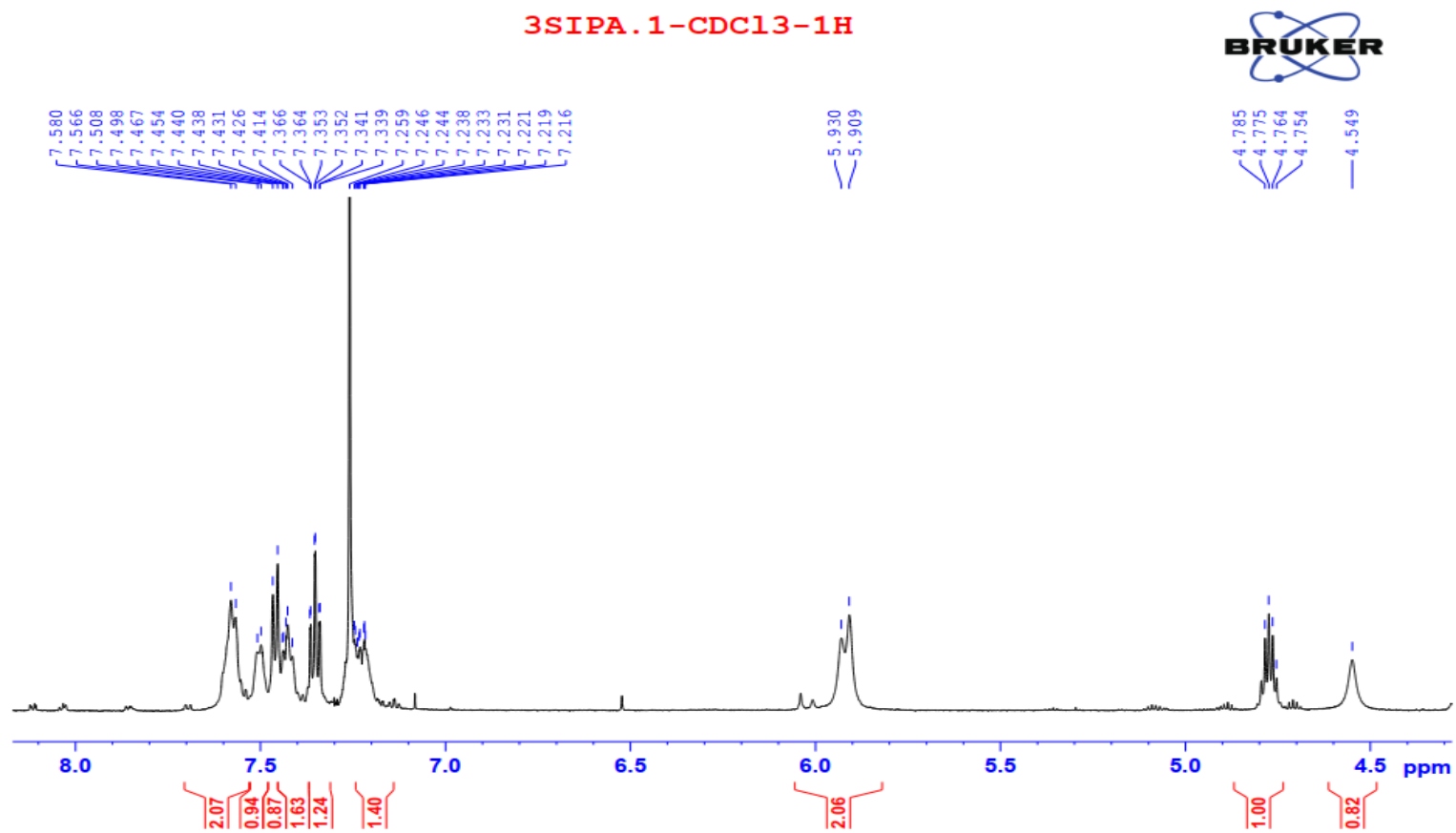
Phổ HRMS hợp chất (10a)



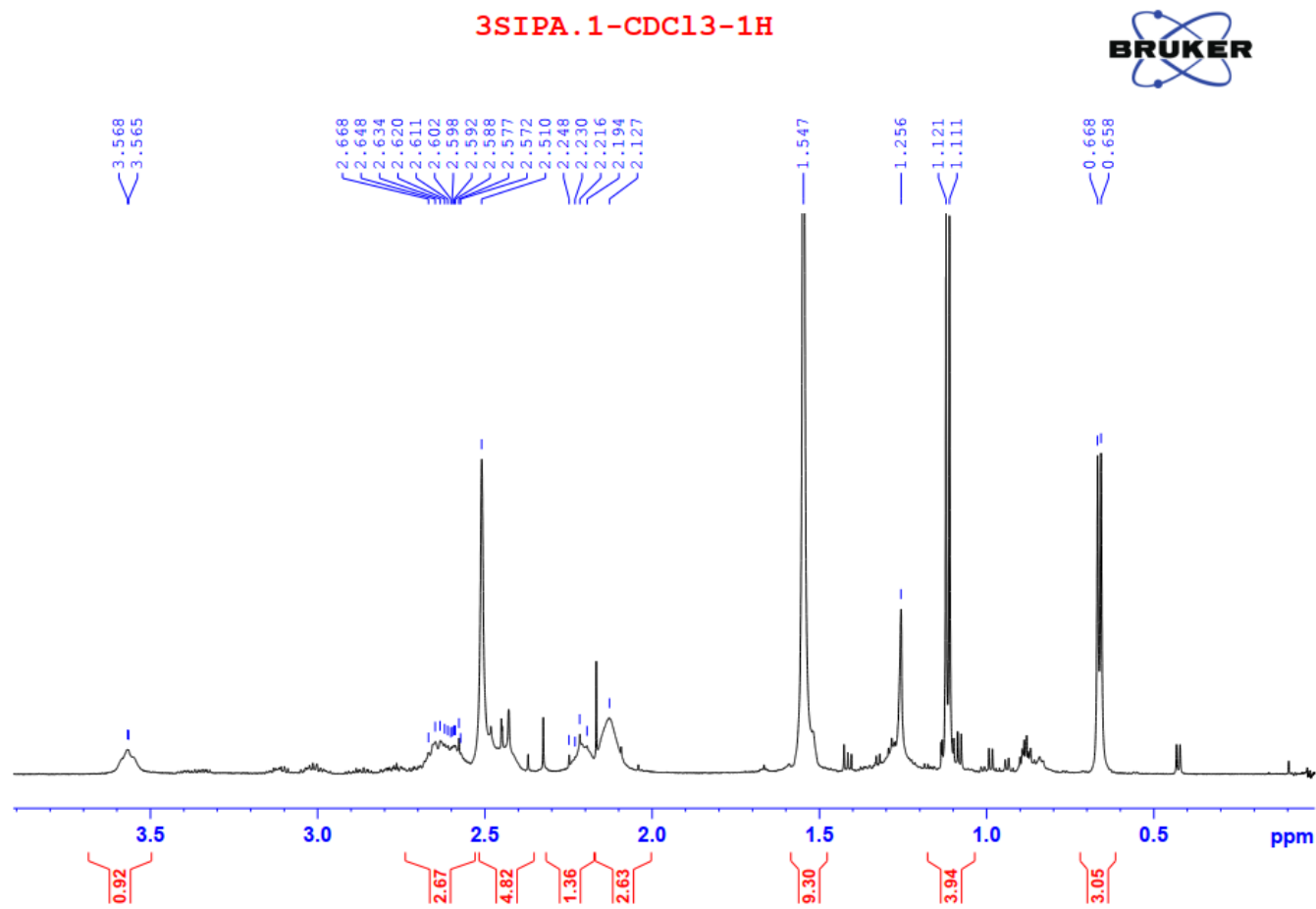
Phổ IR hợp chất (10b)



Phổ ¹H-NMR hợp chất (10b)

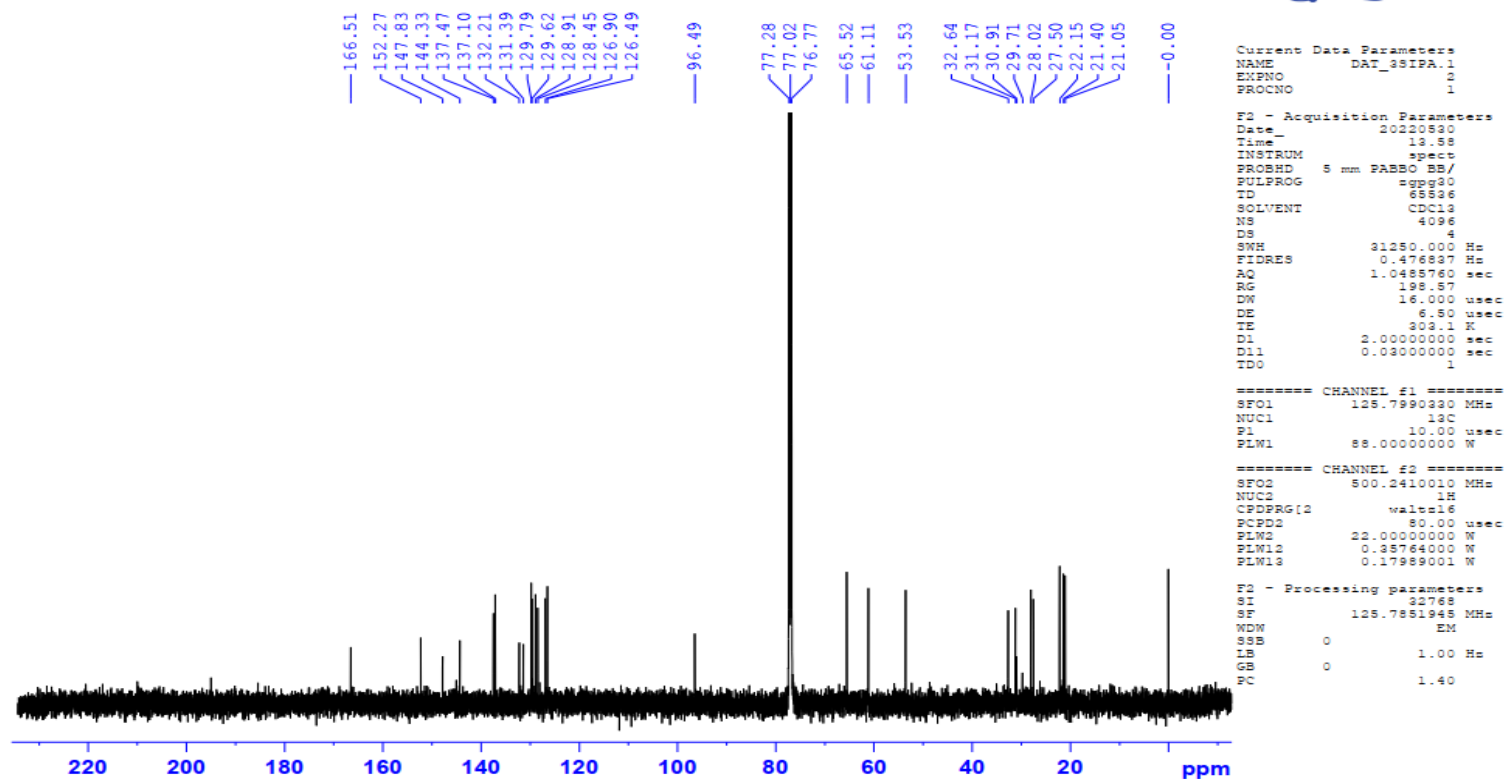


Phổ ^1H -NMR hợp chất (10b)



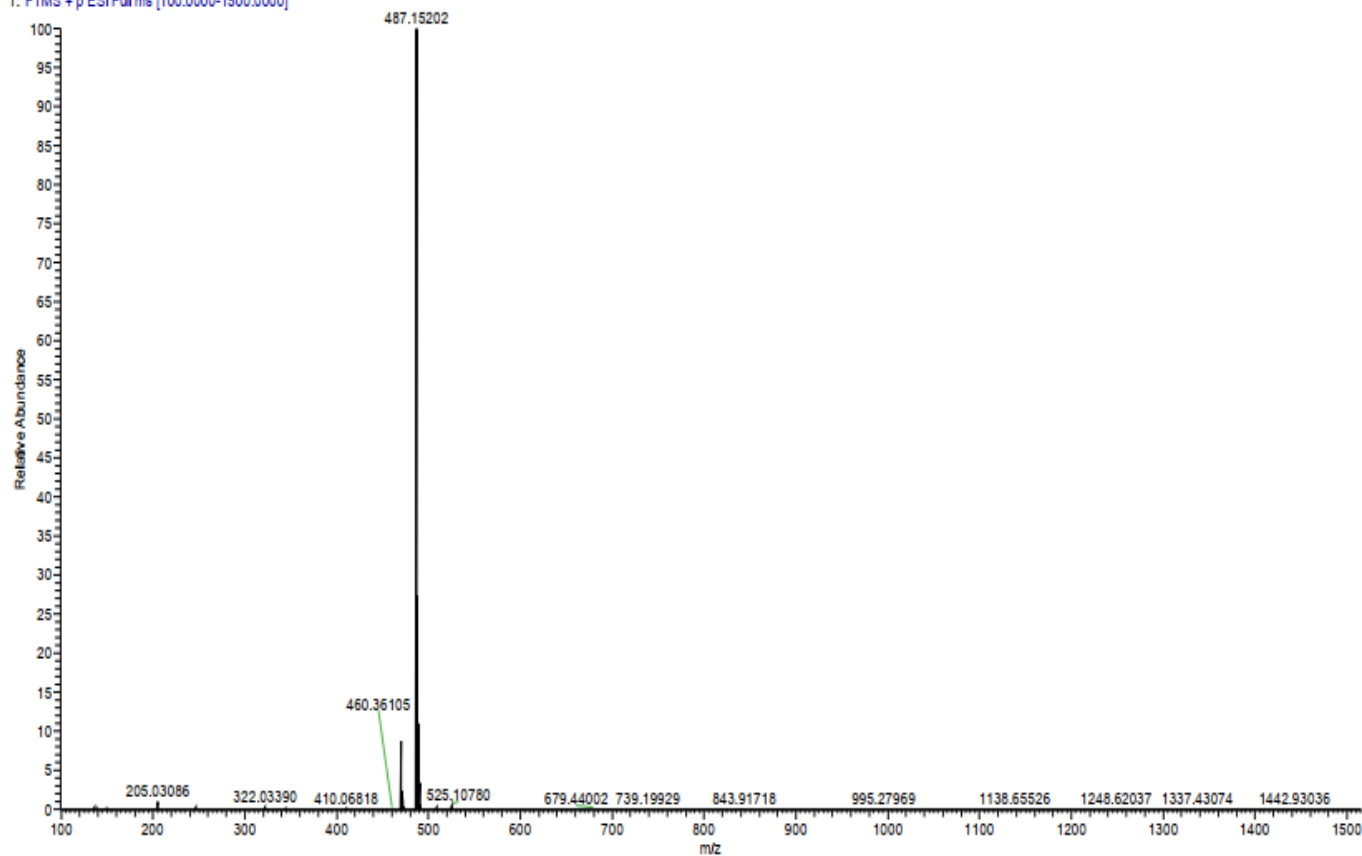
Phổ ¹H-NMR hợp chất (10b)

3SIPA.1-CDC13-C13CPD

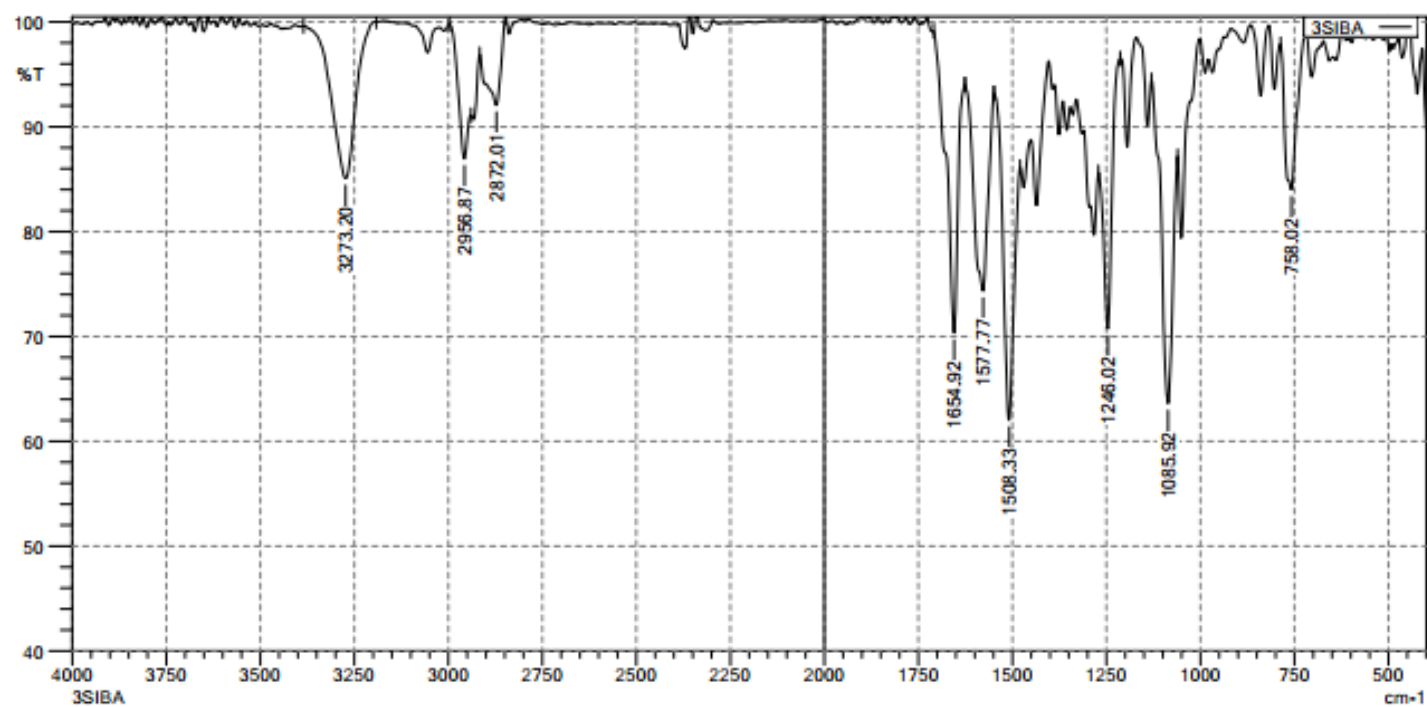


Phổ ¹³C-NMR hợp chất (10b)

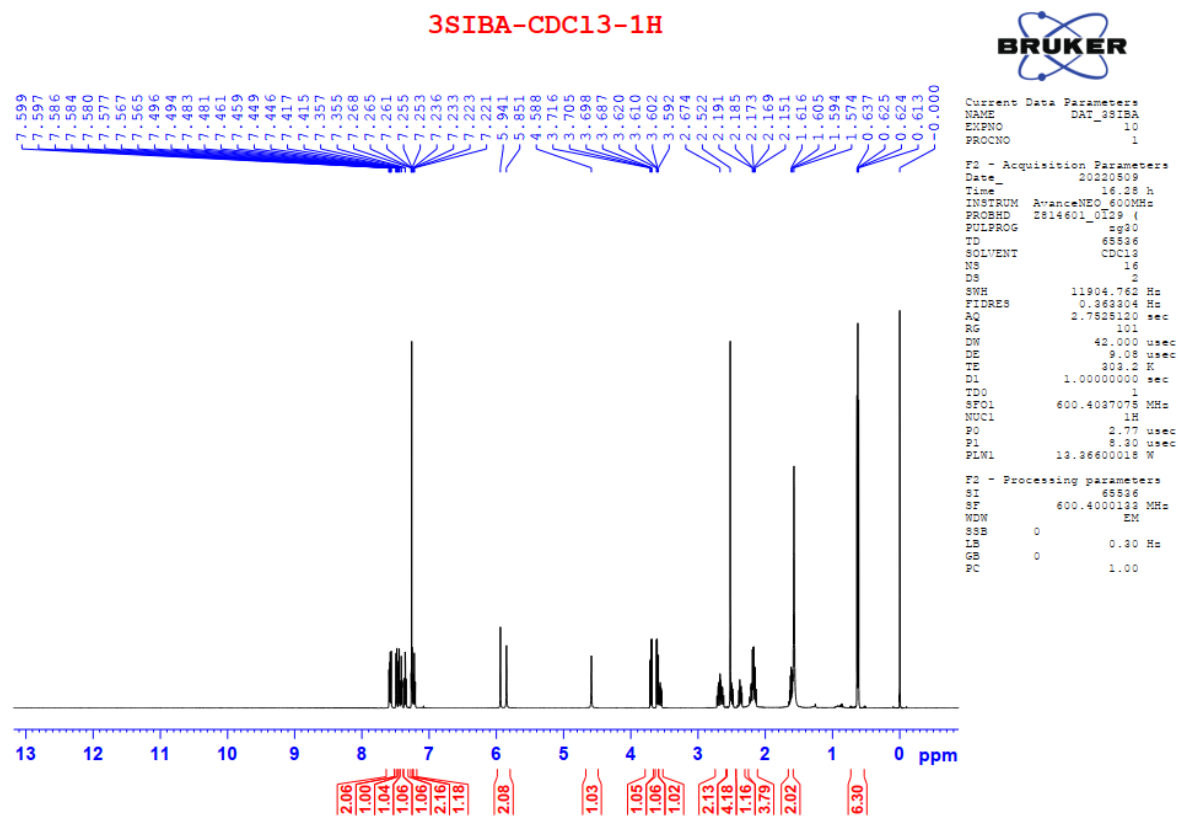
3SPA#1503-1872 RT: 7.13-8.50 AV: 232 NL: 4.91E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



Phổ HRMS hợp chất (10b)

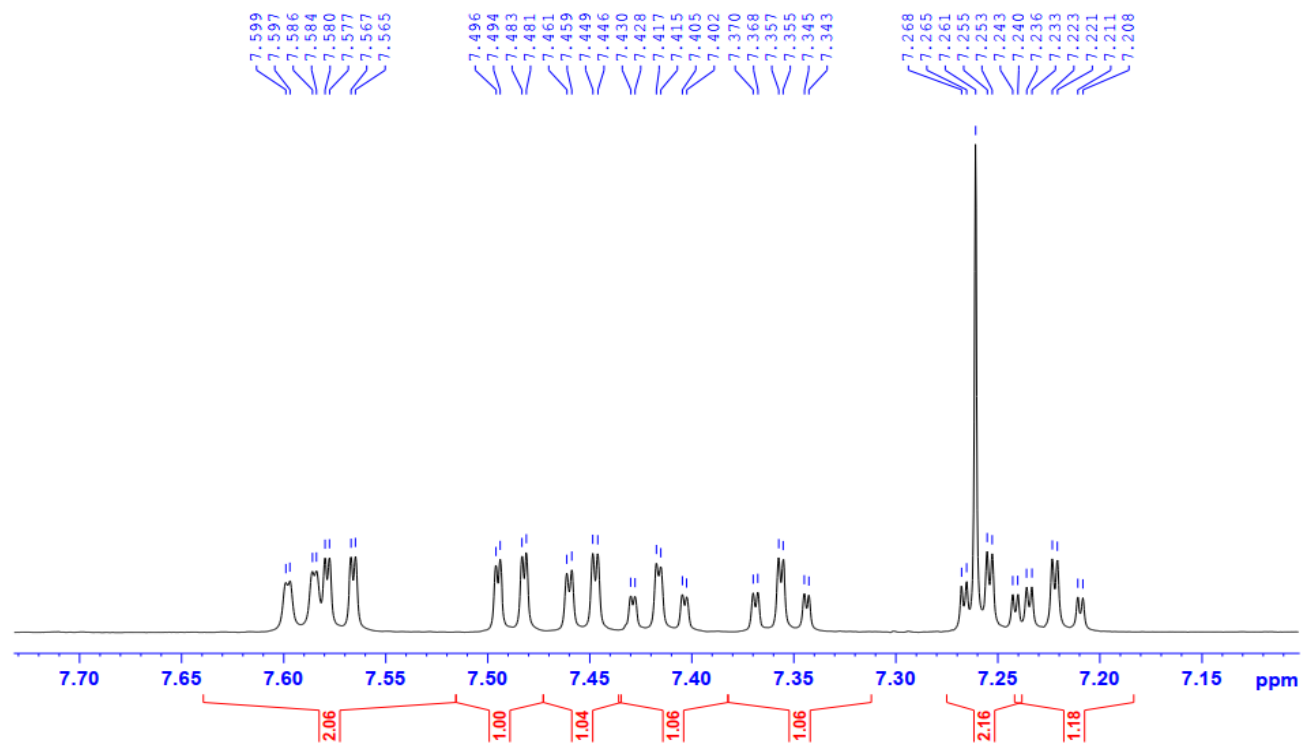


Phổ IR hợp chất (10c)



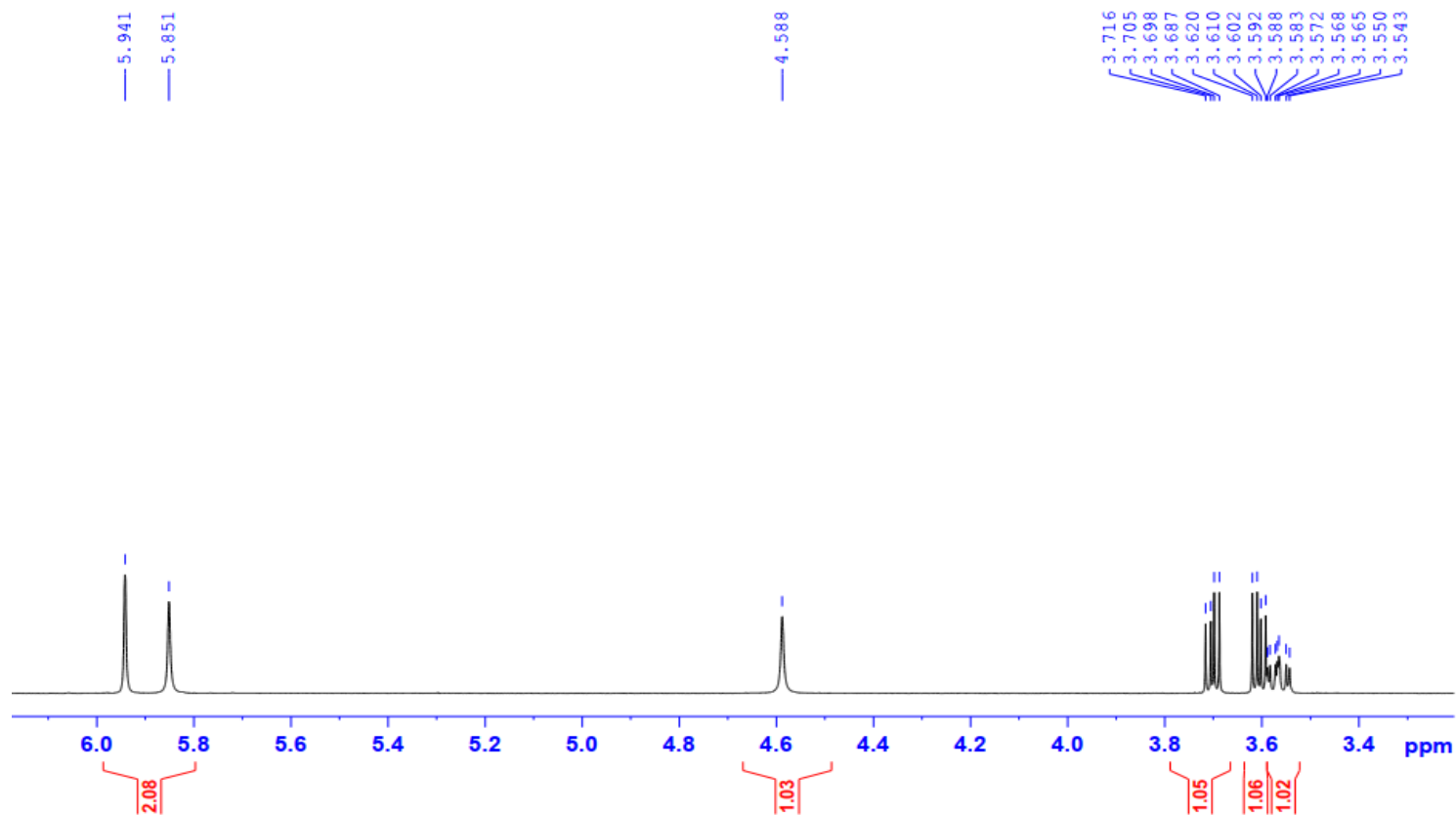
Phổ ^1H -NMR hợp chất (10c)

3SIBA-CDC13-1H

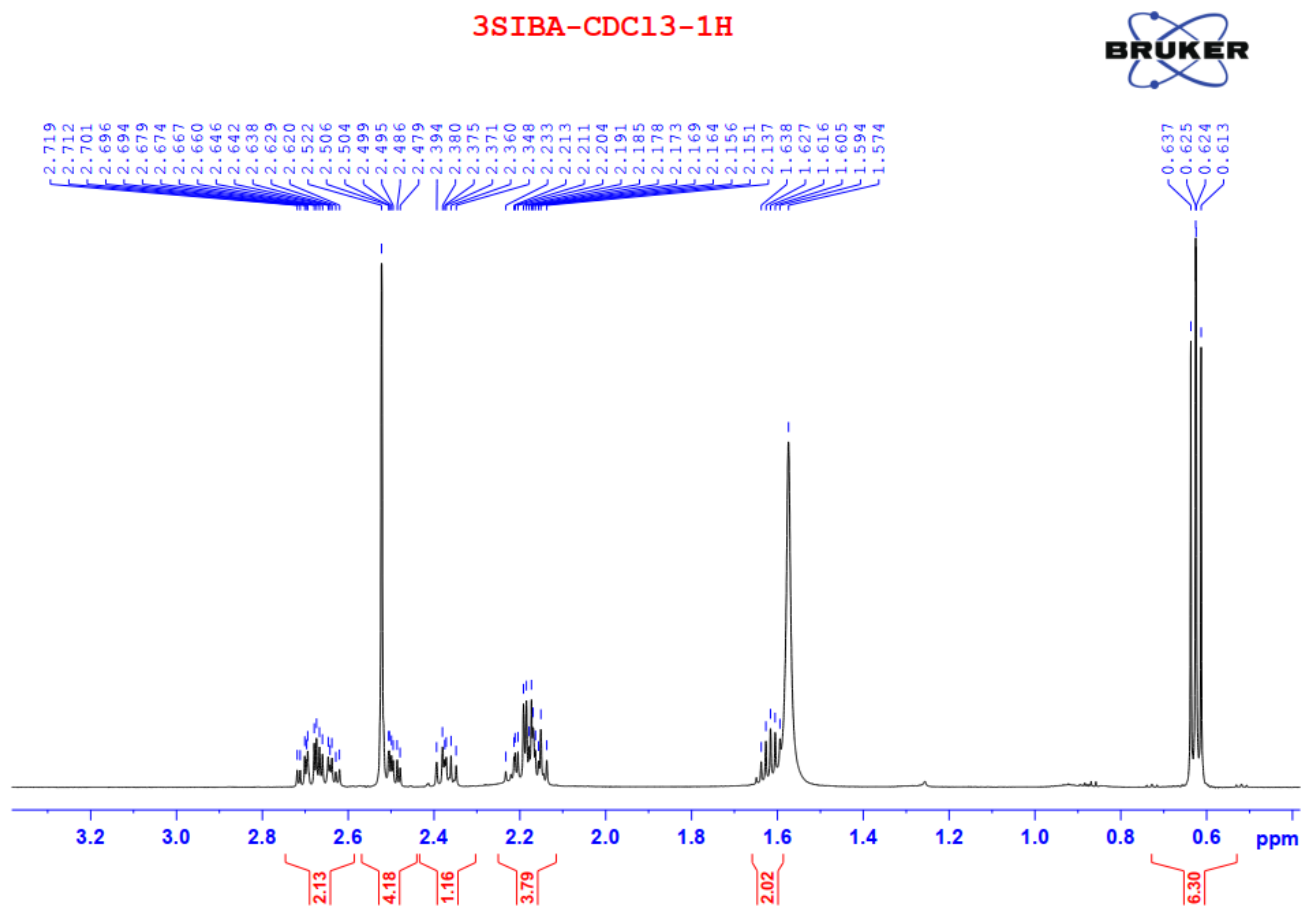


Phổ ^1H -NMR hợp chất (10c)

3S1BA-CDCl3-1H

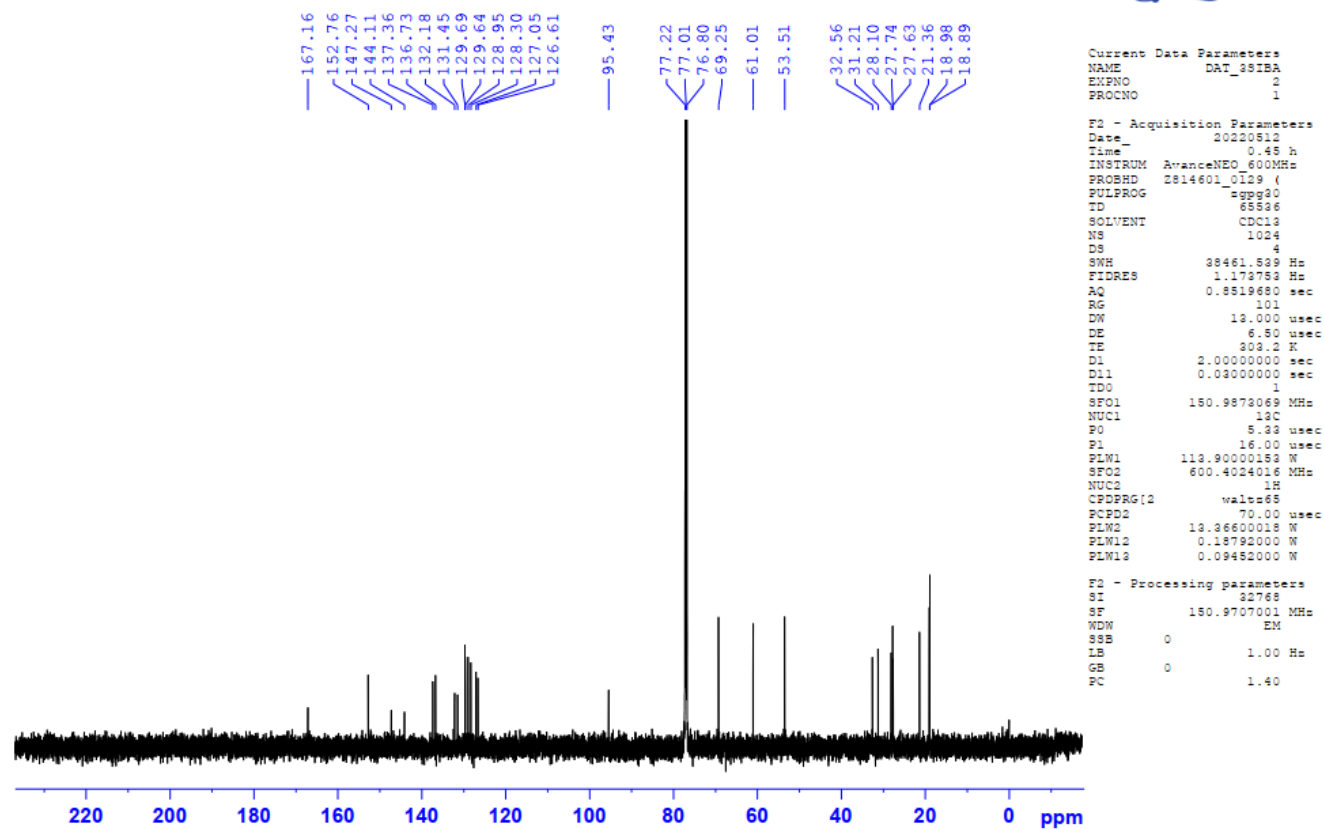


Phổ ^1H -NMR hợp chất (10c)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (10c)

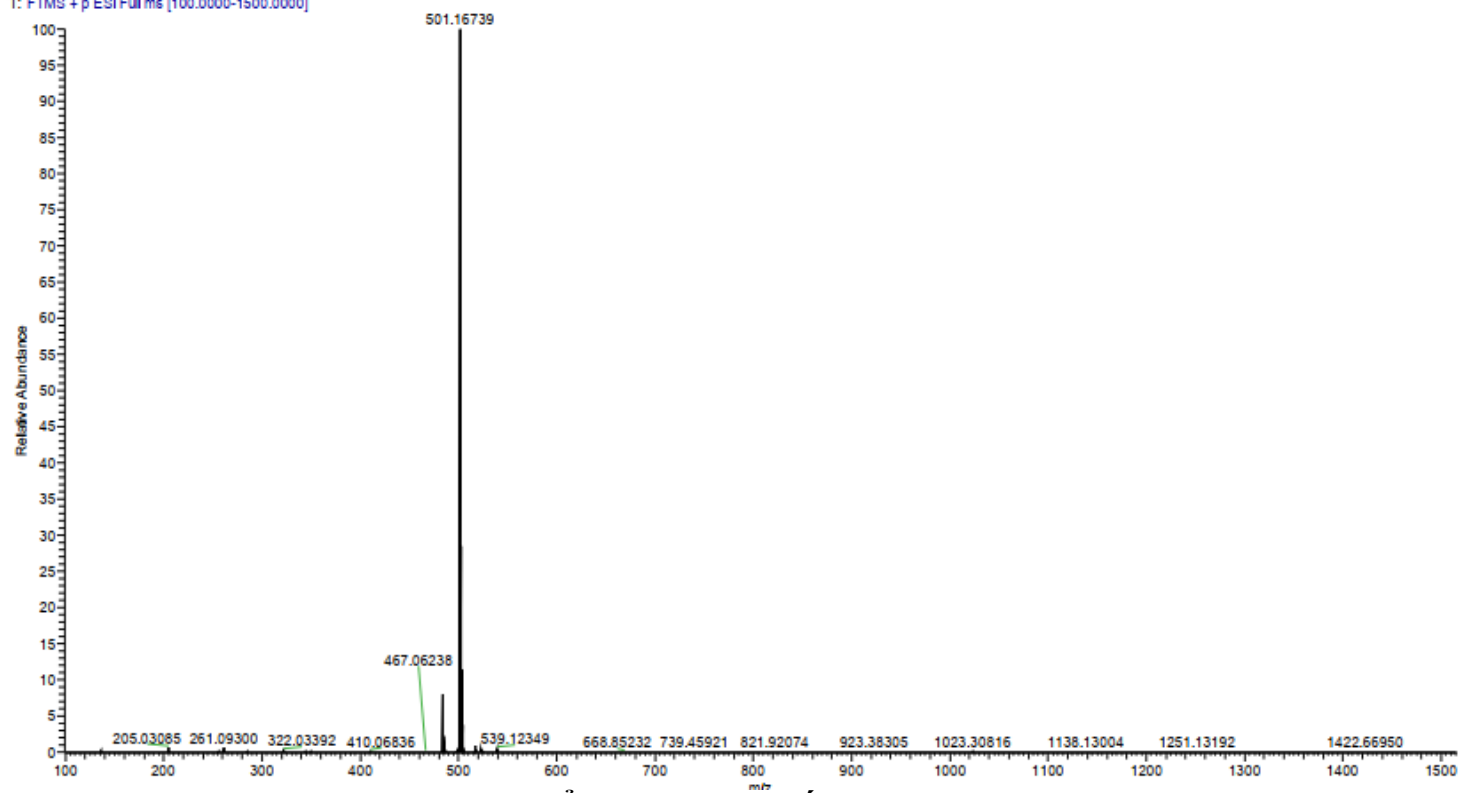
3SiBA-CDCl₃-C13CPD



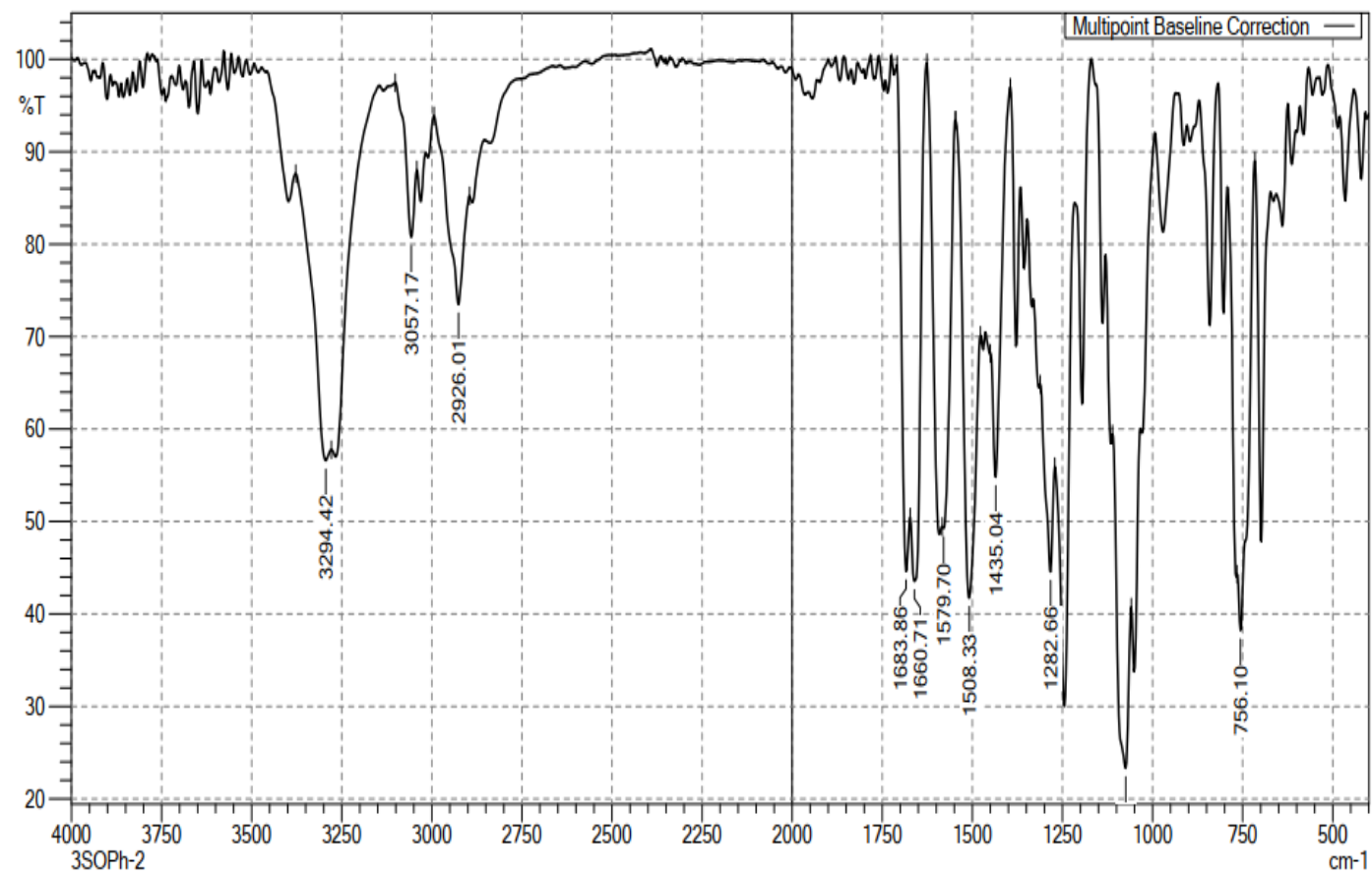
Phổ ¹³C-NMR hợp chất (10c)

TIC

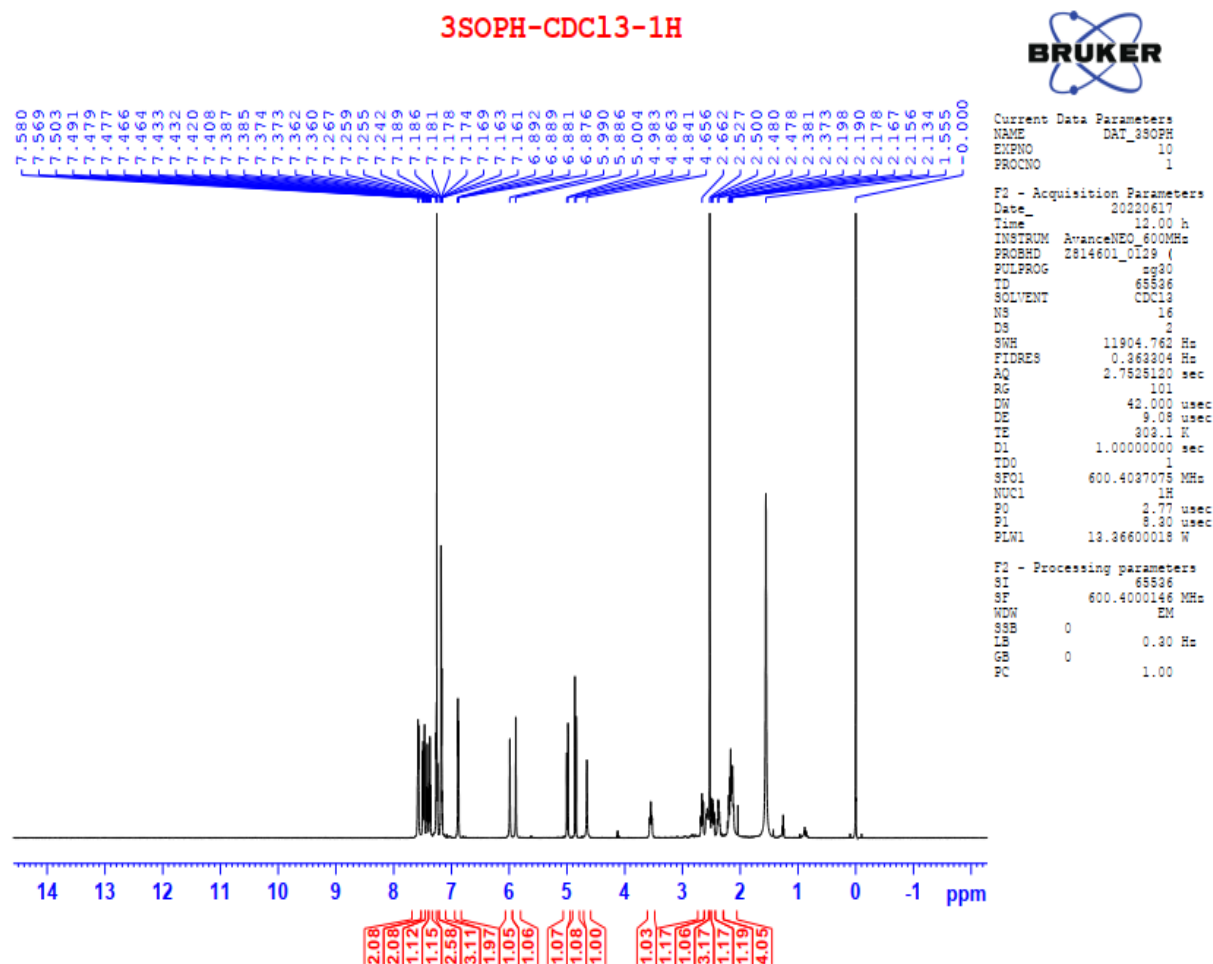
3SBA #2219-2650 RT: 8.95-10.25 AV: 199 NL: 9.93E8
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



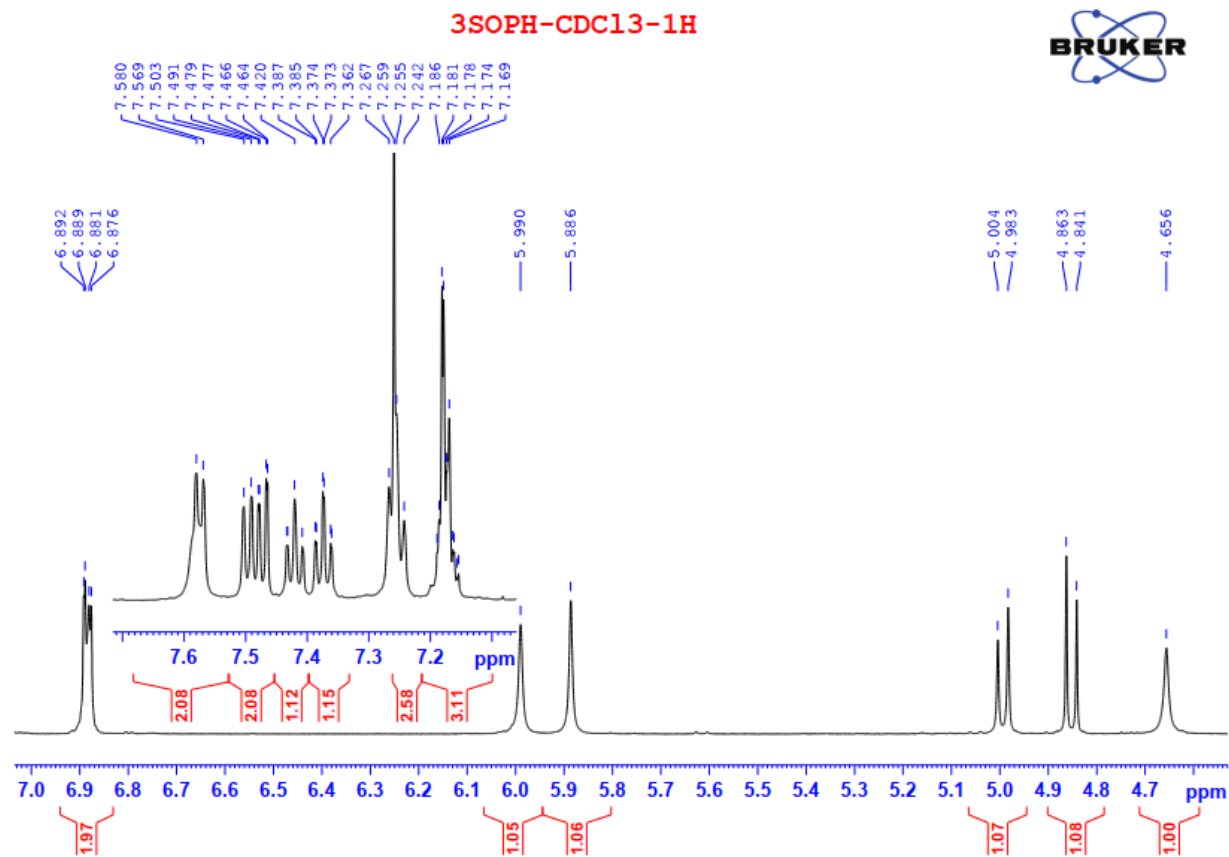
Phổ HRMS hợp chất (10c)



Phổ IR hợp chất (10d)

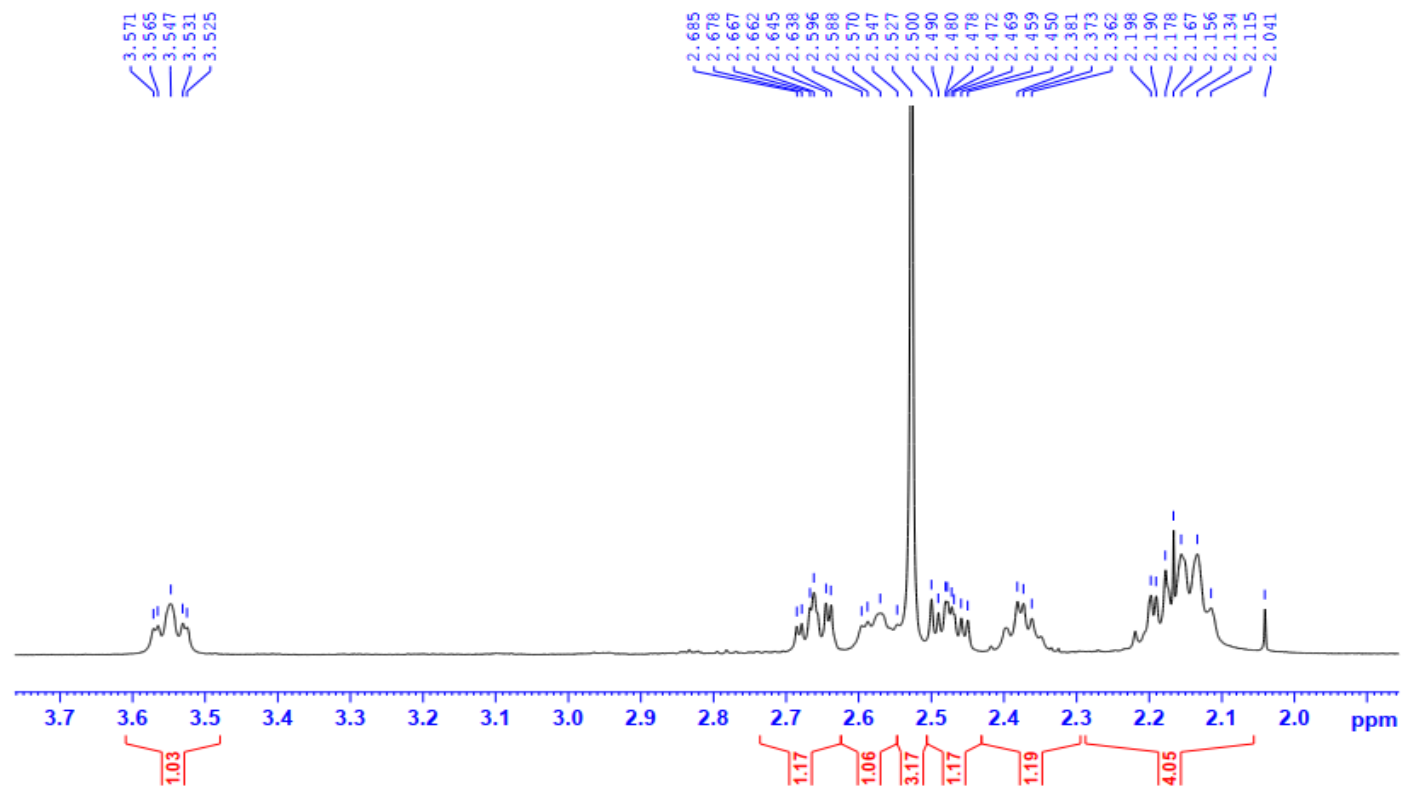


Phổ ^1H -NMR hợp chất (10d)



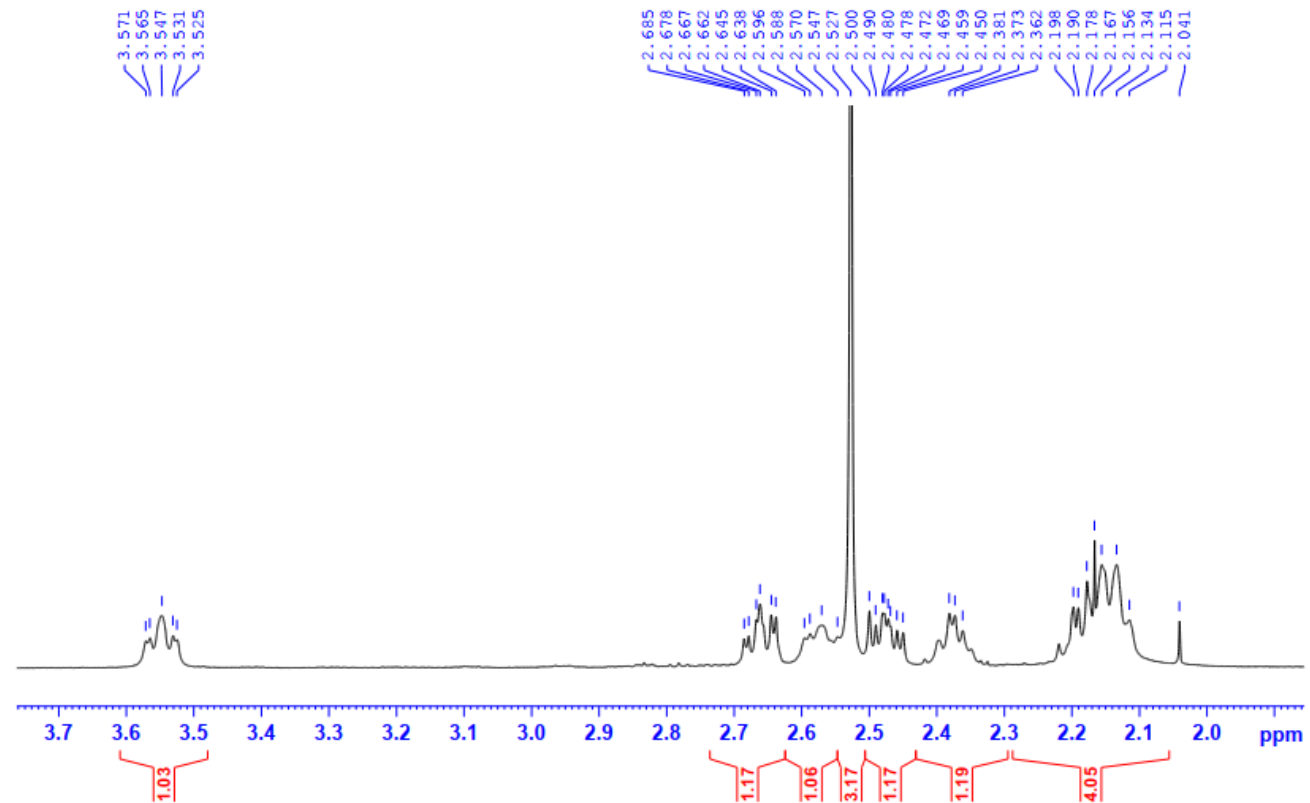
Phổ ^1H -NMR hợp chất (10d)

3SOPH-CDCl₃-1H

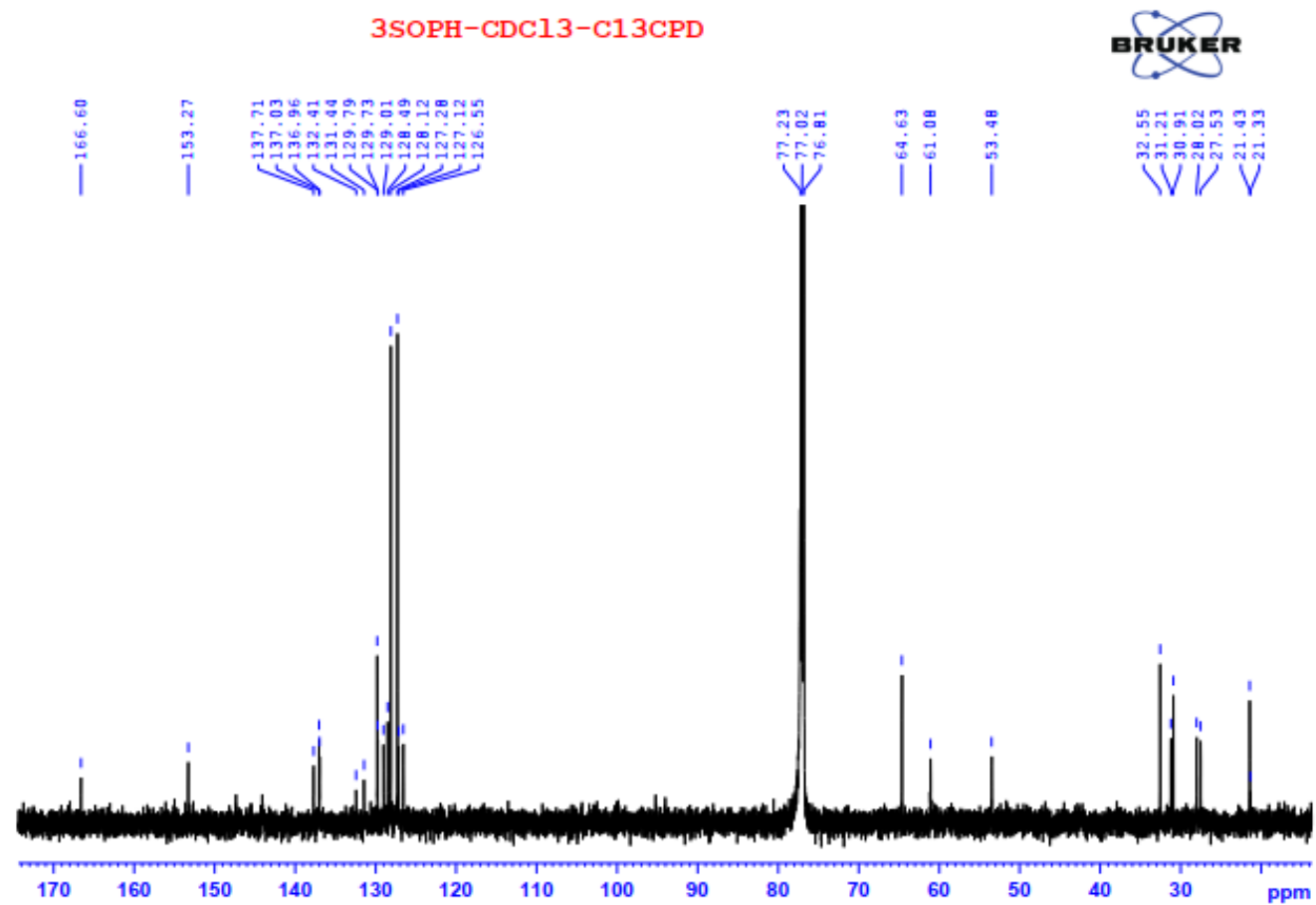


Phổ ¹H-NMR hợp chất (10d)

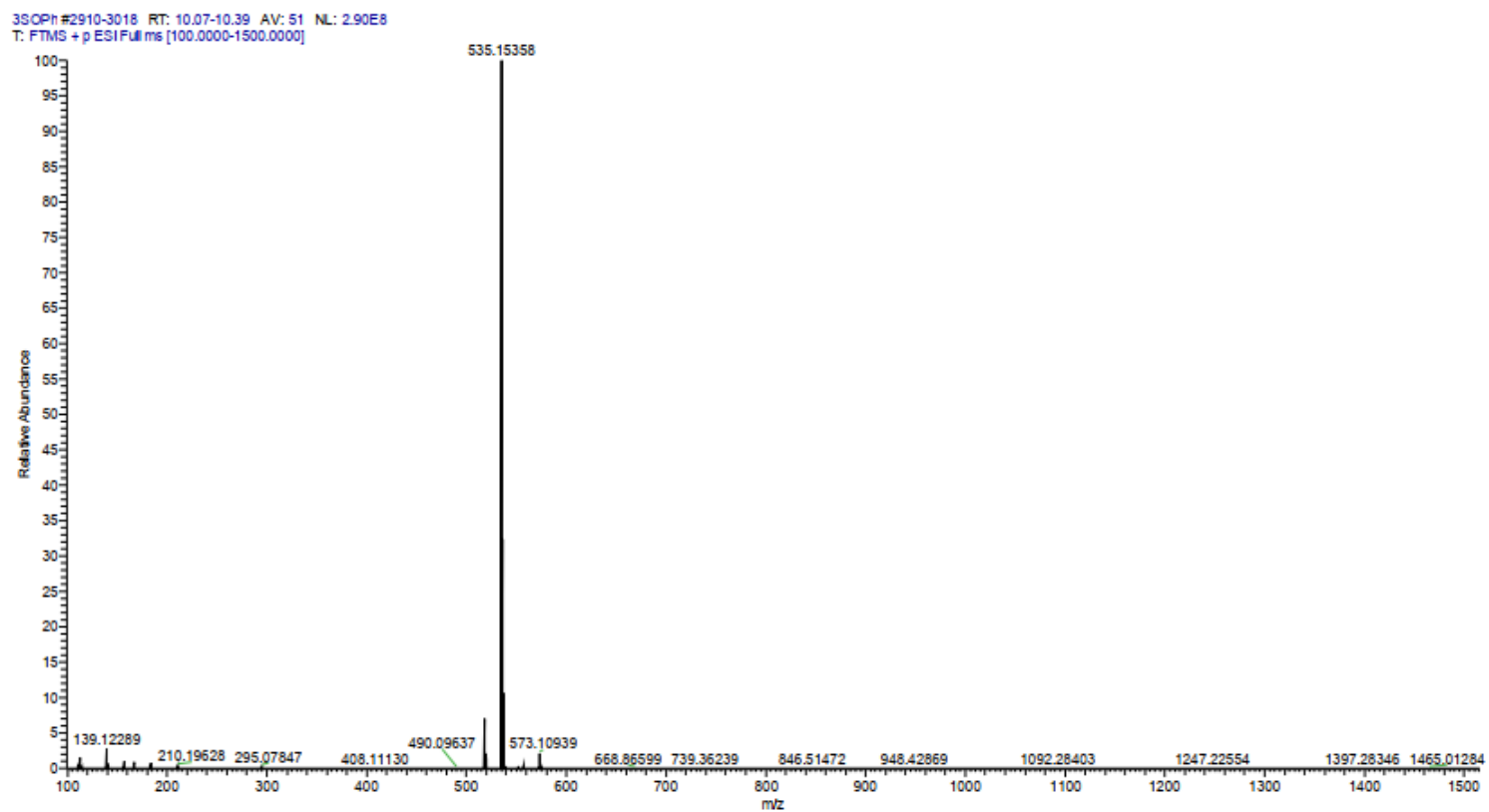
3SOPH-CDC13-1H



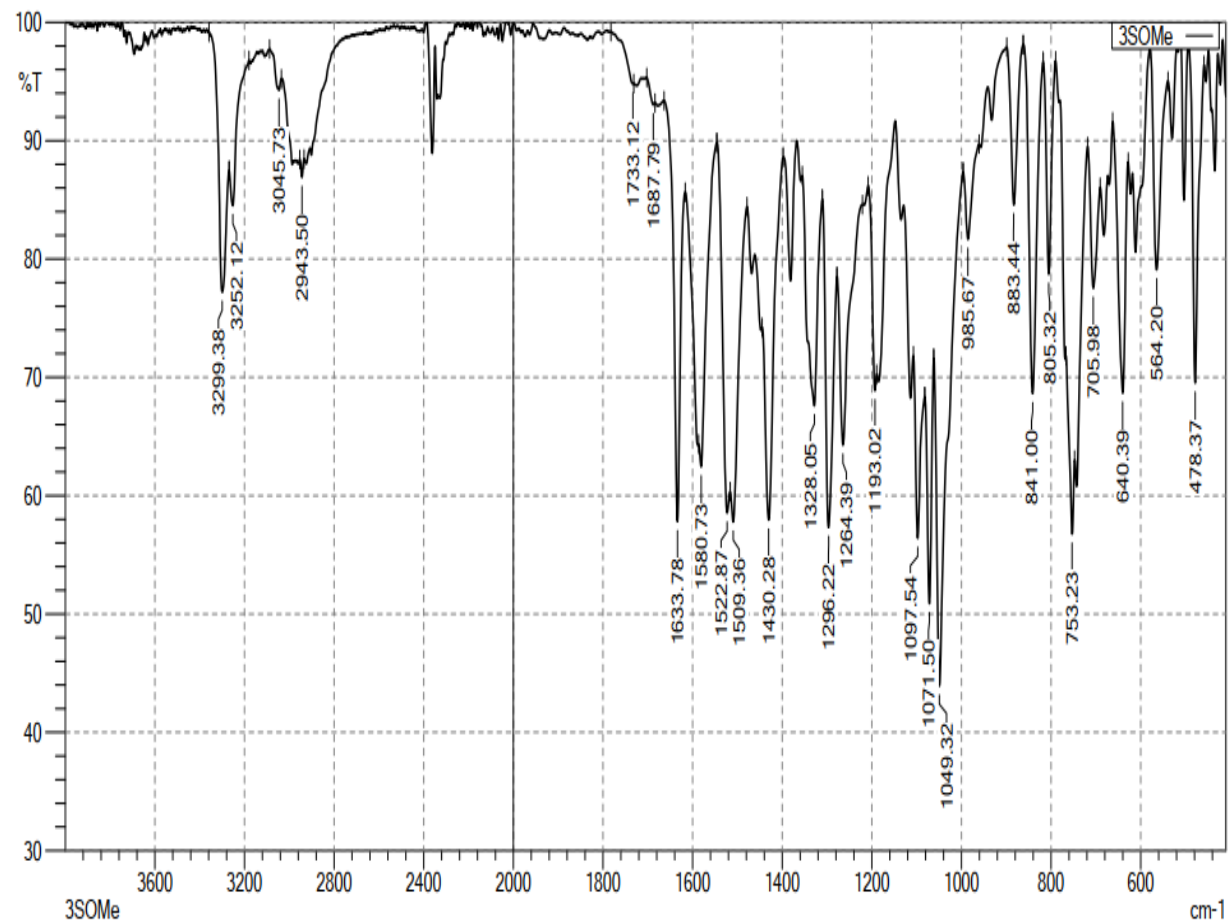
Phổ ^1H -NMR hợp chất (10d)



Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (10d)

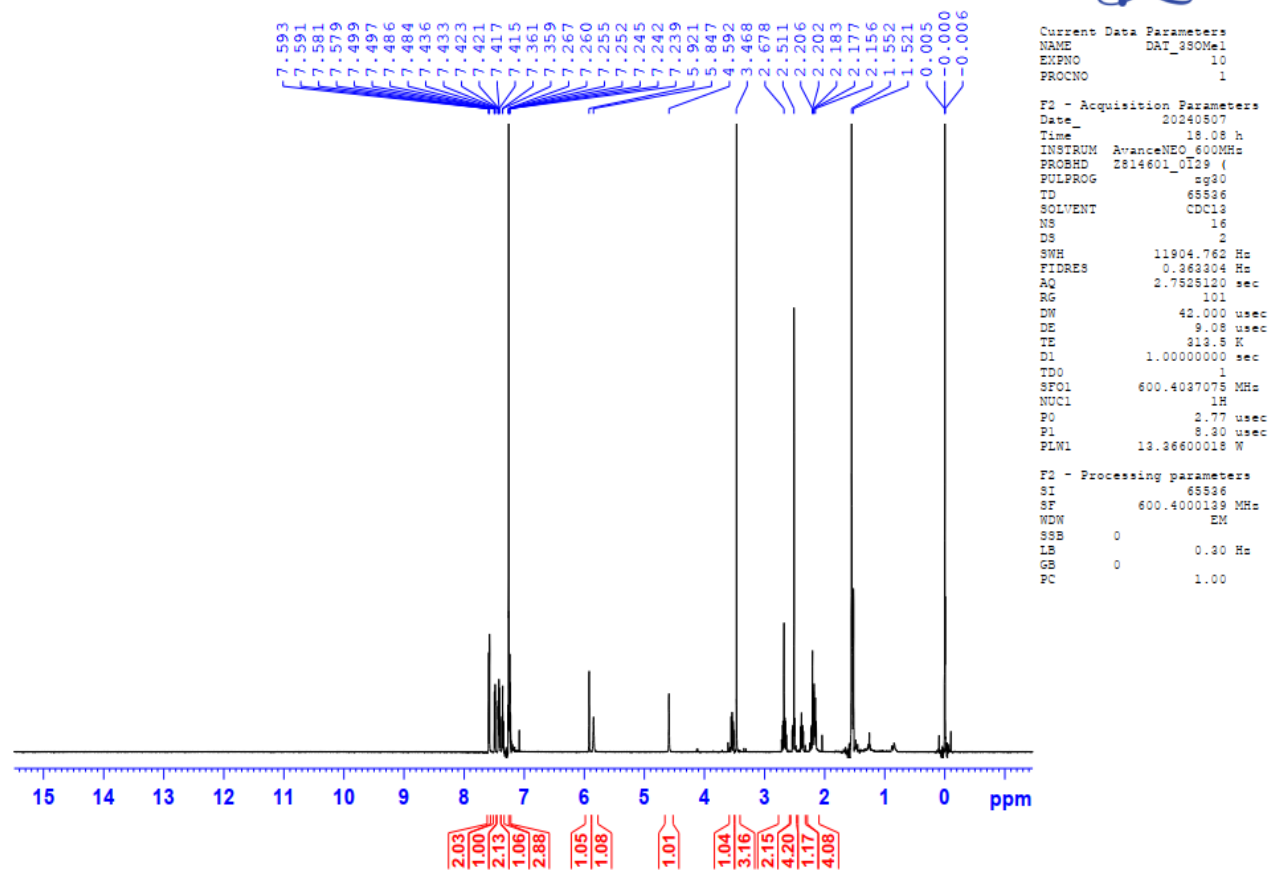


Phổ HRMS hợp chất (10d)

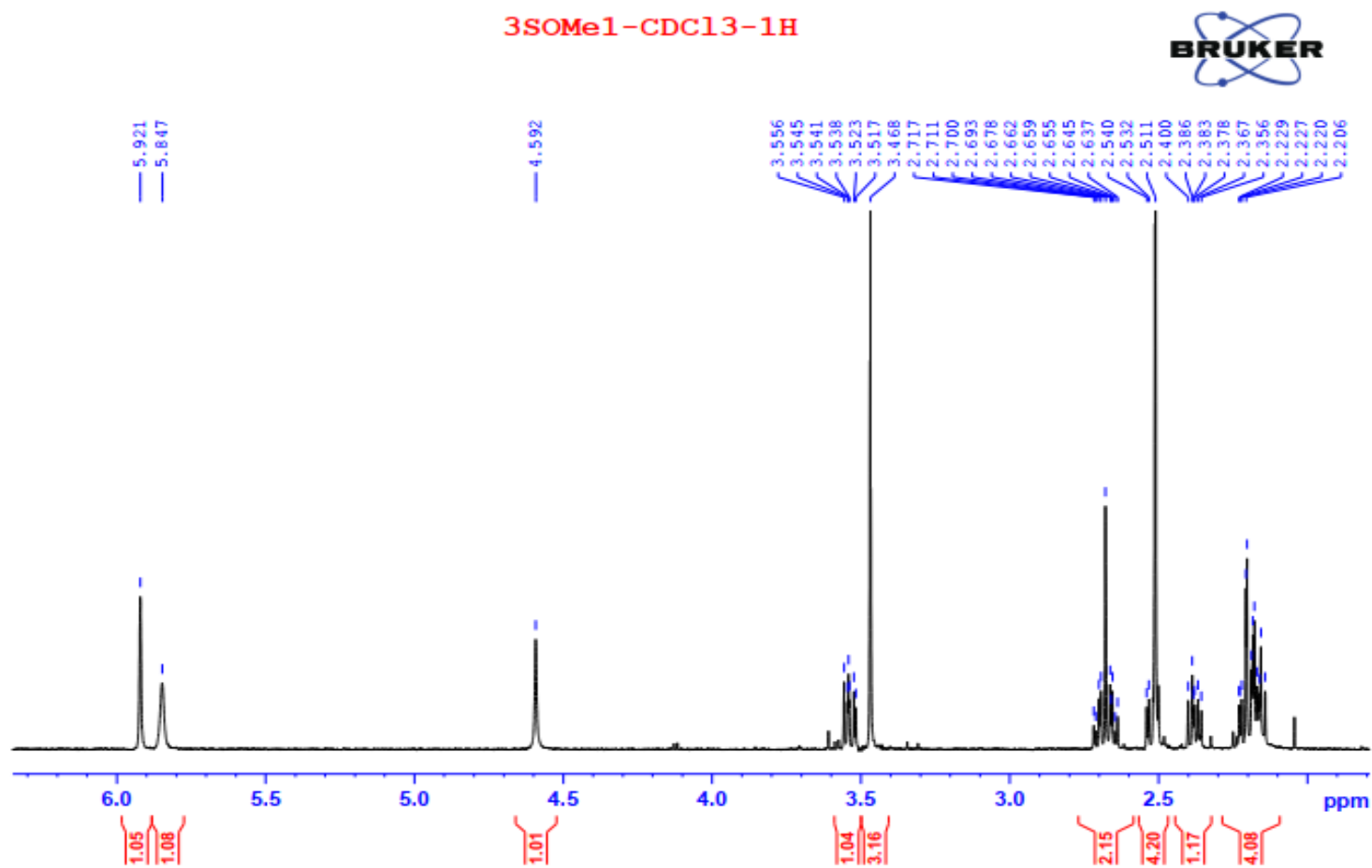


Phổ IR hợp chất (10e)

3SOMe1-CDC13-1H

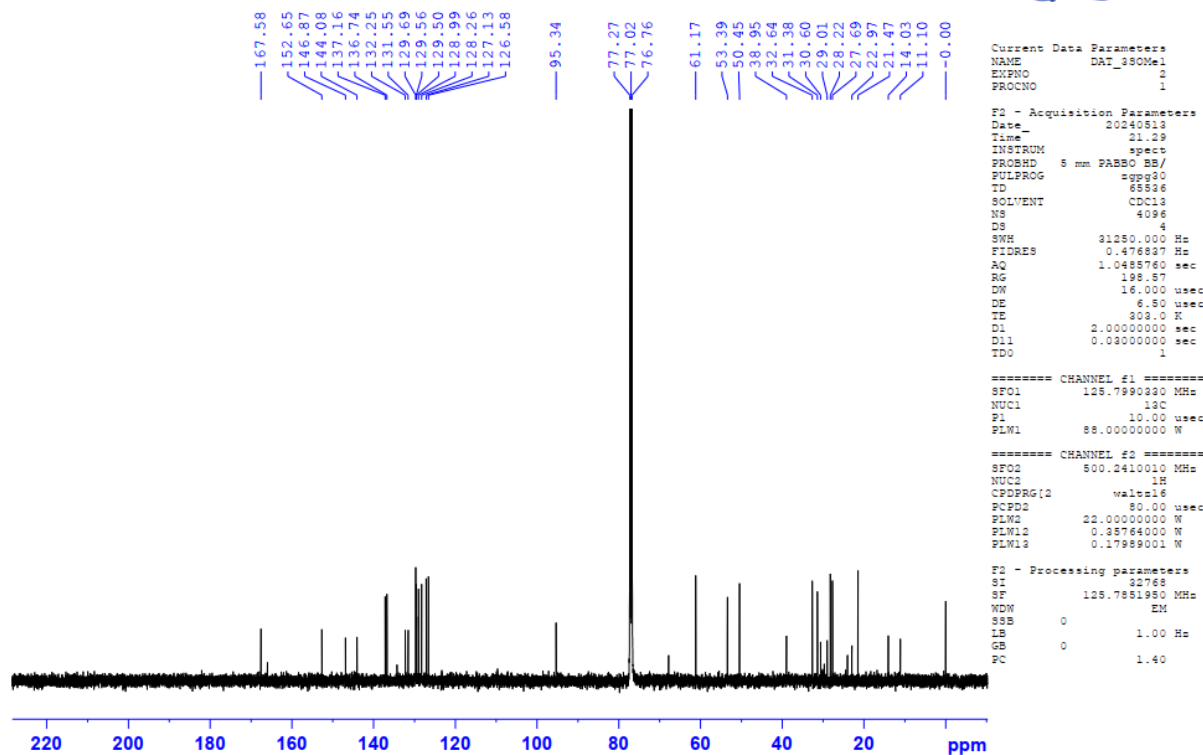


Phổ ¹H-NMR hợp chất (10e)



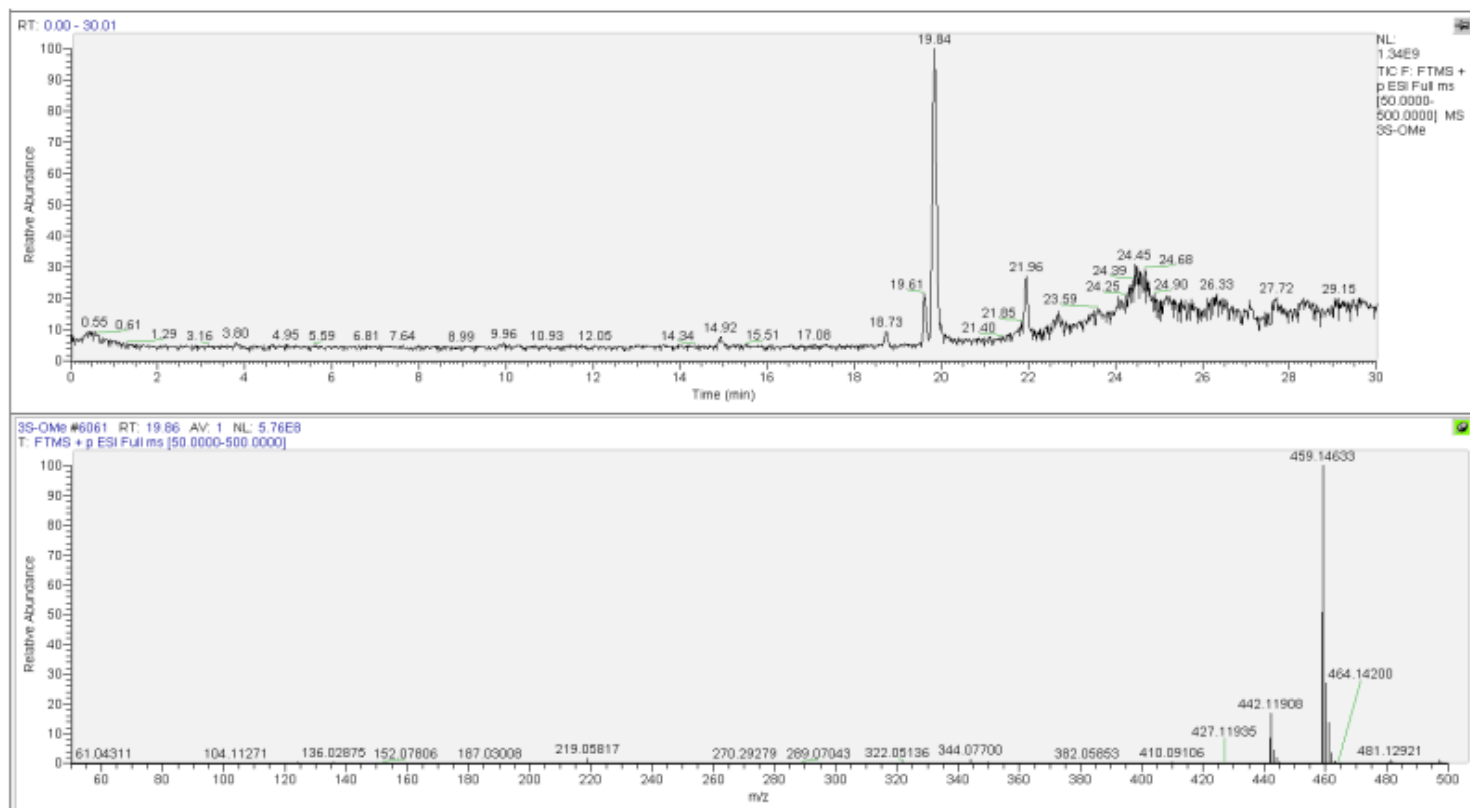
Phổ ^1H -NMR hợp chất (10e)

3SOMe1-CDC13-C13CPD

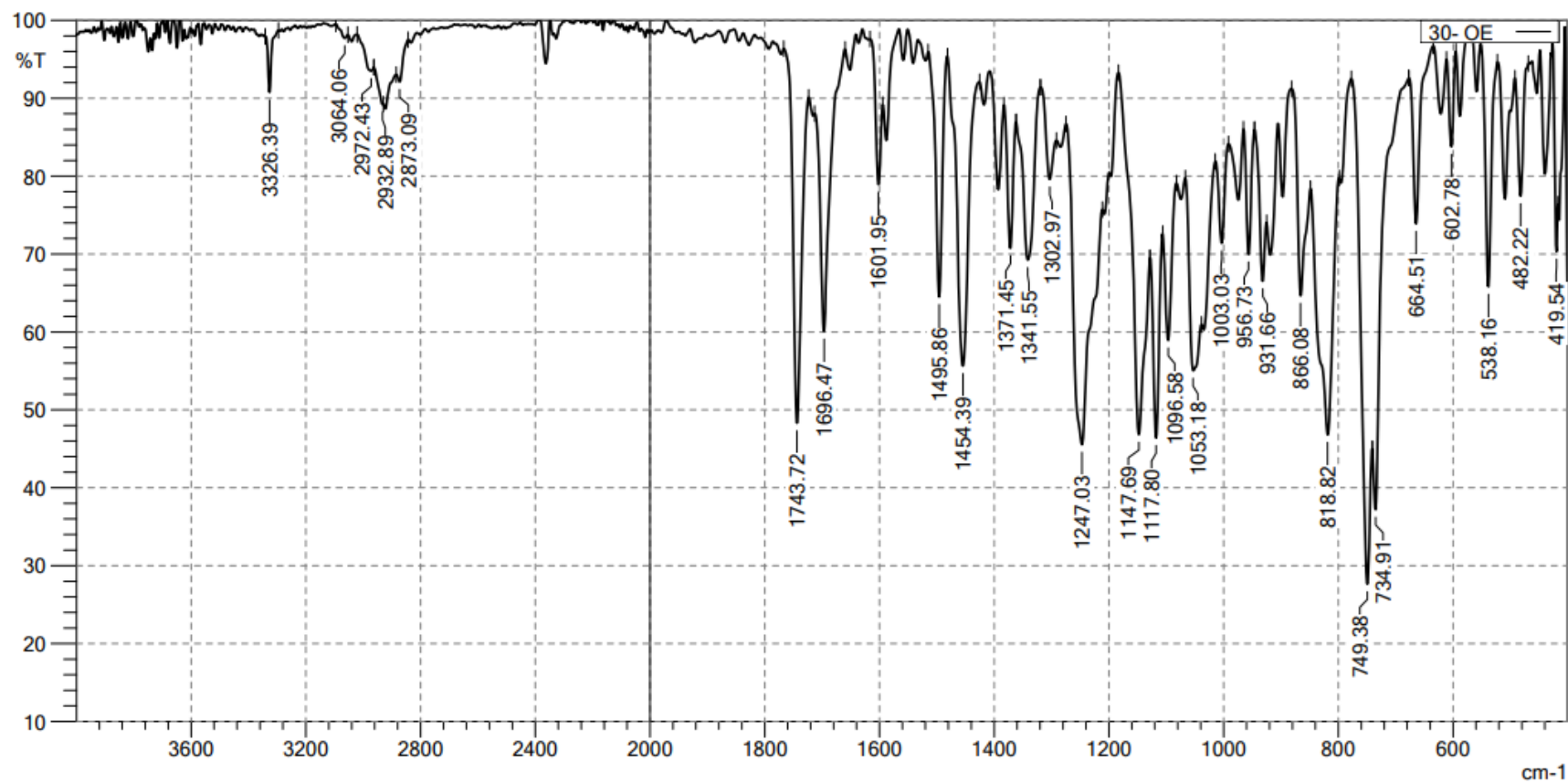


Phổ ¹³C-NMR hợp chất (10e)

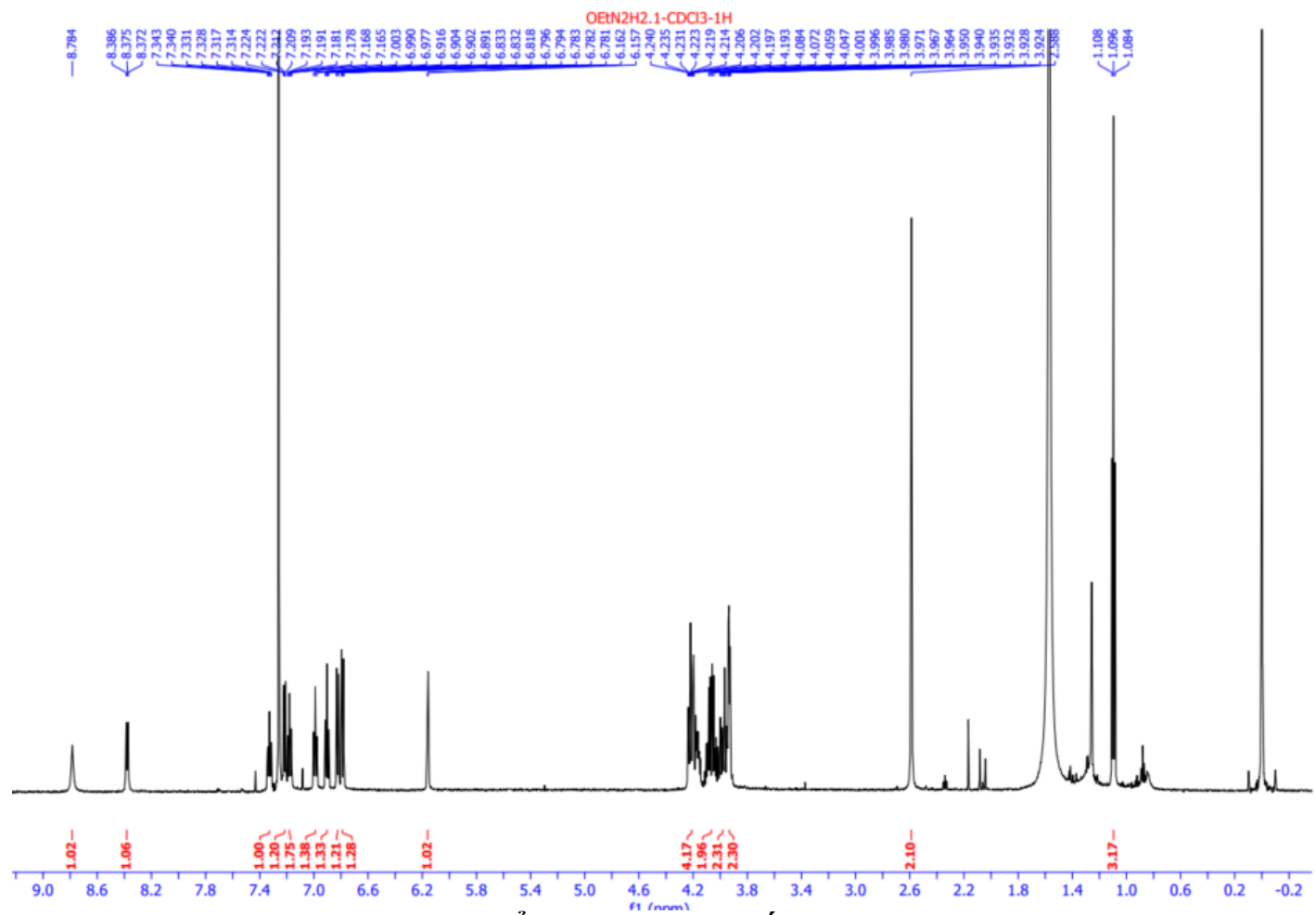
RT 19.84



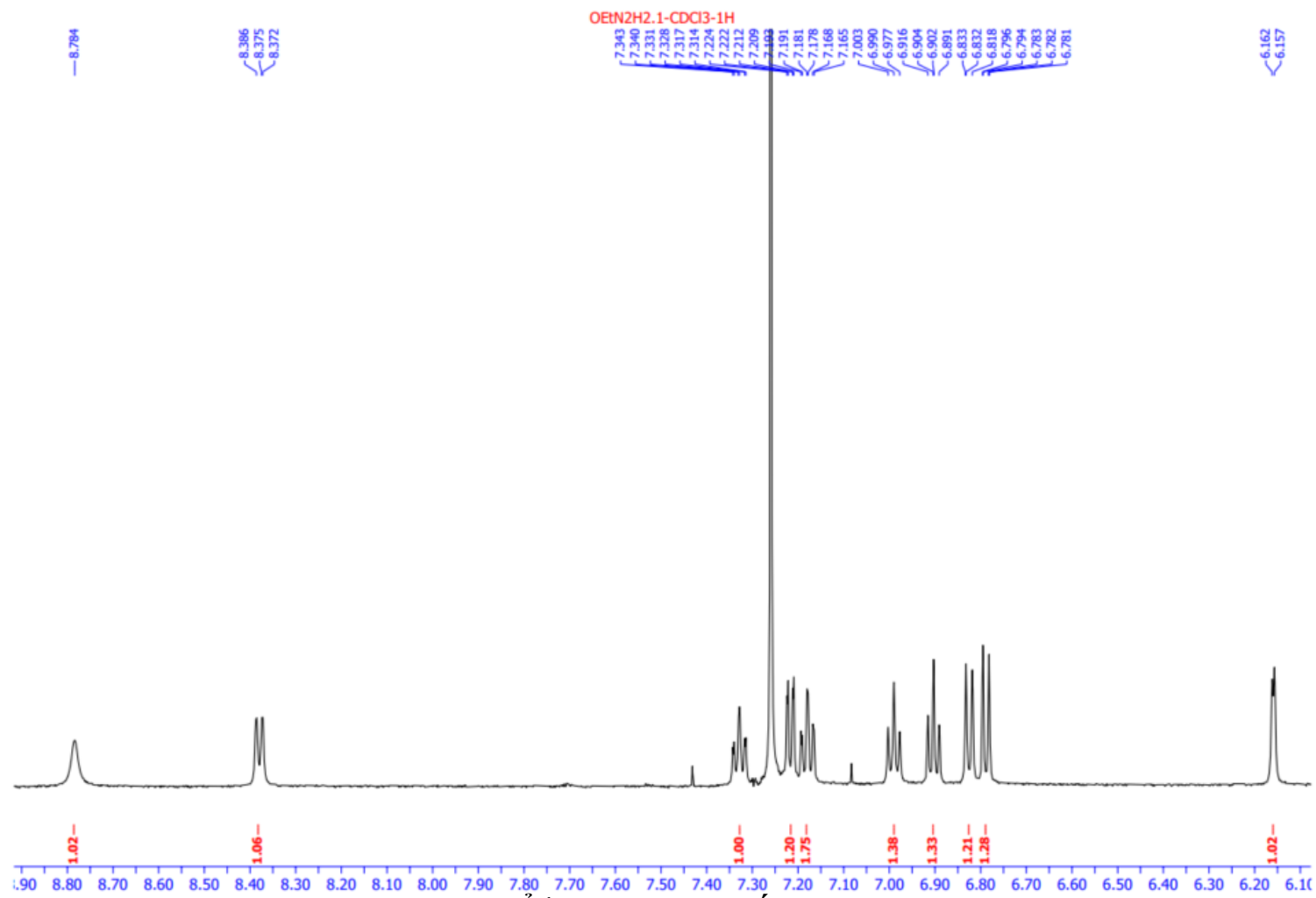
Phổ HRMS hợp chất (10e)



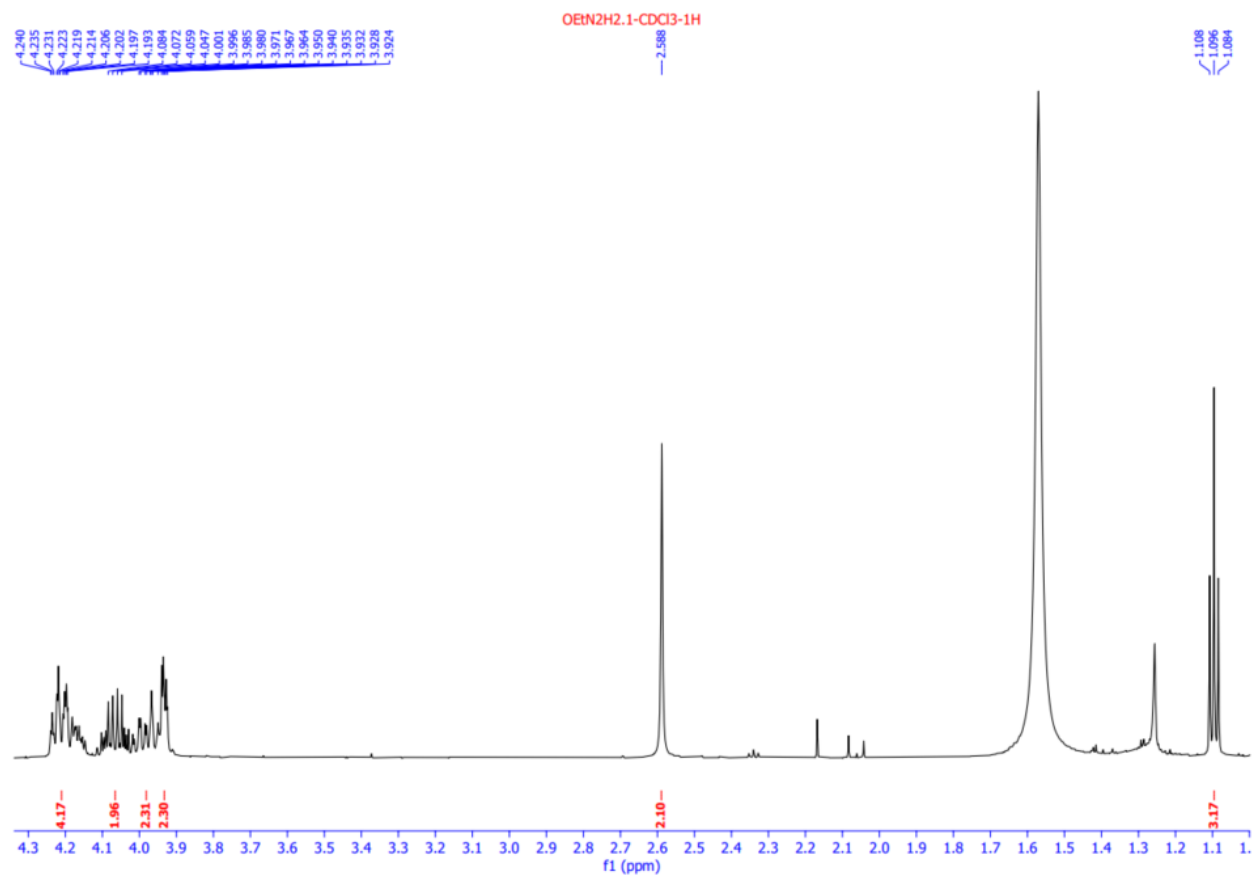
Phổ IR hợp chất (11)



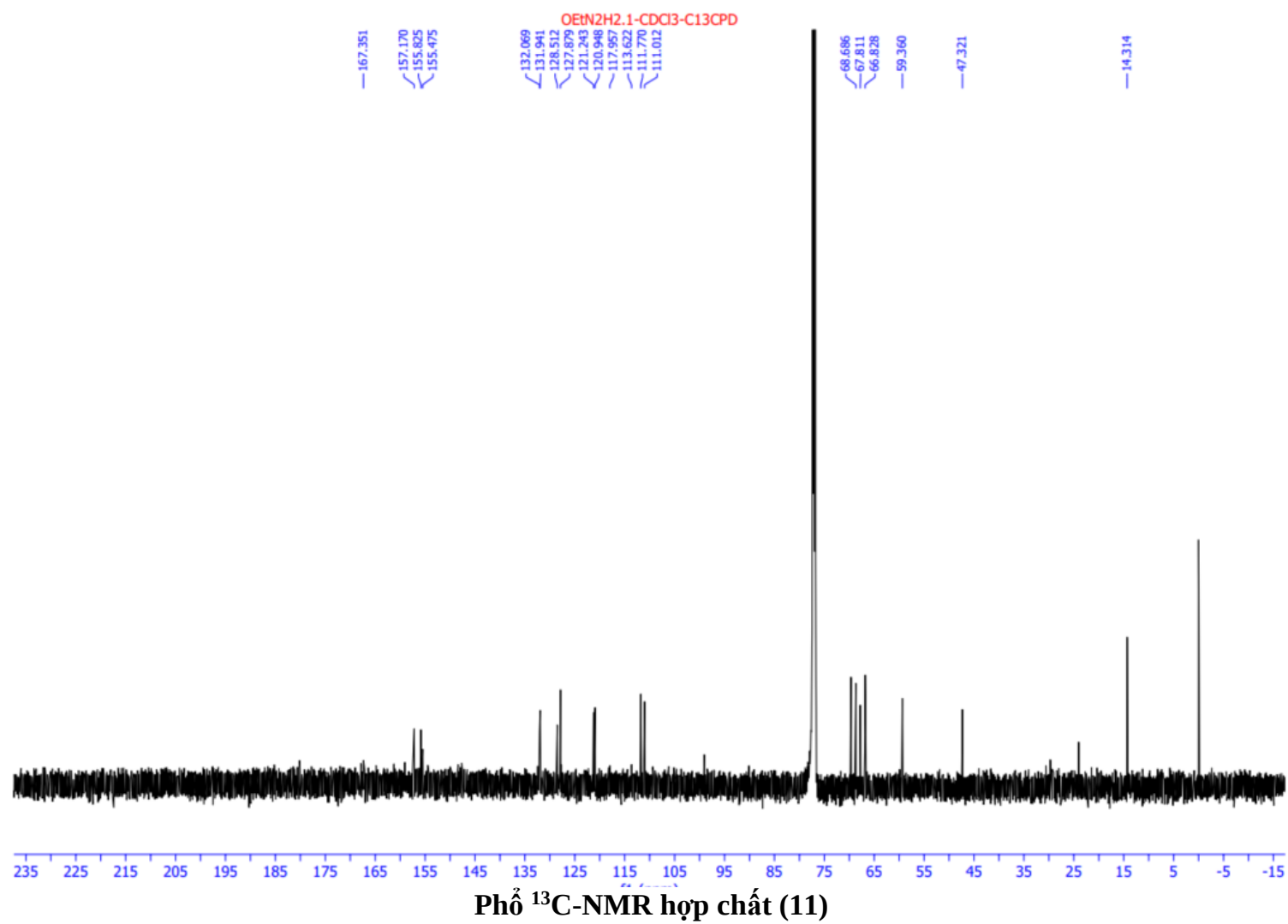
Phổ ^1H -NMR hợp chất (11)

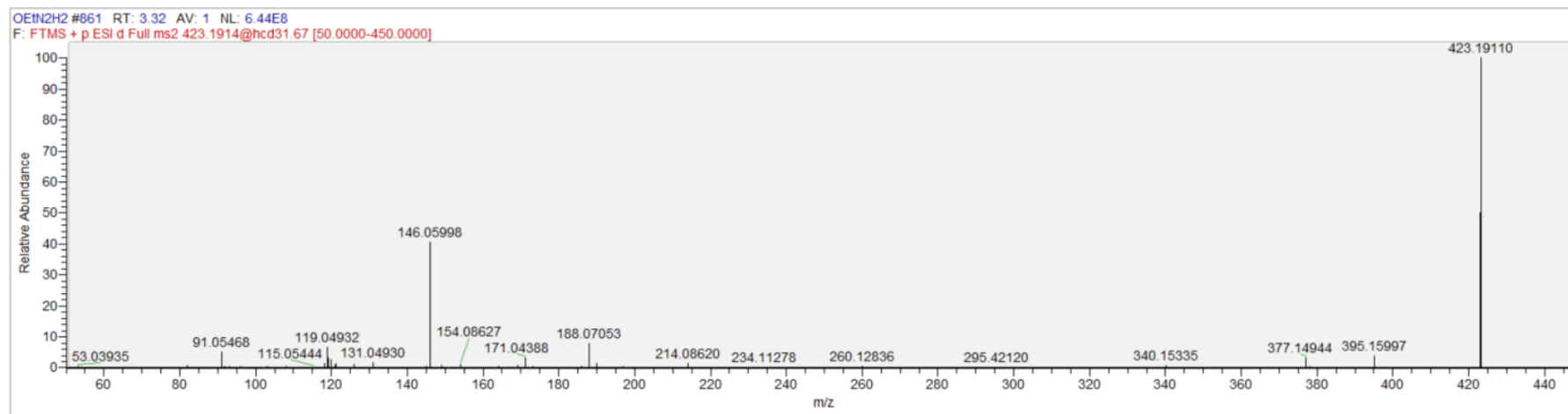


Phổ ¹H-NMR hợp chất (11)

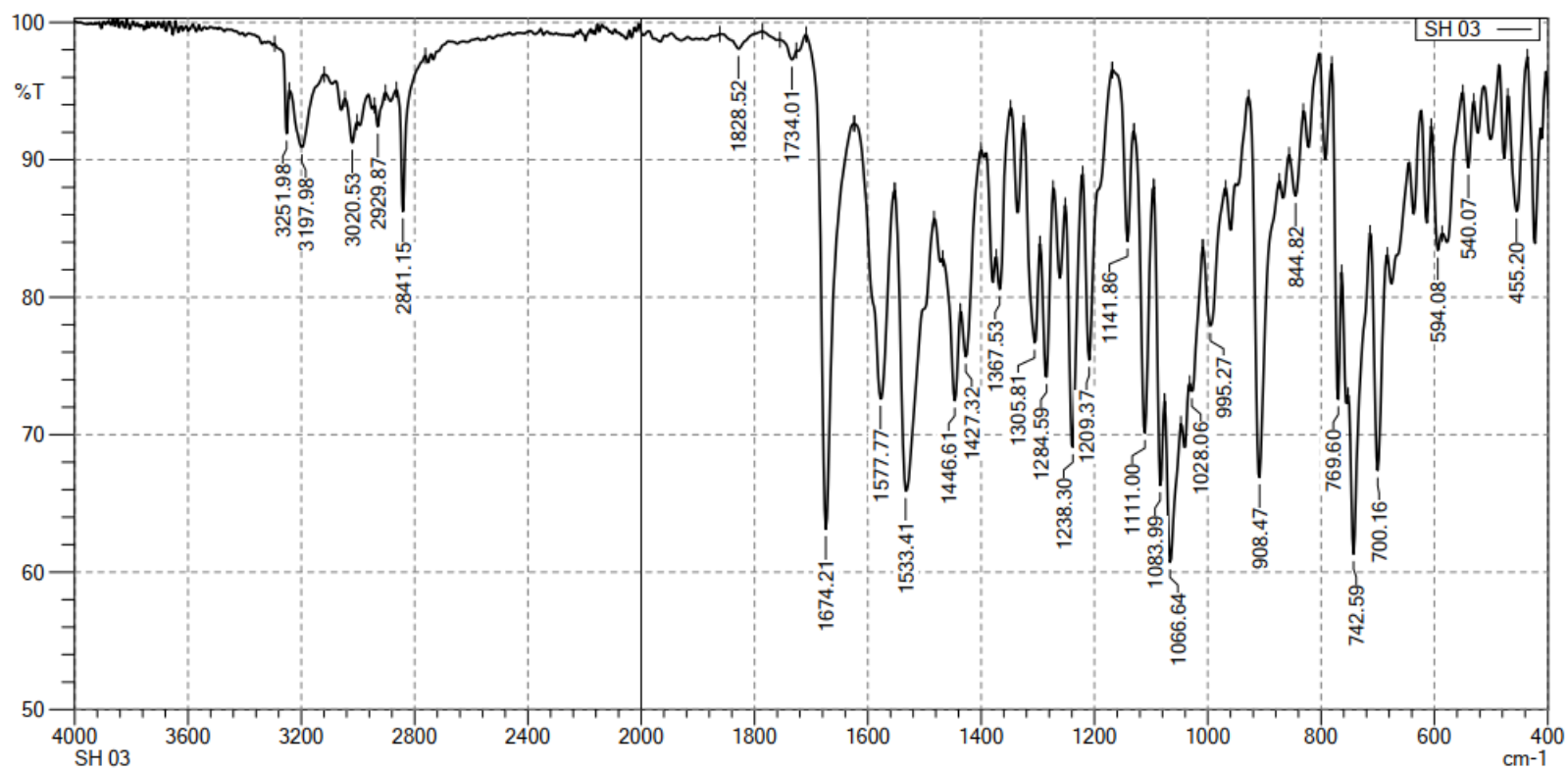


Phổ ^1H -NMR hợp chất (11)

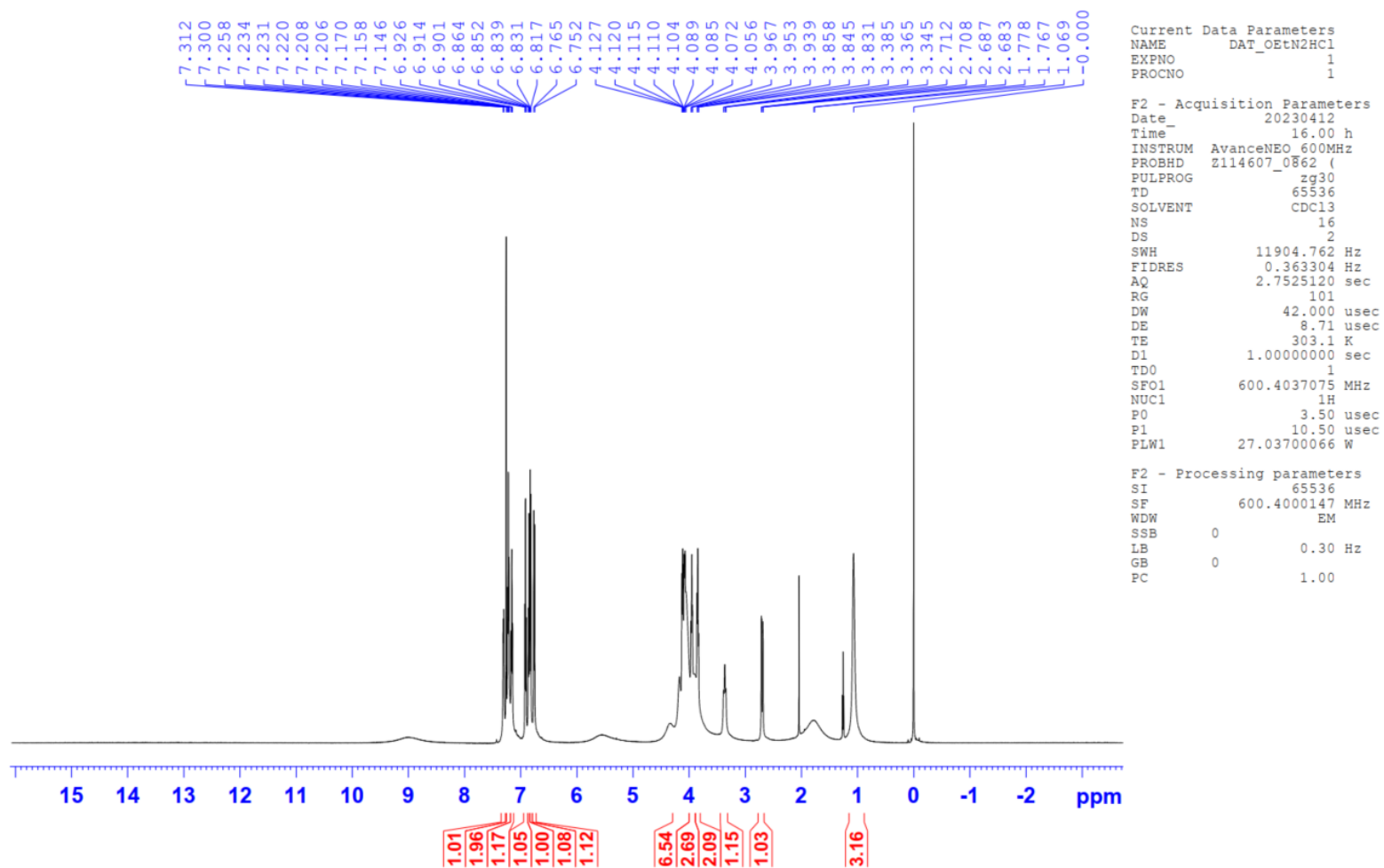




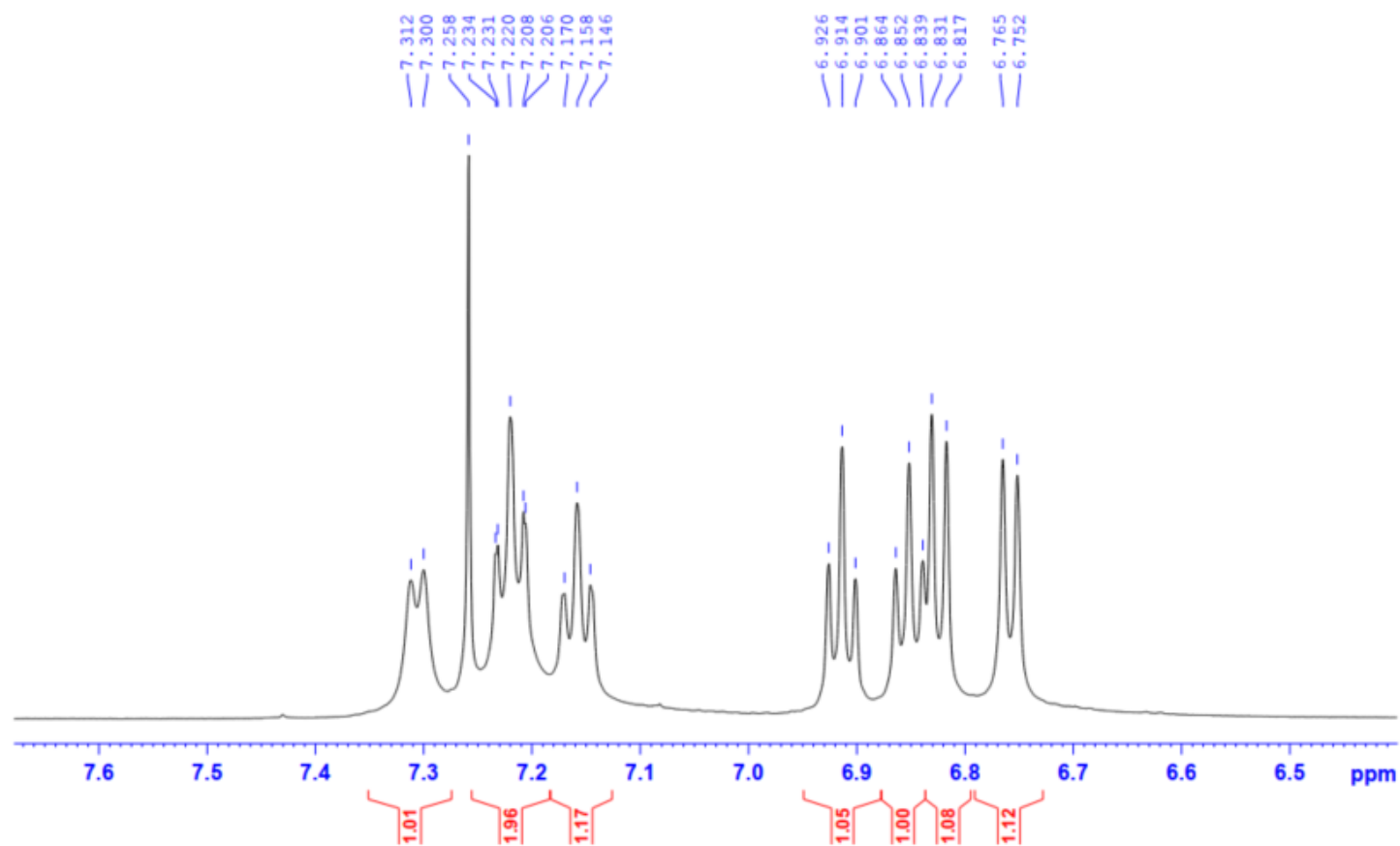
Phổ HRMS hợp chất (11)



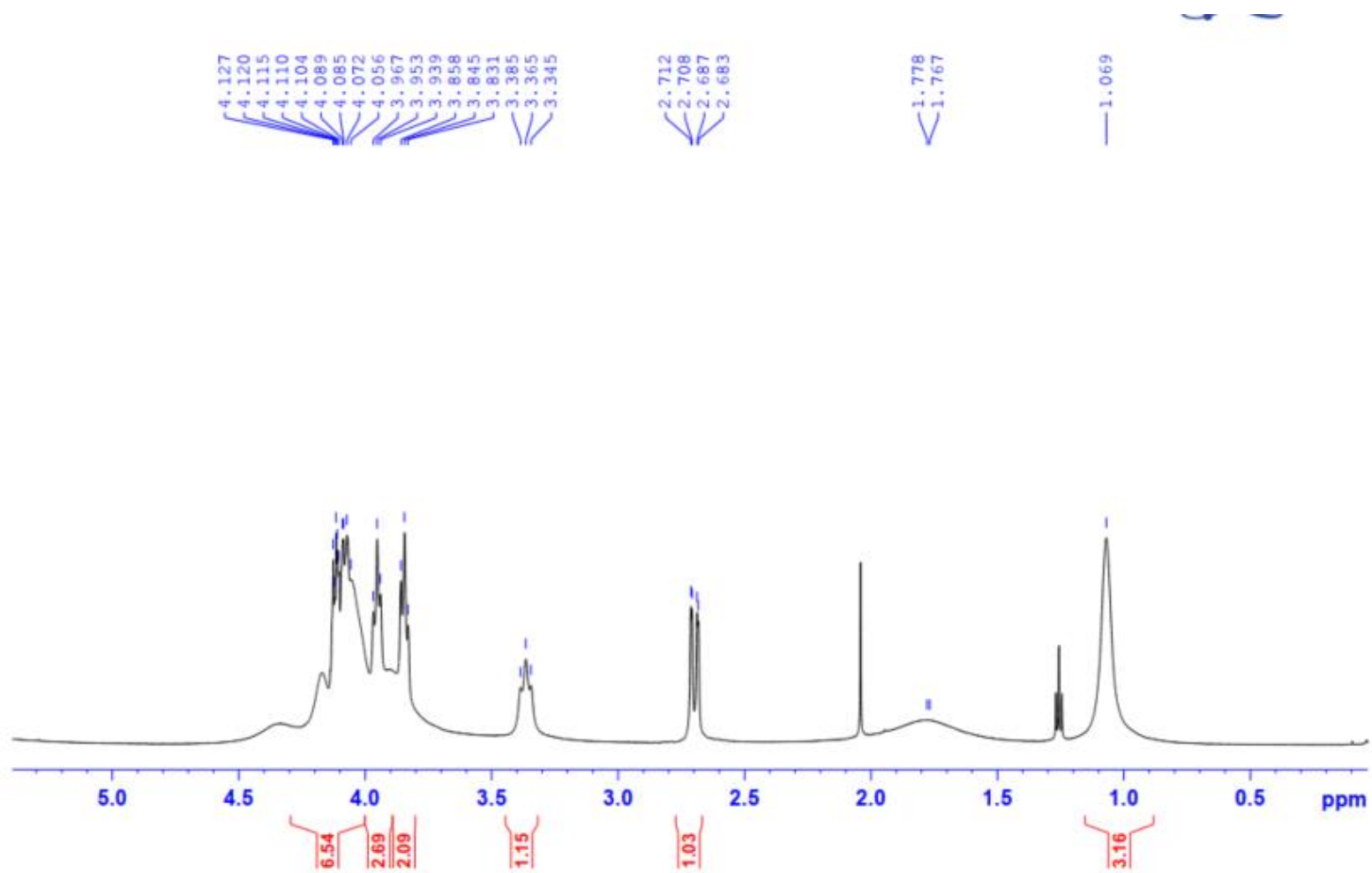
Phổ IR hợp chất (12)



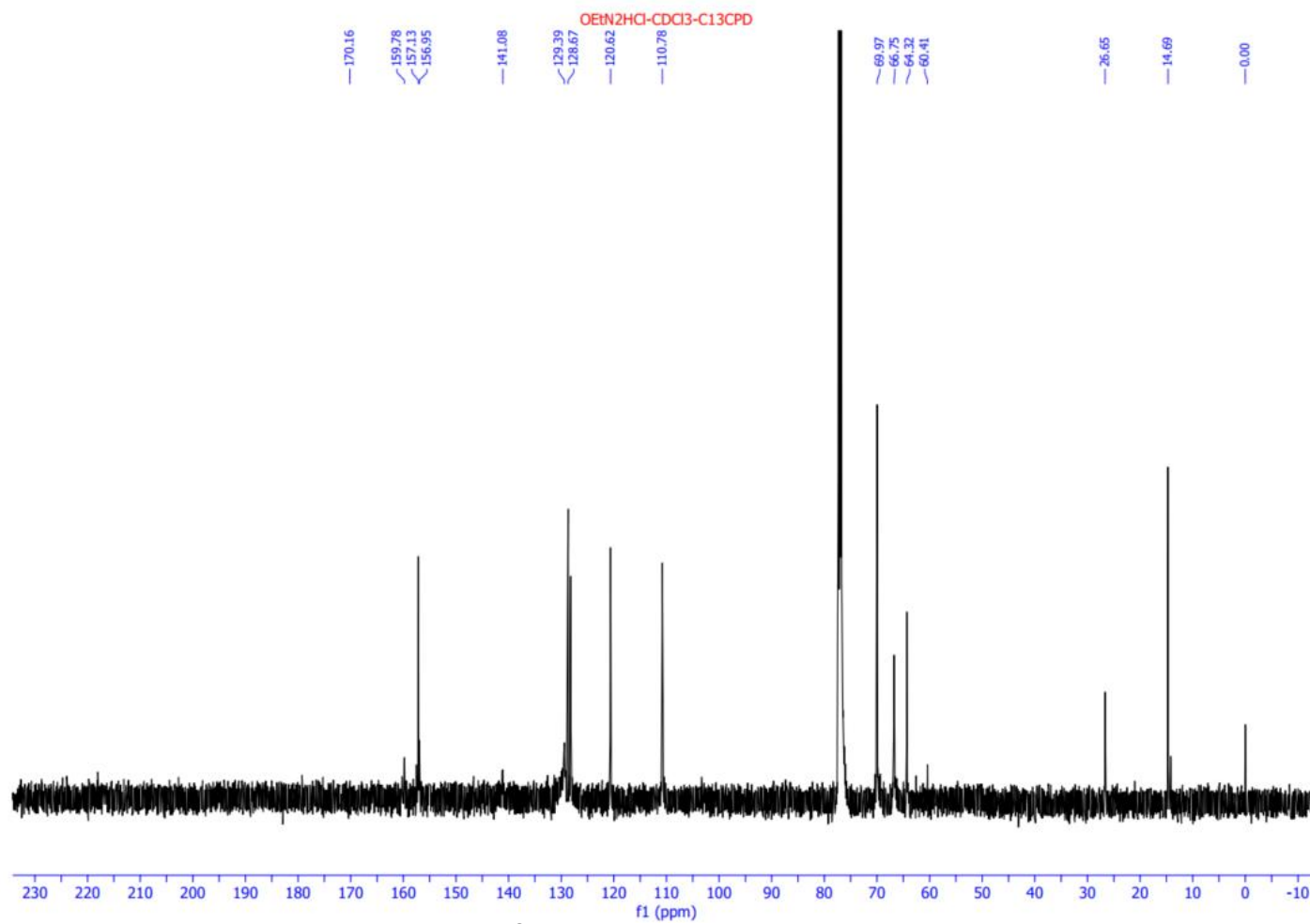
Phổ ^1H -NMR hợp chất (12)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (12)



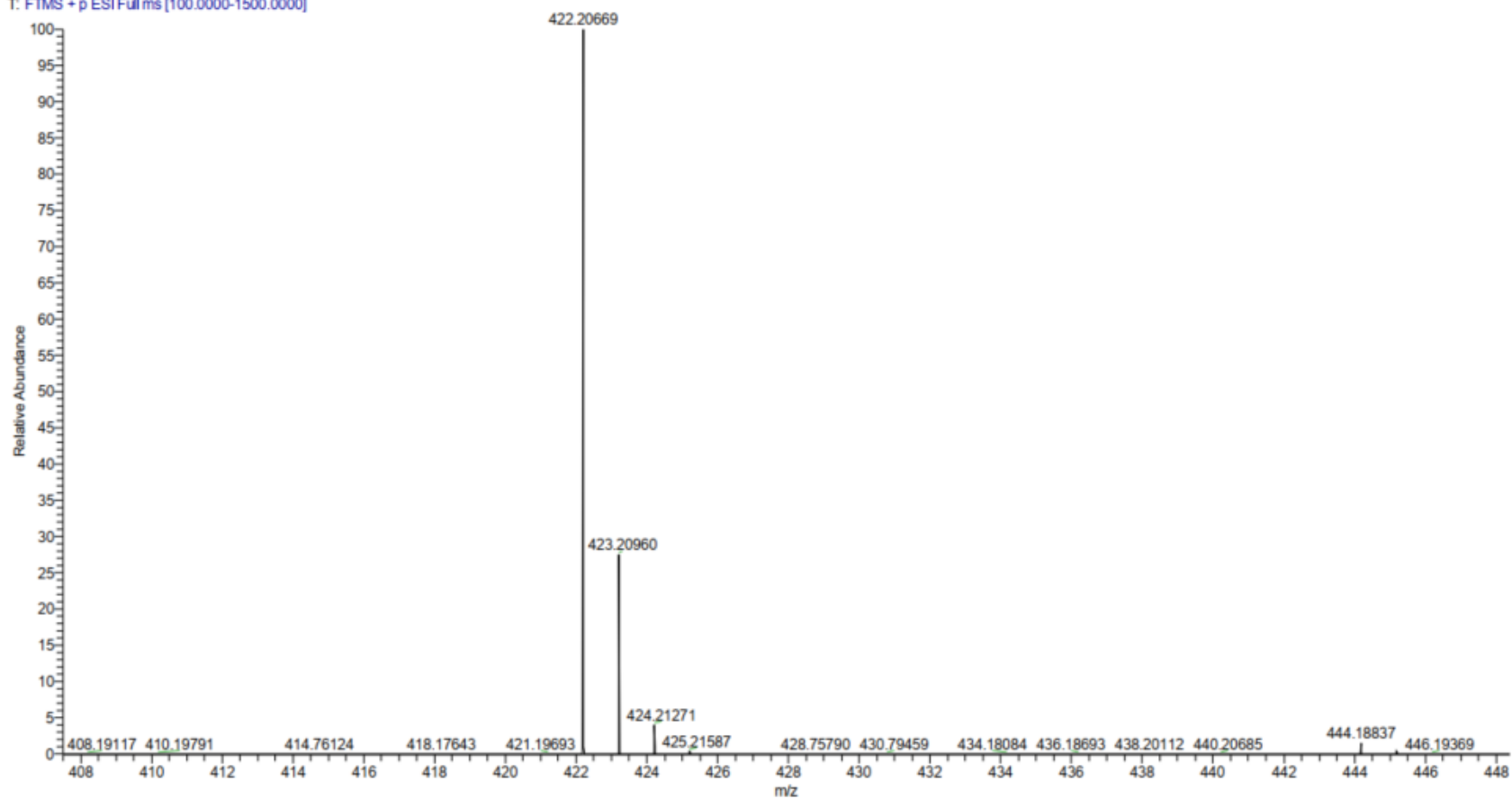
Phổ ^1H -NMR hợp chất (12)



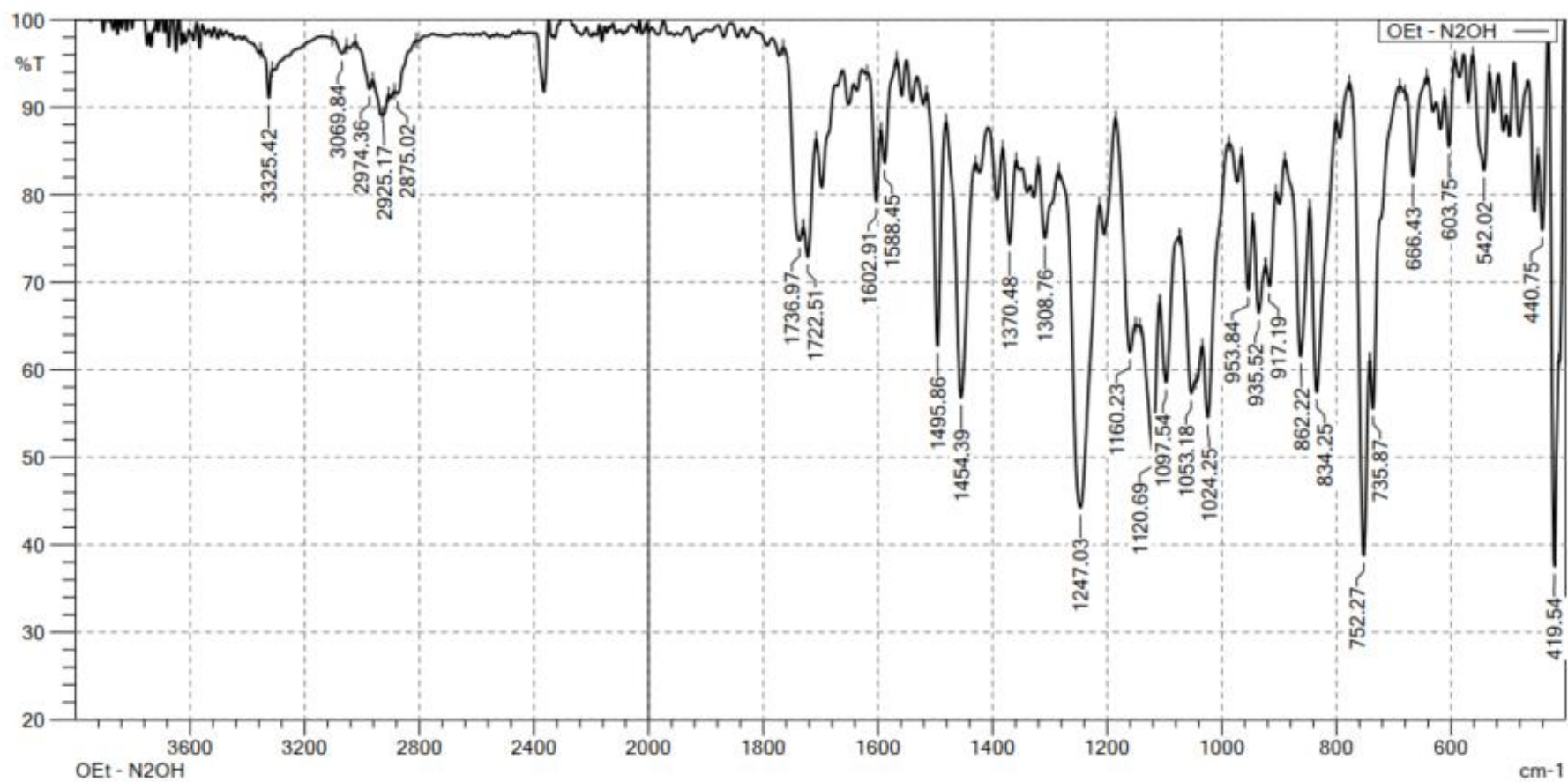
Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (12)

zoom:

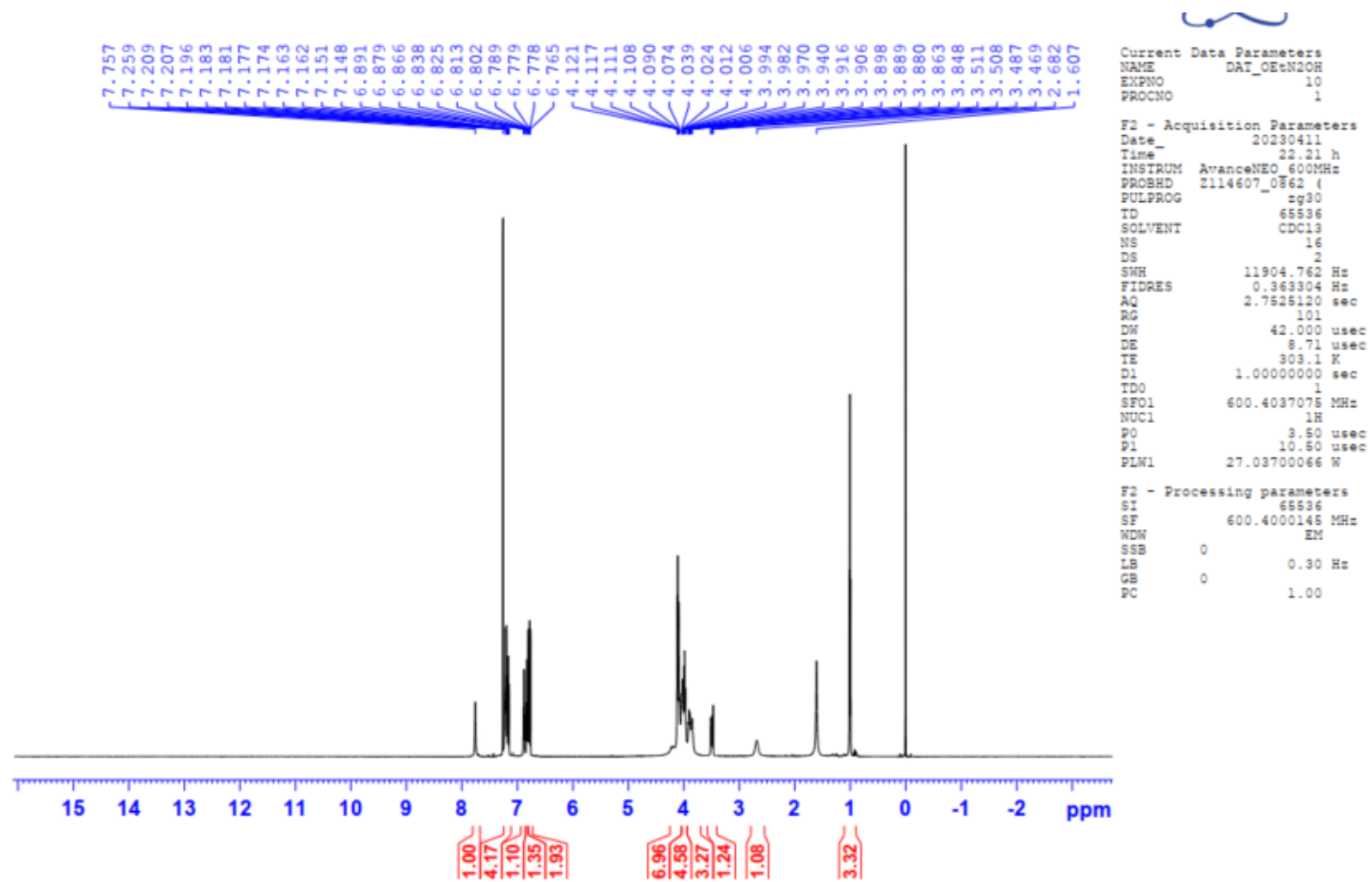
OEIN2HCl#731-843 RT: 3.18-3.53 AV: 29 NL: 3.01E9
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



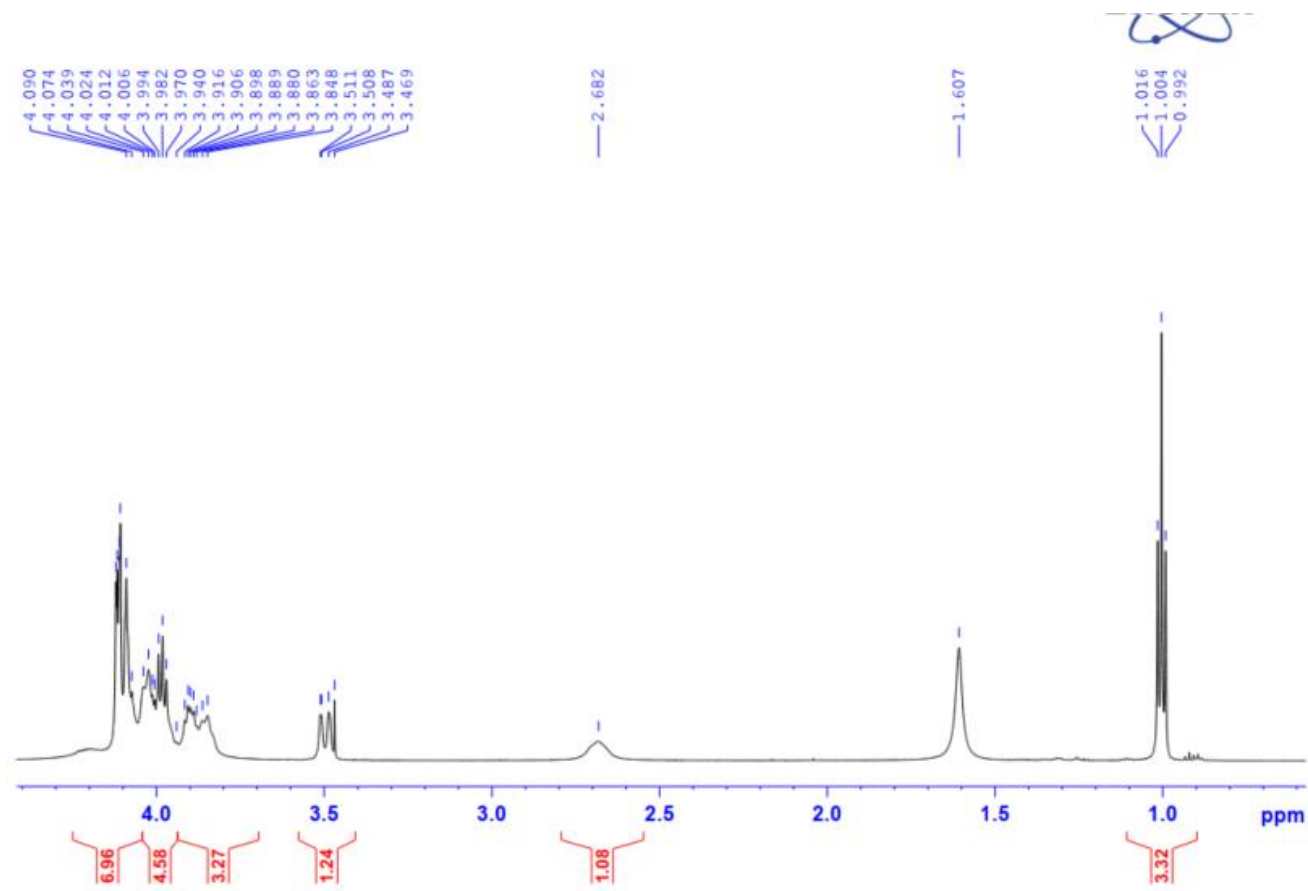
Phổ HRMS hợp chất (12)



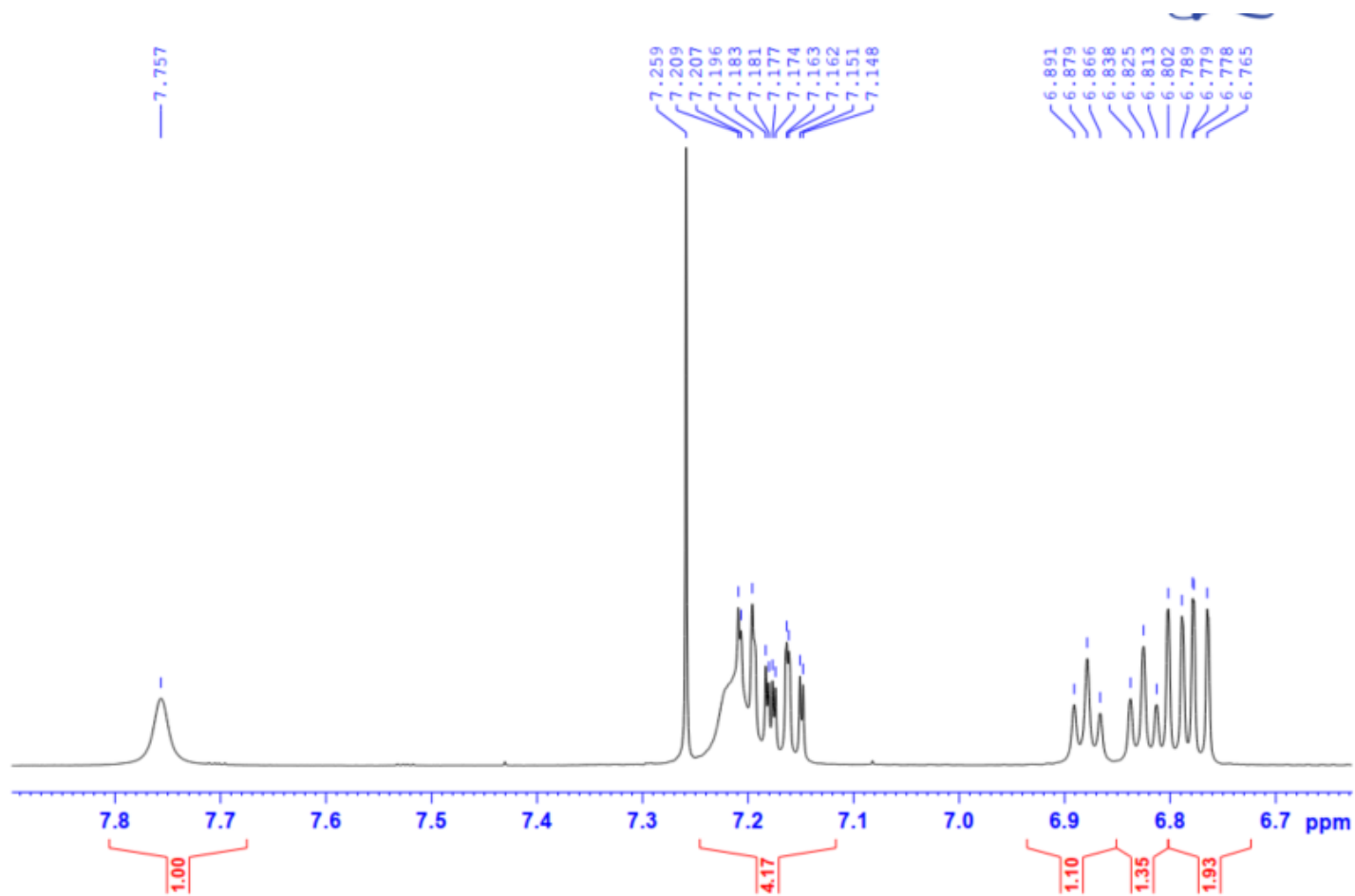
Phổ IR hợp chất (13)



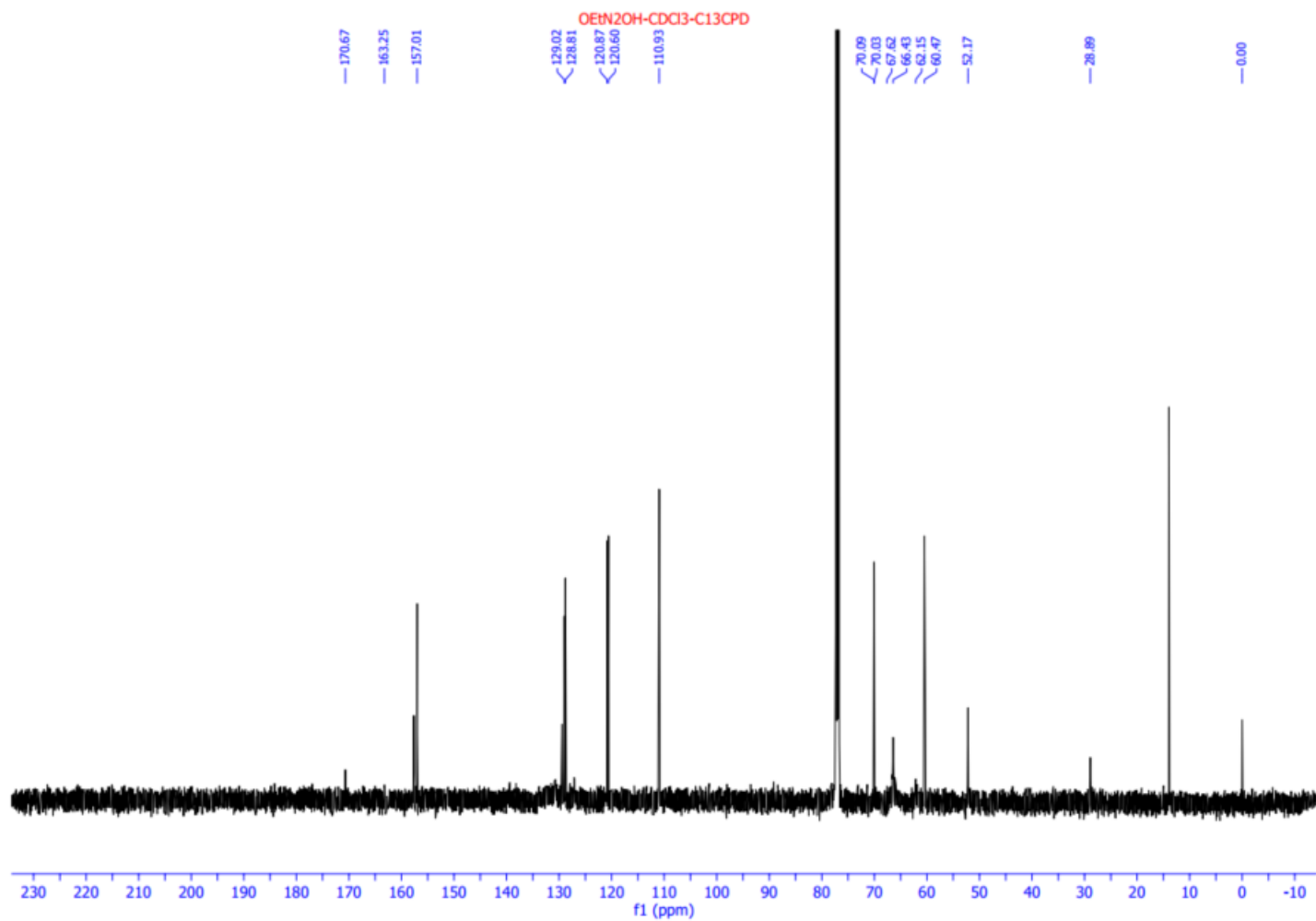
Phổ ^1H -NMR hợp chất (13)



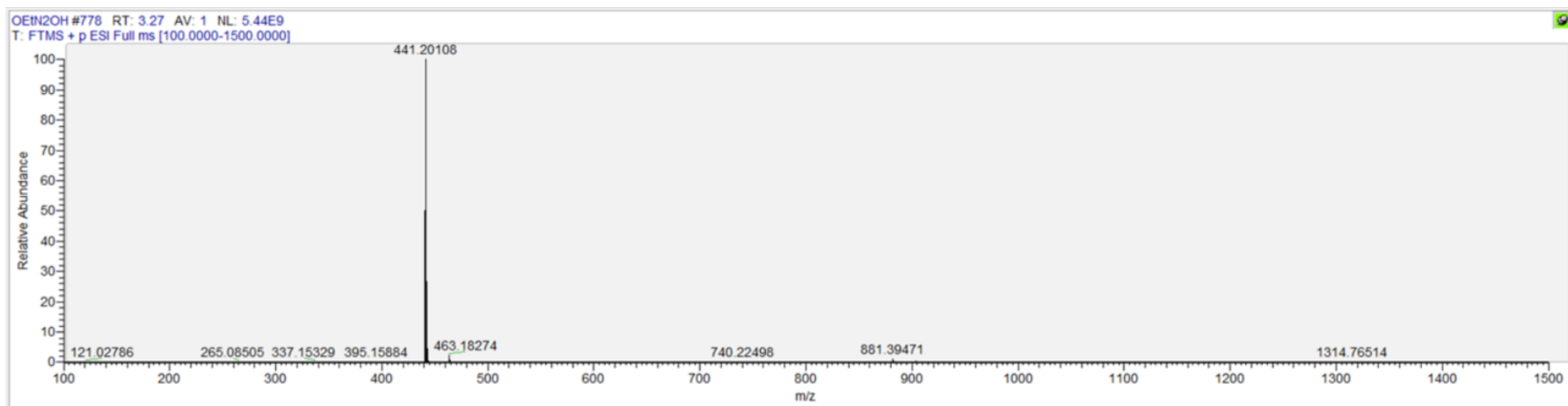
Phổ ^1H -NMR hợp chất (13)



Phổ ^1H -NMR hợp chất (13)



Phổ ^{13}C -NMR hợp chất (13)



Phổ HRMS hợp chất (13)