Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ, Tập 33, Số 4 (2017) 106-112

Nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất Pyridinocrownophane

Nguyễn Thị Thanh Phượng[1,*], Trương Hồng Hiếu[2],
Trần Thạch Văn[1], Trần Thị Thanh Vân[1], Polyakova E. I.[3], Đào Thị Nhung[1],
Soldatenkov A.T.[3], Tô Hải Tùng[1], Lê Tuấn Anh[1]

[1]*Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN,*
19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

[2]*Trường Đại học Công nghiệp Thực phẩm TP. Hồ Chí Minh,*
140 Lê Trọng Tấn, Tân Phú, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

[3]*Khoa Hóa học, Trường Đại học Hữu nghị Mátxcova, 6, Miklukho-Maklaya, Mátxcova, Liên bang Nga*

Nhận ngày 04 tháng 6 năm 2017
Chỉnh sửa ngày 10 tháng 10 năm 2017; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 10 năm 2017

Tóm tắt: Các dẫn xuất pyridinocrownophane có chứa đồng thời dị vòng 2,6-diaryl-*γ*-arylpyridine và vòng aza-14-crown-4 ether thể hiện hoạt tính gây độc tế bào cao đối với một số dòng tế bào ung thư như Hep-G2, MCF7, FL, RD, Lu. Nghiên cứu này tiếp tục phát triển phương pháp tổng hợp các hệ dị vòng mới *γ*-(fur-2-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**2**), *γ*-(naphthalen-1-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**3**), *γ*-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) và γ-(2-pyridino)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**5**) trên cơ sở các chất ban đầu 1,5-*bis*-(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane (**1a**) và 1,8-*bis*-(2-acetylphenoxy)-3,6-dioxaoctane (**1b**). Cấu trúc của các dẫn xuất này được xác định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại ^{1}H NMR, HPLC-MS.

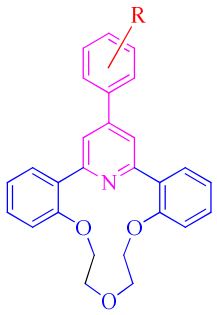
Từ khóa: Pyridinocrownophane, 17-crown-5-ether, 14-crown-4-ether, nhiễu xạ đơn tinh thể X-ray.

1. Mở đầu

Trong các nghiên cứu trước [1-5], chúng tôi đã công bố phương pháp tổng hợp các hệ dị vòng *γ*-arylpyridinoaza-14-crown-4-ether (**A**) (hình 1) bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân từ các dẫn xuất aldehyde, ketone và amoni acetat. Kết quả thử nghiệm hoạt tính gây độc tế báo đã xác định được bốn (04) hợp chất thể hiện hoạt tính gây độc tế bào tốt trên các dòng tế bào ung thư như: *Hepatocellular carcinoma* (HepG2); *Rhabdosarcoma* (RD), *Human Uterine* (FL); *Human Breast adenocarcinoma* (MCF7); *Human Prostate Cancer* (PC3) [1, 2].

Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục phát triển phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophane, trong đó có dị vòng *γ*-heteroarylpyridine và aza-17-crown-5 ether. Cấu trúc của các sản phẩm tạo thành được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại ^{1}H NMR, HPLC-MS, trong đó hợp chất *γ*-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) còn được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể.

*Tác giả liên hệ. ĐT.: 84-913222632.
Email: huschemical.lab@gmail.com
https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4479



(A)

R=2 OH
RD (IC_{50} 1.89 µg/ml)

R=3 NO_2
MCF7 (IC_{50} 4.78 µg/ml)

R=4 Cl
HepG2 (IC_{50} 2.79 µg/ml)
MCF7 (IC_{50} 4.56 µg/ml)
RD (IC_{50} 1.46 µg/ml)
FL (IC_{50} 1.51 µg/ml)

R=3 Br
HepG2 (IC_{50} 4.367 µg/ml)
MCF7 (IC_{50} 1.977 µg/ml)
PC3 (IC_{50} 4.063 µg/ml)
RD (IC_{50} 4.113 µg/ml)

Hình 1. Dị vòng γ-arylpyridinoaza-14-crown-4-ether và hoạt tính gây độc tế bào.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và thiết bị

Phổ hồng ngoại đo trên máy Spectrum GXPerkin Elmer của Mỹ trong khoảng 400 – 4.000 cm^{-1} bằng ép viên KBr và phổ khối lượng ghi trên máy LC/MS LTQ Orbitrap XL của hãng Thermo Scientific tại Phòng thí nghiệm Hoá Vật liệu, Khoa Hoá học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN. Phổ cộng hưởng từ ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, ghi trên máy Bruker 500Mv, 500 MHz tại Phòng thí nghiệm Hóa dược, Khoa Hoá học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN. Thiết bị vi sóng sử dụng là lò Qpro-M. Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của các chất được đo tại phòng thí nghiệm Hóa vô cơ, Khoa Hóa học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN và tại Viện Hóa học các hợp chất cơ kim, Viện Hàn lâm Khoa học Liên bang Nga.

Hoạt tính sinh học của các chất được tiến hành thử nghiệm và đọc kết quả tại Phòng Sinh học thực nghiệm-Viện Hóa học Hợp chất thiên nhiên-Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Kết quả đọc trên máy ELISA ở bước sóng 495-515 nm.

2.2. Tổng hợp các dẫn xuất pyridinocrownophane (2-5)

*Tổng hợp γ-(fur-2-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**2**)*

Hỗn hợp gồm 1,5 mmol (0,5 g) diketone (**1a**), 1,5 mmol (0,13ml) furfural và 26 mmol (3,0 g) amoni acetat trong 10 ml acid acetic băng được đun sôi hồi lưu 6 tiếng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (theo sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 (30%) đến pH = 9, sau đó được chiết với (4x30 ml) dung môi clorofom. Làm khô dịch chiết bằng $MgSO_4$ và cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm được phân lập bằng phương pháp sắc ký cột (hệ dung môi rửa giải n-hexan:ethyl acetat = 2:1, v/v) và kết tinh lại trong ethanol thu được 0,36 g (hiệu suất 60%) tinh thể màu trắng (**2**), R_f= 0,68 (trong 100% ethyl acetat). T^0_{nc}= 147 - 149^{0}C.

*Tổng hợp γ-(naphthalen-1-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**3**)*

Dung dịch gồm hỗn hợp 1,5 mmol (0,5 g) diketone (**1a**), 1,5 mmol (0,23 g) 1-naphthadehyde và 26m mol (3,0 g) amoni acetat trong 10 ml acid acetic băng được đun sôi hồi lưu 12 tiếng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 (30%) đến pH = 9, sau đó được chiết với (4x30 ml) dung môi ethyl acetat. Làm khô dịch chiết bằng $MgSO_4$ và cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm được phân lập bằng phương pháp sắc ký cột (dung môi rửa giải băng n-hexan:ethyl acetat = 1:1, v/v), kết tinh lại trong ethanol thu được 0,28 g (hiệu suất 40%) tinh thể màu trắng (**3**), R_f= 0,57 (trong 100% ethylacetate). T^0_{nc}= 166 - 167^{0}C.

Tổng hợp γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (4)

Hỗn hợp gồm 1,3 mmol (0,5g) diketone (**1b**), 1,3 mmol (0,12ml) thiophene-2-

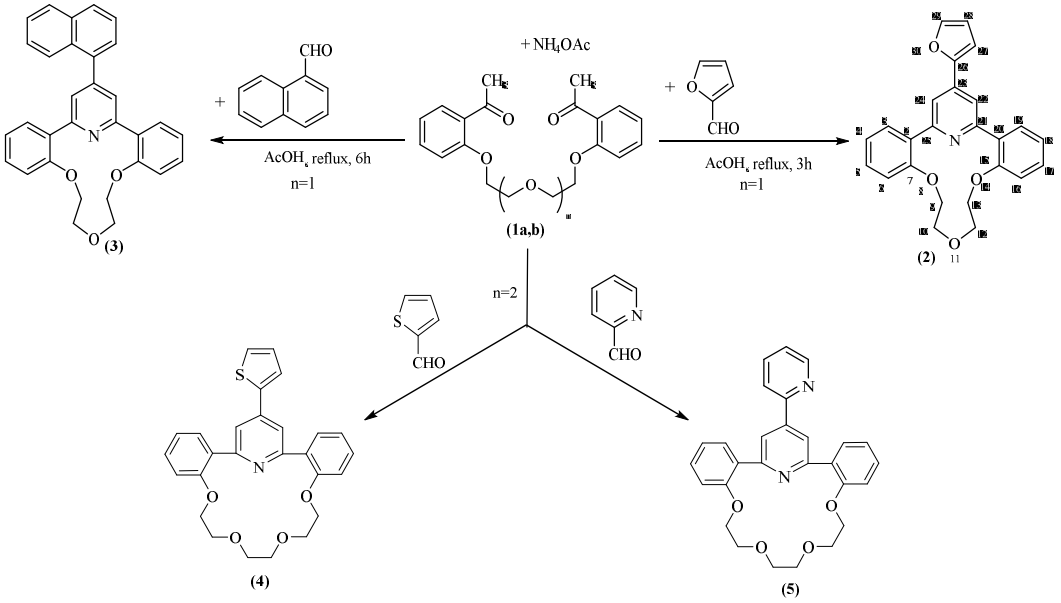
carbaldehyde và 26mmol (3,0 g) amoni acetat trong 3.5ml acid acetic băng được chiếu xạ vi sóng trong 20 phút, công suất 300W, nhiệt độ 100°C. Sau khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 (30%) đến pH = 9. Hỗn hợp phản ứng được chiết với (4x30 ml) dung môi ethylacetate, làm khô bằng Na_2SO_4 và được cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm (**4**) được phân lập và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung môi rửa giải ethylacetate) thu được 0,271 g chất rắn màu trắng (đơn tinh thể) (hiệu suất 45,3%), R_f = 0,31. T^0_{nc}= 198- 199°C [6].

*Tổng hợp γ-(2-pyridino)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**5**)*

Dung dịch gồm hỗn hợp 1,3 mmol (0,5 g) (**1b**), 1,3 mmol (0,13 mml) picolinaldehyde và 26 mmol (3,0 g) amoni acetat trong 10 ml acid acetic băng được đun sôi hồi lưu trong 17 tiếng (tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng - TLC). Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch NH_3 đến pH = 8, sau đó được chiết bằng dung môi etlyl acetat (4x30ml). Dịch chiết sau khi thu gom, làm khô bằng Mg_2SO_4 và được cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm (**5**) được phân lập bằng phương pháp tách sắc kí cột (hê dung môi rửa giải là n-hexan:ethyl acetat = 1:1, v/v) thu được 0,25g (hiệu suất 42%) tinh thể dạng bột màu vàng nhạt., R_f = 0,70 (trong 100% EtOAc). T^0_{nc}=128-130°C

3. Kết quả và thảo luận

Xuất phát từ các dẫn xuất podand (**1a,b**), được đun hồi lưu trong dung môi acid acetic, đã tổng hợp được các dẫn xuất mới γ-(fur-2-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**2**), γ-(naphthalen-1-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**3**), γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) và γ-(2-pyridino)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**5**) với hiệu suất từ 23 – 60%. Kết quả khảo sát điều kiện phản ứng tạo thành γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) cho thấy, phản ứng ngưng tụ đa tác nhân này xảy ra trong điều kiện tốt nhất khi sử dụng chiếu xạ vi sóng (300W, 100°C) [6].



Sơ đồ 1. Tổng hợp các dẫn xuất 2,6-diaryl-(γ-arylpyridino)crownophane.

Cấu tạo của các hợp chất (**2, 3, 4, 5**) được chứng minh bằng phương pháp IR, NMR, HRMS, đặc biệt cấu tạo phân tử của hợp chất *γ*-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (*single X-ray diffraction*). Đơn tinh thể (**4**) được tạo thành trong dung môi ethanol. Các dữ liệu phổ ^{1}H-NMR đặc trưng của các chất pyridinocrownophane được nêu chi tiết tại bảng 1.

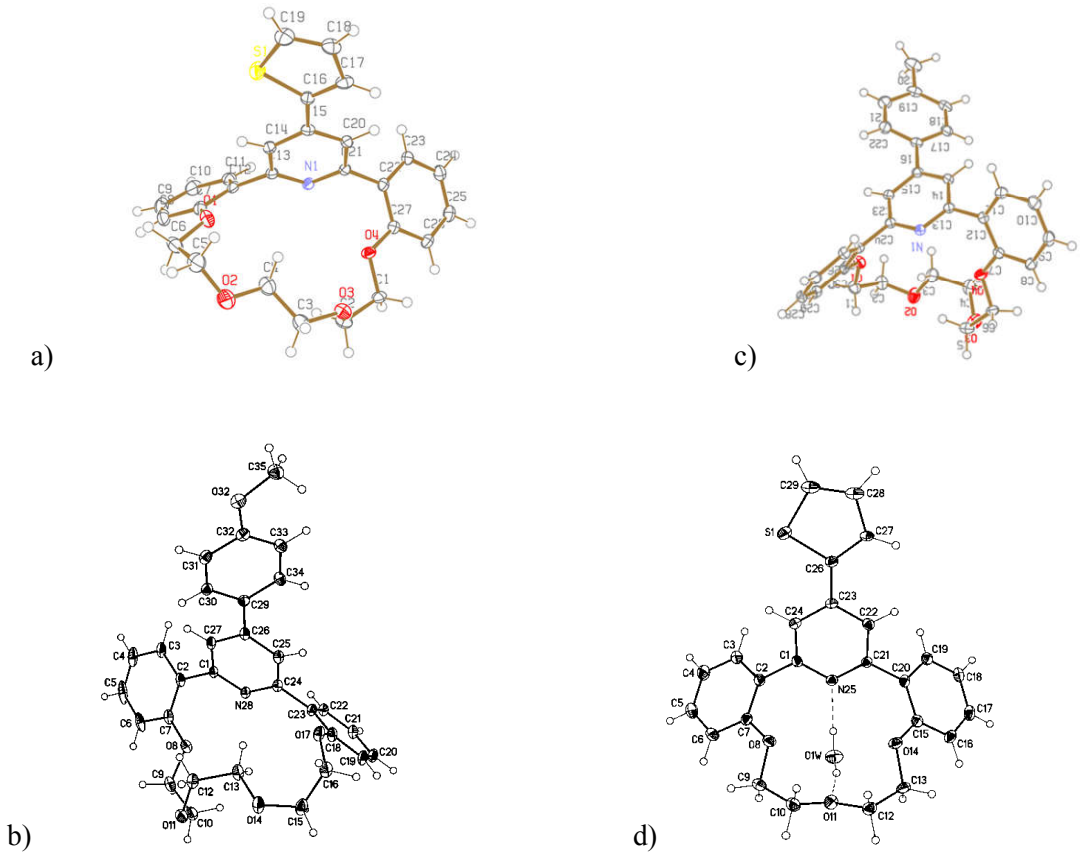
Bảng 1. Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR của các hợp chất (**2, 3, 4**)

Chất	Dữ liệu đặc trưng (ppm)			
	$H_{dibenzo}$	$H_{pyridine}$	$H_{heteroaryl}$ ($H_{naphthalene}$)	H_{ether}
2	7,33-7,36 (4H, m); 7,00 (2H, t, *J* = 7,5Hz); 6,94 (2H, d, *J* = 8,5Hz)	7,56 (2H,s)	7,54 (1H, br.s); 6,54 (1H, m); 6,92 (1H, d, *J* = 3Hz)	3,83 (4H, m); 4,13 (4H, m)
3	6,95 (2H, d, *J* = 8Hz); 7,02 (2H, t, *J* = 7,5Hz); 7,33 – 7,39 (4H, m)	7,66 (2H, s)	8,21 (1H, br.s); 7,51-7,53 (2H, m); 7,94 (1H, d, *J* = 8,5Hz); 7,84 -7,91 (3H, m)	3,83-3,85 (4H, m); 4,14 – 4,16 (4H, m)
4	7,62-7,64 (2H, d.d, *J* = 7,5Hz, 1,5Hz); 7,34 - 7,37 (2H, t.d., *J* = 8Hz, 1,5Hz); 6.98 (2H, d, *J* = 8Hz); 7.11 (2H, t, *J* = 7,5Hz)	7,73 (2H, s)	7,53 (1H, d, *J* = 3,5Hz); 7,40 (1H, d, *J* = 5,5Hz); 7,15 (1H, t, *J* = 5Hz)	3,22 (4H, s); 3,63 (4H, m); 4,12 (4H, m)

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân các sản phẩm pyridinocrownophane (**2,3**) cho tín hiệu proton đặc trưng của nhóm ete (-O-CH_2-CH_2-) trong khoảng 3,8 và 4,1 ppm. Đối với dẫn xuất (**4**) khi mở rộng vòng crown ether thu được 3 tín hiệu cộng hưởng lần lượt tại 3,22; 3,63; 4,12 ppm tương ứng với các nhóm polyether -O-CH_2-CH_2. Các tín hiệu proton của nhân benzene ($H_{dibenzo}$) trong dẫn xuất (**2, 3**) cộng hưởng tại ba vùng tương ứng với 8H lần lượt là 6,95; 7,00 và 7,33 ppm. Trong khi đó, do ảnh hưởng của việc mở rộng vòng crown ether, trên phổ ^{1}H-NMR của *γ*-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**), các tín hiệu này cộng hưởng $H_{dibenzo}$ tại bốn vùng, mỗi vùng tương ứng với 2H, đó là 7,62; 7,34; 7,11 và 6.98 ppm. Các phương pháp sắc ký lỏng kết nối khối phổ phân giải cao (LC-HRMS) và hồng ngoại đã góp phần khẳng định công thức phân tử và cấu tạo của nhóm sản phẩm mới này. Công thức của sản phẩm (**5**) được khẳng định bằng phổ khối lượng ESI-MS với pic ion giả phân tử (*m/z*) $[M+H]^+$ là 632,21. Ngoài ra, cấu trúc phân tử của nhóm [*γ*-(aryl)pyridino]aza-(14)17-crown-5(4)-ether cũng đã được xác định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (hình 2).

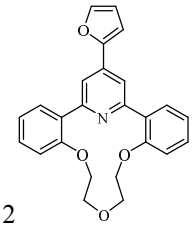
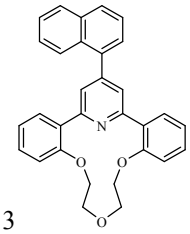
Cấu tạo phân tử của các hợp chất này có đặc điểm chung là có cấu tạo hình bát (*bowl conformation*) với một nhóm dị vòng γ-aryl thế trên vòng pyridin với nguyên tử nitơ lai hóa sp2 và một vòng crown ether bao gồm 3 hoặc 4 nguyên tử oxy. Vòng γ-aryl và vòng pyridine tương đối đồng phẳng, mặt phẳng trung bình tạo bởi hai vòng γ-aryl và vòng pyridine nằm gần như vuông góc với mặt trung bình của vòng crown ether. Hệ đơn tinh thể 17-crown-5-ether có dạng đơn tà (*monoclinic*) với bán kính vòng 17-crown-5-ether trung bình 2,65 - 2,95Å. Trong khi đó, hệ đơn tinh thể 14-crown-4-ether có dạng tam tà (*triclinic*) [3, 4, 6, 7].

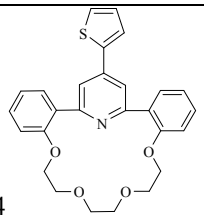
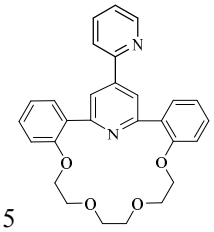
Khảo sát hoạt tính sinh học bằng phần mềm *PASS online* [8] cho thấy các hợp chất (**2-5**) có khả năng thể hiện (**Pa**) một số hoạt tính sinh học hữu như ức chế các enzyme khử hóa nitrat (76,3 – 83 %), ức chế enzyme CYP2A6 (70,1 %), có khả năng thể hiện hoạt tính ức chế hoạt động hệ bổ thể yếu tố D (77 %), chống rối loạn thần kinh (75,2 %), … (bảng 2).



Hình 2. Cấu tạo phân tử của [γ-(aryl)pyridino]aza-(14)17-crown-5(4)-ether theo dữ liệu phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể: a) γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown 5ether [6];
b) γ-(4-methylphenyl)pyridinoaza-17-crown-5 ether [4];
c) γ-(4-methoxylphenyl)pyridinoaza-17-crown-5 ether [7]; d) γ-(α-thienyl)pyridinoaza-14-crown-4 ethers [3].

Bảng 2. Dự báo hoạt tính sinh học của các hợp chất (**2-5**) từ phần mềm PASS online

Hợp chất	Hoạt tính sinh học	(Pa/Pi)
 2	Ức chế enzyme CYP2A6 (*CYP2A6 inhibitor*)	0,701/0,003
 3	Ức chế enzyme khử hóa nitrat (*Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor*) Chống rối loạn thần kinh (*Antineurotic*) Ức chế enzyme chuyển vị nhóm alkyl EC 2.5.1.35 (*Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor*)	0,763/0,008 0,752/0,027 0,708/0,061

 4	Ức chế hoạt động bổ thể yếu tố D (*Complement factor D inhibitor*) Chất đối kháng thụ thể anaphylatoxin (*Anaphylatoxin receptor antagonist*)	0,770/0,009 0,719/0,021
 5	Ức chế enzyme khử hóa nitrat (*Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor*) Ức chế enzyme GPI-PLD (*Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor*)	0,830/0,004 0,791/0,015

Dẫn xuất (**4**) tinh khiết được lựa chọn khảo sát thử nghiệm *in vitro* hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư: Hep-G2: Ung thư gan người; Lu-1: Ung thư phổi; RD: Ung thư cơ vân tim – dạng ung thư mô liên kết; FL: Ung thư tử cung. Tuy nhiên, dẫn xuất (**4**) đã không thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư nói trên tại nồng độ 10 (μg/ml) (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào của dẫn xuất (**4**)

Ký hiệu mẫu	Nồng độ đầu (μg/ml)	Giá trị CS (%) Dòng tế bào			
		Hep-G2	LU-1	RD	FL
DMSO	-	100	100	100	100
Chứng (+)	5	1,34±0,8	3,66±0,9	0,68±0,3	3,87±1,1
(4)	10	67,61±1,4	64,44±1,5	83,27±1,2	59,3±2,3

4. Kết luận

Đã tổng hợp thành công các hệ dị vòng mới γ-(fur-2-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**2**), γ-(naphthalen-1-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**3**), γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) và γ-(2-pyridino)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**5**) với hiệu suất từ 40-60%. Đã xác định trong điều kiện chiếu xạ vi sóng (300W, 100^0C) với dung môi acid acetic, phản ứng ngưng tụ đa tác nhân - tổng hợp dẫn xuất (**4**) xảy ra hoàn toàn sau 20 phút, hiệu suất đạt 45%. Cấu tạo của các dẫn xuất pyridinocrownophane được xác định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại, trong đó cấu tạo phân tử của một số dẫn xuất γ-(aryl)pyridinoaza-17-crown-5 ether được xác định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể (X ray).

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2015.27. Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn PGS.TS Nguyễn Hùng Huy, trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN và GS. TSKH. V.N. Khrustalev, trường Đại học Hữu nghị các dân tộc Nga, đã giúp đỡ tính toán cấu trúc phân tử của các hợp chất bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể X-ray.

Tài liệu tham khảo

[1] T.A. Le, H H. Truong, T.P.T. Nguyen, T.N. Dao, H.T. To, H. T. Pham and A.T. Soldatenkov. Synthesis and biological activity of (γ - arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4 ethers. Mendeleev Commun., 25, (2015), 224.

[2] Le T.A., Trương H.H., Nguyen T.T.P., Tran T.T.V., Dao T.N., Soldatenkov A.T., Vietnam Journal of Chemistry, 53 (4e1), (2015), 141.

[3] T.A Le, H.H. Truong, P.T.T. Nguyen, H.T. Pham, V.E. Kotsuba, A.T. Soldatenkov, V.N. Khrustalev. Synthesis and Molecular Structure of Dibenzo [4-(α-Thienyl and α-Pyrrolyl)pyrido]aza-14-crown-4 Ethers. Macroheterocycles. 7 (4), (2014), 386.

[4] T. Thanh Van Tran, Le Tuan Anh, Hung Huy Nguyen, Hong Hieu Truong và Anatoly T. Soldatenkov. Crystal structure of 26-(4-methylphenyl)-8,11,14,17-tetraoxa-28-azatetracyclo[22.3.1.$0^{2,7}$.$0^{18,23}$]hexacosa-2,4,6,18(23),19,21,24(1),25,27-nonaene. Acta Cryst. Research communications. E 72, (2016), 663.

[5] Anh Tuan Le, Anatoly T. Soldatenkov. Strategies and methods for the synthesis of pyridinocrownophanes (microreview). Chem. Heterocycl. Compd., 52 (3), (2016), 152.

[6] Nguyễn T.T. Phượng, Đào T. Nhung, Trương H. Hiếu, Trần T. T. Vân, Lê T. Anh. Ứng dụng phản ứng tổng hợp đa tác nhân kết hợp chiếu xạ vi sóng trong điều chế hợp chất (γ-thienylpyridino)dibenzoaza-17-crao-5-ete. Kỷ yếu Hội nghị khoa học "Khoa học & Công nghệ Hóa học cho phát triển bền vững 2017". Khoa Hóa học, trường ĐHKHTN, ĐHQGHN.

[7] Le Tuan Anh, Nguyen T. Thanh Phuong, Truong Hong Hieu, Anatoly T. Soldatenkov, Bui T. Van, Tran T. Thanh Van, Dao T. Nhung, Leonid G. Voskressensky, and Victor N. Khrustalev. Synthesis and cytotoxicity of dibenzo[(γ-aryl)pyridino]aza-17-crown-5 ethers. Macroheterocycles, 2017.

[8] http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php.

Synthesis of Pyridinocrownophane Derivatives

Nguyen Thi Thanh Phuong,Truong Hong Hieu[2],
Tran Thach Van[1], Tran Thi Thanh Van[1], Polyakova E. I.[3], Dao Thi Nhung[1],
Soldatenkov A.T.[3], To Hai Tung[1], Le Tuan Anh[1]

[1]*Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam*
[2]*Ho Chi Minh City University of Food Industry, 140 Le Trong Tan, Tan Phu, Ho Chi Minh City, Vietnam*
[3]*Department of Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia, 117198 Moscow, Russia*

Abstract: The pyridinocrownophane derivatives containing 2,6-diaryl-γ-arylpyridine subunit and the aza-14-crown-4 ether ring have been exhibit high cytotoxicity on several tumor cell lines such as Hep- G2, MCF7, FL, RD, Lu. This study continues to develop method of synthesis of new γ-(fur-2-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether (**2**), γ-(naphthalen-1-yl)pyridinoaza-14-crown-4-ether **(3**), γ-(thien-2-yl)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**4**) and γ-(2-pyridino)pyridinoaza-17-crown-5-ether (**5**) based on the 1,5-bis- (2-acetylphenoxy) -3- -oxapentane (**1a**) and 1,8-bis- (2-acetylphenoxy) -36-dioxaoctane (**1b**). The structure of these derivatives has determined by ^{1}H NMR, HPLC-MS.

Keywords: Pyridinocrownophane, 17-crown-5-ether, 14-crown-4-ether, single-crystal X-ray diffraction.