



Original Article

Synthesis and Transformation of Novel Dibenzothipodand Derivatives

Pham Thi Thanh Tam^{1,2,*}, Nguyen Manh Linh^{1,2}, Do Thao Thuyen²,
Nguyen Tien Dat², Tran Thach Van², Le Thi Huyen², Tran Thi Thanh Van²,
Le Tuan Anh²

¹Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, 284 Luong Ngoc Quyen, Thai Nguyen, Vietnam

²VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Hanoi, Viet Nam

Received 22 August 2020

Revised 08 October 2020; Accepted 13 October 2020

Abstract: This study develops a new method of synthesizing podands containing thioether fragments 1.10-*bis*(2-formylphenyl)-1.10-dithia-4.7-dioxadecane and 1.10-*bis*(2-acetophenyl)-1.10-dithia-4.7-dioxadecane. The synthesized podands' transformations were studied in acidic condition to obtain products of the croton condensation reaction having arylenone fragment. All the synthesized compounds' bioactivities were predicted by *PASS online* programme in which podand (9) was evaluated for its antibiotic activity. The structure of the new podand was determined by IR, ¹H NMR, MS spectrums.

Keywords: Dibenzothiopodand, the croton condensation reaction, antibiotic activity, *PASS online* programme.

* Corresponding author.

Email address: huschemical.lab@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5118>

Nghiên cứu tổng hợp và chuyển hóa một số dẫn xuất Dibenzothiopodand

Phạm Thị Thanh Tâm^{1,2,*}, Nguyễn Mạnh Linh^{1,2}, Đỗ Thảo Thuy²,
Nguyễn Tiến Đạt², Trần Thạch Văn², Lê Thị Huyền², Trần Thị Thanh Vân²,
Lê Tuấn Anh²

¹Trường Đại học Y-Dược, Đại học Thái Nguyên, 284 Lương Ngọc Quyến, Thái Nguyên, Việt Nam

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, 334 Nguyễn Trãi, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 22 tháng 8 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 08 tháng 10 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 13 tháng 10 năm 2020

Tóm tắt: Các dẫn xuất podand là tiền chất quan trọng trong tổng hợp các hợp chất azacrown ether và đồng thời có khả năng thể hiện một số hoạt tính sinh học hữu ích như kháng khuẩn và kháng vi trùng lao. Nghiên cứu này tiếp tục phát triển phương pháp tổng hợp các hợp chất podand mới có chứa đồng thời các dị tố lưu huỳnh và tiến hành nghiên cứu chuyển hóa hóa học của các thiopodand trong môi trường axit khi có mặt các tác nhân chứa nhóm carbonyl (phản ứng ngưng tụ Croton). Tiến hành đánh giá hoạt tính sinh học tiềm năng của bốn hợp chất podand mới bằng phần mềm PASS online và khảo sát *in vitro* hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định hợp chất podand **9**. Công thức của các dẫn xuất podand này được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại IR, ¹H NMR, LC-MS.

Từ khóa: dibenzothiopodand, phản ứng ngưng tụ croton, hoạt tính kháng khuẩn, chương trình PASS.

1. Mở đầu

Cùng với sự phát triển của hóa học các hợp chất crown ether, hợp chất podand (dẫn xuất mạch thẳng, vòng mở của crown ether) đã được tập trung nghiên cứu và phát triển, bởi khả năng tạo phức tốt các ion kim loại và tham gia trong các phản ứng dị thể với vai trò xúc tác chuyển pha [1-4]. Trong những năm gần đây, các hợp chất podand còn đóng vai trò là tiền chất quan trọng trong tổng hợp các hệ dị vòng azacrown ether mới thông qua các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân như: phản ứng Petrenko-Krischenko [5-10] và phản ứng Hantzsch [11-13]. Bên cạnh đó, các hợp chất podand có chứa dị tố lưu huỳnh (dẫn xuất semicarbazide hoặc thiosemicarbazide) đã

được nghiên cứu tổng hợp thành công và bước đầu thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và kháng vi trùng lao (*in vitro test*) [1,14-16].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành tổng hợp các dẫn xuất thiopodand và nghiên cứu chuyển hóa các hợp chất này trong điều kiện phản ứng ngưng tụ Croton. Cấu trúc của sản phẩm tạo thành được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại IR, ¹H NMR và MS. Bốn hợp chất thiopodand (**4**, **5**, **7**, **9**) được đánh giá tiềm năng thể hiện hoạt tính sinh học thông qua phần mềm PASS online và hợp chất số **4** được lựa chọn khảo sát *in vitro* hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: huschemical.lab@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5118>

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 Đại học Khoa học Tự nhiên (ĐH KHTN), Đại học Quốc gia Hà Nội (ĐHQGHN). Phổ cộng hưởng từ $^1\text{H-NMR}$, ghi trên máy Bruker, 500 MHz tại Phòng thí nghiệm Hóa dược, Khoa Hoá học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN.

Hoạt tính sinh học 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 podand (4,5)

Tổng hợp 1,10-bis(2-formylphenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**4**)

Hỗn hợp gồm 0,5 gr (2,7 mmol) chất (**1**), 1,41 gr K_2CO_3 , 5 ml dung dịch dimethyl sulfoxit (DMSO) và 0,76 gr (5,4 mmol) chất (**2**) được thêm vào bình cầu, duy trì nhiệt độ ở 115 - 120°C trong 8 giờ. Phản ứng kết thúc (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng và được chiết bằng dichlometan (3×30 ml), sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột thu được 0,54 gr (hiệu suất 52%) sản phẩm (**4**) dưới dạng tinh thể màu trắng, giá trị $R_f = 0,4$ (ethyl acetat/n-hexan = 1/3). $T_{nc} = 60 - 61^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2893, 2862, 2756, 1678 (C=O), 1587, 1554 (C=C_{thom}), 1195 (C-O-C_{ether}), 1111. Phổ khối lượng MS, m/z: 390 [M]⁺, 413 [M+Na]⁺. Công thức phân tử: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$.

Tổng hợp 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**5**)

Hỗn hợp gồm 0,5 gr (2,7 mmol) chất (**1**), 1,41 gr K_2CO_3 , 5,0 ml dung dịch dimethyl sulfoxit (DMSO) và 0,83 gr (5,4 mmol) chất (**3**) được thêm vào bình cầu, duy trì nhiệt độ ở 90-100°C trong 15 giờ. Phản ứng kết thúc (kiểm tra

bằng sắc ký lớp mỏng), hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng, làm lạnh hỗn hợp bằng nước đá. Sau đó lọc chất rắn thu được trên phễu lọc Buchner, rửa nhiều lần bằng nước. Sản phẩm (**5**) được kết tinh lại trong ethanol. Giá trị $R_f = 0,5$ (hệ dung môi ethyl acetat/n-hexan = 1/2), hiệu suất đạt 60%, $T_{nc} = 71 - 72^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2916, 2850, 2794, 2112, 1973, 1930, 1799, 1654 [C(Me)=O], 1583, 1554 (C=C_{thom}), 1423, 1355, 1244, (C-O-C_{ether}), 1109. Phổ khối lượng MS, m/z, positive: 441 [M+Na]⁺ và negative: 418 [M]⁻. Công thức phân tử: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$.

2.3. Chuyển hóa hóa học trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton các thiopodand (4,5)

Tổng hợp podand 1,10-bis-{[(2E,2'E)-1-phenyl-1-oxo-propenyl-3]phenyl}-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**7**)

Hỗn hợp gồm 0,15gr (0,38 mmol) chất (**4**), 0,09gr (0,76 mmol) chất (**6**) và 7,0 ml acid acetic được đun hồi lưu trong 8 giờ (tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng TLC). Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng (30°C) và được trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 . Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichlometan (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất thấp thu được sản phẩm dạng keo màu vàng. Hiệu suất H% = 38%, giá trị $R_f = 0,45$ (ethyl acetat/n-hexan = 3/1). $T_{nc} = 60 - 61^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3057, 2916, 2850, 1967, 1911, 1732, 1658 (C=O), 1600, 1577, 1550 (C=C_{thom}), 1460, 1332, 1309, 1265, 1211 (C-O-C_{ether}), 1095. Phổ khối lượng MS, m/z: 633 [M+K]⁺, 617 [M+Na]⁺. Công thức phân tử: $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}_2$.

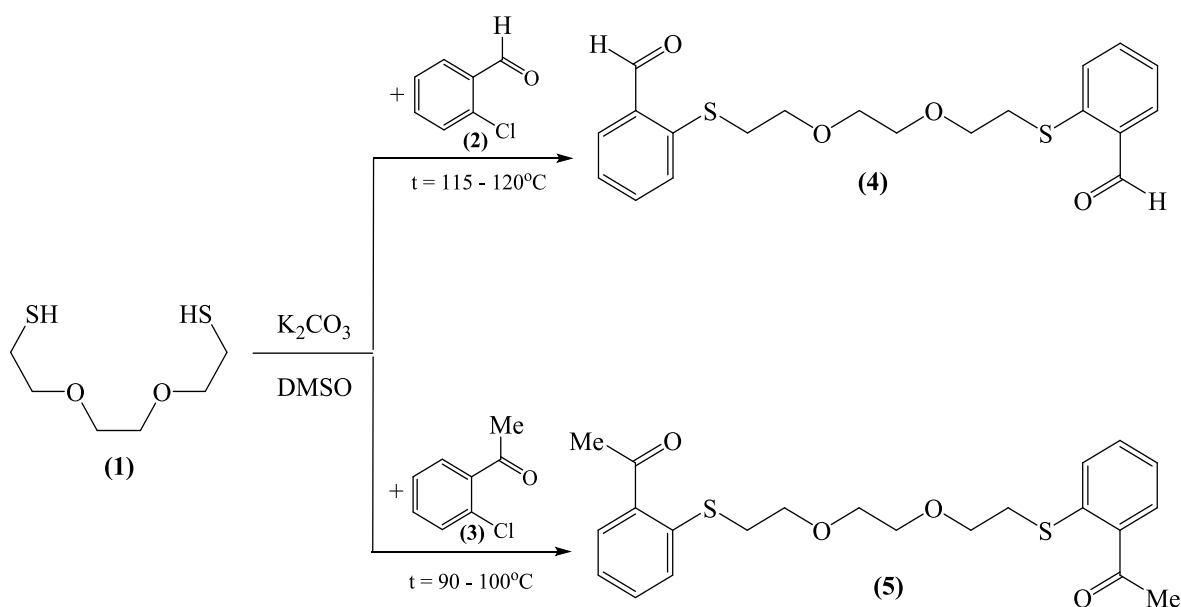
Tổng hợp podand 1,10-bis-{[(2E,2'E)-3-(4-methoxyphenyl)-1-oxo-propenyl-1]phenyl}-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**9**)

Hỗn hợp gồm 0,23gr (0,55 mmol) chất (**5**), 0,149 gr (1,1 mmol) chất (**8**) và 5,0 ml acid acetic được đun hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (kiểm tra bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng (30°C) và được trung hòa bằng dung dịch

K_2CO_3 . Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichlormethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất thấp. Sản phẩm (**9**) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại trong ethanol, thu được 0,16 gr chất rắn màu vàng. Hiệu suất H% = 45%, giá trị $R_f = 0,44$ (ethyl acetat/n-hexan = 2/1), $T_{nc} = 88 - 89^\circ C$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3053, 2920, 2858, 2719, 1882, 1647 (C=O), 1587, 1570 (C=C_{thom}), 1510, 1456, 1421, 1288, 1251, 1203 (C-O-C_{ether}), 1174, 1122. Phổ khối lượng MS, m/z: 693 $[M+K]^+$, 677 $[M+Na]^+$. Công thức phân tử: $C_{38}H_{38}O_6S_2$

3. Kết quả và thảo luận

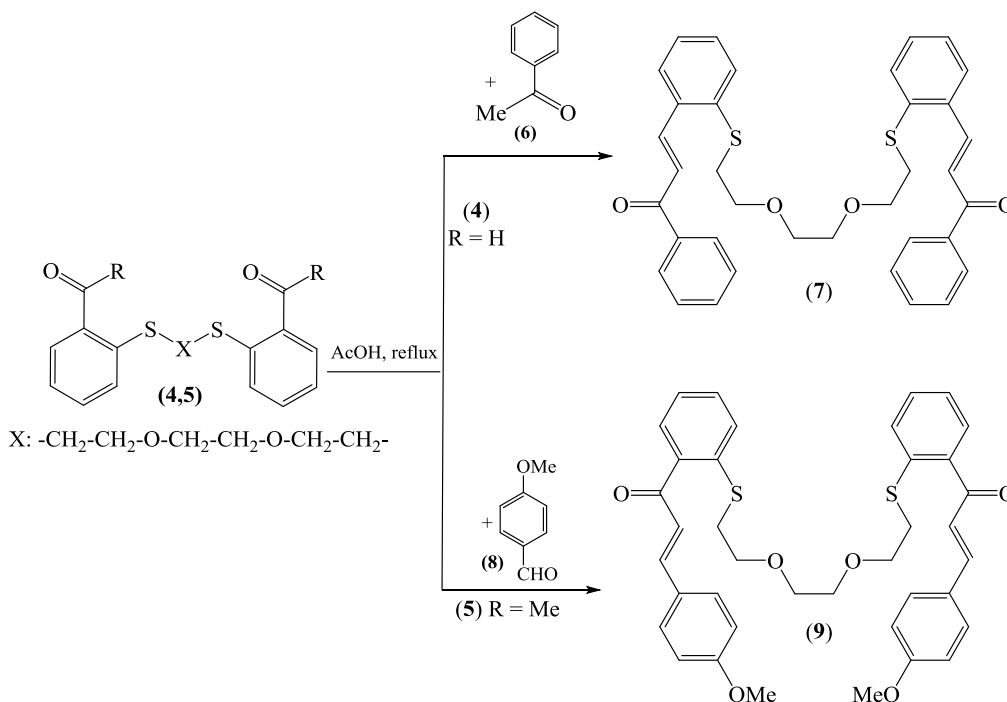
Xuất phát từ hợp chất 1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**1**), bằng phản ứng thế nucleophin (S_NAr) vào nhân thơm có chứa nhóm clo (Cl) đã thu được một số dẫn xuất podand mới với hiệu suất từ 52-60% (Sơ đồ 1). Dung môi phân cực DMSO và môi trường kiềm (K_2CO_3) có tác dụng tăng hiệu suất và tốc độ phản ứng thế S_NAr . Dẫn xuất thiopodand mới có chứa đồng thời dị tố lưu huỳnh và 2 nhóm chức carbonyl, có khả năng thể hiện các chuyển hóa hóa học đa dạng, ví dụ như có thể tham gia phản ứng Petrenko-Krischenko^[5-10] và phản ứng Hantzsch^[11-13] cho sản phẩm là các hợp chất thiocrownophane mới



Sơ đồ 1. Tổng hợp dẫn xuất thiopodand - 1,10-bis(2-formylphenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**4**) và 1,10-bis(2-acetophenyl)-1,10-dithia-4,7-dioxadecane (**5**).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát phản ứng ngưng tụ các thiopodand (**4**, **5**) theo cơ chế phản ứng ngưng tụ croton với các tác nhân tương ứng (**6**, **8**). Các sản phẩm tổng hợp được (**7**, **9**) chứa đồng thời các dị tố lưu huỳnh, oxy và nhóm chức carbonyl, có khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại, là ứng cử viên

tiềm năng cho các nghiên cứu tổng hợp phức chất đa càng. Hợp chất thiopodandaldehyde (**4**) được tiến hành ngưng tụ với acetophenone (**6**) trong dung môi acid acetic băng và thu được sản phẩm (**7**) với hiệu suất 38%. Trong điều kiện tương tự khi đun hồi lưu thiopodandketon (**5**) với dẫn xuất benzaldehyde (**8**) thu được sản phẩm trùng ngưng (**9**).



Sơ đồ 2. Tổng hợp các dẫn xuất podanddienone (7, 9) bằng phản ứng ngưng tụ Croton giữa các podand (4, 5) với các dẫn xuất acetophenone (6) và methoxybenzaldehyde (8) trong môi trường axit AcOH hoặc NaOH.

Cấu tạo của các sản phẩm được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại. Trên phổ ^1H NMR của hợp chất (9) dễ dàng nhận thấy các tín hiệu cộng hưởng của 4 proton nhóm enone ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$) tại các vị trí 7,08 ppm và 7,45

ppm với cường độ tương ứng là 2H và hằng số tương tác $J = 16,0$ Hz tương ứng với đồng phân dạng *trans*. Tương tự, trên ^1H NMR của hợp chất (7) cũng nhận thấy sự tạo thành sản phẩm ngưng tụ với cấu hình *trans* (Bảng 1).

Bảng 1. Dữ liệu phổ ^1H -NMR của các hợp chất (4, 5, 7, 9)

Chất	Dữ liệu đặc trưng (ppm)			
	$\text{H}_{\text{dibenzo}}$	H_{enone}	$\text{H}_{\text{thioether}}$	$\text{H}_{\text{khác}}$
4	7,32 (2H, td, $J = 7,5$ Hz, 1,5 Hz, 2 x -S-C=CH-CH=CH-); 7,48 – 7,53 (4H, m, 4H, brd, 2 x -S-C=CH-CH=CH-); 7,83 (2H, dd, $J = 7,5$ Hz, 1,5 Hz, 2 x Ac-C=CH-CH-) ¹	–	3,16 (4H, t, $J = 6,5$ Hz, 2 x -S-CH ₂ -); 3,60 (4H, s, -O-CH ₂ -CH ₂ -O-); 3,70 (4H, t, $J = 6,5$ Hz, -CH ₂ -O-).	10,42 (2H, s, 2 x CHO)
5	7,18 – 7,22 (2H, m, 2 x -S-C=CH-CH=CH-); 7,43 (4H, brd, 2 x -S-C=CH-CH=CH-); 7,75 (2H, d, $J = 8,0$ Hz, 2 x Ac-C=CH-CH-)	–	3,14 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, 2 x -S-CH ₂ -); 3,64 (4H, s, -O-CH ₂ -CH ₂ -O-); 3,74 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, -CH ₂ -O-).	2,61 (6H, s, 2 x -CO-CH ₃)
7	7,90 – 7,97 (4H, m,); 7,61 (2H, dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz,); 7,52 (2H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,40 – 7,44 (5H, m,); 7,24 – 7,27 (2H, dt, $J = 7,5$ Hz, 1,5 Hz); 7,18 – 7,21 (3H, m,)	8,27 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, 2 x Ar-CH=CH-); 7,37 (2H, d, $J = 15,5$ Hz, 2 x -CH=CH-C=O);	3,00 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, 2 x -S-CH ₂ -); 3,48 (4H, s, -O-CH ₂ -CH ₂ -O-); 3,55 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, -CH ₂ -O-).	

9	6,90 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, 4 x $-\text{CH}^{\text{A}}-$) ² ; 7,24 (2H, td, $J = 7,5$ Hz, 1,0 Hz, 2 x $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$); 7,41 (2H, td, $J = 7,5$ Hz, 1,0 Hz, 2 x $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$); 7,51 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, 4 x $-\text{CH}^{\text{B}}-$) ³ ; 7,48 – 7,55 (4H, m, 2 x $-\text{C}(\text{O})-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}$ và 2 x $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$);	7,08 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, 2 x $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}$); 7,45 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, 2 x Ar- $\text{CH}=\text{CH}$) ⁴ ;	3,09 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, 2 x $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 3,54 (4H, s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$); 3,63 (4H, t, $J = 7,0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{O}-$).	3,84 (6H, s, 2 x CH_3- O- C_6H_4-)
----------	--	--	---	--

¹Ac : ký hiệu nhóm $\text{CH}_3-\text{CO}-$

² $-\text{CH}^{\text{A}}-$: proton tại vị trí ortho đối với nhóm thế MeO- trên nhân benzene.

³ $-\text{CH}^{\text{B}}-$: proton tại vị trí meta đối với nhóm thế MeO- trên nhân benzene.

⁴ Ar : là ký hiệu nhóm p-MeO- C_6H_4- (chất 9) và là ký hiệu nhóm $-\text{C}_6\text{H}_4-$ (chất 7)

Hợp chất (9) được khảo sát hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên các chủng như vi khuẩn Gr (-): *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145); vi khuẩn Gr (+): *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (ATCC 25923); nấm sợi: *Aspergillus niger* (ATCC 6275); *Fusarium oxysporum* (ATCC 7601) và nấm men: *Candida albicans* (ATCC 10231); *Saccharomyces cerevisiae* (VTCC-Y-62). Thử nghiệm được thực hiện theo phương pháp hiện đại của Vander Bergher

và Vlietlinck^[17,18] và McKane & Kandel^[19]. Kết quả đánh giá cho thấy, hợp chất (9) chỉ thể hiện khả năng kháng 1 chủng vi sinh vật thử nghiệm *Aspergillus niger* (ATCC 6275) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 100 $\mu\text{g/ml}$. Ngoài ra, tiến hành khảo sát đánh giá hoạt tính sinh học các hợp chất (4, 5, 7, 9) bằng phần mềm PASS online^[20] cho thấy các hợp chất thu được có khả năng thể hiện nhiều hoạt tính sinh học hữu ích với xác suất (Pa) lớn hơn 70% (bảng 2).

Bảng 2. Dự báo hoạt tính sinh học của các sản phẩm (4, 5, 7, 9) theo chương trình PASS online

Hợp chất	Hoạt tính sinh học	Xác suất thể hiện hoạt tính - Pa (%)
4	Ức chế enzyme glycosylphosphatidylinositol phospholipase D	80,9
	Kích thích caspase 3	77,7
	Ức chế venombin AB	76,4
	Chất đồng vận nicotinic $\alpha 4-\beta 4$ receptor	74,7
	Ức chế enzyme monodehydroascorbate reductase (NADH)	73,8
	Ức chế enzyme sspartyl aminopeptidase	73,1
5	Chất đối kháng thyroid hormone alpha antagonist	95,7
	Bảo vệ niêm mạc	81,4
	Ức chế venombin AB	79,4
	Ức chế enzyme feruloyl esterase	77,4
	Ức chế enzyme glycosylphosphatidylinositol phospholipase D	75,9
Chất đồng vận nicotinic $\alpha 4-\beta 4$ receptor agonist	72,6	
7	Kích thích caspase 3	88,0
	Bảo vệ niêm mạc	85,9
	Ức chế enzyme feruloyl esterase	84,8
9	Kích thích caspase 3	96,1
	Ức chế enzyme feruloyl esterase	84,3
	Chất đối kháng thyroid hormone alpha	82,8
	Bảo vệ niêm mạc	80,3
	Ức chế enzyme aspulvinone dimethylallyltransferase	73,8

4. Kết luận

Đã tổng hợp thành công dẫn xuất dithiopodand (**4**, **5**) từ hợp chất 1,10-dithia-4,7-dioxadecane với hiệu suất từ 52- 60%. Trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton, từ các hợp chất (**4**, **5**) tổng hợp thành công các dẫn xuất thiopodand (**7**, **9**) có chứa nhóm chức arylenon có khả năng tạo phức đa càng tốt với các ion kim loại. Khảo sát bằng phần mềm *PASS online* cho thấy các sản phẩm (**4**, **5**, **7**, **9**) có khả năng thể hiện một số hoạt tính sinh học hữu ích như: ức chế enzyme feruloyl esterase (77.4-84.8%); bảo vệ niêm mạc (80,3-85,9%); kích thích caspase 3 (77.7-96.1%). Kết quả đánh giá *invitro* hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định cho thấy hợp chất (**9**) có hoạt tính kháng nấm *Aspergillus niger* (ATCC 6275) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 100 µg/ml.

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 104.01-2017.312. Học viên cao học/nghiên cứu sinh được hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (mã số VINIF.2019.ThS.73).

Tài liệu tham khảo

- [1] V.A.Popova, I.V. Podgornaya, I. Ya. Postovskii, N.N. Frolova, "Synthesis and tuberculostatic activity of certain new derivatives of macrocyclic polyethers", *Pharmaceutical Chemistry Journal* 10(6) (1976) 66-68.
- [2] V.A.Popova, I.V. Podgornaya, V.G. Lundina, L.I. Kurnikova, A.I. Tarasov, "Acyl derivatives of N,N'-Diaminodibenzo-18-crown-6 ether, their complexing and catalytic properties", *Russian Chemical Bulletin* 11(1987) 2544-2547.
- [3] V.A. Popova, Tsivadze, A. Yu., Podgornaya, I.V., Pyatova, E. N., Kopytin, A.V., Eganova, L. V. "Synthesis and properties of podands with 4-antipyryliminomethine groups", *Russian Chemical Bulletin* 9 (1990) 2099-2102.
- [4] I.G. Pervova, A.V. Zaidman, I.N. Lipunov, P.A. Slepukhin. "X-Ray diffraction study of 1,5-Bis (2-formylphenoxy) pentane". *Crystallography Reports* 55(2) (2010) 237-239.
- [5] A.N. Levov, V.M. Strokina, Le Tuan Anh, A.I. Komarova, A.T. Soldatenkov, V.N. Khrustalev. *Mendeleev Commun.* 16(1) (2006) 35.
- [6] A.T. Le, V.T.T. Tran, H.H. Truong, L.M. Nguyen, D.M. Luong, T.T. Do, D.T. Nguyen, N.T. Dao, D.T. Le, A.T. Soldatenkov, V.N. Khrustalev, *Mendeleev Commun.* 29 (2019) 375-377.
- [7] T.N. Dao, H.H. Truong, V.B. Luu, A.T. Soldatenkov, N.M. Kolyadina, A.N. Kulakova, V.N. Khrustalev, A.T. Wodajo, H.Q. Nguyen, T.T.V. Tran, T.A. Le, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 55(7) (2019) 654-659.
- [8] A.N. Levov, V.M. Strokina, A.I. Komarova, Le Tuan Anh, A.T. Soldatenkov. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 42 (1) (2006) 125.
- [9] H.H. Truong, T.A. Le, A.T. Soldatenkov, N.I. Golovtsov, S. A. Soldatenkov. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 47 (10)(2012) 1317- 1318.
- [10] H.H. Truong, A.T. Le, A. T. Soldatenkov, V.V. Kurilkin, V.N. Khrustalev. *Acta Cryst.*, 2012, E68, 2848-2849.
- [11] T.A. Le, H.H. Truong, T.T.P. Nguyen, T.N. Dao, H.T. To, T.H. Pham, A.T. Soldatenkov. *Mendeleev Commun.* 25 (2015) 224 – 225.
- [12] H.H. Truong, A. T. Soldatenkov, A.T. Le, H. T. To, S. A. Soldatova. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 47 (10) (2012) 1315-1316.
- [13] T.T. V. Tran, A.T. Le, H.H. Nguyen, H.H. Truong, A.T. Soldatenkov. *Acta Cryst.* E72 (2016) 663-666.
- [14] O.W. Fedorova, G.L. Rusinov, G.G. Mordovskoi, M.N. Zueva, M.A. Kravchenko, I.G. Ovtshinnikova, O.N. Chupakhin, "Synthesis and tuberculostatic activity of podands with fluoroquinolone fragments", *Pharmaceutical Chemistry Journal* 31(7)(1997) 21-23.
- [15] O.W. Fedorova, G.G. Mordovskoi, G.L. Rusinov, I.G. Ovtshinnikova, M.N. Zueva, M.A. Kravchenko, O.N. Chupakhin, "Synthesis and in vitro tuberculostatic activity of podands containing semicarbazide or thiosemicarbazide fragments", *Pharmaceutical Chemistry Journal* 32(2) (1998) 11-12.

- [16] T.A. Le, T.N. Dao, A.T. Le, T.T.V. Tran, H.H. Truong, V.T. Nguyen, T.T.P. Nguyen, A.T. Soldatenkov, V.E. Kotsuba, T.T.A. Dang, "Novel Podands Containing N-Arylthiosemicarbazide Moiety". *Макрогетероциклы/Macroheterocycles* 2017 10(2) 243-246.
- [17] A.J. Vlietinck, "Screening methods for detection and evaluation of biological activities of plant preparation, Bioassay Methods in Natural Product reseach and Drug development". Kluwer academic publishers, USA, 1998.
- [18] D.A. Vanden Bergher, 17. A.J.Vlietinck, "Screening methods for Antibacterial and Ativiral Agent from Higher Plants, Methods in Plant biochemistry". Academic Press., USA, V. 6, 1991.
- [19] L. Mckane, J. Kandel, *Microbiology*, McGraw-Hill, INC., 1996.
- [20] D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, D.S. Druzhilovskii, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov. *Chem. Heterocyc. Compd* 50 (3) (2014) 444–457.