



Original Article

Synthesis and Structural Characterization of some 3-oxapentane Podand Derivatives

Nguyen Manh Linh^{1,2}, Pham Thi Thanh Tam^{1,2}, Do Thao Thuyen²,
Nguyen Tien Dat², Tran Thi Thanh Van², Nguyen Thi Thanh Huyen²,
Dao Thi Nhung², Le The Duan², Le Tuan Anh^{2,*}

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

²VNU University of Science, 334 Nguyen Trai, Thanh Xuan, Hanoi, Vietnam

Received 09 December 2021

Revised 21 April 2022; Accepted 14 December 2022

Abstract: In this study, a series of eight 3-oxapentane podand derivatives was successfully prepared using the croton condensation reaction of 1,5-*bis*(aryl)-1,5-dithia-3-dioxadecane and 1,5-*bis*(aryl)-1,3,5-trioxadecane with bezaldehyde or acetophenone derivatives in acidic condition. These synthesized derivatives have the structure of acyclic crown rings inserted by polyether or polythioether chain and vinyl ketone chain conjugated with an aryl group. Therefore, they are important sources for “host-guest” chemistry. They can wrap around central alkali metal cations as well as organic cations and anions or even molecules to make interesting ion pair receptors. Moreover, the structure of new podands was also determined by spectral analyses including IR, ¹H NMR, MS spectrocopies.

Keywords: 3-oxapentane podand, 1,5-dithia-3-oxapentane, 1,3,5-trioxapentane, the croton condensation reaction, acyclic crown.

* Corresponding author.

E-mail address: huschemical.lab@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5435>

Nghiên cứu tổng hợp và đặc trưng cấu trúc một số dẫn xuất 3-oxapentane podand

Nguyễn Mạnh Linh^{1,2}, Phạm Thị Thanh Tâm^{1,2}, Đỗ Thảo Thuy²,
Nguyễn Tiến Đạt², Trần Thị Thanh Vân², Nguyễn Thị Thanh Huyền²,
Đào Thị Nhung², Lê Thế Duân², 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, ĐHQGHN, 334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 09 tháng 12 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 4 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 12 năm 2022

Tóm tắt: Trong nghiên cứu này, tám dẫn xuất 3-oxapentane podand chứa nhóm chức liên hợp vinylaryl và mạch polyete/polythioete đã được thiết kế và tổng hợp thành công trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton, trong môi trường axit. Sản phẩm tổng hợp có cấu trúc crown ete mạch hở, có khả năng tạo phức tốt với các ion kim loại (kim loại kiềm, kim loại chuyển tiếp,...), các cation và anion hữu cơ, các phân tử để tạo thành các phức chất có sự chọn lọc cao về hóa học, vật lý và sinh học. Vì vậy đây là những hợp chất quan trọng trong hoá học “Host-guest”. Cấu trúc của các sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại gồm phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ¹H NMR và phổ khối lượng MS.

Từ khóa: 3-oxapentane podand, 1,5-dithia-3-oxapentane, 1,3,5-trioxapentane, phản ứng ngưng tụ croton, crown ete.

1. Mở đầu

Khái niệm “podand” được đề ra bởi Vogtle và Weber vào năm 1979, là một phần trong hệ thống danh pháp về phối tử siêu phân tử (supramolecular hosts) cho các cation kim loại [1-2]. Các podand là một họ các phối tử đa trung tâm, bao gồm các đa chức mạch hở. Podand sinh học được tìm thấy trong tự nhiên có thể kể đến như monsin và lasalocid, có khả năng tạo phức chọn lọc với kim loại và vận chuyển chúng xuyên qua màng tế bào hiệu quả. Hợp chất podand tổng hợp có ưu điểm hơn các podand trong tự nhiên về tính đa dạng trong cấu trúc phân tử và khả năng ứng dụng. Podand đóng vai trò quan trọng trong lĩnh vực hoá học “Host-Guest”, được đề xuất bởi Cram vào năm 1974 [3]. Podand với chuỗi mạch hở

chứa các dị tố như O, N, S; với khoảng trống phân tử nhất định hoặc hệ thống liên kết π có mật độ electron đủ lớn để hình thành tương tác với phân tử khách (guest). Phân tử khách thường là các ion kim loại kiềm, kim loại chuyển tiếp, hoặc các phân tử. Các liên kết hình thành giữa podand (host) và phân tử khách (guest) có thể là liên kết ion, cộng hóa trị hoặc tương tác Van-de-Van. Vì vậy, hoá học các hợp chất podand nói chung đã thu hút được sự quan tâm nghiên cứu của các nhà khoa học [1-8]. Việc phát triển các cơ chất podand mới, phát triển các ứng dụng hữu ích có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao. Gần đây, podand được tập trung nghiên cứu trong vai trò là tác nhân quan trọng tổng hợp các hợp chất azacrown ether trên cơ sở các các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân như: phản ứng Petrenko-Krischenko [9-14] và phản ứng Hantzsch [15-17]. Ngoài ra các hợp chất podand có chứa các dị tố nitơ, lưu huỳnh đã được tổng hợp thành công và bước đầu thể hiện một số hoạt

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: huschemical.lab@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5435>

tính sinh học hữu ích như: hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và kháng vi trùng lao (in vitro test) [6, 18-20]. Trong nghiên cứu này, trên cơ sở phản ứng ngưng tụ aldol và chuyển hóa croton giữa dẫn xuất dicarbonyl và hợp chất aldehyde/ketone thơm, đã tổng hợp thành công 8 dẫn xuất podand chứa mạch polyether/polythioether và mạch hở liên hợp của vinylketone. Các hợp chất tổng hợp được với hiệu suất dao động từ 50-75%, có độ tinh khiết cao là tiền chất quan trọng cho việc nghiên cứu chuyển hoá tạo phức với các ion kim loại ứng dụng trong chế tạo các sensor hoặc xử lý môi trường,...

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và thiết bị

Phổ hồng ngoại (IR) đo trên máy Spectrum GXPerkin Elmer của Mỹ trong khoảng 400 - 4.000 cm^{-1} bằng ép viên KBr. Phổ khối lượng ghi trên máy LC/MS LTQ Orbitrap XL của hãng Thermo Scientific tại Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, 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 Đại học Khoa học Tự nhiên, 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.

2.2. Tổng hợp các dẫn xuất podand (3a-d)

Quy trình chung

Hỗn hợp gồm 0,64 mmol chất dialdehyde (**1a-b**), 1,28 mmol dẫn xuất acetophenone (**2**) và 7 ml acetic acid 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 và được trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 5%. Dung dịch sau khi trung hòa được chiết bằng dichloromethane (3×30 ml) và làm khô bằng Na_2SO_4 khan, dung môi được cho

bay hơi dưới áp suất thấp thu được tinh thể màu vàng. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột và kết tinh lại.

1,7-bis-{[(2E,2'E)-1-phenyl-1-oxo-propenyl-3]phenyl}-1,4,7-trioxahéptane (3a)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H = 75%, giá trị $R_f = 0,51$ (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). $T_{nc}^0 = 118 - 119$ °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2920, 2858, 1647 (C=O), 1595, 1564 (C=C_{thom}), 1489, 1448, 1328, 1273, 1246 (C-O-C_{ether}), 1120, 1053. Phổ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J, Hz): 8,10 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 15.5Hz]; 8,02 (d, 4H, J = 8,0Hz); 7,73 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 15,5Hz]; 7,60 (dd, 2H, J = 8,0 và 2,0 Hz); 7,55 (m, 2H); 7,46 (m, 4H); 7,32 (td, 2H, J = 7,0 và 1,5 Hz); 6,99 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 6,90 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 4,22 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 5,5 Hz); 4,02 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 5,5 Hz). Phổ khối lượng MS, m/z: 519 [M+H]⁺ tương ứng với công thức phân tử: $[\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_5 + \text{H}]^+$.

1,7-bis-{[(2E,2'E)-1-(2-chlorophenyl)-1-oxo-propenyl-3]phenyl}-1,4,7-trioxahéptane (3b)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H = 62%, giá trị $R_f = 0,36$ (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). $T_{nc}^0 = 112-113$ °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3064, 2926, 2870, 1643 (C=O), 1593 (C=C_{thom}), 1487, 1448, 1300, 1244, 1205 (C-O-C_{ether}), 1126, 1016. Phổ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J, Hz): 7,73 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16.5Hz]; 7,49 (dd, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,37 (dd, 2H, J = 7,0 và 2,0 Hz); 7,33 (dd, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,18 - 7,30 (m, 10H); 6,91 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 6,82 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 4,03 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 5,0 Hz); 3,75 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 5,0 Hz). Phổ khối lượng MS, m/z: 587 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_5 + \text{H}]^+$ (100%); 589 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClO}_5 + \text{H}]^+$ (60%); 591 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{37}\text{Cl}_2\text{O}_5 + \text{H}]^+$ (20%).

1,7-bis-{[(2E,2'E)-1-phenyl-1-oxo-propenyl-3]phenyl}-1,7-dithia-4-oxahéptane (3c)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H = 56%, giá trị $R_f = 0,53$ (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). $T_{nc} = 60 - 61$ °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν ,

cm⁻¹): 3057, 2954, 2924, 2858, 1658 (C=O), 1597 (C=C_{thom}), 1460, 1309, 1265, 1211 (C-O-C_{ether}), 1105, 1012. Phổ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm, (J, Hz): 8,33 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 15,5Hz]; 8,00 (d, 4H, J = 7,0Hz); 7,67 (dd, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,54 – 7,57 (m, 2H); 7,46 – 7,50 (m, 6H); 7,40 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 15,5Hz]; 7,32 (td, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,25 (t, 2H, J = 8,0 Hz); 3,56 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 6,5 Hz); 3,03 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 6,5 Hz). Phổ khối lượng MS, m/z: 551 [M+H]⁺ tương ứng công thức phân tử: [C₃₄H₃₀O₃S₂ + H]⁺.

1,7-bis-[[{(2E,2'E)-1-(2-chlorophenyl)-1-oxo-propenyl-3]phenyl]-1,7-dithia-4-oxaheptane (3d)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H = 58%, giá trị R_f = 0,55 (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). T_{nc} = 58-59 °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3057, 2922, 2858, 1656 (C=O), 1593 (C=C_{thom}), 1460, 1431, 1319, 1296, 1267, 1209 (C-O-C_{ether}), 1101, 1014. Phổ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm, (J, Hz): 8,06 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16,0Hz]; 7,66 (dd, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,43 – 7,48 (m, 6H); 7,40 (td, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,26 – 7,36 (m, 6H); 7,03 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16,0Hz]; 3,49 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 6,5 Hz); 2,95 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 6,5 Hz). Phổ khối lượng MS, m/z: 619 [C₃₄H₂₈³⁵Cl₂O₃S₂ + H]⁺ (100%), 621 [C₃₄H₂₈³⁵Cl³⁷ClO₃S₂ + H]⁺ (68%), 623 [C₃₄H₂₈³⁷Cl₂O₃S₂ + H]⁺ (23%).

2.3 Tổng hợp các dẫn xuất podand (4a-d)

Quy trình chung

Hỗn hợp gồm 0,64 mmol dẫn xuất methylketone (1c), 1,1 mmol dẫn xuất benzaldehyde (2c-d) và 7 ml acetic acid được đun hồi lưu trong 8 giờ. 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.

1,7-bis-[[{(2E,2'E)-3-(4-methylphenyl)-1-oxo-propenyl-1]phenyl]-1,4,7-trioxheptane (4a)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H = 62%, giá trị R_f = 0,49 (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). T_{nc} = 76-77 °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2954, 2924, 2872, 1722 (C=O), 1654, 1598 (C=C_{thom}), 1483, 1446, 1327, 1286, 1240 (C-O-C_{ether}), 1114, 1022. Phổ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm, (J, Hz): 7,70 (dd, 1H, J = 6,0 và 3,0 Hz); 7,64 (dd, 2H, J = 7,5 và 2,0 Hz); 7,57 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16,0Hz]; 7,53 (dd, 1H, J = 6,0 và 3,0 Hz); 7,44 (d, 4H, J = 8,0 Hz); 7,41 (td, 2H, J = 8,0 và 1,5 Hz); 7,38 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16,0Hz]; 7,10 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 7,04 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 6,83 (d, 2H, J = 8,0 Hz); 4,02 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 4,5 Hz); 3,76 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 4,5 Hz); 2,30 (s, 6H, 2xCH₃). Phổ khối lượng MS, m/z: 557 [M+H]⁺ tương ứng với công thức phân tử: [C₃₆H₃₄O₅ + H]⁺.

1,7-bis-[[{(2E,2'E)-3-(2-chlorophenyl)-1-oxo-propenyl-1]phenyl]-1,4,7-trioxheptane (4b)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H% = 65%, giá trị R_f = 0,35 (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). T_{nc} = 78-79 °C. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3066, 2924, 2870, 1653 (C=O), 1598 (C=C_{thom}), 1444, 1352, 1282, 1201 (C-O-C_{ether}), 1114, 1051, 1018. Phổ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ, ppm, (J, Hz): 8,00 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 16,0Hz]; 7,67 (td, 4H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,43 (td, 2H, J = 7,5 và 2,0 Hz); 7,39 [d, 2H, 2x(C=O-CH=CH-Ar), J = 15,5Hz]; 7,35 (dd, 2H, J = 8,0 và 1,5 Hz); 7,20 (td, 2H, J = 7,5 và 2,0 Hz); 7,17 (td, 2H, J = 7,5 và 1,5 Hz); 7,05 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 6,85 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 4,03 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 4,5 Hz); 3,72 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, J = 4,5 Hz). Phổ khối lượng MS, m/z: 587 [C₃₄H₂₈³⁵Cl₂O₅ + H]⁺ (100%); 589 [C₃₄H₂₈³⁵Cl³⁷ClO₅ + H]⁺ (68%); 591 [C₃₄H₂₈³⁷Cl₂O₅ + H]⁺ (22%).

1,7-bis-[[{(2E,2'E)-3-(4-methylphenyl)-1-oxo-propenyl-1]phenyl]-1,7-dithia-4-oxaheptane (4c)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H% = 55%, giá trị $R_f = 0,45$ (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). $T_{nc} = 61-62^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3051, 2953, 2918, 2850, 1641 (C=O), 1591 (C=C_{thom}), 1510, 1458, 1325, 1301, 1201 (C-O-C_{ether}), 1099, 1010. Phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,66 (dd, 2H, $J = 7,5$ và $1,5$ Hz); 7,50 [d, 2H, $2x(\text{C}=\text{O}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar})$, $J = 16,0\text{Hz}$]; 7,44 – 7,48 (m, 6H); 7,40 (td, 2H, $J = 7,5$ và $1,5$ Hz); 7,25 (td, 2H, $J = 7,5$ và $1,0$ Hz); 7,17 – 7,20 (m, 4H); 7,16 [d, 2H, $2x(\text{C}=\text{O}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{Ar})$, $J = 15,5\text{Hz}$]; 3,60 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, $J = 7,0$ Hz); 3,05 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, $J = 7,0$ Hz). Phổ khối lượng MS, m/z : 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20%), 579 $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$ (100%) tương với công thức phân tử: $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{H}]^+$ và $[\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_5 + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+$.

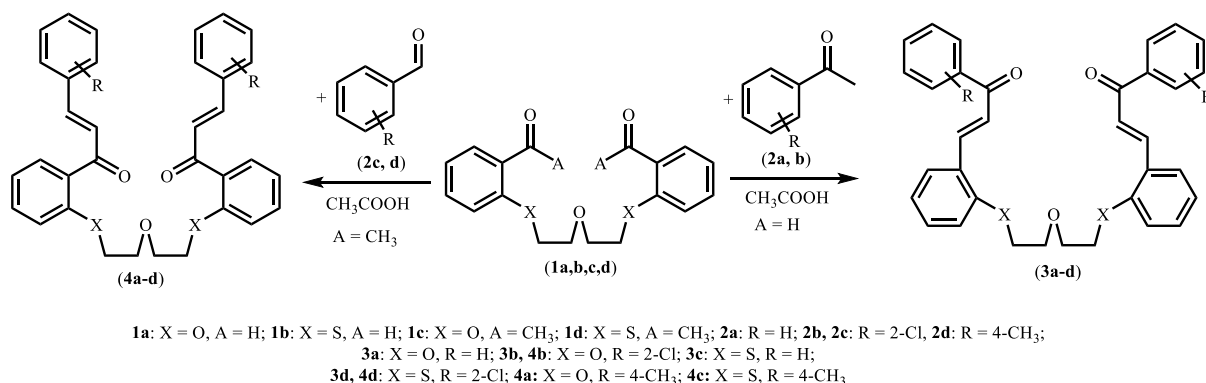
1,7-bis-[[{(2E,2'E)-3-(4-methylphenyl)-1-oxo-propenyl-1]phenyl]-1,7-dithia-4-oxaheptane (4d)

Tinh thể màu vàng. Hiệu suất H% = 50%, giá trị $R_f = 0,27$ (ethyl acetate/n-hexane = 1/3, v/v). $T_{nc} = 62-63^\circ\text{C}$. Phổ hồng ngoại IR (KBr, ν ,

cm^{-1}): 3055, 2956, 2922, 2854, 1728, 1651 (C=O), 1591 (C=C_{thom}), 1460, 1431, 1323, 1271, 1205 (C-O-C_{ether}), 1101, 1041, 1008. Phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ , ppm, (J , Hz): 7,92 [d, 2H, $2x(\text{C}=\text{O}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{Ar})$, $J = 16,0\text{Hz}$]; 7,69 – 7,71 (m, 2H); 7,59 (dd, 2H, $J = 7,5$ và $1,5$ Hz); 7,48 – 7,50 (m, 2H); 7,44 (dd, 2H, $J = 7,0$ và $1,5$ Hz); 7,39 – 7,42 (m, 2H); 7,26 – 7,32 (m, 6H); 7,20 [d, 2H, $2x(\text{C}=\text{O}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{Ar})$, $J = 16,0\text{Hz}$]; 3,49 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, $J = 6,5$ Hz); 2,95 (t, 4H, Ar-O-CH₂-CH₂-O, $J = 6,5$ Hz). Phổ khối lượng MS, m/z : 619 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$ (20%), 621 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl} \text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$ (14%), 623 $[\text{C}_{34}\text{H}_{28}^{37}\text{Cl}_2 \text{O}_3\text{S}_2 + \text{H}]^+$ (5%).

3. Kết quả và thảo luận

Trên cơ sở phản ứng ngưng tụ aldol và chuyển hóa croton, từ các tiền chất podand 1,7-bis-(2-oxo-phenyl)-4-oxaheptane (**1a-d**) và dẫn xuất benzaldehyde/acetophenone đã tổng hợp thành công nhóm các heteropodand (**3,4**) (Sơ đồ 1). Dẫn xuất podand với các nhóm chức vinylketone liên hợp gia tăng khả năng tạo phức với các ion kim loại và hứa hẹn thể hiện một số hoạt tính sinh học hữu ích [19, 21, 22].



Sơ đồ 1. Tổng hợp dẫn xuất podand có chứa nhóm liên hợp arylenone (**3,4**) trên cơ sở phản ứng ngưng tụ croton.

Các hợp chất dicarbonyl (**1a-d**) được tổng hợp trên cơ sở phản Williamson [23]. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp dẫn xuất podand (**3,4**) bao gồm nhiệt độ, dung môi, thời

gian phản ứng và cấu trúc hợp chất dicarbonyl. Các dung môi dùng cho phản ứng là dung môi phân cực như methanol, ethanol, dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide hoặc các acid

hữu cơ như formic acid, acetic acid. Khi phản ứng tiến hành hoàn toàn trong dung môi acetic acid, phản ứng xảy ra tương đối nhanh so với việc sử dụng dung môi hữu cơ kết hợp acid, đặc biệt khi phản ứng được gia nhiệt. Hiệu suất phản ứng không tăng sau 8h phản ứng. Phản ứng của dẫn xuất dialdehyde (**1a-b**) với dẫn xuất acetophenone (**2a-b**) tạo thành các podand (**3a-d**) có hiệu suất cao hơn các podand (**4a-d**) được tạo thành từ phản ứng của dẫn xuất dimethylketone (**1c-d**) và dẫn xuất benzaldehyde (**2c-d**). Ngoài ra các podand chứa mạch polyether (**3a, 3b, 4a, 4b**) cũng được tạo thành với hiệu suất cao hơn các podand chứa mạch polythioether (**3c, 3d, 4c, 4d**) (Bảng 1).

Bảng 1. Hiệu suất tổng hợp các podand

Hợp chất	H (%)	Hợp chất	H (%)
3a	75	4a	62
3b	62	4b	65
3c	56	4c	55
3d	58	4d	55

Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được chứng minh bằng các phương pháp phổ hiện đại. Trên phổ hồng ngoại IR (**3a**) dễ dàng nhận thấy sự có mặt của pic 1649,14 cm^{-1} tương ứng với dao động hóa trị của nhóm carbonyl liên hợp (Ar-C=O-CH=CH-Ar). Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng proton đặc trưng của nhóm enone thơm tại 8,10 ppm và 7,73 ppm, hai tín hiệu dưới dạng doublet với hằng số tương tác spin – spin $J = 15,5$ Hz, điều đó khẳng định các proton tại liên kết đôi C=O-CH=CH-Ar tồn tại với dưới dạng *trans* (E). Các tín hiệu cộng hưởng của các proton thơm khác tồn tại trong khoảng từ 6,90 – 8,03 ppm tương ứng với 18 H. Tín hiệu cộng hưởng của các nhóm methylene ($-\text{CH}_2-$) đặc trưng cho vùng ether ($\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$) xuất hiện tại 4,02 ppm và 4,22 ppm dưới dạng triplet với hằng số tương tác spin – spin tương ứng là: $J = 5,5$ Hz. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ các hợp chất (**3b-d, 4a-d**) cũng dễ dàng nhận thấy các cụm tín hiệu đặc trưng:

- Tám proton (8H) của nhóm ethylether ($\text{Ar-X-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$) cho hai tín hiệu cộng hưởng dưới dạng triplet lần lượt tại $\delta = 2,95 - 4,02$ ppm và $\delta = 3,49 - 4,22$ ppm với hằng số tương tác spin – spin (J) trong khoảng từ 4,5 đến 7,0 Hz. Trong đó, khi thay thế nguyên tử oxy bằng nguyên tử lưu huỳnh, các tín hiệu cộng sẽ chuyển dịch về vùng từ trường mạnh.

- Bốn proton (4H) của hai nhóm arylene cho hai tín hiệu cộng hưởng dạng doublet với hằng số tương tác spin – spin (J) trong khoảng 15,5 – 16,5 Hz. Điều đó chứng tỏ các proton (H) tại liên kết đôi vinyl tồn tại dưới dạng đồng phân *trans*.

Trên phổ khối lượng của hợp chất **3a** có pic ion giả phân tử $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$ tương ứng với công thức phân tử là $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{O}_5$. Dữ liệu phổ của các dẫn xuất podand (**3b-d, 4a-d**) khác được trình bày tại phần thực nghiệm.

Các hợp chất (**3,4**) 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). Thực nghiệm được thực hiện theo phương pháp hiện đại của Vander Bergher và Vlietlinck^[24,25] và McKane và Kandel^[26]. Kết quả khảo sát cho thấy, hợp chất (**3,4**) không có tác dụng kháng vi sinh vật kiểm định nêu trên.

Các hợp chất này sở hữu các di tố như O, S và khoảng trống phân tử do đó thích hợp làm cơ chất tạo phức với các ion kim loại.

4. Kết luận

Bằng phản ứng ngưng tụ croton, đã tổng hợp thành công tám dẫn xuất podand (**3a-d, 4a-d**) có chứa nhóm chức vinylketone mạch hở với hiệu suất từ 50- 75%, độ tinh khiết cao. Các hợp chất này được dự báo có khả năng tạo phức đa càng tốt với các ion kim loại do sự có mặt của các di

tổ như O, N, S và tồn tại mạch liên hợp kéo dài aryl-vinylketon cũng như có khoảng trống phân tử tạo ra bởi chuỗi polyether/polythioether. Đây là những tiền chất mới, quan trọng cho việc thực hiện các nghiên cứu chuyển hoá tiếp theo.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài 104.01-2020.04. Học viên cao học Đỗ Thảo Thuyền 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.2020.ThS.84).

Tài liệu tham khảo

- [1] A. N. Swinburne, J. W. Steed, Podand. Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials, John Wiley and Sons, Molecular Recognition, Vol. 3, 2012, pp. 1001.
- [2] F. Vogtle, E. Webe, Multidentate Acyclic Neutral Ligands and Their Complexation, Angew. Chem, Inf. Ed. Engl, Vol. 18, 1979, pp. 753.
- [3] D. J. Cram, J. M. Cram, Host-Guest Chemistry: Complexes Between Organic Compounds Simulate the Substrate Selectivity of Enzymes, Science, Vol. 183, 1974, pp. 803.
- [4] N. Tatsuya, I. Tadashi, S. Takahiro, F. Naomichi, A Novel Type of Pseudocryptand for Simultaneous Recognition of Heavy and Alkali Metals, Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 27, 1990, pp. 3919.
- [5] T. Nabeshima, T. Inaba, N. Furukawa, S. Ohshima, T. Hosoya, Y. Yano, Selective Recognition for Heavy and Transition Metals by Novel Polyethers Bearing Bipyridines, and Molecular Chirality of Pseudocrown Structure in the Cu(I) Complex, Tetrahedron Letters, Vol. 31, No. 45, pp. 6543.
- [6] 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, Vol. 10, No. 6, 1976, pp. 66.
- [7] 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, Vol. 11, 1987, pp. 2544.
- [8] P. T. T. Tam, D. T. Thuyen, N. M. Linh, N. T. Dat, T. T. Van, L. T. Huyen, T. T. T. Van, L. T. Anh, Synthesis and Transformation of Novel Dibenzo-thiopyridand Derivatives, VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology, Vol. 36, No. 4, 2020, pp. 82.
- [9] A. N. Levov, V. M. Strokina, L. T. Anh, A. I. Komarova, A. T. Soldatenkov, V. N. Khrustalev, Synthesis of Dibenzo-piperidinoaza-14-crown-4 Ethers and Their One-step Conversion into Dibenzo-16-crown-3", Mendeleev Commun, Vol. 16, No. 1, 1006, pp. 25.
- [10] A. N. Levov, V. M. Strokina, A. I. Komarova, L. T. Anh, A. T. Soldatenkov, Synthesis of Dibenzoazacrown Ethers Including a γ -piperidone Moiety, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 42, No. 1, 2006, pp. 125.
- [11] H. H. Truong, T. A. Le, A. T. Soldatenkov, N. I. Golovtsov, S. A. Soldatenkov, One-stage Synthesis of 1, 4-bis (8, 11, 14-trioxa-25-azatetracyclopentacos-23-yl) Benzene, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 47, No. 10, 2012, pp. 1317.
- [12] 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, Synthesis and Cytotoxicity of Novel γ -piperidone-containing Dibenzo-1, 7-diaza-14-crown-4 ethers, Mendeleev Communications, Vol. 29, 2019, pp. 375.
- [13] 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, Synthesis and Bioactivity of Novel (γ -piperidono) dibenzo-33-aza-14-crown-3 Ethers, Chem, Heterocycl, Compd., Vol. 55, No. 7, 2019, pp. 654-659.
- [14] N. M. Linh, H. H. Truong, V. N. Khrustalev, S. T. Truong, D. T. Nguyen, T. T. T. Van, S. T. Mai, V. T. Tran, A. T. Le. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Phane-structured Diazacrowns Containing γ -piperidone and Pyridine Rings, Mendeleev Communications, Vol. 6, 2020, pp. 753.
- [15] H. H. Truong, A. T. Soldatenkov, A. T. Le, H. T. To, S. A. Soldatova, Synthesis of 2-oxa-6-aza-3, 4-benzobicyclo-[3.3. 11, 5] Nonane from Dibenzyl Ketone, Salicylaldehyde, and Ammonia, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 46, No. 12, 2011, pp. 1549.

- [16] T. A. Le, H. H. Truong, T. T. P. Nguyen, T. N. Dao, H. T. To, T. H. Pham, A. T. Soldatenkov, *Mendeleev Commun*, Vol. 25, 2015, pp. 224.
- [17] P. T. T. Tam, T. T. Do, T. D. Nguyen, L. V. Boi, E. I. Polyakova, T. T. T. Van, T. A. Le, Synthesis of the First Dibenzo-4,12-dithio-8-Azacrownophanes Containing γ -arylpyridine Subunit, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 56, No. 9, 2020, pp. 1234.
- [18] O. W. Fedorova, G. L. Rusinov, G. G. Mordovskoi, M. N. Zueva, M. A. Kravchenko, I. G. Ovtchinnikova, O. N. Chupakhin, Synthesis and Tuberculostatic Activity of Podands with Fluoroquinolone Fragments, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 31, No. 7, 1997, pp. 21.
- [19] O. W. Fedorova, G. G. Mordovskoi, G. L. Rusinov, I. G. Ovtchinnikova, 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*, Vol. 32, No. 2, 1998, pp. 64.
- [20] L. T. Anh, T. N. Dao, T. T. T. Van, 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, *Macroheterocycles*, Vol. 10, No. 2, 2017, pp. 243.
- [21] V. A. Potemkin, M. A. Grishina, O. V. Fedorova, G. L. Rusinov, I. G. Ovchinnikova, R. I. Ishmetova, Theoretical Investigation of the Antituberculous Activity of Membranotropic Podands, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 37, No. 9, 2003, pp. 468.
- [22] O. V. Fedorova, G. G. Mordovskoi, G. L. Rusinov, M. N. Zueva, I. G. Ovchinnikova, Search for Compounds Possessing Tuberculostatic Activity among Synthetic Ionophors - Podands, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 30, No. 10, 1996, pp. 611.
- [23] D. T. Nguyen, L. M. Nguyen, T. T. T. Pham, D. M. Luong, T. T. Do, A. T. Le, V. T. T. Tran, Study on the synthesis and cytotoxicity of some diarylthiopodand derivatives, *Journal of chemistry*, Vol. 57, No. 4e3, 2019, pp. 195 (in Vietnamese).
- [24] A. J. Vlietinck, *Screening Methods for Detection and Evaluation of Biological Activities of Plant Preparation, Bioassay Methods in Natural Product Research and Drug Development*, Kluwer Academic Publishers, USA, 1998.
- [25] D. A. V. Bergher, A. J. Vlietinck, *Screening Methods for Antibacterial and Ativiral Agent from Higher Plants, Methods in Plant Biochemistry*, Academic Press., USA, 1991.
- [26] L. Mckane, J. Kandel, *Microbiology: Essentials and Applications*, McGraw-Hill, INC., 1996.