

**BỘ GIÁO DỤC  
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC  
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**Lê Trọng Đức**

**TỔNG HỢP, NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC  
CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG TỪ  
ACID 2-(NAPHTHALEN-1-YL)ACETIC**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT**

**Hà Nội – Năm 2025**

BỘ GIÁO DỤC  
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC  
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

**Lê Trọng Đức**

**TÓNG HỢP, NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC VÀ HOẠT TÍNH SINH HỌC  
CỦA MỘT SỐ HỢP CHẤT CHỨA DỊ VÒNG TỪ  
ACID 2-(NAPHTHALEN-1-YL)ACETIC**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT**

**Ngành: Hóa hữu cơ**

**Mã số: 9 44 01 14**

Xác nhận của Học viện  
Khoa học và Công nghệ



**Nguyễn Thị Trung**

Người hướng dẫn 1  
(Ký, ghi rõ họ tên)

**PGS. TS. Nguyễn Tiến Công**

Người hướng dẫn 2  
(Ký, ghi rõ họ tên)

**PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung**

**Hà Nội – Năm 2025**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan, luận án: **“Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic”** là công trình nghiên cứu của chính mình dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS. TS. Nguyễn Tiến Công và PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung. Luận án sử dụng thông tin trích dẫn từ nhiều nguồn tham khảo khác nhau và các thông tin trích dẫn được ghi rõ nguồn gốc. Các kết quả nghiên cứu của tôi được công bố chung với các tác giả khác đã được sự nhất trí của đồng tác giả khi đưa vào luận án. Các số liệu, kết quả được trình bày trong luận án là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác ngoài các công trình công bố của tác giả. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

*Hà Nội, ngày 04 tháng 11 năm 2025*

**Tác giả luận án**

**(Ký và ghi rõ họ tên)**



**Lê Trọng Đức**

## LỜI CẢM ƠN

Luận án này là kết quả của một hành trình đầy thử thách, nhưng tôi không hề đơn độc trên con đường ấy. Tôi hết sức trân quý và cảm ơn những tấm lòng đã luôn sát cánh, khích lệ và tạo điều kiện thuận lợi để tôi có thể hoàn thành nghiên cứu này.

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS. TS. Nguyễn Tiến Công và PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung. Thầy cô không chỉ tận tâm hướng dẫn, dìu dắt mà còn luôn động viên, truyền cảm hứng, giúp tôi định hướng đúng đắn và hoàn thiện luận án một cách tốt nhất.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành của mình đến GS. Luc Van Meervelt (Viện Đại học Leuven, Bỉ) đã hỗ trợ trong việc phân tích cấu trúc tinh thể bằng nhiễu xạ tia X, cùng TS. Đinh Châu Phi (Công ty Sygnature Discovery, Canada) và ThS. Jibril Abdullahi Alhaji (Đại học Liên bang Dutsin-Ma, Nigeria) đã giúp đỡ trong mô phỏng docking phân tử, đóng góp quan trọng vào việc hoàn thành nghiên cứu.

Xin gửi lời cảm ơn đến quý thầy cô, anh chị nghiên cứu sinh và học viên tại Viện Công nghệ Hóa học đã tận tình hỗ trợ tôi về chuyên môn. Trân trọng cảm ơn chị Nguyễn Thị Hồng Nơ vì sự giúp đỡ quý báu trong các thủ tục hành chính. Đồng thời, xin gửi lời cảm ơn đến Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Tp.HCM, đặc biệt là quý thầy cô, anh chị học viên và các bạn sinh viên tại phòng Tổng hợp hữu cơ, nơi tôi đã thực hiện các thí nghiệm cho nghiên cứu của mình.

Tôi xin cảm ơn Ban Lãnh đạo, Phòng Đào tạo và các phòng chức năng của Học viện Khoa học và Công nghệ đã hỗ trợ tôi hoàn thành học tập và nghiên cứu.

Ngoài ra, tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến Ban Giám hiệu và quý đồng nghiệp tại Trường THPT Hậu Nghĩa, nơi tôi công tác. Sự hỗ trợ và đồng hành của mọi người đã tiếp thêm động lực, giúp tôi vững tâm hoàn thành luận án một cách tốt nhất.

Cuối cùng, từ tận đáy lòng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến gia đình, điểm tựa vững chắc nhất trong cuộc đời tôi. Ba, mẹ và vợ không chỉ là chỗ dựa tinh thần mà còn là nguồn động lực to lớn, giúp tôi kiên trì vượt qua những khó khăn. Chính tình yêu thương, sự hy sinh và những lời động viên của gia đình đã tiếp thêm sức mạnh để tôi hoàn thành chặng đường đầy thử thách này.

Một lần nữa, tôi xin trân trọng cảm ơn tất cả những ai đã đồng hành và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Xin chân thành cảm ơn!

*Hà Nội, ngày 04 tháng 11 năm 2025*

**Tác giả luận án**



**Lê Trọng Đức**

## MỤC LỤC

|                                                                                      |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>LỜI CAM ĐOAN .....</b>                                                            | <b>i</b>    |
| <b>LỜI CẢM ƠN .....</b>                                                              | <b>ii</b>   |
| <b>MỤC LỤC .....</b>                                                                 | <b>iii</b>  |
| <b>DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT .....</b>                                  | <b>v</b>    |
| <b>DANH MỤC CÁC BẢNG .....</b>                                                       | <b>vi</b>   |
| <b>DANH MỤC CÁC HÌNH .....</b>                                                       | <b>viii</b> |
| <b>MỞ ĐẦU .....</b>                                                                  | <b>1</b>    |
| <b>1. Lý do chọn đề tài.....</b>                                                     | <b>1</b>    |
| <b>2. Mục tiêu nghiên cứu .....</b>                                                  | <b>2</b>    |
| <b>3. Nội dung nghiên cứu.....</b>                                                   | <b>2</b>    |
| <b>4. Những đóng góp mới của luận án .....</b>                                       | <b>3</b>    |
| <b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN .....</b>                                                     | <b>4</b>    |
| <b>1.1. Các nghiên cứu về dị vòng 1,2,4-triazole .....</b>                           | <b>4</b>    |
| 1.1.1. Đặc điểm cấu tạo của dị vòng 1,2,4-triazole .....                             | 4           |
| 1.1.2. Một số nghiên cứu về dị vòng 1,2,4-triazole.....                              | 5           |
| <b>1.2. Các nghiên cứu về dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....</b>                | <b>11</b>   |
| 1.2.1. Đặc điểm cấu tạo của dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....                  | 11          |
| 1.2.2. Một số nghiên cứu về dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one.....                   | 11          |
| <b>1.3. Các nghiên cứu về dẫn xuất của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic.....</b>       | <b>16</b>   |
| <b>1.4. Giới thiệu hoạt tính ức chế enzyme <math>\alpha</math>-glucosidase.....</b>  | <b>21</b>   |
| <b>1.5. Giới thiệu phương pháp docking phân tử .....</b>                             | <b>28</b>   |
| <b>CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM.....</b>                                                    | <b>30</b>   |
| <b>2.1. Hóa chất và thiết bị.....</b>                                                | <b>30</b>   |
| 2.1.1. Hóa chất.....                                                                 | 30          |
| 2.1.2. Thiết bị.....                                                                 | 30          |
| <b>2.2. Sơ đồ thực nghiệm .....</b>                                                  | <b>31</b>   |
| <b>2.3. Tổng hợp các hợp chất .....</b>                                              | <b>32</b>   |
| 2.3.1. Quy trình tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide ( <b>B</b> ) .....       | 32          |
| 2.3.2. Quy trình tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....  | 32          |
| 2.3.3. Quy trình tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole .....             | 33          |
| <b>2.4. Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme <math>\alpha</math>-glucosidase .....</b> | <b>36</b>   |
| 2.4.1. Phương pháp thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase.....     | 36          |
| 2.4.2. Phương pháp docking phân tử.....                                              | 38          |
| <b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN .....</b>                                          | <b>40</b>   |

|                                                                                                                                                                                             |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>3.1. Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B) .....</b>                                                                                                                            | <b>40</b>  |
| 3.1.1. Cơ chế của phản ứng tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B) .....                                                                                                             | 40         |
| 3.1.2. Nghiên cứu cấu trúc hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B) .....                                                                                                             | 41         |
| <b>3.2. Tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....</b>                                                                                                              | <b>43</b>  |
| 3.2.1. Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D) .....                                                                                          | 43         |
| 3.2.2. Tổng hợp <i>N</i> -(5-arylidene/piperonylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (E <sub>1-11</sub> ) .....                                               | 49         |
| <b>3.3. Tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole .....</b>                                                                                                                         | <b>61</b>  |
| 3.3.1. Tổng hợp 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol (F và I) .....                                                                                  | 61         |
| 3.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất <i>N</i> -aryl 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (G <sub>1-9</sub> ) và (J <sub>1-7</sub> ) .....     | 70         |
| 3.3.3. Tổng hợp các dẫn xuất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl/coumarin-3-yl ethanone (H <sub>1-5</sub> ) và (K <sub>1-5</sub> ) ... | 93         |
| <b>3.4. Hoạt tính ức chế enzyme <math>\alpha</math>-glucosidase .....</b>                                                                                                                   | <b>104</b> |
| 3.4.1. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....                                                                          | 104        |
| 3.4.2. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole .....                                                                                     | 108        |
| 3.4.3. Nhận xét về liên quan cấu trúc – hoạt tính .....                                                                                                                                     | 114        |
| <b>KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ .....</b>                                                                                                                                                          | <b>122</b> |
| <b>1. Kết luận .....</b>                                                                                                                                                                    | <b>122</b> |
| 1.1. Về mặt tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc .....                                                                                                                                           | 122        |
| 1.2. Về hoạt tính sinh học .....                                                                                                                                                            | 122        |
| <b>2. Kiến nghị .....</b>                                                                                                                                                                   | <b>123</b> |
| <b>DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ .....</b>                                                                                                                                                 | <b>124</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>                                                                                                                                                             | <b>125</b> |
| <b>PHỤ LỤC</b>                                                                                                                                                                              |            |

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| Chữ viết tắt     | Tiếng Anh                               | Tiếng Việt                                         |
|------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|
| AGI              | Alpha-glucosidase inhibitor             | Ức chế enzyme alpha-glucosidase                    |
| <i>br</i>        | broad                                   | Mũi tù                                             |
| <i>d</i>         | Doublet                                 | Mũi đôi                                            |
| <i>dd</i>        | Doublet of doublet                      | Mũi đôi – đôi                                      |
| DMSO             | Dimethyl sulfoxide                      |                                                    |
| EtOH             | Ethanol                                 |                                                    |
| FDA              | Food and Drug Administration            | Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ          |
| FT-IR            | Fourier Transform Infrared Spectroscopy | Phổ hồng ngoại biến đổi fourier                    |
| HR-MS            | High Resolution Mass Spectrometry       | Phổ khối lượng phân giải cao                       |
| IC <sub>50</sub> | Inhibitory Concentration 50%            | Nồng độ của mẫu tác dụng tối đa 50 % đối tượng thử |
| ID               | Identification                          | Định danh                                          |
| <i>m</i>         | Multiplet                               | Mũi đa                                             |
| MIC              | Minimum Inhibitory Concentration        | Nồng độ ức chế tối thiểu                           |
| MW               | Microwave                               | Vì sóng                                            |
| NMR              | Nuclear Magnetic Resonance              | Cộng hưởng từ hạt nhân                             |
| PDB              | Protein Data Bank                       | Ngân hàng dữ liệu protein                          |
| <i>s</i>         | Singlet                                 | Mũi đơn                                            |
| <i>t</i>         | Triplet                                 | Mũi ba                                             |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Bảng 3.1. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất <b>D</b> .....                                                   | 47  |
| Bảng 3.2. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>D</b> .....                                          | 48  |
| Bảng 3.3. Kết quả tổng hợp các hợp chất <b>E<sub>1-11</sub></b> .....                                                           | 49  |
| Bảng 3.4. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất <b>E<sub>1-11</sub></b> .....                                  | 52  |
| Bảng 3.5. Các tín hiệu trên phổ <sup>1</sup> H-NMR của dãy hợp chất <b>E<sub>1-11</sub></b> .....                               | 54  |
| Bảng 3.6. Các tín hiệu trên phổ <sup>13</sup> C-NMR của dãy hợp chất <b>E<sub>1-11</sub></b> .....                              | 56  |
| Bảng 3.7. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của hợp chất <b>E<sub>1-11</sub></b> .....                               | 57  |
| Bảng 3.8. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất <b>E<sub>4</sub>, E<sub>8</sub></b> .....                        | 57  |
| Bảng 3.9. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>E<sub>4</sub></b> .....                              | 59  |
| Bảng 3.10. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>E<sub>8</sub></b> .....                             | 60  |
| Bảng 3.11. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của hợp chất <b>F</b> và <b>I</b> .....                                        | 62  |
| Bảng 3.12. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của hợp chất <b>F</b> và <b>I</b> .....                                 | 67  |
| Bảng 3.13. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất <b>F</b> và <b>I</b> .....                                      | 68  |
| Bảng 3.14. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>F</b> .....                                         | 69  |
| Bảng 3.15. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>I</b> .....                                         | 70  |
| Bảng 3.16. Kết quả tổng hợp các hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> .....                                                           | 71  |
| Bảng 3.17. Kết quả tổng hợp các hợp chất <b>J<sub>1-7</sub></b> .....                                                           | 71  |
| Bảng 3.18. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> và <b>J<sub>1-7</sub></b> .....        | 74  |
| Bảng 3.19. Các tín hiệu trên phổ <sup>1</sup> H-NMR của dãy hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> và <b>J<sub>1-7</sub></b> .....     | 77  |
| Bảng 3.20. Các tín hiệu trên phổ <sup>13</sup> C-NMR của dãy hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> và <b>J<sub>1-7</sub></b> .....    | 81  |
| Bảng 3.21. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của dãy hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> và <b>J<sub>1-7</sub></b> ..... | 83  |
| Bảng 3.22. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất <b>G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>9</sub></b> .....        | 84  |
| Bảng 3.23. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>G<sub>1</sub></b> .....                             | 85  |
| Bảng 3.24. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>G<sub>3</sub></b> .....                             | 86  |
| Bảng 3.25. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>G<sub>9</sub></b> .....                             | 90  |
| Bảng 3.26. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất <b>J<sub>4</sub>, J<sub>5</sub></b> .....                       | 90  |
| Bảng 3.27. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>J<sub>4</sub></b> .....                             | 92  |
| Bảng 3.28. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất <b>J<sub>5</sub></b> .....                             | 93  |
| Bảng 3.29. Kết quả tổng hợp các hợp chất ( <b>H<sub>1-5</sub></b> ) .....                                                       | 93  |
| Bảng 3.30. Kết quả tổng hợp các hợp chất <b>K<sub>1-5</sub></b> .....                                                           | 93  |
| Bảng 3.31. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất <b>H<sub>1-5</sub></b> và <b>K<sub>1-5</sub></b> .....        | 96  |
| Bảng 3.32. Các tín hiệu trên phổ <sup>1</sup> H-NMR của dãy hợp chất <b>H<sub>1-5</sub></b> và <b>K<sub>1-5</sub></b> .....     | 98  |
| Bảng 3.33. Các tín hiệu trên phổ <sup>13</sup> C-NMR của dãy hợp chất <b>G<sub>1-9</sub></b> và <b>J<sub>1-7</sub></b> .....    | 101 |

|                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Bảng 3.34. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của dãy hợp chất <b>H</b> <sub>1-5</sub> và <b>K</b> <sub>1-5</sub> .....                        | 102 |
| Bảng 3.35. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của hợp chất <b>H</b> <sub>4</sub> .....                                                                  | 103 |
| Bảng 3.36. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất <b>D</b> , <b>E</b> <sub>1-11</sub> .....                                      | 105 |
| Bảng 3.37. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất <b>F</b> , <b>G</b> <sub>1-9</sub> và <b>I</b> , <b>J</b> <sub>1-7</sub> ..... | 109 |
| Bảng 3.38. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của hợp chất <b>H</b> <sub>1-5</sub> và <b>K</b> <sub>1-5</sub> .....                           | 112 |

## DANH MỤC CÁC HÌNH

|                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 1.1. Hai dạng cấu trúc hồ biến của vòng 1,2,4-triazole .....                                                             | 4  |
| Hình 1.2. Hai dạng cấu trúc hồ biến của vòng 1,2,4-triazole-3-thiol .....                                                     | 4  |
| Hình 1.3. Hai dạng cấu trúc hồ biến của 4-phenyl-5-[(quinolin-8-yloxy)methyl]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ..... | 4  |
| Hình 1.4. Một số cấu trúc dạng thione xác nhận bằng nhiễu xạ tia X .....                                                      | 5  |
| Hình 1.5. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>4a-d</b> ).....                                              | 5  |
| Hình 1.6. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>9a-d</b> ).....                                              | 6  |
| Hình 1.7. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>14a-c</b> ), ( <b>16a-f</b> ).....                           | 7  |
| Hình 1.8. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>23a-o</b> ).....                                             | 8  |
| Hình 1.9. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>28a-o</b> ).....                                             | 9  |
| Hình 1.10. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>33a-j</b> ).....                                            | 10 |
| Hình 1.11. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>34a-p</b> ).....                                            | 10 |
| Hình 1.12. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine .....                                                              | 11 |
| Hình 1.13. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ( <b>35</b> ) .....                                   | 11 |
| Hình 1.14. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>35a-k</b> ) .....                                             | 12 |
| Hình 1.15. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>38a-k</b> ) .....                                             | 12 |
| Hình 1.16. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>41a-s</b> ).....                                              | 13 |
| Hình 1.17. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>45a-g</b> ) .....                                             | 13 |
| Hình 1.18. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>48a-h</b> ) .....                                             | 14 |
| Hình 1.19. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>49a-j</b> ) .....                                             | 14 |
| Hình 1.20. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>50 – 52</b> ) .....                                           | 15 |
| Hình 1.21. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>53 – 54</b> ) .....                                           | 15 |
| Hình 1.22. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>55a-h</b> ), ( <b>56a-e</b> ) .....                           | 16 |
| Hình 1.23. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine ( <b>57a-h</b> ) .....                                             | 16 |
| Hình 1.24. Cấu trúc của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                                                                  | 17 |
| Hình 1.25. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>60a-i</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                             | 17 |
| Hình 1.26. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>61a-h</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                             | 18 |
| Hình 1.27. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>62</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic..                                    | 18 |
| Hình 1.28. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>64a-f</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                             | 19 |
| Hình 1.29. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>65 – 66</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                           | 19 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 1.30. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>67a-f</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                                           | 20 |
| Hình 1.31. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>68a-e</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                                           | 20 |
| Hình 1.32. Tổng hợp các hợp chất dị vòng ( <b>68a-e</b> ) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic .....                                           | 21 |
| Hình 1.33. Cấu trúc một số hợp chất điều trị bệnh đái tháo đường .....                                                                      | 22 |
| Hình 1.34. Cấu trúc của các hợp chất ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase .....                                                              | 23 |
| Hình 1.35. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>69, 70</b> ) .....                                                            | 23 |
| Hình 1.36. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>71</b> ) .....                                                                | 24 |
| Hình 1.37. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>72</b> ) .....                                                                | 24 |
| Hình 1.38. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>73</b> ) .....                                                                | 25 |
| Hình 1.39. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole ( <b>74, 75</b> ) .....                                                            | 25 |
| Hình 1.40. Cấu trúc các hợp chất điều trị đái tháo đường do FDA phê duyệt .....                                                             | 26 |
| Hình 1.41. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ( <b>76, 77</b> ) .....                                                 | 26 |
| Hình 1.42. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ( <b>78</b> ) .....                                                     | 26 |
| Hình 1.43. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ( <b>79</b> ) .....                                                     | 27 |
| Hình 1.44. Một số cấu trúc naphthalene ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase ( <b>80, 81</b> ) .....                                          | 27 |
| Hình 2.1. Sơ đồ tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine và 1,2,4-triazole .....                                                     | 31 |
| Hình 2.2. Cấu trúc 3D của enzyme $\alpha$ -glucosidase với đồng kết tinh voglibose .....                                                    | 38 |
| Hình 2.3. Cấu trúc 2D (a) và 3D (b) của voglibose .....                                                                                     | 39 |
| Hình 3.1. Cơ chế tổng hợp ester ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate .....                                                                      | 40 |
| Hình 3.2. Cơ chế tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide ( <b>B</b> ) .....                                                              | 41 |
| Hình 3.3. Phổ FT-IR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide ( <b>B</b> ) .....                                                       | 41 |
| Hình 3.4. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide ( <b>B</b> ) .....                                           | 42 |
| Hình 3.5. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide ( <b>B</b> ) .....                                        | 43 |
| Hình 3.6. Cơ chế phản ứng tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide ( <b>D</b> ) .....              | 44 |
| Hình 3.7. Phổ FT-IR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide ( <b>D</b> ) .....                | 44 |
| Hình 3.8. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide ( <b>D</b> ) .....    | 45 |
| Hình 3.9. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide ( <b>D</b> ) ..... | 46 |
| Hình 3.10. Phổ HR-MS của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)- <i>N</i> -(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide ( <b>D</b> ) .....               | 47 |

|                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Hình 3.11. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>D</b> .....                                                                                                                            | 49 |
| Hình 3.12. Cơ chế phản ứng tạo thành dãy hợp chất <i>N</i> -(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( <b>E<sub>1-10</sub></b> ) .....             | 51 |
| Hình 3.13. Phổ FT-IR của hợp chất <i>N</i> -[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( <b>E<sub>1</sub></b> ).....                     | 52 |
| Hình 3.14. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất <i>N</i> -[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( <b>E<sub>1</sub></b> ).....        | 53 |
| Hình 3.15. Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất <i>N</i> -[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( <b>E<sub>1</sub></b> ).....       | 55 |
| Hình 3.16. Phổ HR-MS của hợp chất <b>E<sub>1</sub></b> .....                                                                                                                        | 57 |
| Hình 3.17. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>E<sub>4</sub></b> .....                                                                                                                | 59 |
| Hình 3.18. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>E<sub>8</sub></b> .....                                                                                                                | 60 |
| Hình 3.19. Cấu hình của liên kết đôi ngoài vòng 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine tìm kiếm trong Cambridge Structural Database (CSD).....                                             | 61 |
| Hình 3.20. Phổ FT-IR của hợp chất <b>F</b> .....                                                                                                                                    | 63 |
| Hình 3.21. Phổ FT-IR của hợp chất <b>I</b> .....                                                                                                                                    | 63 |
| Hình 3.22. Sự hỗ biến thione-thiol của 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol ( <b>F</b> và <b>I</b> ).....                                    | 63 |
| Hình 3.23. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>F</b> ) .....                                      | 64 |
| Hình 3.24. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>I</b> ) .....                                       | 65 |
| Hình 3.25. Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>F</b> ) .....                                     | 66 |
| Hình 3.26. Phổ <sup>13</sup> C-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>I</b> ) .....                                      | 66 |
| Hình 3.27. Phổ HR-MS của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>F</b> ).....                                                    | 67 |
| Hình 3.28. Phổ HR-MS của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-thiol/thione ( <b>I</b> ) .....                                                    | 67 |
| Hình 3.29. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>F</b> .....                                                                                                                            | 69 |
| Hình 3.30. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>I</b> .....                                                                                                                            | 70 |
| Hình 3.31. Phổ FT-IR của hợp chất <b>G<sub>1</sub></b> .....                                                                                                                        | 74 |
| Hình 3.32. Phổ FT-IR của hợp chất <b>J<sub>1</sub></b> .....                                                                                                                        | 74 |
| Hình 3.33. Phổ <sup>1</sup> H-NMR của hợp chất <i>N</i> -phenyl-2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide ( <b>G<sub>1</sub></b> ) ..... | 75 |

|                                                                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Hình 3.34. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất <i>N</i> -phenyl-2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide ( <b>J</b> <sub>1</sub> ) .....                                                      | 76  |
| Hình 3.35. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất <i>N</i> -phenyl-2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide ( <b>G</b> <sub>1</sub> ) .....                                                  | 79  |
| Hình 3.36. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất <i>N</i> -phenyl-2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide ( <b>J</b> <sub>1</sub> ) .....                                                   | 80  |
| Hình 3.37. Phổ HR-MS của hợp chất <b>G</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 83  |
| Hình 3.38. Phổ HR-MS của hợp chất <b>J</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 83  |
| Hình 3.39. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>G</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                   | 85  |
| Hình 3.40. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>G</b> <sub>3</sub> .....                                                                                                                                                                   | 86  |
| Hình 3.41. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>G</b> <sub>9</sub> .....                                                                                                                                                                   | 89  |
| Hình 3.42. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>J</b> <sub>4</sub> .....                                                                                                                                                                   | 91  |
| Hình 3.43. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>J</b> <sub>5</sub> .....                                                                                                                                                                   | 92  |
| Hình 3.44. Phổ FT-IR của hợp chất <b>H</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 95  |
| Hình 3.45. Phổ FT-IR của hợp chất <b>K</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 96  |
| Hình 3.46. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one ( <b>H</b> <sub>1</sub> ) .....                                                           | 97  |
| Hình 3.47. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one ( <b>K</b> <sub>1</sub> ) .....                                                            | 97  |
| Hình 3.48. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one ( <b>H</b> <sub>1</sub> ) .....                                                        | 100 |
| Hình 3.49. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one ( <b>K</b> <sub>1</sub> ) .....                                                         | 100 |
| Hình 3.50. Phổ HR-MS của hợp chất <b>H</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 102 |
| Hình 3.51. Phổ HR-MS của hợp chất <b>K</b> <sub>1</sub> .....                                                                                                                                                                           | 102 |
| Hình 3.52. Cấu trúc tinh thể của hợp chất <b>H</b> <sub>4</sub> .....                                                                                                                                                                   | 104 |
| Hình 3.53. Biểu diễn tương tác của các hợp chất <b>E</b> <sub>2</sub> (A) và <b>E</b> <sub>7</sub> (B) trong khoang gắn kết của enzyme $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X) .....                                                       | 108 |
| Hình 3.54. Biểu diễn tương tác của các hợp chất <b>G</b> <sub>2</sub> (A), <b>G</b> <sub>7</sub> (B), <b>G</b> <sub>8</sub> (C) và <b>J</b> <sub>7</sub> (D) trong khoang gắn kết của enzyme $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X) ..... | 111 |
| Hình 3.55. Biểu diễn tương tác của các hợp chất <b>H</b> <sub>2</sub> (A), <b>H</b> <sub>3</sub> (B), <b>H</b> <sub>1</sub> (C) và <b>K</b> <sub>4</sub> (D) trong khoang gắn kết của enzyme $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X) ..... | 113 |
| Hình 3.56. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole. 115                                                                                                                                                   |     |
| Hình 3.57. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one .....                                                                                                                                       | 120 |

## MỞ ĐẦU

### 1. Lý do chọn đề tài

Các nghiên cứu gần đây trong lĩnh vực hóa học hữu cơ cho thấy, hợp chất dị vòng ngày càng thu hút sự quan tâm nhờ vào hoạt tính sinh học đa dạng. Trong đó, đáng chú ý là nhóm hợp chất dị vòng 5 cạnh chứa nitrogen [1]–[4].

Pyrrole, imidazole, triazole, oxadiazole, thiazolidine,... là những hợp chất thuộc nhóm này và đang được nghiên cứu sâu rộng nhờ vào tiềm năng ứng dụng trong y dược. Nhiều công trình đã chứng minh rằng chúng sở hữu các đặc tính quan trọng như kháng khuẩn [5], kháng viêm, kháng virus, kháng nấm [6], hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường [7], [8], chống co giật, chống oxy hóa, gây độc các dòng tế bào ung thư [9], [10]...cho thấy tiềm năng ứng dụng các hợp chất này trong công nghiệp dược phẩm.

Dẫn xuất 1,2,4-triazole có những hoạt tính phong phú như: ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase [11]–[13], giảm đau, hạ sốt, lợi tiểu, chống mất cảm, kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm và đặc biệt là một tác nhân trị liệu khối u ác tính [14]. Một số loại thuốc nổi tiếng trên thị trường hiện nay chứa dị vòng 1,2,4-triazole bao gồm *fluconazole*, *voriconazole* và *itraconazole* (thuốc chống nấm); *alprazolam* (thuốc chống co giật); *ribavirin* (thuốc kháng virus); *letrozole* và *anastrozole* (chất ức chế enzyme aromatase) [15] là các minh chứng cho tính đa dạng và tiềm năng của 1,2,4-triazole trong lĩnh vực y dược.

Tương tự, 2-thioxothiazolidin-4-one cũng thu hút sự quan tâm nhờ triển vọng trong điều trị tiểu đường, đặc biệt là các dẫn xuất 5-arylidene-2-thioxothiazolidine-4-one [16]. Bên cạnh tác dụng kiểm soát tiểu đường, những dẫn xuất này còn sở hữu hoạt tính đa dạng như kháng vi sinh vật (vi nấm, vi khuẩn), chống lao và gây độc một số dòng tế bào ung thư [17]...

Ngoài ra, naphthalene, một hydrocarbon thơm hai vòng ngưng tụ, có nhiều dẫn xuất mang hoạt tính phong phú, từ kháng virus, kháng khuẩn, kiểm soát bệnh tiểu đường đến chống ung thư, kháng viêm, điều hòa huyết áp, chống loạn thần, trầm cảm, co giật và bảo vệ thần kinh [18]. Nổi bật trong số các dẫn xuất của naphthalene, acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic không chỉ có giá trị trong y dược mà còn được dùng phổ biến làm thuốc diệt nấm, hỗ trợ kiểm soát bệnh cây trồng và giữ vai trò quan trọng như một chất điều hòa sinh trưởng thực vật [19].

Theo các tài liệu, những hợp chất chứa các dị vòng này được tổng hợp bằng quy trình đơn giản với hiệu suất cao. Tuy nhiên, các nghiên cứu tổng hợp từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic còn khá khiêm tốn, đặc biệt là những công trình tập trung vào biến đổi cấu trúc nhằm đánh giá mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính [20]–[22].

Luận án này tập trung vào việc tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, nhằm nghiên cứu chi tiết về cấu trúc, tính chất cũng như hoạt tính sinh học của chúng. Quá trình thực hiện vừa làm rõ đặc điểm của các hợp chất thu được vừa đánh giá tiềm năng ứng dụng của chúng trong dược học. Xuất phát từ định hướng đó, đề tài **“Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic”** đã được lựa chọn để thực hiện.

## 2. Mục tiêu nghiên cứu

- Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole.
- Xác định cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, HR-MS.
- Một số hợp chất có tính thể phù hợp được xác nhận cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.
- Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất đã tổng hợp được (*in vitro* và *in silico*).

## 3. Nội dung nghiên cứu

- Xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic tổng hợp nên các hợp chất mới chứa dị vòng. Theo định hướng nghiên cứu, các hợp chất dị vòng này được chia thành 2 nhóm gồm 3 dãy chất (*xem sơ đồ tổng hợp ở hình 2.1, trang 31*):
  - + Nhóm thứ nhất là các dẫn xuất ở vị trí số 5 trên dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one của 2-(naphthalen-1-yl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide.
  - + Nhóm thứ hai gồm 2 dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole, dãy chất thứ nhất thuộc loại 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-*N*-aryl acetamide và dãy chất thứ hai thuộc loại 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl ethan-1-one.
- Khảo sát tính chất vật lý (trạng thái, màu sắc, dung môi kết tinh, nhiệt độ nóng chảy) của các hợp chất đã tổng hợp.
- Khảo sát cấu trúc của các hợp chất điều chế được bằng các phổ hồng ngoại (FT-IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và khối phổ phân giải cao (HR-MS).
- Một số hợp chất có tính thể phù hợp được nghiên cứu chi tiết cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X.
- Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất đã tổng hợp cũng như mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của các hợp chất.
- Xây dựng mô hình docking của các hợp chất đã tổng hợp trên enzyme mục tiêu  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X).

#### 4. Những đóng góp mới của luận án

- Tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic. Trong đó, có 39 hợp chất mới theo SciFinder tháng 8 năm 2025.

- Nghiên cứu cấu trúc và tính chất của các hợp chất đã tổng hợp bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, dung môi kết tinh; các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR, NMR, HR-MS và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

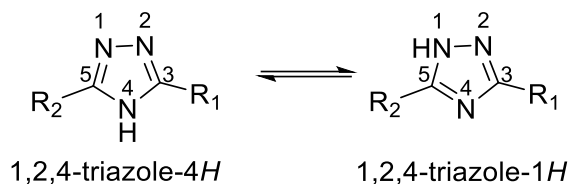
- Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của 39 hợp chất mới, đồng thời giải thích cơ chế ức chế enzyme bằng phương pháp docking phân tử, so sánh với chất đối chứng dương là voglibose.

## CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

### 1.1. Các nghiên cứu về dị vòng 1,2,4-triazole

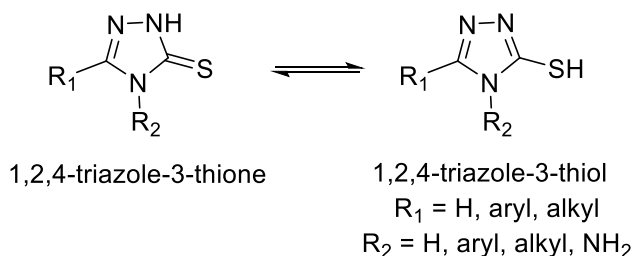
#### 1.1.1. Đặc điểm cấu tạo của dị vòng 1,2,4-triazole

1,2,4-Triazole là một trong nhiều dạng đồng phân của dị vòng triazole – một dị vòng thơm năm cạnh chứa 2 nguyên tử carbon và 3 nguyên tử nitrogen. Hợp chất này có thể tồn tại ở hai dạng cấu trúc hỗ biến là 1,2,4-triazole-4*H* và 1,2,4-triazole-1*H* (xem hình 1.1).



**Hình 1.1. Hai dạng cấu trúc hỗ biến của vòng 1,2,4-triazole**

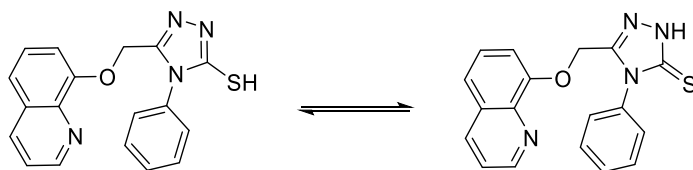
1,2,4-Triazole-3-thione và 1,2,4-triazole-3-thiol (1,2,4-triazole-3-mercapto) cũng là hai dạng đồng phân hỗ biến của cùng một hợp chất (xem hình 1.2).



**Hình 1.2. Hai dạng cấu trúc hỗ biến của vòng 1,2,4-triazole-3-thiol**

Nhiều nghiên cứu đã công bố về cấu trúc hỗ biến thiol/thione của dị vòng 1,2,4-triazole. Phần lớn các nghiên cứu này sử dụng dữ liệu phổ FT-IR và NMR để xác nhận sự tồn tại đồng thời của hai dạng tautomer [23], [24].

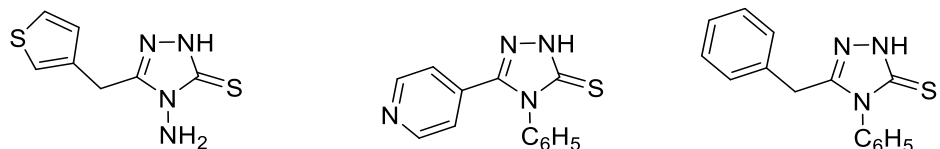
Thí dụ như trong nghiên cứu của nhóm tác giả M. S. Behalo ở tài liệu [25] (xem hình 1.3), hợp chất 4-phenyl-5-[(quinolin-8-yloxy)methyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol/thione xuất hiện các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  tại 12,81 ppm và 6,33 ppm, lần lượt được quy kết cho proton của N–H và S–H. Còn trên phổ FT-IR thì các hấp thụ ở 3204, 2615 và 1321  $\text{cm}^{-1}$  lần lượt được quy kết cho dao động của các liên kết N–H, S–H và C=S.



**Hình 1.3. Hai dạng cấu trúc hỗ biến của 4-phenyl-5-[(quinolin-8-yloxy)methyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol/thione**

Bên cạnh đó, các hợp chất chứa khung 4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol/thione cũng được xác nhận tồn tại dạng thione ở trạng thái tinh thể dựa vào kết quả nhiễu xạ tia X được đề cập trong các tài liệu [26]–[28].

Vũ Quốc Trung và cộng sự [29] cũng dựa vào nhiễu xạ tia X để xác nhận cấu trúc dạng thione của hợp chất 4-amino-3-(thiophen-3-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione (xem hình 1.4).



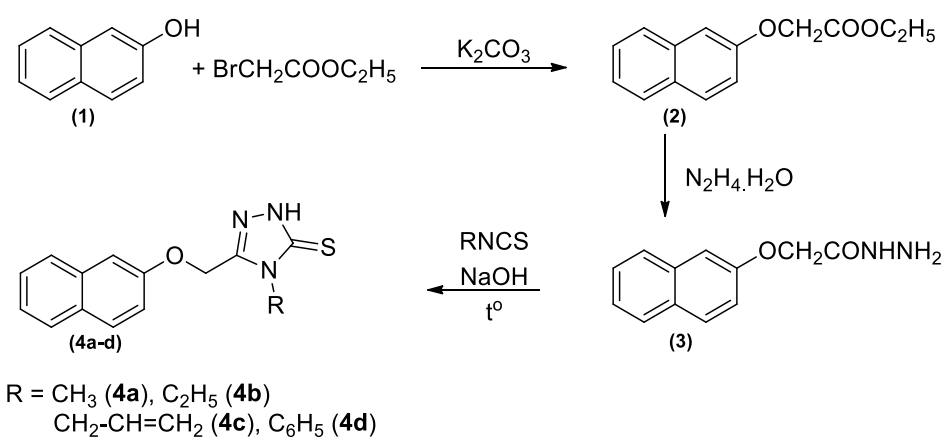
**Hình 1.4. Một số cấu trúc dạng thione xác nhận bằng nhiễu xạ tia X**

Mặc dù ở trạng thái tinh thể, các hợp chất tồn tại chủ yếu ở dạng thione, nhưng ở trạng thái dung dịch, nó tồn tại ở dạng một hỗn hợp thiol/thione [30]. Nhiều tài liệu cũng chỉ ra trong phản ứng thế thân hạch, các hợp chất này ở dạng thiolate và tạo thành sản phẩm *S*-thế [31], [32].

### 1.1.2. Một số nghiên cứu về dị vòng 1,2,4-triazole

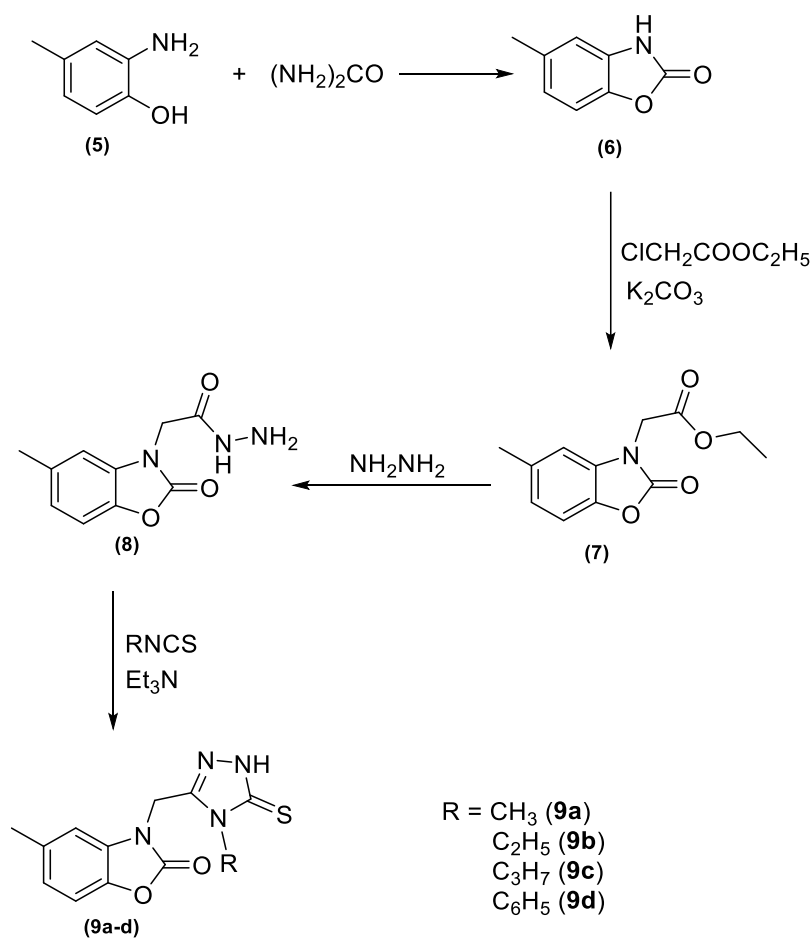
Erhan Palaska cùng cộng sự [33] đã tổng hợp 12 chất chứa dị vòng 5 cạnh có nitrogen, trong đó có 4 chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole theo hình 1.5 bên dưới.

Tất cả hợp chất đã tổng hợp **4a-d** đều được khảo sát hoạt tính kháng viêm và chúng cho kết quả hoạt tính tốt, trong đó hợp chất **4a** thể hiện hoạt tính tốt nhất với khả năng ức chế là 60,62 %.



**Hình 1.5. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (4a-d)**

Cũng với phương pháp tổng hợp tương tự, 4 hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole được tổng hợp, khảo sát hoạt tính kháng viêm và kháng vi khuẩn bởi các nhà khoa học đến từ Thổ Nhĩ Kỳ vào năm 2007 [34] theo hình 1.6.

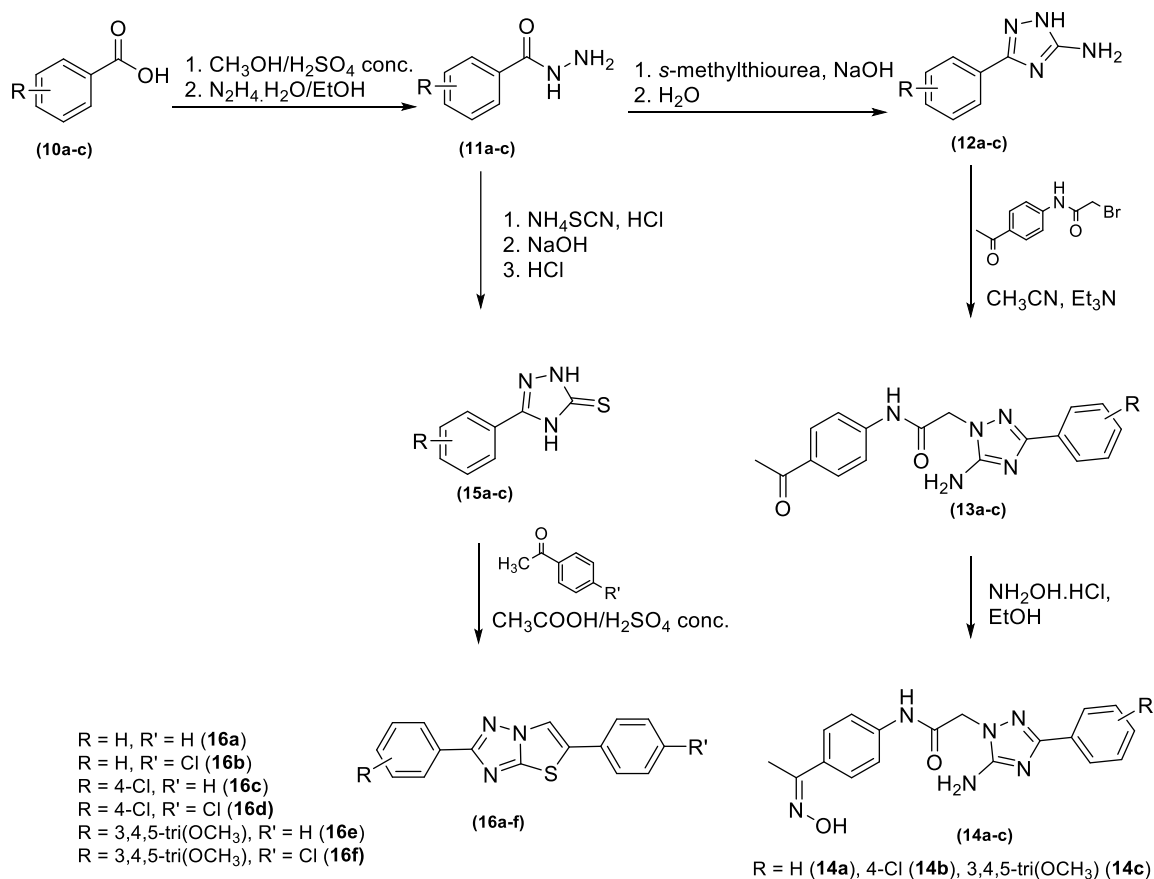


**Hình 1.6. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (9a-d)**

Hoạt tính kháng viêm được khảo sát trên chuột nhắt và hợp chất **9d** có chứa *N*-phenyltriazole cho kết quả tốt nhất. Các kết quả được thực hiện cứ mỗi 90 phút trong 6 giờ với liều lượng là 100 mg/kg và phần trăm ức chế của hợp chất này là 27,4 %. Ngoài ra, các hợp chất này cũng được nghiên cứu tác dụng phụ gây loét ở liều lượng 200 mg/kg. Sau khi kiểm tra bằng kính hiển vi thì không thấy nguy cơ gây loét trong các hợp chất **9a-d** có gốc triazole trong cấu trúc.

Một dãy hợp chất khác chứa hợp phần 1,2,4-triazole đã được tổng hợp và khảo sát khả năng chống tăng sinh tế bào với 60 dòng tế bào thuộc 9 loại ung thư: phổi, máu, thần kinh trung ương, ruột kết, da, thận, buồng trứng, tuyến tiền liệt và vú. Công trình được công bố vào năm 2018 bởi Hany A.M. El-Sherief và các cộng sự [35], (hình 1.7).

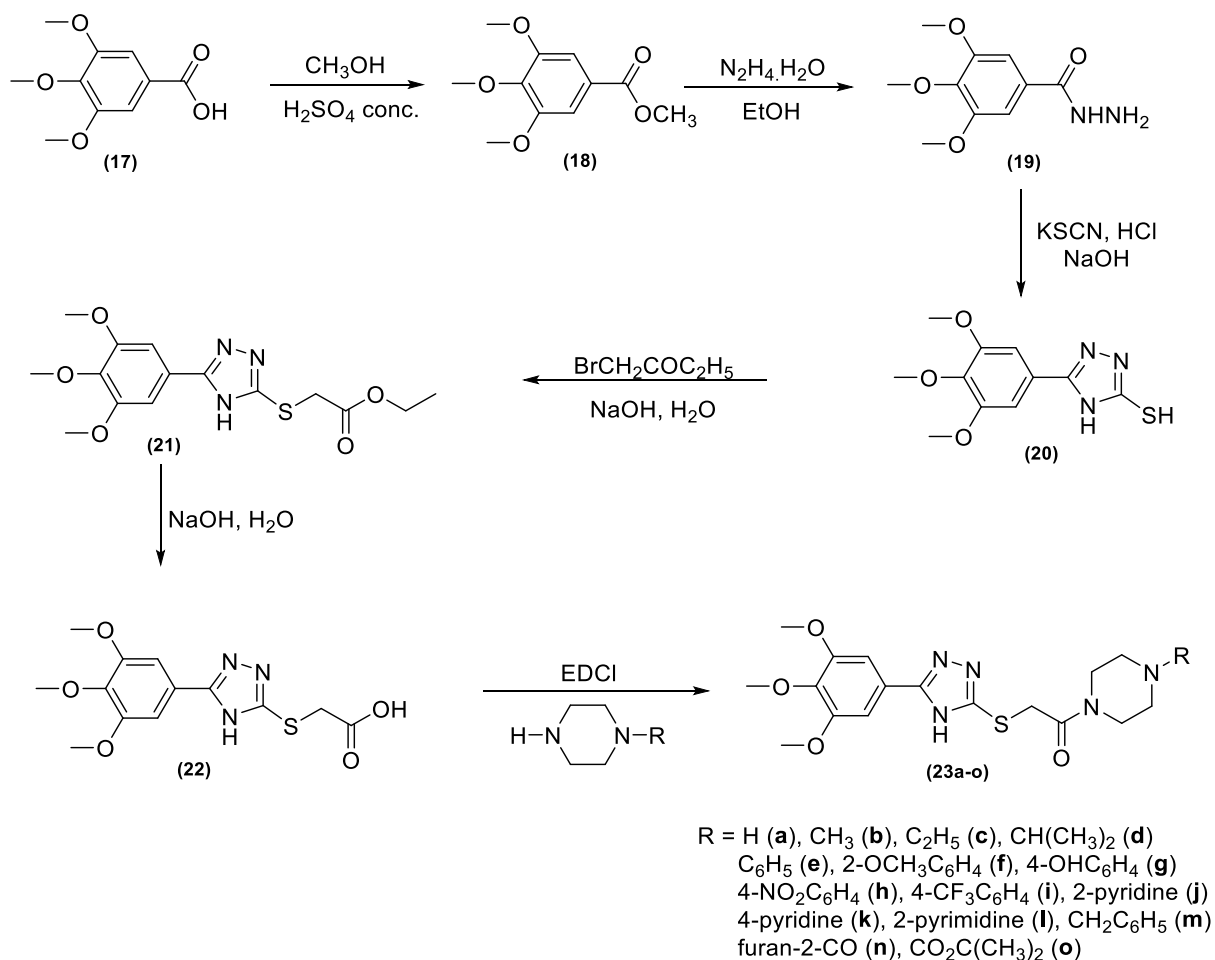
Các hợp chất **14a-c** và **16a-f** được chọn để đánh giá khả năng ức chế 60 dòng tế bào ung thư ở nồng độ 10  $\mu\text{M}$ . Kết quả cho thấy các hợp chất oxime **14a-c** cho hoạt tính cao hơn so với các ketone tương ứng. Các hợp chất thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]-triazole **16a-f** thể hiện hoạt tính chống tăng sinh tế bào đáng kể trên nhiều dòng tế bào ung thư, đặc biệt hợp chất **16d** cho hoạt tính tốt nhất với  $\text{IC}_{50} = 1,5 \pm 0,5 \mu\text{M}$ .



**Hình 1.7. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (14a-c), (16a-f)**

Mô hình docking phân tử cũng cho thấy khả năng hình thành liên kết hydrogen của nguyên tử nitrogen trên dị vòng triazole với Met769. Sự hiện diện của các nhóm thế methoxy và chloride trong các hợp chất **16a-f** cũng góp phần làm tăng hoạt tính thông qua việc hình thành liên kết hydrogen và các tương tác bên trong khoang gắn kết ATP.

Wen-Neng Wu (2019) cùng cộng sự [36] cũng đã tổng hợp dãy các hợp chất amide chứa hợp phần 1,2,4-triazole như mô tả trong hình 1.8. Các hợp chất amide đã tổng hợp được đánh giá khả năng kháng nấm trên các chủng *B. dothidea*, *Phomopsis* sp và *B. cinerea*. Kết quả cho thấy các hợp chất này thể hiện hoạt tính kháng nấm mạnh với chủng *Phomopsis* sp và *B. cinerea* (tỉ lệ ức chế 90,1 % - 93,6 % tại nồng độ 50 µg/mL). Phân tích liên quan cấu trúc hoạt tính (SAR) cho thấy các nhóm thế alkyl nhỏ (–H hoặc –CH<sub>3</sub>) hoặc 4-pyridine làm tăng hoạt tính của các hợp chất này.

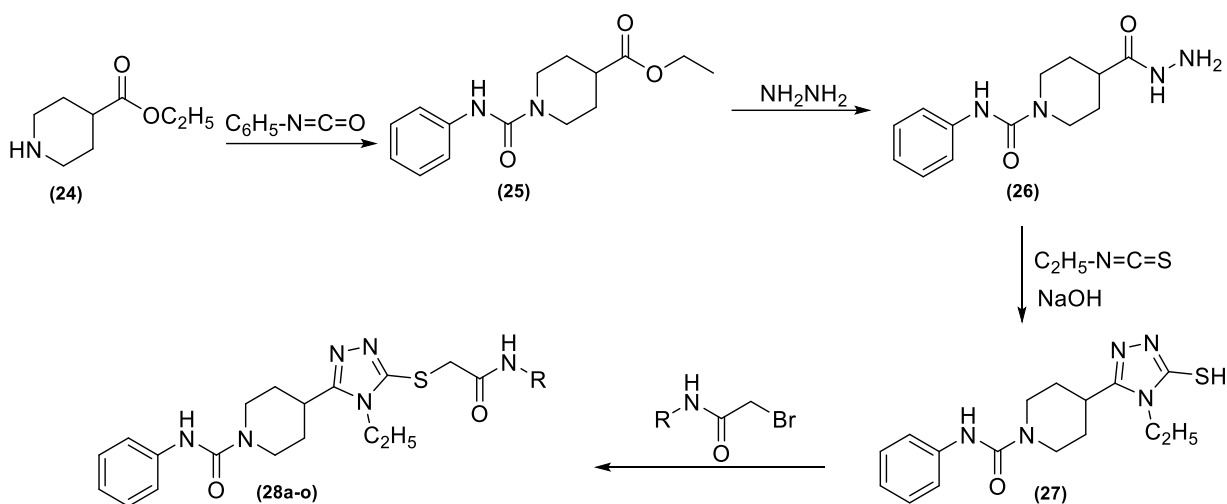


### Hình 1.8. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (23a-o)

Năm 2020, Saima Muzaffar và cộng sự [37] (hình 1.9) cũng bắt đầu từ một ester rồi hydrazine hóa để được hydrazide, sau đó cho tác dụng với ethyl isothiocyanate để tạo thành hợp chất thiol chứa dị vòng 1,2,4-triazole. Tiếp tục cho phản ứng với các dẫn xuất 2-bromoacetamide để tạo thành 15 dẫn xuất acetamide có chứa dị vòng 1,2,4-triazole **28a-o** với hiệu suất khá cao (lên đến 96 % đối với hợp chất **28a**).

Các hợp chất này thể hiện hoạt tính ức chế enzyme 15-lipoxygenase trung bình **28h**, **28a**, **28d**,  $\text{IC}_{50} \cong 43 - 45 \mu\text{M}$  đến tốt **28b**, **28e**, **28c**, **28g**,  $\text{IC}_{50} \cong 17 - 36 \mu\text{M}$ .

Kết quả nghiên cứu mô hình docking phân tử cho thấy có sự tạo thành liên kết hydrogen giữa 1 trong 2 nhóm NH với Ala672. Nhóm carbonyl của amide cũng có tương tác với Asn554 và nhóm NH thứ hai cũng được liên kết thông qua liên kết hydrogen với Gln363. Kết quả của nghiên cứu còn chỉ ra rằng vị trí và bản chất của các nhóm thế trên vòng benzene của nhóm amide ảnh hưởng rất lớn đến hoạt tính ức chế loại enzyme này.



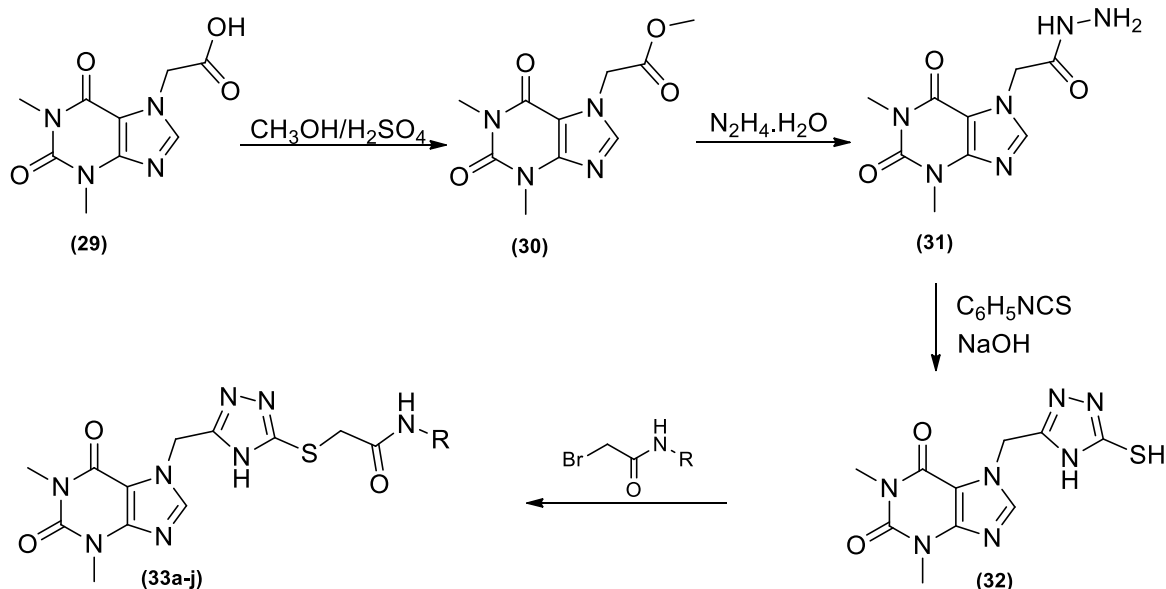
R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**28a**), C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (**28b**), cyclohexyl (**28c**), CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**28d**)  
 2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**28e**), 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**28f**), 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**28g**)  
 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**28h**), 2,3-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28i**), 2,4-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28j**)  
 2,5-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28k**), 2,6-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28l**), 3,4-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28m**)  
 3,5-di(CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (**28n**), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**28o**)

### Hình 1.9. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (**28a-o**)

Bằng phương pháp tương tự, 10 dẫn xuất amide chứa dị vòng 1,2,4-triazole (**33a-j**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá cao (65 – 80 %). Các hợp chất này đã được nhóm tác giả Irum Shahzadi (2021) [37] nghiên cứu hoạt tính kháng ung thư vú (MCF-7) và ung thư phổi (A549) (hình 1.10). Kết quả cho thấy hầu hết các hợp chất đều thể hiện hoạt tính kháng cả 2 dòng tế bào ung thư này, trong đó hợp chất (**33g**) là thể hiện tốt nhất với giá trị IC<sub>50</sub> là 1,25 ± 1,60 μM.

Mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) cũng cho thấy các nhóm thế trên vòng benzene của acetamide có ảnh hưởng rất lớn đến hoạt tính, cụ thể là các nhóm thế đẩy điện tử sẽ cho hoạt tính cao hơn. Trong số các dẫn xuất đã tổng hợp, (**33g**) mang 1 nhóm thế -CH<sub>3</sub> ở vị trí *para* cho hoạt tính vượt trội nhất. Với hợp chất mang 2 nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí *meta* và *para* (**33h**) thì hoạt tính chỉ giảm nhẹ nhưng nó là chất có hoạt tính tốt thứ nhì trong dãy chất đã tổng hợp. Tuy nhiên cũng là hợp chất mang 2 nhóm thế -CH<sub>3</sub> nhưng khi thay đổi sang vị trí *ortho* và *para* thì cho kết quả giảm hoạt tính so với hợp chất (**33c**).

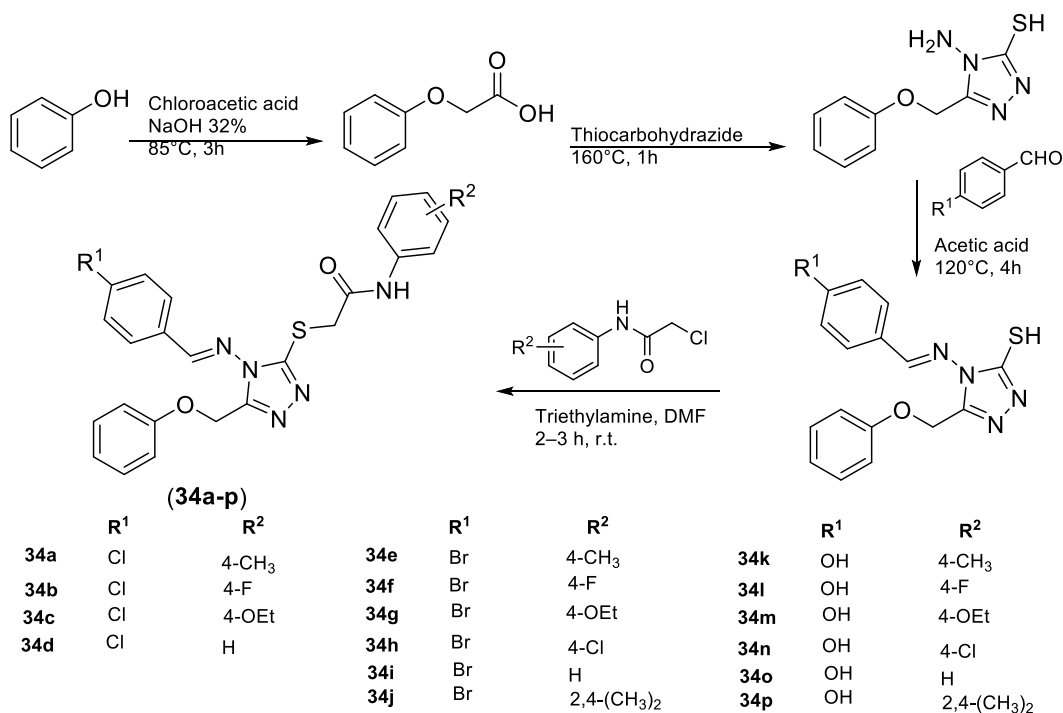
Phương thức hoạt động trong việc ức chế tế bào ung thư của hợp chất (**33g**) cũng đã được kiểm tra bằng các nghiên cứu docking phân tử, và kết quả phù hợp với giá trị thử nghiệm *in vitro*.



R =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (33a), 2,4- $\text{Cl}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$  (33b)  
 2,4- $\text{Me}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$  (33c), 3,4- $\text{Cl}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$  (33d)  
 4-F- $\text{C}_6\text{H}_4$  (33e), 2- $\text{Cl}$ - $\text{C}_6\text{H}_4$  (33f), 4- $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$  (33g)  
 3,4- $\text{Me}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$  (33h), 4- $\text{Cl}$ - $\text{C}_6\text{H}_4$  (33i), 2-F- $\text{C}_6\text{H}_4$  (33j)

### Hình 1.10. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (33a-j)

Để khám phá ra chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase mạnh, một nhóm dẫn xuất triazole-phenylacetamide mới (34a-p) đã được thiết kế, tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học bởi nhóm tác giả Shuang Luo và cộng sự [38] (hình 1.11)



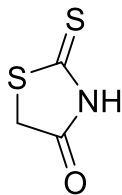
### Hình 1.11. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (34a-p)

Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả các hợp chất đều có hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase tốt ( $\text{IC}_{50} = 6,69 \pm 0,18 - 113,65 \pm 2,94 \mu\text{M}$ ), tốt hơn chất tham khảo là acarbose ( $\text{IC}_{50} = 723,06 \pm 11,26 \mu\text{M}$ ).

## 1.2. Các nghiên cứu về dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

### 1.2.1. Đặc điểm cấu tạo của dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

2-Thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) là một hợp chất dị vòng 5 cạnh chứa dị tố nitrogen và sulfur, có nguồn gốc từ thiazolidine (xem hình 1.12).



2-thioxothiazolidin-4-one

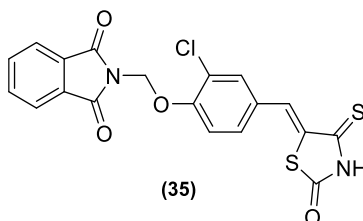
### Hình 1.12. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine

Các hợp chất rhodanine (2-thioxothiazolidin-4-one) là một nhóm dị vòng quan trọng, thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học trong và ngoài nước về tổng hợp hóa học cũng như hoạt tính sinh học. Đặc biệt, các dẫn xuất 5-arylidene rhodanine – sản phẩm của phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa nhóm methylene linh động trên dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và các aldehyde thơm – đã được nghiên cứu rộng rãi. Nhiều công bố cho thấy các hợp chất này có hoạt tính sinh học đa dạng, bao gồm kháng nấm, kháng khuẩn, chống ung thư, hỗ trợ điều trị đái tháo đường và thậm chí đóng vai trò đặc biệt trong việc phát hiện ma túy [8].

Bên cạnh đó, nổi trội bên ngoài vòng 2-thioxothiazolidin-4-one của các dẫn xuất 5-arylidene cũng được xác nhận cấu hình (*E/Z*) thông qua tín hiệu trên phổ  $^1\text{H-NMR}$ . Các hợp chất tồn tại cấu hình (*Z*) có tín hiệu của nhóm methine ( $=\text{CH}-$ ) ở vùng từ trường thấp hơn, ứng với độ chuyển dịch cao hơn (khoảng 7,80 – 8,00 ppm) so với các tín hiệu của nhóm này ở các hợp chất tồn tại cấu hình (*E*) (khoảng 7,42 ppm) [39], [40]. Ngoài ra, các hợp chất tồn tại ở cấu hình (*Z*) còn cho thấy bền hơn về mặt nhiệt động so với việc tồn tại ở cấu hình (*E*) [41].

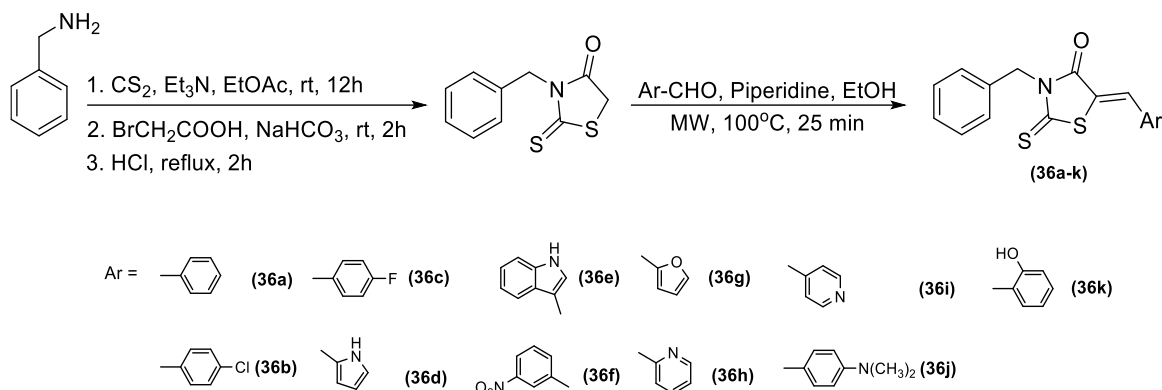
### 1.2.2. Một số nghiên cứu về dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

Nhóm tác giả Guang-cheng Wang và cộng sự [42] đã tổng hợp, thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase và cho kết quả hợp chất **35** với nhóm thế chlorine và rhodanine ở vị trí số 2 và số 4 trên vòng benzene thể hiện hoạt tính tốt nhất ( $\text{IC}_{50} = 5,44 \pm 0,13 \mu\text{M}$ ) khi so sánh với chất đối chứng dương là acarbose ( $\text{IC}_{50} = 817,38 \pm 6,27 \mu\text{M}$ ).



Hình 1.13. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (**35**)

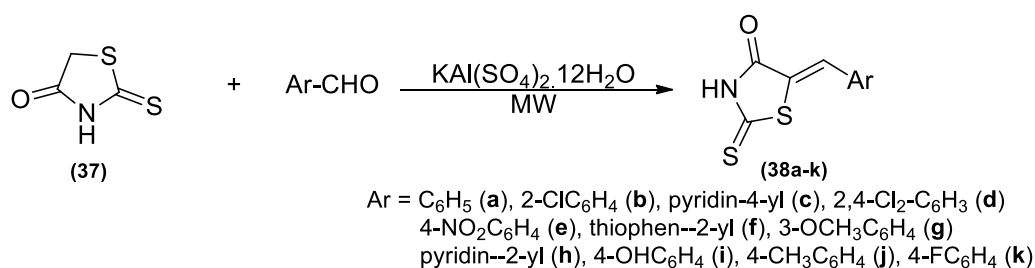
Nhóm nghiên cứu của Mehul Zaveri và cộng sự [43] đã tổng hợp thành công các dẫn xuất mới của 3-benzyl-2-thioxothiazolidin-4-one (hình 1.14) từ benzyl amine bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng, đạt hiệu suất khá cao (76 – 85 %). Toàn bộ 11 dẫn xuất thu được (chủ yếu ở dạng đồng phân *Z*) đều thể hiện hoạt tính kháng ký sinh trùng *Plasmodium Falciparum* (tác nhân gây bệnh sốt rét).



**Hình 1.14. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (35a-k)**

Có 4 **36b**, **36c**, **36e**, **36f** trong số 11 hợp chất trên cho hoạt tính ở  $IC_{50}$  trong khoảng 0,7 đến 0,8  $\mu\text{g/mL}$ , 6 hợp chất **36a**, **36g-k** cho hoạt tính ở  $IC_{50}$  trong khoảng 0,8 đến 1,2  $\mu\text{g/mL}$  và chất **36d** cho hoạt tính tốt nhất ở  $IC_{50}$  là 0,7  $\mu\text{g/mL}$ .

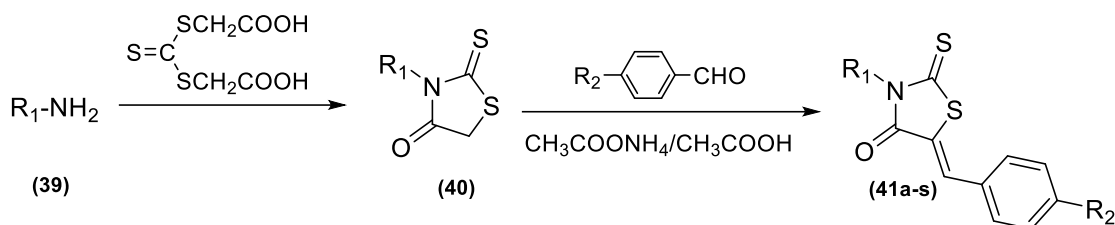
T. Swathi và Medidi Srinivas [44] cũng đã thực hiện thành công phản ứng ngưng tụ rhodanine với 11 aldehyde thơm để tạo ra 11 hợp chất mới (hình 1.15) bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng, trong điều kiện có bổ sung chất xúc tác  $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$  và sử dụng nước làm dung môi phản ứng



**Hình 1.15. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (38a-k)**

Xúc tác sử dụng cho phản ứng này thì dễ tìm, rẻ tiền, không độc hại và thân thiện với môi trường. Hiệu suất phản ứng tổng hợp cao (82 – 95 %) mà lại ít tốn thời gian phản ứng (10 phút) hơn so với các phương pháp khác.

Thay vì sử dụng phương pháp chiếu xạ vi sóng, nhóm tác giả Xiao Liang [45] đã thực hiện phản ứng ngưng tụ giữa thiazolidine và các aldehyde thơm bằng cách đun hồi lưu với sự có mặt của  $CH_3COONH_4$  trong dung môi  $CH_3COOH$  (hình 1.16).



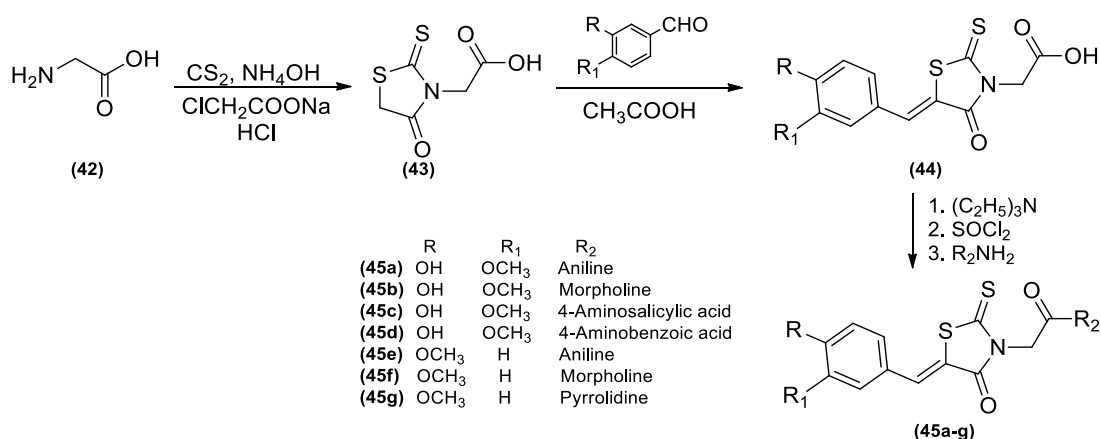
|       | R <sub>1</sub>            | R <sub>2</sub>               |       | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                              |
|-------|---------------------------|------------------------------|-------|----------------|---------------------------------------------|
| (41a) | cyclohexyl                | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41k) | 2-Me-phenyl    | 4-B(OH) <sub>2</sub> -Ph-CH <sub>2</sub> O- |
| (41b) | butyl                     | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41l) | phenyl         | 4-COOH-Ph-                                  |
| (41c) | benzyl                    | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41m) | phenyl         | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41d) | thiophen-2-ylmethyl       | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41n) | 4-Me-phenyl    | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41e) | phenyl                    | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41o) | 2-Me-phenyl    | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41f) | thiazol-2-yl              | 4-COOH-Ph-CH <sub>2</sub> O- | (41p) | 4-MeO-phenyl   | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41g) | phenyl                    | -COOH                        | (41q) | 2-MeO-phenyl   | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41h) | phenyl                    | -COOH-CH=CH-                 | (41r) | 4-Cl-phenyl    | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41i) | 4-NO <sub>2</sub> -phenyl | -COOH-CH=CH-                 | (41s) | 2-Cl-phenyl    | 4-COOH-CH=CH-Ph-CH <sub>2</sub> O-          |
| (41j) | 2-Me-phenyl               | -COOH-CH=CH-                 |       |                |                                             |

**Hình 1.16. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (41a-s)**

Các hợp chất đã tổng hợp cho thấy có hoạt tính ức chế Lymphoid Tyrosine Phosphatase, với hoạt tính tốt nhất thuộc về hợp chất **41r**, IC<sub>50</sub> = 2,85 ± 0,19 μM).

Với phương pháp tương tự, các dẫn xuất của rhodanin-3-acetamide cũng được tổng hợp bởi Mohsinul Mulk Bacha và cộng sự [46] (hình 1.17).

Các hợp chất tổng hợp được đánh giá về khả năng ức chế enzyme aldehyde reductase (ALR1) và aldose reductase (ALR2). Kết quả nghiên cứu *in vitro* cho thấy các dẫn xuất vanillin có hoạt tính ức chế vượt trội đối với cả ALR1 và ALR2.

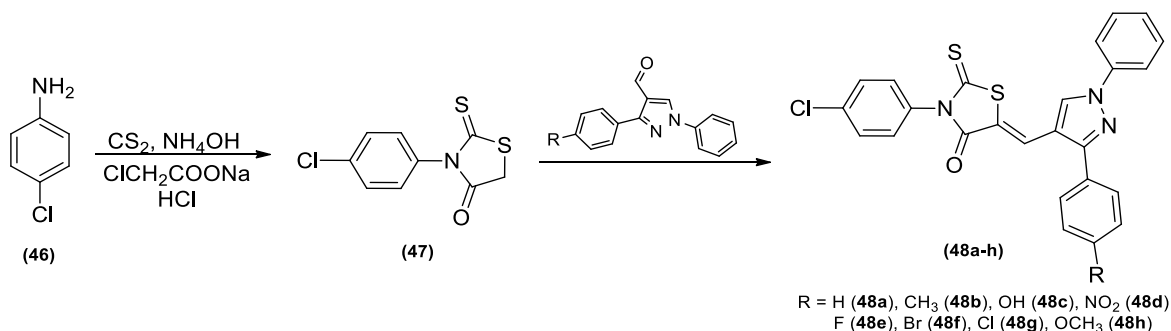


**Hình 1.17. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (45a-g)**

Hợp chất **45c**, **45d**, **45e** và **45f** cho hoạt tính ức chế ALR1 tốt nhất và hợp chất **45a** và **45f** cho hoạt tính ức chế ALR2 tốt nhất. Nhìn chung, hợp chất mạnh nhất ức chế ALR2 là **45f** với nồng độ ức chế 0,12 ± 0,01 μM.

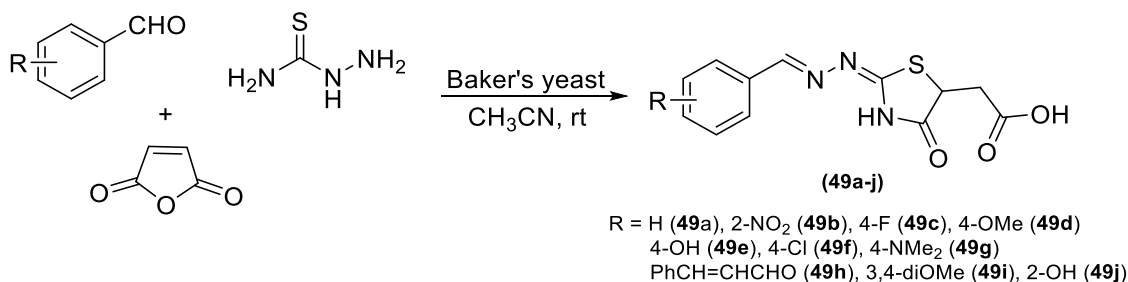
Các nghiên cứu docking phân tử cũng đã được thực hiện để khảo sát khả năng liên kết của các dẫn xuất đã tổng hợp với cả ALR1 lẫn ALR2 và đều cho thấy các tương tác hiệu quả trong khoang gắn kết.

Cũng với phương pháp tổng hợp giống như tác giả trên, H. B'Bhatt và S. Sharma [47] đã ngưng tụ thành công 8 dẫn xuất chứa đồng thời dị vòng thiazolidine và pyrazole (hình 1.18) thể hiện hoạt tính kháng khuẩn Gram âm và Gram dương từ trung bình đến tốt, đồng thời hoạt tính của nó cũng mạnh hơn so với hợp chất chỉ chứa nhân pyrazole.



**Hình 1.18. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (48a-h)**

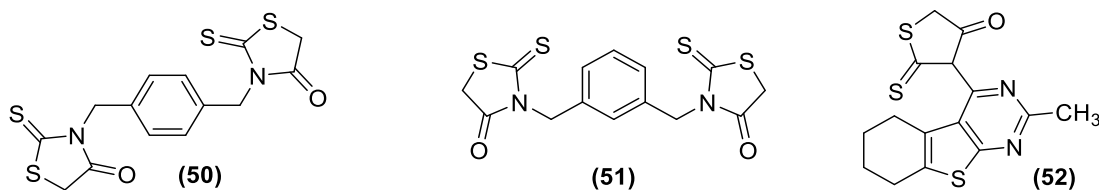
Hiện nay, các phản ứng “tất cả trong một” (one-pot) cũng được quan tâm nghiên cứu bởi tính tiện lợi, không phải thực hiện phản ứng nhiều lần, tiết kiệm thời gian phản ứng. Bằng cách như vậy, Anusaya S. Chavan cùng nhóm nghiên cứu của mình [48] đã tiến hành tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine, sử dụng enzyme có trong men bánh mì làm xúc tác (hình 1.19).



**Hình 1.19. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (49a-j)**

Các hợp chất trên được thực hiện trong điều kiện siêu âm với quá trình đơn giản, được tiến hành ở nhiệt độ phòng với thời gian ngắn. Sản phẩm thu được với hiệu suất cao (71 – 96 %).

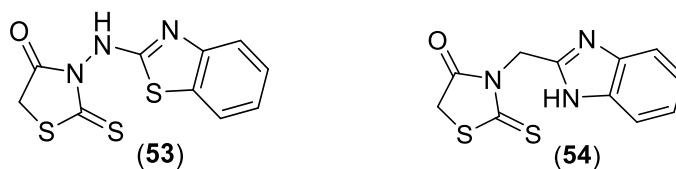
Ngoài các phương pháp tổng hợp kể trên, các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one còn được tổng hợp bằng cách cho amine/hydrazide tác dụng với acid *bis*(carboxymethyl)trithiocarbonate (hay acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic). Áp dụng phương pháp này, các tác giả [49] đã tổng hợp được 2 chất **50**, **51** (hình 1.20), sau đó cho các chất này ngưng tụ với các aldehyde để tạo thành 17 hợp chất (5*Z*,5'*Z*)-3,3'-(1,4-phenylenebis(methylene)-bis-(5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-one). Các hợp chất này được thấy có khả năng ức chế glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) dùng điều trị bệnh tiểu đường, bệnh Alzheimer [49].



**Hình 1.20. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine (50 – 52)**

Tài liệu [50], K. Mendoza và cộng sự cũng mô tả việc tổng hợp hợp chất **52** (hình 1.20) bằng phản ứng giữa 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thieno[2,3-*d*]-2-methylpyrimidin-4-amine với acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic. Phản ứng của **52** với các aldehyde sau đó đã tạo thành 10 dẫn xuất 5-arylidene tương ứng.

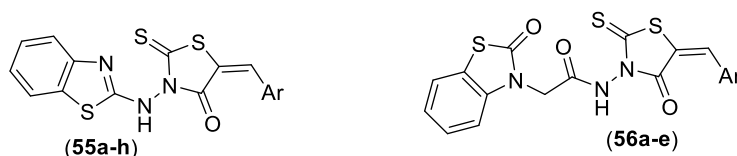
Phản ứng của (benzothiazol-2-yl)hydrazine với acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic đã tạo thành 3-(benzothiazol-2-ylamino)-2-thioxo-4-thiazolidinone **53** (hình 1.21). Sau khi cho **53** tác dụng lần lượt với các aldehyde thơm, các tác giả [51] đã thu được 7 hợp chất 5-arylidene-3-(benzothiazol-2-ylamino)-2-thioxo-4-thiazolidinone. Các hợp chất này được thấy có hoạt tính ở mức độ trung bình trong việc ức chế sự phát triển của 9 loại tế bào ung thư được thử nghiệm bao gồm ung thư bạch cầu, ung thư da, ung thư phổi, ung thư đại tràng, ung thư hệ thần kinh, ung thư buồng trứng, ung thư thận, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú; trong đó hợp chất 2-{2-[3-(benzothiazol-2-ylamino)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylidenemethyl]-4-chlorophenoxy}-*N*-(4-methoxyphenyl)acetamide thể hiện hoạt tính tốt nhất.



**Hình 1.21. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine (53 – 54)**

Trong nghiên cứu của Georgina N. Masoud và cộng sự [52], sau khi tổng hợp hợp chất 3-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl]-2-thioxothiazolidin-4-one **54** (hình 1.21), cho chất này ngưng tụ với các aldehyde khác nhau đã tạo thành 10 hợp chất 3-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl]-5-(4-dimethylaminobenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-one có khả năng kháng các dòng tế bào ung thư MCF-7 (ung thư vú), HCT 116 (ung thư đại tràng), Hep-G2 (ung thư gan).

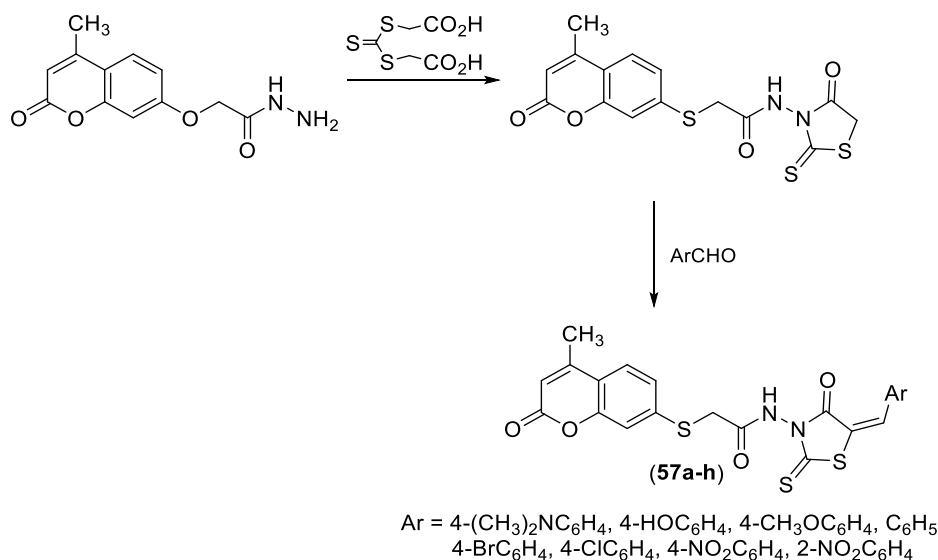
Theo L. Mosula và cộng sự [53], 8 dẫn xuất của benzothiazole **55a-h** được tổng hợp từ benzothiazol-2-ylhydrazine và 5 hợp chất **56a-e** được tổng hợp từ (2-oxobenzothiazol-3-yl)acetohydrazide đều có hoạt tính kháng khối u trên các dòng tế bào ung thư được thử nghiệm: ung thư thận, ung thư phổi và ung thư buồng trứng; trong đó hợp chất 2-{2-[3-(benzothiazol-2-ylamino)-4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-5-ylidenemethyl]-4-chloro-phenoxy}-*N*-(4-methoxyphenyl)acetamide tỏ ra có hiệu quả nhất với các giá trị logGI<sub>50</sub> và logTGI trung bình lần lượt là -5,38 và -4,45 (hình 1.22).



**55a, 56a:** Ar = 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **55b, 56b:** Ar = 4-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **55c, 56c:** Ar = 3-CH<sub>3</sub>O-4-HOCH<sub>3</sub>;  
**55d:** Ar = 2-(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**55d:** Ar = 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**55e:** Ar = 2-(4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**56e:** Ar = 3-CH<sub>3</sub>O-4-(4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**55f:** Ar = 2-(4-H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)-5-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**55g:** Ar = 3-CH<sub>3</sub>O-4-(4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>;  
**55h:** Ar = 2-(2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCOCH<sub>2</sub>O)-5-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

### Hình 1.22. Cấu trúc các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine (55a-h), (56a-e)

Sau khi được tổng hợp bằng phản ứng của hydrazide tương ứng với acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic, hợp chất 2-(4-methyl-2-oxo-2*H*-chromen-7-yloxy)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide được ngưng tụ với các aldehyde thơm để tạo thành 8 hợp chất *N*-(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(4-methyl-2-oxo-2*H*-chromen-7-yloxy)acetamide **57a-h** [17] (hình 1.23).



### Hình 1.23. Tổng hợp các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine (57a-h)

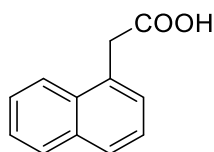
Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng 8 hợp chất này thể hiện hoạt tính kháng *Staphylococcus aureus* (vi khuẩn Gram (+)).

### 1.3. Các nghiên cứu về dẫn xuất của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic

Naphthalene là phân tử chứa vòng thơm hai vòng đơn giản nhất, có nguồn gốc từ nhựa than đá. Nó là một chất rắn màu trắng, có mùi hăng nồng. Naphthalene lần đầu tiên được phát hiện bởi nhà hóa học người Scotland vào năm 1819. Michael Faraday lần đầu tiên báo cáo công thức phân tử của nó (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>) vào năm 1826 [18].

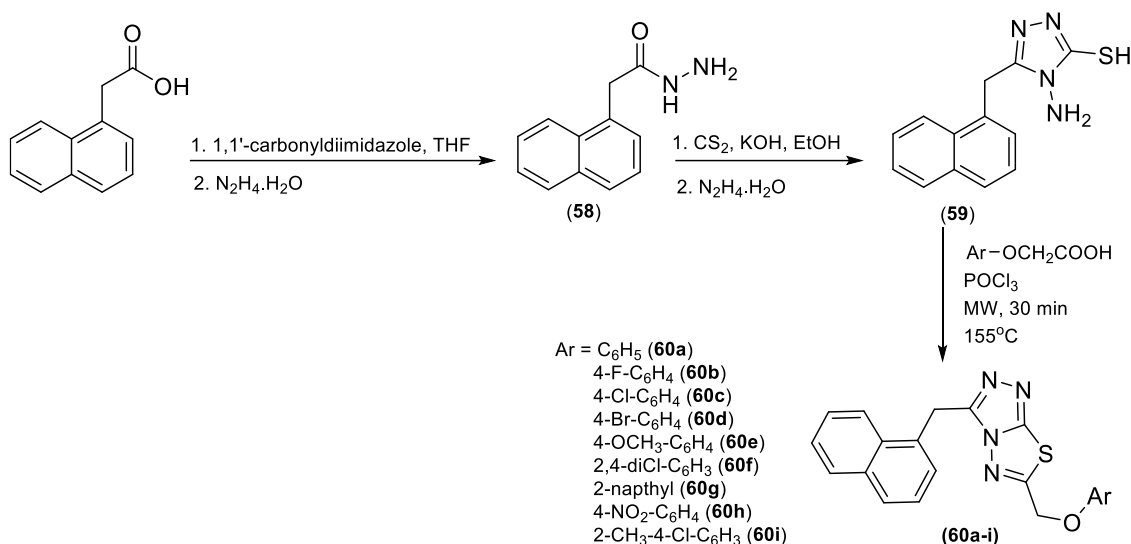
Acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic hay acid 1-naphthylacetic (NAA) (hình 1.24) là một dẫn xuất naphthalene được sử dụng rộng rãi làm thuốc diệt nấm để kiểm soát các bệnh trên trái cây và được sử dụng như một chất điều hòa sinh trưởng thực vật, ngăn ngừa sự rụng trái sớm [19].

NAA làm tăng đáng kể sự hình thành sợi cellulose trong thực vật khi kết hợp với một phytohormone – acid gibberellic. NAA đã được sử dụng trên nhiều loại cây trồng khác nhau bao gồm táo, ô liu, cam, khoai tây và nhiều loại cây trồng khác [19].



**Hình 1.24. Cấu trúc của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, Ziqiang Li cùng cộng sự [54] đã chuyển hóa thành hydrazide (**58**) sau đó vòng hóa thành các hợp chất chứa dị vòng triazole rồi cho phản ứng với các acid phenoxy acetic có mặt phosphoryl chloride trong lò vi sóng 30 phút ở 155 °C tạo thành các hợp chất dị vòng triazolothiadiazole mới.

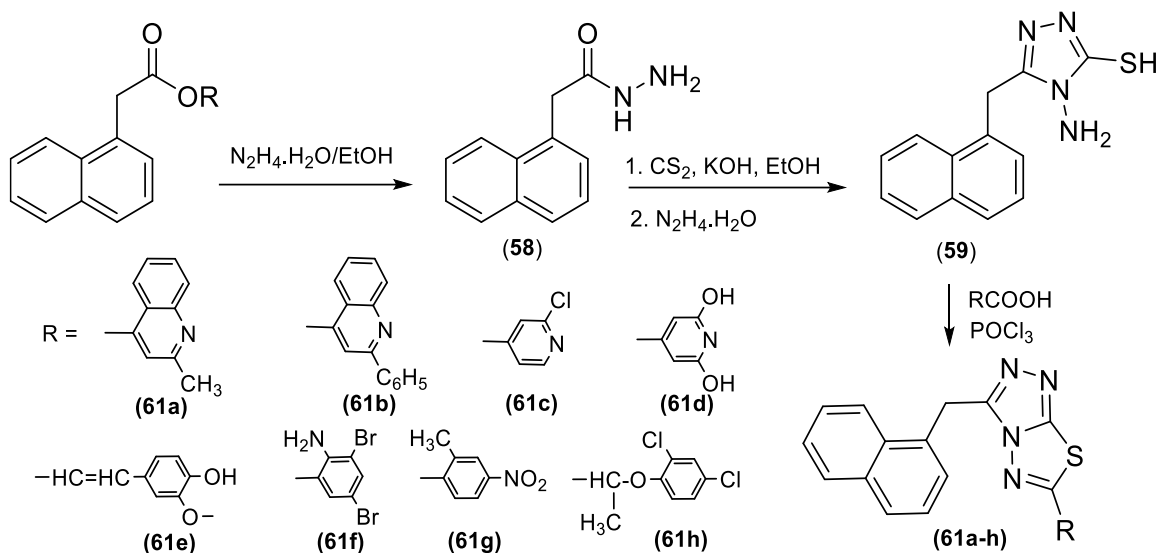


**Hình 1.25. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (60a-i) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Các hợp chất (**60a-i**) được tổng hợp với hiệu suất rất cao (93 – 96 %) (hình 1.25). Kết quả nghiên cứu hoạt tính kháng lao cho thấy hợp chất **60b** và **60h** cho kết quả tốt ( $IC_{50} \cong 0,5 - 14,2 \mu\text{g/mL}$ ).

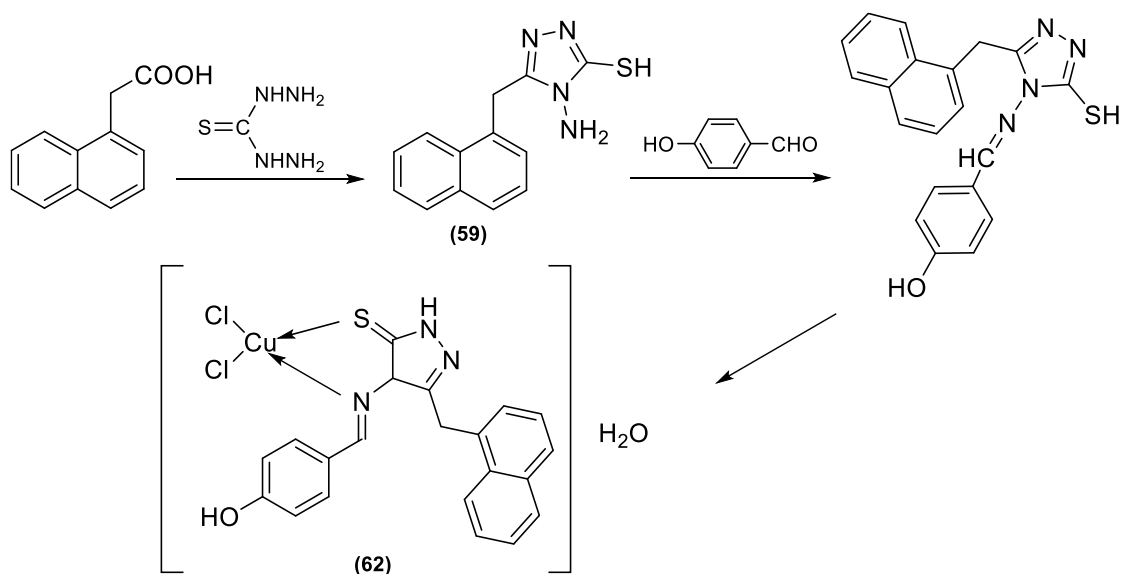
Cũng từ hydrazide **58**, các triazolothiadiazole đã được nhóm tác giả V. Mathew [6] tổng hợp và nghiên cứu hoạt tính kháng viêm, giảm đau, kháng khuẩn, kháng nấm. Nhưng thay vì tổng hợp hydrazide **58** bằng phản ứng giữa acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic với 1,1'-carbonyldiimidazole rồi hydrazine hóa như tài liệu [54] thì Mathew và cộng sự của mình tổng hợp hợp chất **58** bằng phương pháp phổ biến hơn là hydrazine hóa ester của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic. Quy trình tổng hợp các triazolothiadiazole cũng có khác biệt **61a-h** (hình 1.26), đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 7 giờ thay vì chiếu xạ vi sóng trong 30 phút, hiệu suất phản ứng đạt từ 50 – 60 % cũng thấp hơn so với công bố trước đây [54].

Trong số các hợp chất đã tổng hợp, chỉ có **61a**, **61d**, **61h** thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trong đó hợp chất **61h** thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt nhất.



**Hình 1.26. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (61a-h) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

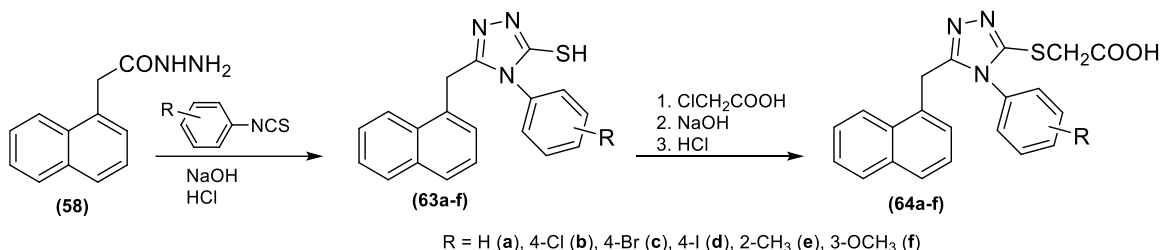
Thay vì tổng hợp 4-amino-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol **59** thông qua hydrazide của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, Atheer A. Ali và cộng sự [55] đã đun thiocarbohydrazide với acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic đến khi nóng chảy, sản phẩm tách ra được xử lý bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa rồi lọc và kết tinh lại bằng ethanol. Triazole **59** sau đó cho tác dụng với 4-hydroxybenzaldehyde để tạo thành base Schiff dùng để tạo phức nano với Cu<sup>2+</sup> **62** (hình 1.27).



**Hình 1.27. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (62) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Phức chất **62** này thể hiện hoạt tính ức chế tế bào MCF-7 ở nồng độ rất thấp, điều này cho thấy tiềm năng ứng dụng trong việc kháng ung thư vú của nó.

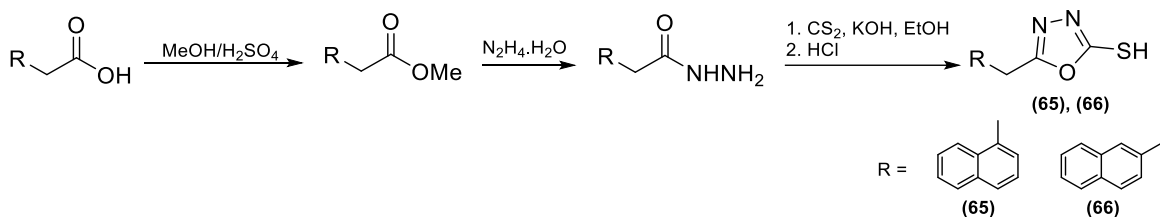
Ngoài tổng hợp thành 4-amino-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol thì hydrazide **58** còn được dùng để tổng hợp các hợp chất 4-aryl-1,2,4-triazole như báo cáo trong công trình của nhóm tác giả P. J. Kothari [56] thực hiện vào năm 1978 theo hình 1.28.



**Hình 1.28. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (64a-f) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Các hợp chất **64a-f** và **64a-f** mặc dù được tổng hợp bằng phương pháp truyền thống nhưng cho hiệu suất khá cao (69 – 100 %), đáng chú ý nhất là hợp chất **64d** với hiệu suất đạt 100 %.

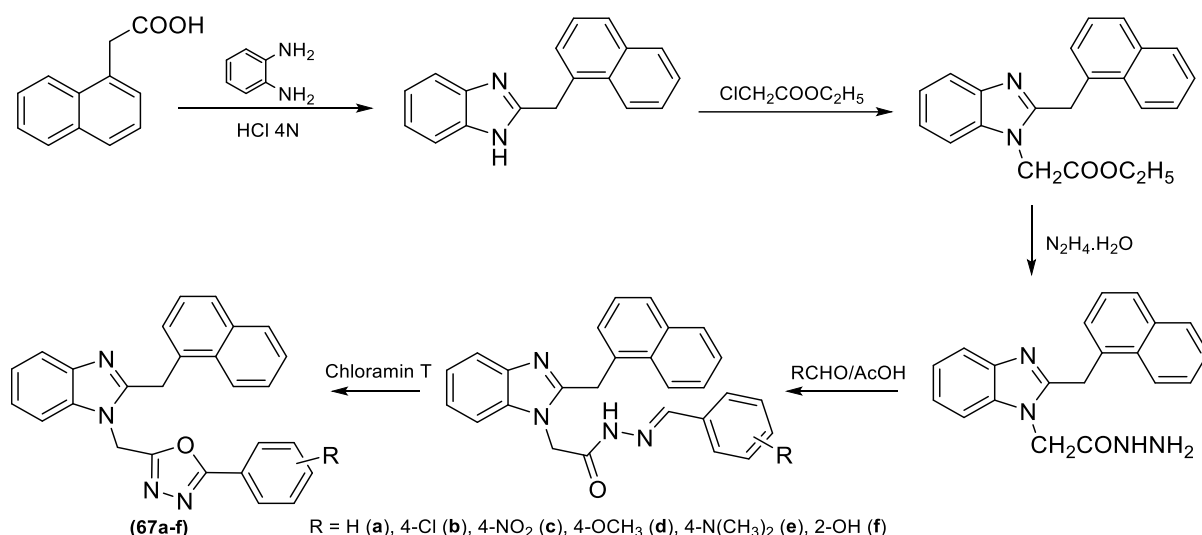
1,3,4-Oxadiazole cũng được biết đến như là một hợp chất có hoạt tính sinh học phong phú, và chúng cũng được tổng hợp từ hydrazide **58** bởi Mohd Fadhlizil Fasihi Mohd Aluwi và cộng sự [57]. Trong nghiên cứu này, các hợp chất oxadiazole đã được tổng hợp cả từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic và acid 2-(naphthalen-2-yl)acetic (hình 1.29).



**Hình 1.29. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (65 – 66) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Các oxadiazole **65**, **66** (hình 1.29) (được thấy có khả năng ức chế hoạt động của tyrosinase (IC<sub>50</sub> lần lượt là 40,46 μM và 27,42 μM), đồng thời không gây độc tế bào đối với tế bào SK-MEL-28 (tế bào hắc tố). Điều này cho thấy tiềm năng ứng dụng trong việc ức chế tyrosinase của các hợp chất trên.

Những hợp chất chứa đồng thời dị vòng benzimidazole và oxadiazole với nhóm thế naphthyl cũng đã được tổng hợp bởi các nhà khoa học đến từ Ấn Độ [18]. Kết quả thử nghiệm hoạt tính sinh học chỉ ra hợp chất **67c** (hình 1.30) cho hoạt tính gây độc tốt nhất với tế bào ung thư MDA-MB-468 (ung thư vú) và SK-MEL-28 (ung thư tế bào hắc tố). Điều này có thể do đặc trưng hút electron tốt của nhóm nitro bởi vì hợp chất **67d** với nhóm thế methoxy đẩy electron cho hoạt tính trung bình với 2 dòng tế bào ung thư trên.



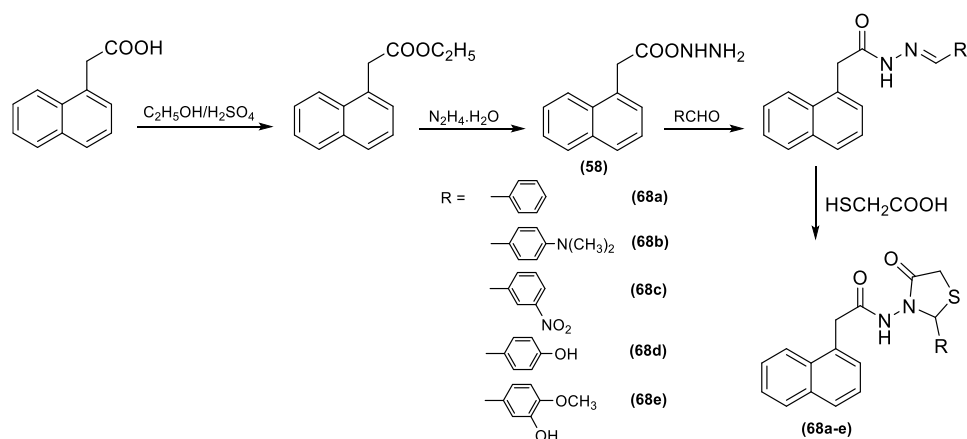
**Hình 1.30. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (67a-f) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Parkinson là bệnh rối loạn vận động phổ biến thứ hai trên thế giới thường xảy ra khi nhóm tế bào trong não bị thoái hóa, không thể kiểm soát được vận động của cơ bắp, khiến cho con người đi lại khó khăn, cử động chân chạp, chân tay bị run, cứng.

Hiện nay chưa có phương pháp điều trị triệt để mà chỉ có thể dùng thuốc để cải thiện chất lượng cuộc sống, trì hoãn tiến trình của bệnh [58]. Do đó, việc nghiên cứu các loại thuốc có tác dụng với bệnh Parkinson cũng được nhiều tác giả quan tâm mà Gomathy S. Gyanendra Singh và cộng sự của mình [20] là một trong số đó.

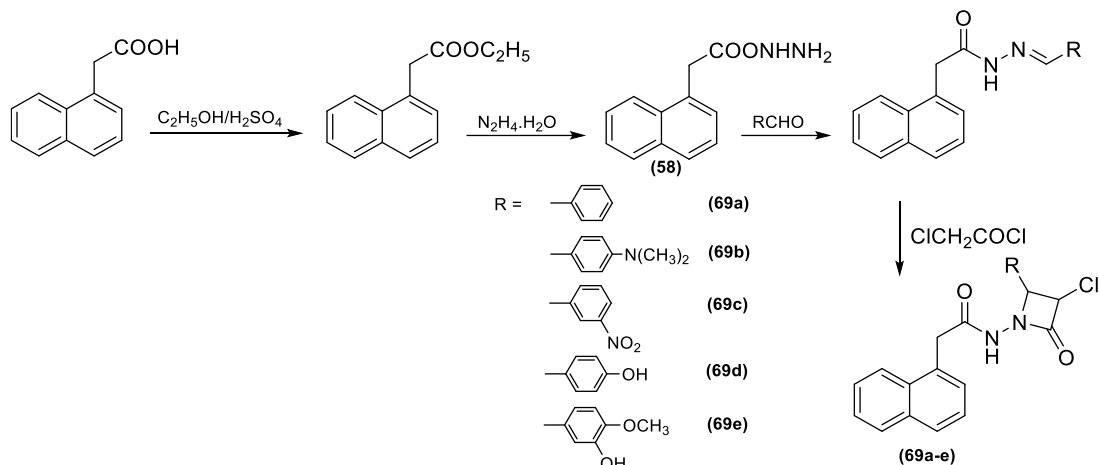
Cũng xuất phát từ hydrazide **58**, nhóm tác giả đã tổng hợp thành công các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine với hoạt tính ức chế Parkinson (hình 1.31).

Trong số các hợp chất đã tổng hợp, các hợp chất **68c**, **68d**, **68e** thể hiện hoạt tính ức chế Parkinson tốt và hợp chất **68c** thể hiện tốt nhất. Các thông số liên quan chặt chẽ đến Parkinson trên lâm sàng và việc điều trị bằng thuốc đã bảo vệ được não chuột bị bệnh.



**Hình 1.31. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (68a-e) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Một nghiên cứu khác cũng của nhóm tác giả Gomathy [59] liên quan đến Parkinson, trong đó đã tổng hợp nên các hợp chất dị vòng 4 cạnh chứa nitrogen là 2-azetidinone (hình 1.32). Tương tự như dãy chất **68a-e** thì ở dãy **69a-e** này, hợp chất **69c** cũng cho hoạt tính ức chế Parkinson tốt nhất.



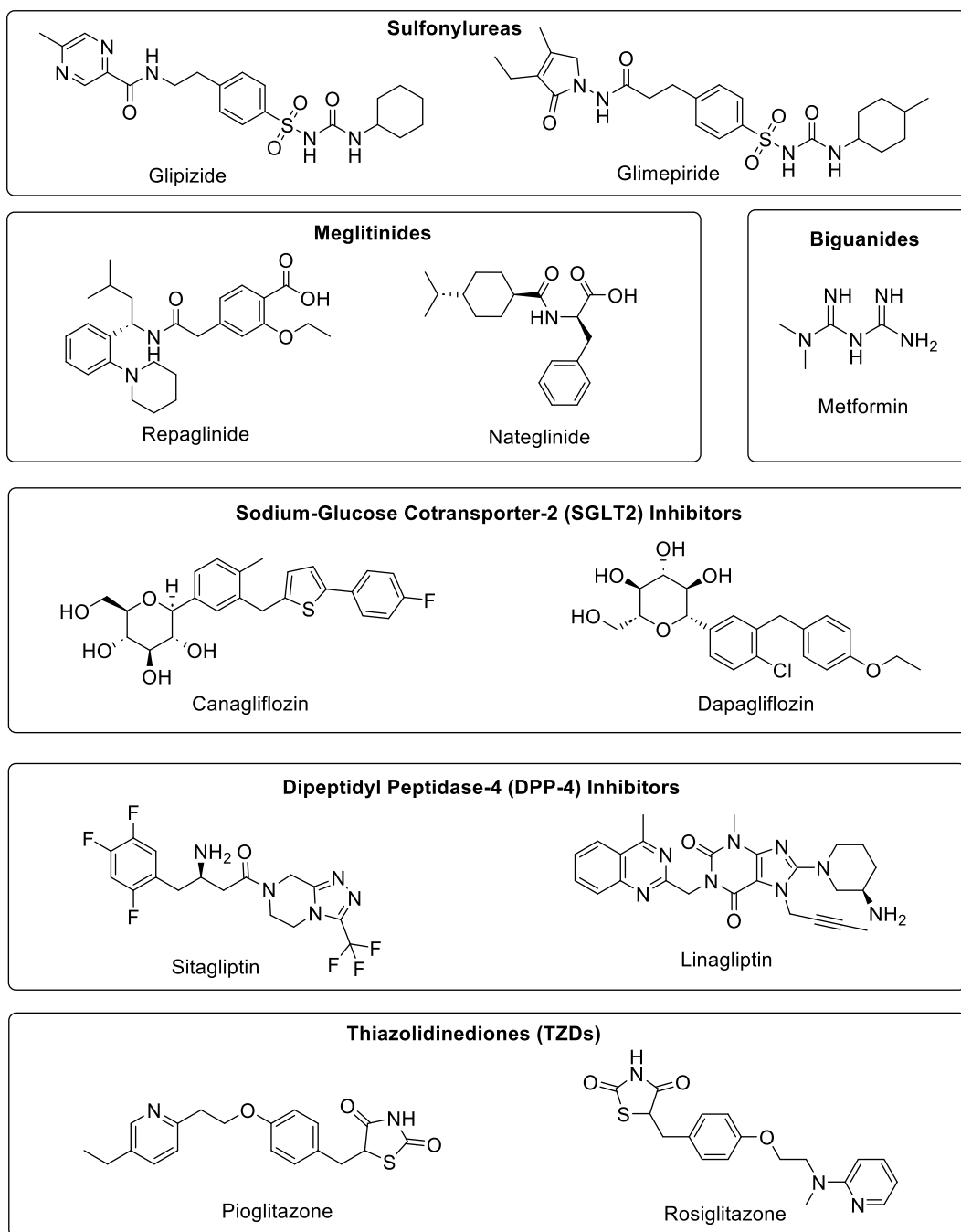
**Hình 1.32. Tổng hợp các hợp chất dị vòng (68a-e) từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

#### 1.4. Giới thiệu hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase

Bệnh đái tháo đường là một vấn đề sức khỏe toàn cầu đáng lo ngại, tác động nghiêm trọng đến gần nửa tỷ người. Nó được xem là một trong những rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng nhất, xuất phát từ tình trạng kháng insulin hoặc rối loạn chuyển hóa glucose trong máu [60]. Tình trạng này thường đi kèm với nhiều biến chứng khác nhau như: bệnh tim mạch, bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh, loét chân và hoại tử [61].

Việc kiểm soát bệnh đái tháo đường là một trong những thách thức lớn nhất của thế kỷ 21, với tỷ lệ mắc đái tháo đường trên toàn cầu đang gia tăng nhanh chóng và được dự báo sẽ đạt 592 triệu ca vào năm 2035, trong đó khoảng 90% là đái tháo đường type 2, đặc trưng bởi tình trạng đề kháng insulin [62], [63].

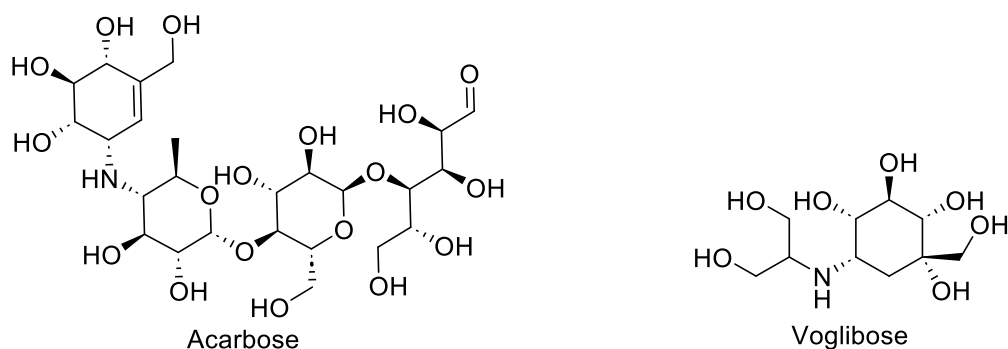
Bên cạnh liệu pháp tiêm insulin truyền thống, hiện nay đã có nhiều loại thuốc điều trị đường uống được phê duyệt cho bệnh đái tháo đường type 2, với cấu trúc hóa học và cơ chế tác dụng đa dạng, bao gồm: sulfonylurea, meglitinide, biguanide, thiazolidinedione, thuốc ức chế dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), thuốc ức chế đồng vận chuyển natri-glucose (SGLT2), và thuốc ức chế  $\alpha$ -glucosidase (AGI) (hình 1.33) [64], [65].



**Hình 1.33. Cấu trúc một số hợp chất điều trị bệnh đái tháo đường**

AGI nổi bật nhờ cơ chế ngăn cản sự phân giải và hấp thu carbohydrate tại ruột non [66], từ đó giúp làm giảm mức đường huyết sau ăn. Với cơ chế tác động này, AGI ngày càng được nghiên cứu như các tác nhân thay thế hoặc bổ trợ để đạt được liệu pháp hiệu quả và an toàn trong việc kiểm soát bệnh đái tháo đường type 2 [67]–[69].

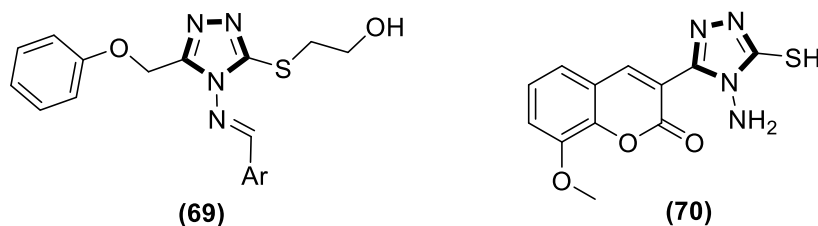
Tuy nhiên, các AGI đã được phê duyệt như acarbose và voglibose (hình 1.34) chỉ gắn kết thuận nghịch với enzyme mục tiêu và nhanh chóng bị đào thải qua đường ruột, dẫn đến thời gian tác dụng dược lực học ngắn và hiệu quả chưa tối ưu [66]. Những hạn chế này đã thúc đẩy các nhà nghiên cứu phát triển các dẫn xuất tổng hợp mới với khả năng gắn kết bền vững và thời gian duy trì hiệu quả dược lý dài hơn.



**Hình 1.34. Cấu trúc của các hợp chất ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase**

Nhiều tiến bộ đã đạt được trong việc phát triển các hợp chất dị vòng có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp với hiệu quả ức chế  $\alpha$ -glucosidase đa dạng [70]–[72]. Trong số đó, cấu trúc triazole đã được sử dụng làm khung nền cho nhiều dẫn xuất tổng hợp có hoạt tính chống đái tháo đường đầy triển vọng [73], [74], với khả năng gắn kết chọn lọc mạnh mẽ vào enzyme  $\alpha$ -glucosidase ở ruột non [75]. Cơ chế tác động này không những giảm thiểu tác dụng phụ mà còn mở ra hướng đi mới cho phát triển các liệu pháp điều trị đái tháo đường trong tương lai.

Ví dụ, một loạt hợp chất mới tổng hợp như 4-(arylidene)amino-1,2,4-triazole-5-thiol [76] và các dẫn xuất 4-amino-1,2,4-triazole [13] (hình 1.35) đã cho thấy khả năng ức chế  $\alpha$ -glucosidase mạnh mẽ với giá trị  $IC_{50}$  chỉ từ 1,49–6,44  $\mu$ M, thấp hơn nhiều so với các thuốc chuẩn.

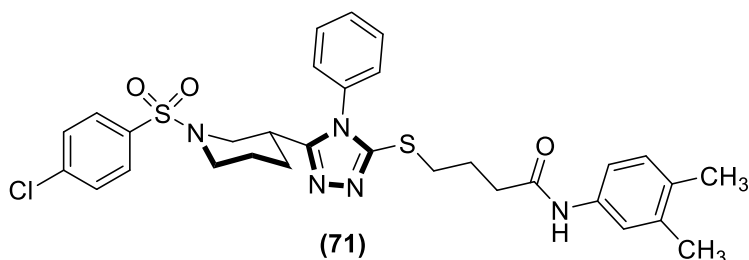


**Hình 1.35. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (69, 70)**

Nafeesa và cộng sự [12] đã báo cáo việc tổng hợp các dẫn xuất 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole sử dụng *p*-chlorophenylsulfonyl chloride và ethyl nipecotate làm nguyên liệu ban đầu, đồng thời đánh giá khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất này trong điều trị đái tháo đường. Trong nghiên cứu này, phần lớn các dẫn xuất tổng hợp thể hiện hoạt tính ức chế enzyme từ trung bình đến khá. Trong số đó, hợp chất **71** (hình 1.36) cho thấy khả năng ức chế mạnh nhất với giá trị  $IC_{50}$  đạt 79,42  $\mu$ M. Hoạt tính này được cho là liên quan đến sự hiện diện của nhóm thế 3,4-dimethyl trên vòng phenyl gắn với nhóm amide. Các hợp chất có nhóm methyl gắn tại vị trí *ortho* thể hiện hoạt tính yếu nhất trong dãy chất.

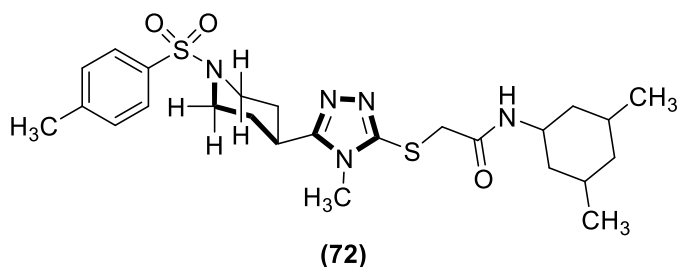
Kết quả nghiên cứu docking phân tử cho thấy các nguyên tử nitrogen trên vòng triazole hình thành hai liên kết hydrogen với amino acid Lys422 của enzyme. Vòng *p*-chlorophenyl còn tham gia tương tác xếp chồng  $\pi$ - $\pi$  với amino acid Trp417.

Những tương tác này được xác định là tương tác quan trọng trong hoạt tính chống đái tháo đường. Ngoài ra, trong nghiên cứu tan huyết, hợp chất **71** này thể hiện mức độ tan huyết cao nhất với tỷ lệ ly giải hồng cầu là 14,7%, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng âm (PBS), qua đó cũng cố thêm tiềm năng tiền lâm sàng của các hợp chất này trong việc phát triển thuốc điều trị đái tháo đường [12].



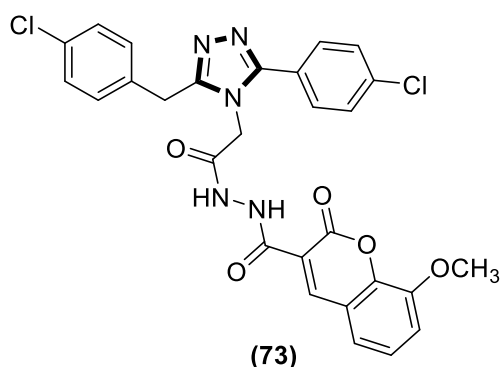
**Hình 1.36. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (71)**

Cũng là dẫn xuất acetamide, tuy nhiên những hợp chất do nhóm nghiên cứu của Asif và cộng sự [77] công bố dựa trên khung cấu trúc azinane-triazole có sự khác biệt đáng kể, nhóm phenyl trên vòng triazole được thay thế bằng nhóm methyl, và thay đổi cầu nối giữa triazole và mạch acetamide từ ethylene thành methylene. Những biến đổi này có thể ảnh hưởng đến tính chất điện tử và khả năng tương tác với enzyme đích, do đó tạo ra dẫn xuất có hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase cao **72** (hình 1.37) với giá trị  $IC_{50}$  đạt 29,37  $\mu$ M. Phân tích mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) cho thấy, việc gắn thêm hệ aliphatic vào phân tử làm tăng hoạt tính so với các dẫn xuất chứa nhóm cyclohexyl hoặc phenyl. Trong số các chất có nhóm thế methyl-phenyl, các hợp chất có nhóm thế ở vị trí *meta* thể hiện hoạt tính mạnh nhất. Ngược lại, đối với các hợp chất có nhóm thế gắn ở vị trí *ortho* thì nhóm methyl lại cho hoạt tính yếu nhất trong số các nhóm thế methyl, methoxy, ethyl.



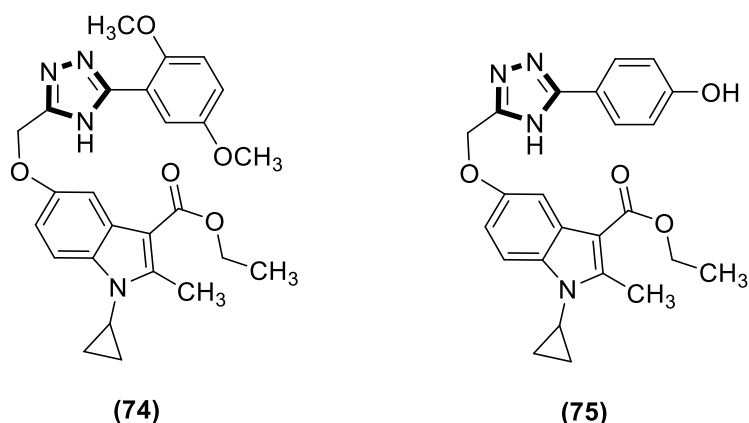
**Hình 1.37. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (72)**

Mentese và cộng sự [78] đã tổng hợp và thực hiện nghiên cứu động học enzyme đối với một loạt dẫn xuất *N'*-(2-(3,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)acetyl)-6/7/8-substituted-2-oxo-2*H*-chromen-3-carbohydrazide nhằm đánh giá khả năng ức chế enzym  $\alpha$ -glucosidase. Các hợp chất tổng hợp cho thấy hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase đáng kể, với giá trị  $IC_{50}$  dao động từ 0,96  $\mu$ g/mL đến 32,86  $\mu$ g/mL. Trong đó, hợp chất **73** (hình 1.38), mang nhóm thế 8-methoxy trên vòng coumarin, thể hiện hoạt tính mạnh nhất với giá trị  $IC_{50}$  đạt  $0,96 \pm 0,02$   $\mu$ g/mL.



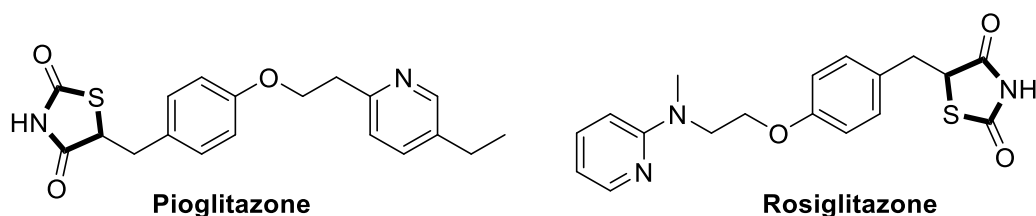
**Hình 1.38. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (73)**

Những hợp chất khác chứa khung 1,2,4-triazole cũng đã được tổng hợp bởi nhóm nghiên cứu của Gani và cộng sự [79]. Các hợp chất này được đánh giá hoạt tính ức chế *in vitro* trên cả enzyme  $\alpha$ -amylase và  $\alpha$ -glucosidase. Trong dãy chất đã tổng hợp, hai hợp chất **74** (mang nhóm thế 2,5-dimethoxy) và **75** (mang nhóm thế 6-methoxy-2-hydroxy) (hình 1.39) thể hiện khả năng ức chế mạnh nhất trên cả hai loại enzyme. Tại nồng độ 100  $\mu\text{g/mL}$ , **74** ức chế  $\alpha$ -glucosidase và  $\alpha$ -amylase lần lượt là 70,24% và 63,63%, trong khi **75** đạt mức 71,02% và 71,29%. Nghiên cứu mối quan hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) cho thấy các nhóm thế tại vị trí *ortho* và *meta* đóng vai trò quan trọng trong hoạt tính ức chế. Kết quả docking phân tử cho thấy cả hai hợp chất đều gắn vào vị trí hoạt động của enzyme, cụ thể, **74** tạo bốn liên kết hydrogen với các amino acid Asp542, Arg526, Leu577 và Asp327, trong khi **75** tạo hai liên kết hydrogen với Thr205 và Glu300. Sự ổn định trong khoang gắn kết của enzyme cho thấy triển vọng phát triển các hợp chất này thành chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase mới trong tương lai.



**Hình 1.39. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole (74, 75)**

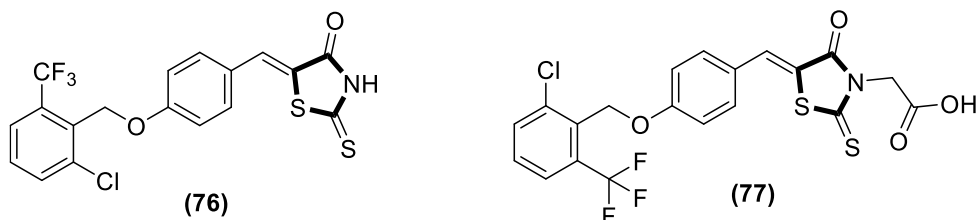
Bên cạnh khung 1,2,4-triazole, các dẫn xuất chứa dị vòng thiazolidine cũng thu hút sự quan tâm nghiên cứu nhờ tiềm năng ứng dụng trong kiểm soát rối loạn chuyển hóa glucose. Đáng chú ý, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt một số thuốc thuộc nhóm thiazolidinedione (TZD), chẳng hạn như Pioglitazone và Rosiglitazone (hình 1.40), trong điều trị bệnh lý đái tháo đường.



**Hình 1.40. Cấu trúc các hợp chất điều trị đái tháo đường do FDA phê duyệt**

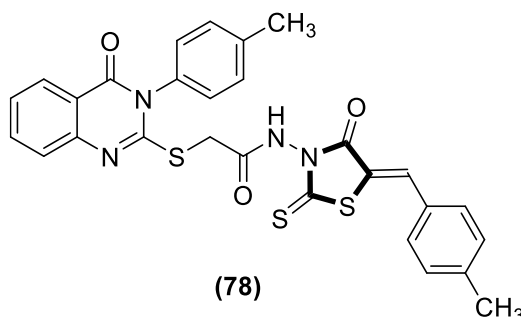
Các thuốc trên được biết đến với khả năng cải thiện độ nhạy insulin, tăng cường sử dụng glucose và giảm sản xuất glucose tại gan [80]. Tuy cải thiện được độ nhạy insulin, các thuốc TZD không tác động đến quá trình phân giải carbohydrate tại ruột non như nhóm ức chế  $\alpha$ -glucosidase – thuốc uống có khả năng kiểm soát đường huyết sau ăn hiệu quả và tiện dụng hơn so với insulin dạng tiêm [81]. Nhờ ưu điểm đó, nhiều nghiên cứu đã chuyển hướng sang thiết kế các dẫn xuất thiazolidinone theo cơ chế này, trong đó nổi bật là các hợp chất 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-one [16], [42], [82].

Một ví dụ tiêu biểu là hợp chất **76**, **77** (hình 1.41) trong dãy các hợp chất do Vasantha Kumar và cộng sự [16] tổng hợp có khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase rất tốt với  $IC_{50}$  lần lượt đạt  $4,76 \pm 0,64 \mu M$  và  $4,91 \pm 0,45 \mu M$ .



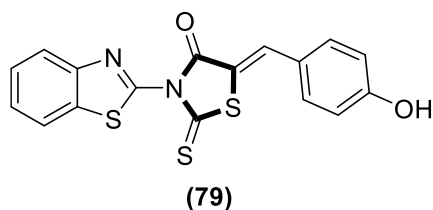
**Hình 1.41. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (76, 77)**

Nhóm tác giả Việt Nam, Bùi Thị Thùy Linh và cộng sự [83] cũng tổng hợp một hợp chất lai giữa 2 loại dị vòng là quinazoline và 2-thioxothiazolidin-4-one **78** cũng cho hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase tốt. Nghiên cứu chỉ ra vai trò của nhóm thế ở vị trí số 5 trên vòng thiazolidine ảnh hưởng đến hoạt tính (có nhóm thế ở vị trí này thì mới thể hiện hoạt tính). Bên cạnh đó, nhóm thế đẩy electron cho hoạt tính tốt hơn nhóm thế hút electron, hoạt tính tốt nhất đến từ hợp chất chứa nhóm  $-CH_3$  ở vị trí *para* trên hợp phần benzylidene (hình 1.42).



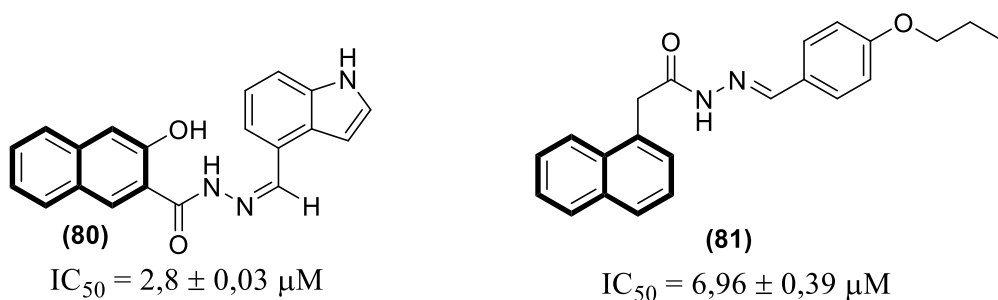
**Hình 1.42. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (78)**

Tương tự, nhóm tác giả Mahendra Gowdru Srinivasa và cộng sự [84] cũng nghiên cứu và tổng hợp thành công các hợp chất lai giữa benzothiazole và 2-thioxothiazolidin-4-one **79**. Những hợp chất này thể hiện hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase đáng kể, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong thiết kế các chất điều trị đái tháo đường type 2. Liên quan cấu trúc – hoạt tính cũng chỉ ra các hợp chất chứa nhóm đẩy electron cho hoạt tính tốt hơn nhóm rút electron, trong đó hợp chất có hoạt tính cao nhất chứa nhóm -OH ở vị trí *para* trên hợp phần benzyldiene (hình 1.43).



**Hình 1.43. Cấu trúc hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (79)**

Ngoài hai loại dị vòng đã đề cập, naphthalene cũng là một khung cấu trúc đầy hứa hẹn trong thiết kế các chất ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase. Nhiều dẫn xuất từ naphthalene đã cho thấy hoạt tính sinh học đáng chú ý đối với các enzyme thủy phân carbohydrate như  $\alpha$ -glucosidase và  $\alpha$ -amylase, qua đó thể hiện tiềm năng trong kiểm soát tăng đường huyết sau ăn [85], [86]. Đặc biệt, các hydrazide mang nhân naphthalene gần đây (**80**, **81**) được tổng hợp đã cho thấy khả năng ức chế  $\alpha$ -glucosidase ở nồng độ micromolar thấp, củng cố triển vọng ứng dụng trong điều trị đái tháo đường type 2 (hình 1.44) [86], [87].



**Hình 1.44. Một số cấu trúc naphthalene ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase (80, 81)**

Từ những khảo sát trên cho thấy, cả 1,2,4-triazole, 2-thioxothiazolidin-4-one và naphthalene đều là những khung cấu trúc dị vòng có hoạt tính sinh học cao, đặc biệt trong thiết kế các chất ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase. Việc kết hợp các đơn vị cấu trúc này trong cùng một phân tử, chẳng hạn như các hợp chất lai naphthalen-triazole hoặc naphthalene-thiazolidine không chỉ kỳ vọng sự tăng cường tương tác với vùng hoạt động của enzyme mà còn mở ra hướng phát triển các loại thuốc điều trị đái tháo đường thế hệ mới, có hiệu quả cao và độ an toàn được cải thiện.

### 1.5. Giới thiệu phương pháp docking phân tử

Trong nghiên cứu mô hình phân tử, docking (gắn kết phân tử) là phương pháp được sử dụng để dự đoán cách một phân tử (thường là chất có hoạt tính sinh học) có thể gắn vào một phân tử đích như enzyme hoặc protein, tạo thành một phức hợp ổn định về mặt năng lượng. Dựa trên các mô phỏng này, người ta có thể đánh giá mức độ tương thích và khả năng liên kết của các phân tử thông qua điểm số docking cũng như vị trí gắn kết [88].

Phương pháp docking thuộc nhóm các kỹ thuật thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc mục tiêu. Cụ thể, nó giúp xác định khả năng tương tác của một hoặc nhiều phối tử với vùng hoạt động của protein, enzyme hay DNA trong không gian ba chiều [88]. Kỹ thuật này đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá khả năng gắn kết và tiềm năng sinh học của các hợp chất mới. Thông qua đó, có thể dự đoán được hoạt tính sinh học của hợp chất đối với protein đích, từ đó hỗ trợ quá trình tìm kiếm và phát triển thuốc. Ngoài ra, docking còn giúp mô phỏng vị trí và cấu hình của cơ chất khi tương tác với enzyme, hỗ trợ việc nghiên cứu cơ chế xúc tác [89].

Về bản chất, docking là một quá trình tối ưu hóa nhằm tìm ra cấu hình phù hợp nhất để phân tử thử nghiệm gắn vào protein. Mục tiêu là tìm được trạng thái có năng lượng tự do thấp nhất cho toàn hệ thống. Để làm được điều này, cần khảo sát hàng loạt các “tư thế” và cấu dạng khác nhau của phân tử, sau đó tính toán và so sánh mức độ phù hợp trước khi xác định cấu hình tối ưu [89].

Khi một cơ chất tiến gần đến vùng hoạt động của enzyme, hai yếu tố then chốt quyết định khả năng gắn kết là: sự tương hợp về mặt hình thể (kích thước, hình dạng) và tương tác phân tử (lực hút tĩnh điện, tương tác Van der Waals, liên kết hydrogen, tương tác kỵ nước,...). Tuy nhiên, do protein thường có cấu trúc lớn và linh động, việc khảo sát toàn bộ khả năng tương tác là điều phức tạp. Trong mô phỏng docking, protein thường được giữ cố định, còn phối tử có thể thay đổi vị trí và cấu hình. Một số phần mềm hiện đại cho phép linh động một phần cấu trúc của enzyme, cụ thể là ở một số gốc amino acid gần vùng hoạt động, từ đó tăng độ chính xác của quá trình docking phân tử [90].

Quá trình docking được thực hiện thông qua ba bước: chuẩn bị phối tử, chuẩn bị protein, mô phỏng docking [91].

**Chuẩn bị phối tử:** cấu trúc các phối tử được xây dựng bởi các phần mềm ChemDraw. Sau khi xây dựng được cấu trúc 3D, sử dụng các phần mềm (như autodock) để chuẩn bị phối tử cho chương trình mô phỏng docking, các bước chuẩn bị thường được tiến hành gồm: gắn hydrogen, gắn trường lực, xây dựng file pdbqt.

**Chuẩn bị protein:** Cấu trúc 3D của protein thường có sẵn trên ngân hàng dữ liệu protein (protein data bank). Sau khi có cấu trúc 3D, sử dụng các phần mềm (như autodock) để chuẩn bị protein cho chương trình mô phỏng docking. Các bước chuẩn bị thường gồm: loại nước và các phối tử (nếu có), thêm hydrogen, gắn trường lực và xây dựng file pdbqt.

**Mô phỏng docking:** Trước khi phần mềm tiến hành tìm kiếm vị trí và cấu dạng phù hợp của phối tử, cần khoanh vùng tìm kiếm (grid box) cho thuật toán. Kích thước của vùng tìm kiếm không nên quá lớn vì như thế sẽ tốn kém thời gian và độ lặp lại không cao, cũng không nên quá nhỏ vì như vậy phần mềm chỉ tìm kiếm được một vùng rất nhỏ, không có ý nghĩa. Vị trí của vùng tìm kiếm thông thường sẽ được đặt ở trung tâm hoạt động của protein. Sau khi xác định vị trí và kích thước của vùng tìm kiếm, phần mềm sẽ tự động tìm kiếm và đưa ra cấu dạng phù hợp với năng lượng thấp nhất. Cấu dạng này cùng với các tương tác của nó với protein sẽ được phân tích bởi các phần mềm chuyên dụng như: MOE, Pymol, Discovery studio...

Như vậy, phương pháp docking phân tử không chỉ giúp dự đoán vị trí và kiểu tương tác giữa phối tử và protein mục tiêu, mà còn hỗ trợ lựa chọn các cấu trúc hợp chất tiềm năng trước khi tiến hành tổng hợp thực nghiệm.

Trên cơ sở các kết quả khảo sát lý thuyết cũng như mục tiêu tìm kiếm các hợp chất có hoạt tính sinh học mạnh, luận án tập trung vào việc thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất dị vòng có tiềm năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau như đã trình bày. Tuy nhiên, trong luận án này, quá trình tổng hợp được thực hiện bằng cách đun hồi lưu hydrazide **58** với phenyl/ethyl isothiocyanate để tạo 1,2,4-triazole, và với acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic để thu được 2-thioxothiazolidin-4-one. Sau đó cũng bằng phương pháp đun hồi lưu, thực hiện các chuyển hóa tiếp theo để tạo ra những dẫn xuất mới. Phương pháp này không chỉ đơn giản, phù hợp với điều kiện nghiên cứu của bản thân mà còn dễ thực hiện, cho hiệu suất cao. Đáng chú ý, acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic hiện ít được khai thác làm tiền chất trong tổng hợp các dị vòng, do đó việc sử dụng chất này mở ra cơ hội tạo nhiều hợp chất mới. Đây là cơ sở để lựa chọn thực hiện đề tài, nhằm tổng hợp và khảo sát hoạt tính của một số dị vòng tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực hóa dược.

## CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Hóa chất và thiết bị

#### 2.1.1. Hóa chất

| STT | Tên hóa chất                            | Nguồn gốc     | Độ tinh khiết (%) |
|-----|-----------------------------------------|---------------|-------------------|
| 1   | Acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic          | TiTan Biotech | 98                |
| 2   | Phenyl isothiocyanate dùng cho tổng hợp | Sigma Aldrich | 98                |
| 3   | Ethyl isothiocyanate dùng cho tổng hợp  | Sigma Aldrich | 97                |
| 4   | Acid sulfuric                           | Xilong        | 95 – 98           |
| 5   | Potassium carbonate khan                | Xilong        | 99                |
| 6   | Hydrazine hydrate 80%                   | Xilong        | 80                |
| 7   | Acid acetic băng                        | Xilong        | 99,5              |
| 8   | Sodium hydrogen carbonate               | Xilong        | 99,5              |
| 9   | Ethanol tuyệt đối                       | Xilong        | 99,7              |
| 10  | Acetone                                 | Xilong        | 99,5              |
| 11  | 4-Fluorobenzaldehyde                    | Sigma Aldrich | 98                |
| 12  | 4-Chlorobenzaldehyde                    | Sigma Aldrich | 98                |
| 13  | 4-Bromobenzaldehyde                     | Sigma Aldrich | 98                |
| 14  | 2-Nitrobenzaldehyde                     | Sigma Aldrich | 99                |
| 15  | 3-Nitrobenzaldehyde                     | Sigma Aldrich | 98                |
| 16  | 4-Nitrobenzaldehyde                     | Sigma Aldrich | 98                |
| 17  | 4-Methylbenzaldehyde                    | Sigma Aldrich | 97                |
| 18  | 4-Methoxybenzaldehyde                   | Sigma Aldrich | 98                |
| 19  | <i>N,N</i> -dimethylbenzaldehyde        | Sigma Aldrich | 98                |
| 20  | Benzaldehyde                            | Sigma Aldrich | 99                |
| 21  | Piperonal                               | Sigma Aldrich | 99                |

#### 2.1.2. Thiết bị

- **Nhiệt độ nóng chảy** của các chất được đo trên máy Gallenkamp tại Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh.

- **Phổ hồng ngoại (FT-IR)** của các chất được ghi trên máy đo Shimadzu FTIR 8400S dưới dạng viên nén KBr, được thực hiện tại Khoa Hoá học, Trường Đại học Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

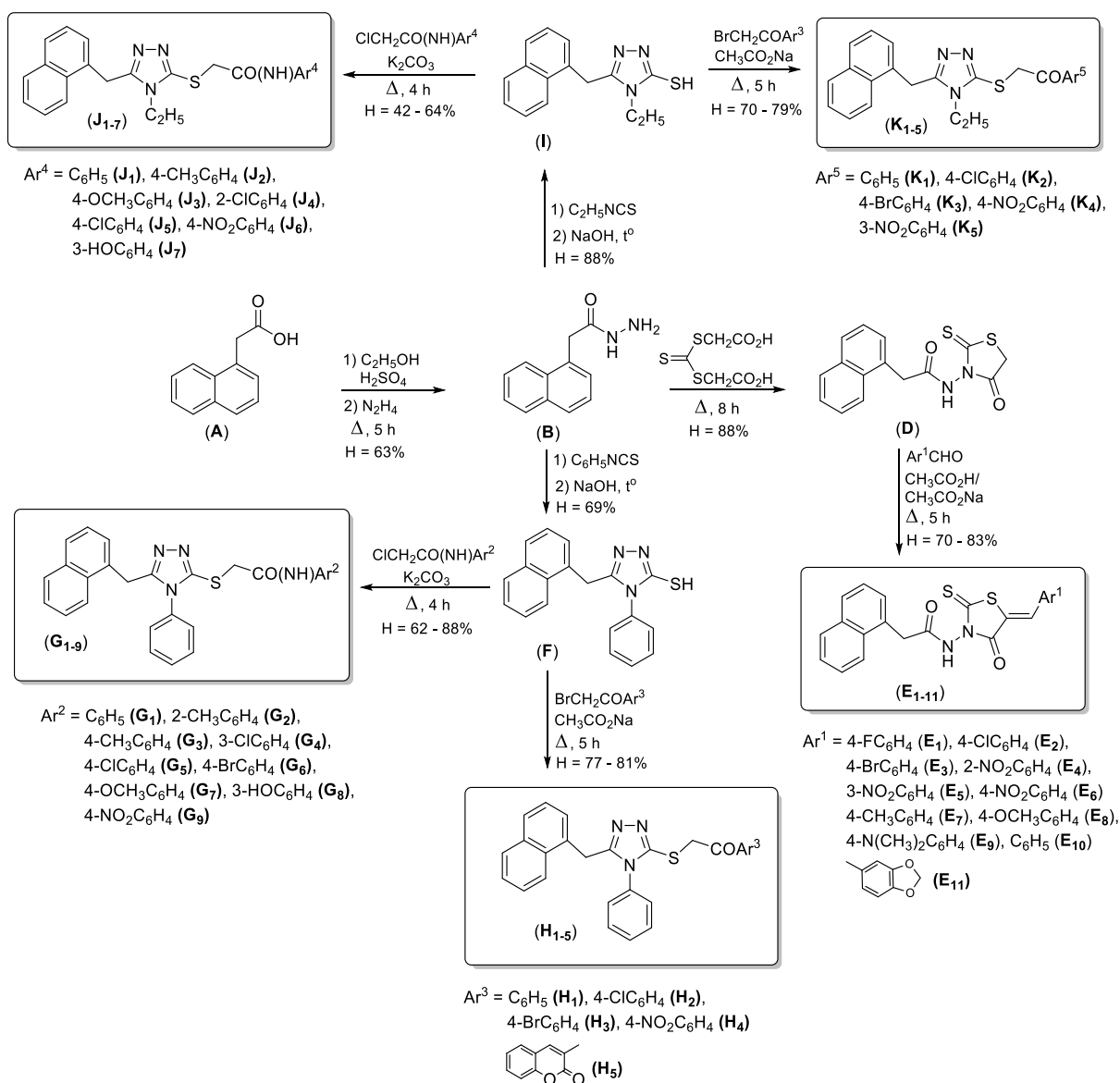
- **Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ )** của các hợp chất được ghi trên máy Bruker Avance (500 MHz đối với phổ  $^1\text{H-NMR}$ , 125 MHz với các phổ  $^{13}\text{C-NMR}$ ) trong dung môi  $\text{DMSO-}d_6$ , được thực hiện tại Phòng cộng hưởng từ hạt nhân, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

- **Phổ khối lượng** của các hợp chất được ghi trên máy Bruker micrOTOF-Q 10187 tại trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh.

- **Nhiều xạ đơn tinh thể tia X** của một số tinh thể phù hợp được thực hiện trên máy Agilent SuperNova tại Khoa Hóa học – Đại học KU Leuven (Vương Quốc Bỉ) và trên máy Bruker D8 Quest tại trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội. Các cấu trúc được giải bằng phần mềm SHELXT [92], SHELXL [93] và OLEX2 [94]. Chương trình SHELXL được sử dụng để tinh chỉnh cấu trúc; chương trình OLEX2 được sử dụng để đồ họa phân tử và trích xuất tài liệu.

## 2.2. Sơ đồ thực nghiệm

Các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole được tổng hợp từ chất đầu acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic theo mô tả trong sơ đồ ở hình 2.1.

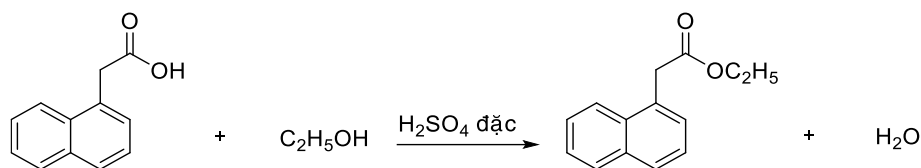


Hình 2.1. Sơ đồ tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng thiazolidine và 1,2,4-triazole

## 2.3. Tổng hợp các hợp chất

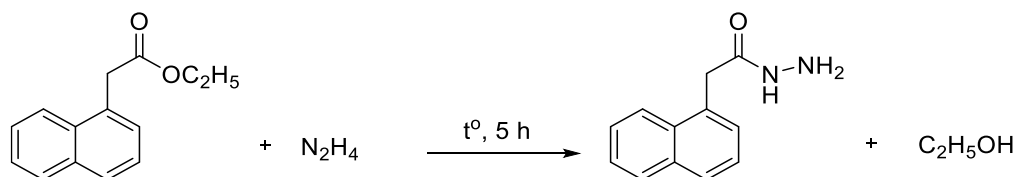
### 2.3.1. Quy trình tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)

- *Giai đoạn 1: Tổng hợp ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate*



Cho 18,6 g (0,1 mol) chất (A), thêm tiếp 50 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH và 12 mL dung dịch H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc 98 % vào bình cầu dung tích 250 mL. Đun hồi lưu hỗn hợp trong 6 giờ. Để nguội hỗn hợp ở nhiệt độ phòng và trung hòa với 9 g NaHCO<sub>3</sub> (thêm cho tới khi lắc không còn thấy khí thoát ra) trong cốc 500 mL. Lọc bỏ chất rắn, thu được dung dịch của ester ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate trong ethanol. Dung dịch này được dùng để thực hiện phản ứng điều chế hydrazide ở giai đoạn 2.

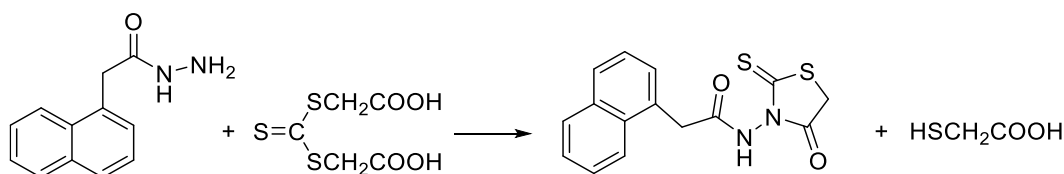
- *Giai đoạn 2: Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)*



Hydrazide **B** được tổng hợp dựa theo quy trình mô tả trong tài liệu [95]. Dung dịch chứa ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate trong ethanol thu được ở trên được thêm 6 mL N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O 80 % (tỉ lệ đương lượng 1:3) và đun hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi để nguội 30 phút, lại thêm tiếp 6 mL N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O 80 % rồi đun tiếp 3,5 giờ. Sau khi để nguội, lọc lấy sản phẩm rắn và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi ethanol – nước (1:1) thu được hợp chất **B**.

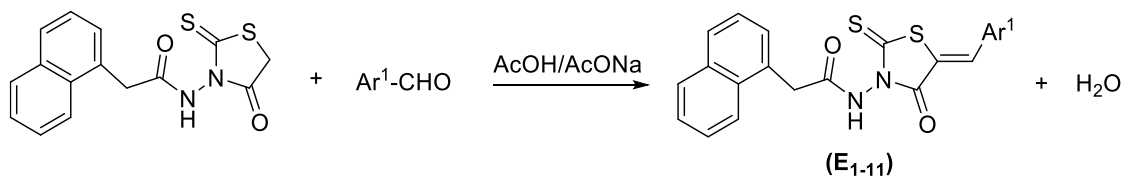
### 2.3.2. Quy trình tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

#### 2.3.2.1. Quy trình tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)



Dựa theo quy trình mô tả trong tài liệu [83], acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic (1,469 g, 6,5 mmol) được hòa tan vào dung dịch hydrazide (**B**) (1,2 g, 6,0 mmol) trong 15 mL ethanol tuyệt đối. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 8 giờ, sau đó làm nguội và đổ vào nước đá. Lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong acid acetic thu được hợp chất **D**. Các dữ liệu phổ và kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **D** (xem hình 3.11 và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.1) xác nhận cấu trúc của hợp chất này.

### 2.3.2.2. Quy trình chung tổng hợp *N*-(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (*E*<sub>1-11</sub>)



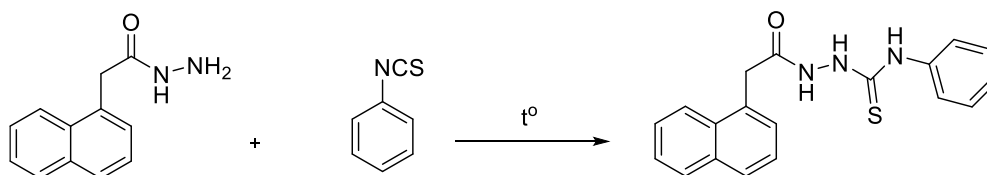
Hòa tan 0,316 g (1,0 mmol) hợp chất (**D**) và 0,082 g (1,0 mmol) sodium acetate khan vào bình cầu 100 mL chứa 15 mL acid acetic băng. Đun hồi lưu hỗn hợp trên bếp điện cho đến khi chất rắn tan hoàn toàn, sau đó thêm 1,0 mmol aldehyde thơm tương ứng vào bình phản ứng. Tiếp tục đun hỗn hợp trong 5 giờ, để nguội qua đêm, lọc lấy chất rắn sinh ra, kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi AcOH : H<sub>2</sub>O (1 : 1) thu được tinh thể **E**<sub>1-11</sub> tương ứng (dựa theo quy trình mô tả trong tài liệu [83]). Kết quả tổng hợp các hợp chất **E**<sub>1-11</sub> được trình bày ở bảng 3.3. Dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và HR-MS lần lượt được trình bày từ bảng 3.4 đến 3.7. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **E**<sub>4</sub> và **E**<sub>8</sub> (xem hình 3.17 và 3.18), và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.8 xác nhận cấu trúc của các hợp chất này.

### 2.3.3. Quy trình tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole

#### 2.3.3.1. Quy trình tổng hợp 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (**F**)

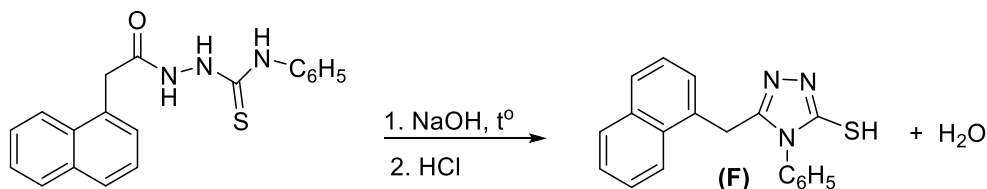
Hợp chất (**F**) được tổng hợp thông qua 2 giai đoạn, dựa theo quy trình mô tả trong tài liệu [95].

- **Giai đoạn 1:** Tổng hợp 2-[2-(naphthalen-1-yl)acetyl]-*N*-phenylhydrazine-1-carbothioamide



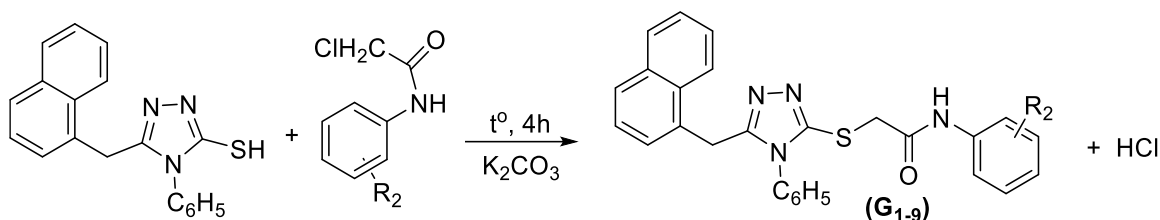
Hòa tan 5,0 g (0,025 mol) hợp chất (**B**) trong 50 mL ethanol tuyệt đối chứa trong bình cầu dung tích 250 mL, sau đó thêm 3,375 g (0,025 mol) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NCS. Đun cách thủy hỗn hợp trong 1 giờ, rồi để nguội. Lọc lấy chất rắn màu trắng tách ra và sử dụng ngay cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế.

- **Giai đoạn 2:** Tổng hợp 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (**F**)



Chất rắn thu được ở giai đoạn 1 cho vào bình cầu 250 mL, thêm tiếp 40 mL dung dịch NaOH 2 M rồi đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh (ngâm trong chậu nước đá), acid hóa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 10 % đến pH 3 – 4. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ lạnh (dưới 10 °C), sau đó đem lọc lấy chất rắn và rửa bằng nước. Kết tinh lại trong ethanol, thu được hợp chất **F**. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **F** (xem hình 3.29 và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.13) xác nhận cấu trúc của hợp chất này.

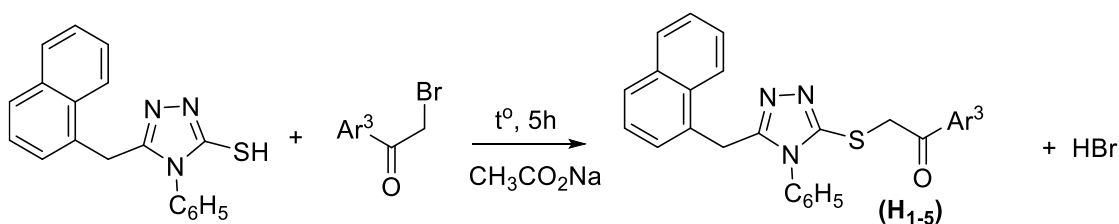
**2.3.3.2. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất *N*-aryl 2-*[[*5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]*thio*]acetamide (*G*<sub>1-9</sub>)**



Các dẫn xuất **G<sub>1-9</sub>** được tổng hợp dựa theo quy trình trong tài liệu [95]. Hòa tan 0,634 g (**D**) (0,002 mol) vào 15 mL acetone trong bình cầu 100 mL. Cho 0,28 g (0,002 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> khan vào bình cầu, khuấy trong 15 phút. Cho từ từ dung dịch của 0,002 mol *N*-aryl-2-chloroacetamide tương ứng trong 15 mL acetone vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy và đun hồi lưu trong 4,0 giờ. Sau khi để nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc nước đá vụn, khuấy đều. Lọc lấy chất rắn tách ra, kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol : nước (1 : 1). Kết quả tổng hợp các hợp chất (**G<sub>1-9</sub>**) được trình bày ở bảng 3.16.

Dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và HR-MS được trình bày ở bảng 3.18 đến 3.21. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **G<sub>1</sub>**, **G<sub>3</sub>** và **G<sub>9</sub>** (xem hình 3.39, 3.40, 3.41) và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.22 xác nhận cấu trúc của các hợp chất này.

**2.3.3.3. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất 2-*[[*5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]*thio*]-1-aryl/coumarin-3-yl ethanone (*H*<sub>1-5</sub>)**



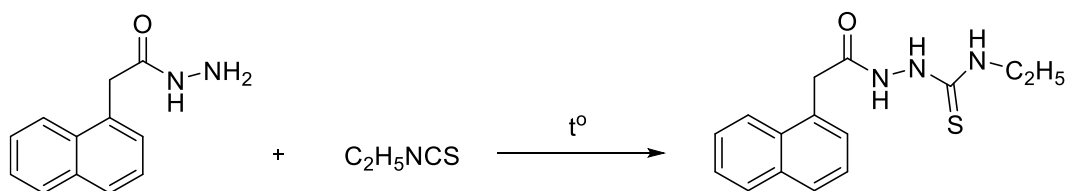
Các dẫn xuất **H<sub>1-5</sub>** được tổng hợp dựa theo quy trình trong tài liệu [96]. Hòa tan 0,317 g (**F**) (1,0 mmol) vào 15 mL ethanol trong bình cầu 100 mL. Cho 0,082 g (1,0 mmol) sodium acetate khan và 1,0 mmol dẫn xuất 2-bromo-1-aryl/coumarine

ethanone tương ứng vào bình cầu, đun hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi để nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc nước đá vụn, khuấy đều. Lọc lấy chất rắn tách ra, kết tinh lại trong hỗn hợp (ethanol : nước) (1 : 1). Kết quả tổng hợp các hợp chất (**H<sub>1-5</sub>**) được trình bày ở bảng 3.29. Dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và HR-MS được trình bày từ bảng 3.31 đến bảng 3.34. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **H<sub>4</sub>** (xem hình 3.52) và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.35 xác nhận cấu trúc của hợp chất này.

**2.3.3.4. Quy trình tổng hợp 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**I**)**

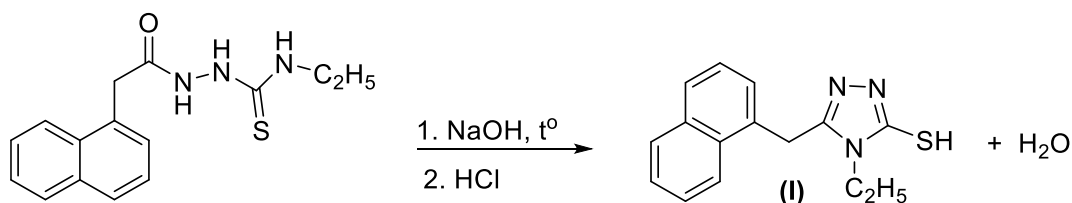
Chất **I** được tổng hợp dựa theo quy trình tổng hợp chất **F** trải qua 2 giai đoạn, đã đề cập ở mục 2.3.3.1.

- **Giai đoạn 1: Tổng hợp 2-(2-(naphthalen-1-yl)acetyl)-N-ethylhydrazine-1-carbothioamide**



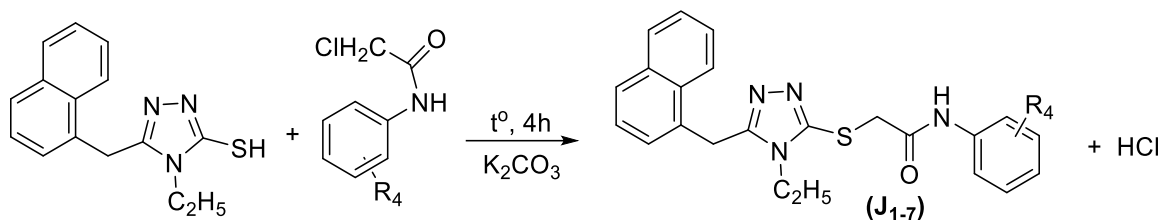
Cho 5,0 g (0,025 mol) **B** vào bình cầu dung tích 250 mL, thêm 50 mL ethanol tuyệt đối và 2,175 g (0,025 mol)  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NCS}$  vào bình cầu rồi đun cách thủy trong 1 giờ. Sau khi để nguội, lọc thu lấy chất rắn màu trắng tách ra và sử dụng ngay cho giai đoạn tiếp theo, không cần tinh chế.

- **Giai đoạn 2: Tổng hợp 4-ethyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (**I**)**



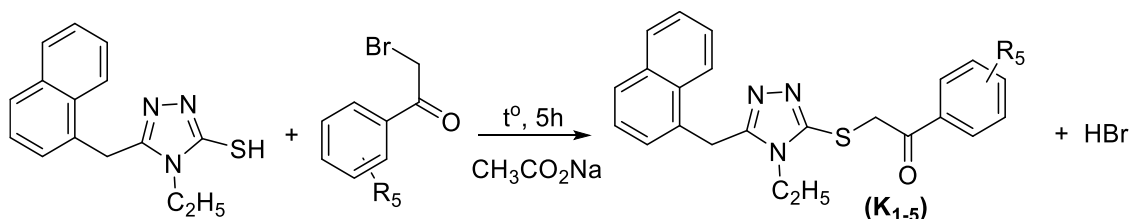
Cho chất rắn thu được từ giai đoạn 1 vào bình cầu 250 mL, thêm tiếp 40 mL dung dịch NaOH 2 M vào bình cầu rồi đun hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh (ngâm trong chậu nước đá), acid hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 10 % đến pH = 1 – 2. Hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ lạnh (dưới 10 °C), sau đó đem lọc lấy chất rắn và rửa bằng nước. Kết tinh lại trong ethanol, thu được hợp chất **I**. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **I** (xem hình 3.30) và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.13, xác nhận cấu trúc của hợp chất này.

**2.3.3.5. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất *N*-aryl 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (*J*<sub>1-7</sub>)**



Tương tự như quy trình tổng hợp dẫn xuất *G*<sub>1-9</sub> đề cập ở mục 2.3.3.2, các dẫn xuất *J*<sub>1-7</sub> được tổng hợp như sau: hòa tan 0,538 g (0,002 mol) **I** vào 15 mL acetone trong bình cầu 100 mL. Cho 0,28 g (0,002 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> khan vào bình cầu, đun trong 30 phút. Cho từ từ dung dịch 0,002 mol *N*-aryl-2-chloroacetamide tương ứng trong 15 mL acetone vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy và đun hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi để nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc nước đá vụn, khuấy đều. Lọc lấy chất rắn tách ra, kết tinh lại trong hỗn hợp (ethanol : nước) (1 : 1). Kết quả tổng hợp các hợp chất *J*<sub>1-7</sub> được trình bày ở bảng 3.17. Dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và HR-MS được trình bày ở bảng 3.18 đến bảng 3.21. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **J**<sub>4</sub> và **J**<sub>5</sub> (xem hình 3.42, 3.43), và các thông số cơ bản ô mạng tinh thể trình bày ở bảng 3.26 xác nhận cấu trúc của các hợp chất này.

**2.3.3.6. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl ethanone (*K*<sub>1-5</sub>)**



Quy trình tổng hợp các dẫn xuất *K*<sub>1-5</sub> tương tự như quy trình tổng hợp các dẫn xuất *H*<sub>1-5</sub> đề cập ở mục 2.3.3.3. Hòa tan 0,317 g **F** (1,0 mmol) vào 15 mL ethanol trong bình cầu 100 mL. Cho 0,082 g (1,0 mmol) sodium acetate khan và 1,0 mmol dẫn xuất 2-bromo-1-aryl ethanone tương ứng vào bình cầu, đun hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi để nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc nước đá vụn, khuấy đều. Lọc lấy chất rắn tách ra, kết tinh lại trong hỗn hợp (ethanol : nước) (1 : 1). Kết quả tổng hợp các hợp chất *K*<sub>1-5</sub> được trình bày ở bảng 3.30. Dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và HR-MS được trình bày ở bảng 3.31 đến bảng 3.34.

**2.4. Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase**

**2.4.1. Phương pháp thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase**

Hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase được thực hiện tại phòng Sinh học thực nghiệm, Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam theo phương pháp được mô tả ở tài liệu [97], [98].

Đây là phương pháp đã được công nhận để xác định nhanh hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase dựa trên phản ứng thủy phân cơ chất *p*-nitrophenyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (*p*NPG).

Dưới tác động của enzyme  $\alpha$ -glucosidase, cơ chất *p*NPG bị phân giải thành *p*-nitrophenol (*p*NP), chất có màu vàng và hấp thụ mạnh nhất tại bước sóng 405 nm. Nếu mẫu thử có khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, lượng *p*NP sinh ra sau phản ứng sẽ giảm.

Hàm lượng *p*NP trên phiên vi lượng 96 giếng được xác định bằng máy đọc TECAN (Infinite® 200 PRO, Switzerland) ở bước sóng  $\lambda = 405$  nm. Kết quả các thử nghiệm được thể hiện là giá trị trung bình của ít nhất 3 phép thử lặp lại  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $p \leq 0,05$ ).

Các thành phần phản ứng bao gồm: cơ chất *p*-nitrophenyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside 2,5 mM, đệm phosphate 100 mM (pH 6,8),  $\alpha$ -glucosidase (có nguồn gốc từ *Saccharomyces cerevisiae*) 0,2 U/mL và mẫu thử (10  $\mu$ L trong 200  $\mu$ L hỗn hợp phản ứng) ở các nồng độ khác nhau. Mẫu thử được pha loãng bằng DMSO 100% đến các nồng độ mẫu trong phản ứng lần lượt là 256; 128; 64; 16; 4; 1  $\mu$ g/mL.

Hỗn hợp phản ứng được ủ ở 37 °C, sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,1 M. Độ hấp thụ quang của phản ứng được xác định ở bước sóng 405 nm.

Chất chuẩn dương tính: Voglibose (Sigma-Aldrich, USA).

Đối chứng âm (C-): thay mẫu thử bằng đệm phosphate buffer, không có enzyme.

Đối chứng dương (C+): thay mẫu thử bằng đệm phosphate buffer, có enzyme.

Mẫu trắng: gồm thành phần của phản ứng kể trên nhưng không có enzyme.

Khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của mẫu thử xác định qua công thức:

$$\bullet \text{ Tỷ lệ ức chế (\%)} = 100\% \times \frac{(A_{C+} - A_{C-}) - (A_S - A_B)}{A_{C+} - A_{C-}}$$

Trong đó:

$A_{C+}$ : Độ hấp thụ trung bình của mẫu đối chứng dương.

$A_{C-}$ : Độ hấp thụ trung bình của mẫu đối chứng âm.

$A_S$ : Độ hấp thụ trung bình của mẫu thử.

$A_B$ : Độ hấp thụ trung bình của mẫu trắng (blank).

• Độ lệch tiêu chuẩn tính theo công thức:

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

Mẫu thử có hoạt tính được pha loãng theo các nồng độ giảm dần và thử nghiệm ba lần cho mỗi nồng độ. Giá trị  $\text{IC}_{50}$ , biểu thị nồng độ mẫu thử cần thiết để ức chế

50 % hoạt động của enzyme  $\alpha$ -glucosidase, được xác định bằng phần mềm TableCurve AISN Software (Jandel Scientific) dựa trên mối quan hệ giữa phần trăm ức chế và các nồng độ tương ứng.

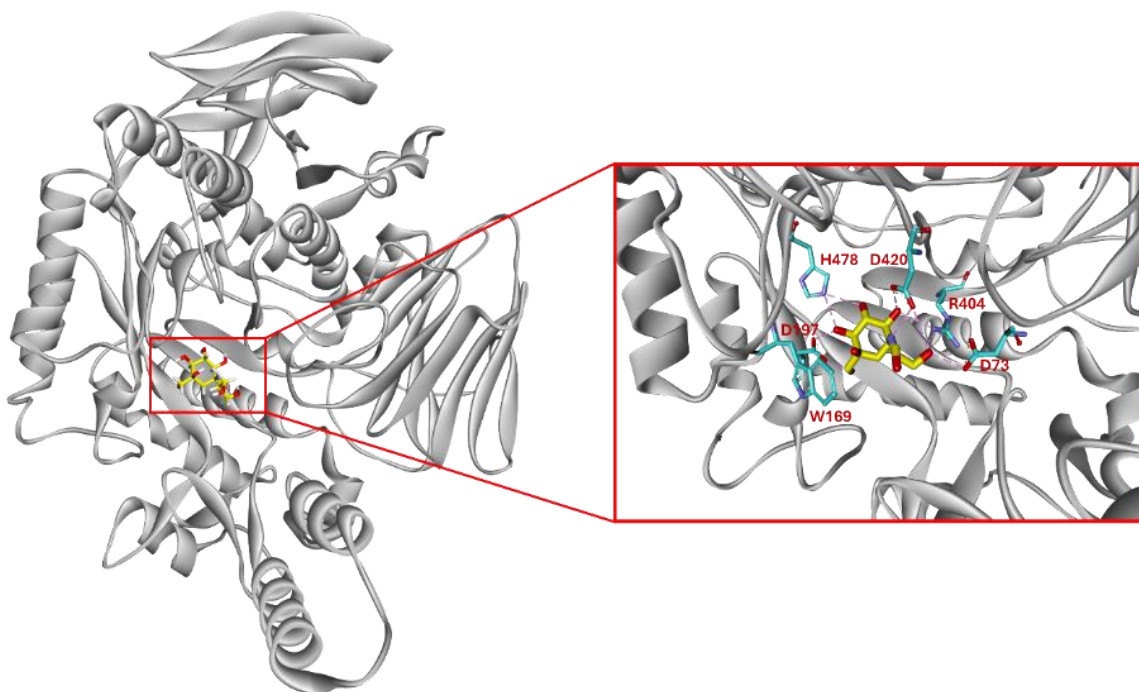
## 2.4.2. Phương pháp docking phân tử

### 2.4.2.1. Chuẩn bị protein

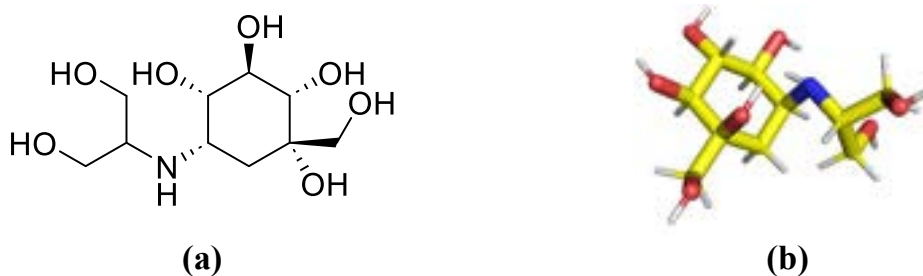
Cấu trúc 3D của enzyme  $\alpha$ -glucosidase với đồng kết tinh voglibose được tải về từ Protein Data Bank (rcsb.org, PDB ID: 6C9X, xem cấu trúc ở hình 2.2) [99]. Các phân tử nước được loại bỏ bằng cách sử dụng phần mềm Autodock Tools 1.5.7 [100]. Protein (không còn phối tử) được lưu dưới dạng pdbqt.

Việc lựa chọn enzyme này (PDB ID: 6C9X) phù hợp với mục tiêu nghiên cứu, do voglibose (hình 2.3) được sử dụng làm chất đối chứng dương trong các thử nghiệm *in vitro*. Bên cạnh đó, cấu trúc nhỏ của voglibose còn giúp xác định chính xác hơn vị trí của khoang gắn kết. Nếu khoang gắn kết quá rộng, bất kỳ phân tử nào cũng có thể gắn vào, dẫn đến kết quả không chính xác. Vì vậy, cấu trúc này là cơ sở đáng tin cậy để phân tích khả năng gắn kết của các hợp chất nghiên cứu trong luận án.

Các amino acid quan trọng trong khoang gắn kết bao gồm: His478, Asp420, Arg404, Asp73, Asp197, Trp169 được mô tả trong nghiên cứu của nhóm tác giả Jyoti Rath [101] và nhóm tác giả Jiaofeng Wu [102].



**Hình 2.2. Cấu trúc 3D của enzyme  $\alpha$ -glucosidase với đồng kết tinh voglibose**



**Hình 2.3. Cấu trúc 2D (a) và 3D (b) của voglibose**

#### 2.4.2.2. Chuẩn bị phối tử

- Ba dạng của phối tử cho việc docking lại được chuẩn bị như sau:

+ *Dạng 1*: Phối tử đồng kết tinh được tách ra từ protein mà không có sự thay đổi về cấu hình: sau khi thêm các nguyên tử hydrogen, phối tử này được lưu dưới dạng pdb và pdbqt mà không có sự chỉnh sửa gì thêm.

+ *Dạng 2*: Phối tử từ dạng 1, tiếp tục thực hiện việc tối ưu hóa năng lượng bằng phần mềm Avogadro tool version 1.20 [103] và lưu dưới dạng pdb, sau đó chuyển thành dạng pdbqt bằng AutoDock Tools [100].

+ *Dạng 3*: Cấu trúc của phối tử được tự vẽ lại, tối ưu hóa năng lượng bằng phần mềm Avogadro tool version 1.20 [103] và lưu dưới dạng pdb, sau đó chuyển thành dạng pdbqt bằng AutoDock Tools [100].

- Các phối tử có chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole là các hợp chất đã tổng hợp, được vẽ lại cấu trúc và tối ưu hóa năng lượng bằng phần mềm Avogadro Tool 1.20 [103], lưu dưới dạng pdb, sau đó chuyển thành dạng pdbqt bằng phần mềm AutoDock Tools [100], sẵn sàng cho quy trình docking phân tử.

#### 2.4.2.3. Quy trình docking phân tử

Quy trình docking phân tử được thực hiện trên phần mềm AutoDock Vina 1.2.3, trong đó tất cả các chất (protein và phối tử) đều ở dạng pdbqt [104], [105]. Khoảng gắn kết được xác định dựa vào vị trí của đồng kết tinh voglibose với giá trị hộp lưới là  $x = 30 \text{ \AA}$ ,  $y = 30 \text{ \AA}$ ,  $z = 32 \text{ \AA}$ , trọng tâm ở  $x = 10,91$ ,  $y = -5,738$ ,  $z = -8,182$ . Có tối đa 9 hình dạng docking cho mỗi phối tử. Tương tác giữa protein và các phối tử từ các hình dạng docking được phân tích bằng phần mềm PyMOL [106].

Để xác nhận quy trình docking phân tử, ba dạng phối tử của voglibose (chất đối chứng dương) như được mô tả trong phần chuẩn bị docking lại lần lượt đưa vào khoang gắn kết của  $\alpha$ -glucosidase. Các hình dạng docking của những hợp chất này lần lượt lệch  $0,51 \text{ \AA}$ ,  $0,52 \text{ \AA}$  và  $0,55 \text{ \AA}$  so với cấu trúc đồng kết tinh voglibose (mã: VOG) lưu trữ trong ngân hàng dữ liệu protein (xem phụ lục 149). Kết quả này cho thấy quy trình docking đã xác định đúng vị trí của phối tử và có thể được sử dụng trong các nghiên cứu tiếp theo.

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)

Hợp chất **B** thu được ở dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 169 °C ([54]: 168 – 169 °C), hiệu suất: 63 %.

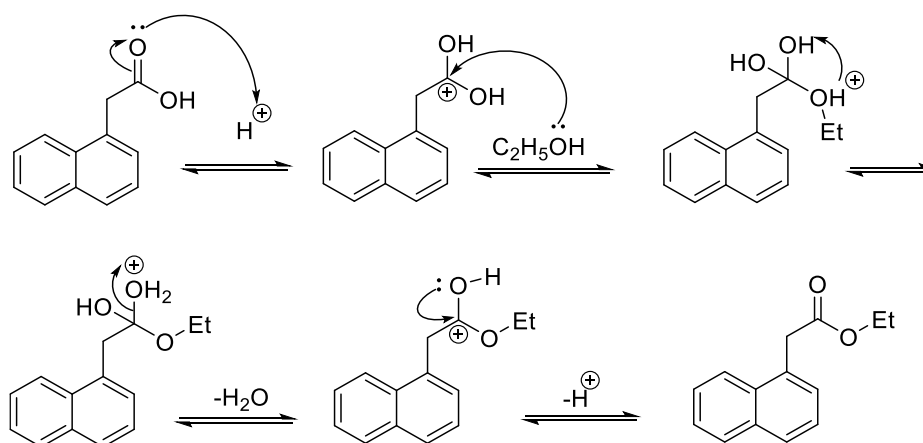
#### 3.1.1. Cơ chế của phản ứng tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)

Việc tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide trải qua 2 giai đoạn. Giai đoạn 1 tạo thành ester từ phản ứng của 2-(naphthalen-1-yl)acetic với ethanol. Alcohol được lấy dư để làm cân bằng chuyển dịch theo chiều thuận từ đó tăng hiệu suất phản ứng. Sau khi kiểm hóa để loại bỏ acid sulfuric và acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic dư, lọc bỏ muối vô cơ và thu lấy dung dịch chủ yếu chứa ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate trong ethanol. Dung dịch này được sử dụng ngay cho phản ứng tạo hydrazide ở giai đoạn 2, tạo thành hợp chất **B**.

Cơ chế phản ứng được trình bày như sau:

- *Giai đoạn 1:*

Ở giai đoạn này (hình 3.1), xảy ra phản ứng ester hóa khi cho acid tác dụng với alcohol có mặt acid sulfuric làm chất xúc tác, là một phản ứng thường gặp trong hóa học hữu cơ. Nhận thấy ester có nhiệt độ nóng chảy thấp và tan tốt trong ethanol nên việc tinh chế không thuận lợi, hơn nữa, phản ứng giữa ester và hydrazine để tạo ra hydrazide ở bước sau xảy ra trong môi trường base nên chúng tôi tiến hành loại bỏ acid sulfuric và acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic chưa phản ứng bằng cách thêm dần  $\text{NaHCO}_3$  rắn đến dư vào dung dịch thu được sau phản ứng. Sau khi lọc bỏ chất rắn, dung dịch thu được chứa chủ yếu là ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate trong ethanol được dùng ngay để tổng hợp hydrazide ở giai đoạn tiếp sau.

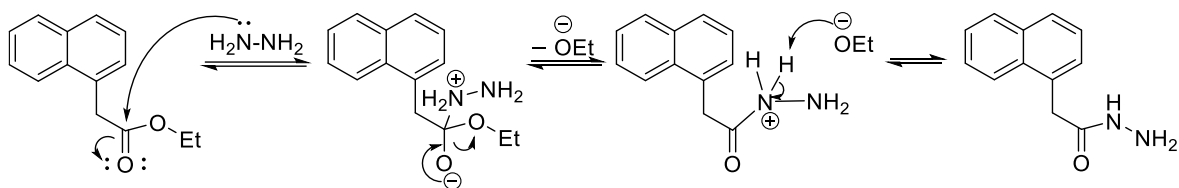


**Hình 3.1. Cơ chế tổng hợp ester ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate**

- *Giai đoạn 2:*

Bước 1 của giai đoạn này xảy ra theo cơ chế cộng thân hạch ( $\text{A}_\text{N}$ ), trong đó hydrazine, nhờ cặp electron chưa liên kết trên nguyên tử nitrogen, đóng vai trò là tác nhân phản ứng, tấn công vào nguyên tử carbon của nhóm carbonyl mang một phần

điện tích dương (lượng nhỏ carboxylate nếu có trong môi trường không có khả năng tham gia vào bước chuyển hóa này). Bước tiếp theo là sự tách loại  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$  để tạo thành hydrazide (hình 3.2).



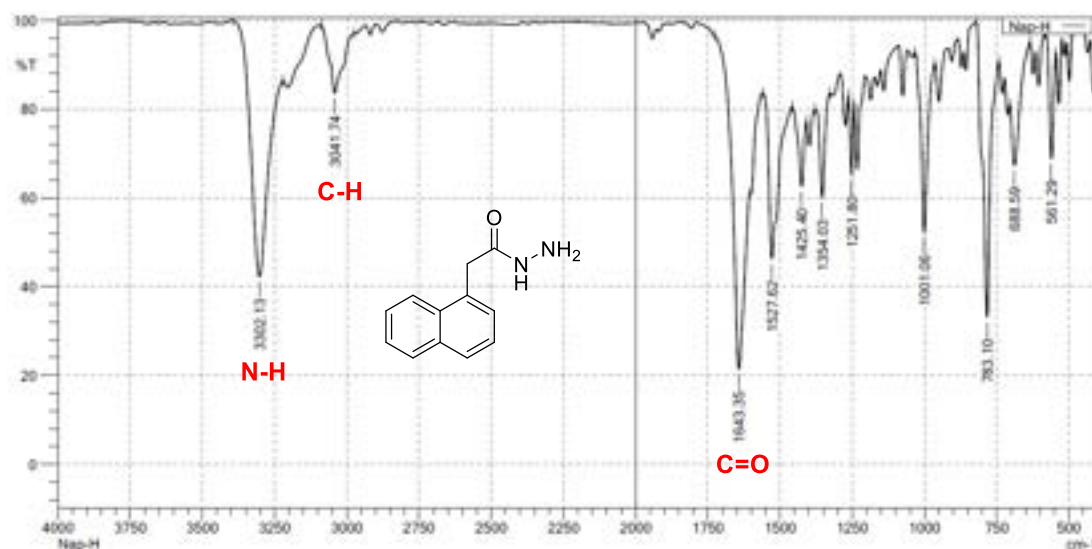
**Hình 3.2. Cơ chế tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)**

Việc sử dụng hydrazine với lượng gấp ba lần lượng cần dùng, nhằm làm cân bằng dịch chuyển theo chiều thuận, cải thiện hiệu suất chuyển đổi ester thành hydrazide. Tuy nhiên, để duy trì môi trường phản ứng ở mức kiềm nhẹ (vì độ kiềm cao có thể dẫn đến sự phân hủy ester ban đầu), hydrazine phải được bổ sung từng đợt (chia thành ba lần).

### 3.1.2. Nghiên cứu cấu trúc hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)

#### 3.1.2.1. Phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất B

Phổ FT-IR của hợp chất **B** (hình 3.3), xuất hiện những hấp thụ tiêu biểu, phù hợp với cấu trúc đã dự kiến, lần lượt ở  $3302\text{ cm}^{-1}$  ( $>\text{N-H}$ ),  $3049\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C-H}$  thơm) và  $1643\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O}$ ).



**Hình 3.3. Phổ FT-IR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)**

So với phổ FT-IR của hợp chất **A** [107], phổ của hợp chất **B** không còn tín hiệu tù và rộng của nhóm  $\text{O-H}$  acid, mà xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của  $\text{N-H}$  và  $\text{C=O}$  amide trong hydrazide (tần số hấp thụ thấp hơn  $\text{C=O}$  acid) minh chứng cho việc tổng hợp thành công hydrazide **B**.

#### 3.1.2.2. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất B

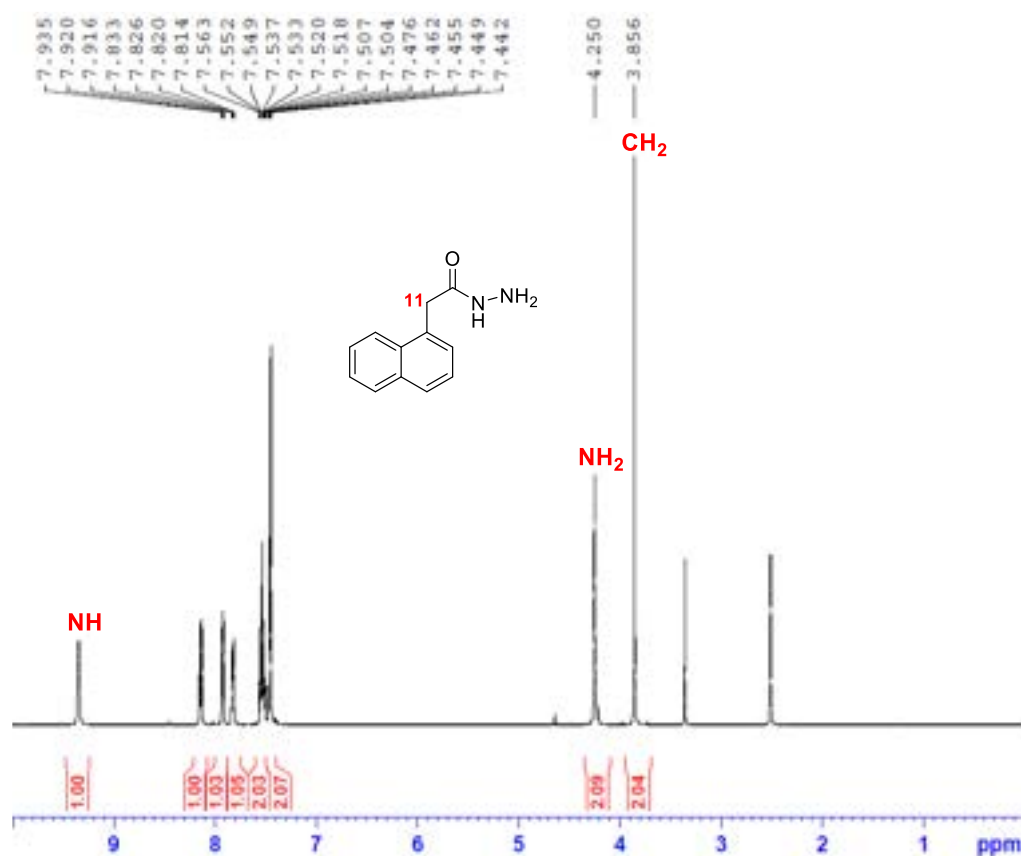
Trên phổ  $^1\text{H-NMR}$  của hợp chất **B** (hình 3.4) thấy có tổng cộng 12 proton phù hợp với công thức đã dự kiến.

Tại vùng từ trường thấp, tín hiệu ở  $\delta$  9,35 ppm có cường độ là 1 được quy kết cho proton linh động của nhóm N–H.

Tại vùng từ trường cao, mũi đơn với cường độ là 2, có độ dịch chuyển là 3,86 ppm được quy kết cho proton H<sup>11</sup> của nhóm methylen CH<sub>2</sub>. Tín hiệu có cường độ là 2 và độ dịch chuyển 4,25 ppm được quy kết cho proton nhóm NH<sub>2</sub>.

Tại vùng thơm 7,44 – 7,94 ppm trong phổ đồ (hình 3.2) xuất hiện đầy đủ 7 tín hiệu proton thơm của vòng naphthalene như dự kiến.

Các dữ liệu trên phổ <sup>1</sup>H-NMR trùng khớp với dữ liệu được công bố trong tài liệu [18], [20], chứng tỏ hợp chất **B** đã được tổng hợp thành công.



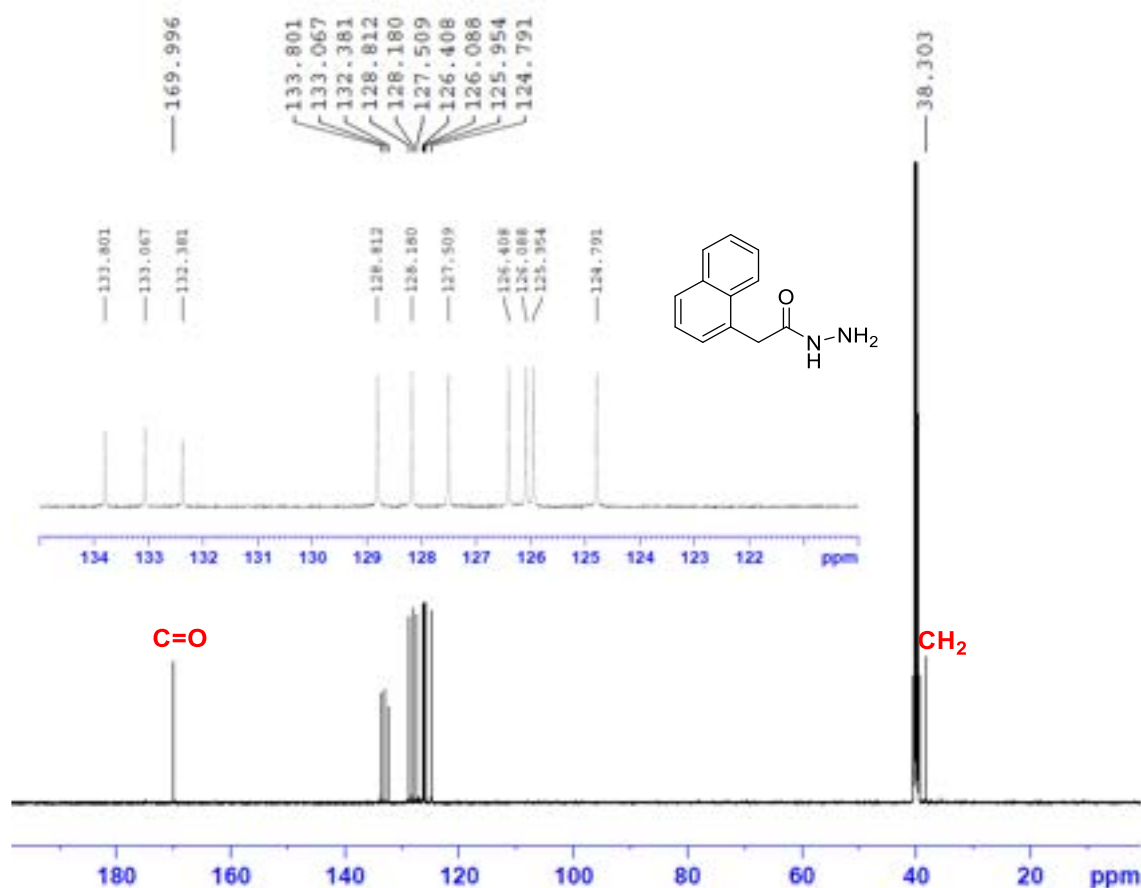
**Hình 3.4. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)**

### 3.1.2.3. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất B

Trên phổ <sup>13</sup>C-NMR (hình 3.5) của hợp chất **B** xuất hiện đầy đủ 12 tín hiệu của 12 carbon, cũng như các tín hiệu đặc trưng cho nhóm hydrazide của hợp chất **B**, phù hợp với cấu trúc đã dự kiến.

Ở vùng từ trường thấp, tín hiệu tại  $\delta$  170,0 ppm được quy kết cho carbon của nhóm C=O trong nhóm hydrazide. Ở vùng từ trường cao, tín hiệu tại  $\delta$  38,3 ppm được quy kết cho carbon ở nhóm methylen (–CH<sub>2</sub>–). Ở vùng thơm, xuất hiện đủ 10 tín hiệu carbon thơm của vòng naphthalene.

Kết quả thu được từ phổ <sup>13</sup>C-NMR tái khẳng định sự thành công của việc tổng hợp nên hợp chất **B**.



Hình 3.5. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (B)

### 3.2. Tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

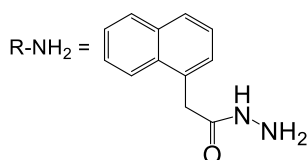
#### 3.2.1. Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)

Hợp chất **D** thu được dưới dạng tinh thể kim màu hồng nhạt (hiệu suất đạt 87,6 %), nhiệt độ nóng chảy: 163 °C.

##### 3.2.1.1. Cơ chế phản ứng tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)

Phản ứng đóng vòng 2-thioxothiazolidin-4-one từ hydrazide được tiến hành phỏng theo quy trình tổng hợp được mô tả trong tài liệu [108], [109]. Phản ứng xảy ra qua các bước được mô tả ở hình 3.6.

Giai đoạn đầu tiên, cặp electron tự do trên nguyên tử nitrogen của nhóm  $\text{NH}_2$  tấn công vào carbon của nhóm  $\text{C}=\text{S}$  trong acid thiocarbonyl-*bis*-thioglycolic tạo thành các trung gian mang điện tích. Tiếp theo là giai đoạn tách loại  $\text{HSCH}_2\text{COOH}$  và khép vòng để thành hợp chất **D**.



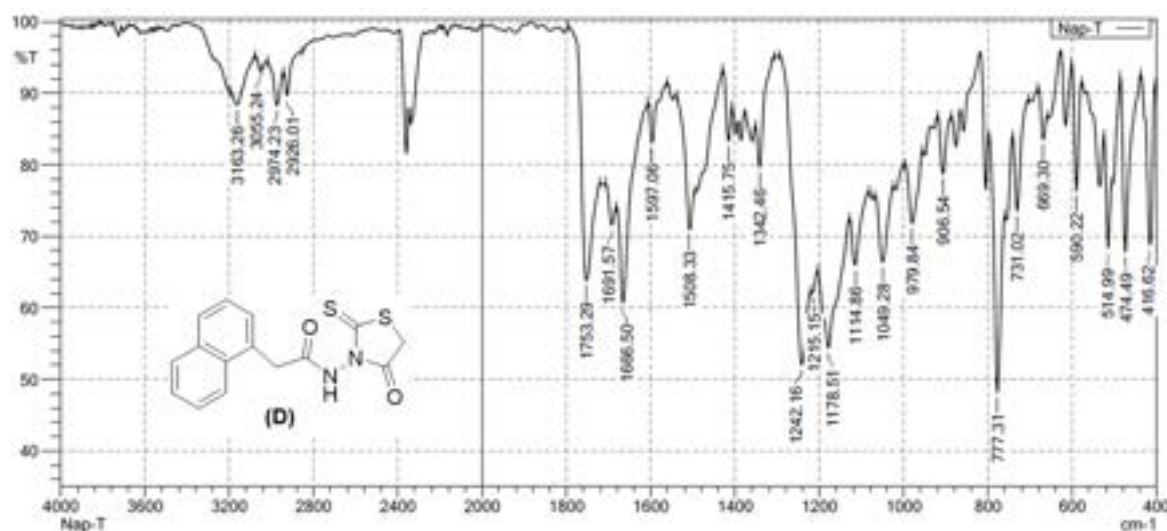
**Hình 3.6. Cơ chế phản ứng tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)**

### 3.2.1.2. Nghiên cứu cấu trúc

a. Phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất D

Phổ FT-IR của hợp chất **D** (hình 3.7) cho các tín hiệu hấp thụ tiêu biểu, phù hợp với cấu trúc đã dự kiến. Các hấp thụ đặc trưng cho hợp chất này lần lượt ở  $3163\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{>N-H}$ ),  $1667\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=O amide}$ ) và đặc biệt là so với hợp chất **B**, hợp chất **D** này xuất hiện thêm tín hiệu ở  $1753\text{ cm}^{-1}$  chứng minh sự tồn tại của  $\text{C=O}$  ở hợp phần 2-thioxothiazolidin-4-one cho thấy phản ứng hóa học đã xảy ra thành công.

Ngoài ra, trên phổ FT-IR còn có các tín hiệu khác ở  $3055\text{ cm}^{-1}$  ( $C_{sp^2}\text{-H}$ ),  $2974\text{ cm}^{-1}$  ( $C_{sp^3}\text{-H}$ ),  $1597, 1508\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ),  $1242\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{-N-C=S}$ ).



**Hình 3.7. Phổ FT-IR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)**

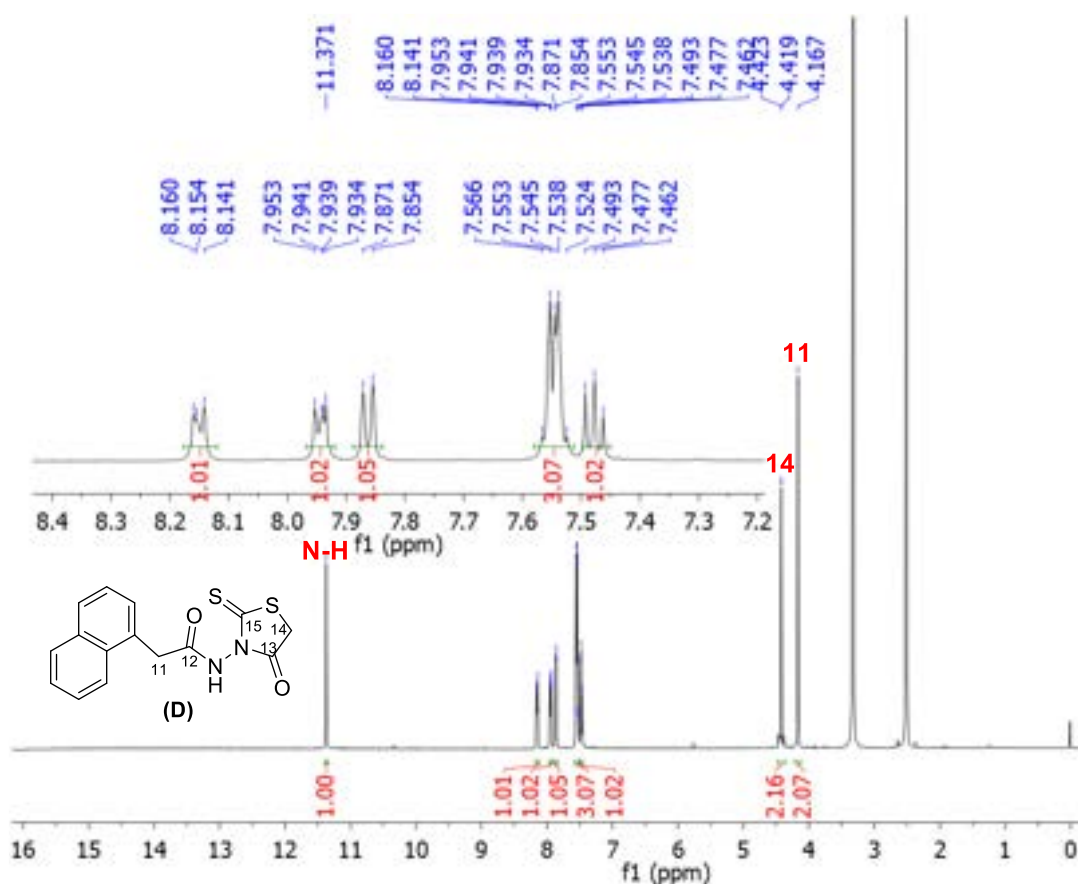
*b. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất D*

Trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất **D** (hình 3.8) thấy có tổng cộng 12 proton phù hợp với công thức đã dự kiến.

So với phổ của chất **B**, mũi đa mới có cường độ bằng 2, xuất hiện ở  $\delta$  4,42 ppm – tương tự như tín hiệu proton của thiazolidinone trong hợp chất 2-(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yloxy)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide [17] – được quy kết cho nhóm methylene trên vòng thiazolidinone.

Mũi đơn ở  $\delta$  4,17 ppm có cường độ bằng 2 còn lại trên phổ được quy kết cho proton của nhóm methylene liên kết với vòng naphthalene. Còn mũi đơn ở vùng từ trường thấp ( $\delta$  11,37 ppm) được quy kết cho proton linh động của nhóm N–H.

Tại vùng thơm 7,46 – 8,16 ppm trong phổ đồ (hình 3.8) cũng xuất hiện đầy đủ 7 tín hiệu proton thơm của vòng naphthalene như dự kiến.



**Hình 3.8. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)**

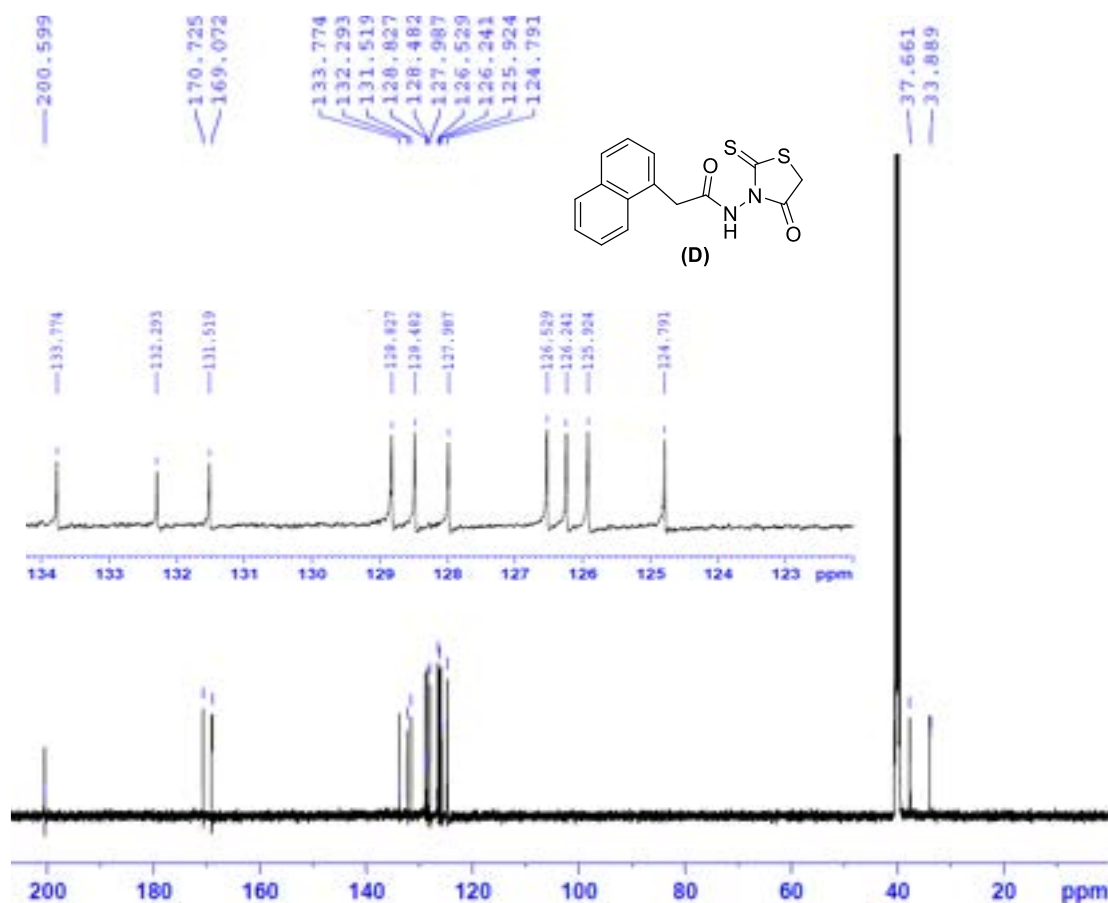
*c. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất D*

Trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất **D** này (hình 3.9) cho thấy có tổng cộng 15 tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến.

Tại vùng từ trường cao, xuất hiện 2 tín hiệu ở lần lượt  $\delta$  37,7 ppm và 33,9 ppm quy kết cho carbon của 2 nhóm methylene ( $-\text{CH}_2-$ ).

Tương tự như phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR trong nghiên cứu của nhóm tác giả Soumia Belhachemi [110] với hợp chất (Z)-5-(4-nitrobenzylidene)-3-N(3-chlorophenyl)-2-thioxothiazolidin-4-one, tín hiệu của nhóm C=S và C=O trong vòng 2-thioxothiazolidin-4-one xuất hiện tại vùng từ trường thấp, lần lượt ở 201,9 ppm và 179,1 ppm. Do đó, trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất **D**, tín hiệu ở  $\delta$  200,6 ppm quy kết cho carbon của C=S gắn trên dị vòng thiazolidine, tín hiệu ở  $\delta$  170,7 ppm và 169,1 ppm quy kết cho carbon của nhóm C=O.

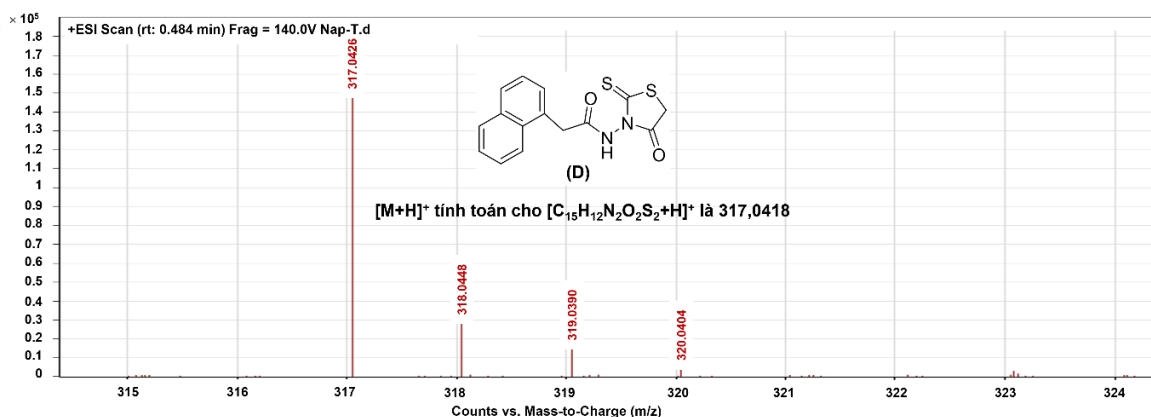
Ngoài ra còn có 10 tín hiệu trong khoảng  $\delta$  124,8 – 133,8 ppm của các carbon không no và carbon thơm.



**Hình 3.9. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (**D**)**

*d. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của hợp chất D*

Trên phổ HR-MS (hình 3.10) cho thấy peak ion phân tử  $m/z$  317,0426 phù hợp với công thức của hợp chất này ( $[\text{M} + \text{H}]^+$  tính toán cho  $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$  là 317,0418).



**Hình 3.10. Phổ HR-MS của hợp chất 2-(naphthalen-1-yl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (D)**

Các tín hiệu trên phổ FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HR-MS khẳng định sự thành công của việc tổng hợp nên hợp chất **D** này.

*e. Nhiều xạ tia X đơn tinh thể D*

Đơn tinh thể của hợp chất **D**, kết tinh lại trong dung môi acid acetic, phù hợp cho phương pháp nhiễu xạ tia X (xem kết quả ở bảng 3.1). Hợp chất này kết tinh dạng monoclinic thuộc nhóm không gian  $P2_1/c$  với hai phân tử trong đơn vị bất đối xứng (phân tử A chứa S1, phân tử B chứa S22, xem hình 3.11a).

**Bảng 3.1. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất D**

|                                                             |              | <b>D</b>                                                   |
|-------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Công thức phân tử</b>                                    |              | $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$ |
| <b>Khối lượng phân tử</b>                                   |              | 632,77                                                     |
| <b>Hệ tinh thể</b>                                          |              | monoclinic                                                 |
| <b>Độ dài cạnh của ô mạng cơ sở</b>                         | $a$ (Å)      | 12,873(2)                                                  |
|                                                             | $b$ (Å)      | 9,0579(15)                                                 |
|                                                             | $c$ (Å)      | 24,987(4)                                                  |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b>                      | $\alpha$ (°) | 90                                                         |
|                                                             | $\beta$ (°)  | 95,208(6)                                                  |
|                                                             | $\gamma$ (°) | 90                                                         |
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở <math>V</math> (Å<sup>3</sup>)</b> |              | 2901,6(8)                                                  |
| <b>Nhóm không gian</b>                                      |              | $P2_1/c$                                                   |
| <b>Z</b>                                                    |              | 8                                                          |
| <b><math>D_{\text{calc}}</math> (g cm<sup>-3</sup>)</b>     |              | 1,448                                                      |
| <b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>                   |              | 0,372                                                      |

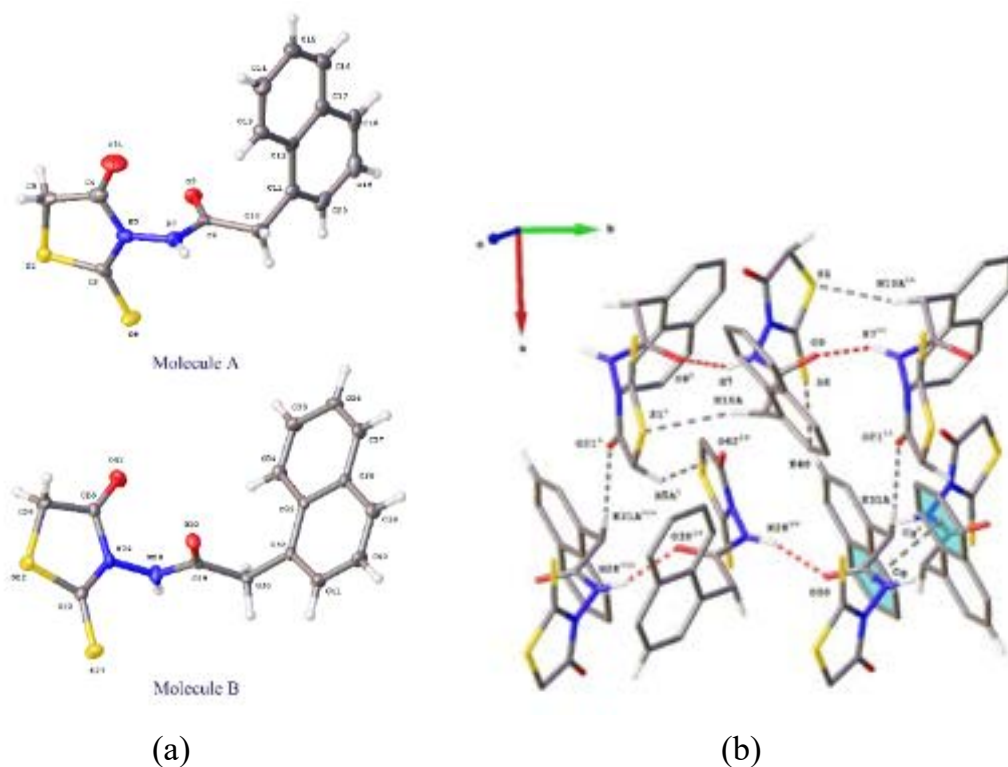
Tất cả các độ dài liên kết trong vòng thiazolidinone và nhóm acetamide của hợp chất **D** đều tương đồng với các giá trị đã được quan sát ở một hợp chất tương tự được công bố trước đó là *N*-(4-oxo-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-3-yl)-2-(thiophen-3-yl)acetamide [111].

Cả hai vòng thiazolidinone đều phẳng với độ lệch tối đa so với mặt phẳng bình phương ít sai số nhất là 0,011(7) Å cho N3 (độ lệch r.m.s là 0,007 Å) trong phân tử A và 0,027(6) Å cho N24 (độ lệch r.m.s là 0,018 Å) trong phân tử B. Trong phân tử A, vòng thiazolidinone và vòng naphthalene có góc nhị diện với nhóm acetamide lần lượt là 88,1(3)° và 80,2(3)°. Trong phân tử B, các góc nhị diện giữa vòng thiazolidinone và vòng naphthalene với nhóm acetamide lần lượt là 98,4(3)° và 94,8(2)°. Góc nhị diện giữa các vòng thiazolidinone và naphthalene là 64,1(4)° đối với phân tử A và 68,7(3)° đối với phân tử B. Độ lệch r.m.s. khi ghép cả hai phân tử là 1,870 Å mà không có phép đảo chiều và 0,226 Å sau khi đảo chiều.

Trong cấu trúc tinh thể, các phân tử loại A liên kết với nhau bằng các liên kết hydrogen N–H···O và C–H···S, hình thành các chuỗi chạy theo hướng *b* (bảng 3.2, hình 3.11b). Chuỗi song song của các phân tử loại B được hình thành bằng các liên kết hydrogen N–H···O. Hai chuỗi này được liên kết với nhau thông qua các tương tác C–H···S và C–H···O. Các chuỗi song song của các phân tử B tương tác với nhau qua hiện tượng xếp chồng  $\pi\cdots\pi$  giữa các vòng phenyl C33–C38 (hình 3.11b) với khoảng cách từ tâm đến tâm là 3,826(5) Å và độ trượt là 1,695 Å.

**Bảng 3.2. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất D**

| <i>D</i> – <i>H</i> ··· <i>A</i>                                                                                                                                                                                                           | <i>D</i> – <i>H</i> | <i>H</i> ··· <i>A</i> | <i>D</i> ··· <i>A</i> | <i>D</i> – <i>H</i> ··· <i>A</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| N7–H7···O9 <sup>i</sup>                                                                                                                                                                                                                    | 0,88                | 2,01                  | 2,718(9)              | 137                              |
| N28–H28···O30 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                                | 0,88                | 2,00                  | 2,841(8)              | 160                              |
| C5–H5A···O42 <sup>vii</sup>                                                                                                                                                                                                                | 0,99                | 2,57                  | 3,265(12)             | 128                              |
| C10–H10A···S1 <sup>i</sup>                                                                                                                                                                                                                 | 0,99                | 2,87                  | 3,836(10)             | 165                              |
| C31–H31A···O21 <sup>ii</sup>                                                                                                                                                                                                               | 0,99                | 2,33                  | 3,319(11)             | 173                              |
| C40–H40···S6                                                                                                                                                                                                                               | 0,95                | 2,88                  | 3,575(8)              | 131                              |
| Mã đối xứng: (i) 1 – <i>x</i> , –1/2 + <i>y</i> , 3/2 – <i>z</i> ; (ii) 1 – <i>x</i> , 1/2 + <i>y</i> , 3/2 – <i>z</i> ; (iii) 2 – <i>x</i> , 1 – <i>y</i> , 1 – <i>z</i> ; (vi) 2 – <i>x</i> , 1/2 + <i>y</i> , 3/2 – <i>z</i> ; (vii) –1 |                     |                       |                       |                                  |



**Hình 3.11. Cấu trúc tinh thể của hợp chất D**

**Ghi chú:**

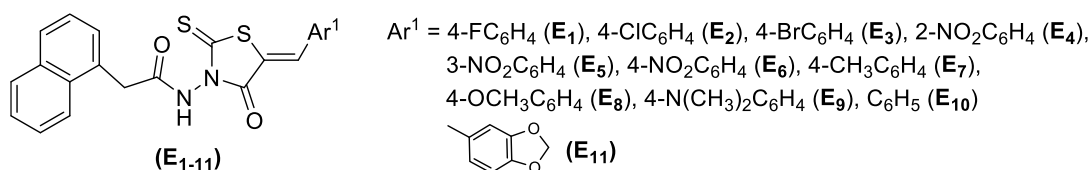
- **Hình 3.11(a)** Cấu trúc phân tử của hai phân tử độc lập trong đơn vị bất đối xứng của hợp chất **D**.

- **Hình 3.11(b)** Cấu trúc đóng gói tinh thể một phần của hợp chất **D**, thể hiện các liên kết hydrogen và tương tác chồng lớp  $\pi \cdots \pi$ . Cg là tâm của vòng C33–C38. Để tăng độ rõ ràng, các nguyên tử H không tham gia vào các tương tác này đã bị loại bỏ. Các mã đối xứng: (iii)  $x, -1 + y, z$ ; (iv)  $2 - x, -1/2 + y, 3/2 - z$ ; (v)  $2 - x, 2 - y, 1 - z$ . Các mã đối xứng khác được nêu trong Bảng 3.2.

**3.2.2. Tổng hợp *N*-(5-arylidene/piperonylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E**<sub>1-11</sub>)**

Kết quả tổng hợp các hợp chất **E**<sub>1-11</sub> được trình bày ở bảng 3.3.

**Bảng 3.3. Kết quả tổng hợp các hợp chất **E**<sub>1-11</sub>**



| Hợp chất              | $t_{nc}$ (°C) | Trạng thái – màu sắc              | Hiệu suất (%) |
|-----------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|
| <b>E</b> <sub>1</sub> | 157 – 159     | Tinh thể dạng bông, màu vàng      | 78,2          |
| <b>E</b> <sub>2</sub> | 188 – 190     | Tinh thể dạng bông, màu trắng ngà | 76,9          |
| <b>E</b> <sub>3</sub> | 155 – 156     | Tinh thể dạng bông, màu vàng      | 81,0          |
| <b>E</b> <sub>4</sub> | 168 – 169     | Tinh thể dạng bông, màu vàng      | 79,6          |

|                       |           |                                  |      |
|-----------------------|-----------|----------------------------------|------|
| <b>E<sub>5</sub></b>  | 171 – 172 | Tinh thể dạng bông, màu vàng     | 75,3 |
| <b>E<sub>6</sub></b>  | 185 – 187 | Tinh thể dạng bông, màu vàng     | 82,1 |
| <b>E<sub>7</sub></b>  | 153 – 154 | Tinh thể dạng bông, màu vàng     | 83,3 |
| <b>E<sub>8</sub></b>  | 162 – 163 | Tinh thể dạng bông, màu vàng     | 74,5 |
| <b>E<sub>9</sub></b>  | 164 – 165 | Tinh thể dạng bông, màu đỏ nâu   | 70,2 |
| <b>E<sub>10</sub></b> | 166 – 167 | Tinh thể dạng bông, màu vàng     | 79,6 |
| <b>E<sub>11</sub></b> | 177 – 178 | Tinh thể dạng bông, màu xanh rêu | 75,8 |

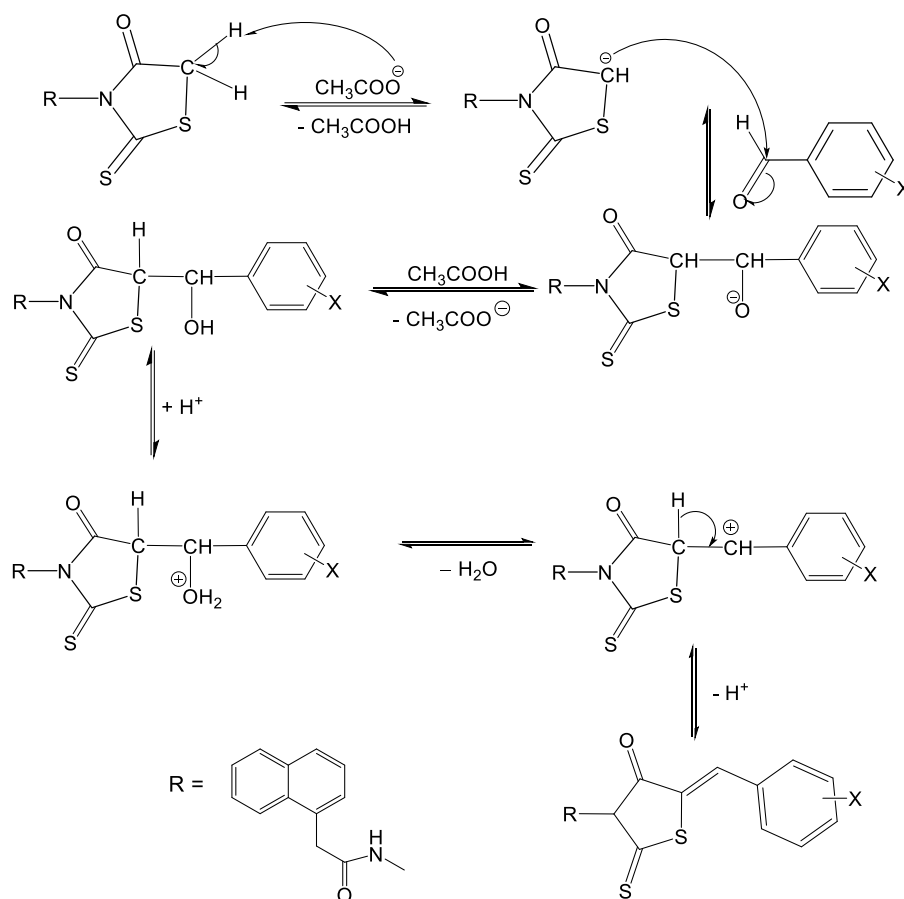
Hiệu suất phản ứng của các hợp chất **E<sub>1-11</sub>** đều đạt mức tương đối cao, dao động trong khoảng 70,2 – 83,3%, phản ánh rằng sự thay đổi nhóm thế trên vòng thơm Ar<sup>1</sup> chỉ ảnh hưởng ở mức độ nhất định đến hiệu quả phản ứng. Trong cơ chế phản ứng Knoevenagel (xem ở mục 3.2.2.1), aldehyde thơm Ar<sup>1</sup>–CHO đóng vai trò là tác nhân ái điện tử, bị tấn công bởi anion thiazolidin-4-one tại vị trí nhóm methylene linh động. Các hợp chất chứa nhóm rút electron tại vị trí *para* như 4-F (**E<sub>1</sub>**), 4-Cl (**E<sub>2</sub>**), 4-Br (**E<sub>3</sub>**) và 4-NO<sub>2</sub> (**E<sub>6</sub>**) đều cho hiệu suất cao ( $\geq 78\%$ ), phù hợp với đặc điểm cơ chế khi nhóm thế này làm tăng tính ái điện tử của nhóm carbonyl, từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho sự tấn công của tác nhân ái nhân.

Đáng chú ý, hợp chất **E<sub>7</sub>** (4-CH<sub>3</sub>) mặc dù gắn nhóm đẩy electron theo kiểu cảm ứng nhưng vẫn đạt hiệu suất cao nhất (83,3%), chứng tỏ rằng nếu hiệu ứng đẩy không quá mạnh và không gây cản trở lập thể, phản ứng vẫn có thể diễn ra hiệu quả. Ngược lại, các nhóm đẩy electron mạnh theo kiểu cộng hưởng như 4-OCH<sub>3</sub> (**E<sub>8</sub>**) và 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**E<sub>9</sub>**) lại làm giảm hiệu suất đáng kể ( $\leq 74,5\%$ ), có thể do chúng làm giảm tính ái điện tử của carbonyl hoặc tạo ra cản trở không gian tại vùng phản ứng.

Các hợp chất không mang nhóm thế (**E<sub>10</sub>**) hoặc mang hệ thơm khác (**E<sub>11</sub>**) vẫn đạt hiệu suất khá tốt (khoảng 75 – 79%), khẳng định rằng ảnh hưởng của nhóm thế là có, nhưng không mang tính quyết định tuyệt đối đến hiệu suất phản ứng.

### 3.2.2.1. Cơ chế phản ứng tạo thành dãy hợp chất *N*-(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E<sub>1-10</sub>**)

Sản phẩm **E<sub>1-10</sub>** được tạo thành qua phản ứng ngưng tụ giữa nhóm carbonyl với nhóm methylene linh động [112], xảy ra như sau:



**Hình 3.12. Cơ chế phản ứng tạo thành dãy hợp chất *N*-(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E<sub>1-10</sub>**)**

Đối với hợp chất **E<sub>11</sub>**, cơ chế xảy ra tương tự, chỉ thay thế hợp phần benzyldene thành hợp phần piperonyldene.

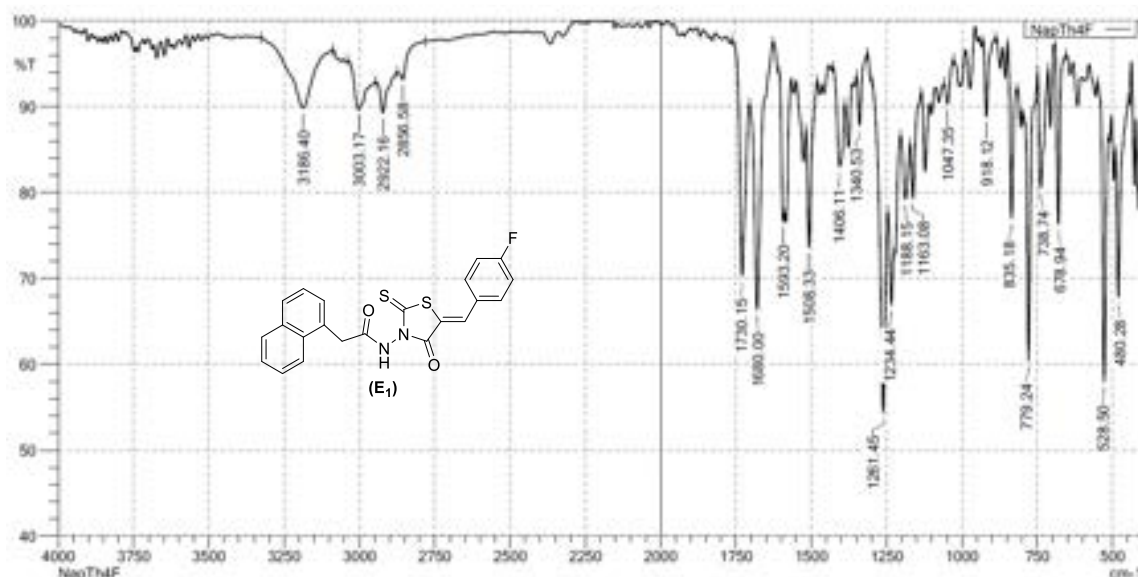
#### 3.2.2.2. Nghiên cứu cấu trúc

Hợp chất **D** với nhóm methylene linh động trên dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one thực hiện phản ứng ngưng tụ Knoevenagel để tạo thành các hợp chất *N*-(5-arylidene/piperonyldene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E<sub>1-11</sub>**).

##### a. Phổ hồng ngoại FT-IR của dãy hợp chất *E<sub>1-11</sub>*

Phổ FT-IR của dãy hợp chất **E<sub>1-11</sub>** cho các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ FT-IR của hợp chất **E<sub>1</sub>** ở hình 3.13).

Cũng tương tự với phổ FT-IR của hợp chất **D**, dãy hợp chất **E<sub>1-11</sub>** này cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho dao động của liên kết N–H,  $Csp^2$ –H,  $Csp^3$ –H, C=O, C=C, C=S và C=N trình bày ở bảng 3.4.



**Hình 3.13. Phổ FT-IR của hợp chất *N*-[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E**<sub>1</sub>)**

So với tín hiệu của nhóm C=O trên vòng 2-thioxothiazolidin-4-one của hợp chất **D** (1753 cm<sup>-1</sup>), tín hiệu của nhóm C=O trên vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ở các hợp chất **E**<sub>1-11</sub> tham gia vào hệ liên hợp với hợp phần arylidene nên xuất hiện ở tần số thấp hơn (1717 – 1742 cm<sup>-1</sup>).

**Bảng 3.4. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất **E**<sub>1-11</sub>**

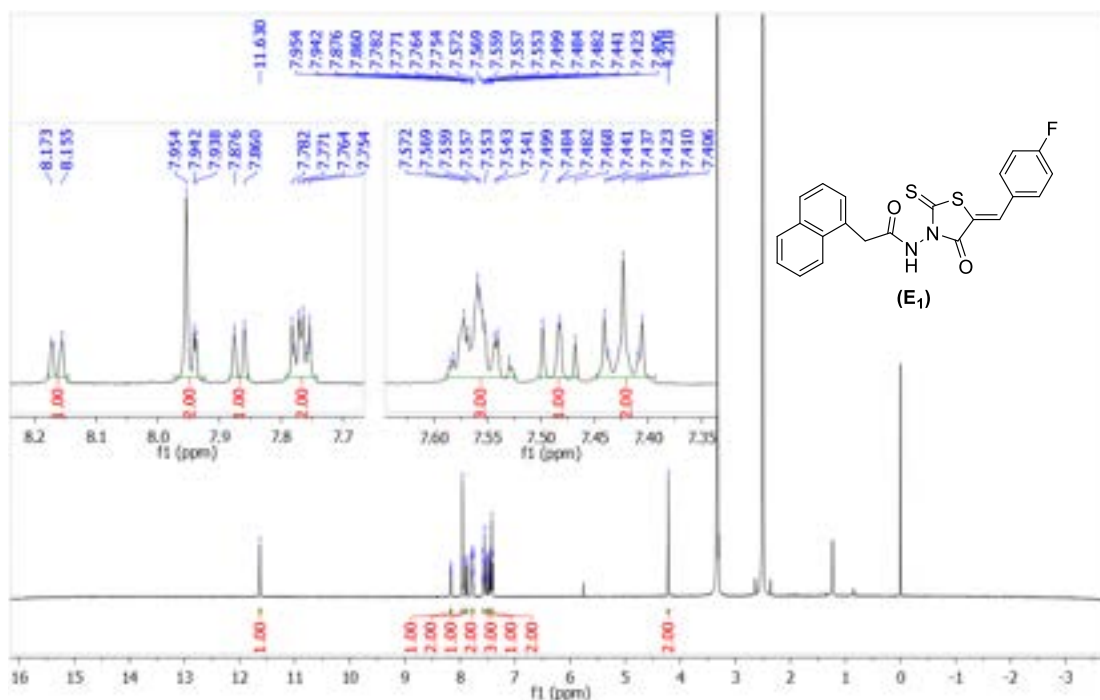
| Hợp chất               | Các vân phổ đặc trưng (cm <sup>-1</sup> ) |                     |                     |            |            |      |
|------------------------|-------------------------------------------|---------------------|---------------------|------------|------------|------|
|                        | N–H                                       | Csp <sup>2</sup> –H | Csp <sup>3</sup> –H | C=O        | C=C; C=N   | C=S  |
| <b>E</b> <sub>1</sub>  | 3186                                      | 3004                | 2922                | 1730; 1680 | 1583; 1508 | 1261 |
| <b>E</b> <sub>2</sub>  | 3184                                      | 3001                | 2918                | 1730; 1680 | 1581; 1524 | 1256 |
| <b>E</b> <sub>3</sub>  | 3188                                      | 3045                | 2918                | 1730; 1680 | 1581; 1521 | 1256 |
| <b>E</b> <sub>4</sub>  | 3163                                      | 3046                | 2984                | 1742; 1661 | 1601; 1520 | 1248 |
| <b>E</b> <sub>5</sub>  | 3192                                      | 3082                | 2916                | 1726; 1678 | 1601; 1524 | 1250 |
| <b>E</b> <sub>6</sub>  | 3181                                      | 3065                | 2984                | 1734; 1680 | 1595; 1514 | 1252 |
| <b>E</b> <sub>7</sub>  | 3194                                      | 3020                | 2916                | 1730; 1690 | 1593; 1510 | 1258 |
| <b>E</b> <sub>8</sub>  | 3184                                      | 3005                | 2920                | 1732; 1682 | 1582; 1506 | 1248 |
| <b>E</b> <sub>9</sub>  | 3186                                      | 3020                | 2920                | 1717; 1676 | 1581; 1516 | 1264 |
| <b>E</b> <sub>10</sub> | 3110                                      | 3020                | 2924                | 1672; 1635 | 1573       | 1272 |
| <b>E</b> <sub>11</sub> | 3184                                      | 3001                | 2916                | 1721; 1684 | 1584; 1522 | 1238 |

*b. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H-NMR của dãy hợp chất **E**<sub>1-11</sub>*

Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của các hợp chất **E**<sub>1-11</sub> (xem ví dụ phổ của hợp chất **E**<sub>1</sub> ở hình 3.14) xuất hiện đầy đủ tín hiệu như dự kiến, trình bày ở bảng 3.5.

Nhóm methylene bên ngoài vòng thiazolidine (–CH<sub>2</sub>CONH–) vẫn xuất hiện dạng mũi đơn ở δ 4,18 – 4,24 ppm trong khi tín hiệu của nhóm methylene ở trong vòng thiazolidine thì đã biến mất, đồng thời trên phổ còn xuất hiện thêm các tín hiệu ở vùng thơm (δ 6,17 – 8,54 ppm) minh chứng cho sự tạo thành các hợp chất **E**<sub>1-11</sub> thành công.

Bên cạnh đó, mũi đơn của nhóm methyldene trong dãy  $E_{1-11}$  ( $\delta$  7,76 – 8,18 ppm) cũng được tìm thấy trên phổ và đây là tín hiệu đóng vai trò quan trọng trong việc xác định cấu hình *E/Z* của các hợp chất này.

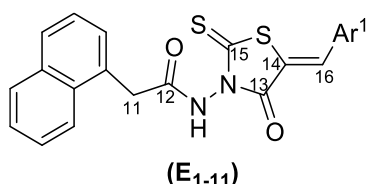


**Hình 3.14. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất *N*-[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( $E_1$ )**

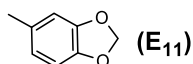
Trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của những hợp chất  $E_{1-11}$ , chỉ có 1 tín hiệu proton của nhóm methyldene, cho thấy chúng chỉ tồn tại ở 1 loại đồng phân (*Z*) hoặc (*E*). Tín hiệu proton của nhóm methyldene ở đồng phân (*Z*) và (*E*) có sự khác biệt về độ chuyển dịch: so với đồng phân (*E*), tín hiệu proton của nhóm methyldene ở đồng phân (*Z*) sẽ dịch chuyển về vùng từ trường thấp hơn [113].

Điều này phù hợp với các công bố trước đây: các hợp chất (*Z*)-5-(pyridin-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one [114] và (*Z*)-3-allyl-5-(4-nitrobenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one [39] được tổng hợp trong điều kiện có mặt  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , sử dụng dung môi  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (tương tự như điều kiện của dãy  $E_{1-11}$ ) có tín hiệu proton methyldene trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) lần lượt ở  $\delta$  7,70 ppm và 7,93 ppm. Ngược lại, hợp chất (*E*)-5-[(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methylene]-2-thioxothiazolidin-4-one do nhóm tác giả Venkatakrishna Manikala [115] tổng hợp trong điều kiện kiềm mạnh  $\text{KOH}$ , sử dụng dung môi ethanol, cho tín hiệu proton methyldene ở vùng từ trường cao hơn, khoảng 7,12 – 7,62 ppm.

Tương tự, trong dãy  $E_{1-11}$ , các tín hiệu proton methyldene cũng xuất hiện ở vùng từ trường thấp ( $\delta$  7,76 – 8,18 ppm) cho thấy liên kết đôi bên ngoài vòng thiazolidine tồn tại ở cấu hình (*Z*). Hơn nữa, sự ưu tiên tồn tại ở cấu hình (*Z*) cũng có thể được giải thích bởi sự ổn định về mặt nhiệt động được đề cập ở tài liệu [116].

**Bảng 3.5. Các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của dãy hợp chất E<sub>1-11</sub>**

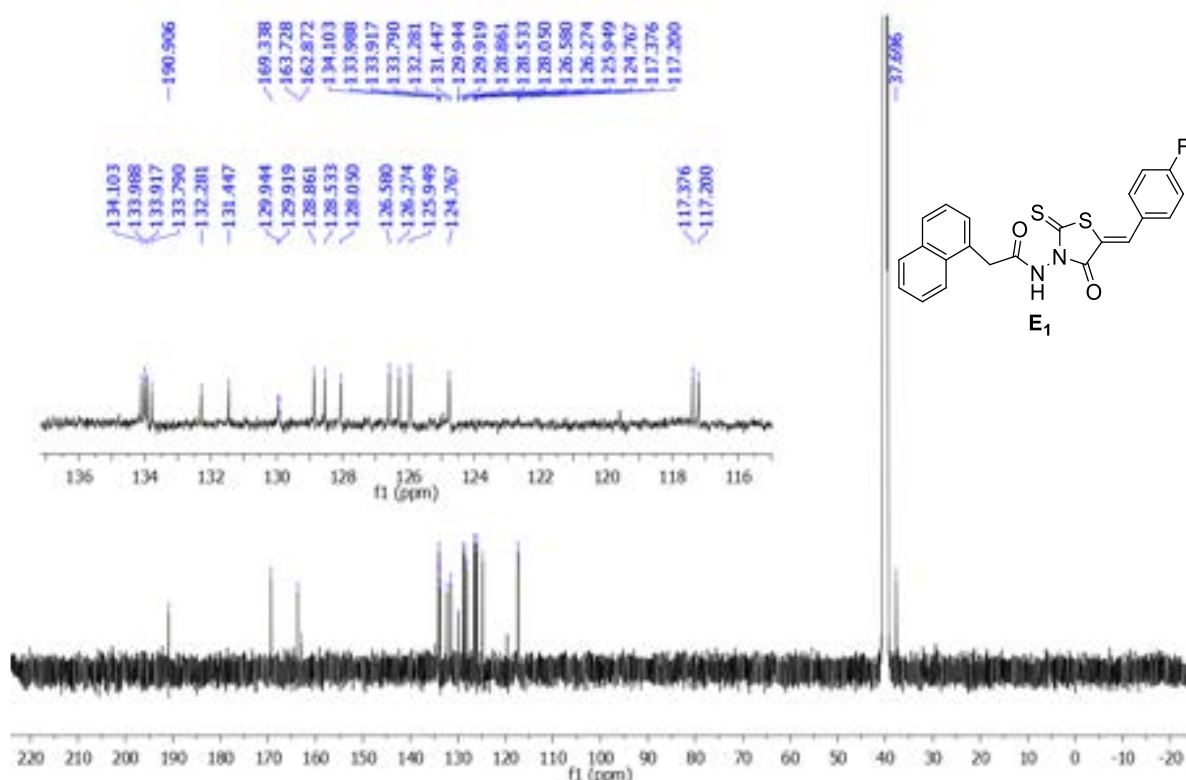
Ar<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>1</sub>), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>2</sub>), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>3</sub>), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>4</sub>),  
3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>5</sub>), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>6</sub>), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>7</sub>),  
4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>8</sub>), 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>9</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (E<sub>10</sub>)



| Hợp chất        | Phổ $^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ , ppm; $J$ , Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                 |                      |                      |                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
|                 | H thơm và CH <sub>3</sub>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | H <sup>16</sup>      | H <sup>11</sup>      | NH                    |
| E <sub>1</sub>  | 8,16 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,94 (1H, <i>d</i> , $J$ = 2,0); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,77 (2H, <i>m</i> ); 7,56 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>t</i> , $J$ = 7,5); 7,42 (2H, <i>m</i> )                                                                                                              | 7,95 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,63 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>2</sub>  | 8,16 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,95 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,71 (2H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,64 (2H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,56 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,5)                                                                                        | 7,94 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,63 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>3</sub>  | 8,16 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,95 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,5); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,78 (2H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,63 (2H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,54 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,0)                                                                                        | 7,92 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,64 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>4</sub>  | 8,26 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 8,17 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,92 (3H, <i>m</i> ); 7,79 (2H, <i>m</i> ); 7,57 (3H, <i>m</i> ); 7,52 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,0)                                                                                                                                               | 8,18 (1H, <i>s</i> ) | 4,24 (2H, <i>s</i> ) | 11,67 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>5</sub>  | 8,54 (1H, <i>br</i> ); 8,35 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 8,0, $J_2$ = 1,5); 8,16 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 8,08 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,5); 7,95 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,5 Hz); 7,86 (2H, <i>m</i> ); 7,56 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,0)                                                         | 8,11 (1H, <i>s</i> ) | 4,23 (2H, <i>s</i> ) | 11,69 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>6</sub>  | 8,37 (2H, <i>dd</i> , $J_1$ = 7,5, $J_2$ = 1,5); 8,35 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 8,0, $J_2$ = 1,5); 8,17 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,95 (3H, <i>m</i> ); 7,88 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,56 (3H, <i>m</i> ); 7,49 (1H, <i>t</i> , $J$ = 7,5)                                                                   | 8,06 (1H, <i>s</i> ) | 4,24 (2H, <i>s</i> ) | 11,70 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>7</sub>  | 8,17 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,5); 7,95 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 7,5, $J_2$ = 2,0); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,56 (5H, <i>m</i> ); 7,49 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,0); 7,40 (2H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 2,38 (3H, <i>s</i> , CH <sub>3</sub> )                                                                 | 7,90 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,62 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>8</sub>  | 8,17 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,5); 7,95 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,66 (2H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,56 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>t</i> , $J$ = 7,5); 7,14 (2H, <i>d</i> , $J$ = 8,5); 3,85 (1H, <i>s</i> , CH <sub>3</sub> )                                                | 7,89 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,60 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>9</sub>  | 8,19 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,95 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 7,5, $J_2$ = 2,0); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,56 (6H, <i>m</i> ); 6,86 (2H, <i>d</i> , $J$ = 9,5); 3,07 (6H, <i>s</i> , CH <sub>3</sub> )                                                                                                  | 7,76 (1H, <i>s</i> ) | 4,21 (2H, <i>s</i> ) | 11,52 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>10</sub> | 8,22 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,0); 7,94 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,5); 7,85 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,68 (1H, <i>d</i> , $J$ = 7,0); 7,56 (6H, <i>m</i> ); 7,48 (2H, <i>t</i> , $J$ = 7,5)                                                                                                                         | 7,90 (1H, <i>s</i> ) | 4,18 (2H, <i>s</i> ) | 11,69 (1H, <i>s</i> ) |
| E <sub>11</sub> | 8,17 (1H, <i>d</i> , $J$ = 9,0); 7,95 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 7,5, $J_2$ = 2,0); 7,88 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 7,56 (4H, <i>m</i> ); 7,49 (1H, <i>t</i> , $J$ = 8,0); 7,27 (1H, <i>dd</i> , $J_1$ = 8,5, $J_2$ = 2,0); 7,23 (1H, <i>d</i> , $J$ = 2,0); 7,14 (1H, <i>d</i> , $J$ = 8,0); 6,17 (2H, <i>s</i> ) | 7,86 (1H, <i>s</i> ) | 4,22 (2H, <i>s</i> ) | 11,59 (1H, <i>s</i> ) |

c. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^{13}\text{C}$ -NMR của dãy hợp chất  $\text{E}_{1-11}$

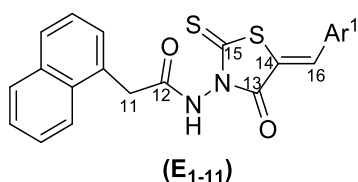
Trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ của hợp chất  $\text{E}_1$  ở hình 3.15) trình bày ở bảng 3.6.



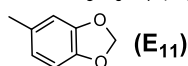
**Hình 3.15. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất  $N$ -[5-(4-fluorobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-2-(naphthalen-1-yl)acetamide ( $\text{E}_1$ )**

Các tín hiệu ở khoảng  $\delta$  120 ppm, 162 – 169 ppm và ở 190 ppm được quy kết lần lượt cho các nguyên tử carbon vinylic, carbonyl và thiocarbonyl phù hợp với các tín hiệu của những nhóm chức này trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) của ( $Z$ )-5-(pyridin-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one, trong đó các nguyên tử carbon vinylic, carbonyl và thiocarbonyl xuất hiện lần lượt ở  $\delta$  124,66 ppm, 170,05 ppm và 202,66 ppm [117], [114]. Điều này tái khẳng định cấu hình ( $Z$ ) của các hợp chất  $\text{E}_{1-11}$ .

Ngoài ra, trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR còn xuất hiện tín hiệu của nhóm methylene gắn trực tiếp với vòng naphthalene ở  $\delta$  36,6 – 37,8 ppm và tín hiệu của nhóm methyl ở các hợp chất  $\text{E}_7$ ,  $\text{E}_8$ ,  $\text{E}_9$  lần lượt ở  $\delta$  21,7 ppm, 56,1 ppm, 21,5 ppm. Trong đó tín hiệu của nhóm methyl ở hợp chất  $\text{E}_8$  liên kết trực tiếp với nguyên tử oxygen có độ âm điện lớn nên dịch chuyển về vùng từ trường yếu hơn, ứng với độ chuyển dịch cao hơn các tín hiệu carbon của nhóm methyl ở các hợp chất  $\text{E}_7$  và  $\text{E}_9$ .

**Bảng 3.6. Các tín hiệu trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dãy hợp chất E<sub>1-11</sub>**

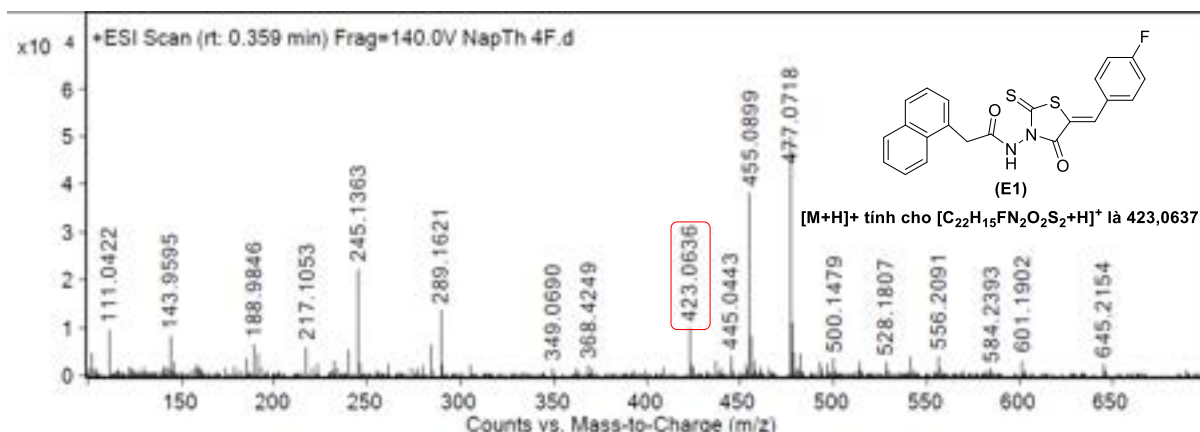
Ar<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>1</sub>), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>2</sub>), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>3</sub>), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>4</sub>),  
 3-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>5</sub>), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>6</sub>), 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>7</sub>),  
 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>8</sub>), 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (E<sub>9</sub>), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (E<sub>10</sub>)



| Hợp chất        | Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ , ppm) |                                      |                                                                                                                                                           |                                      |
|-----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|                 | C <sup>15</sup>                            | C <sup>12</sup> ,<br>C <sup>13</sup> | C thơm và C <sup>16</sup>                                                                                                                                 | C <sup>11</sup> ,<br>CH <sub>3</sub> |
| E <sub>1</sub>  | 190,7                                      | 169,3<br>162,9                       | 163,7; 134,1; 134,0; 133,9; 133,8; 132,3; 131,4;<br>129,9; 128,9; 128,5; 128,1; 126,6; 126,3; 125,9;<br>124,8; 117,3 ( $J_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$ ) | 37,7                                 |
| E <sub>2</sub>  | 189,7                                      | 168,3<br>162,6                       | 135,4; 132,7; 131,9; 131,2; 131,0; 130,4; 129,0;<br>127,8; 127,4; 127,0; 125,5; 125,2; 124,9; 123,7;<br>119,8; 119,6                                      | 36,6                                 |
| E <sub>3</sub>  | 189,8                                      | 168,2<br>162,6                       | 132,8; 132,7; 132,0; 131,3; 131,2; 130,4; 127,8;<br>127,4; 127,0; 125,5; 125,2; 124,9; 124,4; 123,7;<br>119,7; 119,6                                      | 36,6                                 |
| E <sub>4</sub>  | 191,2                                      | 169,4<br>163,0                       | 148,4; 148,3; 135,3; 133,8; 132,3; 132,2; 132,1;<br>131,4; 130,1; 128,9; 128,5; 128,1; 126,6; 126,3;<br>126,2; 126,0; 124,7; 124,2                        | 37,7                                 |
| E <sub>5</sub>  | 190,4                                      | 169,4<br>163,5                       | 148,8; 136,3; 134,8; 133,8; 132,7; 132,3; 131,6;<br>131,4; 128,9; 128,6; 128,1; 126,6; 126,3; 126,0;<br>125,8; 125,7; 124,8; 122,9                        | 37,7                                 |
| E <sub>6</sub>  | 190,5                                      | 169,4<br>163,5                       | 148,4; 139,3; 133,8; 132,3; 132,2; 132,1; 131,4;<br>128,9; 128,5; 128,1; 126,6; 126,3; 125,9; 124,9;<br>124,8; 124,2                                      | 37,7                                 |
| E <sub>7</sub>  | 191,0                                      | 169,3<br>163,8                       | 142,5; 135,3; 133,8; 132,3; 131,5; 130,7; 130,5;<br>128,9; 128,5; 128,0; 126,6; 126,3; 125,9; 124,8;<br>118,7; 118,6                                      | 37,7<br>21,7                         |
| E <sub>8</sub>  | 190,9                                      | 169,3,<br>163,9                      | 162,3; 135,4; 133,8; 133,7; 132,3; 131,5; 128,9;<br>128,5; 128,0; 126,6; 126,3; 126,0; 125,8; 124,8;<br>116,4; 115,7                                      | 37,7<br>56,1                         |
| E <sub>9</sub>  | 190,6                                      | 169,2,<br>163,9                      | 152,7; 136,5; 134,0; 133,8; 132,3; 131,5; 128,8;<br>128,5; 128,0; 126,6; 126,2; 125,9; 124,8; 120,2;<br>112,8; 111,1                                      | 37,7<br>21,5                         |
| E <sub>10</sub> | 191,0                                      | 169,5,<br>163,8                      | 135,1; 133,8; 133,2; 132,3; 131,8; 131,6; 131,3;<br>130,0; 128,8; 128,5; 128,0; 126,6; 126,2; 125,9;<br>124,8; 120,0                                      | 37,8                                 |
| E <sub>11</sub> | 190,8                                      | 169,3,<br>163,8                      | 150,7; 148,9; 135,4; 133,8; 132,3; 131,5; 128,8;<br>128,5; 128,0; 127,9; 127,4; 126,6; 126,3; 125,9;<br>124,8; 117,2; 110,3; 109,9; 102,8                 | 37,7                                 |

*d. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của dãy hợp chất E<sub>1-11</sub>*

Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất E<sub>1-11</sub> (xem ví dụ phổ của hợp chất E<sub>1</sub> ở hình 3.16) thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến, trình bày ở bảng 3.7.



Hình 3.16. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>1</sub>

Bảng 3.7. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của hợp chất E<sub>1-11</sub>

| Hợp chất        | Công thức [M+H] <sup>+</sup>                                                                     | m/z [M+H] <sup>+</sup> tính toán (amu) | m/z [M+H] <sup>+</sup> thực nghiệm (amu) |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| E <sub>1</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>  | 423,0637                               | 423,0636                                 |
| E <sub>2</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup> | 439,0342                               | 439,0339                                 |
| E <sub>3</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup> | 482,9837                               | 482,9825                                 |
| E <sub>4</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 450,0582                               | 450,0578                                 |
| E <sub>5</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 450,0582                               | 450,0576                                 |
| E <sub>6</sub>  | [C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 450,0582                               | 450,0570                                 |
| E <sub>7</sub>  | [C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 419,0888                               | 419,0891                                 |
| E <sub>8</sub>  | [C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 435,0837                               | 435,0852                                 |
| E <sub>9</sub>  | [C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 448,1153                               | 448,1150                                 |
| E <sub>10</sub> | [C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 405,0731                               | 405,0734                                 |
| E <sub>11</sub> | [C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>   | 449,0630                               | 449,0632                                 |

Tất cả dữ liệu trên phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS đều đúng với dự kiến, và các dữ liệu này giúp khẳng định sự tổng hợp thành công của dãy hợp chất *N*-(5-arylidene/piperonylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide E<sub>1-11</sub>.

*e. Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể E<sub>4</sub> và E<sub>8</sub>*

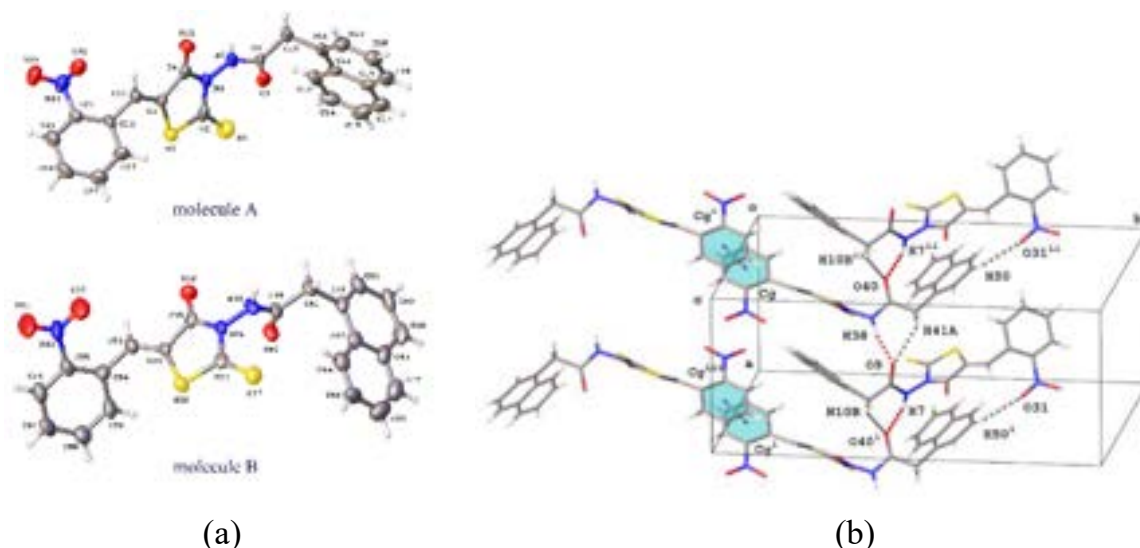
Các hợp chất E<sub>4</sub> và E<sub>8</sub> có tinh thể phù hợp để thực hiện việc nhiễu xạ tia X, các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất này được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất E<sub>4</sub>, E<sub>8</sub>

|                    |              | E <sub>4</sub>                                                               | E <sub>8</sub>                                                               |
|--------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Công thức phân tử  |              | C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> |
| Khối lượng phân tử |              | 449,49                                                                       | 434,51                                                                       |
| Hệ tinh thể        |              | monoclinic                                                                   | monoclinic                                                                   |
| Độ dài cạnh của ô  | <i>a</i> (Å) | 8,9830(6)                                                                    | 4,6667(5)                                                                    |

|                                                             |              |             |            |
|-------------------------------------------------------------|--------------|-------------|------------|
| <b>mạng cơ sở</b>                                           | <i>b</i> (Å) | 21,4760(15) | 19,378(3)  |
|                                                             | <i>c</i> (Å) | 22,1973(19) | 23,239(3)  |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b>                      | $\alpha$ (°) | 90          | 90         |
|                                                             | $\beta$ (°)  | 96,631(7)   | 95,006(11) |
|                                                             | $\gamma$ (°) | 90          | 90         |
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở <math>V</math> (Å<sup>3</sup>)</b> |              | 4253,6(6)   | 2093,5(5)  |
| <b>Nhóm không gian</b>                                      |              | $P2_1/n$    | $P2_1/n$   |
| <b><i>Z</i></b>                                             |              | 8           | 4          |
| <b><math>D_{\text{calc}}</math> (g cm<sup>-3</sup>)</b>     |              | 1,404       | 1,379      |
| <b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>                   |              | 0,285       | 0,282      |

Hợp chất **E4** kết tinh ở dạng monoclinic, nhóm không gian  $P2_1/n$  với hai phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.17a). Cả hai phân tử (A chứa S1, B chứa S32) được liên kết bởi một liên kết hydrogen N-H...O (bảng 3.8, hình 3.17b). Cả hai vòng thiazolidinone đều phẳng với độ lệch tối đa khỏi mặt phẳng tối ưu nhất bình phương là 0,039(9) Å đối với C4 (độ lệch bình phương r.m.s. là 0,026 Å) trong phân tử A và 0,016(9) Å đối với N24 (độ lệch bình phương r.m.s. là 0,012 Å) trong phân tử B. Vòng thiazolidinone trung tâm trong A/B tạo một góc 55,1(4)°/60,0(4)° và 71,4(3)°/67,0(3)° lần lượt với vòng benzene và vòng naphthalene. Các góc nhị diện giữa các vòng benzene và naphthalene ở đầu mút lần lượt là 84,3(4)° đối với A và 49,7(4)° đối với B. Độ lệch bình phương r.m.s. khi xếp chồng cả hai phân tử là 2,512 Å, điều này thể hiện sự khác biệt rõ rệt về hình dạng tổng thể (sau khi đảo ngược, độ lệch bình phương r.m.s. giảm xuống chỉ còn 0,734 Å). Đóng gói tinh thể được đặc trưng bởi các tương tác  $\pi \cdots \pi$  giữa các vòng benzene ở hợp phần benzylidene của phân tử B [khoảng cách  $Cg \cdots Cg^v$  là 3,817(6) Å;  $Cg$  là tâm vòng C54-C59; mã đối xứng: (v)  $-x, -y, 1-z$ ]. Các chuỗi phân tử chạy theo hướng  $a$  được hình thành bởi các liên kết hydrogen N-H...O và C-H...O. Ngoài ra, sự đóng gói còn được củng cố thêm bởi các tương tác C-H...O. Chi tiết được trình bày trong bảng 3.9 và minh họa trong hình 3.17b.



Hình 3.17. Cấu trúc tinh thể của hợp chất E4

**Ghi chú:**

- **Hình 3.17(a):** Cấu trúc phân tử của hai phân tử độc lập trong đơn vị bất đối xứng của hợp chất E4.

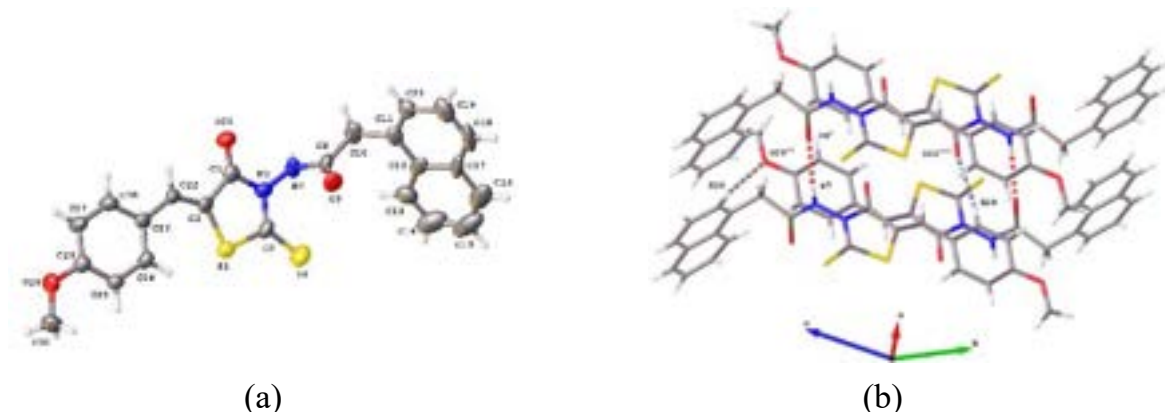
- **Hình 3.17(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất E4 cho thấy các liên kết hydrogen và các tương tác  $\pi \cdots \pi$ . Cg là tâm của vòng phenyl C54–C59. Các phép toán đối xứng được trình bày trong bảng 3.9.

**Bảng 3.9. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất E4**

| $D-H \cdots A$                                                                                                 | $D-H$ | $H \cdots A$ | $D \cdots A$ | $D-H \cdots A$ |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|----------------|
| N7-H7 $\cdots$ O40 <sup>i</sup>                                                                                | 0,86  | 2,00         | 2,833(8)     | 161            |
| N38-H38 $\cdots$ O9                                                                                            | 0,86  | 2,00         | 2,828(8)     | 162            |
| C10-H10B $\cdots$ O40 <sup>i</sup>                                                                             | 0,97  | 2,45         | 3,297(9)     | 146            |
| C16-H16 $\cdots$ O61 <sup>iii</sup>                                                                            | 0,93  | 2,55         | 3,300(14)    | 138            |
| C22-H22 $\cdots$ O52 <sup>iv</sup>                                                                             | 0,93  | 2,38         | 3,102(10)    | 134            |
| C41-H41A $\cdots$ O9                                                                                           | 0,97  | 2,48         | 3,175(9)     | 128            |
| C50-H50 $\cdots$ O3 <sup>ii</sup>                                                                              | 0,93  | 2,53         | 3,391(11)    | 154            |
| Mã đối xứng: (i) $1 + x, y, z$ ; (ii) $-1 + x, y, z$ ; (iii) $1 - x, -y, 1 - z$ ; (iv) $1 - x, 1 - y, 1 - z$ . |       |              |              |                |

Hợp chất E<sub>8</sub> kết tinh dạng monoclinic thuộc nhóm không gian  $P2_1/n$  với một phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.18a). Vòng thiazolidinone là vòng phẳng với độ lệch tối đa thấp hơn so với mặt phẳng tối ưu nhất bình phương là 0,003(6) Å đối với N3 (độ lệch bình phương r.m.s. là 0,002 Å) so với các hợp chất D và E4. Vòng thiazolidinone trung tâm nghiêng so với vòng naphthalene một góc 59,8(4)°, tương tự như trong hợp chất E4, nhưng góc nhị diện với vòng benzene lại khác biệt rõ rệt, chỉ có 7,8(4)°. Các góc nhị diện giữa các vòng benzene (ở hợp phần benzyldiene) và naphthalene ở đầu mút là 60,0(4)°. Mặc dù có sự hiện diện của các vòng thơm,

nhưng không quan sát thấy các tương tác  $\pi \cdots \pi$  trong cấu trúc đóng gói tinh thể, thay vào đó, nó chủ yếu được đặc trưng bởi các liên kết hydrogen N-H $\cdots$ O, tạo thành các chuỗi chạy theo hướng *a*. Các chuỗi song song còn tương tác thêm qua các liên kết hydrogen C-H $\cdots$ O (bảng 3.10, hình 3.18b).



**Hình 3.18. Cấu trúc tinh thể của hợp chất E<sub>8</sub>**

**Ghi chú:**

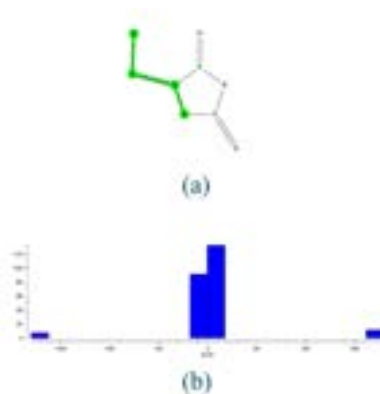
- **Hình 3.18(a):** Cấu trúc phân tử của hai phân tử độc lập trong đơn vị bất đối xứng của hợp chất E<sub>8</sub>.

- **Hình 3.18(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của E<sub>8</sub>, cho thấy các liên kết hydrogen. Các phép toán đối xứng được trình bày trong bảng 3.10.

**Bảng 3.10. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất E<sub>8</sub>**

| <i>D-H<math>\cdots</math>A</i>                                                              | <i>D-H</i> | <i>H<math>\cdots</math>A</i> | <i>D<math>\cdots</math>A</i> | <i>D-H<math>\cdots</math>A</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| N7-H7 $\cdots$ O9 <sup>i</sup>                                                              | 0,86       | 2,11                         | 2,814(7)                     | 139                            |
| C20-H20 $\cdots$ O29 <sup>ii</sup>                                                          | 0,93       | 2,56                         | 3,483(11)                    | 169                            |
| C28-H28 $\cdots$ O21 <sup>iii</sup>                                                         | 0,93       | 2,45                         | 3,371(10)                    | 169                            |
| Mã đối xứng: (i) $1 + x, y, z$ ; (ii) $1 - x, 1 - y, 1 - z$ ; (iii) $2 - x, 1 - y, 1 - z$ . |            |                              |                              |                                |

Bằng phương pháp nhiễu xạ tia X, cấu trúc tinh thể của E<sub>4</sub> và E<sub>8</sub> được xác nhận tồn tại ở cấu hình (*Z*) của liên kết đôi bên ngoài vòng thiazolidine, như được chỉ ra bởi các tín hiệu của nhóm methyldene (–CH=) trên phổ <sup>1</sup>H-NMR. Một tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu cấu trúc Cambridge (CSD, phiên bản 5.45, cập nhật tháng 6 năm 2024) [118] đối với các hợp phần 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine có liên kết đôi ngoài vòng tại vị trí 4 cho thấy có 223 cấu trúc trong tổng số 241 cấu trúc có cấu hình (*Z*) (hình 3.19).



**Hình 3.19. Cấu hình của liên kết đôi ngoài vòng 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine tìm kiếm trong Cambridge Structural Database (CSD)**

**Ghi chú:**

- **Hình 3.19(a):** Hợp phần tìm kiếm.
- **Hình 3.19(b):** Biểu đồ tần suất của góc xoay S-C-C-C [được chỉ ra bằng màu xanh trong hình 3.19(a)]. Trong tổng số 241 cấu trúc, có 223 cấu trúc có góc xoay gần  $0^\circ$  (cấu hình *Z*) và 18 cấu trúc có góc xoay gần  $\pm 180^\circ$  (cấu hình *E*).

### 3.3. Tổng hợp các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole

#### 3.3.1. Tổng hợp 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (F và I)

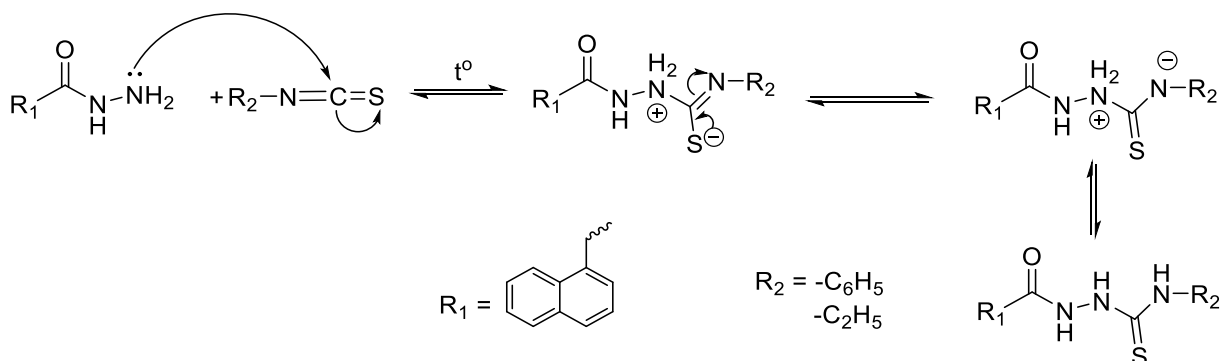
Hợp chất **F** được tổng hợp thành công với hiệu suất 88 %, là kết tủa bông, màu trắng ngà, nhiệt độ nóng chảy  $246,7^\circ\text{C}$  ([56]:  $248,7^\circ\text{C}$ ) còn hợp chất **I** với hiệu suất 69 %, dạng tinh thể hình kim, màu trắng, nhiệt độ nóng chảy  $195 - 197^\circ\text{C}$ .

##### 3.3.1.1. Cơ chế phản ứng

Hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol (**F** và **I**) được tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide **B** thông qua 2 giai đoạn.

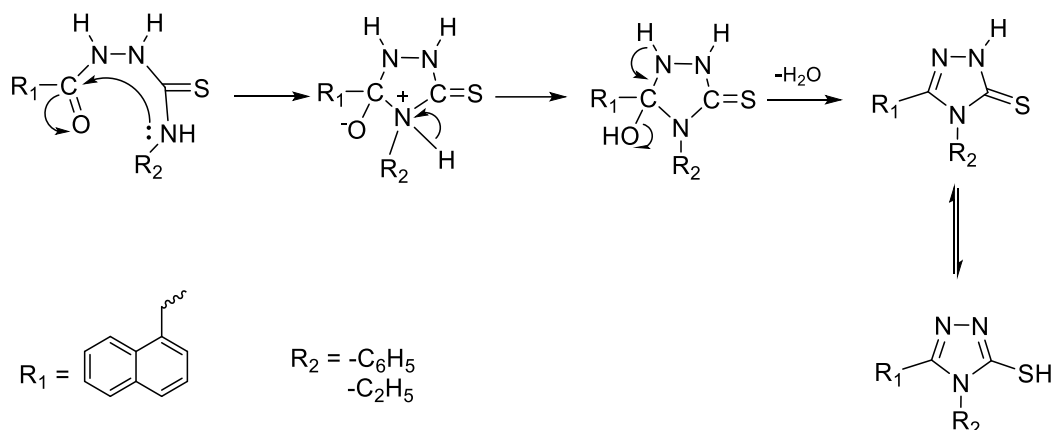
##### Giai đoạn 1:

Phản ứng diễn ra theo cơ chế cộng nucleophile, trong đó nguyên tử nitrogen ở nhóm  $-\text{NH}_2$  với cặp electron chưa tham gia liên kết trong phân tử chất **B** đóng vai trò là tác nhân thân hạch tấn công vào nguyên tử carbon nhóm  $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  tạo thành sản phẩm [119].



### Giai đoạn 2:

Sự tạo thành vòng triazole từ hợp chất carbothioamide [120] xảy ra theo cơ chế:



#### 3.3.1.2. Nghiên cứu cấu trúc

##### a. Phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất F và I

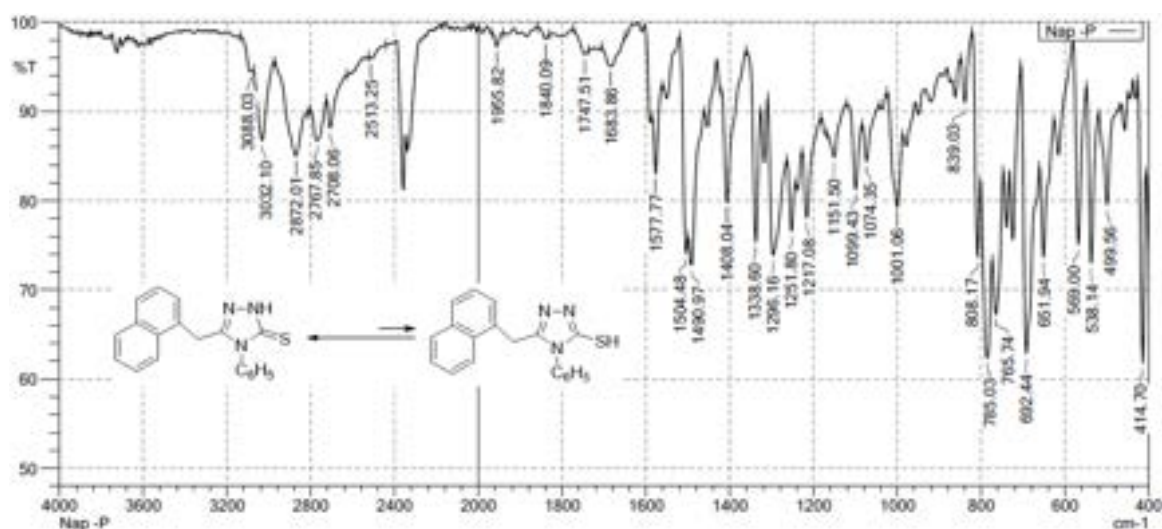
Các tín hiệu trên Phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất **F** và **I** phù hợp với cấu trúc đã đề xuất, được trình bày trong bảng 3.11.

Trên Phổ hồng ngoại FT-IR của các hợp chất **F** và **I**, sự biến mất peak hấp thụ của nhóm C=O ở  $1643\text{ cm}^{-1}$  cùng với sự xuất hiện các tín hiệu của nhóm S-H, C=S, C-S cho thấy phản ứng tổng hợp các hợp chất này đã diễn ra thành công.

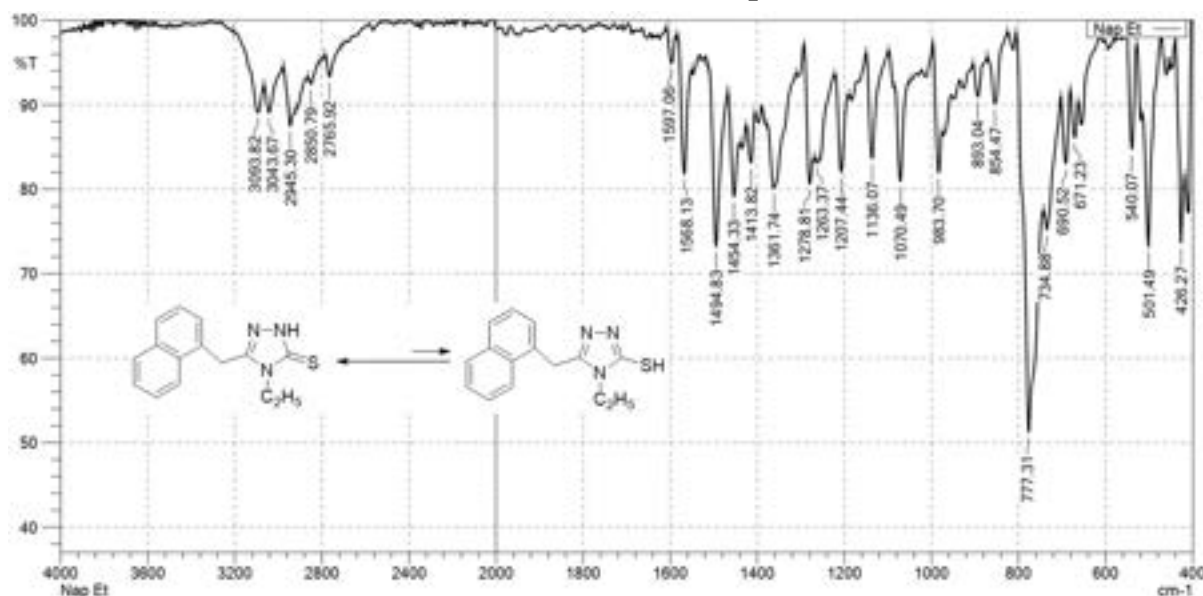
**Bảng 3.11. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của hợp chất F và I**

| Hợp chất | Các vân phổ đặc trưng ( $\text{cm}^{-1}$ ) |      |              |             |             |       |       |
|----------|--------------------------------------------|------|--------------|-------------|-------------|-------|-------|
|          | N-H                                        | S-H  | C $sp^3$ -H  | C $sp^2$ -H | C=C;<br>C=N | N-C=S | N=C-S |
| <b>F</b> | 3088                                       | 2708 | 2872<br>2767 | 3032        | 1578        | 1296  | 1217  |
| <b>I</b> | 3094                                       | 2766 | 2850<br>2945 | 3043        | 1568        | 1278  | 1207  |

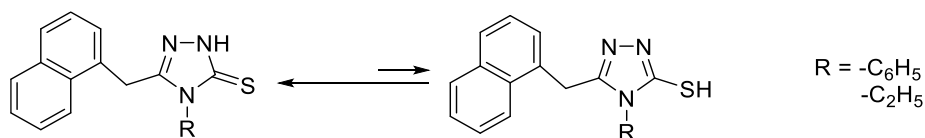
Phổ hồng ngoại FT-IR của hợp chất **F** (hình 3.21) và hợp chất **I** (hình 3.22) chỉ ra sự tồn tại của dạng đồng phân thione – thiol (hình 3.22) nhưng ở trạng thái rắn thường là sự tồn tại của dạng đồng phân thione [121]. Trên phổ FT-IR, dải tín hiệu N-C=S của dị vòng 1,2,4-triazole-3-thione được tìm thấy ở  $1296\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **F**) và  $1278\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **I**). Bên cạnh tín hiệu này, tín hiệu của N-H và C=N cũng được tìm thấy lần lượt ở  $3088\text{ cm}^{-1}$  và  $1578\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **F**), ở  $3094\text{ cm}^{-1}$  và  $1568\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **I**) minh chứng cho sự tồn tại của dạng đồng phân thione. Cũng trên phổ FT-IR, tín hiệu với cường độ yếu ở  $2708\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **F**) và  $2766\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **I**) đặc trưng cho dao động của liên kết S-H xuất hiện cùng với tín hiệu của N=C-S ở  $1217\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **F**) và  $1207\text{ cm}^{-1}$  (hợp chất **I**) cho thấy sự tồn tại của dạng đồng phân thiol.



Hình 3.20. Phổ FT-IR của hợp chất F



Hình 3.21. Phổ FT-IR của hợp chất I

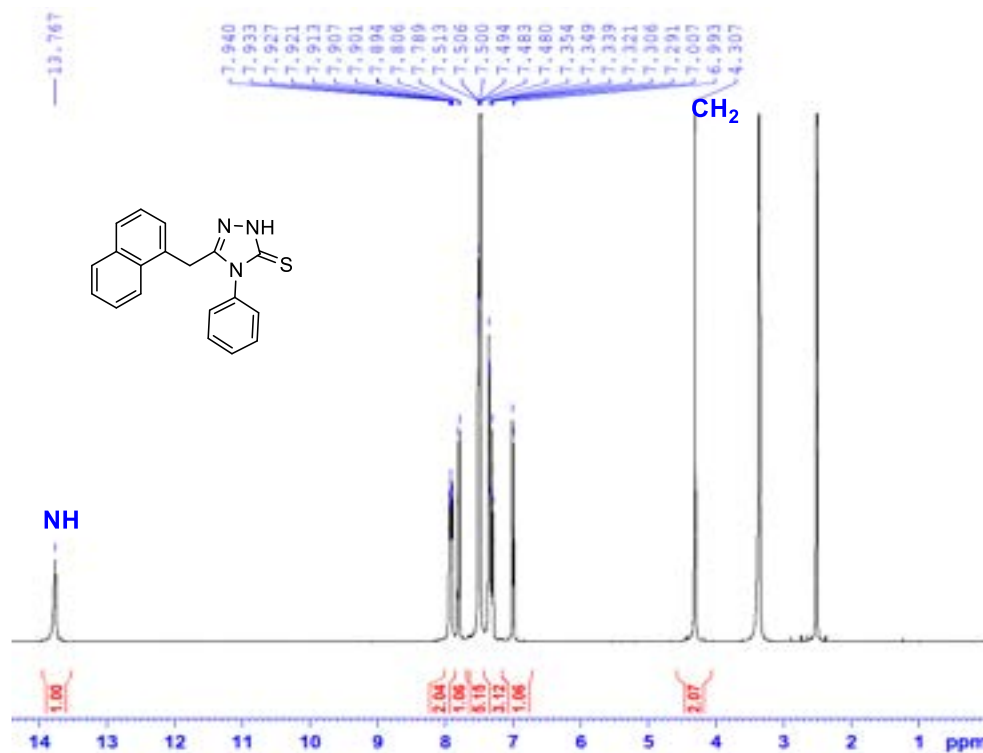


Hình 3.22. Sự hỗ biến thione-thiol của 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (F và I)

b. Phổ cộng hưởng từ <sup>1</sup>H-NMR của các hợp chất F và I

Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione **F** (hình 3.23) xuất hiện tổng cộng 15 proton phù hợp với công thức đã dự kiến.

Phổ <sup>1</sup>H-NMR cũng được sử dụng rộng rãi để mô tả đặc điểm của hệ thống thione-thiol. Với dạng tồn tại thione, tín hiệu proton đặc trưng của N–H thường xuất hiện trong khoảng 13,00 đến 14,00 ppm trên phổ <sup>1</sup>H-NMR [23].



**Hình 3.23. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (F)**

Tại vùng từ trường thấp, tín hiệu tại 13,77 ppm có cường độ là 1 được quy kết cho proton linh động của nhóm N–H, minh chứng cho dạng tồn tại thione của hợp chất này.

Tại vùng từ trường cao, mũi đơn với cường độ là 2, có độ dịch chuyển là 4,31 ppm được quy kết cho proton của nhóm methylen  $\text{CH}_2$ . Tại vùng thơm 7,94 – 6,99 ppm cũng xuất hiện đầy đủ 13 tín hiệu như dự kiến.

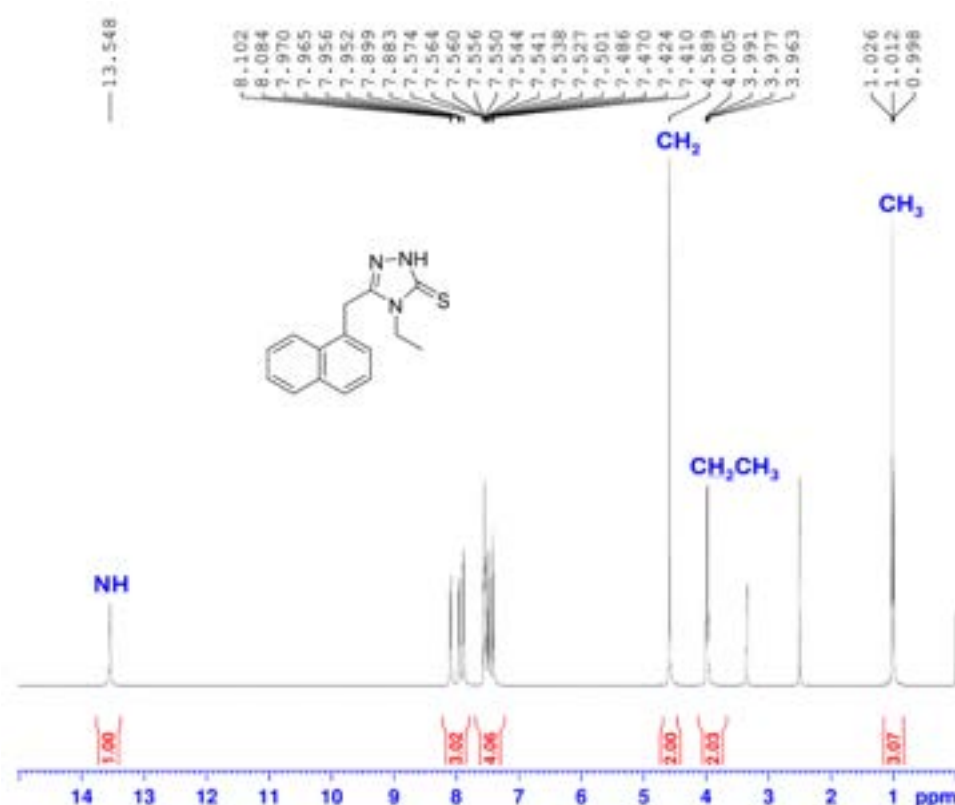
So sánh các kết quả thu được với kết quả từ tài liệu [56], cho thấy hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thione/thiol **F** được tổng hợp thành công.

Tương tự như các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất **F**, các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất **I** (hình 3.24) cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến.

Mũi đơn tại vùng từ trường thấp ở 13,55 ppm cũng được quy kết cho proton của nhóm N–H, chứng minh dạng tồn tại thione của hợp chất này.

Tại vùng từ trường cao, xuất hiện các tín hiệu của nhóm ethyl ở  $\delta$  1,01 ppm (mũi ba,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) và  $\delta$  3,98 ppm (mũi bốn,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) cùng với tín hiệu của nhóm methylene  $-\text{CH}_2-$  còn lại (nối với vòng naphthalene) ở  $\delta$  4,59 ppm.

Tại vùng thơm, trong khoảng 8,10 – 7,41 ppm, xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho 7 proton trên vòng naphthalene.



**Hình 3.24. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (I)**

*c. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>13</sup>C-NMR của các hợp chất F và I*

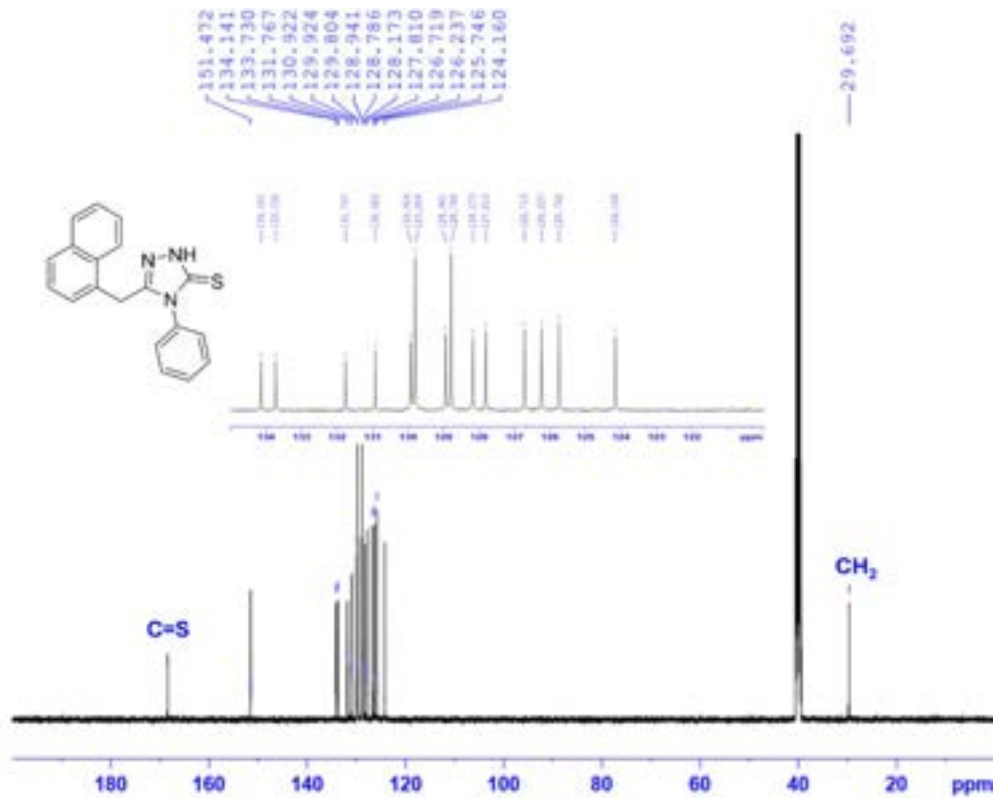
Trên phổ <sup>13</sup>C-NMR của hai hợp chất **F** và **I** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (hình 3.25 và hình 3.26).

Ở vùng từ trường thấp, tín hiệu lần lượt tại 168,0 ppm và 166,9 ppm được quy kết cho carbon C=S, một lần nữa khẳng định dạng tồn tại thione của các hợp chất này (theo tài liệu [24], tín hiệu C=S thione cũng thường xuất hiện trong khoảng 169,0 ppm trên phổ <sup>13</sup>C-NMR).

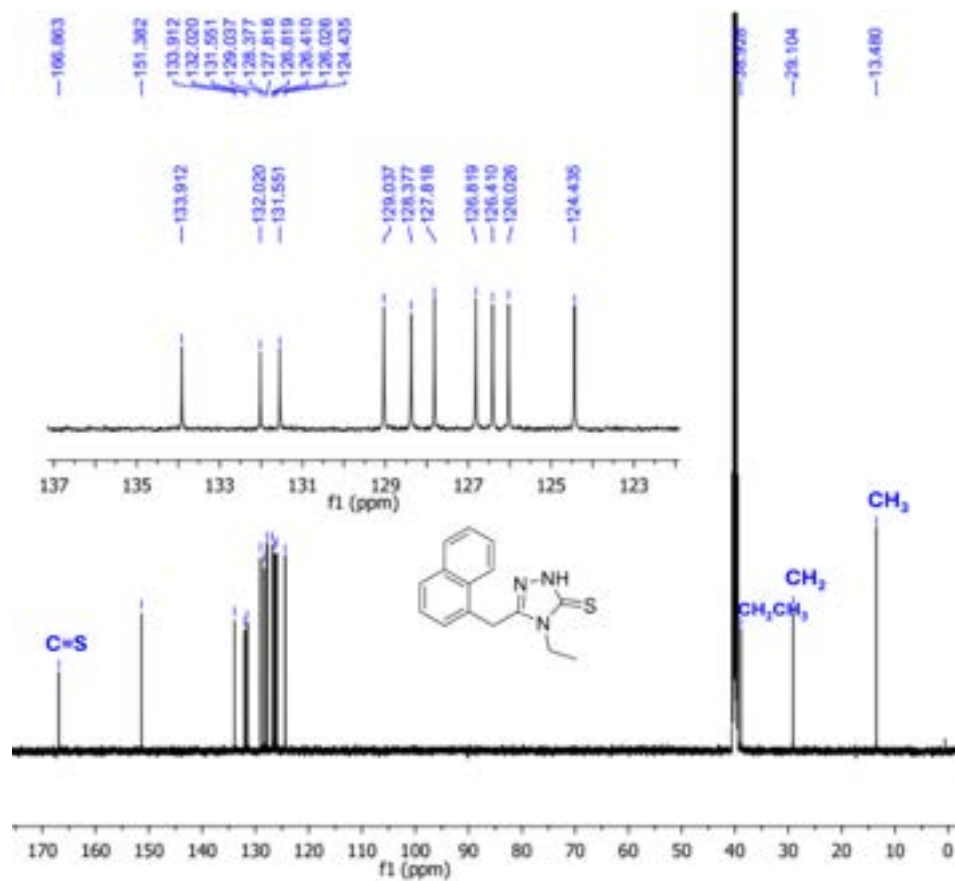
Tín hiệu của C=N lần lượt xuất hiện ở 151,5 (trong hợp chất **F**) và 151,4 (trong hợp chất **I**).

Ở vùng thơm, đối với hợp chất **F** xuất hiện đầy đủ 14 tín hiệu trong khoảng 124,1 – 134,1 ppm. Còn đối với hợp chất **I** xuất hiện đầy đủ 10 tín hiệu trong khoảng 124,4 – 133,9 ppm.

Ngoài ra, trên phổ <sup>13</sup>C-NMR còn xuất hiện các tín hiệu ở vùng từ trường cao của nhóm methylene nối với vòng naphthalene tại δ 29,4 đối với hợp chất **F** và δ 29,1 đối với hợp chất **I**. Đồng thời, tín hiệu của nhóm ethyl trong hợp chất **I** cũng lần lượt xuất hiện ở δ 38,9 ppm (CH<sub>2</sub>) và δ 13,5 ppm (CH<sub>3</sub>).



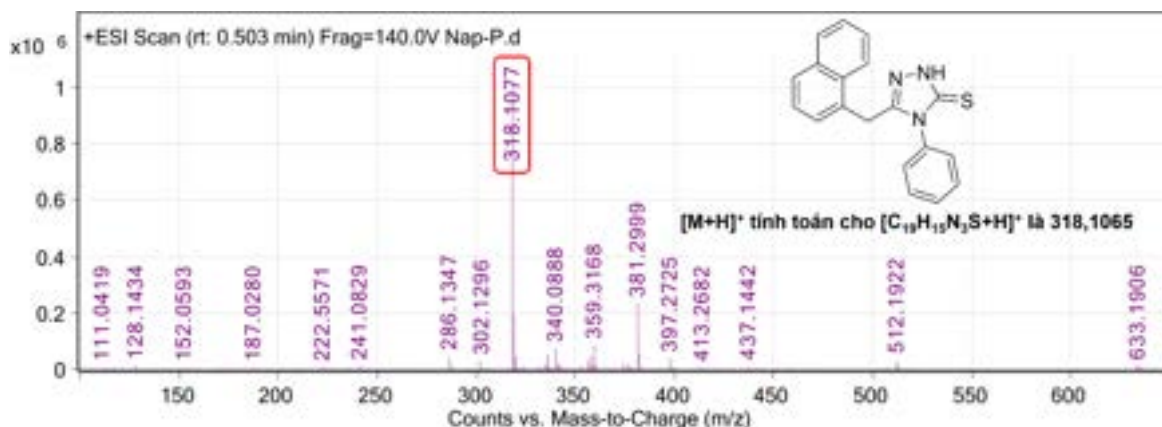
Hình 3.25. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (F)



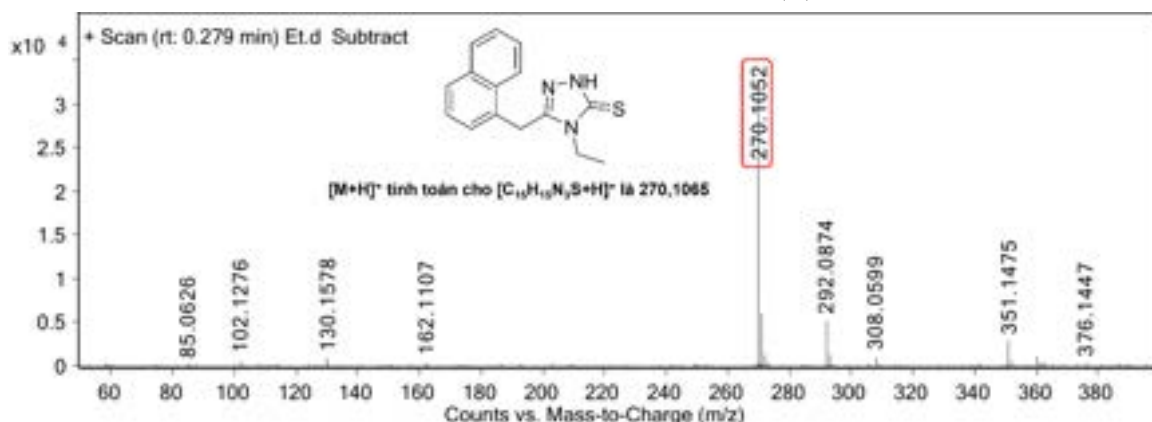
Hình 3.26. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (I)

d. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của hợp chất F và I

Trên phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của hợp chất **F** (xem hình 3.27) và **I** (xem hình 3.28) xuất hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến, trình bày ở bảng 3.12.



Hình 3.27. Phổ HR-MS của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (**F**).



Hình 3.28. Phổ HR-MS của hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (**I**)

Bảng 3.12. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của hợp chất F và I

| Hợp chất | Công thức $[M+H]^+$      | $m/z$ $[M+H]^+$ tính toán (amu) | $m/z$ $[M+H]^+$ thực nghiệm (amu) |
|----------|--------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| <b>F</b> | $[C_{19}H_{15}N_3S+H]^+$ | 318,1065                        | 318,1077                          |
| <b>I</b> | $[C_{15}H_{15}N_3S+H]^+$ | 270,1065                        | 270,1052                          |

Tất cả dữ liệu trên phổ FT-IR,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, HR-MS đều đúng với dự kiến, và các dữ liệu này giúp khẳng định sự tổng hợp thành công của hai hợp chất 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thione (**F**) và 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thione (**I**). Bên cạnh đó, dữ liệu trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân cũng cho thấy các hợp chất này tồn tại đồng thời ở dạng thiol và thione, tuy nhiên dạng thione là dạng tồn tại chủ yếu, được xác nhận thông qua nhiễu xạ tia X đơn tinh thể, trình bày sau đây.

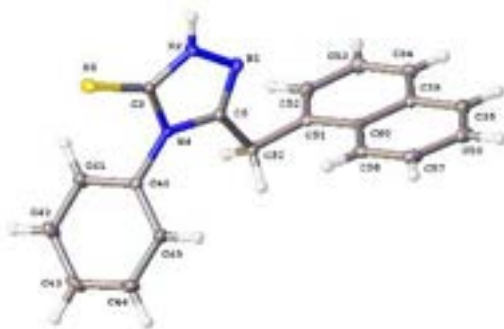
e. *Nhiều xạ tia X đơn tinh thể F và I*

Các hợp chất **F** và **I** có dạng tinh thể phù hợp để thực hiện nhiễu xạ tia X, các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của những hợp chất này trình bày ở bảng 3.13.

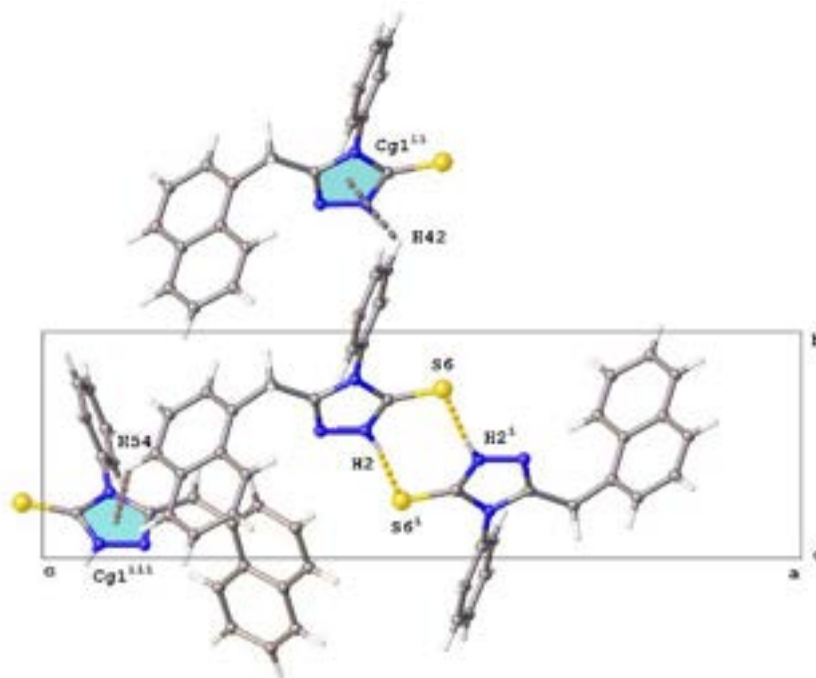
**Bảng 3.13. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất F và I**

|                                                       |              | <b>F</b>                                         | <b>I</b>                                         |
|-------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Công thức phân tử</b>                              |              | C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S | C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S |
| <b>Khối lượng phân tử</b>                             |              | 317,40                                           | 269,36                                           |
| <b>Hệ tinh thể</b>                                    |              | monoclinic                                       | triclinic                                        |
| <b>Độ dài cạnh của ô mạng cơ sở</b>                   | <i>a</i> (Å) | 7,2924(5)                                        | 10,0868(16)                                      |
|                                                       | <i>b</i> (Å) | 11,0618(7)                                       | 6,8449(12)                                       |
|                                                       | <i>c</i> (Å) | 18,7064(13)                                      | 22,861(4)                                        |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b>                | $\alpha$ (°) | 77,608(5)                                        | 90                                               |
|                                                       | $\beta$ (°)  | 85,864(5)                                        | 90,252(6)                                        |
|                                                       | $\gamma$ (°) | 71,800(6)                                        | 90                                               |
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở <i>V</i> (Å<sup>3</sup>)</b> |              | 1578,4(5)                                        | 1400,08(17)                                      |
| <b>Nhóm không gian</b>                                |              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>               | <i>P</i> -1                                      |
| <b><i>Z</i></b>                                       |              | 4                                                | 4                                                |
| <b><i>D</i><sub>calc</sub> (g cm<sup>-3</sup>)</b>    |              | 1,336                                            | 1,278                                            |
| <b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>             |              | 0,207                                            | 0,221                                            |

Hợp chất **F** kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian *P*2<sub>1</sub>/*c* (hình 3.29a). Tất cả các độ dài liên kết trong vòng triazole của hợp chất **F** đều tương tự như các hợp chất 4-phenyl-1,2,4-triazole-5-thione đã được nghiên cứu trước đây [26]–[28]. Khoảng cách liên kết C3–S6 [1,6855(18) Å] cho thấy đặc tính của liên kết đôi rõ ràng, qua đó chỉ ra rằng dạng thione chiếm ưu thế trong trạng thái rắn của hợp chất **F**. Tuy nhiên, cấu trúc cũng thể hiện một sự chuyển hóa nhẹ giữa thioamide và iminothiol, được biểu hiện qua đặc tính liên kết đôi một phần của liên kết C3–N2 [1,334(2) Å]. Vòng benzene C40–C45 và vòng naphthalene C51–C60 so với vòng triazole có các góc nghiêng lần lượt là 61,51(10)° và 82,61(8)°. Trong cấu trúc đóng gói tinh thể, hai phân tử tương đương về mặt tinh thể học được liên kết với nhau thông qua các liên kết hydrogen N–H  $\cdots$  S. Cấu trúc đóng gói này còn được ổn định thêm nhờ các tương tác C–H $\cdots$  $\pi$  giữa các nguyên tử C–H của vòng thơm và vòng triazole (bảng 3.14, hình 3.29b).



(a)



(b)

**Hình 3.29. Cấu trúc tinh thể của hợp chất F****Ghi chú:**

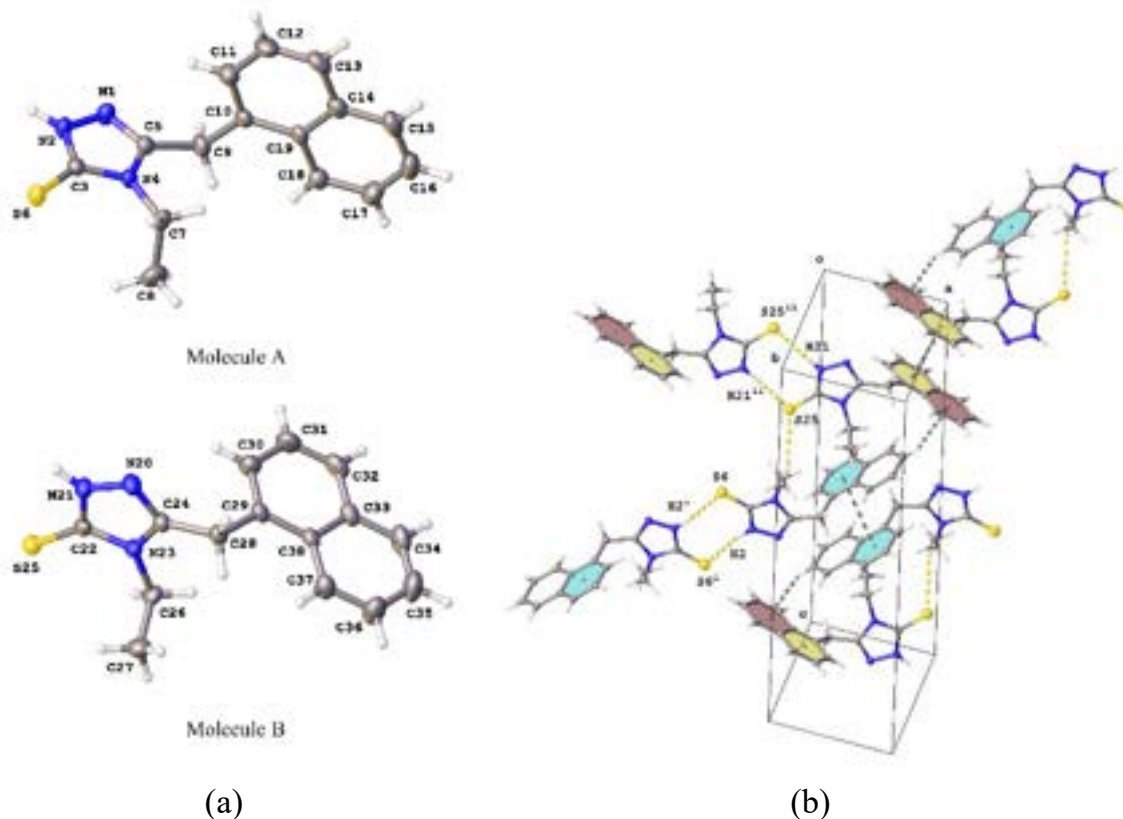
- **Hình 3.29(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử hợp chất F.
- **Hình 3.29(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất F cho thấy các liên kết hydrogen và các tương tác C-H... $\pi$ . Cg1 là tâm của vòng triazole N1, C2, N3, N4, C5. Mã đối xứng: (i)  $-x, 1-y, 1-z$ ; (ii)  $x, 1+y, z$ ; (iii)  $-x, -1/2+y, 3/2-z$ .

**Bảng 3.14. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất F**

| $D-H...A$                                                                                                                                     | $D-H$ | $H...A$ | $D...A$    | $D-H...A$ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|------------|-----------|
| N2-H2...S6 <sup>i</sup>                                                                                                                       | 0,88  | 2,35    | 3,2266(16) | 171       |
| C42-H42...Cg1 <sup>ii</sup>                                                                                                                   | 0,95  | 2,99    | 3,591(2)   | 122       |
| C54-H54...Cg1 <sup>iii</sup>                                                                                                                  | 0,95  | 2,68    | 3,374(2)   | 130       |
| Cg1 là tâm đối xứng của vòng triazole N1, N2, C3, N4, C5.<br>Mã đối xứng: (i) $-x, 1-y, 1-z$ ; (ii) $x, 1+y, z$ ; (iii) $-x, -1/2+y, 3/2-z$ . |       |         |            |           |

Hợp chất **I** kết tinh ở dạng triclinic trong nhóm không gian  $P-1$  với hai phân tử trong đơn vị bất đối xứng (phân tử A chứa S6, phân tử B chứa S25, hình 3.30a). Việc chồng chập cả hai phân tử cho kết quả độ lệch bình phương trung bình (r.m.s.) là 0,089 Å sau khi đảo ngược. Trong phân tử A, vòng triazole tạo một góc nhị diện là  $89,08(18)^\circ$  với vòng naphthalene, trong khi ở phân tử B, góc này là  $87,65(18)^\circ$ . Trong cấu trúc tinh thể, cả hai phân tử tạo thành dạng dimer thông qua liên kết hydrogen N-H...S (bảng 3.15, hình 3.30b). Các dimer này tiếp tục tương tác với nhau thông qua các tương tác  $\pi...\pi$  giữa các phần naphthalene [ $Cg1 \cdots Cg1^{iii} = 3,942(3)$  Å,

$Cg2 \cdots Cg2^{iv} = 3,836(3)$  Å;  $Cg1$  và  $Cg2$  lần lượt là các tâm của vòng C10-C14/C19 và C29-C33/C38; mã đối xứng: (iii)  $1 - x, 1 - y, 1 - z$ , (iv)  $2 - x, 1 - y, -z$ ]. Ngoài ra, có các tương tác C-H... $\pi$  [ $H16 \cdots Cg3 = 2,87$  Å;  $Cg3$  là tâm của vòng C33-C38] và tương tác C-H...S [ $H18A \cdots S25 = 3,105$  Å] giữa các phân tử A và B.



Hình 3.30. Cấu trúc tinh thể của hợp chất I

**Ghi chú:**

- **Hình 3.30(a)** Cấu trúc phân tử của hai phân tử độc lập trong đơn vị bất đối xứng của hợp chất I.

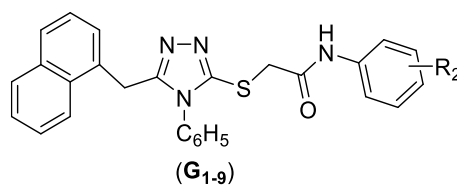
- **Hình 3.30(b)** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất I, thể hiện các liên kết hydrogen, tương tác  $\pi \cdots \pi$ , C-H...S và C-H... $\pi$ . Các phép toán đối xứng được liệt kê trong bảng 3.15.

**Bảng 3.15. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất I**

| $D-H \cdots A$                                                 | $D-H$   | $H \cdots A$ | $D \cdots A$ | $D-H \cdots A$ |
|----------------------------------------------------------------|---------|--------------|--------------|----------------|
| $N2-H2 \cdots S6^i$                                            | 0,87(4) | 2,45(4)      | 3,315(4)     | 178(6)         |
| $N21-H21 \cdots S25^{ii}$                                      | 0,91(4) | 2,39(4)      | 3,303(4)     | 178(4)         |
| Mã đối xứng: (i) $-1 - x, 2 - y, 1 - z$ ; (ii) $-x, 2 - y, -z$ |         |              |              |                |

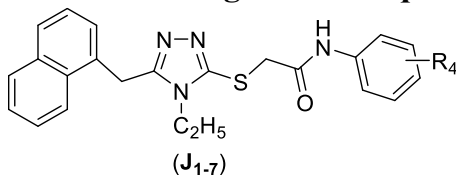
**3.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất N-aryl 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide ( $G_{1-9}$ ) và ( $J_{1-7}$ )**

Kết quả tổng hợp các hợp chất  $G_{1-9}$  và  $J_{1-7}$  được trình bày lần lượt ở bảng 3.16 và bảng 3.17.

**Bảng 3.16. Kết quả tổng hợp các hợp chất G<sub>1-9</sub>**

R<sub>2</sub> = H (G<sub>1</sub>), 2-CH<sub>3</sub> (G<sub>2</sub>),  
4-CH<sub>3</sub> (G<sub>3</sub>), 3-Cl (G<sub>4</sub>),  
4-Cl (G<sub>5</sub>), 4-Br (G<sub>6</sub>),  
4-OCH<sub>3</sub> (G<sub>7</sub>), 3-OH (G<sub>8</sub>),  
4-NO<sub>2</sub> (G<sub>9</sub>)

| Hợp chất       | Dung môi kết tinh       | t <sub>nc</sub> (°C) | Trạng thái – màu sắc         | Hiệu suất (%) |
|----------------|-------------------------|----------------------|------------------------------|---------------|
| G <sub>1</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 168                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 70,0          |
| G <sub>2</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 127                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 72,1          |
| G <sub>3</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 155                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 79,9          |
| G <sub>4</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 97                   | Tinh thể hình kim, màu trắng | 73,5          |
| G <sub>5</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 124                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 66,1          |
| G <sub>6</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 175                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 69,1          |
| G <sub>7</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 192                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 61,5          |
| G <sub>8</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 187                  | Tinh thể hình kim, màu trắng | 87,9          |
| G <sub>9</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 175                  | Tinh thể hình kim, màu vàng  | 84,8          |

**Bảng 3.17. Kết quả tổng hợp các hợp chất J<sub>1-7</sub>**

R<sub>4</sub> = H (J<sub>1</sub>), 4-CH<sub>3</sub> (J<sub>2</sub>), 4-OCH<sub>3</sub> (J<sub>3</sub>), 2-Cl (J<sub>4</sub>),  
4-Cl (J<sub>5</sub>), 4-NO<sub>2</sub> (J<sub>6</sub>), 3-OH (J<sub>7</sub>)

| Hợp chất       | Dung môi kết tinh       | t <sub>nc</sub> (°C) | Trạng thái – màu sắc             | Hiệu suất (%) |
|----------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------|
| J <sub>1</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 141                  | Tinh thể hình kim, màu trắng ngà | 51,0          |
| J <sub>2</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 147                  | Tinh thể hình kim, màu trắng     | 59,5          |
| J <sub>3</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 152                  | Tinh thể hình kim, màu trắng     | 64,0          |
| J <sub>4</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 149                  | Tinh thể hình kim, màu trắng     | 43,8          |
| J <sub>5</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 183                  | Tinh thể hình kim, màu trắng     | 41,5          |
| J <sub>6</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 213                  | Tinh thể dạng bông, màu trắng    | 49,2          |
| J <sub>7</sub> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 185                  | Tinh thể dạng vảy, màu nâu       | 56,3          |

Dữ liệu thực nghiệm về kết quả tổng hợp cho thấy dãy hợp chất G<sub>1-9</sub>, mang nhóm phenyl (–C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) trên vòng triazole, có hiệu suất cao hơn đáng kể so với dãy hợp chất J<sub>1-7</sub>, mang nhóm ethyl (–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) trên vòng triazole. Sự khác biệt này có thể được giải thích bởi khả năng ổn định trạng thái chuyển tiếp của nhóm phenyl so với nhóm ethyl. Các tương tác  $\pi$ – $\pi$  hoặc khả năng định hướng không gian tối ưu của nhóm phenyl có thể làm giảm năng lượng hoạt hóa, từ đó thúc đẩy sự tấn công của tác nhân ái nhân và nâng cao hiệu quả phản ứng (xem cơ chế phản ứng ở mục 3.3.2.1).

Ảnh hưởng của các nhóm thế trên vòng benzene của chất nền cũng thể hiện rõ rệt, mặc dù chúng nằm khá xa trung tâm phản ứng và bị ngăn cách bởi nhóm amide. Tuy nhiên, ảnh hưởng này không tuân theo một quy luật đơn giản về hiệu ứng điện tử là rút hay đẩy electron, mà có tính chất phức tạp, phụ thuộc vào bản chất, vị trí của nhóm thế và các yếu tố không gian khác.

Đối với dãy **G**, các nhóm alkyl như 2-CH<sub>3</sub> (**G**<sub>2</sub>, 72,1%) và 4-CH<sub>3</sub> (**G**<sub>3</sub>, 79,9%) đều làm tăng hiệu suất phản ứng, có thể giải thích bằng hiệu ứng đẩy electron cảm ứng (+I) của nhóm methyl, giúp ổn định trạng thái chuyển tiếp. Đặc biệt, nhóm 3-OH (**G**<sub>8</sub>) có hiệu suất cao nhất trong dãy (87,9%), cho thấy khả năng tham gia của liên kết hydrogen nội phân tử hoặc các tương tác đặc biệt khác giữa nhóm -OH và các phần của chất nền hoặc tác nhân ái nhân, từ đó giúp định hướng và ổn định trạng thái chuyển tiếp. Ngược lại, nhóm 4-OCH<sub>3</sub> (**G**<sub>7</sub>, 61,5%), một nhóm đẩy electron mạnh theo kiểu cộng hưởng, lại có hiệu suất thấp nhất. Điều này có thể là do hiệu ứng đẩy electron mạnh mẽ của nhóm -OCH<sub>3</sub> làm tăng mật độ electron tại các vị trí không mong muốn hoặc gây mất ổn định trạng thái chuyển tiếp.

Các halogen ở vị trí *para* như 4-Cl (**G**<sub>5</sub>, 66,1%) và 4-Br (**G**<sub>6</sub>, 69,1%) làm giảm hiệu suất, trong khi 3-Cl (**G**<sub>4</sub>, 73,5%) lại có hiệu suất cao hơn. Sự khác biệt này cho thấy ảnh hưởng của các halogen đến hiệu suất phản ứng khá phong phú, phụ thuộc vào vị trí của nhóm thế và có thể liên quan đến các yếu tố không gian để làm ổn định trạng thái chuyển tiếp. Đặc biệt, nhóm 4-NO<sub>2</sub> (**G**<sub>9</sub>), mặc dù cũng là nhóm rút electron, nhưng lại cho hiệu suất rất cao (84,8%), chỉ đứng sau hợp chất **G**<sub>8</sub> chứa nhóm 3-OH. Hiệu suất cao của **G**<sub>9</sub> cho thấy nhóm -NO<sub>2</sub> có thể tham gia vào các tương tác điện tử hoặc tương tác không gian đặc biệt với tác nhân ái nhân hoặc chất nền, từ đó ổn định trạng thái chuyển tiếp và tối ưu hóa hiệu suất phản ứng.

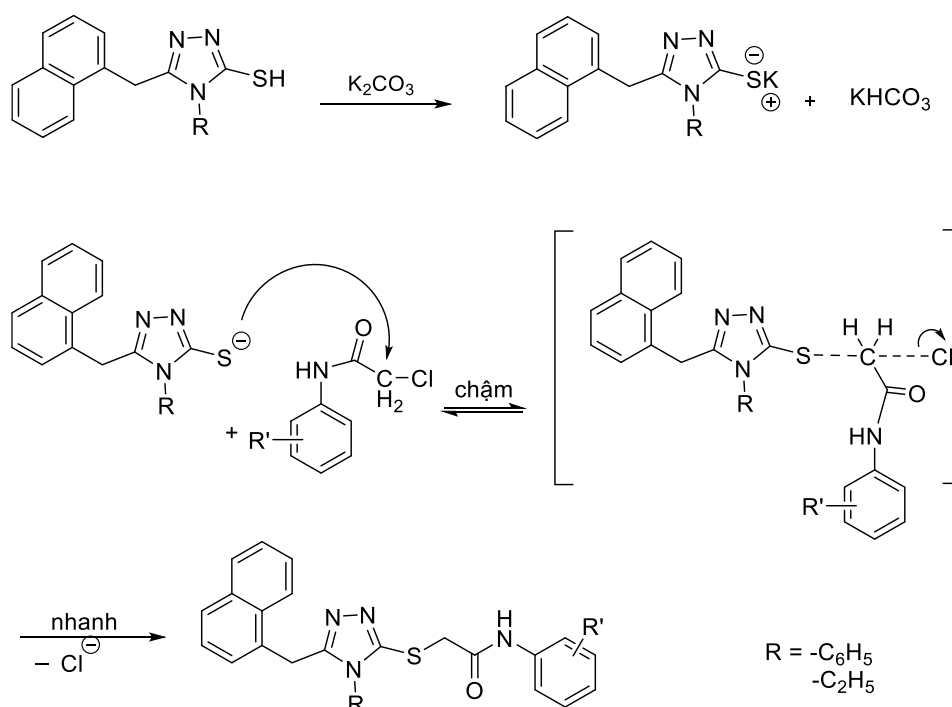
Đối với dãy **J**, các nhóm đẩy electron như 4-OCH<sub>3</sub> (**J**<sub>3</sub>, 64,0%), 4-CH<sub>3</sub> (**J**<sub>2</sub>, 59,5%), và 3-OH (**J**<sub>7</sub>, 56,3%) đều làm tăng hiệu suất phản ứng, cao hơn so với hợp chất không có nhóm thế (**J**<sub>1</sub>, 51,0%). Tuy nhiên, hiệu suất cao nhất của 4-OCH<sub>3</sub> trong dãy **J** (hợp chất **J**<sub>2</sub>), trái ngược với hiệu suất thấp nhất của nó trong dãy **G** (hợp chất **G**<sub>7</sub>), cho thấy ảnh hưởng của nhóm thế trên vòng benzene ở chất nền là không đáng kể, vì chúng nằm khá xa và bị ngăn cách bởi nhóm amide. Thay vào đó, nhóm thế trên tác nhân ái nhân (thiolate) có ảnh hưởng đáng kể hơn đối với hiệu suất phản ứng (nhóm C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> cho hiệu suất cao hơn nhóm C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Các nhóm rút electron như halogen ở hợp chất **J**<sub>4</sub> (2-Cl, 43,8%), **J**<sub>5</sub> (4-Cl, 41,5%) và nhóm 4-NO<sub>2</sub> (**J**<sub>6</sub>, 49,2%) đều làm giảm hiệu suất trong dãy **J**. Điều này trái ngược hoàn toàn với hiệu ứng của 4-NO<sub>2</sub> và 3-Cl trong dãy **G** nhấn mạnh ảnh hưởng của nhóm thế trên vòng benzene ở chất nền là khá phức tạp.

Những kết quả trên một lần nữa khẳng định rằng hiệu suất của phản ứng thế ái nhân trong trường hợp này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố tương tác, bao gồm cả bản chất của nhóm thế trên tác nhân ái nhân và chất nền, cùng với các yếu tố làm ổn định trạng thái chuyển tiếp và tối ưu hóa hiệu suất phản ứng.

### 3.3.2.1. Cơ chế phản ứng

Phản ứng tạo các hợp chất acetamide **G**<sub>1-9</sub> và **J**<sub>1-7</sub> xảy ra theo cơ chế thể thân hạch lưỡng phân tử ( $S_N2$ ), thực hiện trong dung môi acetone với sự có mặt của  $K_2CO_3$ . Trong môi trường base, 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thione/thiol bị khử proton, tạo thành ion thiolat ( $-S^-$ ), làm tăng tính thân hạch của lưu huỳnh [122]. Do đó, sản phẩm được hình thành chủ yếu ở dạng *S*-thể [31]. Các phương pháp phổ và nhiễu xạ tia X cũng đã chứng minh điều này, sẽ được trình bày chi tiết trong các phần sau.



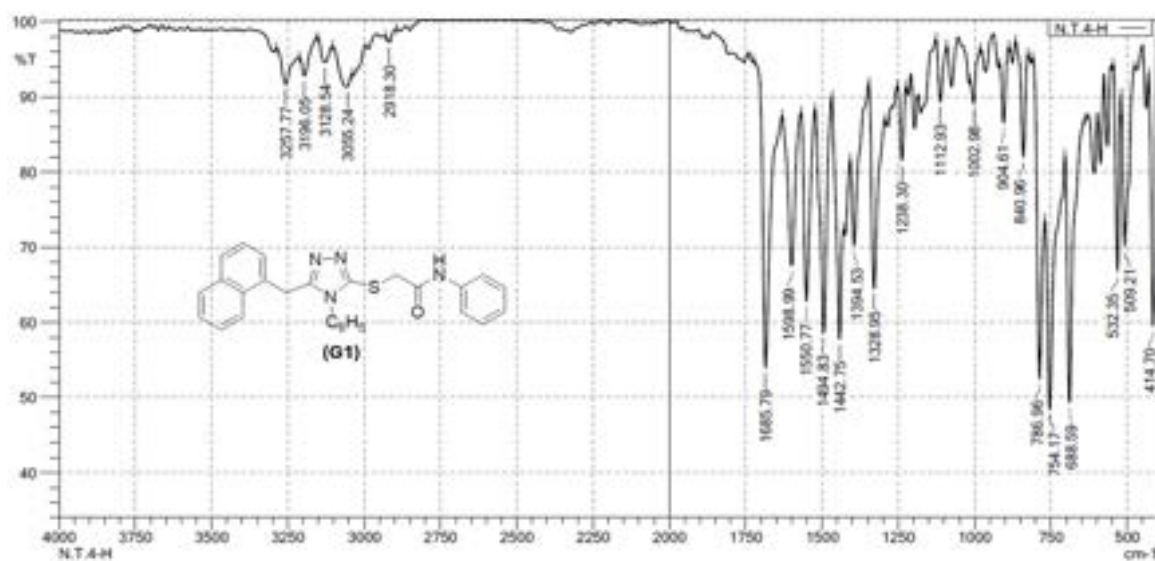
$K_2CO_3$  được lựa chọn cho phản ứng này vì ion  $K^+$  có bán kính lớn, dẫn đến mật độ điện tích thấp. Điều này làm cho liên kết giữa  $K^+$  và anion 5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiolate trở nên yếu hơn, giúp quá trình phân ly ion dễ dàng hơn và tăng nồng độ tác nhân thân hạch. Dung môi acetone được sử dụng vì là dung môi aprotic, không tương tác mạnh với anion thân hạch, hỗ trợ cơ chế phản ứng thể  $S_N2$  diễn ra thuận lợi. Hơn nữa, acetone dễ bay hơi, giúp loại bỏ khỏi sản phẩm cuối cùng dễ dàng, qua đó tăng hiệu suất tổng hợp.

### 3.3.2.2. Nghiên cứu cấu trúc

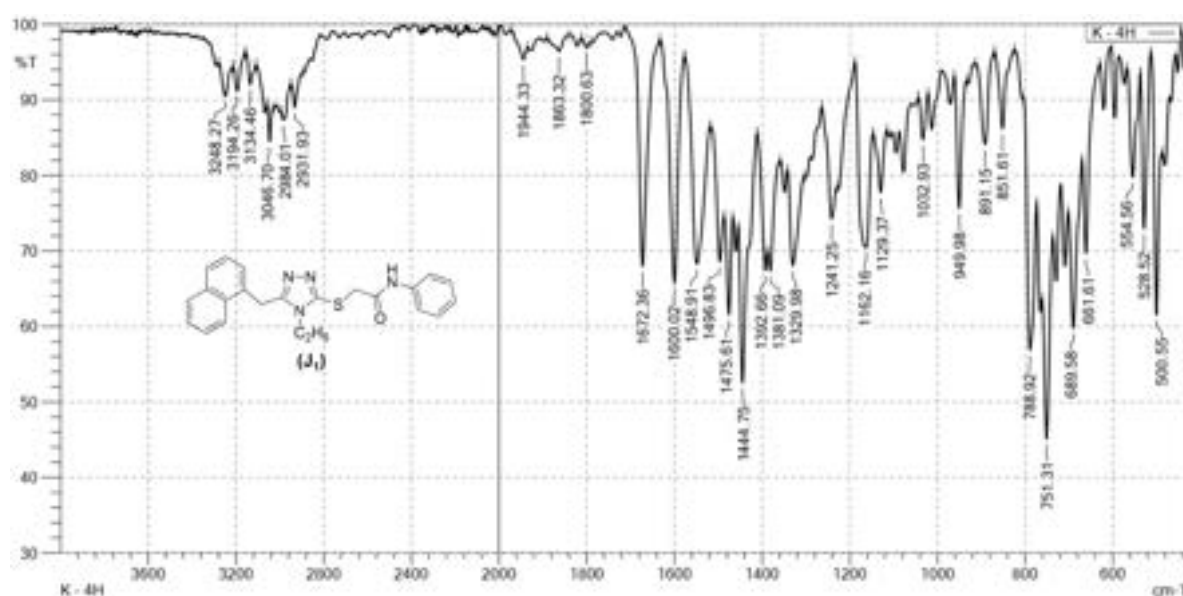
#### a. Phổ hồng ngoại FT-IR của các hợp chất **G**<sub>1-9</sub> và **J**<sub>1-7</sub>

So với phổ FT-IR hợp chất **F** và **I**, trên phổ FT-IR của các hợp chất **G**<sub>1-9</sub> và **J**<sub>1-7</sub> (xem ví dụ phổ của hợp chất **G**<sub>1</sub> ở hình 3.31, hợp chất **J**<sub>1</sub> ở hình 3.32) không còn hấp thụ ở khoảng  $2708\text{ cm}^{-1}$  (thiol  $S-H$ ) mà xuất hiện thêm hấp thụ mạnh ở khoảng  $1660 - 1691\text{ cm}^{-1}$  (ở dãy hợp chất **G**<sub>1-9</sub>) và  $1655 - 1688\text{ cm}^{-1}$  (ở dãy hợp chất **J**<sub>1-7</sub>) đặc trưng cho liên kết  $C=O$  amide, minh chứng cho phản ứng hóa học đã xảy ra thành công.

Ngoài tín hiệu của nhóm C=O, phổ FT-IR của hai dãy hợp chất này còn xuất hiện các hấp thụ đặc trưng của liên kết N–H,  $C_{sp^2}$ –H,  $C_{sp^3}$ –H, C=C và C=N. Tất cả các tín hiệu đều phù hợp với công thức dự kiến, trình bày ở bảng 3.18.



Hình 3.31. Phổ FT-IR của hợp chất  $G_1$



Hình 3.32. Phổ FT-IR của hợp chất  $J_1$

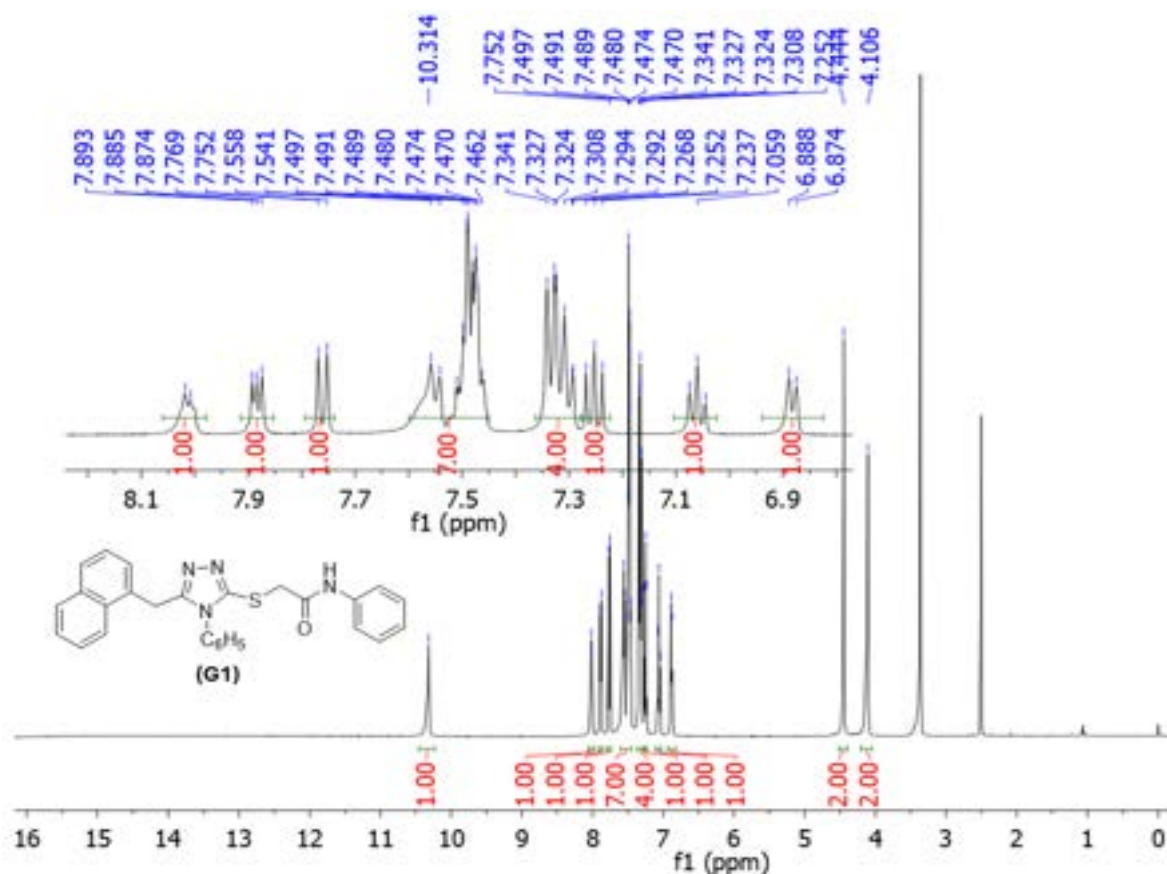
Bảng 3.18. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất  $G_{1-9}$  và  $J_{1-7}$

| Hợp chất | Các vân phổ đặc trưng ( $\text{cm}^{-1}$ ) |               |               |      |            |
|----------|--------------------------------------------|---------------|---------------|------|------------|
|          | N–H                                        | $C_{sp^2}$ –H | $C_{sp^3}$ –H | C=O  | C=C; C=N   |
| $G_1$    | 3257                                       | 3055          | 2918          | 1685 | 1598; 1550 |
| $G_2$    | 3417                                       | 3049          | 2918          | 1664 | 1587; 1548 |
| $G_3$    | 3192                                       | 3043          | 2922          | 1654 | 1597; 1583 |
| $G_4$    | 3307                                       | 3148          | 2901          | 1691 | 1595; 1546 |
| $G_5$    | 3253                                       | 3001          | 2918          | 1672 | 1593; 1550 |
| $G_6$    | 3157                                       | 3041          | 2908          | 1672 | 1591; 1544 |

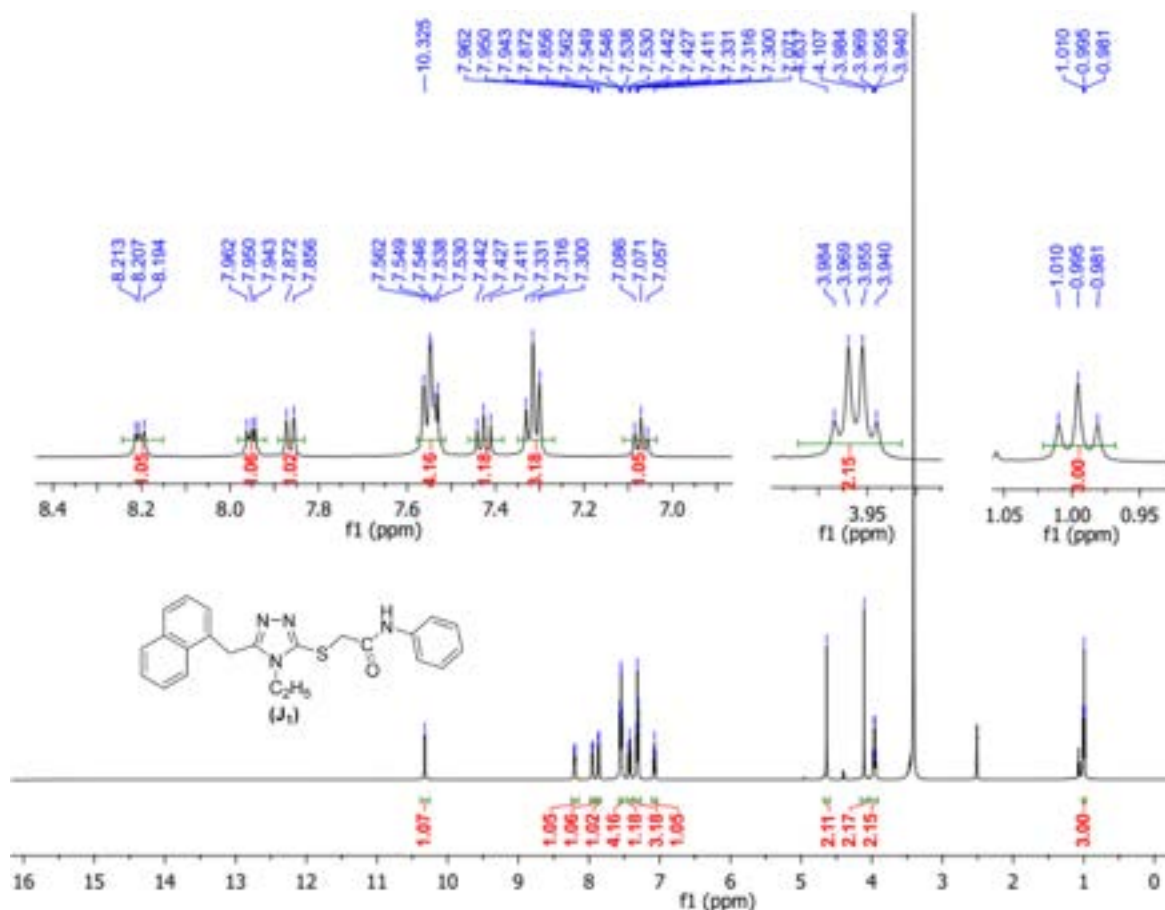
|                      |      |      |      |      |            |
|----------------------|------|------|------|------|------------|
| <b>G<sub>7</sub></b> | 3257 | 3061 | 2929 | 1683 | 1600; 1543 |
| <b>G<sub>8</sub></b> | 3269 | 3107 | 2980 | 1660 | 1622; 1571 |
| <b>G<sub>9</sub></b> | 3257 | 3007 | 2931 | 1687 | 1618; 1564 |
| <b>J<sub>1</sub></b> | 3248 | 3134 | 2984 | 1672 | 1600; 1549 |
| <b>J<sub>2</sub></b> | 3283 | 3184 | 2988 | 1670 | 1602; 1544 |
| <b>J<sub>3</sub></b> | 3246 | 3042 | 2997 | 1667 | 1601; 1547 |
| <b>J<sub>4</sub></b> | 3231 | 3042 | 2994 | 1655 | 1582; 1518 |
| <b>J<sub>5</sub></b> | 3302 | 3070 | 2984 | 1676 | 1557; 1541 |
| <b>J<sub>6</sub></b> | 3258 | 3055 | 2988 | 1688 | 1618; 1564 |
| <b>J<sub>7</sub></b> | 3307 | 3050 | 2987 | 1655 | 1560; 1523 |

*b. Phổ cộng hưởng từ  $^1\text{H}$ -NMR của dãy hợp chất  $G_{1-9}$  và  $J_{1-7}$*

Trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>** (xem ví dụ phổ của hợp chất **G<sub>1</sub>** và **J<sub>1</sub>** lần lượt ở hình 3.33 và hình 3.34) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến, trình bày ở bảng 3.19.



**Hình 3.33. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất  $N$ -phenyl-2- $\{[5$ -(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]*thio*}acetamide (**G<sub>1</sub>**)**

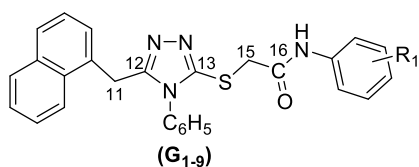


**Hình 3.34. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất *N*-phenyl-2-[[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio]acetamide (**J<sub>1</sub>**)**

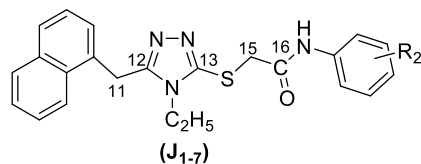
Tại vùng từ trường cao, tín hiệu của nhóm methylene ( $-\text{CH}_2-$ ) gần vòng naphthalene cho độ dịch chuyển trong khoảng 4,44 – 4,46 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 4,63 – 4,65 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**), còn tín hiệu của nhóm methylene còn lại liên kết với hợp phần acetamide  $-\text{CONH}-$  cho tín hiệu từ 4,07 – 4,12 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 4,06 – 4,18 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**), tương tự với độ dịch chuyển của nhóm methylene này trong các dẫn xuất 2-[(1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamide được nghiên cứu bởi Yurttaş và cộng sự [123].

Cũng tại vùng từ trường cao, tương tự như hợp chất **I**, tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl gắn trên vòng triazole của dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>** được tìm thấy ở khoảng 3,95 ppm (mũi bốn,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) và khoảng 0,98 – 1,00 ppm (mũi ba,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

So với các hợp chất **F** và **I**, sự xuất hiện tín hiệu proton linh động  $-\text{NH}-$  của nhóm chức acetamide trong khoảng 9,67 – 10,54 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 9,95 – 10,52 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**) cùng với tín hiệu của các proton thơm trong khoảng 6,87 – 8,22 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 6,48 – 8,21 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**) chứng minh cấu trúc của các hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>** đúng với dự kiến, các phản ứng tổng hợp đã xảy ra thành công.

**Bảng 3.19. Các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của dãy hợp chất  $\text{G}_{1-9}$  và  $\text{J}_{1-7}$** 

$\text{R}_1 = \text{H}$  ( $\text{G}_1$ ); 2- $\text{CH}_3$  ( $\text{G}_2$ ); 4- $\text{CH}_3$  ( $\text{G}_3$ );  
3- $\text{Cl}$  ( $\text{G}_4$ ); 4- $\text{Cl}$  ( $\text{G}_5$ ); 4- $\text{Br}$  ( $\text{G}_6$ );  
4- $\text{OCH}_3$  ( $\text{G}_7$ ); 3- $\text{OH}$  ( $\text{G}_8$ ); 4- $\text{NO}_2$  ( $\text{G}_9$ )



$\text{R}_2 = \text{H}$  ( $\text{J}_1$ ); 4- $\text{CH}_3$  ( $\text{J}_2$ ); 4- $\text{OCH}_3$  ( $\text{J}_3$ );  
2- $\text{Cl}$  ( $\text{J}_4$ ); 4- $\text{Cl}$  ( $\text{J}_5$ ); 4- $\text{NO}_2$  ( $\text{J}_6$ ); 3- $\text{OH}$  ( $\text{J}_7$ )

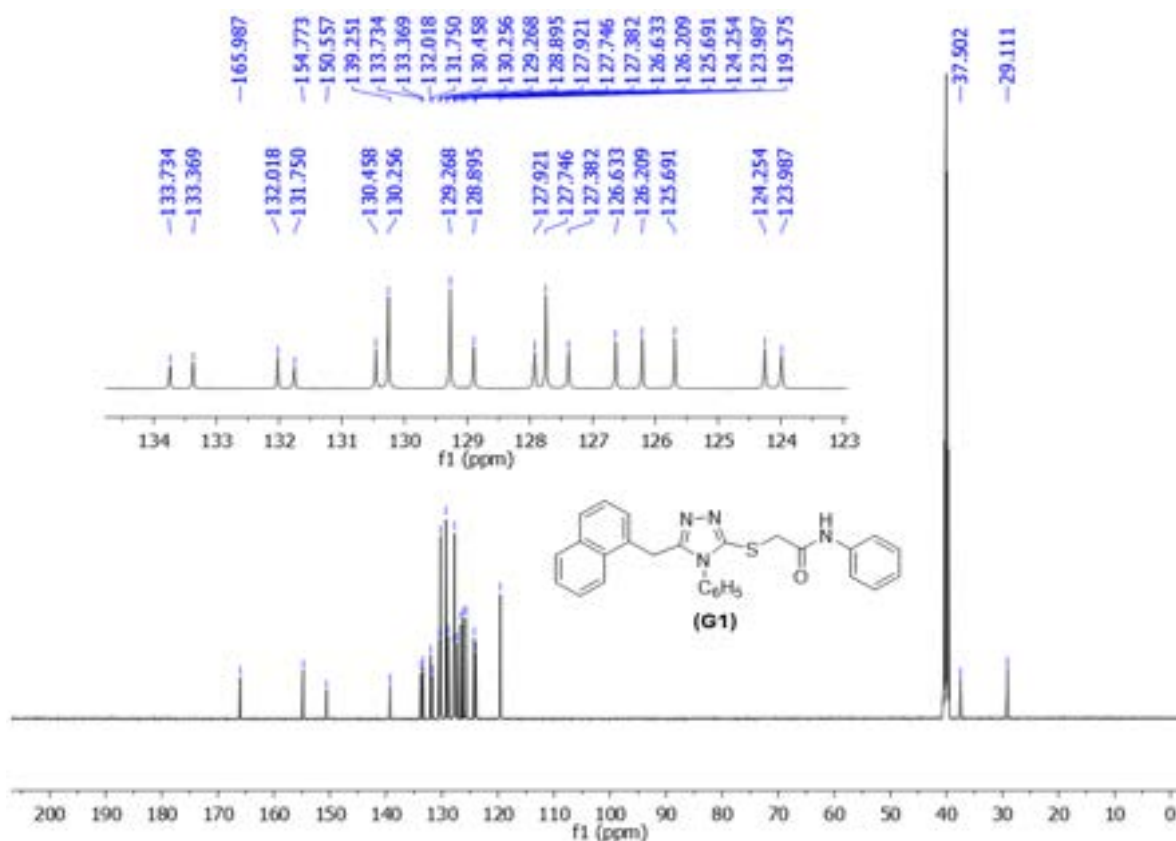
| Hợp chất             | Phổ $^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ , ppm; $J$ , Hz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                      |                      |                      |                            |                       |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
|                      | H thơm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | $\text{H}^{15}$      | $\text{H}^{11}$      | $-\text{CH}_3$       | $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ | NH                    |
| <b>G<sub>1</sub></b> | 8,01 (1H, <i>d</i> , $J = 4,5$ ); 7,88 (1H, <i>m</i> ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,55 (2H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,48 (5H, <i>m</i> ); 7,29 (5H, <i>m</i> ); 7,06 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 6,88 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                                                                                               | 4,45 (2H, <i>s</i> ) | 4,11 (2H, <i>s</i> ) | -                    | -                          | 10,03 (1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>2</sub></b> | 8,02 (1H, <i>d</i> , $J = 4,5$ ); 7,89 (1H, <i>d</i> , $J = 4,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,50 (5H, <i>m</i> ); 7,42 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,33 (2H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ); 7,25 (1H, <i>t</i> , $J = 8,0$ ); 7,19 (1H, <i>d</i> , $J = 7,5$ ); 7,15 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,07 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 6,87 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ) | 4,46 (2H, <i>s</i> ) | 4,12 (2H, <i>s</i> ) | 2,16 (3H, <i>s</i> ) | -                          | 9,67 (1H, <i>s</i> )  |
| <b>G<sub>3</sub></b> | 8,10 (1H, <i>d</i> , $J = 2,0$ ); 7,89 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 2,0$ , $J_2 = 6,0$ ); 7,77 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,49 (5H, <i>m</i> ); 7,42 (2H, <i>d</i> , $J = 7,5$ ); 7,33 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 2,0$ , $J_2 = 7,0$ ); 7,25 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,10 (2H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 6,87 (1H, <i>d</i> , $J = 7,5$ )                                   | 4,44 (2H, <i>s</i> ) | 4,07 (2H, <i>s</i> ) | 2,24 (3H, <i>s</i> ) | -                          | 10,21 (1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>4</sub></b> | 8,01 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 5,0$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,89 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 4,5$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 6,5$ ); 7,49 (5H, <i>m</i> ); 7,36 (4H, <i>m</i> ); 7,26 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 8,0$ , $J_2 = 2,5$ ); 7,13 (1H, <i>d</i> , $J = 7,5$ ); 6,88 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                                | 4,45 (2H, <i>s</i> ) | 4,10 (2H, <i>s</i> ) | -                    | -                          | 10,52 (1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>5</sub></b> | 8,00 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 5,0$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,89 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 4,5$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,77 (2H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,50 (5H, <i>m</i> ); 7,36 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ ); 7,33 (2H, <i>d</i> , $J = 6,5$ ); 7,25 (1H, <i>t</i> , $J = 8,0$ ); 6,87 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                   | 4,44 (2H, <i>s</i> ) | 4,09 (2H, <i>s</i> ) | -                    | -                          | 10,44 (1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>6</sub></b> | 8,00 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 5,0$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,88 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 5,0$ , $J_2 = 3,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J_1 = 7,0$ );                                                                                                                                                                                                                                | 4,44 (2H, <i>s</i> ) | 4,10 (2H, <i>s</i> ) | -                    | -                          | 10,45 (1H, <i>s</i> ) |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                         |                         |                                                                               |                          |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|                      | 7,50 (9H, <i>m</i> ); 7,34 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 1,5$ ; $J_2 = 8,0$ ); 7,25 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = J_2 = 7,0$ ); 6,87 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                                                                                                                      |                         |                         |                         |                                                                               |                          |
| <b>G<sub>7</sub></b> | 8,00 (1H, <i>d</i> , $J = 4,5$ ); 7,89 (1H, <i>t</i> , $J = 6,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,48 (7H, <i>m</i> ); 7,33 (2H, <i>d</i> , $J = 7,5$ ); 7,26 (1H, <i>t</i> , $J = 8,0$ ); 6,88 (3H, <i>dd</i> , $J_1 = 6,5$ , $J_2 = 2,5$ )                                                         | 4,44<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,06<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,35<br>(3H, <i>s</i> ) | -                                                                             | 10,17<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>8</sub></b> | 8,00 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 9,0$ , $J_2 = 5,0$ ); 7,89 (1H, <i>d</i> , $J = 5,0$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,50 (5H, <i>m</i> ); 7,27 (3H, <i>m</i> ); 7,29 (3H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,07 (2H, <i>m</i> ); 6,89 (2H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 6,45 (1H, <i>d</i> , $J = 1,5$ )             | 4,44<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,07<br>(2H, <i>s</i> ) | -                       | -                                                                             | 10,15<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>G<sub>9</sub></b> | 8,22 (2H, <i>d</i> , $J = 4,5$ ); 8,01 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ); 7,88 (1H, <i>m</i> ); 7,80 (2H, <i>d</i> , $J = 9,5$ ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,49 (5H, <i>m</i> ); 7,35 (2H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ); 7,26 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 3,0$ ; $J_2 = 7,0$ ); 6,88 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ) | 4,45<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,19<br>(2H, <i>s</i> ) | -                       | -                                                                             | 10,94<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>J<sub>1</sub></b> | 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,87 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,55 (4H, <i>m</i> ); 7,43 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,32 (3H, <i>m</i> ); 7,07 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ )                                                                                                              | 4,64<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,11<br>(2H, <i>s</i> ) | -                       | 3,96<br>(2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>1,00<br>(3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) | 10,32<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>J<sub>2</sub></b> | 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,94 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,42 (3H, <i>m</i> ); 7,30 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ); 7,10 (2H, <i>d</i> , $J = 8,0$ )                                                                                                              | 4,63<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,08<br>(2H, <i>s</i> ) | 2,25<br>(3H, <i>s</i> ) | 3,95<br>(2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,99<br>(3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) | 10,22<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>J<sub>3</sub></b> | 8,20 (1H, <i>m</i> ); 7,94 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,53 (2H, <i>m</i> ); 7,43 (3H, <i>m</i> ); 7,30 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ); 6,88 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ )                                                                                                              | 4,63<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,06<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,72<br>(3H, <i>s</i> ) | 3,95<br>(2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,99<br>(3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) | 10,16<br>(1H, <i>s</i> ) |
| <b>J<sub>4</sub></b> | 8,22 (1H, <i>m</i> ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,77 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,53 (2H, <i>m</i> ); 7,48 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,44 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,32 (2H, <i>m</i> ); 7,18 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ )                                          | 4,65<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,17<br>(2H, <i>s</i> ) | -                       | 3,95<br>(2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,98<br>(3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) | 9,95<br>(1H, <i>s</i> )  |
| <b>J<sub>5</sub></b> | 8,20 (1H, <i>m</i> ); 7,94 (1H, <i>m</i> );                                                                                                                                                                                                                                                               | 4,63                    | 4,10                    | -                       | 3,95                                                                          | 10,46                    |

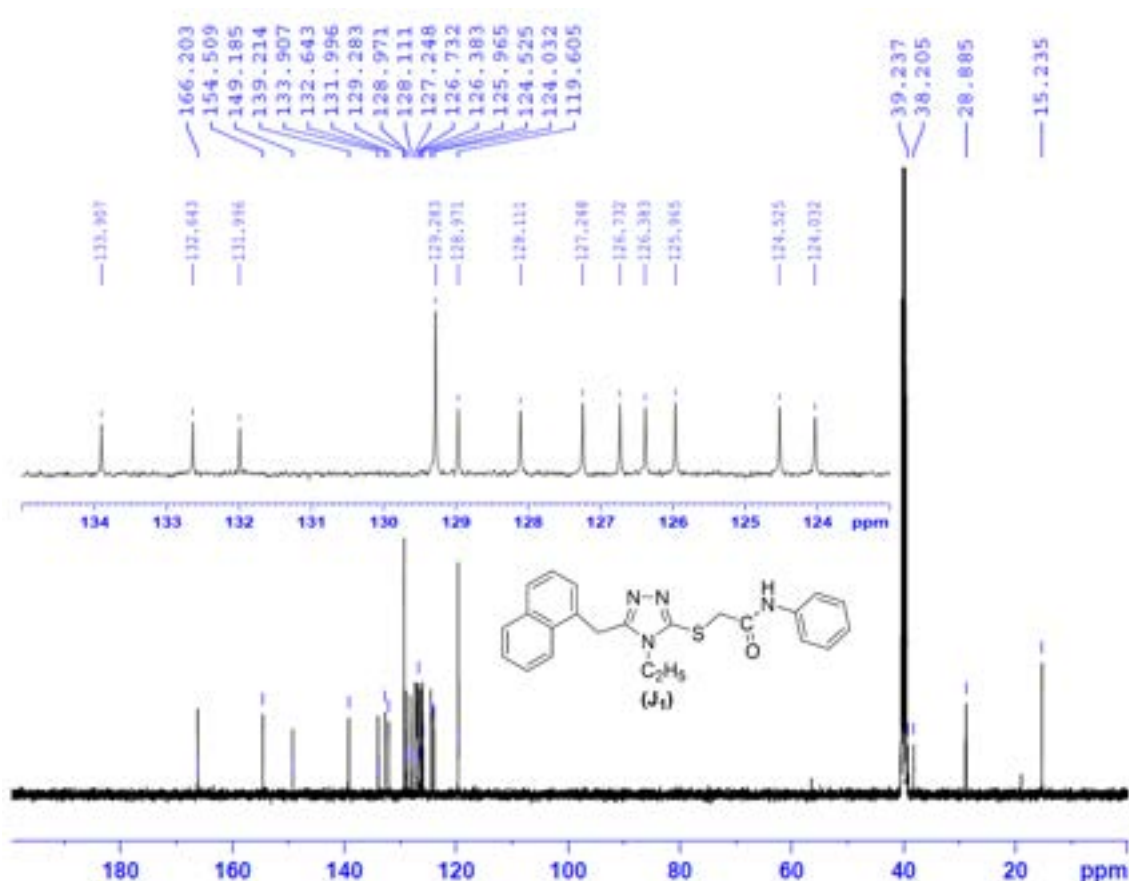
|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |                      |   |                                                                              |                       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                      | 7,86 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,0); 7,58 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> = 9,0 ); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,43 (1H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,5); 7,37 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> = 9,0); 7,30 (2H, <i>d</i> , <i>J</i> = 7,0)                                                                                                                                  | (2H, <i>s</i> )      | (2H, <i>s</i> )      |   | (2H, <i>q</i> , <i>J</i> = 7,25); 0,99 (3H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,25)      | (1H, <i>s</i> )       |
| <b>J<sub>6</sub></b> | 10,92 (1H, <i>s</i> , NH); 8,21 (1H, <i>m</i> ); 8,19 (1H, <i>m</i> ); 7,94 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,0); 7,79 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 9,0); 7,53 (2H, <i>m</i> ); 7,44 (1H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,0); 7,30 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 6,5)                                                                            | 4,63 (2H, <i>s</i> ) | 4,18 (2H, <i>s</i> ) | - | 3,95 (2H, <i>q</i> , <i>J</i> = 7,25); 0,99 (3H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,25) | 10,92 (1H, <i>s</i> ) |
| <b>J<sub>7</sub></b> | 9,43 (1H, <i>s</i> , OH); 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,0); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,44 (1H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,0); 7,30 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 7,0); 7,15 (1H, <i>m</i> ); 7,08 (1H, <i>t</i> , <i>J</i> = 8,0); 6,93 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,0); 6,48 (1H, <i>d</i> , <i>J</i> = 8,0) | 4,64 (2H, <i>s</i> ) | 4,09 (2H, <i>s</i> ) | - | 3,95 (2H, <i>q</i> , <i>J</i> = 7,25); 1,00 (3H, <i>t</i> , <i>J</i> = 7,25) | 10,20 (1H, <i>s</i> ) |

c. Phổ cộng hưởng từ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dãy hợp chất  $G_{1-9}$  và  $J_{1-7}$

Trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ của hợp chất **G<sub>1</sub>** và **J<sub>1</sub>** ở hình 3.35 và hình 3.36) trình bày ở bảng 3.20.



Hình 3.35. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất *N*-phenyl-2-([5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (**G<sub>1</sub>**)



**Hình 3.36. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất *N*-phenyl-2-[[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (**J<sub>1</sub>**)**

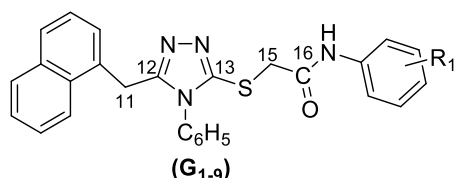
Ở vùng từ trường thấp, tín hiệu carbon của nhóm carbonyl xuất hiện trong khoảng 165,7 đến 167,1 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 165,7 đến 167,3 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**). Đồng thời, so với hợp chất **F** và **I**, không còn tìm thấy tín hiệu ở khoảng 169,0 ppm của C=S, minh chứng cho sự tạo thành dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>** ở dạng *S*-thế.

Ở vùng từ trường cao, cũng so với hợp chất **F** và **I**, thấy xuất hiện thêm các tín hiệu carbon của nhóm methylene (-SCH<sub>2</sub>CONH-) trong khoảng 36,9 đến 37,5 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và khoảng 39,2 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**). Bên cạnh đó, tín hiệu carbon của nhóm ethyl gắn với vòng triazole của dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>** cũng xuất hiện khoảng 38,2 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) và 15,2 (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

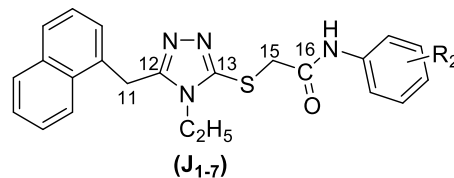
Ngoài ra, các tín hiệu carbon ở vùng thơm cũng được tìm thấy ở 106,7 đến 150,6 ppm (ở dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>**) và 106,7 đến 149,2 ppm (ở dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**). Nhìn chung, các tín hiệu ở vùng này tương đối phức tạp và có một số tín hiệu chồng chất lên nhau, do đó số lượng tín hiệu trên phổ đồ có thể không tương ứng với số nguyên tử carbon có trong phân tử. Tuy nhiên phổ khối lượng phân giải cao HR-MS thể hiện đúng giá trị các peak ion phân tử, điều này cho phép khẳng định các hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>** đã được tổng hợp thành công.

Thêm vào đó, các hợp chất **G<sub>1</sub>**, **G<sub>3</sub>**, **G<sub>9</sub>**, **J<sub>4</sub>**, **J<sub>5</sub>** có tinh thể phù hợp để thực hiện nhiễu xạ tia X (sẽ trình bày ở phần 3.5.2.5). Kết quả này không những chỉ ra sự phù hợp của cấu trúc với công thức dự kiến mà còn xác nhận phản ứng thế thân hạch giữa chất **F** và *N*-aryl-2-chloroacetamide; giữa chất **I** và 2-bromo-1-aryl/coumarine ethanone lần lượt tạo thành các dãy chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>** là sản phẩm *S*-thế chứ không là sản phẩm *N*-thế.

**Bảng 3.20. Các tín hiệu trên phổ <sup>13</sup>C-NMR của dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>****



R<sub>1</sub> = H (**G<sub>1</sub>**); 2-CH<sub>3</sub> (**G<sub>2</sub>**); 4-CH<sub>3</sub> (**G<sub>3</sub>**);  
3-Cl (**G<sub>4</sub>**); 4-Cl (**G<sub>5</sub>**); 4-Br (**G<sub>6</sub>**);  
4-OCH<sub>3</sub> (**G<sub>7</sub>**); 3-OH (**G<sub>8</sub>**); 4-NO<sub>2</sub> (**G<sub>9</sub>**)



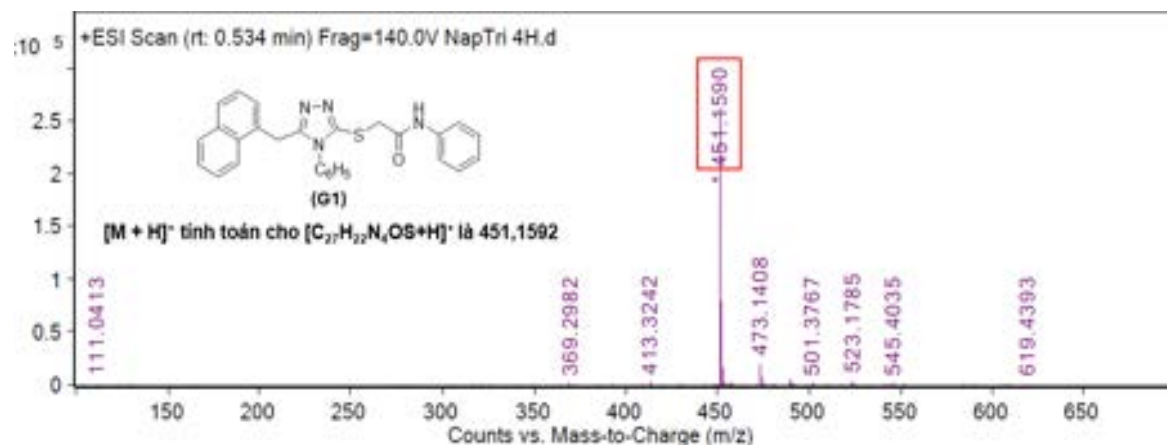
R<sub>2</sub> = H (**J<sub>1</sub>**); 4-CH<sub>3</sub> (**J<sub>2</sub>**); 4-OCH<sub>3</sub> (**J<sub>3</sub>**);  
2-Cl (**J<sub>4</sub>**); 4-Cl (**J<sub>5</sub>**); 4-NO<sub>2</sub> (**J<sub>6</sub>**); 3-OH (**J<sub>7</sub>**)

| Hợp chất             | Phổ <sup>13</sup> C-NMR (δ, ppm) |                                      |                                                                                                                                                        |                 |                 |                                                      |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------------------------------|
|                      | C <sup>16</sup>                  | C <sup>12</sup> ,<br>C <sup>13</sup> | C thơm                                                                                                                                                 | C <sup>15</sup> | C <sup>11</sup> | -CH <sub>3</sub><br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| <b>G<sub>1</sub></b> | 166,0                            | 154,8<br>150,6                       | 139,3; 133,7; 133,4; 132,0;<br>131,8; 130,5; 130,3; 129,3;<br>128,9; 127,9; 127,7; 127,4;<br>126,6; 126,2; 125,7; 124,3;<br>124,0; 119,6               | 37,5            | 29,1            | -                                                    |
| <b>G<sub>2</sub></b> | 166,2                            | 154,8<br>150,7                       | 136,5; 133,7; 133,4; 132,0;<br>131,8; 131,7; 130,8; 130,5;<br>130,3; 128,9; 128,0; 127,7;<br>127,4; 126,6; 126,4; 126,2;<br>125,7; 124,8; 124,3        | 36,9            | 29,1            | 18,2<br>(-CH <sub>3</sub> )                          |
| <b>G<sub>3</sub></b> | 165,7                            | 154,7<br>150,6                       | 136,7; 133,7; 133,4; 132,9;<br>132,0; 131,7; 130,5; 130,3;<br>129,6; 128,9; 127,9; 127,7;<br>127,4; 126,6; 126,2; 125,7;<br>124,3; 119,6               | 37,5            | 29,1            | 20,9<br>(-CH <sub>3</sub> )                          |
| <b>G<sub>4</sub></b> | 166,5                            | 154,8<br>150,4                       | 140,7; 133,7; 133,6; 133,3;<br>132,0; 131,7; 131,0; 130,5;<br>130,3; 128,9; 127,9; 127,7;<br>127,4; 126,6; 126,2; 125,7;<br>124,3; 123,7; 119,0; 118,0 | 37,4            | 29,1            | -                                                    |
| <b>G<sub>5</sub></b> | 166,2                            | 154,8<br>150,5                       | 138,1; 133,7; 133,3; 132,0;<br>131,7; 130,5; 130,3; 129,2;<br>128,9; 127,9; 127,7; 127,5;<br>127,4; 126,6; 126,2; 125,7;<br>124,2; 121,1               | 37,4            | 29,1            | -                                                    |
| <b>G<sub>6</sub></b> | 166,2                            | 154,7<br>150,5                       | 138,6; 133,7; 133,3; 132,1;<br>131,7; 130,5; 130,3; 128,9;                                                                                             | 37,4            | 29,1            | -                                                    |

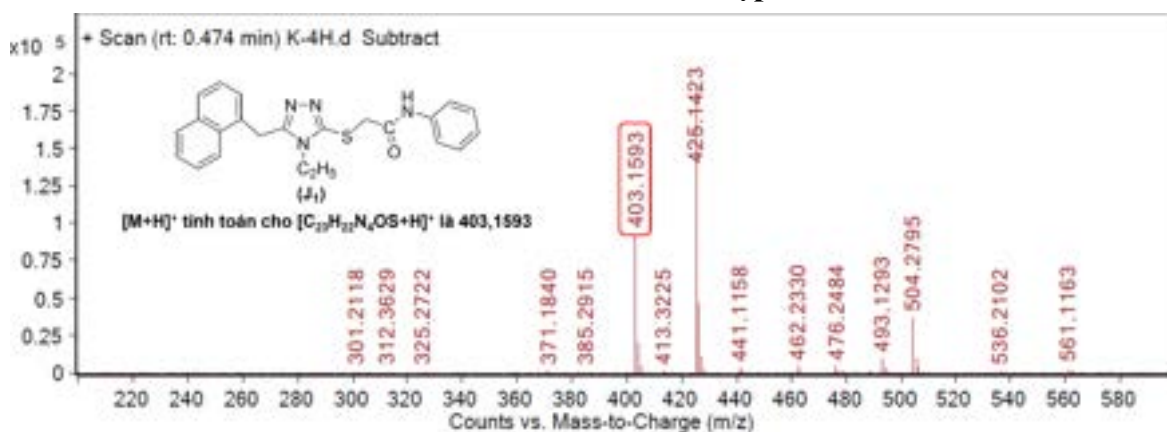
|                      |       |                |                                                                                                                                                        |      |      |                                                                                      |
|----------------------|-------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |       |                | 128,8; 127,9; 127,7; 127,4;<br>126,6; 126,2; 125,7; 124,3;<br>121,5; 115,6                                                                             |      |      |                                                                                      |
| <b>G<sub>7</sub></b> | 165,4 | 155,8<br>154,7 | 150,6; 133,7; 133,4; 132,4;<br>132,0; 131,8; 130,5; 130,3;<br>128,9; 127,9; 127,8; 127,4;<br>126,6; 126,2; 125,7; 124,3;<br>121,2; 114,4               | 37,4 | 29,1 | 55,6<br>(-OCH <sub>3</sub> )                                                         |
| <b>G<sub>8</sub></b> | 165,8 | 158,1<br>154,7 | 150,6; 140,2; 133,7; 133,4;<br>132,0; 131,7; 130,5; 130,3;<br>129,9; 128,9; 127,9; 127,7;<br>127,4; 126,6; 126,2; 125,7;<br>124,3; 111,1; 110,3; 106,7 | 37,5 | 29,1 | -                                                                                    |
| <b>G<sub>9</sub></b> | 167,1 | 154,9<br>150,3 | 145,4; 142,9; 133,7; 133,3;<br>132,0; 131,8; 130,5; 130,3;<br>128,9; 127,9; 127,7; 127,4;<br>126,6; 126,2; 125,7; 125,5;<br>124,3; 119,3               | 37,5 | 29,1 | -                                                                                    |
| <b>J<sub>1</sub></b> | 166,2 | 154,5<br>149,2 | 139,2; 133,9; 132,6; 132,0;<br>129,3; 129,0; 128,1; 127,2;<br>126,7; 126,4; 126,0; 124,5;<br>124,0; 119,6                                              | 39,2 | 28,9 | 38,2 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> )                               |
| <b>J<sub>2</sub></b> | 165,9 | 154,5<br>149,2 | 136,7; 133,9; 132,9; 132,7;<br>132,0; 129,6; 129,0; 128,1;<br>127,3; 126,7; 126,4; 126,0;<br>124,5; 119,6                                              | 39,2 | 28,9 | 20,9 (-CH <sub>3</sub> );<br>38,2 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> )  |
| <b>J<sub>3</sub></b> | 165,7 | 155,8<br>154,5 | 149,2; 133,9; 132,7; 132,4;<br>132,0; 129,0; 128,1; 127,3;<br>126,7; 126,4; 126,0; 124,5;<br>121,1; 114,4                                              | 39,2 | 28,9 | 55,6 (-OCH <sub>3</sub> );<br>38,2 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |
| <b>J<sub>4</sub></b> | 167,0 | 154,6<br>149,2 | 135,1; 133,9; 132,6; 132,0;<br>130,0; 129,0; 128,1; 128,0;<br>127,3; 126,8; 126,7; 126,4;<br>126,2; 126,0; 125,7; 124,6                                | 39,2 | 28,9 | 37,5 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> )                               |
| <b>J<sub>5</sub></b> | 166,4 | 154,5<br>149,1 | 138,2; 133,9; 132,7; 132,0;<br>129,2; 129,0; 128,1; 127,6;<br>127,3; 126,7; 126,4; 126,0;<br>124,5; 121,1                                              | 39,2 | 28,9 | 38,1 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> )                               |
| <b>J<sub>6</sub></b> | 167,3 | 154,6<br>149,0 | 145,3; 142,9; 133,9; 132,6;<br>132,0; 129,0; 128,1; 127,3;<br>126,7; 126,4; 126,0; 125,5;<br>124,5; 119,3                                              | 39,2 | 28,9 | 38,1 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> )                               |
| <b>J<sub>7</sub></b> | 166,1 | 158,1<br>154,5 | 149,2; 140,2; 133,9; 132,7;<br>132,0; 130,0; 129,0; 128,1;<br>127,2; 126,7; 126,4; 126,0;<br>124,5; 111,2; 110,4; 106,7                                | 39,2 | 28,9 | 38,3 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,3 (-CH <sub>3</sub> )                               |

d. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của dãy hợp chất G<sub>1-9</sub> và J<sub>1-7</sub>

Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất G<sub>1-9</sub> và J<sub>1-7</sub> (xem ví dụ phổ của hợp chất G<sub>1</sub> ở hình 3.37 và J<sub>1</sub> ở hình 3.38) thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến, trình bày ở bảng 3.21.



Hình 3.37. Phổ HR-MS của hợp chất G<sub>1</sub>



Hình 3.38. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>1</sub>

Bảng 3.21. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của dãy hợp chất G<sub>1-9</sub> và J<sub>1-7</sub>

| Hợp chất       | Công thức [M+H] <sup>+</sup>                                                     | m/z [M+H] <sup>+</sup><br>tính toán (amu) | m/z [M+H] <sup>+</sup><br>thực nghiệm (amu) |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| G <sub>1</sub> | [C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 451,1592                                  | 451,1590                                    |
| G <sub>2</sub> | [C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 465,1749                                  | 465,1744                                    |
| G <sub>3</sub> | [C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 465,1749                                  | 465,1747                                    |
| G <sub>4</sub> | [C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 485,1203                                  | 485,1227                                    |
| G <sub>5</sub> | [C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>             | 485,1203                                  | 485,1198                                    |
| G <sub>6</sub> | [C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>             | 529,0697                                  | 529,0689                                    |
| G <sub>7</sub> | [C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S+H] <sup>+</sup> | 481,1698                                  | 481,1696                                    |
| G <sub>8</sub> | [C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S+H] <sup>+</sup> | 467,1541                                  | 467,1566                                    |

|                      |                                                                                  |          |          |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| <b>G<sub>9</sub></b> | [C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S+H] <sup>+</sup> | 496,1443 | 496,1435 |
| <b>J<sub>1</sub></b> | [C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 403,1593 | 403,1593 |
| <b>J<sub>2</sub></b> | [C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>               | 417,1749 | 417,1749 |
| <b>J<sub>3</sub></b> | [C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S+H] <sup>+</sup> | 433,1698 | 433,1699 |
| <b>J<sub>4</sub></b> | [C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>             | 437,1203 | 437,1201 |
| <b>J<sub>5</sub></b> | [C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS+H] <sup>+</sup>             | 437,1203 | 437,1201 |
| <b>J<sub>6</sub></b> | [C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S+H] <sup>+</sup> | 448,1443 | 448,1443 |
| <b>J<sub>7</sub></b> | [C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S+H] <sup>+</sup> | 419,1542 | 419,1538 |

Tất cả dữ liệu trên phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS đều đúng với dự kiến. Các dữ liệu này giúp khẳng định sự tổng hợp thành công của dãy hợp chất *N*-aryl 2- $\{[5-(\text{naphthalen-1-ylmethyl})-4\text{-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl}] \text{thio}\}$  acetamide **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>**.

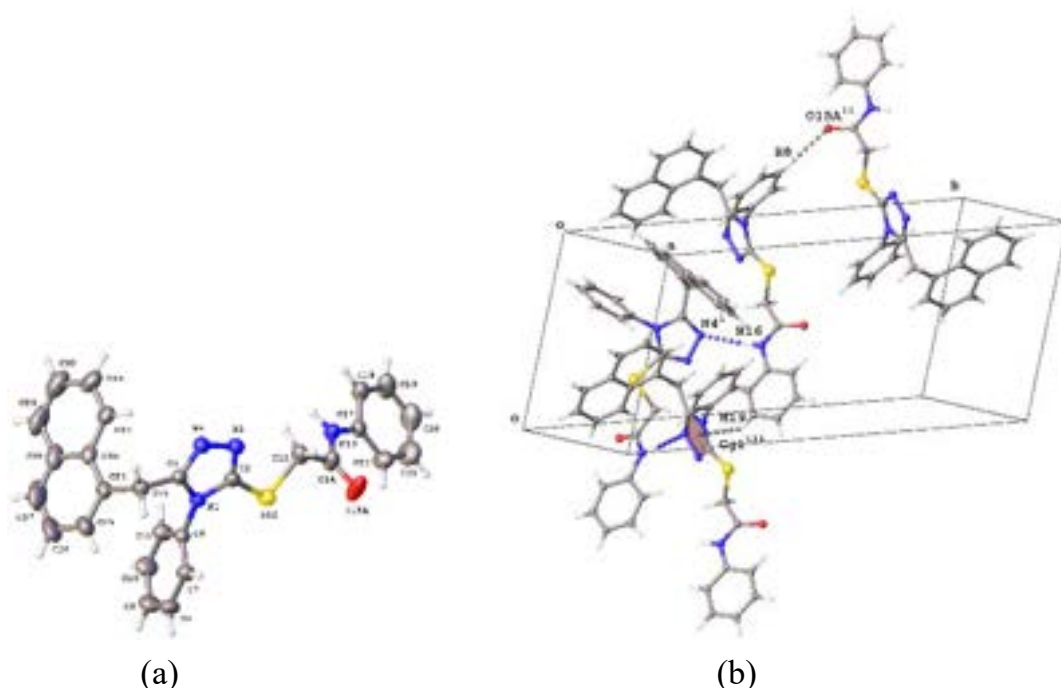
*e. Nhiều xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>9</sub>, J<sub>4</sub> và J<sub>5</sub>*

Các hợp chất **G<sub>1</sub>**, **G<sub>3</sub>**, **G<sub>9</sub>** có tinh thể phù hợp cho nhiễu xạ tia X, các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của những hợp chất này trình bày ở bảng 3.22.

**Bảng 3.22. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất G<sub>1</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>9</sub>**

|                                                       |              | <b>G<sub>1</sub></b>                              | <b>G<sub>3</sub></b>                              | <b>G<sub>9</sub></b>                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Công thức phân tử</b>                              |              | C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS | C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> OS | C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S |
| <b>Khối lượng phân tử</b>                             |              | 450,54                                            | 464,57                                            | 514,62                                                          |
| <b>Hệ tinh thể</b>                                    |              | monoclinic                                        | triclinic                                         | monoclinic                                                      |
| <b>Độ dài cạnh của ô mạng cơ sở</b>                   | <i>a</i> (Å) | 10,7883(7)                                        | 7,3502(3)                                         | 10,7351(3)                                                      |
|                                                       | <i>b</i> (Å) | 21,8720(9)                                        | 11,2474(4)                                        | 27,8137(10)                                                     |
|                                                       | <i>c</i> (Å) | 11,1297(7)                                        | 14,6451(4)                                        | 24,2266(8)                                                      |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b>                | $\alpha$ (°) | 90                                                | 91,915(3)                                         | 90                                                              |
|                                                       | $\beta$ (°)  | 114,054(8)                                        | 97,724(3)                                         | 99,003(3)                                                       |
|                                                       | $\gamma$ (°) | 90                                                | 100,877(3)                                        | 90                                                              |
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở <i>V</i> (Å<sup>3</sup>)</b> |              | 2398,1(3)                                         | 1176,03(7)                                        | 7144,5(4)                                                       |
| <b>Nhóm không gian</b>                                |              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>                | <i>P</i> -1                                       | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>                              |
| <b><i>Z</i></b>                                       |              | 4                                                 | 2                                                 | 4                                                               |
| <b><i>D</i><sub>calc</sub> (g cm<sup>-3</sup>)</b>    |              | 1,248                                             | 1,312                                             | 1,382                                                           |
| <b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>             |              | 0,161                                             | 0,167                                             | 0,177                                                           |

Hợp chất **G<sub>1</sub>** kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian *P*2<sub>1</sub>/*c* (hình 3.39a). Vòng triazole trung tâm tạo góc lần lượt là 79,96(15)° và 72,8(1)° với vòng benzene C6-C11 và vòng naphthalene C24-C33. Trong sự sắp xếp tinh thể, nhóm chức amide tham gia vào các tương tác liên kết hydrogen (bảng 3.23, hình 3.39b). Ngoài ra, vòng triazole tương tác với vòng benzene C17-C22 thông qua tương tác C-H... $\pi$ . Mặc dù có sự hiện diện của các vòng thơm nhưng lại không quan sát thấy các tương tác xếp chồng  $\pi$ ... $\pi$ .



Hình 3.39. Cấu trúc tinh thể của hợp chất  $G_1$

**Ghi chú:**

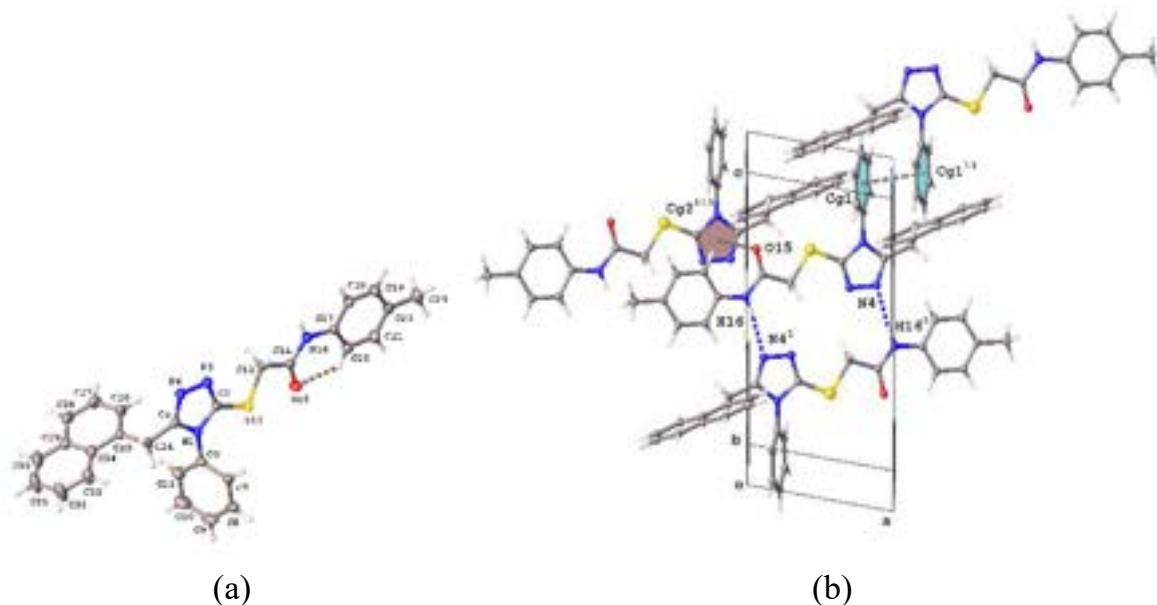
- Hình 3.39(a): Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử của hợp chất  $G_1$ .
- Hình 3.39(b): Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất  $G_1$  cho thấy các liên kết hydrogen và các tương tác C-H... $\pi$ . Cg1 là tâm của vòng triazole N1, C2, N3, N4, C5. Mã đối xứng: (i)  $1-x, 1-y, -z$ ; (ii)  $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$ ; (iii)  $x, y, 1+z$ .

**Bảng 3.23. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất  $G_1$**

| $D-H...A$                                                                                                                                                   | $D-H$   | $H...A$ | $D...A$   | $D-H...A$ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----------|-----------|
| N16-H16...N4 <sup>i</sup>                                                                                                                                   | 0,89(3) | 2,16(3) | 3,044(3)  | 174(3)    |
| C8-H8...O15A <sup>ii</sup>                                                                                                                                  | 0,93    | 2,55    | 3,436(19) | 159       |
| C19-H19...Cg1 <sup>iii</sup>                                                                                                                                | 0,93    | 2,73    | 3,374(4)  | 51        |
| Cg1 là tâm đối xứng của vòng triazole N1, C2, N3, N4, C5.<br>Mã đối xứng: (i) $1-x, 1-y, -z$ ; (ii) $x, \frac{1}{2}-y, \frac{1}{2}+z$ ; (iii) $x, y, 1+z$ . |         |         |           |           |

Hợp chất  $G_3$  kết tinh ở dạng triclinic trong nhóm không gian  $P-1$  (hình 3.40a). Vòng benzene C6-C11 và vòng naphthalene C25-C34 lần lượt tạo với vòng triazole các góc nhị diện là  $58,29(9)^\circ$  và  $82,75(7)^\circ$ . Nhóm chức amide và vòng benzene C17-C22 gần như đồng phẳng với góc nhị diện giữa các mặt phẳng tốt nhất là  $3,16(6)^\circ$ , tạo ra liên kết hydrogen nội phân tử C22-H22...O15 (bảng 3.24). Sự sắp xếp tinh thể được đặc trưng bởi các liên kết hydrogen N-H...N, dẫn đến sự hình thành các dimer đảo ngược với mô hình  $R_2^2(16)$  (bảng 3.24, hình 3.40b). Các dimer này được liên kết thêm bằng các tương tác  $\pi...\pi$  giữa các vòng benzene C17-C22 với khoảng cách  $Cg2...Cg2^{ii}$  là  $3,9246(12)$  Å ( $Cg2$  là trọng tâm của vòng C17-C22,

mã đối xứng được chú thích trong hình 3.38b). Ngoài ra, sự sắp xếp còn được củng cố bởi tương tác  $C=O \dots \pi$  giữa nguyên tử oxygen của nhóm amide và vòng triazole ( $O15 \dots Cg1^{iii} = 3,4554(14)$ ,  $Cg1$  là trọng tâm của vòng triazole, mã đối xứng: (iii)  $-1+x, y, z$ , hình 3.40b).



**Hình 3.40. Cấu trúc tinh thể của hợp chất  $G_3$**

**Ghi chú:**

- **Hình 3.40(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử trong hợp chất  $G_3$ .

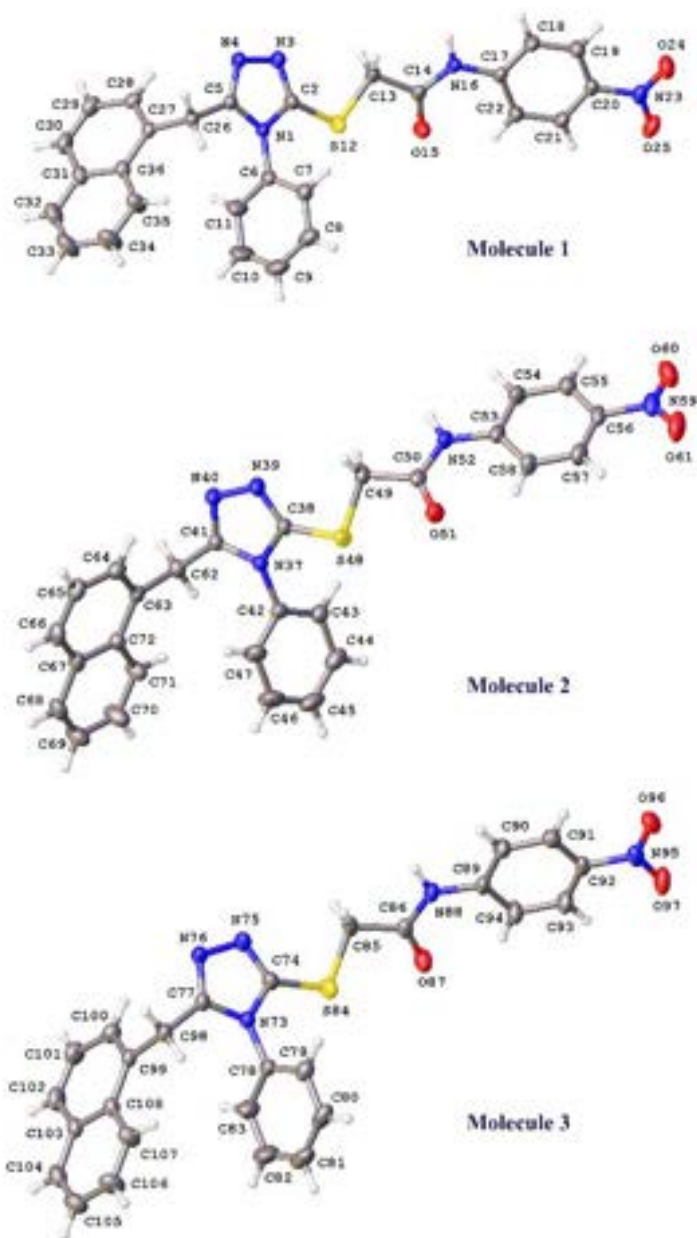
- **Hình 3.40(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất  $G_3$  cho thấy các liên kết hydrogen và các tương tác  $C-H \dots \pi$ , tương tác  $\pi \dots \pi$  và tương tác  $C=O \dots \pi$ .  $Cg1$  và  $Cg2$  lần lượt là tâm của vòng benzene C6-C11 và vòng triazole N1, C2, N3, N4, C5. Mã đối xứng: (i)  $1-x, 1-y, 1-z$ ; (ii)  $2-x, 1-y, 2-z$ ; (iii)  $-1+x, y, z$ .

**Bảng 3.24. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất  $G_3$**

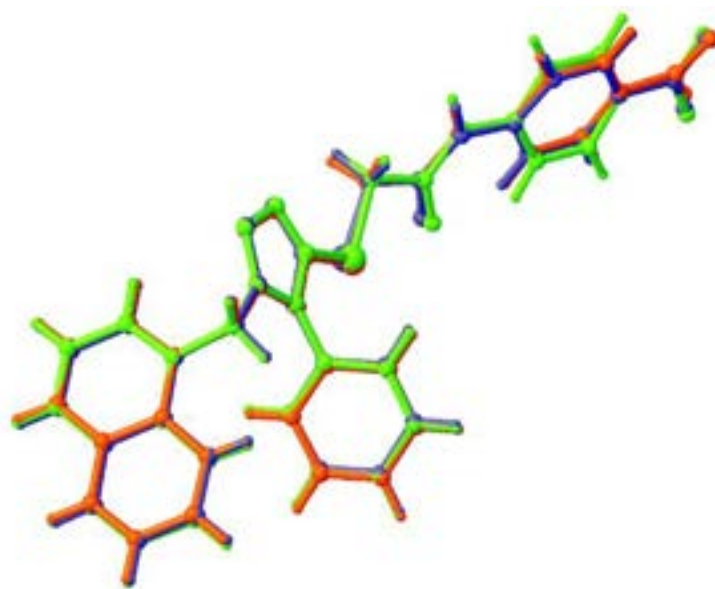
| $D-H \dots A$                      | $D-H$     | $H \dots A$ | $D \dots A$ | $D-H \dots A$ |
|------------------------------------|-----------|-------------|-------------|---------------|
| N16-H16...N4 <sup>i</sup>          | 0,851(18) | 2,184(18)   | 3,0004(18)  | 173,2(15)     |
| C22-H22...O15                      | 0,93      | 2,28        | 2,873(2)    | 121           |
| Mã đối xứng: (i) $1-x, 1-y, 1-z$ . |           |             |             |               |

Hợp chất  $G_9$  kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian  $P2_1/n$  với ba phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.41a). Ba phân tử này có cùng cấu dạng với độ lệch tối đa r.m.s. là 0,2135 Å khi chồng lên nhau giữa các phân tử 1 và 2 (hình 3.41b). Vòng triazole tạo góc lần lượt là 66,63(16)°, 64,66(15)° và 69,64(17)° với vòng benzene ở các phân tử 1, 2 và 3, và lần lượt là 65,19(12)°, 66,42(11)° và 71,14(12)° với vòng naphthalene trong các phân tử 1, 2 và 3. Giống như hợp chất  $G_3$ , một liên kết hydrogen nội phân tử được quan sát thấy ở cả ba phân tử (bảng 3.25).

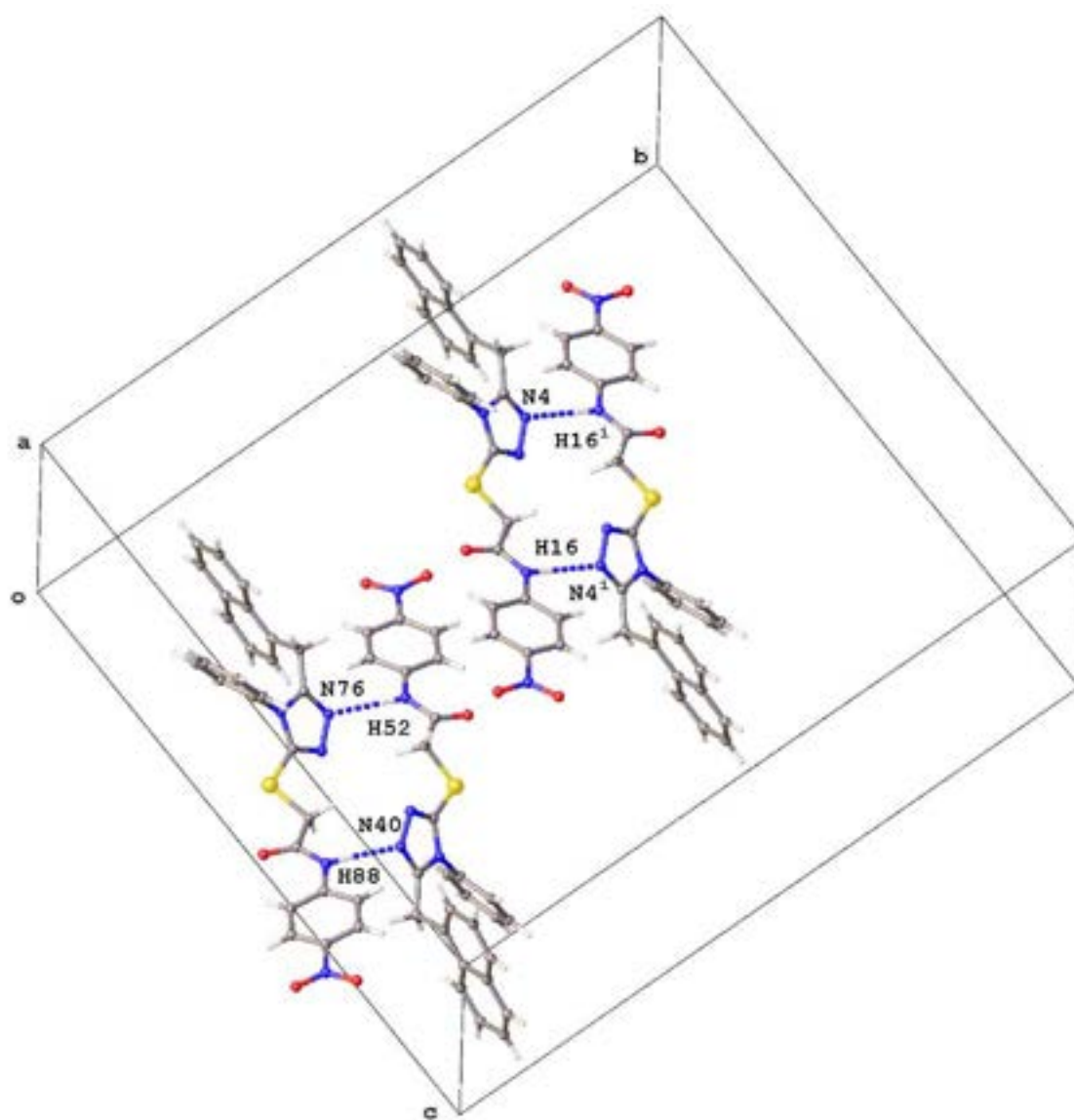
Phân tử 2 và 3 tạo thành một dimer thông qua các tương tác N-H...N, và phân tử 1 cũng tương tác tương tự với một phân tử 1 lân cận (hình 3.41c, bảng 3.25). Trong mỗi phân tử, sự sắp xếp tinh thể cho thấy một tương tác C-H... $\pi$  giữa hai vòng naphthalene lân cận (hình 3.41d, bảng 3.25). Một nguyên tử oxygen trong mỗi nhóm nitro tương tác với vòng triazole lân cận [Hình 3.40d; O24...Cg1<sup>v</sup> = 3,357(2), O60...Cg2<sup>vi</sup> = 3,455(3) và O96...Cg3<sup>vii</sup> = 3,379(2) Å; Cg1, Cg2 và Cg3 là trọng tâm của các vòng triazole trong các phân tử 1, 2 và 3; mã đối xứng: (v) 1-x, 1-y, 1-z; (vi) 1+x, y, z; (vii) -1+x, y, z]. Sự sắp xếp tinh thể còn được ổn định thêm bởi một số lượng lớn các tương tác C-H...O (bảng 3.25).



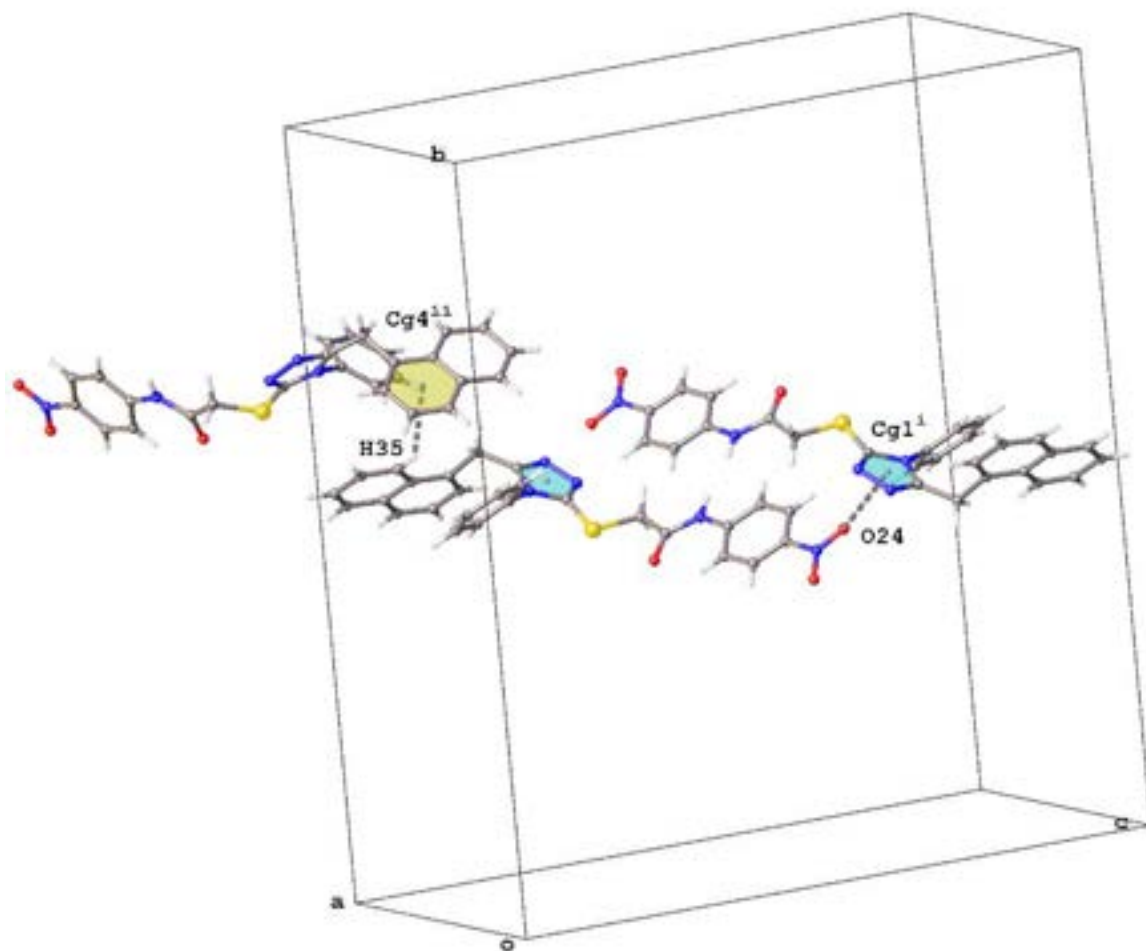
(a)



(b)



(c)



(d)

**Hình 3.41. Cấu trúc tinh thể của hợp chất G<sub>9</sub>**

**Ghi chú:**

- **Hình 3.41(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử trong hợp chất G<sub>9</sub>.

- **Hình 3.41(b):** Ba phân tử chồng lên nhau trong đơn vị bất đối xứng của hợp chất G<sub>9</sub>, phân tử 1, 2 và 3 lần lượt được biểu diễn bằng màu xanh lá cây, đỏ và xanh lam.

- **Hình 3.41(c):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất G<sub>9</sub> cho thấy sự hình thành dimer. Liên kết hydrogen N-H...N được biểu diễn bằng nét đứt màu xanh. Mã đối xứng: (i) 2-x, 1-y, 1-z.

- **Hình 3.41(d):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất G<sub>9</sub> cho thấy các tương tác C-H... $\pi$  và tương tác O... $\pi$  của phân tử 1, biểu diễn bằng nét đứt màu xám. Mã đối xứng: (i) 1-x, 1-y, 1-z; (2) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z.

**Bảng 3.25. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất G<sub>9</sub>**

| <i>D-H...A</i>                                                                                                                                                                                                                             | <i>D-H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D-H...A</i> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| N16-H16...N4 <sup>i</sup>                                                                                                                                                                                                                  | 0,90(3)    | 2,11(3)      | 3,001(3)     | 177(3)         |
| N52-H52...N76                                                                                                                                                                                                                              | 0,87(2)    | 2,14(2)      | 3,013(3)     | 176(2)         |
| N68-H68...N40                                                                                                                                                                                                                              | 0,90(3)    | 2,08(3)      | 2,958(3)     | 166(3)         |
| C35-H35...Cg4 <sup>ii</sup>                                                                                                                                                                                                                | 0,93       | 2,89         | 3,660(3)     | 141            |
| C71-H71...Cg5 <sup>iii</sup>                                                                                                                                                                                                               | 0,93       | 2,90         | 3,723(3)     | 148            |
| C107-H107...Cg6 <sup>iv</sup>                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,90         | 3,739(3)     | 150            |
| C22-H22...O15                                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,21         | 2,812(3)     | 122            |
| C58-H58...O51                                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,26         | 2,853(3)     | 121            |
| C94-H94...O87                                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,25         | 2,846(3)     | 121            |
| C13-H13A...O25 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                               | 0,97       | 2,43         | 3,367(3)     | 161            |
| C29-H29...O15 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                                | 0,93       | 2,56         | 3,432(4)     | 157            |
| C43-H43...O96 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                                | 0,93       | 2,58         | 3,400(3)     | 147            |
| C49-H49B...O61 <sup>vii</sup>                                                                                                                                                                                                              | 0,97       | 2,42         | 3,343(3)     | 158            |
| C65-H65...O51 <sup>vii</sup>                                                                                                                                                                                                               | 0,93       | 2,58         | 3,472(4)     | 162            |
| C85-H85A...O97 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                               | 0,97       | 2,45         | 3,334(3)     | 152            |
| C93-H93...O87                                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,58         | 3,268(3)     | 131            |
| C101-H101...O87 <sup>vi</sup>                                                                                                                                                                                                              | 0,93       | 2,58         | 3,497(4)     | 167            |
| Cg là tâm đối xứng của vòng triazole N1, C2, N3, N4, C5.<br>Mã đối xứng: (i) 2-x, 1-y, 1-z ; (ii) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z ; (iii) -3/2+x, 1/2-y, 1/2+z ; (iv) 1/2+x, 1/2-y, -1/2+z ; (vi) 1+x, y, z ; (vii) -1+x, y, z ; (viii) -1-x, -y, 1-z. |            |              |              |                |

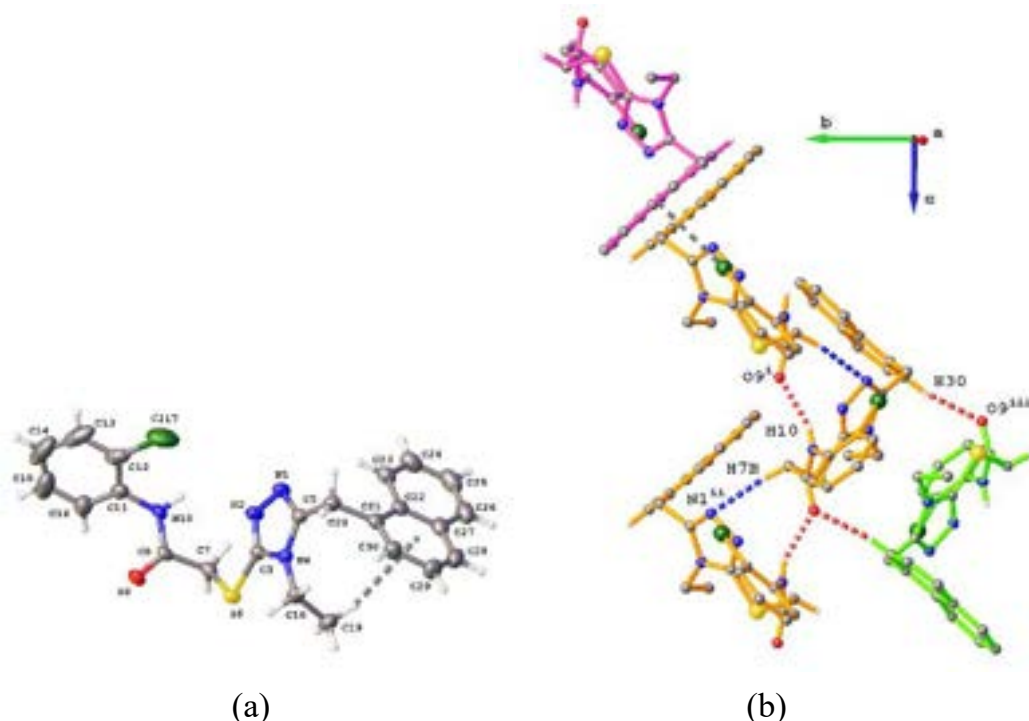
Trong dãy hợp chất **J<sub>1-7</sub>**, hợp chất **J<sub>4</sub>** và **J<sub>5</sub>** cũng có tinh thể phù hợp để thực hiện nhiễu xạ tia X, các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của những hợp chất này trình bày ở bảng 3.26.

**Bảng 3.26. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của các hợp chất J<sub>4</sub>, J<sub>5</sub>**

|                                        |              | <b>J<sub>4</sub></b>                                | <b>J<sub>5</sub></b>                                |
|----------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Công thức phân tử</b>               |              | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS | C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS |
| <b>Khối lượng phân tử</b>              |              | 436,95                                              | 436,95                                              |
| <b>Hệ tinh thể</b>                     |              | monoclinic                                          | triclinic                                           |
| <b>Độ dài cạnh của ô mạng cơ sở</b>    | <i>a</i> (Å) | 14,7581(5)                                          | 5,1020(2)                                           |
|                                        | <i>b</i> (Å) | 15,5997(6)                                          | 9,7589(4)                                           |
|                                        | <i>c</i> (Å) | 9,4463(3)                                           | 22,7290(6)                                          |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b> | $\alpha$ (°) | 90                                                  | 84,053(3)                                           |
|                                        | $\beta$ (°)  | 92,822(3)                                           | 88,116(2)                                           |
|                                        | $\gamma$ (°) | 90                                                  | 80,079(3)                                           |

|                                                       |             |            |
|-------------------------------------------------------|-------------|------------|
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở</b><br>$V(\text{\AA}^3)$     | 2172,11(13) | 1059,85(7) |
| <b>Nhóm không gian</b>                                | $P2_1/c$    | $P-1$      |
| <b><math>Z</math></b>                                 | 4           | 2          |
| <b><math>D_{\text{calc}}(\text{g cm}^{-3})</math></b> | 1,336       | 1,369      |
| <b><math>\mu(\text{mm}^{-1})</math></b>               | 0,294       | 0,302      |

Hợp chất **J<sub>4</sub>** kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian  $P2_1/c$  chứa một phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.42a). Vòng triazole trung tâm tạo một góc  $82,35(13)^\circ$  so với vòng naphthalene và một góc  $56,4(2)^\circ$  so với vòng benzene. Hai vòng naphthalene và benzene tạo thành một góc  $86,58(19)^\circ$ . Một tương tác nội phân tử kiểu C-H... $\pi$  được quan sát ( $\text{H19C...Cg1} = 2,99 \text{ \AA}$ ; Cg1 là tâm hình học của vòng C21-C22/C27-C30). Mặc dù có sự hiện diện của các vòng thơm nhưng không quan sát thấy tương tác kiểu  $\pi...\pi$  trong sự sắp xếp tinh thể. Các chuỗi phân tử chạy dọc theo hướng  $c$  được hình thành nhờ các tương tác N-H...O và C-H...N (bảng 3.27, hình 3.42b). Cấu trúc tinh thể được ổn định thêm nhờ các tương tác C-H...O (bảng 3.27) và tương tác Cl... $\pi$  giữa các chuỗi ( $\text{Cl17...Cg2} = 3,3553(15) \text{ \AA}$ ; Cg2 là tâm hình học của vòng C21-C30).



**Hình 3.42. Cấu trúc tinh thể của hợp chất J<sub>4</sub>**

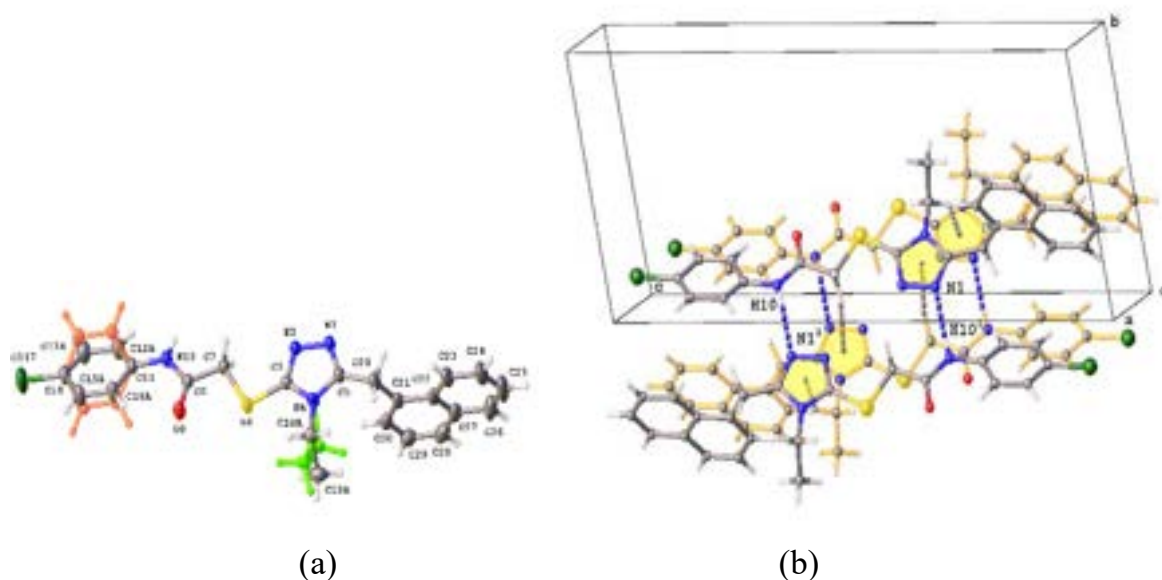
**Ghi chú:**

- **Hình 3.42(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử trong hợp chất **J<sub>4</sub>**.
- **Hình 3.42(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất **J<sub>4</sub>** thể hiện liên kết hydrogen (nét đứt màu xanh và đỏ) và tương tác Cl... $\pi$  (nét đứt màu xám).

**Bảng 3.27. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất J<sub>4</sub>**

| <i>D-H...A</i>                                                                                       | <i>D-H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D-H...A</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| N10-H10...O9 <sup>i</sup>                                                                            | 0,84(3)    | 2,07(3)      | 2,837(3)     | 152(3)         |
| C7-H7B...N1 <sup>ii</sup>                                                                            | 0,97       | 2,44         | 3,376(4)     | 162            |
| C30-H30...O9 <sup>iii</sup>                                                                          | 0,91(4)    | 2,39(4)      | 3,303(4)     | 178(4)         |
| Mã đối xứng: (i) $x, 3/2 - y, -1/2 + z$ ; (ii) $x, 3/2 - y, 1/2 + z$ ; (iii) $1 - x, 1 - y, 2 - z$ . |            |              |              |                |

Hợp chất **J<sub>5</sub>** kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian *P*-1 gồm một phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.43a). Vòng benzene C11-C16 bị rối loạn ở hai vị trí với tỷ lệ gần như bằng nhau [0,511(14) và 0,489(14)]. Nhóm ethyl C18-C19 thể hiện hai cấu dạng với tỷ lệ chiếm chỗ là 0,810(8) và 0,190(8). Vòng triazole tạo một góc nhị diện 89,14(12)° với vòng naphthalene và một góc 23,7(4)° và 17,4(3)° lần lượt với hai định hướng khác nhau của vòng benzene. Cấu trúc sắp xếp tinh thể chủ yếu được chi phối bởi sự hình thành các dimer đối xứng thông qua các liên kết hydrogen kiểu N-H...N (bảng 3.28, hình 3.43b). Các dimer này xếp chồng lên nhau nhờ các tương tác C-H... $\pi$  (bảng 3.28, Hình 3.43b). Khác với cấu trúc tinh thể của hợp chất **J<sub>4</sub>**, các nguyên tử O9 và Cl17 không tham gia vào các tương tác, minh họa cho tác động của vị trí nguyên tử Cl trên vòng benzene đến sự sắp xếp tinh thể.

**Hình 3.43. Cấu trúc tinh thể của hợp chất J<sub>5</sub>****Ghi chú:**

- **Hình 3.43(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử trong hợp chất **J<sub>5</sub>**.

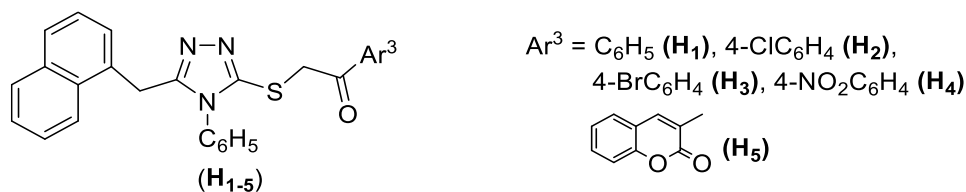
- **Hình 3.43(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất **J<sub>5</sub>** cho thấy các liên kết hydrogen kiểu NH...N (nét đứt màu xanh) và sự xếp chồng của các dimer đối xứng thông qua tương tác C-H... $\pi$  (đường nét đứt màu xám).

**Bảng 3.28. Cấu trúc hình học của liên kết hydrogen (Å, °) trong hợp chất J<sub>5</sub>**

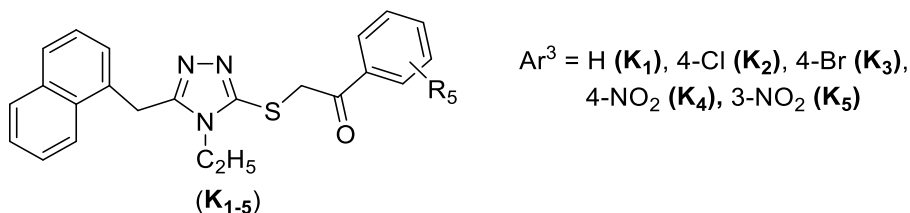
| <i>D-H...A</i>                                                                                                          | <i>D-H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D-H...A</i> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| N10-H10...N1 <sup>i</sup>                                                                                               | 0,79(3)    | 2,24(3)      | 3,022(3)     | 170(3)         |
| C7-H7A...Cg1 <sup>ii</sup>                                                                                              | 0,97       | 2,73         | 3,591(3)     | 148            |
| C18A-H18A...Cg1 <sup>iii</sup>                                                                                          | 0,97       | 2,88         | 3,551(4)     | 127            |
| Cg1 là tâm đối xứng của vòng triazole.<br>Mã đối xứng: (i) 2 - x, -y, 1 - z; (ii) 1 - x, -y, 1 - z; (iii) -1 + x, y, z. |            |              |              |                |

### 3.3.3. Tổng hợp các dẫn xuất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl/coumarin-3-yl ethanone (H<sub>1-5</sub>) và (K<sub>1-5</sub>)

Các hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub> được tổng hợp thành công, kết quả tổng hợp các hợp chất này trình bày lần lượt ở bảng 3.29 và 3.30.

**Bảng 3.29. Kết quả tổng hợp các hợp chất (H<sub>1-5</sub>)**

| Hợp chất             | Dung môi kết tinh       | <i>t</i> <sub>nc</sub> (°C) | Trạng thái – màu sắc            | Hiệu suất (%) |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------|
| <b>H<sub>1</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 166                         | Tinh thể hình kim, màu trắng    | 77,3          |
| <b>H<sub>2</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 160                         | Tinh thể hình kim, màu trắng    | 80,6          |
| <b>H<sub>3</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 172                         | Tinh thể hình kim, màu vàng     | 78,9          |
| <b>H<sub>4</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 182                         | Tinh thể hình kim, màu vàng     | 76,8          |
| <b>H<sub>5</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 196                         | Tinh thể hình kim, màu vàng nâu | 77,3          |

**Bảng 3.30. Kết quả tổng hợp các hợp chất K<sub>1-5</sub>**

| Hợp chất             | Dung môi kết tinh       | <i>t</i> <sub>nc</sub> (°C) | Trạng thái – màu sắc        | Hiệu suất (%) |
|----------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|
| <b>K<sub>1</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 154                         | Tinh thể hình kim màu trắng | 70,1          |
| <b>K<sub>2</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 162                         | Tinh thể hình kim màu trắng | 73,6          |
| <b>K<sub>3</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 164                         | Tinh thể hình kim màu trắng | 79,4          |
| <b>K<sub>4</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 161                         | Tinh thể hình kim màu vàng  | 77,5          |
| <b>K<sub>5</sub></b> | EtOH : H <sub>2</sub> O | 170                         | Tinh thể hình kim màu vàng  | 78,9          |

Hiệu suất phản ứng tổng hợp các hợp chất trong dãy **H** và **K** đạt mức khá cao, dao động trong khoảng 70,1% – 80,6%. Khi so sánh hiệu suất giữa hai dãy, không có sự khác biệt rõ rệt giữa dãy **H** (mang nhóm phenyl ( $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) trên triazole) và dãy **K** (mang nhóm ethyl ( $-\text{C}_2\text{H}_5$ ) trên triazole), điều này cho thấy khả năng ái nhân của thiolate đã duy trì ổn định, bất kể sự khác biệt về bản chất của nhóm thế phenyl hay ethyl gắn trên dị vòng triazole. Các yếu tố như hiệu ứng không gian và tương tác  $\pi-\pi$  cũng không đóng vai trò chi phối mạnh mẽ như trong các phản ứng với chất nền amide (dãy **G** và **J**) trước đây (xem cơ chế phản ứng ở mục 3.3.3.1).

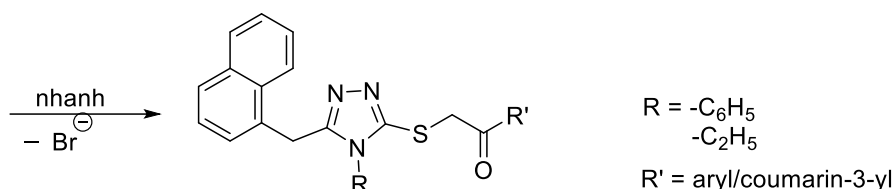
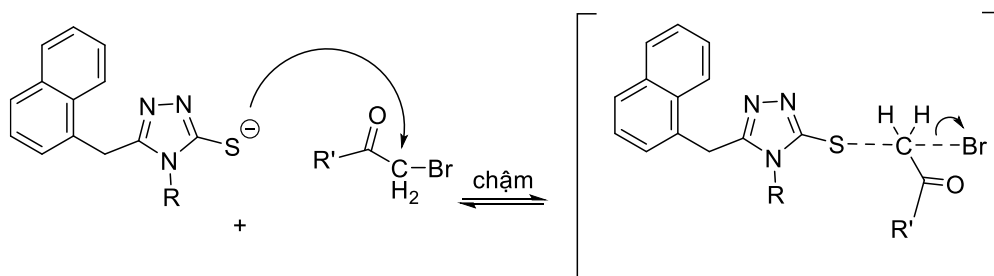
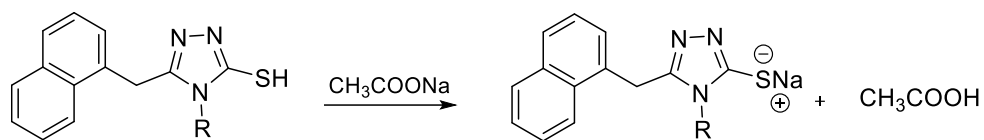
Các nhóm thế trên vòng thơm của chất nền có ảnh hưởng rõ rệt đến hiệu suất phản ứng. Trong cơ chế thế ái nhân, nhóm thế trên vòng thơm liên kết trực tiếp với nhóm carbonyl có thể ảnh hưởng đến tính ái điện tử của carbon  $\alpha$  ( $\text{RCOCH}_2\text{Br}$ ) thông qua hiệu ứng cảm ứng và cộng hưởng. Các hợp chất chứa nhóm rút electron ở vị trí *para*, chẳng hạn như 4-Cl (**H**<sub>2</sub>, 80,6%; **K**<sub>2</sub>, 73,6%), 4-Br (**H**<sub>3</sub>, 78,9%; **K**<sub>3</sub>, 79,4%), và 4-NO<sub>2</sub> (**H**<sub>4</sub>, 76,8%; **K**<sub>4</sub>, 77,5%), đều cho hiệu suất phản ứng cao. Các nhóm rút electron này làm giảm mật độ electron trên vòng thơm, và qua hiệu ứng cảm ứng và/hoặc cộng hưởng qua nhóm carbonyl, chúng làm tăng điện tích dương trên carbon  $\alpha$ . Tính ái điện tử tăng lên tạo điều kiện thuận lợi cho sự tấn công của tác nhân ái nhân, từ đó thúc đẩy quá trình phản ứng và dẫn đến hiệu suất cao. Ngoài ra, nhóm 3-NO<sub>2</sub> (**K**<sub>5</sub>) cũng cho hiệu suất rất tốt (78,9%), củng cố vai trò tích cực của nhóm rút electron ở vị trí *meta*.

Hợp chất không mang nhóm thế (**H**<sub>1</sub>, 77,3%; **K**<sub>1</sub>, 70,1%) vẫn đạt hiệu suất cao chỉ ra sự phân cực của nhóm carbonyl cũng đã đủ để kích hoạt trung tâm phản ứng. Tương tự, hợp chất **H**<sub>5</sub> với nhóm coumarinyl (một hệ dị vòng) đạt hiệu suất 77,3%, tương đương với **H**<sub>1</sub>, cho thấy tính chất điện tử của nhóm coumarinyl có sự tương đồng với vòng phenyl trong việc ảnh hưởng đến tính ái điện tử của carbon  $\alpha$ .

Những kết quả trên chỉ ra rằng hiệu suất phản ứng thế ái nhân chủ yếu phụ thuộc vào tính chất điện tử của nhóm thế trên chất nền. Các nhóm rút electron ở vị trí *para* làm tăng tính ái điện tử của carbon  $\alpha$ , từ đó tạo điều kiện thuận lợi cho sự tấn công của tác nhân ái nhân và nâng cao hiệu suất phản ứng.

### 3.3.3.1. Cơ chế phản ứng

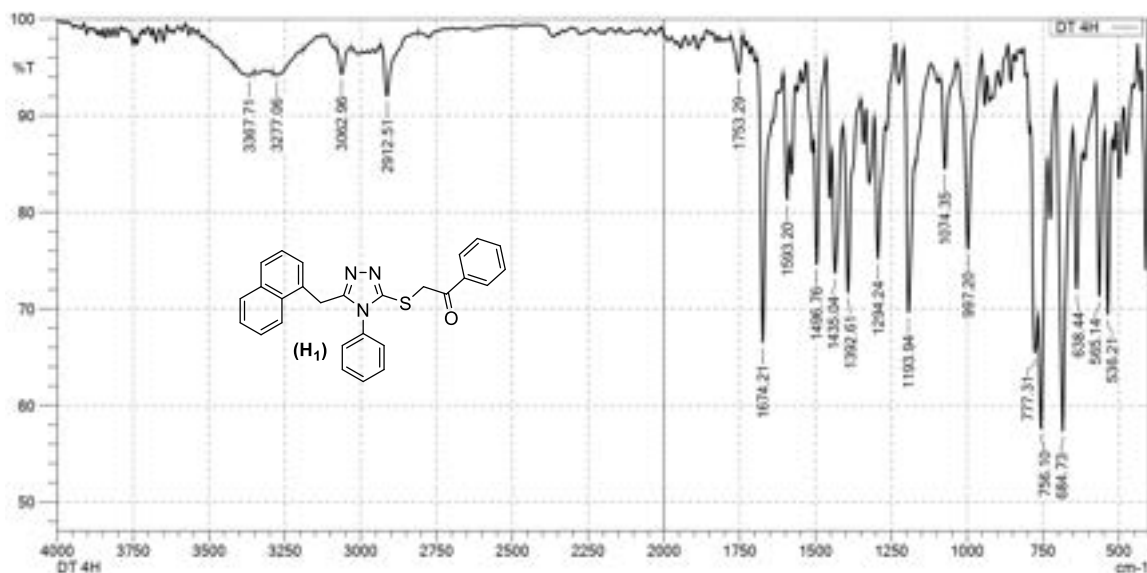
Phản ứng tạo các hợp chất **H**<sub>1-5</sub> và **K**<sub>1-5</sub> xảy ra theo cơ chế thế thân hạch lưỡng phân tử ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) tương tự như cơ chế tạo thành các hợp chất **G**<sub>1-9</sub> và **K**<sub>1-7</sub> trình bày ở phần 3.5.1. Điều kiện phản ứng là  $\text{CH}_3\text{COONa}$  trong dung môi ethanol tương tự như phản ứng mô tả trong tài liệu [96], sản phẩm tạo thành cũng ở dạng *S*-thế, cụ thể như sau:



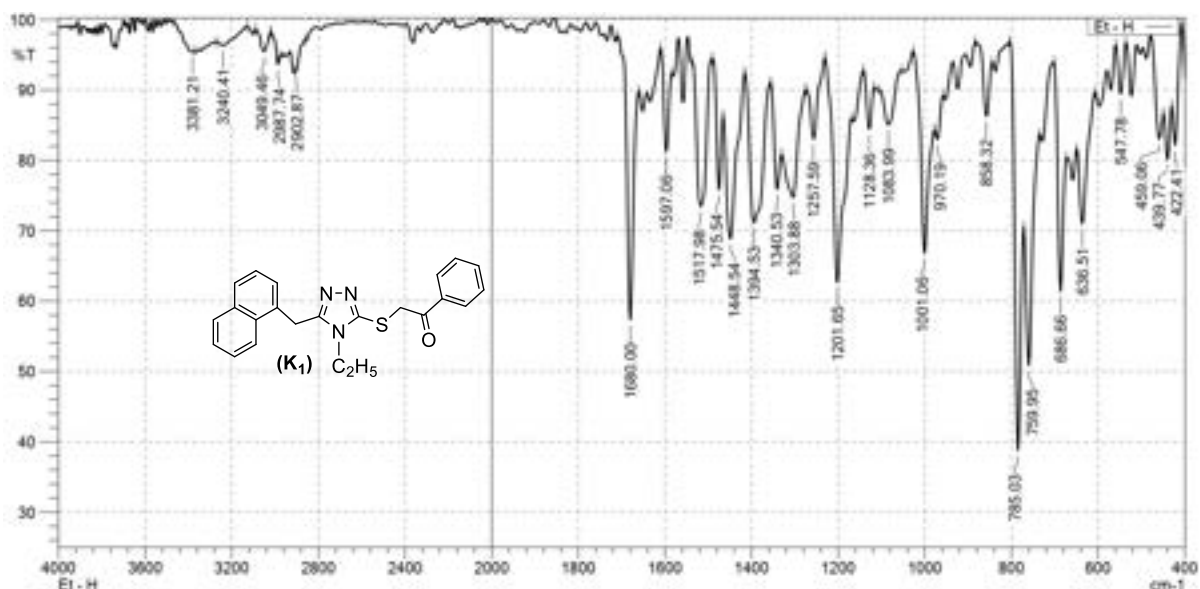
### 3.3.3.2. Nghiên cứu cấu trúc

#### a. Phổ hồng ngoại FT-IR của các hợp chất $\text{H}_{1-5}$ và $\text{K}_{1-5}$

Trên Phổ hồng ngoại FT-IR của các hợp chất  $\text{H}_{1-5}$  và  $\text{K}_{1-5}$  xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến (xem ví dụ phổ FT-IR của hợp chất  $\text{H}_1$  và  $\text{K}_1$  lần lượt ở hình 3.44 và hình 3.45), trình bày ở bảng 3.31.



Hình 3.44. Phổ FT-IR của hợp chất  $\text{H}_1$



**Hình 3.45. Phổ FT-IR của hợp chất K<sub>1</sub>**

Tín hiệu của nhóm C=O ở 1668 – 1746 cm<sup>-1</sup> cho thấy phản ứng thế đã xảy ra thành công, hợp phần aryl/coumarin-3-yl acetyl đã được gắn vào vòng 1,2,4-triazole. Ngoài ra, còn quan sát thấy các peak hấp thụ ở 1518 – 1610 cm<sup>-1</sup> (C=C, C=N), 2911 – 2987 cm<sup>-1</sup> (Csp<sup>3</sup>-H), và 3044 – 3091 cm<sup>-1</sup> (Csp<sup>2</sup>-H).

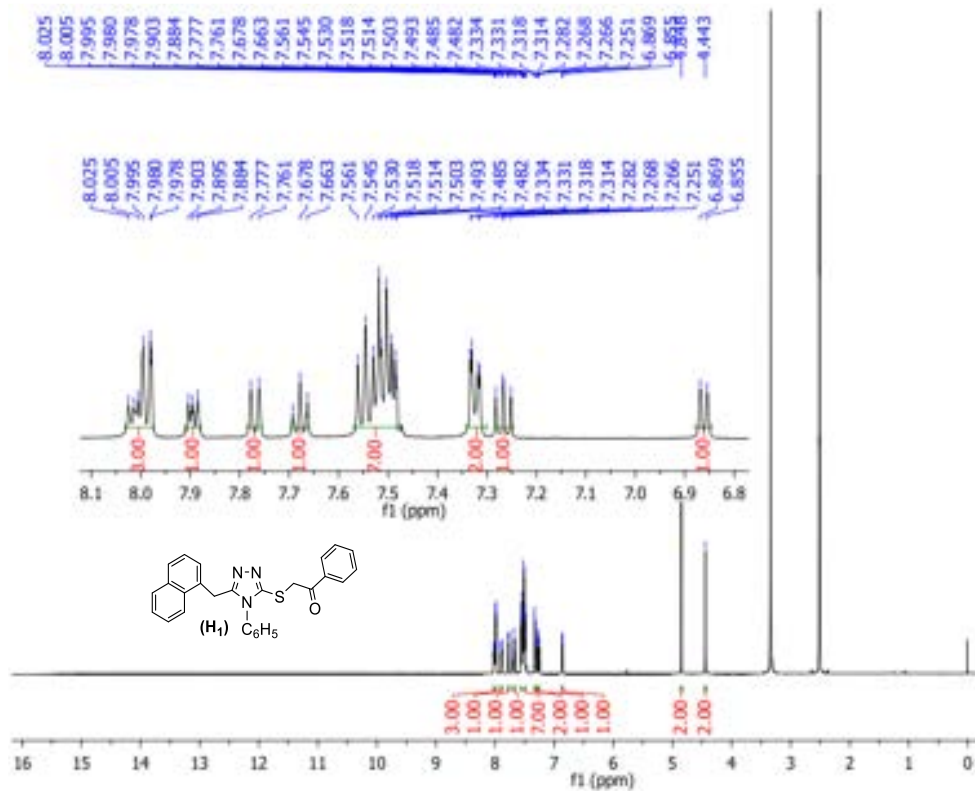
Đối với hợp chất H<sub>5</sub>, sự xuất hiện 2 tín hiệu nhóm C=O ở 1746 và 1730 cm<sup>-1</sup> minh chứng cho sự có mặt của hợp phần coumarine.

**Bảng 3.31. Các tín hiệu đặc trưng trên phổ FT-IR của dãy hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub>**

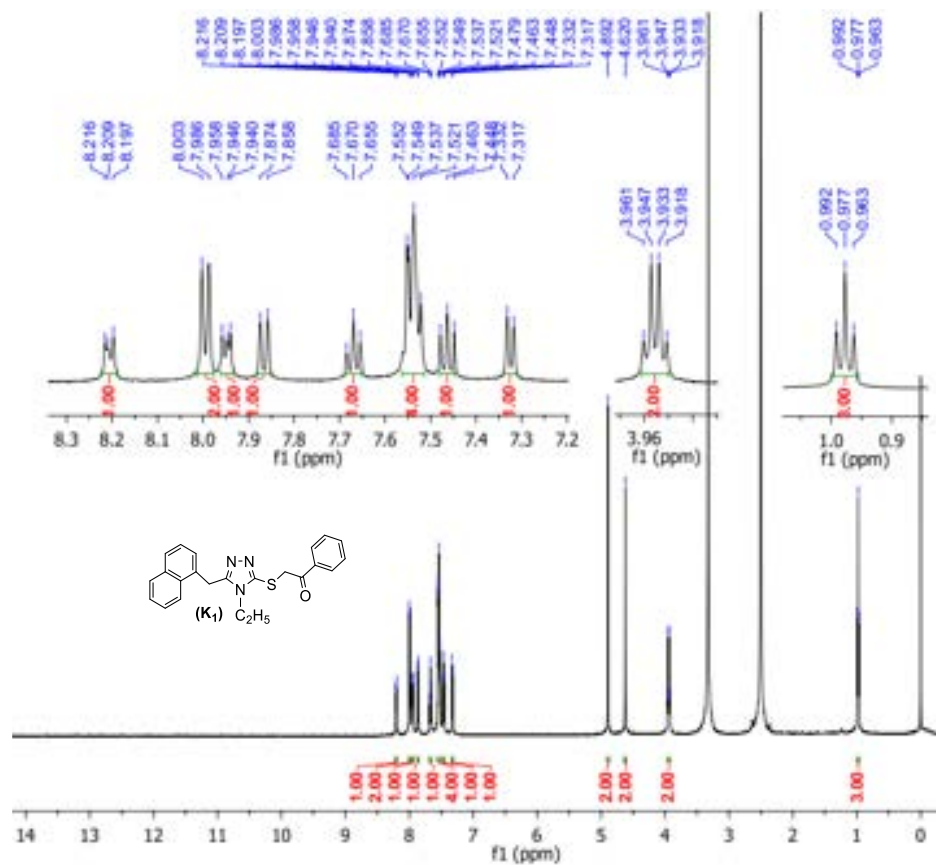
| Hợp chất       | Các vân phổ đặc trưng (cm <sup>-1</sup> ) |                     |            |            |
|----------------|-------------------------------------------|---------------------|------------|------------|
|                | Csp <sup>2</sup> -H                       | Csp <sup>3</sup> -H | C=O        | C=C; C=N   |
| H <sub>1</sub> | 3062                                      | 2913                | 1674       | 1593; 1589 |
| H <sub>2</sub> | 3091                                      | 2916                | 1680       | 1585; 1580 |
| H <sub>3</sub> | 3044                                      | 2918                | 1682       | 1582; 1578 |
| H <sub>4</sub> | 3048                                      | 2911                | 1697       | 1599; 1518 |
| H <sub>5</sub> | 3047                                      | 2920                | 1746; 1730 | 1602; 1557 |
| K <sub>1</sub> | 3049                                      | 2987                | 1680       | 1591; 1518 |
| K <sub>2</sub> | 3063                                      | 2986                | 1668       | 1602; 1549 |
| K <sub>3</sub> | 3060                                      | 2972                | 1674       | 1583; 1564 |
| K <sub>4</sub> | 3074                                      | 2986                | 1688       | 1599; 1522 |
| K <sub>5</sub> | 3090                                      | 2934                | 1684       | 1610; 1526 |

*b. Phổ cộng hưởng từ <sup>1</sup>H-NMR của các hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub>*

Trên phổ <sup>1</sup>H-NMR của dãy hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub> (xem ví dụ phổ của hợp chất H<sub>1</sub> và K<sub>1</sub> lần lượt ở hình 3.46 và hình 3.47) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến, trình bày ở bảng 3.32.



Hình 3.46. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất 2-([5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one (H<sub>1</sub>)



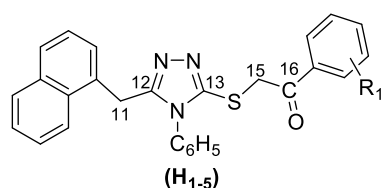
Hình 3.47. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất 2-([5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one (K<sub>1</sub>)

Tương tự như các hợp chất ở dãy **G**<sub>1-9</sub> và **J**<sub>1-7</sub>, tín hiệu của nhóm methylene nối với vòng naphthalene xuất hiện ở 4,43 – 4,62 ppm, còn tín hiệu của nhóm methylene còn lại ( $-\text{SCH}_2\text{C}=\text{O}$ ) xuất hiện ở dạng mũi đơn ở độ chuyển dịch cao hơn, khoảng 4,73 – 4,97 ppm có thể là do hiệu ứng rút electron mạnh hơn của nhóm carbonyl và của lưu huỳnh.

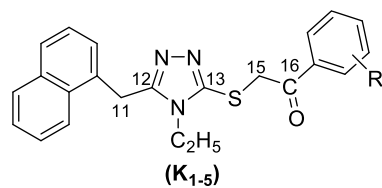
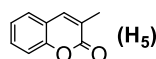
Tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl gắn với vòng 1,2,4-triazole ở dãy hợp chất **K**<sub>1-5</sub> cũng được quan sát thấy tương tự với tín hiệu xuất hiện ở dãy hợp chất **J**<sub>1-7</sub>, cụ thể là mũi bốn ở 3,94 ppm và mũi ba ở 0,98 ppm.

Các tín hiệu ở vùng thơm cũng xuất hiện đầy đủ các proton như cấu trúc dự kiến ở 6,85 – 8,74 ppm, tuy nhiên cũng tương tự như các hợp chất **G**<sub>1-9</sub> và **J**<sub>1-7</sub>, thì tín hiệu ở vùng này tương đối phức tạp, có sự chồng lấp lẫn nhau và đa số thể hiện ở dạng mũi đa.

**Bảng 3.32. Các tín hiệu trên phổ  $^1\text{H}$ -NMR của dãy hợp chất **H**<sub>1-5</sub> và **K**<sub>1-5</sub>**



$\text{R}_1 = \text{H}$  (**H**<sub>1</sub>); 4-Cl (**H**<sub>2</sub>); 4-Br (**H**<sub>3</sub>); 4-NO<sub>2</sub> (**H**<sub>4</sub>)



$\text{R}_2 = \text{H}$  (**K**<sub>1</sub>); 4-Cl (**K**<sub>2</sub>); 4-Br (**K**<sub>3</sub>); 4-NO<sub>2</sub> (**K**<sub>4</sub>); 3-NO<sub>2</sub> (**K**<sub>5</sub>)

| Hợp chất             | Phổ $^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ , ppm; $J$ , Hz)                                                                                                                                                                                                           |                         |                         |                            |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                      | H thơm                                                                                                                                                                                                                                                      | H <sup>15</sup>         | H <sup>11</sup>         | $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ |
| <b>H<sub>1</sub></b> | 8,01 (3H, <i>m</i> ); 7,90 (1H, <i>m</i> ); 7,77 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,68 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,51 (7H, <i>m</i> ); 7,32 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 8,0$ , $J_2 = 1,5$ ); 7,27 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 6,86 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ) | 4,85<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,44<br>(2H, <i>s</i> ) | -                          |
| <b>H<sub>2</sub></b> | 8,00 (3H, <i>m</i> ); 7,89 (1H, <i>m</i> ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,61 (2H, <i>m</i> ); 7,49 (5H, <i>m</i> ); 7,31 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 8,0$ , $J_2 = 1,5$ ); 7,26 (1H, <i>t</i> , $J = 7,0$ ); 6,85 (1H, <i>d</i> , $J = 6,5$ )             | 4,81<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,43<br>(2H, <i>s</i> ) | -                          |
| <b>H<sub>3</sub></b> | 8,01 (1H, <i>m</i> ); 7,89 (3H, <i>m</i> ); 7,76 (3H, <i>m</i> ); 7,48 (5H, <i>m</i> ); 7,31 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 8,0$ , $J_2 = 1,5$ ); 7,26 (1H, <i>t</i> , $J = 8,0$ ); 6,85 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                               | 4,81<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,44<br>(2H, <i>s</i> ) | -                          |
| <b>H<sub>4</sub></b> | 8,35 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ ); 8,21 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ ); 7,99 (1H, <i>m</i> ); 7,89 (1H, <i>m</i> ); 7,76 (1H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,48 (5H, <i>m</i> ); 7,32 (2H, <i>dd</i> , $J_1 = 7,5$ ,                                                 | 4,88<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,43<br>(2H, <i>s</i> ) | -                          |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                         |                                                                         |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                      | $J_2 = 1,5$ ); 7,25 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ), 6,85 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                                                                                                                                                     |                         |                         |                                                                         |
| <b>H<sub>5</sub></b> | 8,74 (1H, <i>s</i> ); 7,99 (2H, <i>m</i> ); 7,88 (1H, <i>m</i> ); 7,78 (2H, <i>m</i> ); 7,47 (7H, <i>m</i> ); 7,32 (2H, <i>m</i> ), 7,25 (1H, <i>t</i> , $J = 7,0$ ), 6,85 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                                | 4,73<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,43<br>(2H, <i>s</i> ) | -                                                                       |
| <b>K<sub>1</sub></b> | 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,99 (2H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,67 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,54 (4H, <i>m</i> ); 7,46 (1H, <i>t</i> , $J = 8,0$ ); 7,32 (1H, <i>d</i> , $J = 7,5$ )                            | 4,89<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,62<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,94 (2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,98 (3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) |
| <b>K<sub>2</sub></b> | 8,20 (1H, <i>m</i> ); 8,00 (2H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,61 (2H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,46 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,32 (1H, <i>d</i> , $J = 6,5$ )                            | 4,89<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,62<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,94 (2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,98 (3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) |
| <b>K<sub>3</sub></b> | 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,94 (3H, <i>m</i> ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,0$ ); 7,75 (2H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,46 (1H, <i>t</i> , $J = 7,0$ ); 7,32 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                        | 4,87<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,62<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,94 (2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,98 (3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) |
| <b>K<sub>4</sub></b> | 8,35 (2H, <i>d</i> , $J = 9,0$ ); 8,21 (3H, <i>m</i> ); 7,94 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (1H, <i>d</i> , $J = 8,5$ ); 7,54 (2H, <i>m</i> ); 7,46 (1H, <i>t</i> , $J = 7,5$ ); 7,32 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ )                                                              | 4,94<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,62<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,94 (2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,98 (3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) |
| <b>K<sub>5</sub></b> | 8,69 (1H, <i>s</i> ); 8,50 (1H, <i>dd</i> , $J_1 = 8,5$ , $J_2 = 1,5$ ); 8,43 (1H, <i>d</i> , $J = 7,5$ ); 8,21 (1H, <i>m</i> ); 7,95 (1H, <i>m</i> ); 7,86 (2H, <i>m</i> ); 7,53 (2H, <i>m</i> ); 7,46 (1H, <i>t</i> , $J = 7,0$ ); 7,32 (1H, <i>d</i> , $J = 7,0$ ) | 4,97<br>(2H, <i>s</i> ) | 4,62<br>(2H, <i>s</i> ) | 3,95 (2H, <i>q</i> , $J = 7,25$ );<br>0,99 (3H, <i>t</i> , $J = 7,25$ ) |

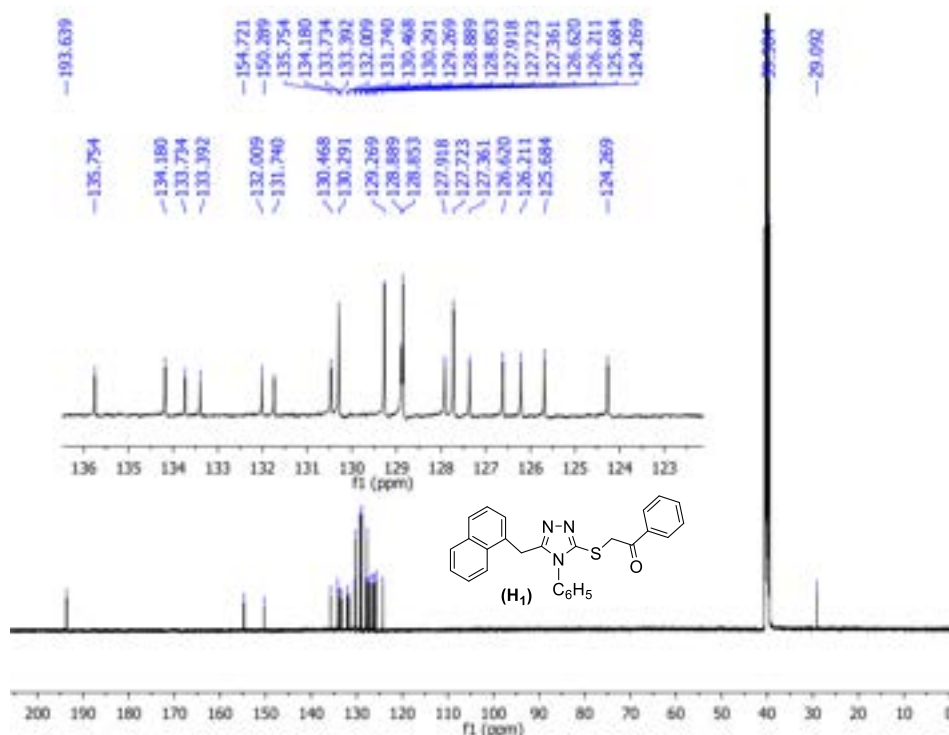
*c. Phổ cộng hưởng từ  $^{13}\text{C}$ -NMR của các hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub>*

Trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ của hợp chất **H<sub>1</sub>** và **K<sub>1</sub>** ở hình 3.48 và hình 3.49) trình bày ở bảng 3.33.

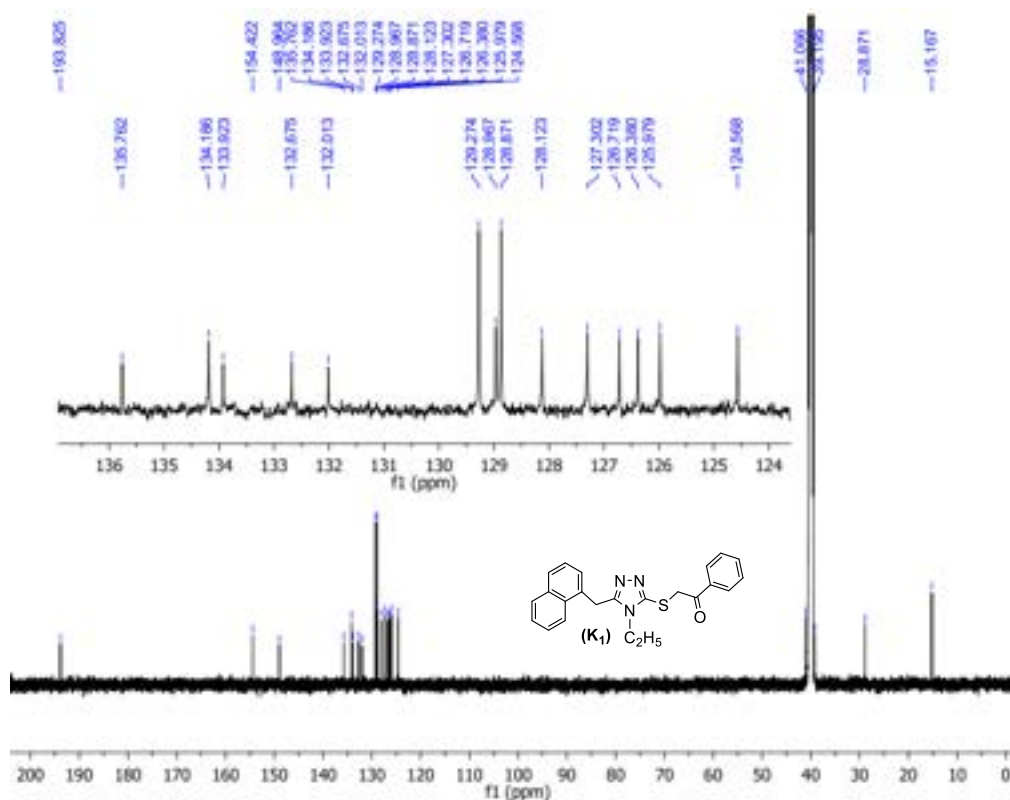
Tương tự như dãy hợp chất **G<sub>1-9</sub>** và **J<sub>1-7</sub>**, sự biến mất của tín hiệu carbon thione (C=S) ở hợp chất **F** và **I** ( $\delta$  166,8 – 168 ppm) minh chứng cho sự tạo thành các hợp chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub> ở dạng *S*-thế.

Ở vùng từ trường thấp, tín hiệu carbon của nhóm carbonyl xuất hiện ở 191,0 – 193,8 ppm. Tín hiệu carbon C=N của triazole và carbon thơm xuất hiện lần lượt ở 150,0 – 154,8 ppm và 124,6 – 140,6 ppm với những thay đổi nhỏ về độ chuyển dịch tùy thuộc vào bản chất của nhóm thế.

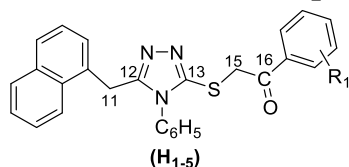
Tín hiệu của các carbon methylene và carbon của nhóm ethyl cũng được tìm thấy ở 15,2 – 43,6 ppm.



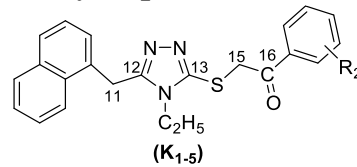
Hình 3.48. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất 2-[{5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one (H<sub>1</sub>)



Hình 3.49. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất 2-[{5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-phenylethan-1-one (K<sub>1</sub>)

**Bảng 3.33. Các tín hiệu trên phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của dãy hợp chất G<sub>1-9</sub> và J<sub>1-7</sub>**

R<sub>1</sub> = H (H<sub>1</sub>); 4-Cl (H<sub>2</sub>); 4-Br (H<sub>3</sub>); 4-NO<sub>2</sub> (H<sub>4</sub>);  (H<sub>5</sub>)

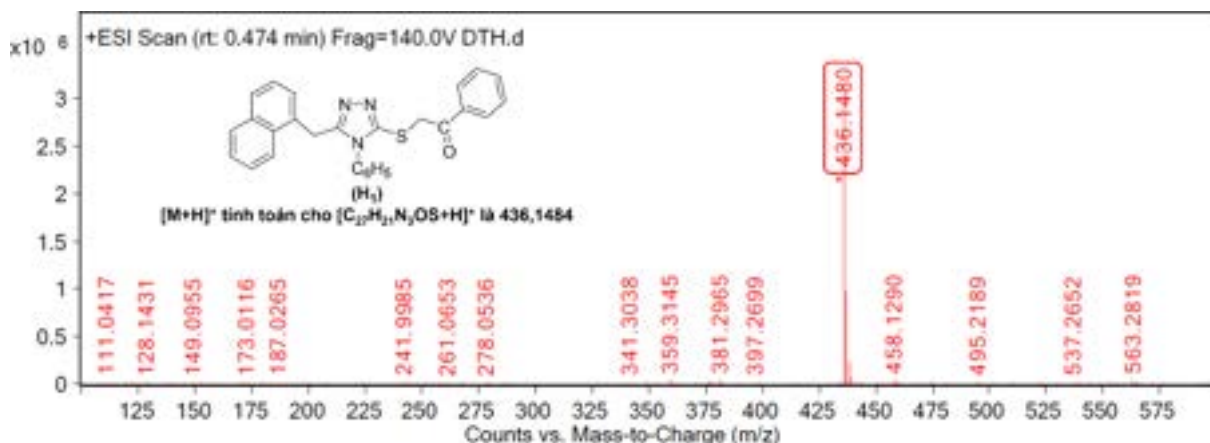


R<sub>2</sub> = H (K<sub>1</sub>); 4-Cl (K<sub>2</sub>); 4-Br (K<sub>3</sub>); 4-NO<sub>2</sub> (K<sub>4</sub>); 3-NO<sub>2</sub> (K<sub>5</sub>)

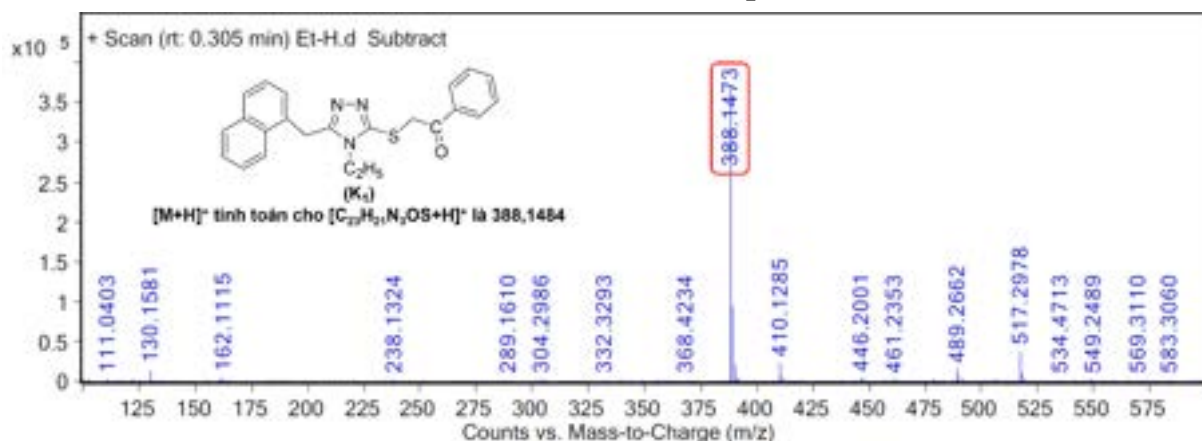
| Hợp chất       | Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ , ppm) |                                      |                                                                                                                                                                      |                 |                 |                                                        |
|----------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------|
|                | C <sup>16</sup>                            | C <sup>12</sup> ,<br>C <sup>13</sup> | C thơm                                                                                                                                                               | C <sup>15</sup> | C <sup>11</sup> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                       |
| H <sub>1</sub> | 193,6                                      | 154,7;<br>150,3                      | 135,8; 134,2; 133,7; 133,4; 132,0;<br>131,7; 130,5; 130,3; 129,3; 128,9;<br>128,8; 127,9; 127,7; 127,4; 126,6;<br>126,2; 125,7; 124,3                                | 39,5            | 29,1            | -                                                      |
| H <sub>2</sub> | 192,8                                      | 154,7;<br>150,2                      | 139,1; 134,5; 133,7; 133,4; 132,0;<br>131,7; 130,8; 130,5; 130,3; 129,4;<br>128,9; 127,9; 127,7; 127,4; 126,6;<br>126,2; 125,7; 124,3                                | 39,6            | 29,1            | -                                                      |
| H <sub>3</sub> | 193,0                                      | 154,8;<br>150,2                      | 134,8; 133,7; 133,4; 132,3; 132,0;<br>131,7; 130,9; 130,5; 130,3; 128,9;<br>128,3; 127,9; 127,7; 127,4; 126,6;<br>126,2; 125,7; 124,3                                | 39,5            | 29,1            | -                                                      |
| H <sub>4</sub> | 193,2                                      | 154,8;<br>150,6                      | 150,0; 140,5; 133,7; 133,3; 132,0;<br>131,7; 130,5; 130,4; 130,3; 128,9;<br>127,9; 127,7; 127,4; 126,6; 126,2;<br>125,7; 124,3; 124,2                                | 39,4            | 29,1            | -                                                      |
| H <sub>5</sub> | 191,0<br>154,8<br>(COO)                    | 158,9;<br>155,2                      | 150,1; 148,9; 135,5; 133,3; 133,4;<br>132,0; 131,7; 131,5; 130,4; 130,2;<br>128,9; 127,9; 127,8; 127,4; 126,6;<br>126,2; 125,7; 125,6; 124,3; 123,3;<br>118,6; 116,7 | 43,6            | 29,1            | -                                                      |
| K <sub>1</sub> | 193,8                                      | 154,4;<br>150,0                      | 135,8; 134,2; 133,9; 132,7; 132,0;<br>129,3; 129,0; 128,9; 128,1; 127,3;<br>126,7; 126,4; 126,0; 124,6                                                               | 39,2            | 28,8            | 41,1 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |
| K <sub>2</sub> | 193,0                                      | 154,5;<br>148,8                      | 134,5; 133,9; 132,7; 132,2; 132,0;<br>130,8; 129,4; 129,0; 128,1; 127,3;<br>126,7; 126,4; 126,0; 124,6                                                               | 39,2            | 28,9            | 40,9 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |
| K <sub>3</sub> | 193,2                                      | 154,4;<br>148,8                      | 134,8; 133,9; 132,7; 132,3; 132,0;<br>130,9; 129,0; 128,3; 128,1; 127,3;<br>126,7; 126,4; 126,0; 124,6                                                               | 39,2            | 28,8            | 40,9 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |
| K <sub>4</sub> | 193,3                                      | 154,5;<br>148,7                      | 140,6; 134,1; 133,9; 132,7; 132,0;<br>130,3; 129,0; 128,1; 127,3; 126,7;<br>126,4; 126,0; 124,6; 124,3                                                               | 39,2            | 28,9            | 41,1 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |
| K <sub>5</sub> | 192,7                                      | 154,5;<br>148,7                      | 148,5; 137,1; 135,1; 133,9; 132,7;<br>132,0; 131,1; 129,0; 128,3; 128,1;<br>127,3; 126,7; 126,4; 126,0; 124,6;<br>123,2                                              | 39,2            | 28,8            | 41,0 (-CH <sub>2</sub> -);<br>15,2 (-CH <sub>3</sub> ) |

d. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của dãy hợp chất  $H_{1-5}$  và  $K_{1-5}$

Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất  $H_{1-5}$  và  $K_{1-5}$  (xem ví dụ phổ của hợp chất  $H_1$  ở hình 3.50 và  $K_1$  ở hình 3.51) thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến, trình bày ở bảng 3.34.



Hình 3.50. Phổ HR-MS của hợp chất  $H_1$



Hình 3.51. Phổ HR-MS của hợp chất  $K_1$

Bảng 3.34. Kết quả phổ khối lượng phân giải cao (HR-MS) của dãy hợp chất  $H_{1-5}$  và  $K_{1-5}$

| Hợp chất | Công thức $[M+H]^+$         | $m/z$ $[M+H]^+$ tính toán (amu) | $m/z$ $[M+H]^+$ thực nghiệm (amu) |
|----------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| $H_1$    | $[C_{27}H_{21}N_3OS+H]^+$   | 436,1484                        | 436,1480                          |
| $H_2$    | $[C_{27}H_{20}ClN_3OS+H]^+$ | 470,1090                        | 470,1103                          |
| $H_3$    | $[C_{27}H_{20}BrN_3OS+H]^+$ | 514,0589                        | 514,0584                          |
| $H_4$    | $[C_{27}H_{20}N_4O_3S+H]^+$ | 481,1334                        | 481,1325                          |
| $H_5$    | $[C_{30}H_{21}N_3O_3S+H]^+$ | 504,1382                        | 504,1376                          |
| $K_1$    | $[C_{23}H_{21}N_3OS+H]^+$   | 388,1484                        | 388,1473                          |
| $K_2$    | $[C_{23}H_{20}ClN_3OS+H]^+$ | 422,1094                        | 422,1074                          |
| $K_3$    | $[C_{23}H_{20}BrN_3OS+H]^+$ | 466,0589                        | 466,0570                          |
| $K_4$    | $[C_{23}H_{20}N_4O_3S+H]^+$ | 433,1334                        | 433,1319                          |
| $K_5$    | $[C_{23}H_{20}N_4O_3S+H]^+$ | 433,1334                        | 433,1315                          |

Tất cả dữ liệu trên phổ FT-IR,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, HR-MS đều đúng với dự kiến. Các dữ liệu này giúp khẳng định sự tổng hợp thành công của dãy hợp chất 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl/coumarin-3-yl ethan-1-one (**H<sub>1-5</sub>**) và 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl ethan-1-one (**K<sub>1-5</sub>**).

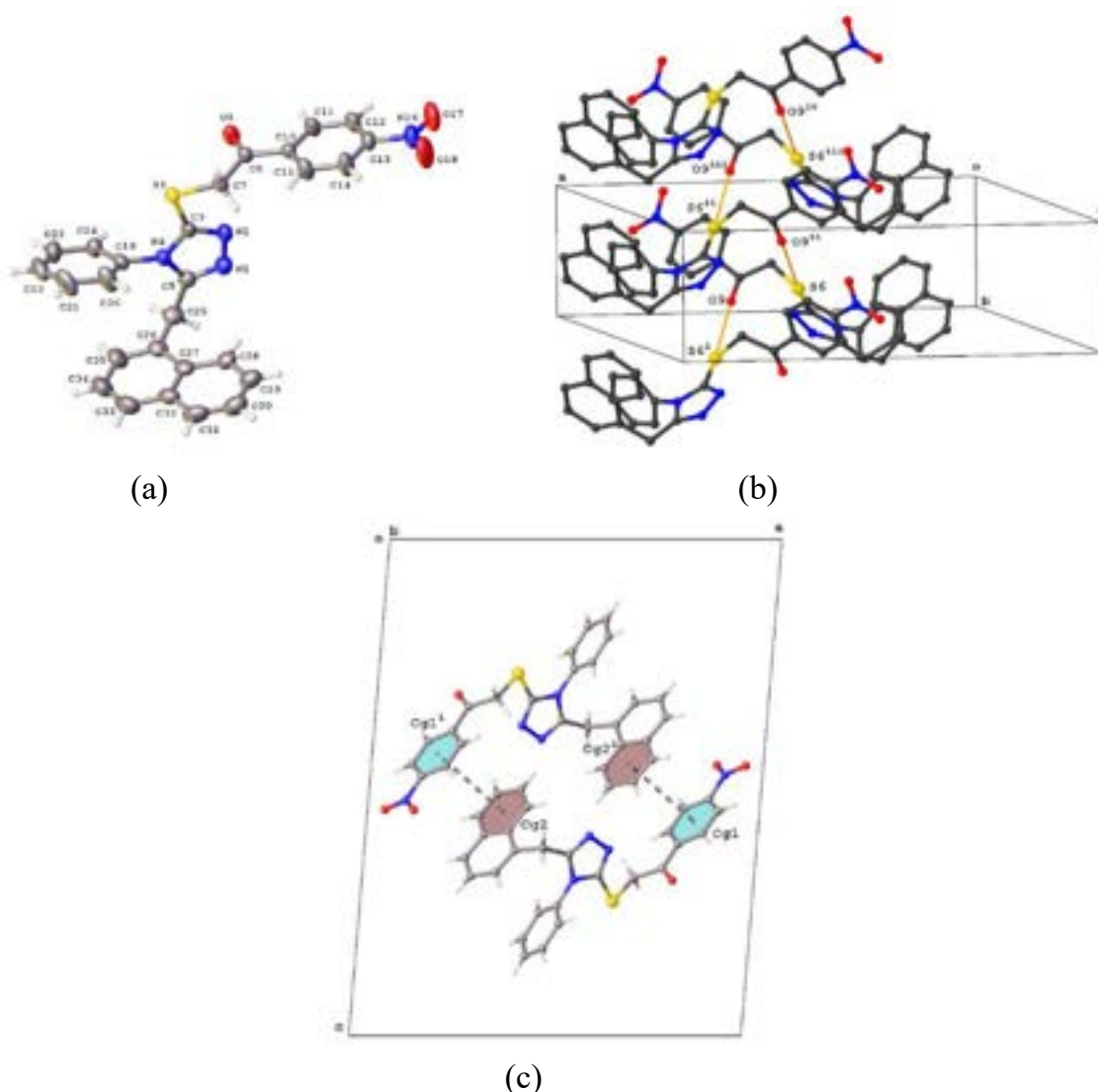
*e. Nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất H<sub>4</sub>*

Hợp chất **H<sub>4</sub>** có tinh thể phù hợp để thực hiện nhiễu xạ tia X, các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của hợp chất **H<sub>4</sub>** được trình bày ở bảng 3.35.

**Bảng 3.35. Các thông số cơ bản ô mạng tinh thể của hợp chất H<sub>4</sub>**

|                                                       |              | <b>H<sub>4</sub></b>                                            |
|-------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Công thức phân tử</b>                              |              | C <sub>27</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S |
| <b>Khối lượng phân tử</b>                             |              | 480,53                                                          |
| <b>Hệ tinh thể</b>                                    |              | monoclinic                                                      |
| <b>Độ dài cạnh của ô mạng cơ sở</b>                   | <i>a</i> (Å) | 18,1825(8)                                                      |
|                                                       | <i>b</i> (Å) | 5,6191(3)                                                       |
|                                                       | <i>c</i> (Å) | 23,0548(12)                                                     |
| <b>Góc giữa các trục mạng tinh thể</b>                | $\alpha$ (°) | 90                                                              |
|                                                       | $\beta$ (°)  | 94,760(4)                                                       |
|                                                       | $\gamma$ (°) | 90                                                              |
| <b>Thể tích ô mạng cơ sở <i>V</i> (Å<sup>3</sup>)</b> |              | 2347,4                                                          |
| <b>Nhóm không gian</b>                                |              | <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>                              |
| <b><i>Z</i></b>                                       |              | 4                                                               |
| <b><i>D</i><sub>calc</sub> (g cm<sup>-3</sup>)</b>    |              | 1,360                                                           |
| <b><math>\mu</math> (mm<sup>-1</sup>)</b>             |              | 0,18                                                            |

Hợp chất **H<sub>4</sub>** kết tinh ở dạng monoclinic trong nhóm không gian *P*2<sub>1</sub>/*n* với một phân tử trong đơn vị bất đối xứng (hình 3.52a). Vòng 1,2,4-triazole trung tâm có cấu trúc phẳng (độ lệch r.m.s. = 0,002 Å). Ba vòng thơm khác được định hướng gần như vuông góc với mặt phẳng của vòng 1,2,4-triazole trung tâm. Các góc nhị diện giữa vòng 1,2,4-triazole và vòng benzene C19-C24, cụm naphthalene C26-C35, và vòng benzene C10-C15 lần lượt là 77,14(18)°, 89,46(15)°, và 82,95(17)°. Nhóm thế tại C3, -SCH<sub>2</sub>C(O)-nitrophenyl, gần như phẳng (độ lệch r.m.s. = 0,117 Å, với độ lệch lớn nhất là 0,301(1) Å tại S6). Cấu trúc sắp xếp tinh thể của hợp chất này được đặc trưng bởi các tương tác S...O giữa các phân tử lân cận dẫn đến sự hình thành các chuỗi với mô hình đồ thị C(4) chạy dọc theo trục *b* (hình 3.52b). Trong cấu trúc tinh thể không quan sát thấy các liên kết hydrogen. Mặc dù có sự hiện diện của nhiều vòng thơm nhưng sự sắp xếp tinh thể không cho thấy tương tác  $\pi\cdots\pi$  hoặc C-H... $\pi$ . Khoảng cách ngắn nhất giữa các vòng thơm được ghi nhận giữa các vòng C10-C15 và C27-C32, dẫn đến sự hình thành các dimer đối xứng. Khoảng cách giữa tâm hình học của các vòng là 4,105(2) Å, góc nhị diện giữa các mặt phẳng là 6,39(18)°, và độ lệch trượt (slippage) là 1,708 Å (hình 3.52c).



Hình 3.52. Cấu trúc tinh thể của hợp chất **H<sub>4</sub>**

**Ghi chú:**

- **Hình 3.52(a):** Cấu trúc phân tử với sơ đồ đánh số nguyên tử trong hợp chất **H<sub>4</sub>**.

- **Hình 3.52(b):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất **H<sub>4</sub>** minh họa sự hình thành các chuỗi phân tử dọc theo hướng trục **b**. Tương tác S...O được thể hiện bằng màu cam. Mã đối xứng: (i)  $-x + 3/2; y + 1/2; -z + 3/2$ ; (ii)  $-x + 3/2; y - 1/2; -z + 3/2$ ; (iii)  $x, y - 1; z$ ; (iv)  $-x + 3/2, y - 3/2, -z + 3/2$

- **Hình 3.52(c):** Một phần cấu trúc đóng gói tinh thể của hợp chất **H<sub>4</sub>** cho thấy sự xếp chồng  $\pi \dots \pi$ . Cg1 và Cg2 lần lượt là tâm hình học của các vòng C10-C15 và C27-C32. Mã đối xứng: (i)  $-x + 1, -y + 1, -z + 1$ .

### 3.4. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase

#### 3.4.1. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

##### 3.4.1.1. Hoạt tính *in vitro* của dãy chất (**D**, **E<sub>I-II</sub>**)

Các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (**D**, **E**<sub>1-11</sub>) được đánh giá khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, sử dụng voglibose làm chất đối chứng dương. Kết quả của thử nghiệm này được trình bày chi tiết trong bảng 3.36, cho thấy tất cả các hợp chất thử nghiệm (ngoại trừ các hợp chất **D**, **E**<sub>5</sub> và **E**<sub>8</sub>) đều thể hiện khả năng ức chế đáng kể, với giá trị IC<sub>50</sub> dao động từ  $7,5 \pm 0,5 \mu\text{M}$  đến  $290,3 \pm 1,9 \mu\text{M}$ , vượt trội hơn so với hiệu quả ức chế của voglibose (IC<sub>50</sub> =  $355,8 \pm 3,5 \mu\text{M}$ ).

**Bảng 3.36. Hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất **D**, **E**<sub>1-11</sub>**

| Hợp chất               | R                                  | IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | Năng lượng gắn kết (kcal/mol) | Liên kết hydrogen |
|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>D</b>               |                                    | -                                  | -7,0                          | -                 |
| <b>E</b> <sub>1</sub>  | 4-F                                | $155,9 \pm 2,7$                    | -8,7                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>2</sub>  | 4-Cl                               | $7,5 \pm 0,5$                      | -8,1                          | Asp73             |
| <b>E</b> <sub>3</sub>  | 4-Br                               | $100,8 \pm 2,5$                    | -8,4                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>4</sub>  | 2-NO <sub>2</sub>                  | $71,9 \pm 1,6$                     | -8,5                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>5</sub>  | 3-NO <sub>2</sub>                  | -                                  | -8,9                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>6</sub>  | 4-NO <sub>2</sub>                  | $149,9 \pm 2,4$                    | -8,7                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>7</sub>  | 4-CH <sub>3</sub>                  | $19,9 \pm 0,5$                     | -8,8                          | Asp73             |
| <b>E</b> <sub>8</sub>  | 4-OCH <sub>3</sub>                 | -                                  | -8,4                          | His478            |
| <b>E</b> <sub>9</sub>  | 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | $65,3 \pm 2,5$                     | -8,1                          | Asp420            |
| <b>E</b> <sub>10</sub> | H                                  | $290,3 \pm 1,9$                    | -8,0                          | Asp73             |
| <b>E</b> <sub>11</sub> |                                    | $37,3 \pm 1,8$                     | -9,7                          | His478            |
| <b>Voglibose</b>       |                                    | $355,8 \pm 3,5$                    |                               |                   |

*Ghi chú: (-) không thể hiện hoạt tính/không có liên kết hydrogen*

Việc có hay không có nhóm thế, cũng như bản chất của các nhóm thế (đẩy electron, hút electron) ở vị trí số 5 trên vòng thiazolidine ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất này. Hợp chất **D**, không có nhóm thế ở vị trí này, không thể hiện hoạt tính, điều này một lần nữa nhấn mạnh vai trò quan trọng của các nhóm thế trong khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Trong nhóm các hợp chất chứa halogen **E**<sub>1-3</sub>, hợp chất **E**<sub>2</sub> (IC<sub>50</sub> =  $7,5 \pm 0,5 \mu\text{M}$ ), với nhóm chloro ở vị trí *para*, thể hiện hoạt tính tốt nhất, mạnh gấp khoảng 47 lần so với voglibose. Độ mạnh đáng kể này có thể được giải thích do tính chất rút electron

của nguyên tử chlorine, điều này làm tăng hiệu quả ức chế của hợp chất. Hơn nữa, hợp chất **E**<sub>2</sub> thể hiện hoạt tính cao gấp gần 20 lần so với hợp chất **E**<sub>1</sub> ( $IC_{50} = 155,9 \pm 2,7 \mu M$ ), có nguyên tử fluorine ở cùng vị trí. Trong dãy các hợp chất chứa nguyên tử halogen này, hoạt tính ức chế theo thứ tự  $4-Cl > 4-Br > 4-F$ , cho thấy kích thước và độ âm điện của halogen có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả ức chế. Chlorine, với độ âm điện thấp hơn fluorine nhưng kích thước lớn hơn, có thể tạo ra các tương tác tối ưu, dẫn đến hoạt tính cao nhất trong nhóm hợp chất chứa halogen này.

Các hợp chất mang nhóm thế đẩy electron, như **E**<sub>7</sub> (4-CH<sub>3</sub>), **E**<sub>8</sub> (4-OCH<sub>3</sub>) và **E**<sub>9</sub> (4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), cũng thể hiện hoạt tính ức chế tốt, ngoại trừ **E**<sub>8</sub> không có hoạt tính. Hợp chất **E**<sub>7</sub>, với nhóm methyl, thể hiện hoạt tính cao nhất trong nhóm này ( $IC_{50} = 19,9 \pm 0,5 \mu M$ ), trong khi hợp chất **E**<sub>9</sub>, có nhóm dimethylamine, thể hiện hoạt tính thấp hơn ( $IC_{50} = 65,3 \pm 2,5 \mu M$ ). Những phát hiện này cho thấy các nhóm thế đẩy electron nhỏ làm tăng khả năng ức chế enzyme, trong khi các nhóm lớn hơn hoặc cồng kềnh, như methoxy, làm giảm hoạt tính do cản trở lập thể hoặc tương tác gắn kết không thuận lợi.

Ngoài ra, đối với các hợp chất có nhóm nitro thì vị trí của nhóm nitro cũng ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính. Hợp chất **E**<sub>4</sub>, với nhóm nitro ở vị trí *ortho*, thể hiện hoạt tính cao nhất ( $IC_{50} = 71,9 \pm 1,6 \mu M$ ), trong khi hợp chất **E**<sub>6</sub>, có nhóm nitro ở vị trí *para*, cho thấy hoạt tính giảm một nửa ( $IC_{50} = 149,9 \pm 2,4 \mu M$ ), và hợp chất **E**<sub>5</sub>, với nhóm nitro ở vị trí *meta*, không thể hiện hoạt tính. Sự phụ thuộc vào vị trí này nhấn mạnh tầm quan trọng của sự định hướng các nhóm thế trong việc tối ưu hóa hiệu quả ức chế. Cuối cùng, hợp chất **E**<sub>11</sub>, với nhóm piperonylidene thay vì benzylidene, thể hiện hoạt tính tốt ( $IC_{50} = 37,3 \pm 1,8 \mu M$ ), đứng thứ ba trong cả dãy hợp chất. Điều này cho thấy rằng sự biến đổi trong nhóm arylidene có thể điều chỉnh việc gắn kết và ức chế enzyme, góp phần tối ưu hóa cấu trúc cho hoạt tính sinh học cao hơn.

Các kết quả thu được cho thấy các dẫn xuất 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-one có triển vọng cao trong việc ức chế  $\alpha$ -glucosidase. Nghiên cứu về mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của dãy hợp chất này chỉ ra rằng sự thay đổi vị trí cũng như bản chất của nhóm thế có thể ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính sinh học. Điều này gợi ý rằng việc tối ưu hóa cấu trúc của các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one có thể mở ra hướng đi mới trong nghiên cứu các hoạt chất tiềm năng hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường.

#### 3.4.1.2. Mô hình docking phân tử

Hoạt tính của một phối tử đối với enzyme thường được đánh giá dựa trên sự phù hợp cấu trúc giữa phối tử và vị trí hoạt động của enzyme [124]. Để một phối tử thể hiện hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, nó cần có những yếu tố về cấu trúc

đặc trưng có thể gắn kết hiệu quả với vị trí hoạt động của enzyme và thúc đẩy các tương tác cần thiết cho hoạt động của enzyme [125].

Nghiên cứu về docking phân tử của các hợp chất **D**, **E<sub>1-11</sub>** đã phát hiện ra sự tương tác yếu giữa hợp chất **D** và enzyme  $\alpha$ -glucosidase đồng thời không có sự hình thành liên kết hydrogen nào với các amino acid quan trọng. Ngoài ra, hợp chất **D** có năng lượng gắn kết cao nhất (-7,0 kcal/mol), cho thấy ái lực liên kết kém và tiềm năng ức chế yếu.

Nhóm carbonyl trong thiazolidine của phân tử **E<sub>2</sub>** đã tạo một liên kết hydrogen mạnh với nhóm carboxylate của Asp73 (hình 3.53A). Tương tác quan trọng này giúp ổn định phối tử trong khoang gắn kết. Tuy nhiên, đáng chú ý là năng lượng gắn kết của hợp chất này (-8,1 kcal/mol) không phải là thấp nhất trong dãy hợp chất **E<sub>1-11</sub>**. Điều này cho thấy năng lượng gắn kết không phải lúc nào cũng tỷ lệ thuận với hoạt tính ức chế. Thay vào đó, sự kết hợp giữa liên kết hydrogen và sự phù hợp về mặt không gian trong khoang gắn kết mới quyết định hiệu quả ức chế. Ngoài ra, nguyên tử nitrogen trong vòng imidazole của His478 đã ưu tiên tạo liên kết halogen với nguyên tử chlorine của phân tử **E<sub>2</sub>** theo kiểu “đối đầu” như đã được định nghĩa bởi Wilcken và cộng sự [126], càng làm tăng sự ổn định của hợp chất này trong khoang gắn kết.

Phân tử **E<sub>1</sub>**, trong đó nguyên tử chlorine được thay thế bằng nguyên tử fluorine, có năng lượng gắn kết thấp hơn một chút (-8,7 kcal/mol) so với **E<sub>2</sub>** có thể giúp dự đoán **E<sub>1</sub>** có ái lực liên kết tốt hơn. Tuy nhiên, do độ âm điện cao của fluorine, phân tử này không thể hình thành liên kết halogen, một yếu tố quan trọng trong việc ổn định phối tử trong khoang gắn kết. Do đó, nó không thể chiếm cùng một vị trí thuận lợi như **E<sub>2</sub>**, dẫn đến hoạt tính ức chế kém hơn đáng kể.

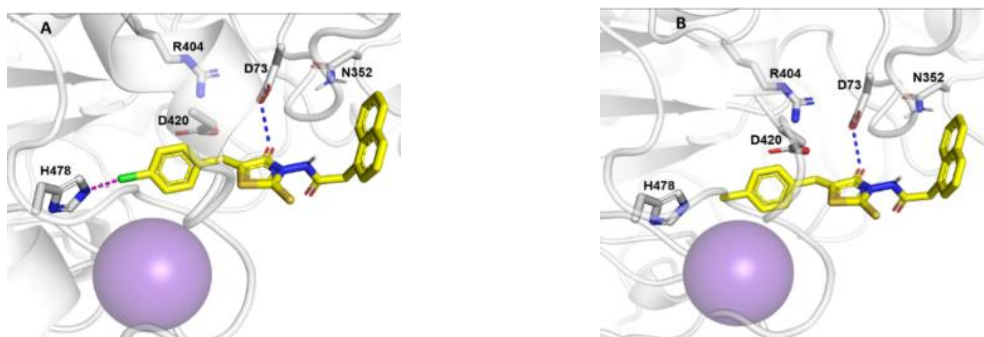
Phân tử **E<sub>3</sub>** chứa nguyên tử bromine, có năng lượng gắn kết là -8,4 kcal/mol cho thấy ái lực liên kết khá tốt nhưng không thể đạt được vị trí tốt trong khoang gắn kết do nguyên tử bromine có kích thước lớn, ngăn cản việc halogen này tạo tương tác mạnh với nguyên tử nitrogen có tính thân hạch trong imidazole của His478, từ đó làm giảm hiệu quả hoạt tính.

Phân tử **E<sub>7</sub>** (hình 3.53B), thể hiện giá trị IC<sub>50</sub> tốt, năng lượng gắn kết -8,8 kcal/mol, chia sẻ cùng một vị trí gắn kết với **E<sub>2</sub>** trong đó nhóm carbonyl của vòng thiazolidine hình thành một liên kết hydrogen với nhóm carboxylate của Asp73.

Thực tế, nhóm methyl trong **E<sub>7</sub>** không thể tạo liên kết halogen, nhưng kích thước của nhóm này tương tự như nguyên tử chlorine trong phân tử **E<sub>2</sub>**, do đó nhóm methyl này vừa vận hoàn hảo vào khoang gắn kết của enzyme.

Trong số các hợp chất được nghiên cứu, **E<sub>11</sub>** có năng lượng gắn kết thấp nhất (-9,7 kcal/mol), cho thấy tương tác mạnh nhất với  $\alpha$ -glucosidase và tiềm năng ức chế cao với giá trị  $IC_{50}$  xếp thứ 3 trong dãy hợp chất này.

Được biết, Asp73 là một amino acid quan trọng trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase, sự tương tác mạnh mẽ của amino acid này với các phối tử ngăn cản phối tử tự nhiên tiếp cận vị trí xúc tác, từ đó làm ức chế hoạt động của enzyme  $\alpha$ -glucosidase [127].



**Hình 3.53. Biểu diễn tương tác của các hợp chất E<sub>2</sub> (A) và E<sub>7</sub> (B) trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X)**

**Ghi chú:**

- Các nguyên tử carbon, oxygen, nitrogen, sulfur và chlorine được thể hiện lần lượt bằng màu vàng, đỏ, xanh dương, cam và xanh lá.
- Hình cầu màu hồng biểu thị cho ion sodium.
- Nét đứt màu xanh và nét đứt màu tím lần lượt biểu thị các tương tác phân cực và liên kết halogen.

### 3.4.2. Hoạt tính ức chế enzyme $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole

#### 3.4.2.1. Hoạt tính *in vitro* của dãy chất **F**, **G<sub>1-9</sub>** và **I**, **J<sub>1-7</sub>**

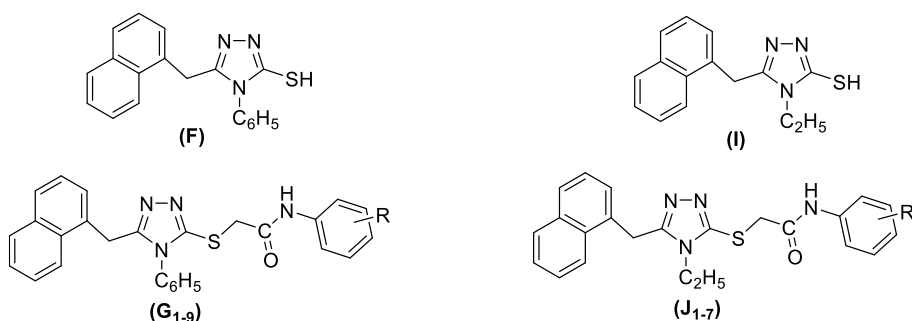
Hai dãy hợp chất chứa dị vòng 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole (**F**, **G<sub>1-9</sub>**) và 4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole (**I**, **J<sub>1-7</sub>**) được nghiên cứu khả năng ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, sử dụng voglibose ( $IC_{50} = 355,8 \pm 3,5 \mu M$ ) làm chất đối chứng dương.

Kết quả (xem bảng 3.37) cho thấy, các hợp chất thuộc dãy **F**, **G<sub>1-9</sub>** thể hiện hoạt tính vượt trội, với  $IC_{50}$  dao động từ  $0,11 \pm 0,04 \mu M$  đến  $21,89 \pm 1,28 \mu M$ , không chỉ tốt hơn đáng kể so với voglibose mà còn vượt xa các hợp chất trong dãy **I**, **J<sub>1-7</sub>**.

Trong dãy chất thứ nhất, **G<sub>2</sub>** (2-CH<sub>3</sub>), mang nhóm methyl ở vị trí ortho, thể hiện hoạt tính tốt nhất với  $IC_{50} = 0,11 \pm 0,04 \mu M$ , khẳng định hiệu quả nổi bật khi sử dụng nhóm thế đẩy electron nhỏ.

Các hợp chất mang nhóm thế đẩy electron khác như **G<sub>8</sub>** (3-OH,  $IC_{50} = 0,19 \pm 0,04 \mu M$ ) và **G<sub>7</sub>** (4-OCH<sub>3</sub>,  $IC_{50} = 0,33 \pm 0,07 \mu M$ ) cũng cho thấy hoạt tính cao, trong đó **G<sub>8</sub>** đạt hiệu quả tốt hơn.

**Bảng 3.37. Hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của dãy hợp chất F, G<sub>1-9</sub> và I, J<sub>1-7</sub>**



| Hợp chất             | R                  | IC <sub>50</sub> (μM) | Năng lượng gắn kết (kcal/mol) | Liên kết hydrogen |
|----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------|
| <b>F</b>             |                    | 15,11 ± 0,11          | -8,1                          | Không có          |
| <b>G<sub>1</sub></b> | H                  | 21,89 ± 1,28          | -8,5                          | Asn352            |
| <b>G<sub>2</sub></b> | 2-CH <sub>3</sub>  | 0,11 ± 0,04           | -9,9                          | Arg404            |
| <b>G<sub>3</sub></b> | 4-CH <sub>3</sub>  | 8,68 ± 0,25           | -9,7                          | Asn352            |
| <b>G<sub>4</sub></b> | 3-Cl               | 7,71 ± 1,56           | -9,8                          | Asn352            |
| <b>G<sub>5</sub></b> | 4-Cl               | 7,32 ± 0,98           | -9,4                          | Asn352            |
| <b>G<sub>6</sub></b> | 4-Br               | 5,90 ± 0,14           | -9,4                          | Asn352            |
| <b>G<sub>7</sub></b> | 4-OCH <sub>3</sub> | 0,33 ± 0,07           | -8,9                          | Asn352            |
| <b>G<sub>8</sub></b> | 3-OH               | 0,19 ± 0,04           | -9,0                          | Asn352            |
| <b>G<sub>9</sub></b> | 4-NO <sub>2</sub>  | 4,56 ± 0,21           | -9,4                          | Asn352            |
| <b>J<sub>7</sub></b> | 3-OH               | 158,4 ± 3,4           | -9,3                          | Asp197            |
| <b>Voglibose</b>     |                    | 355,8 ± 3,5           |                               |                   |

**Ghi chú:** ở dãy hợp chất I, J<sub>1-7</sub> chỉ có duy nhất hợp chất J<sub>7</sub> thể hiện hoạt tính.

Nhóm halogen, bao gồm **G<sub>4</sub>** (3-Cl, IC<sub>50</sub> = 7,71 ± 1,56 μM), **G<sub>5</sub>** (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 7,32 ± 0,98 μM), và **G<sub>6</sub>** (4-Br, IC<sub>50</sub> = 5,90 ± 0,14 μM) thể hiện hoạt tính trung bình, với thứ tự tăng dần từ chất có nhóm thế chloro đến chất có nhóm thế bromo. Việc thay đổi vị trí của nhóm chloro từ *meta* **G<sub>4</sub>** sang *para* **G<sub>5</sub>** không tạo ra sự khác biệt lớn về hoạt tính. Đối với các hợp chất mang nhóm thế rút electron, hợp chất **G<sub>9</sub>** (4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 4,56 ± 0,21 μM), mang nhóm thế rút electron mạnh, thể hiện hoạt tính tốt hơn so với các hợp chất chứa nhóm thế halogen.

Hợp chất không mang nhóm thế **G<sub>1</sub>** (IC<sub>50</sub> = 21,89 ± 1,28 μM) cho hoạt tính thấp nhất trong dãy, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tối ưu hóa các nhóm thế để cải thiện hoạt tính sinh học.

Ngược lại, dãy chất thứ hai I, J<sub>1-7</sub> thể hiện hoạt tính thấp hơn đáng kể so với dãy chất thứ nhất F, G<sub>1-9</sub>. Trong dãy chất này, chỉ có duy nhất hợp chất **J<sub>7</sub>** (3-OH, IC<sub>50</sub> = 158,4 ± 3,4 μM) thể hiện hoạt tính, nhưng hoạt tính của nó vẫn kém xa các hợp chất trong dãy 4-phenyl-4H-1,2,4-triazole. Điều này cho thấy nhóm ethyl không mang lại hiệu quả tốt như nhóm phenyl trong việc tối ưu hóa khả năng ức chế enzyme.

Nhìn chung, dãy **F**, **G**<sub>1-9</sub> không chỉ thể hiện hoạt tính vượt trội so với voglibose mà còn có sự đa dạng về mức độ hiệu quả, tùy thuộc vào nhóm thế. Kết quả này khẳng định tiềm năng lớn của 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole trong việc phát triển các chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase hiệu quả, đặc biệt khi sử dụng các nhóm thế đẩy electron hoặc rút electron.

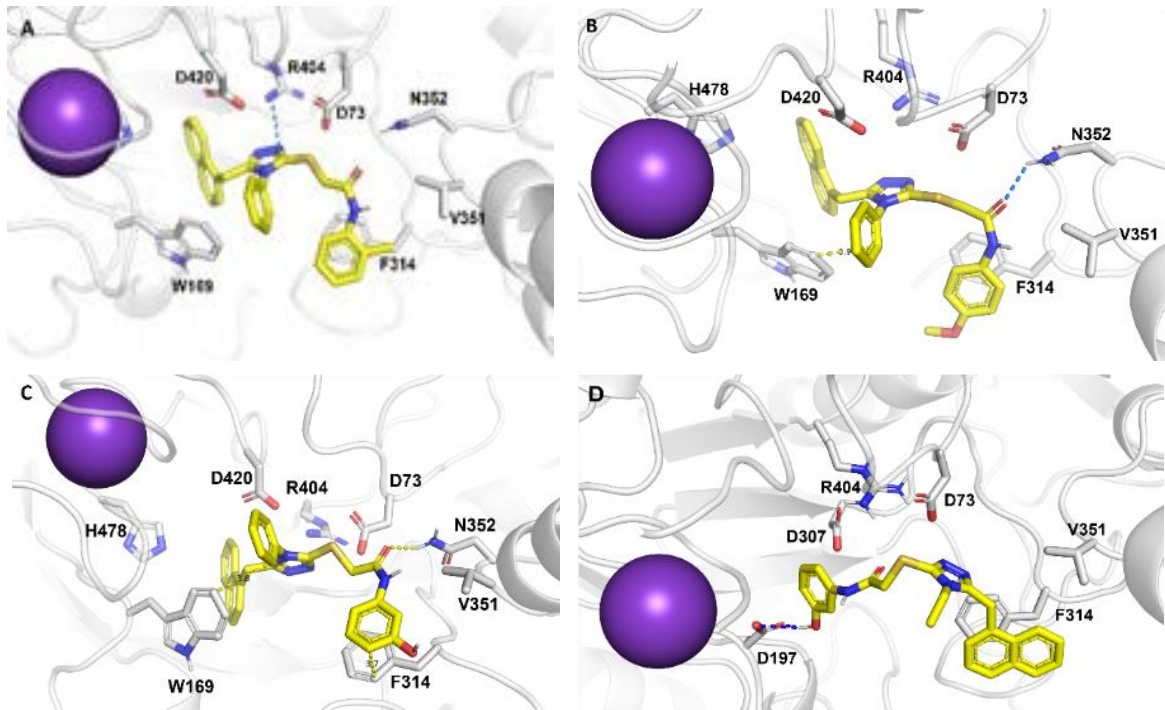
#### 3.4.2.2. Mô hình docking phân tử

Các phân tử của hợp chất **F**, **G**<sub>1-9</sub> và **I**, **J**<sub>1-7</sub> được thực hiện docking phân tử vào khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (hình 3.54). Kết quả cho thấy, hợp chất **G**<sub>2</sub> có hoạt tính tốt nhất, được lý giải bởi năng lượng gắn kết thấp nhất (-9,9 kcal/mol), phản ánh ái lực liên kết cao giữa hợp chất này và enzyme. Nguyên tử nitrogen trong vòng triazole của **G**<sub>2</sub> tham gia vào liên kết hydrogen với nhóm guanidine của Arg404, một tương tác quan trọng giúp ổn định phức hợp enzyme-phối tử. Ngoài ra, nhóm methylphenyl của **G**<sub>2</sub> tạo ra các tương tác kỵ nước với mạch nhánh của Phe314 và Val351, góp phần gia tăng độ ổn định trong khoang gắn kết.

Phân tử **G**<sub>7</sub> với năng lượng gắn kết -8,9 kcal/mol cũng chứng tỏ sự tương tác mạnh mẽ với enzyme. Nhóm carbonyl của **G**<sub>7</sub> tham gia vào liên kết hydrogen với nhóm NH<sub>2</sub> trong nhóm chức acetamide của Asn352. Vòng phenyl của hợp chất này cho thấy tương tác CH- $\pi$  với indole của Trp169. Ngoài ra, vòng phenyl của hợp chất này còn hình thành một tương tác xếp chồng  $\pi$ - $\pi$  với mạch nhánh của Phe314. Phân tử **G**<sub>8</sub> cũng cho thấy hoạt tính tốt với năng lượng gắn kết -9,0 kcal/mol, chiếm cùng vị trí và hình thành các tương tác tương tự như phân tử **G**<sub>7</sub>.

Ở dãy chất **J**<sub>1-7</sub>, hợp chất **J**<sub>7</sub> có một ngoại lệ đáng chú ý khi thể hiện hoạt tính rất thấp (IC<sub>50</sub> = 158,4  $\mu$ M) mặc dù năng lượng gắn kết rất tốt (-9,3 kcal/mol). Điều này có thể do sự khác biệt về vị trí và kiểu tương tác của **J**<sub>7</sub> trong khoang gắn kết. Hợp chất này chủ yếu tạo liên kết hydrogen mạnh với nhóm chức carboxylic của Asp197. Ngoài ra, vòng 1,2,4-triazole tham gia vào tương tác  $\pi$ -anion với Asp73 và nhóm naphthyl tham gia vào tương tác xếp chồng  $\pi$ - $\pi$  với vòng phenyl của Phe314. Trong khi đó, các hợp chất **J**<sub>1-6</sub> không thể hiện hoạt tính, dù có mức năng lượng gắn kết dao động từ -8,0 đến -8,9 kcal/mol, cho thấy rằng chỉ số này không phải là yếu tố quyết định duy nhất đến hoạt tính ức chế enzyme.

Vì Arg404 và Asp197 đóng vai trò quan trọng trong hoạt động thủy phân của enzyme [127], nên tương tác mạnh giữa các phân tử với amino acid này, có thể giúp ổn định phức hợp protein-phối tử và ngăn chặn phân tử tự nhiên đạt được vị trí tối ưu cho quá trình thủy phân, từ đó làm tăng hoạt tính của các chất khảo sát.



**Hình 3.54. Biểu diễn tương tác của các hợp chất G<sub>2</sub> (A), G<sub>7</sub> (B), G<sub>8</sub> (C) và J<sub>7</sub> (D) trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X)**

**Ghi chú:**

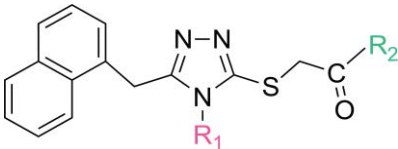
- Các nguyên tử carbon, oxygen, nitrogen và sulfur được thể hiện lần lượt bằng màu vàng, đỏ, xanh dương và cam.
- Hình cầu màu hồng biểu thị cho ion sodium.
- Nét đứt màu xanh biểu thị các tương tác phân cực.

**3.4.2.3. Hoạt tính *in vitro* của dãy chất H<sub>1-5</sub> và K<sub>1-5</sub>**

Hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất **H<sub>1-5</sub>** và **K<sub>1-5</sub>** vượt trội so với chất đối chứng dương voglibose, trình bày ở bảng 3.38.

Các hợp chất **H<sub>1-5</sub>** thể hiện hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase vượt trội so với voglibose ( $IC_{50} = 347,04 \pm 0,11 \mu M$ ), cho thấy vai trò quan trọng của nhóm phenyl trong việc tăng cường khả năng ức chế. Trong đó, **H<sub>2</sub>** (4-Cl) và **H<sub>3</sub>** (4-Br) được coi là các chất ức chế đầy triển vọng với  $IC_{50}$  lần lượt là  $9,23 \pm 0,04 \mu M$  và  $9,61 \pm 0,06 \mu M$ , mạnh hơn voglibose khoảng 37 lần. Điều này gợi ý sự hiện diện của các nhóm thế hút điện tử như 4-Cl và 4-Br trong hợp phần phenyl đóng góp tích cực vào hoạt tính. Ngoài ra, các hợp chất **H<sub>4</sub>** (4-NO<sub>2</sub>,  $IC_{50} = 21,16 \pm 0,06 \mu M$ ) và **H<sub>5</sub>** (coumarin-3-yl,  $IC_{50} = 25,41 \pm 0,06 \mu M$ ) cũng cho thấy khả năng ức chế enzyme ấn tượng, tuy không mạnh bằng **H<sub>2</sub>** và **H<sub>3</sub>**. Đặc biệt, **H<sub>1</sub>** (-H,  $IC_{50} = 65,69 \pm 0,09 \mu M$ ) vẫn thể hiện hiệu quả đáng kể, mặc dù thấp hơn các hợp chất còn lại trong dãy **H<sub>1-5</sub>**.

**Bảng 3.38. Hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của hợp chất  $H_{1-5}$  và  $K_{1-5}$** 

|  |                                |                                                 |                             |                                     |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Hợp chất                                                                           | $R_1$                          | $R_2$                                           | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) | Năng lượng<br>gắn kết<br>(kcal/mol) | Liên kết<br>hydrogen |
| <b>H<sub>1</sub></b>                                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | -H                                              | 65,69 $\pm$ 0,09            | -9,8                                | Arg404               |
| <b>H<sub>2</sub></b>                                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 9,23 $\pm$ 0,04             | -9,6                                | Arg404               |
| <b>H<sub>3</sub></b>                                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 9,61 $\pm$ 0,06             | -9,7                                | Arg404               |
| <b>H<sub>4</sub></b>                                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 21,16 $\pm$ 0,06            | -9,5                                | His478               |
| <b>H<sub>5</sub></b>                                                               | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | Coumarin-3-yl                                   | 25,41 $\pm$ 0,06            | -10,5                               | Arg404               |
| <b>K<sub>1</sub></b>                                                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -H                                              | 312,12 $\pm$ 0,08           | -9,4                                | Arg404               |
| <b>K<sub>2</sub></b>                                                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 177,82 $\pm$ 0,17           | -9,0                                | Arg404               |
| <b>K<sub>3</sub></b>                                                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>               | 223,77 $\pm$ 0,13           | -9,0                                | Arg404               |
| <b>K<sub>4</sub></b>                                                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 38,30 $\pm$ 0,16            | -9,1                                | His478               |
| <b>K<sub>5</sub></b>                                                               | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 345,67 $\pm$ 0,09           | -9,4                                | His478               |
| <b>Voglibose</b>                                                                   | -                              | -                                               | 347,04 $\pm$ 0,11           |                                     |                      |

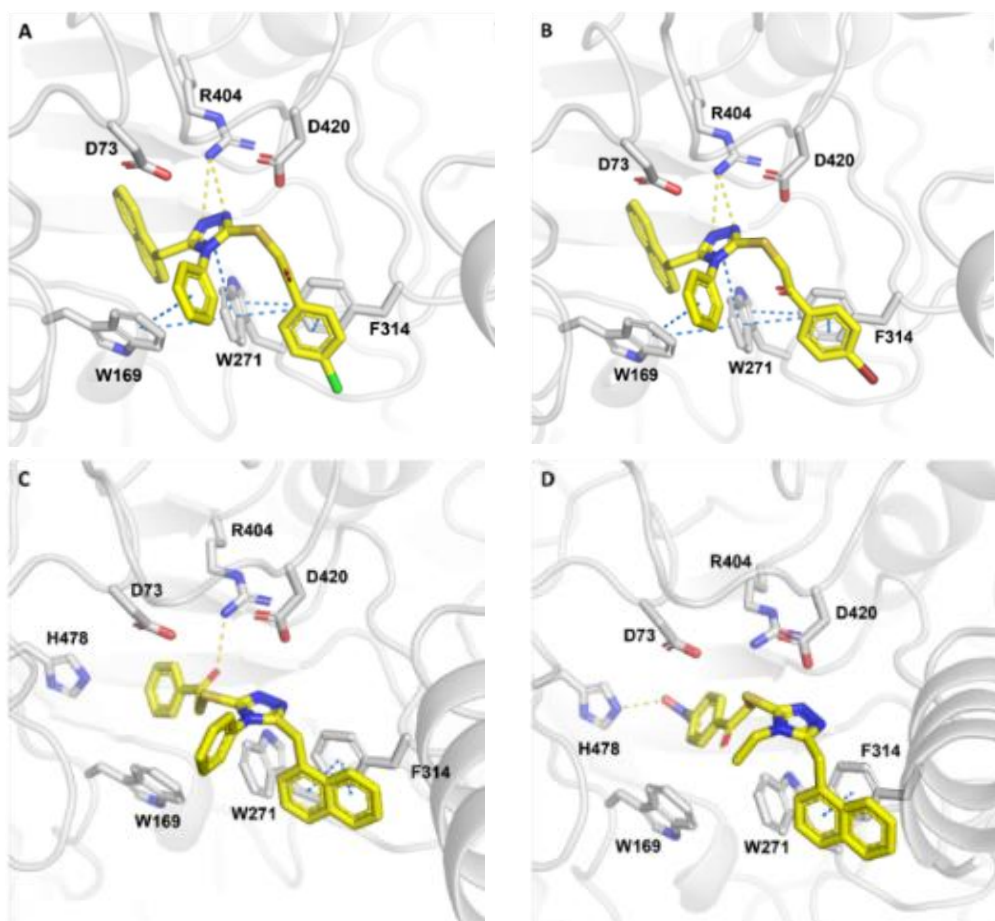
Các hợp chất trong dãy  $K_{1-5}$ , cũng cho thấy hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase tốt hơn voglibose ở hầu hết các trường hợp. Đáng chú ý,  $K_4$  (4-NO<sub>2</sub>) thể hiện hiệu quả cao nhất với IC<sub>50</sub> = 38,30  $\pm$  0,16  $\mu$ M, tiếp theo là  $K_2$  (4-Cl, IC<sub>50</sub> = 177,82  $\pm$  0,17  $\mu$ M) và  $K_3$  (4-Br, IC<sub>50</sub> = 223,77  $\pm$  0,13  $\mu$ M). Điều này cho thấy nhóm thế hút điện tử ở vị trí para tác động tốt đến hoạt tính. Tuy nhiên, các hợp chất  $K_1$  (-H, IC<sub>50</sub> = 312,12  $\pm$  0,08  $\mu$ M) và  $K_5$  (3-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 345,67  $\pm$  0,09  $\mu$ M) chỉ đạt mức hoạt tính tương đương voglibose. Điều này chỉ ra rằng cấu trúc và vị trí nhóm thế có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng ức chế enzyme của dãy chất  $K_{1-5}$ .

Các kết quả trên cho thấy dãy chất  $H_{1-5}$  có hoạt tính vượt trội hơn đáng kể, đặc biệt là các hợp chất  $H_2$  và  $H_3$ . Nhóm phenyl trong cấu trúc của  $H_{1-5}$  có vẻ như đóng vai trò quan trọng hơn trong việc tăng cường khả năng ức chế so với nhóm ethyl của  $K_{1-5}$ . Những kết quả này khẳng định tiềm năng của các hợp chất  $H_{1-5}$  trong việc phát triển các chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase hiệu quả.

#### 3.4.2.4. Mô hình docking phân tử

Trong mô hình docking phân tử của các hợp chất  $H_{1-5}$  và  $K_{1-5}$ . Các hợp chất  $H_2$  và  $H_3$  có hoạt tính tốt nhất nhưng năng lượng gắn kết không phải là thấp nhất trong dãy  $H$  (lần lượt là -9,6 kcal/mol và -9,7 kcal/mol). Chúng tạo được liên kết hydrogen

giữa nguyên tử nitrogen của vòng triazole và nhóm guanidine của Arg404. Các liên kết này được ổn định hơn nữa nhờ tương tác  $\pi$ - $\pi$  giữa nhóm thế phenyl với các nhóm indole và phenyl của Trp169 và Phe314. Bên cạnh đó, nhóm naphthyl nằm trong khoang kỵ nước kết hợp với các nguyên tử halogen công kênh đã góp phần đáng kể vào việc tăng cường độ ổn định nhờ các hiệu ứng kỵ nước (hình 3.55A-B). Ngược lại, hợp chất **H**<sub>1</sub> có năng lượng gắn kết thấp hơn (-9,8 kcal/mol) nhưng lại có hoạt tính kém hơn. Nguyên nhân có thể là do có định hướng không thuận lợi trong khoang gắn kết, dẫn đến sự phá vỡ tương tác  $\pi$ - $\pi$  quan trọng với Trp169. Điều này làm giảm đáng kể độ ổn định liên kết và kéo theo sự giảm hoạt tính ức chế (hình 3.55C). Hợp chất **H**<sub>5</sub> có năng lượng gắn kết thấp nhất trong nhóm (-10,5 kcal/mol) và có liên kết hydrogen với Arg404, tuy nhiên, hoạt tính ức chế lại không quá vượt trội.



**Hình 3.55. Biểu diễn tương tác của các hợp chất **H**<sub>2</sub> (A), **H**<sub>3</sub> (B), **H**<sub>1</sub> (C) và **K**<sub>4</sub> (D) trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X)**

**Ghi chú:**

- Các nguyên tử carbon, oxygen, nitrogen, sulfur, chlorine và bromine được thể hiện lần lượt bằng màu vàng, đỏ, xanh dương, cam, xanh lá và đỏ nâu.
- Nét đứt màu vàng và nét đứt màu xanh lần lượt biểu thị tương tác phân cực và tương tác  $\pi$ - $\pi$ .

Trong dãy chất **K**, các hợp chất **K<sub>2</sub>** và **K<sub>3</sub>** có năng lượng gắn kết tương đối tốt (-9,0 kcal/mol) nhưng không thể hoạt tính mạnh, hợp chất **K<sub>1</sub>** có năng lượng gắn kết tốt hơn (-9,4 kcal/mol) nhưng vẫn thể hiện hoạt tính rất kém. Ngược lại, hợp chất **K<sub>4</sub>** có năng lượng gắn kết -9,1 kcal/mol và có sự tiếp xúc phân cực với His478 cùng với tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Phe314. Tuy nhiên, việc thiếu đi tương tác với Trp169 đã làm giảm độ ổn định của liên kết, dẫn đến hiệu quả ức chế không cao (hình 3.55D).

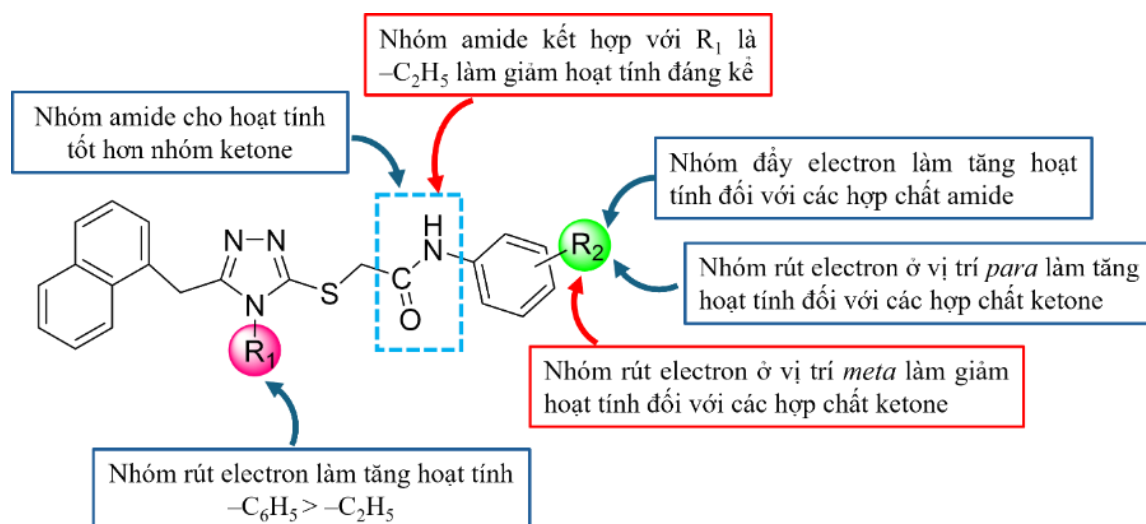
Nhìn chung, các kết quả này nhấn mạnh vai trò quan trọng của các đặc điểm cấu trúc, đặc biệt là sự hiện diện của các tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Trp169, trong việc cải thiện khả năng ức chế  $\alpha$ -glucosidase. Tương tự như các dãy chất **E**, **G**, **J**, năng lượng gắn kết thấp không phải lúc nào cũng đồng nghĩa với hiệu quả ức chế cao, mà sự kết hợp giữa liên kết hydrogen, tương tác kỵ nước và tương tác  $\pi$ - $\pi$  mới quyết định mức độ ổn định của phối tử trong khoang gắn kết và hoạt tính ức chế của hợp chất.

### 3.4.3. Nhận xét về liên quan cấu trúc – hoạt tính

Để nghiên cứu sự liên quan cấu trúc – hoạt tính đối với việc ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các dẫn xuất của acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, chúng tôi thiết kế phân tử hoạt chất theo 2 nhóm: Nhóm 1 là các hoạt chất mà vòng naphthalene gắn kết với vòng 1,2,4-triazole là hệ vòng thơm, có cấu trúc phẳng, giàu điện tử, có khả năng tham gia mạnh vào các tương tác phân cực, tương tác  $\pi$ - $\pi$ ; Nhóm 2 là các hoạt chất chứa vòng naphthalene gắn kết với vòng 2-thioxothiazolidin-4-one thuộc loại vòng không thơm, chứa các nhóm C=O và C=S, giúp tạo liên kết hydrogen và đóng vai trò ổn định phối tử trong khoang gắn kết.

#### 3.4.3.1. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole

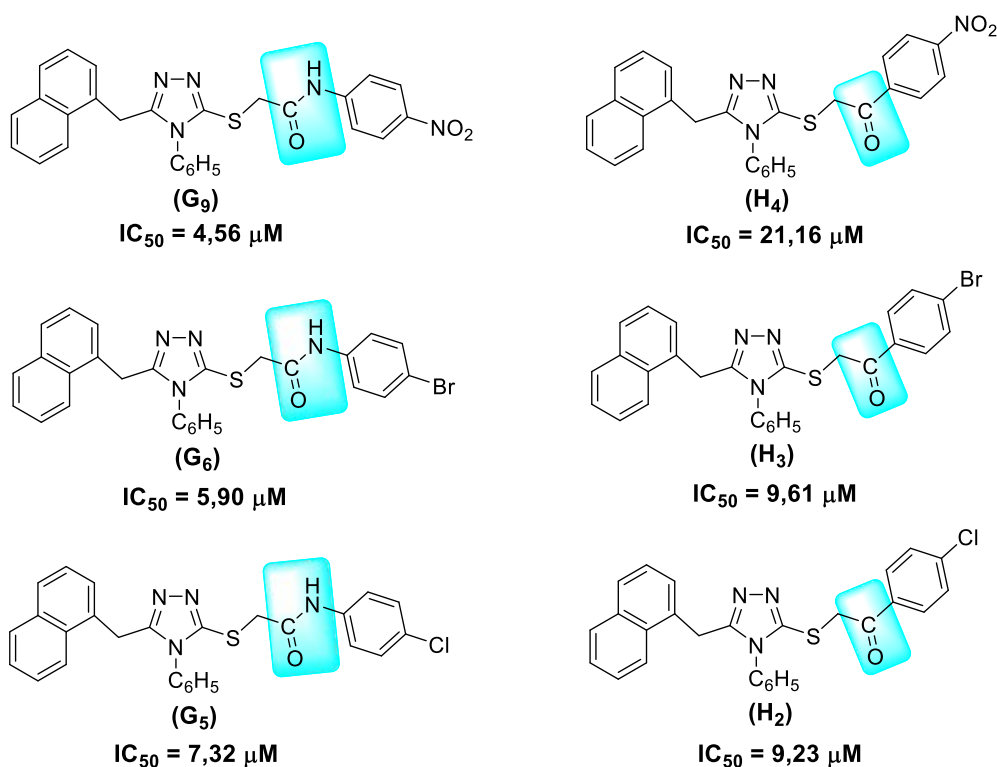
Hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole chịu ảnh hưởng mạnh bởi cấu trúc hóa học, trong đó sự thay đổi giữa nhóm amide (CONH) và ketone (CO); sự thay thế giữa C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (phenyl) và C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (ethyl), và tác động của nhóm thế trên vòng benzene đóng vai trò quan trọng. Đặc biệt, tính chất rút/đẩy electron của các nhóm thế, kích thước nhóm thế đã được khảo sát để làm rõ cơ chế ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học ở các hợp chất này (tóm tắt ở hình 3.56).



**Hình 3.56. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole**

*a. Ảnh hưởng của nhóm chức amide và ketone*

So sánh hoạt tính của các hợp chất chứa nhóm amide (CONH, nhóm CO ở cạnh nhóm NH) và ketone (CO, nhóm CO không có nhóm NH ở cạnh) cho thấy các hợp chất có nhóm CONH thường có hoạt tính cao hơn so với các hợp chất tương ứng chứa nhóm CO. Cụ thể, **G<sub>9</sub>** (4-NO<sub>2</sub>, CONH, IC<sub>50</sub> = 4,56 ± 0,21 μM), mạnh hơn 4,6 lần so với **H<sub>4</sub>** (4-NO<sub>2</sub>, CO, IC<sub>50</sub> = 21,16 ± 0,06 μM). Tương tự, **G<sub>6</sub>** (4-Br, CONH, IC<sub>50</sub> = 5,90 ± 0,14 μM), cao hơn **H<sub>3</sub>** (4-Br, CO, IC<sub>50</sub> = 9,61 ± 0,06 μM) và **G<sub>5</sub>** (4-Cl, CONH, IC<sub>50</sub> = 7,32 ± 0,98 μM), cao hơn **H<sub>2</sub>** (4-Cl, CO, IC<sub>50</sub> = 9,23 ± 0,04 μM).



Sự khác biệt về hoạt tính giữa các hợp chất chứa nhóm amide (CONH) và ketone (CO) có thể được lý giải dựa trên đặc tính hóa học của hai nhóm chức này.

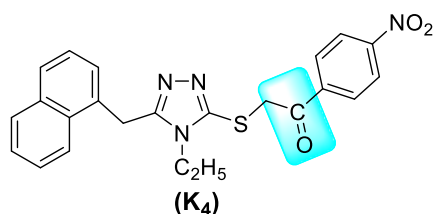
Nhóm amide có khả năng tạo liên kết hydrogen hiệu quả hơn do có nguyên tử nitrogen trong nhóm NH và nguyên tử oxygen trong nhóm CO, cho phép nó hình thành nhiều tương tác hơn với các vị trí có khả năng liên kết trong enzyme. Ngược lại, nhóm ketone chỉ có oxygen để tham gia vào liên kết hydrogen, khiến số lượng và độ bền của các tương tác này bị hạn chế hơn [128], [129]. Ngoài ra, sự có mặt của nhóm NH trong amide cũng có thể làm tăng độ hòa tan và khả năng tương tác của phân tử, giúp tăng cường hoạt tính sinh học so với ketone [130].

Kết quả docking phân tử cho thấy Asn352, His478, Arg404, Asp73 và Asp420 là những amino acid quan trọng trong khoang gắn kết của enzyme. **G<sub>9</sub>** (-9,4 kcal/mol) và **G<sub>6</sub>** (-9,4 kcal/mol) tương tác với Asn352, trong khi **H<sub>4</sub>** (-9,5 kcal/mol) tương tác với His478. **H<sub>3</sub>** (-9,7 kcal/mol) và **H<sub>2</sub>** (-9,6 kcal/mol) tương tác với Arg404. Mặc dù **H<sub>3</sub>** và **H<sub>2</sub>** có năng lượng liên kết thấp hơn, nhưng sự khác biệt trong tương tác với enzyme so với **G<sub>9</sub>** và **G<sub>6</sub>** có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của phối tử trong khoang gắn kết. **G<sub>5</sub>** (-9,4 kcal/mol) tương tác với Asn352, trong khi **H<sub>2</sub>** (-9,6 kcal/mol) tương tác với Arg404 cũng là một ví dụ.

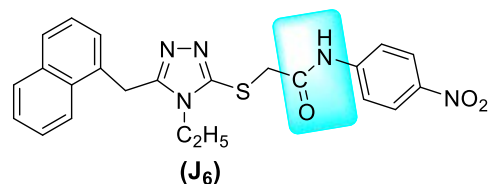
Tuy nhiên, **G<sub>2</sub>** là một ngoại lệ khi vẫn có hoạt tính cao nhất mặc dù tương tác với Arg404, với năng lượng liên kết -9,9 kcal/mol. Điều này có thể được giải thích bởi sự kết hợp giữa tương tác kỵ nước với Phe314 và Val351 cùng ảnh hưởng ổn định từ nhóm methyl, giúp cải thiện độ bền của phức hợp enzyme-phối tử.

Theo Jabeen và cộng sự [131], sự thay đổi nhóm thế trong thành phần aryl có thể ảnh hưởng đến tính kỵ nước và dạng hình học phân tử, từ đó tác động đến tương tác với enzyme. Trong trường hợp của **G<sub>2</sub>**, nhóm methyl có thể làm tăng tính kỵ nước, giúp ổn định cấu trúc và duy trì hoạt tính cao. Ngược lại, các hợp chất trong dãy **J** có thể thiếu tính kỵ nước hoặc dạng hình học chưa phù hợp, dẫn đến mất hoạt tính.

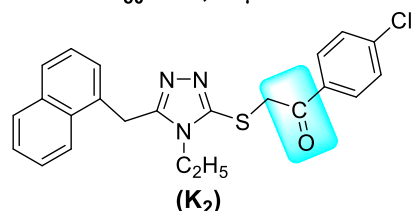
Trái ngược với xu hướng trên, khi xét đến dãy hợp chất **K** và **J**, kết quả lại cho thấy sự khác biệt rõ rệt khi hầu hết các hợp chất trong dãy **J** không có hoạt tính đáng kể. Cụ thể, **K<sub>4</sub>** (4-NO<sub>2</sub>, CO) có IC<sub>50</sub> = 38,30 ± 0,16 µM, trong khi **J<sub>6</sub>** (4-NO<sub>2</sub>, CONH) không có hoạt tính. Tương tự, **K<sub>2</sub>** (4-Cl, CO) có IC<sub>50</sub> = 177,82 ± 0,17 µM, nhưng **J<sub>5</sub>** (4-Cl, CONH) không thể hiện hoạt tính. Đặc biệt, **K<sub>1</sub>** (-H, CO) có IC<sub>50</sub> = 312,12 ± 0,08 µM, trong khi **J<sub>1</sub>** (-H, CONH) cũng không có hoạt tính. Điều này cho thấy mặc dù nhóm CONH có thể cải thiện khả năng tương tác với enzyme, nhưng bản thân cấu trúc tổng thể của dãy **J** có lẽ không tối ưu cho việc tương tác với α-glucosidase.



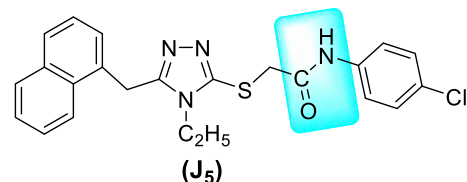
IC<sub>50</sub> = 38,30 μM



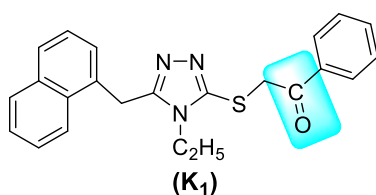
Không thể hiện hoạt tính



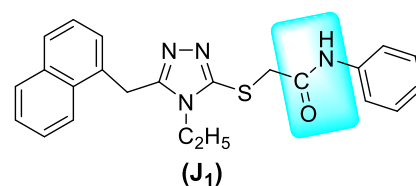
IC<sub>50</sub> = 177,82 μM



Không thể hiện hoạt tính



IC<sub>50</sub> = 312,12 μM



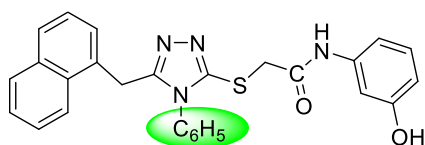
Không thể hiện hoạt tính

Kết quả docking phân tử cho thấy sự khác biệt về năng lượng liên kết và dạng hình học phân tử ảnh hưởng đến hoạt tính. Dãy **K** có năng lượng liên kết từ -9,0 đến -9,4 kcal/mol, trong khi dãy **J** chỉ từ -8,0 đến -8,9 kcal/mol và không thể hiện hoạt tính (ngoại trừ hợp chất **J<sub>7</sub>**). Ví dụ, **K<sub>4</sub>** (-9,1 kcal/mol) có tương tác với His478, trong khi **J<sub>6</sub>** không tương tác với amino acid nào và cũng không có hoạt tính, cho thấy rằng dù có cấu trúc tương tự nhưng sự thay đổi dạng hình học của phân tử có thể làm giảm khả năng liên kết với enzyme.

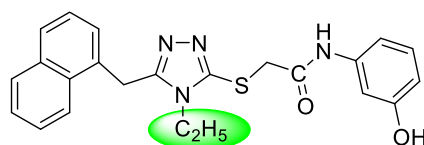
Tương tự, **K<sub>2</sub>** (-9,0 kcal/mol) liên kết với Arg404, trong khi **J<sub>5</sub>** không có hoạt tính, không có tương tác với amino acid nào. Có thể lý giải điều này là do ảnh hưởng của sự thay đổi về sự sắp xếp không gian và phân bố điện tích trong khoang gắn kết. Đặc biệt, **K<sub>1</sub>** (-9,4 kcal/mol) tương tác với Arg404, trong khi **J<sub>1</sub>** (-8,9 kcal/mol) có tương tác với Asp73 và Asp420 nhưng không thể hiện hoạt tính, điều này nhấn mạnh rằng không chỉ liên kết hydrogen mà cả yếu tố hình học và cách thức sắp xếp phân tử trong khoang gắn kết cũng đóng vai trò quan trọng trong hiệu quả ức chế enzyme [131].

#### *b. Ảnh hưởng của nhóm phenyl và nhóm ethyl ở vị trí vòng 1,2,4-triazole*

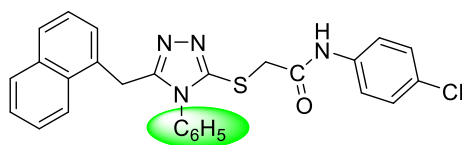
Sự thay thế nhóm phenyl (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) bằng nhóm ethyl (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) trên vị trí vòng 1,2,4-triazole cũng có tác động mạnh đến hoạt tính. Kết quả cho thấy các hợp chất có nhóm C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> thường có hoạt tính cao hơn so với các hợp chất tương ứng chứa C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>. Cụ thể, **G<sub>8</sub>** (3-OH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CONH) có IC<sub>50</sub> = 0,19 ± 0,04 μM, mạnh hơn đáng kể so với **J<sub>7</sub>** (3-OH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH) có IC<sub>50</sub> = 158,4 ± 3,4 μM.



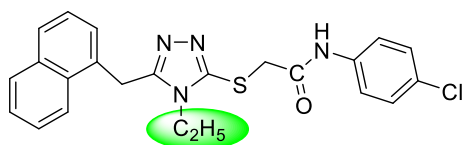
(G<sub>8</sub>)  
 $IC_{50} = 0,19 \mu M$



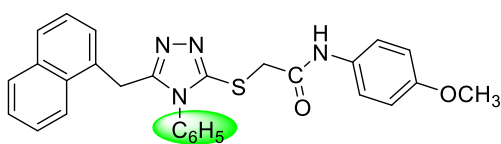
(J<sub>7</sub>)  
 $IC_{50} = 158,4 \mu M$



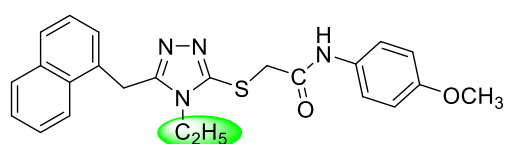
(G<sub>5</sub>)  
 $IC_{50} = 7,32 \mu M$



(J<sub>5</sub>)  
Không thể hiện hoạt tính



(G<sub>7</sub>)  
 $IC_{50} = 0,33 \mu M$

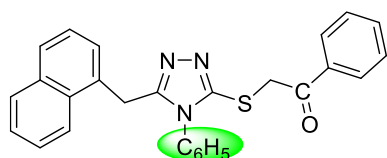


(J<sub>3</sub>)  
Không thể hiện hoạt tính

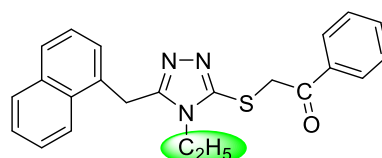
Tương tự, **G<sub>5</sub>** (4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CONH) có  $IC_{50} = 7,32 \pm 0,98 \mu M$ , còn **J<sub>5</sub>** (4-Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH), với cấu trúc tương tự, không thể hiện hoạt tính. **G<sub>7</sub>** (4-OCH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CONH) có  $IC_{50} = 0,33 \pm 0,07 \mu M$ , cho thấy hoạt tính ức chế mạnh hơn đáng kể so với **J<sub>3</sub>** (4-OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CONH, không thể hiện hoạt tính).

Cũng giống như dãy **G** và **J**, khi xét đến dãy hợp chất **H** và **K**, kết quả cho thấy **H<sub>1</sub>** (H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CO) có  $IC_{50} = 65,69 \pm 0,09 \mu M$ , mạnh hơn so với **K<sub>1</sub>** (H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO) có  $IC_{50} = 312,12 \pm 0,08 \mu M$ .

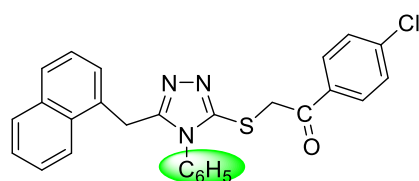
Cùng xu hướng như vậy, **H<sub>2</sub>** (4-Cl, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CO) có  $IC_{50} = 9,23 \pm 0,04 \mu M$ , cao hơn 19 lần so với **K<sub>2</sub>** (4-Cl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CO) có  $IC_{50} = 177,82 \pm 0,17 \mu M$ . Điều này cho thấy rằng sự thay đổi từ C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> sang C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> làm giảm đáng kể hoạt tính của hợp chất, nguyên nhân có thể do ảnh hưởng đến tương tác với enzyme.



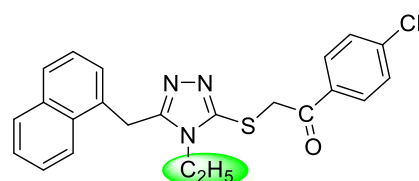
(H<sub>1</sub>)  
 $IC_{50} = 65,69 \mu M$



(K<sub>1</sub>)  
 $IC_{50} = 312,12 \mu M$



(H<sub>2</sub>)  
 $IC_{50} = 9,23 \mu M$



(K<sub>2</sub>)  
 $IC_{50} = 177,82 \mu M$

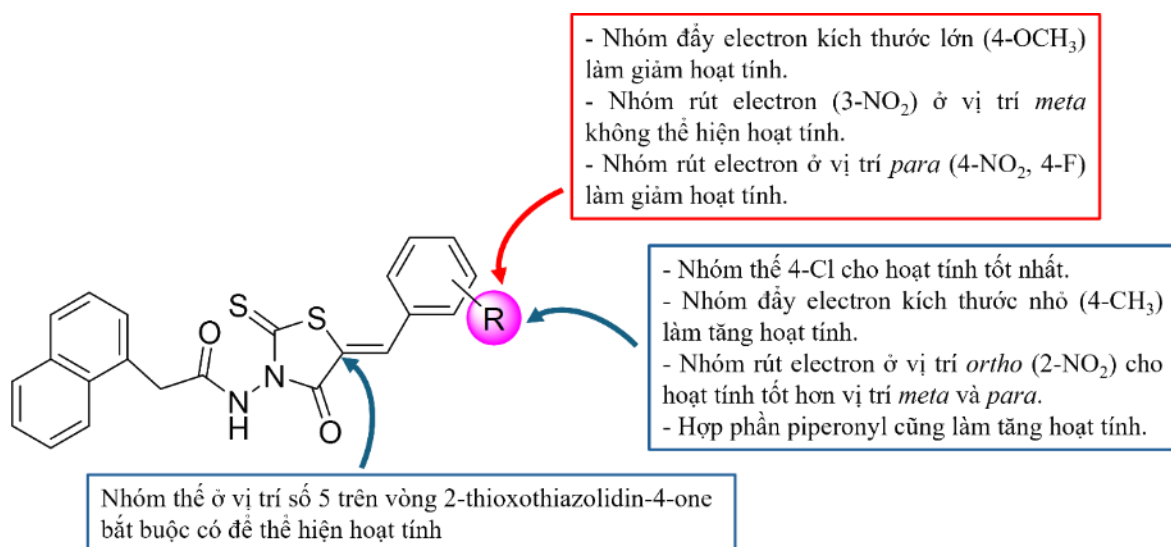
Kết quả docking phân tử cho thấy các hợp chất chứa nhóm  $C_6H_5$  có xu hướng tạo ra nhiều tương tác có lợi hơn so với nhóm  $C_2H_5$ . Cụ thể, **G<sub>8</sub>** (3-OH,  $C_6H_5$ , CONH) hình thành liên kết hydrogen với Asn352, đồng thời vòng phenyl của nó tham gia tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Phe314 và CH- $\pi$  với Trp169, giúp ổn định phức hợp enzyme-phối tử. Ngược lại, **J<sub>7</sub>** (3-OH,  $C_2H_5$ , CONH) không có các tương tác này. **G<sub>5</sub>** (4-Cl,  $C_6H_5$ , CONH) liên kết với Asn352 và có tương tác kỵ nước với Phe314, trong khi **J<sub>5</sub>** (4-Cl,  $C_2H_5$ , CONH) không thể hiện tương tác nào. **G<sub>7</sub>** ( $C_6H_5$ , CONH) cũng hình thành liên kết hydrogen với Asn352 và tham gia vào tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Phe314, trong khi **J<sub>3</sub>** (4-OCH<sub>3</sub>,  $C_2H_5$ , CONH) không có tương tác này.

Trong nhóm **H** và **K**, **H<sub>2</sub>** (4-Cl,  $C_6H_5$ , CO) hình thành liên kết hydrogen với Arg404 và có sự tham gia của nhóm thế phenyl vào các tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Trp169 và Phe314, giúp ổn định phức hợp enzyme-phối tử. **H<sub>1</sub>** (H,  $C_6H_5$ , CO) cũng liên kết với Arg404, nhưng không tham gia tương tác  $\pi$ - $\pi$ , đây có thể là nguyên nhân khiến hoạt tính của nó thấp hơn **H<sub>2</sub>**. Khi so sánh với nhóm ethyl, **K<sub>2</sub>** (4-Cl,  $C_2H_5$ , CO) liên kết với Arg404, nhưng không có các tương tác  $\pi$ - $\pi$ , dẫn đến giảm ổn định phức hợp enzyme-phối tử. **K<sub>1</sub>** (H,  $C_2H_5$ , CO) cũng liên kết với Arg404, tuy nhiên không có tương tác  $\pi$ - $\pi$  hoặc liên kết hydrogen với enzyme.

Nhìn chung, kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của nhóm phenyl trong việc tối ưu hóa tương tác với enzyme, giúp cải thiện hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase so với nhóm ethyl. Điều này mở ra hướng đi tiềm năng trong việc phát triển các chất ức chế enzyme mới với hiệu suất cao hơn, đồng thời cung cấp dữ liệu quan trọng cho quá trình thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc.

#### **3.4.3.2. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one**

Dựa vào các giá trị  $IC_{50}$  và năng lượng gắn kết, dãy hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one thể hiện hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase yếu hơn so với dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole. Sự khác biệt này có thể bắt nguồn từ khả năng tạo liên kết hydrogen, tương tác kỵ nước hoặc sự phù hợp trong khoang gắn kết của từng nhóm hợp chất dị vòng. Ngoài ra, tính chất của các nhóm thế trên khung cấu trúc cũng có thể ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính của mỗi hợp chất (hình 3.57).



**Hình 3.57. Liên quan cấu trúc – hoạt tính ở dãy chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one**

Các hợp chất chứa nhóm rút electron thể hiện sự khác biệt rõ rệt giữa hai hệ dị vòng. Trong dãy 1,2,4-triazole, hợp chất **G<sub>9</sub>** (-9,4 kcal/mol, 4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 4,56 ± 0,21 μM) có năng lượng gắn kết thấp, tạo liên kết hydrogen với Asn352, trong khi hợp chất **E<sub>6</sub>** (-8,7 kcal/mol, 4-NO<sub>2</sub>, IC<sub>50</sub> = 149,9 ± 2,4 μM) chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one có năng lượng liên kết kém thuận lợi hơn, chỉ tạo liên kết hydrogen với Asp420, dẫn đến độ ổn định thấp hơn trong khoang gắn kết.

Trong nhóm 4-Cl, hợp chất **G<sub>5</sub>** (-9,4 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 7,32 ± 0,98 μM) tạo liên kết hydrogen với Asn352, trong khi **E<sub>2</sub>** (-8,1 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 7,5 ± 0,5 μM) có năng lượng gắn kết cao hơn nhưng có lợi thế nhờ tương tác halogen với His478, giúp duy trì độ ổn định của phức hợp enzyme-phối tử. Tương tự, hợp chất **H<sub>2</sub>** (-9,6 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 9,23 ± 0,04 μM) cũng tạo liên kết hydrogen với Arg404, cho thấy vai trò quan trọng của nhóm Cl trong việc tối ưu hóa tương tác enzyme-phối tử.

Trong nhóm 4-Br, **G<sub>6</sub>** (-9,4 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 5,90 ± 0,14 μM) có liên kết hydrogen với Asn352, giúp gia tăng độ ổn định của phức hợp enzyme-phối tử.

Tuy nhiên, **E<sub>3</sub>** (-8,4 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 100,8 ± 2,5 μM), có năng lượng liên kết cao hơn có thể khiến khả năng ức chế enzyme giảm đáng kể so với **G<sub>6</sub>**. Một xu hướng tương tự được ghi nhận ở hợp chất **H<sub>3</sub>** (-9,7 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 9,61 ± 0,06 μM) khi duy trì được liên kết hydrogen với Arg404 nhưng thiếu tương tác π-π, ảnh hưởng đến độ bền phức hợp enzyme-phối tử.

Đối với nhóm đẩy electron, hợp chất **G<sub>2</sub>** (-9,9 kcal/mol, IC<sub>50</sub> = 0,11 ± 0,04 μM, 2-CH<sub>3</sub>) thể hiện hoạt tính mạnh nhờ tương tác hydrogen bền vững với Arg404. Ngoài ra, **G<sub>2</sub>** còn hình thành các tương tác kỵ nước với Phe314 và Val351, giúp tăng cường độ ổn định của phức hợp enzyme-phối tử.

Hợp chất **G7** (-8,9 kcal/mol,  $IC_{50} = 0,33 \pm 0,07 \mu M$ , 4-OCH<sub>3</sub>) có hoạt tính khá mạnh, mặc dù có năng lượng gắn kết cao hơn so với **G2**. Điều này cho thấy rằng nhóm -OCH<sub>3</sub> có thể ảnh hưởng đến sự sắp xếp không gian trong khoang gắn kết, nhưng trong một số trường hợp vẫn đảm bảo được mức độ tương tác nhất định giúp duy trì hoạt tính.

Với nhóm thế đẩy electron, kết quả khảo sát cho thấy: Trong hệ vòng 2-thioxothiazolidin-4-one, **E8** (-8,4 kcal/mol, 4-OCH<sub>3</sub>) không thể hiện hoạt tính, tương tự như **J3** (-8,2 kcal/mol, 4-OCH<sub>3</sub>) trong hệ vòng triazole. Điều này gợi ý rằng nhóm -OCH<sub>3</sub> trong cả hai hệ dị vòng có thể gây cản trở lập thể hoặc làm suy yếu khả năng tương tác bền vững với enzyme, dẫn đến giảm hoạt tính.

Tuy nhiên, nhóm thế 4-CH<sub>3</sub> lại tạo nên những dẫn xuất có hoạt tính tốt: hợp chất **E7** (-8,8 kcal/mol,  $IC_{50} = 19,9 \pm 0,5 \mu M$ , 4-CH<sub>3</sub>) vẫn duy trì hoạt tính tốt nhờ khả năng hình thành liên kết hydrogen với Asp73. Trong hệ vòng 1,2,4-triazole, hợp chất **G3** (-9,7 kcal/mol,  $IC_{50} = 8,68 \pm 0,25 \mu M$ , 4-CH<sub>3</sub>) cũng có năng lượng gắn kết thuận lợi và liên kết hydrogen với Asn352, góp phần vào độ ổn định của phức hợp enzyme-phối tử. Sự khác biệt này cho thấy rằng nhóm -CH<sub>3</sub> có thể đóng vai trò quan trọng trong việc ổn định cấu trúc phối tử-enzyme, với mức ảnh hưởng phụ thuộc vào vị trí và loại dị vòng mang nhóm thế.

Nhìn chung, 1,2,4-triazole có lợi thế về khả năng tạo liên kết hydrogen với Asn352, Arg404 và tương tác  $\pi-\pi$  với Phe314, trong khi 2-thioxothiazolidin-4-one chủ yếu tương tác với Asp73 và tạo liên kết halogen với His478. Điều này giải thích tại sao dù có nhóm thế tương tự trên hợp phần aryl nhưng hoạt tính giữa hai hệ dị vòng vẫn có sự khác biệt lớn. Các hợp chất chứa nhóm rút electron như -NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br có xu hướng tăng cường tương tác với enzyme, nhưng mức độ ảnh hưởng khác nhau giữa hai hệ dị vòng. Các hợp chất chứa nhóm đẩy electron như -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> có thể cải thiện hoặc làm giảm hoạt tính tùy thuộc vào vị trí gắn kết và mức độ cản trở lập thể của chúng.

Vì vậy, để thiết kế hợp chất ức chế  $\alpha$ -glucosidase tối ưu, đối với dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole nên kết hợp nhóm CONH với C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> để tận dụng liên kết hydrogen và tương tác  $\pi-\pi$ , đồng thời bổ sung nhóm rút electron (-NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br) ở vị trí thích hợp trên vòng benzene. Đối với dãy chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one nên tập trung vào liên kết hydrogen với Asp73 và tương tác halogen với His478, trong đó các nhóm thế như -Cl hoặc -Br giúp tối ưu hóa hoạt tính. Việc lựa chọn cấu trúc dị vòng và nhóm thế phù hợp sẽ giúp nâng cao hiệu quả ức chế enzyme, mở ra tiềm năng phát triển thuốc chống đái tháo đường thế hệ mới trong tương lai.

## KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### 1. Kết luận

#### 1.1. Về mặt tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc

- Xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, tổng hợp được 42 hợp chất gồm:
  - Ethyl 2-(naphthalen-1-yl)acetate.
  - 2-(Naphthalen-1-yl)acetohydrazide (**B**).
  - 2-(Naphthalen-1-yl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (**D**).
  - 5-(Naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (**F**).
  - 4-Ethyl-5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol/thione (**I**)
  - 11 hợp chất dạng *N*-(5-arylidene/piperonylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E**<sub>1-11</sub>).
  - 09 hợp chất dạng *N*-aryl 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (**G**<sub>1-9</sub>).
  - 05 hợp chất dạng 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl/coumarin-3-yl ethanone (**H**<sub>1-5</sub>).
  - 07 hợp chất dạng *N*-aryl 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}acetamide (**J**<sub>1-7</sub>).
  - 05 hợp chất dạng 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl ethanone (**K**<sub>1-5</sub>).
- Trong số các hợp chất đã tổng hợp, có 39 hợp chất mới (tra theo Sci-Finder tháng 08/2025) là những hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole bao gồm: **D**, **I**, **E**<sub>1-11</sub>, **G**<sub>1-9</sub>, **H**<sub>1-5</sub>, **J**<sub>1-7</sub>, **K**<sub>1-5</sub>.
- Cấu trúc của tất cả hợp chất được xác nhận bởi các dữ liệu phổ FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS của chúng. Riêng các hợp chất **D**, **E**<sub>4</sub>, **E**<sub>8</sub>, **F**, **G**<sub>1</sub>, **G**<sub>3</sub>, **G**<sub>9</sub>, **I**, **J**<sub>4</sub>, **J**<sub>5</sub> và **H**<sub>4</sub> còn được nghiên cứu cấu trúc qua phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

#### 1.2. Về hoạt tính sinh học

- Đã khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất **D**, **E**<sub>1-11</sub>, **F**, **G**<sub>1-9</sub>, **H**<sub>1-5</sub>, **I**, **J**<sub>1-7</sub>, **K**<sub>1-5</sub>, sử dụng voglibose ( $IC_{50} = 355,8 \pm 3,5 \mu M$ ) làm chất đối chứng dương. Kết quả cho thấy, ngoại trừ các hợp chất **D**, **E**<sub>5</sub>, **E**<sub>8</sub>, **F**, **J**<sub>1-6</sub> không thể hiện hoạt tính, các hợp chất còn lại đều thể hiện hoạt tính trung bình đến tốt, tốt hơn voglibose.
- Nghiên cứu liên quan cấu trúc – hoạt tính của các dẫn xuất acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic cho thấy nhóm dị vòng 1,2,4-triazole có hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase tốt hơn so với dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one. Các nhóm thế rút electron (-NO<sub>2</sub>, -Cl, -Br) làm tăng hoạt tính, trong khi nhóm đẩy electron (-CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>) có ảnh hưởng phức tạp hơn tùy vào vị trí gắn kết.

- Dãy chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one có giá trị  $IC_{50}$  từ  $7,5 \pm 0,5$   $\mu$ M đến  $290,3 \pm 1,9$   $\mu$ M. Hợp chất **E<sub>2</sub>** (chứa nhóm thế 4-Cl trên hợp phần benzyldiene) thể hiện hoạt tính tốt nhất, hợp chất **D** không thể hiện hoạt tính chứng tỏ nhóm thế ở vị trí số 5 trên dị vòng thiazolidine ảnh hưởng rất lớn đến hoạt tính.

- Dãy chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole có giá trị  $IC_{50}$  từ  $0,11 \pm 0,04$   $\mu$ M đến  $345,67 \pm 0,09$   $\mu$ M. Trong số các hợp chất này, hợp chất chứa nhóm phenyl trên dị vòng 1,2,4-triazole cho hoạt tính tốt hơn, tốt nhất là hợp chất **G<sub>2</sub>** (chứa nhóm 2-CH<sub>3</sub> trên vòng benzene của hợp phần acetamide). Các hợp chất chứa nhóm CONH cho thấy hoạt tính tốt hơn so với nhóm CO. Việc thay thế nhóm phenyl (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) bằng ethyl (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) làm giảm hoạt tính một cách đáng kể.

- Phương pháp docking phân tử cũng chỉ ra sự ổn định của các hợp chất đã tổng hợp trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X) bằng các liên kết hydrogen với các amino acid quan trọng như Arg404, Asp73, Asp197, Asn352 và tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Trp169 và Phe314.

## 2. Kiến nghị

- Nghiên cứu thêm về các hoạt tính sinh học khác (kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa, gây độc các dòng tế bào ung thư,...) của các hợp chất đã tổng hợp.

- Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp (sử dụng chất xúc tác, phản ứng trong lò vi sóng,...) nhằm tăng hiệu suất và giảm thời gian phản ứng.

- Tiếp tục tổng hợp các hợp chất dị vòng mới từ hydrazide ban đầu như: 1,3,4-oxadiazole, 4-amino-1,2,4-triazole,... và khảo sát hoạt tính sinh học của chúng.

## DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

- [1]. **Trong Duc Le**, Tien Cong Nguyen, Thi My Nuong Bui, Thi Kim Dung Hoang, Quoc Trung Vu, Chien Thang Pham, Chau Phi Dinh, Jibril Abdullahi Alhaji, and Luc Van Meervelt. 2023. "Synthesis, Structure and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitor Activity Evaluation of Some Acetamide Derivatives Starting from 2-(Naphthalen-1-yl) Acetic Acid, Containing a 1,2,4-Triazole." *Journal of Molecular Structure* 1284:135321. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135321>. (SCIE, Q2, IF 3.8).
- [2]. **Trong Duc Le**, Tien Cong Nguyen, Thi Kim Dung Hoang, Minh Khoi Huynh, Quang Thang Phan, and Luc Van Meervelt. 2024. "Synthesis, Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis of 2-({5-[(Naphthalen-1-yl)Methyl]-4-Phenyl-4H-1,2,4-Triazol-3-yl}sulfanyl)-1-(4-Nitrophenyl)Ethanone." *Acta Crystallographica Section E* 80(2):218–22. doi: 10.1107/S2056989024000859. (ESCI, Q4).
- [3]. **Trong Duc Le**, Tien Cong Nguyen, Thi Minh Dinh Tran, Thi Kim Dung Hoang, Khanh Duong To, Minh Phuong Hien Nguyen, Thi My Ngan Tran, Chau Phi Dinh, Jibril Abdullahi Alhaji, and Luc Van Meervelt. 2024. "Studying the Structure and Evaluating  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition of Novel Acetamide Derivatives Incorporating 4-Ethyl-4H-1,2,4-Triazole Starting from 2-(Naphthalen-1-yl)Acetic Acid." *Asian Journal of Organic Chemistry* 13(6):e202400063. doi: <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400063>. (SCIE, Q2, IF 3.3).
- [4]. Tien Cong Nguyen, **Trong Duc Le**, Thi Kim Dung Hoang, Chien Thang Pham, Jibril Abdullahi Alhaji, Thi Chi Nguyen, Ngoc Anh Truong, Chau Phi Dinh, and Luc Van Meervelt. 2025. "Synthesis, Evaluation of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory and Antimicrobial Activities of Novel *N*-(5-Arylidene-4-Oxo-2-Thioxothiazolidin-3-yl)-2-(Naphthalen-1-yl)Acetamide Derivatives." *Journal of Molecular Structure* 1326:141068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.141068>. (SCIE, Q2, IF 4.0).
- [5]. Cong T. Nguyen, Dung T.K. Hoang, Vu A. Truong, Loan T.K. Nguyen, Phi C. Dinh, Dung H.A. Mai, **Duc T. Le**, and Nam N. Pham. 2025. "Synthesis and *In Vitro/In Silico*  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Study of Novel Ethanones Containing Naphthalene-Linked 1,2,4-Triazole." *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2025, 16, 8, 1676–1681. doi: 10.1021/acsmchemlett.5c00387. (SCIE, Q1, IF 4.0).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] V. Asati, D. K. Mahapatra, and S. K. Bharti, "Thiazolidine-2,4-diones as multi-targeted scaffold in medicinal chemistry: Potential anticancer agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 87, pp. 814–833, 2014, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.10.025.
- [2] Y. J. Pragathi, R. Sreenivasulu, D. Veronica, and R. R. Raju, "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 1,2,4-Thiadiazole-1,2,4-Triazole Derivatives Bearing Amide Functionality as Anticancer Agents," *Arab. J. Sci. Eng.*, vol. 46, pp. 225–232, 2021, doi: 10.1007/s13369-020-04626-z.
- [3] A. Mermer, İ. E. Orhan, G. Ye, N. A. Kumar, and R. Danac, "Editorial: Five-membered ring heterocyclic compounds as anticancer drug candidates," *Front. Chem.*, vol. Volume 13, 2025, doi: 10.3389/fchem.2025.1599140.
- [4] Mallappa *et al.*, "Recent advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds via multicomponent reaction and their emerging biological applications: a review," *J. Iran. Chem. Soc.*, vol. 22, no. 1, pp. 1–33, 2025, doi: 10.1007/s13738-024-03142-3.
- [5] M. Kumari, R. Narang, S. K. Nayak, S. K. Singh, V. Gupta, and B. Narasimhan, "Synthesis, molecular modeling, and quantitative structure–activity relationship studies of undec-10-enehydrazide derivatives as antimicrobial agents," *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, vol. 10, pp. 94–105, 2017, doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10s4.21344.
- [6] V. Mathew, J. Keshavayya, and V. P. Vaidya, "Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and pharmacological activities of some substituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 41, pp. 1048–1058, 2006, doi: 10.1016/j.ejmech.2006.03.018.
- [7] S. Maddila, R. Pagadala, and S. Jonnalagadda, "1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity," *Lett. Org. Chem.*, vol. 10, pp. 693–714, 2013, doi: 10.2174/157017861010131126115448.
- [8] D. V. Kaminsky and R. B. Lesyk, "Structure-anticancer activity relationships among 4-azolidinone-3-carboxylic acids derivatives," *Biopolym. Cell*, vol. 26, no. 2, pp. 136–145, 2010, doi: 10.7124/bc.000150.
- [9] N. Agrawal, "Synthetic and therapeutic potential of 4-thiazolidinone and its analogs," *Curr. Chem. Lett.*, vol. 10, pp. 119–138, 2021, doi: 10.5267/j.ccl.2020.11.002.
- [10] M. Shaharyar, M. A. Ali, and M. M. Abdullah, "Synthesis and antiproliferative activity of 1-[(sub)]-6-fluoro-3-[(sub)]-1, 3,4-oxadiazol-2-yl-7-piperazino-1, 4-dihydro-4-quinolinone derivatives," *Med. Chem. Res.*, vol. 16, pp. 292–299,

- 2007, doi: 10.1007/s00044-007-9031-x.
- [11] R. Dahmani, M. Manachou, S. Belaidi, S. Chtita, and S. Boughdiri, "Structural characterization and QSAR modeling of 1,2,4-triazole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors," *New J. Chem.*, vol. 45, no. 3, pp. 1253–1261, 2021, doi: 10.1039/D0NJ05298A.
  - [12] K. Nafeesa *et al.*, " $\alpha$ -Glucosidase inhibitory potential and hemolytic evaluation of newly synthesized 3,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole derivatives," *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 32, no. 6, pp. 2651–2658, Nov. 2019.
  - [13] A. Sharma *et al.*, "An insight on medicinal attributes of 1,2,3- and 1,2,4-triazole derivatives as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors," *Mol. Divers.*, Sep. 2023, doi: 10.1007/s11030-023-10728-1.
  - [14] K. Rouzi *et al.*, "4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol as potent antimicrobial agent: Synthesis, X-ray, antimicrobial activity and computational studies," *J. Mol. Struct.*, vol. 1320, p. 139613, 2025, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139613>.
  - [15] H. Amjad *et al.*, "In vitro and in silico assessment of bioactivity properties and pharmacokinetic studies of new 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles," *J. Mol. Struct.*, vol. 1275, p. 134720, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134720>.
  - [16] V. Kumar *et al.*, " $\alpha$ -Glucosidase,  $\alpha$ -Amylase Inhibition, Kinetics and Docking Studies of Novel (2-Chloro-6-(trifluoromethyl)benzyloxy)arylidene) Based Rhodanine and Rhodanine Acetic Acid Derivatives," *ChemistrySelect*, vol. 6, no. 36, pp. 9637–9644, Sep. 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/slct.202101954>.
  - [17] N. T. Cong, H. T. Nhan, L. Van Hung, T. D. Thang, and P. C. Kuo, "Synthesis and Antibacterial Activity of Analogs of 5-Arylidene-3-(4-methylcoumarin-7-yloxyacetyl amino)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one," *Molecules*, vol. 19, no. 9, pp. 13577–13586, 2014, doi: 10.3390/molecules190913577.
  - [18] Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, and M. J. Ahsan, "Synthesis, characterization and anticancer evaluation of 2-(naphthalen-1-ylmethyl/naphthalen-2-yloxymethyl)-1-[5-(substituted phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole," *Arab. J. Chem.*, vol. 7, pp. 418–424, 2014, doi: 10.1016/j.arabjc.2013.02.001.
  - [19] E. F. George, M. A. Hall, and G. J. De Klerk, "Plant growth regulators I: Introduction; Auxins, their analogues and inhibitors," *Plant Propag. by Tissue Cult. 3rd Ed.*, vol. 1, pp. 175–204, 2008, doi: 10.1007/978-1-4020-5005-3\_5.
  - [20] S. Gomathy, As. Antony, K. Elango, G. Singh, and B. Gowramma, "Synthesis

- and anti-Parkinson's screening of some novel 2-(naphthalen-1-yl)-N-[2-substituted (4-oxothiazolidin-3-yl)]acetamide derivatives," *Int. J. Heal. Allied Sci.*, vol. 1, no. 4, pp. 244–248, 2012, doi: 10.4103/2278-344x.107871.
- [21] J. P. Li, P. Z. Zheng, R. J. Liu, J. G. Zhu, and G. R. Qu, "A facile synthesis of thiosemicarbazides containing the 4-antipyrinyl group under microwave irradiation in solvent-free conditions," *J. Sulfur Chem.*, vol. 27, no. 2, pp. 169–174, 2006, doi: 10.1080/17415990600570852.
- [22] A. A. Sabir, F. -e-Bareen, M. Z.- Rehman, S. R. Ahmad, and M. Shafiq, "In vitro Response of Bougainvillea Explants and their Antioxidant Enzymatic Activities Treated with Naphthyl Acetic Acid-Based Synthetic Plant Growth Promoters," *Polish J. Environ. Stud.*, vol. 27, no. 4, pp. 1707–1716, 2018, doi: 10.15244/pjoes/70854.
- [23] B. Kaproń *et al.*, "Development of the 1,2,4-triazole-based anticonvulsant drug candidates acting on the voltage-gated sodium channels. Insights from in-vivo, in-vitro, and in-silico studies," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 129, pp. 42–57, 2019, doi: 10.1016/j.ejps.2018.12.018.
- [24] O. D. Cretu, S. F. Barbuceanu, G. Saramet, and C. Draghici, "Synthesis and characterization of some 1,2,4-triazole-3-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-X-phenylsulfonyl)benzoyl)-4-(4-iodophenyl)-3-thiosemicarbazides," *J. Serbian Chem. Soc.*, vol. 75, no. 11, pp. 1463–1471, 2010, doi: 10.2298/JSC091221122C.
- [25] M. S. Behalo, M. S. Amine, and I. M. Fouda, "Regioselective synthesis, antitumor and antioxidant activities of some 1,2,4-triazole derivatives based on 4-phenyl-5-(quinolin-8-yloxy)methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, vol. 192, no. 4, pp. 410–417, Apr. 2017, doi: 10.1080/10426507.2016.1247087.
- [26] A. Castineiras, I. Garcia-Santos, and M. Saa, "Design and synthesis of methyl 2-{[4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-4H-1,2,4-Triazol-3-yl]sulfanyl}acetate (phpy2NS) as a ligand for complexes of Group 12 elements: Structural assessment and hydrogenbonded supramolecular assembly analysis1," *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, vol. 75, no. 7, pp. 891–903, 2019, doi: 10.1107/S205322961900682X.
- [27] M. A. Bhat, M. A. Al-Omar, A. M. Naglah, M. M. Abdulla, and H. K. Fun, "Synthesis and antitumor activity of 4-cyclohexyl/aryl-5-(pyridin-4-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones," *Med. Chem. Res.*, vol. 24, no. 4, pp. 1558–1567, 2015, doi: 10.1007/s00044-014-1216-5.

- [28] M. Akkurt, S. Öztürk, S. Servi, A. Cansiz, M. Sekerci, and C. Kazak, "5-Benzyl-4-phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 9, pp. 1507–1509, 2004, doi: 10.1107/S1600536804019099.
- [29] T. Vu Quoc *et al.*, "Crystal structure of 4-amino-3-(thiophen-3-ylmeth-yl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione," *Acta Crystallogr. Sect. E*, vol. 73, no. 9, pp. 1389–1392, Sep. 2017, doi: 10.1107/S2056989017012191.
- [30] M. Koparır, A. Çetin, and A. Cansız, "5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism," *Molecules*, vol. 10, no. 2, pp. 475–480, 2005. doi: 10.3390/10020475.
- [31] T. V Kochikyan, M. A. Samvelyan, V. S. Arutyunyan, A. A. Avetisyan, R. A. Tamazyan, and A. G. Aivazyan, "Synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiols and their S-substituted derivatives," *Russ. J. Org. Chem.*, vol. 46, no. 4, pp. 551–555, 2010, doi: 10.1134/S1070428010040184.
- [32] A. T. A. Boraie, E. S. H. El Ashry, and A. Duerkop, "Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes," *Chem. Cent. J.*, vol. 10, no. 1, p. 22, 2016, doi: 10.1186/s13065-016-0165-0.
- [33] E. Palaska, G. Şahin, P. Kelicen, N. T. Durlu, and G. Altinok, "Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones," *Farm.*, vol. 57, pp. 101–107, 2002, doi: 10.1016/S0014-827X(01)01176-4.
- [34] U. Salgin-Gökşen *et al.*, "1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 15, pp. 5738–5751, 2007, doi: 10.1016/j.bmc.2007.06.006.
- [35] H. A. M. El-Sherief, B. G. M. Youssif, S. N. Abbas Bukhari, A. H. Abdelazeem, M. Abdel-Aziz, and H. M. Abdel-Rahman, "Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 156, pp. 774–789, 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.024.
- [36] W. N. Wu, Y. M. Jiang, Q. Fei, H. T. Du, and M. F. Yang, "Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing an amide moiety," *J. Heterocycl. Chem.*, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1002/jhet.3874.
- [37] S. Muzaffar *et al.*, "Evaluation of Ethylated Phenylcarbamoylazinane-1,2,4-Triazole Amides Derivatives as 15-Lipoxygenase Inhibitors Together with

- Cytotoxic, ADME and Molecular Modeling Studies,” *ChemistrySelect*, vol. 5, pp. 14210–14216, 2020, doi: 10.1002/slct.202003704.
- [38] S. Luo, W. Yang, Y. Huang, Z. Peng, and G. Wang, “Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of new triazole-phenylacetamide derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors,” *Bioorg. Chem.*, vol. 141, p. 106844, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106844>.
- [39] B. Moreno, I. Jourdain, M. Knorr, S. Boudriga, C. Strohmman, and T. Schrimpf, “Synthesis of (Z)-3-Allyl-5-(4-nitrobenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one and Determination of Its Crystal Structure,” *Molbank*, vol. 2024, no. 1. 2024. doi: 10.3390/M1783.
- [40] Y. Momose, K. Meguro, H. Ikeda, C. Hatanaka, S. Oi, and T. Sohda, “Studies on Antidiabetic Agents. X. Synthesis and Biological Activities of Pioglitazone and Related Compounds,” *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, vol. 39, no. 6, pp. 1440–1445, 1991, doi: 10.1248/cpb.39.1440.
- [41] G. Bruno *et al.*, “Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 10, no. 4, pp. 1077–1084, 2002, doi: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00366-2](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00366-2).
- [42] G. C. Wang, Y. P. Peng, Z. Z. Xie, J. Wang, and M. Chen, “Synthesis,  $\alpha$ -glucosidase inhibition and molecular docking studies of novel thiazolidine-2,4-dione or rhodanine derivatives,” *Medchemcomm*, vol. 8, no. 7, pp. 1477–1484, Jul. 2017, doi: 10.1039/c7md00173h.
- [43] M. Zaveri and N. Kawathekar, “Synthesis and Antimalarial Activity of Some New 3-Phenyl-2-Thioxothiazolidin-4-One Derivatives,” *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 266–275, 2017, doi: 10.22159/ijcpr.2017.v9i3.18897.
- [44] T. Swathi and M. Srinivas, “Green condensation reaction of aromatic aldehydes with rhodanine catalyzed by alum under microwave irradiation,” *Der Pharma Chem.*, vol. 7, no. 3, pp. 100–104, 2015.
- [45] X. Liang, H. Fu, P. Xiao, H. Fang, and X. Hou, “Design, synthesis and biological evaluation of imidazolidine-2,4-dione and 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives as lymphoid-specific tyrosine phosphatase inhibitors,” *Bioorg. Chem.*, vol. 103, 2020, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104124.
- [46] M. M. Bacha *et al.*, “Rhodanine-3-acetamide derivatives as aldose and aldehyde reductase inhibitors to treat diabetic complications: synthesis, biological evaluation, molecular docking and simulation studies,” *BMC Chem.*, vol. 15, 2021, doi: 10.1186/s13065-021-00756-z.
- [47] H. B’hatt and S. Sharma, “Synthesis and antimicrobial activity of pyrazole

- nucleus containing 2-thioxothiazolidin-4-one derivatives,” *Arab. J. Chem.*, 2013, doi: 10.1016/j.arabjc.2013.05.029.
- [48] A. S. Chavan, A. S. Kharat, M. R. Bhosle, and R. A. Mane, “Baker’s yeast catalyzed one-pot synthesis of bioactive 2-[benzylidene(or pyrazol-4-ylmethylene)hydrazono]-1,3-thiazolidin-4-one-5-yl-acetic acids,” *Heterocycl. Commun.*, vol. 24, no. 2, pp. 103–107, 2018, doi: 10.1515/hc-2017-0130.
- [49] S. Kamila and E. R. Biehl, “Microwave-assisted synthesis of novel bis(2-thioxothiazolidin-4-one) derivatives as potential GSK-3 inhibitors,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 53, no. 31, pp. 3998–4003, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.088>.
- [50] K. Mendoza, S. Kamila, and E. R. Biehl, “Synthesis of novel 5-aryl/heterylidenyl 3-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-2-thioxothiazolin-4-ones,” *Heterocycles*, vol. 88, no. 1, pp. 741–753, Aug. 2014, doi: 10.3987/COM-13-S(S)36.
- [51] D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko, A. Gzella, and R. Lesyk, “Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 11, pp. 5012–5021, 2010, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.008>.
- [52] G. N. Masoud, A. M. Youssef, M. M. Abdel Khalek, A. E. Abdel Wahab, I. M. Labouta, and A. A. B. Hazzaa, “Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents,” *Med. Chem. Res.*, vol. 22, no. 2, pp. 707–725, 2013, doi: 10.1007/s00044-012-0057-3.
- [53] L. Mosula, B. Zimenkovsky, D. Havrylyuk, A. V. Missir, I. C. Chiriță, and R. Lesyk, “Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties,” *Farmacia*, vol. 57, no. 3, pp. 321–330, 2009.
- [54] Z. Li *et al.*, “SAR studies on 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of Mtb shikimate dehydrogenase for the development of novel antitubercular agents,” *RSC Adv.*, vol. 5, pp. 97089–97101, 2015, doi: 10.1039/c5ra19334f.
- [55] A. A. Ali, R. M. Al-Hassani, D. H. Hussain, A. M. Rheima, and H. S. Meteab, “Synthesis, spectroscopic, characterization, pharmacological evaluation, and cytotoxicity assays of novel nano and micro scale of copper (II) complexes against human breast cancer cells,” *Drug Invent. Today*, vol. 14, no. 1, pp. 31–39, 2020.
- [56] P. J. Kothari, V. Kishore, V. I. Stenberg, and S. S. Parmar, “Synthesis of 5-(1-

- Naphthylmethyl)-4-aryl-s-triazole-3-thiol/yl-thioglycolic,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 15, pp. 1101–1104, 1978.
- [57] M. F. Fasihi Mohd Aluwi *et al.*, “Synthesis and effects of oxadiazole derivatives on tyrosinase activity and human SK-MEL-28 malignant melanoma cells,” *RSC Adv.*, vol. 6, pp. 72177–72184, 2016, doi: 10.1039/c6ra12754a.
- [58] J. E. Machado-Alba, L. F. Calvo-Torres, A. Gaviria-Mendoza, and J. D. Castrillón-Spitia, “Prescribing patterns of antiparkinson drugs in a group of Colombian patients, 2015,” *Biomedica*, vol. 38, pp. 417–426, 2018, doi: 10.7705/biomedica.v38i4.3781.
- [59] S. Gomathy *et al.*, “Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel N-(3-Chloro-2-Oxo-4-Substituted Azetidin-1-yl)-2-(Naphthalen-1-yl)Acetamide Derivatives as Antiparkinson’s Agent,” *J. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 11, pp. 5120–5122, 2012.
- [60] Y. Kim, J. B. Keogh, and P. M. Clifton, “Polyphenols and Glycemic Control,” *Nutrients*, vol. 8, no. 1, Jan. 2016, doi: 10.3390/nu8010017.
- [61] N. Agrawal, M. Sharma, S. Singh, and A. Goyal, “Recent Advances of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors: A Comprehensive Review,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 22, no. 25, pp. 2069–2086, 2022, doi: 10.2174/1568026622666220831092855.
- [62] L. Firoozpour *et al.*, “Synthesis,  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity and docking studies of Novel Ethyl 1,2,3-triazol-4-ylmethylthio-5,6-diphenylpyridazine-4-carboxylate derivatives,” *BMC Chem.*, vol. 17, no. 1, p. 66, 2023, doi: 10.1186/s13065-023-00973-8.
- [63] N. H. Cho *et al.*, “IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 138, pp. 271–281, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [64] A. Chaudhury *et al.*, “Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 8, p. 6, 2017, doi: 10.3389/fendo.2017.00006.
- [65] R. A. Harrigan, M. S. Nathan, and P. Beattie, “Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology, toxicity, and treatment,” *Ann. Emerg. Med.*, vol. 38, no. 1, pp. 68–78, Jul. 2001, doi: 10.1067/mem.2001.114314.
- [66] H. Bischoff, “Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition,” *Eur. J. Clin. Invest.*, vol. 24 Suppl 3, pp. 3–10, Aug. 1994.
- [67] X. Xie *et al.*, “Benefits and risks of drug combination therapy for diabetes mellitus and its complications: a comprehensive review,” *Front. Endocrinol.*

- (*Lausanne*)., vol. 14, p. 1301093, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1301093.
- [68] M. K. Moon *et al.*, “Combination Therapy of Oral Hypoglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus,” *Diabetes Metab. J.*, vol. 41, no. 5, pp. 357–366, Oct. 2017, doi: 10.4093/dmj.2017.41.5.357.
- [69] J.-S. Wang *et al.*, “Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 102, no. 1, pp. 16–24, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.diabres.2013.08.001.
- [70] D. Şöhretoğlu, G. Renda, R. Arroo, J. Xiao, and S. Sari, “Advances in the natural  $\alpha$ -glucosidase inhibitors,” *eFood*, vol. 4, no. 5, p. e112, Oct. 2023, doi: <https://doi.org/10.1002/efd2.112>.
- [71] A. Singh *et al.*, “Recent developments in synthetic  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: A comprehensive review with structural and molecular insight,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1281, p. 135115, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135115>.
- [72] A. Mushtaq, U. Azam, S. Mehreen, and M. M. Naseer, “Synthetic  $\alpha$ -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents: Recent developments and future challenges,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 249, p. 115119, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115119.
- [73] S. M. Sireesha and B. D. Prasad, “Design, synthesis, and antidiabetic evaluation of N-2-aryl-1,2,3-triazoles (NATs) as potent  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: a computational and biochemical investigation,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1343, p. 142771, 2025, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142771>.
- [74] Ritu, P. Sharma, G. D. Gupta, and V. Asati, “Design, synthesis and antidiabetic study of triazole clubbed indole derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors,” *Bioorg. Chem.*, vol. 139, p. 106750, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.bioorg.2023.106750.
- [75] M. M. Matin *et al.*, “Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications,” *Front. Mol. Biosci.*, vol. 9, p. 864286, 2022, doi: 10.3389/fmolb.2022.864286.
- [76] E. S. H. El Ashry *et al.*, “New 4-(arylidene)amino-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives and their acyclo thioglycosides as  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: Design, synthesis, and molecular modelling studies,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1259, p. 132733, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132733>.

- [77] H. M. Abdullah Asif, S. Kamal, A.-U. Rehman, S. Rasool, and M. S. Hamid Akash, "Synthesis, Characterization, and Enzyme Inhibition Properties of 1,2,4-Triazole Bearing Azinane Analogues," *ACS omega*, vol. 7, no. 36, pp. 32360–32368, Sep. 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c03779.
- [78] E. Menteşe, N. Baltaş, and O. Bekircan, "Synthesis and kinetics studies of N'-(2-(3,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-4-yl)acetyl)-6/7/8-substituted-2-oxo-2H-chromen-3-carbohydrazide derivatives as potent antidiabetic agents," *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 352, no. 12, p. 1900227, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/ardp.201900227>.
- [79] R. S. Gani *et al.*, "Synthesis of novel indole, 1,2,4-triazole derivatives as potential glucosidase inhibitors," *J. King Saud Univ. – Sci.*, vol. 32, doi: 10.1016/j.jksus.2020.09.026.
- [80] A. D. Dahlén *et al.*, "Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales.," *Front. Pharmacol.*, vol. 12, p. 807548, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.807548.
- [81] G. Wang, Z. Peng, J. Wang, X. Li, and J. Li, "Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of novel triazine-triazole derivatives as potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors.," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 125, pp. 423–429, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.067.
- [82] S. Alneyadi, "Rhodanine as a Scaffold: A Short Review on Its Synthesis and Anti-Diabetic Activities," *Heterocycles*, vol. 96, p. 803, Jan. 2018, doi: 10.3987/REV-17-878.
- [83] L. B. T. Thuy, P. N. N. Cuong, K. N. Tuan, Y. N. T. Kim, C. N. Tien, and D. Le, "Synthesis and alpha-glucosidase inhibition of some novel quinazolin-4(3H)-one derivatives bearing a 2-thioxothiazolidine-4-one heterocycle," *VNUHCM J. Sci. Technol. Dev.*, vol. 25, no. 3 SE-Section: Natural Sciences, Dec. 2022, doi: <https://doi.org/10.32508/stdj.v25i3.3967>.
- [84] M. G. Srinivasa *et al.*, "Identification of benzothiazole-rhodanine derivatives as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: Design, synthesis, in silico, and in vitro analysis," *J. Mol. Recognit.*, vol. 35, no. 8, p. e2959, Aug. 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/jmr.2959>.
- [85] M. Tasleem *et al.*, "Synthesis of 3-hydroxy-2-naphthohydrazide-based hydrazones and their implications in diabetic management via in vitro and in silico approaches," *Arch. Pharm. (Weinheim)*, vol. 357, no. 2, p. 2300544, Feb. 2024, doi: <https://doi.org/10.1002/ardp.202300544>.
- [86] O. Alharbi *et al.*, "Novel Quinoline- and Naphthalene-Incorporated

- Hydrazoneylidene–Propenamide Analogues as Antidiabetic Agents: Design, Synthesis, and Computational Studies,” *Pharmaceuticals*, vol. 17, no. 12, 2024. doi: 10.3390/ph17121692.
- [87] T. A. Shah *et al.*, “Synthesis and Molecular Docking Study of Hydrazone Schiff Bases of  $\alpha$ -Naphthalene-Containing Alkyl Phenyl Ether Fragment as Potent  $\alpha$ -Amylase and  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors,” *ChemistrySelect*, vol. 9, no. 42, p. e202402297, Nov. 2024, doi: <https://doi.org/10.1002/slct.202402297>.
- [88] G. Monika, G. Punam, S. Sarbjot, and G. G. D., “An overview on Molecular Docking International Journal of Drug Development & Research,” *Int. J. Drug Dev. Res.*, vol. 2, no. 2, pp. 219–231, 2010, [Online]. Available: <https://www.ijddr.in/drug-development/an-overview-on-molecular-docking.pdf>
- [89] T. Narsinghani, M. C. Sharma, and S. Bhargav, “Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives,” *Med. Chem. Res.*, vol. 22, no. 9, pp. 4059–4068, 2013, doi: 10.1007/s00044-012-0413-3.
- [90] V. Zoete, A. Grosdidier, and O. Michielin, “Docking, virtual high throughput screening and in silico fragment-based drug design,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 13, no. 2, pp. 238–248, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00665.x.
- [91] K. M. Dnyandev, G. V. Babasaheb, K. V. Chandrashekhar, M. A. Chandrakant, and O. K. Vasant, “A Review on Molecular Docking,” *Int. Res. J. Pure Appl. Chem.*, vol. 22, no. 3, pp. 60–68, 2021, doi: 10.9734/irjpac/2021/v22i330396.
- [92] G. M. Sheldrick, “SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination,” *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.*, vol. 71, no. 1, pp. 3–8, 2015, doi: 10.1107/S2053273314026370.
- [93] G. M. Sheldrick, “Crystal structure refinement with SHELXL,” *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.*, vol. 71, no. Md, pp. 3–8, 2015, doi: 10.1107/S2053229614024218.
- [94] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, “OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program,” *J. Appl. Crystallogr.*, vol. 42, no. 2, pp. 339–341, 2009, doi: 10.1107/S0021889808042726.
- [95] C. Nguyen Tien, D. Tran Thi Cam, H. Bui Manh, and D. Nguyen Dang, “Synthesis and Antibacterial Activity of Some Derivatives of 2-Methylbenzimidazole Containing 1,3,4-Oxadiazole or 1,2,4-Triazole Heterocycle,” *J. Chem.*, vol. 2016, p. 1507049, 2016, doi: 10.1155/2016/1507049.

- [96] J. B. Nkurunziza, B. Kalluraya, and D. Gebretekle, "Synthesis, characterization and biological studies of novel series of triazolyl schiff bases bearing thiazole moiety and their S-derivatives," *J. Appl. Chem.*, vol. 9, no. 4, pp. 556–565, 2020.
- [97] L. Ting, X. Zhang, Y. Song, and J. Liu, "A microplate-based screening method for alpha-glucosidase inhibitors," *Chinese J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 10, pp. 1128–1134, 2005, [Online]. Available: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:87381888>
- [98] J. Saijyo, Y. Suzuki, Y. Okuno, H. Yamaki, T. Suzuki, and M. Miyazawa, "Alpha-glucosidase inhibitor from *Bergenia ligulata*," *J. Oleo Sci.*, vol. 57, no. 8, pp. 431–435, 2008, doi: 10.5650/jos.57.431.
- [99] S. K. Burley *et al.*, "RCSB Protein Data Bank: biological macromolecular structures enabling research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology and energy.," *Nucleic Acids Res.*, vol. 47, no. D1, pp. D464–D474, Jan. 2019, doi: 10.1093/nar/gky1004.
- [100] G. M. Morris *et al.*, "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility.," *J. Comput. Chem.*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, Dec. 2009, doi: 10.1002/jcc.21256.
- [101] J. Rathi, S. Faujdar, A. Dhiman, R. Yadav, and P. Kumar, "Molecular Docking Based Antidiabetic Screening of *Curcuma caesia* ROXB," *Eur. Chem. Bull.*, vol. 12, no. Special Issue 5, pp. 914–929, 2023, doi: 10.31838/ecb/2023.12.si5.0112.
- [102] J. Wu *et al.*, "In silico study reveals existing drugs as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors: Structure-based virtual screening validated by experimental investigation," *J. Mol. Struct.*, vol. 1218, p. 128532, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128532>.
- [103] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *J. Cheminform.*, vol. 4, no. 7, 2012, doi: 10.1016/j.aim.2014.05.019.
- [104] S. Forli, R. Huey, M. E. Pique, M. F. Sanner, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, "Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite," *Nat. Protoc.*, vol. 11, no. 5, pp. 905–919, 2016, doi: 10.1038/nprot.2016.051.
- [105] O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and

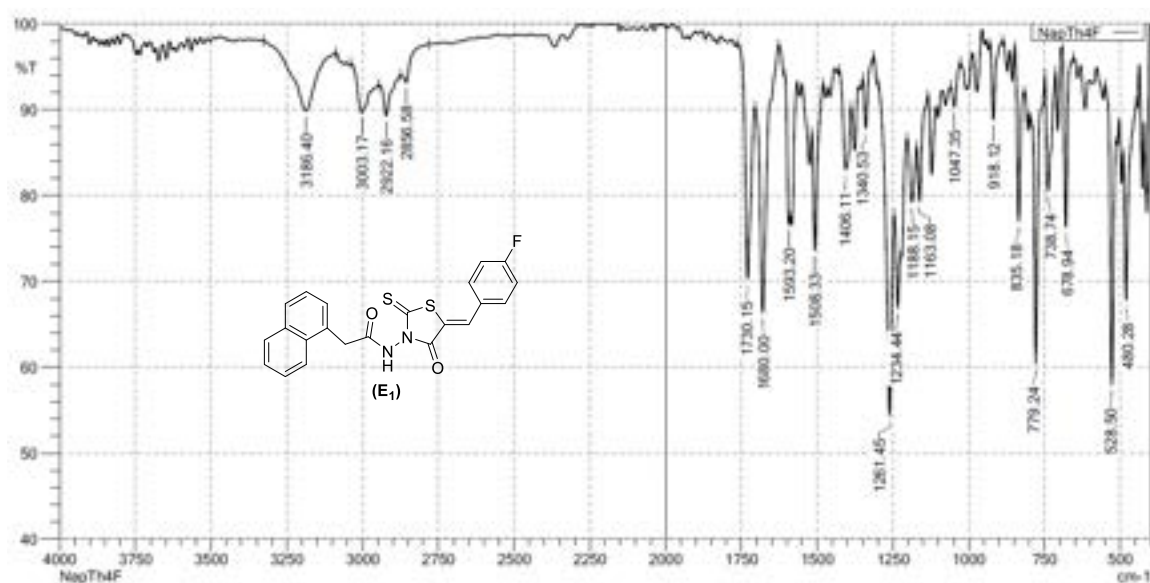
- multithreading,” *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.
- [106] L. Schrödinger, “The PyMOL molecular graphics system, version 1.8.” 2015.
- [107] V. Krishnakumar, R. Mathammal, and S. Muthunatesan, “FT-IR and Raman spectra vibrational assignments and density functional calculations of 1-naphthyl acetic acid,” *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 70, no. 1, pp. 210–216, 2008, doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2007.06.040>.
- [108] O. Roman and R. Lesyk, “Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives,” *Farmacia*, vol. 15, pp. 640–648, Jan. 2007.
- [109] Z. H. Chen, C. J. Zheng, L. P. Sun, and H. R. Piao, “Synthesis of new chalcone derivatives containing a rhodanine-3-acetic acid moiety with potential antibacterial activity,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 12, pp. 5739–5743, Dec. 2010, doi: [10.1016/j.ejmech.2010.09.031](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.09.031).
- [110] S. Belhachemi *et al.*, “Synthesis, Crystal Structure, Intermolecular Interactions, HOMO-LUMO, MEP, NLO Properties, and DFT/TD-DFT Investigation of (Z)-5-(4-Nitrobenzylidene)-3-N(3-Chlorophenyl)-2-Thioxothiazolidin-4-One,” *Polycycl. Aromat. Compd.*, pp. 1–33, doi: [10.1080/10406638.2024.2417717](https://doi.org/10.1080/10406638.2024.2417717).
- [111] T. Quoc, L. Ngoc, N. T. Cong, P. Thang, and L. Meervelt, “Crystal structure of N-(4-oxo-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-3-yl)-2-(thiophen-3-yl)acetamide,” *Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun.*, vol. 73, pp. 901–904, Jun. 2017.
- [112] R. Tokala, D. Bora, and N. Shankaraiah, “Contribution of Knoevenagel Condensation Products toward the Development of Anticancer Agents: An Updated Review,” *ChemMedChem*, vol. 17, no. 8, p. e202100736, Apr. 2022, doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100736>.
- [113] A. I. Khodair and J. P. Gesson, “A new approach for the N- and S-galactosylation of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones,” *Carbohydr. Res.*, vol. 346, no. 18, pp. 2831–2837, 2011, doi: [10.1016/j.carres.2011.09.035](https://doi.org/10.1016/j.carres.2011.09.035).
- [114] A. I. Khodair, “A convenient synthesis of 2-arylidene-5H-thiazolo[2,3-b]quinazoline-3,5[2H]-diones and their benzoquinazoline derivatives,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 39, no. 6, pp. 1153–1160, 2002, doi: [10.1002/jhet.5570390607](https://doi.org/10.1002/jhet.5570390607).
- [115] M. R. V and V. Manikala, “Synthesis, Molecular Docking and Anticancer Activity of Novel (E)-5-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one Analogues,” *Iran. J. Chem. Chem. Eng.*, vol. 40, no. 6,

- pp. 1793–1799, 2021, doi: 10.30492/ijcce.2020.40532.
- [116] M. Murata, B. Fujitani, and H. Mizuta, “Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of a new series of 5-[[2-( $\omega$ -carboxyalkoxy)aryl]methylene]-4-oxo-2-thioxothiazolidine derivatives,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 34, no. 12, pp. 1061–1070, 1999.
- [117] V. Opletalova, J. Dolezel, K. Kralova, M. Pesko, J. Kunes, and J. Jampilek, “Synthesis and characterization of (Z)-5-arylmethylidenerhodanines with photosynthesis-inhibiting properties,” *Molecules*, vol. 16, no. 6, pp. 5207–5227, 2011, doi: 10.3390/molecules16065207.
- [118] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, and S. C. Ward, “The Cambridge Structural Database,” *Acta Crystallogr. Sect. B*, vol. 72, no. 2, pp. 171–179, Apr. 2016, doi: 10.1107/S2052520616003954.
- [119] A. Turkey, A. H. Bayoumi, F. F. Sherbiny, K. El-Adl, and H. S. Abulkhair, “Unravelling the anticancer potency of 1,2,4-triazole-N-arylamine hybrids through inhibition of STAT3: synthesis and in silico mechanistic studies,” *Mol. Divers.*, vol. 25, no. 1, pp. 403–420, 2021, doi: 10.1007/s11030-020-10131-0.
- [120] K. Daoud, A. Al-Obaydi, and M. Mohammed, “Synthesis and Antibacterial Activity of some Hydrazides, Substituted Thiosemicarbazide, 1,3,4-Oxadiazoles, Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles (NJC),” *Iraqi Natl. J. Chem.*, vol. 31, pp. 531–542, Jan. 2008.
- [121] N. Trotsko *et al.*, “European Journal of Medicinal Chemistry Synthesis and antimycobacterial activity of thiazolidine-2, 4-dione based derivatives with halogenbenzohydrazones and pyridinecarbohydrazones substituents,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 189, 2020.
- [122] R. B. Zhang, Z. J. Li, J. K. Cheng, Y. Y. Qin, J. Zhang, and Y. G. Yao, “Anion-Induced Coordination Versatility of 1H-1,2,4-Triazole-3-thiol (HtrzSH) Affording a New Hybrid System of Cadmium(II) Polymers: Synthesis, Structure, and Luminescent Properties,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 8, no. 7, pp. 2562–2573, Jul. 2008, doi: 10.1021/cg800199x.
- [123] L. Yurttas, K. Küçükoglu, H. Nadaroglu, and Z. A. Kaplancikli, “Synthesis and evaluation of novel 2-[(1,2,4-triazol-3-yl)thio]acetamide derivatives as potential serum paraoxonase-1 (PON1) activators,” *Marmara Pharm. J.*, vol. 21, no. 4, pp. 967–977, 2017, doi: 10.12991/mpj.2017.19.
- [124] X. Y. Meng, H. X. Zhang, M. Mezei, and M. Cui, “Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery,” *Curr. Comput. Aided. Drug Des.*, vol. 7, no. 2, pp. 146–157, Jun. 2011, doi: 10.2174/157340911

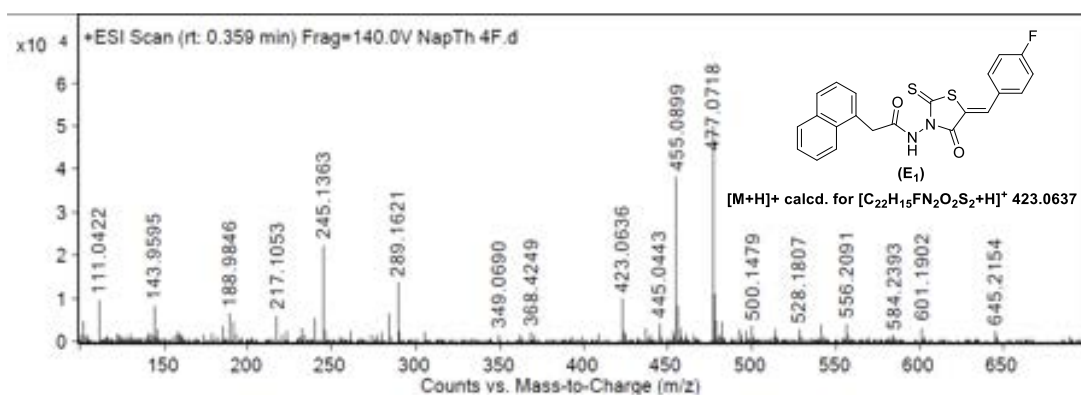
795677602.

- [125] S. Y. Huang and X. Zou, "Ensemble docking of multiple protein structures: Considering protein structural variations in molecular docking," *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, vol. 66, no. 2, pp. 399–421, Feb. 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/prot.21214>.
- [126] R. Wilcken, M. O. Zimmermann, A. Lange, A. C. Joerger, and F. M. Boeckler, "Principles and applications of halogen bonding in medicinal chemistry and chemical biology.," *J. Med. Chem.*, vol. 56, no. 4, pp. 1363–1388, Feb. 2013, doi: [10.1021/jm3012068](https://doi.org/10.1021/jm3012068).
- [127] L. Ren *et al.*, "Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase.," *Protein Cell*, vol. 2, no. 10, pp. 827–836, Oct. 2011, doi: [10.1007/s13238-011-1105-3](https://doi.org/10.1007/s13238-011-1105-3).
- [128] H. Zhao, S. Tang, X. Xu, and L. Du, "Hydrogen Bonding Interaction between Atmospheric Gaseous Amides and Methanol," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 1. 2017. doi: [10.3390/ijms18010004](https://doi.org/10.3390/ijms18010004).
- [129] J. Dong and A. Davis, "Molecular Recognition Mediated by Hydrogen Bonding in Aqueous Media," *Angew. Chemie Int. Ed.*, vol. 60, Oct. 2020, doi: [10.1002/anie.202012315](https://doi.org/10.1002/anie.202012315).
- [130] M. H. Abraham and R. J. Abraham, "A simple and facile NMR method for the determination of hydrogen bonding by amide N–H protons in protein models and other compounds," *New J. Chem.*, vol. 41, no. 14, pp. 6064–6066, 2017, doi: [10.1039/C7NJ01044C](https://doi.org/10.1039/C7NJ01044C).
- [131] F. Jabeen *et al.*, "Dual inhibition of the  $\alpha$ -glucosidase and butyrylcholinesterase studied by Molecular Field Topology Analysis," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 80, pp. 228–242, 2014, doi: [10.1016/j.ejmech.2014.04.018](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.018).

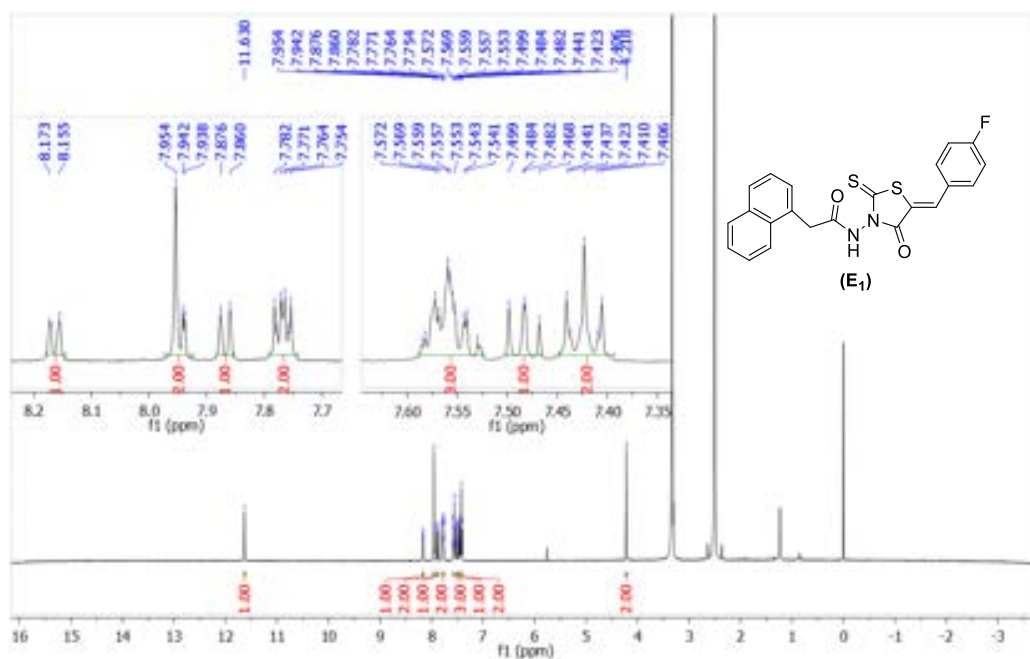
## PHỤ LỤC



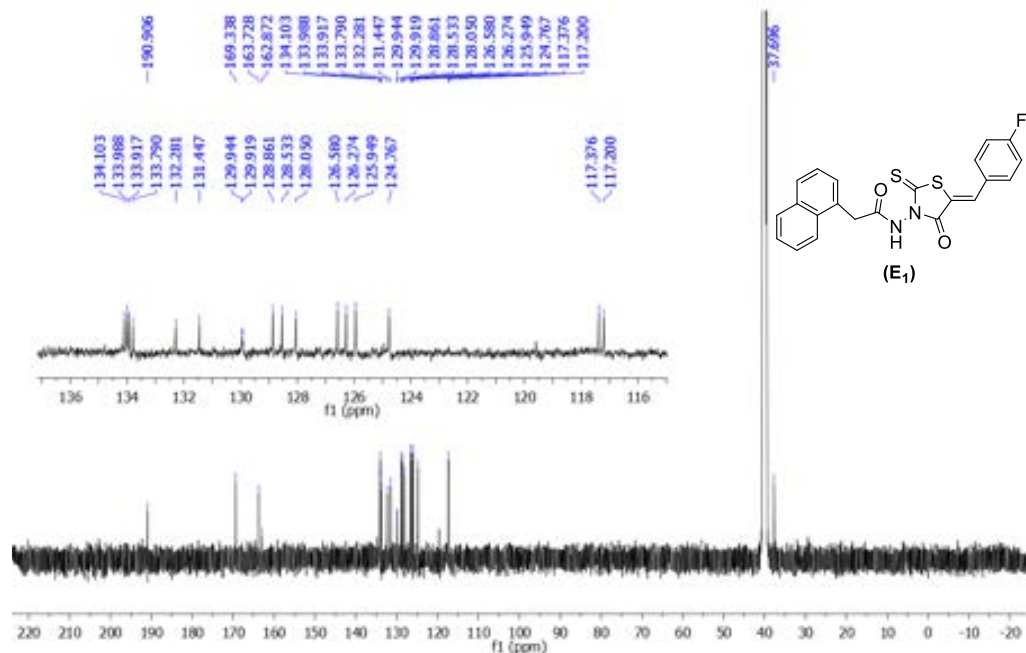
Phụ lục 1. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>1</sub>



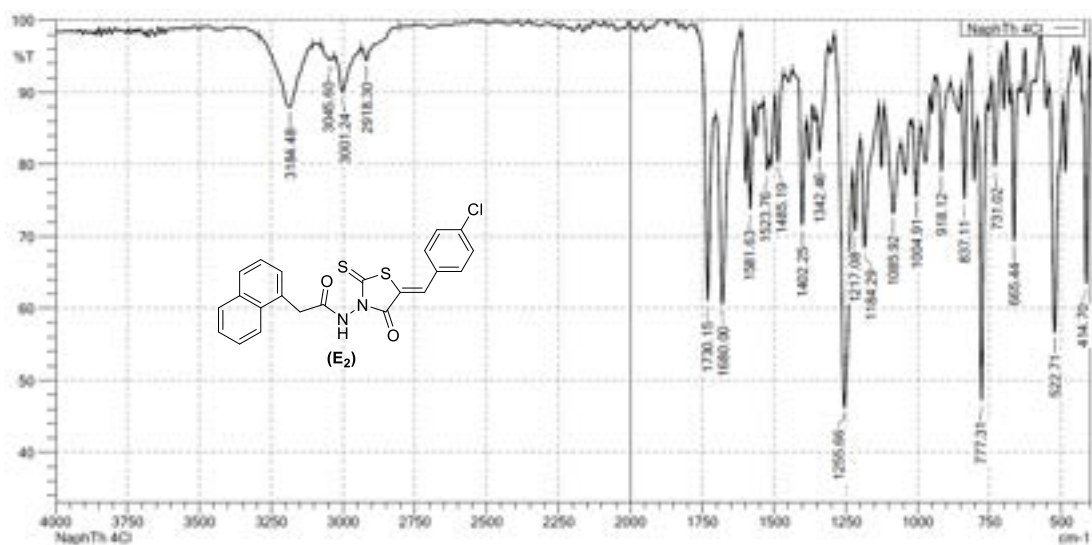
Phụ lục 2. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>1</sub>



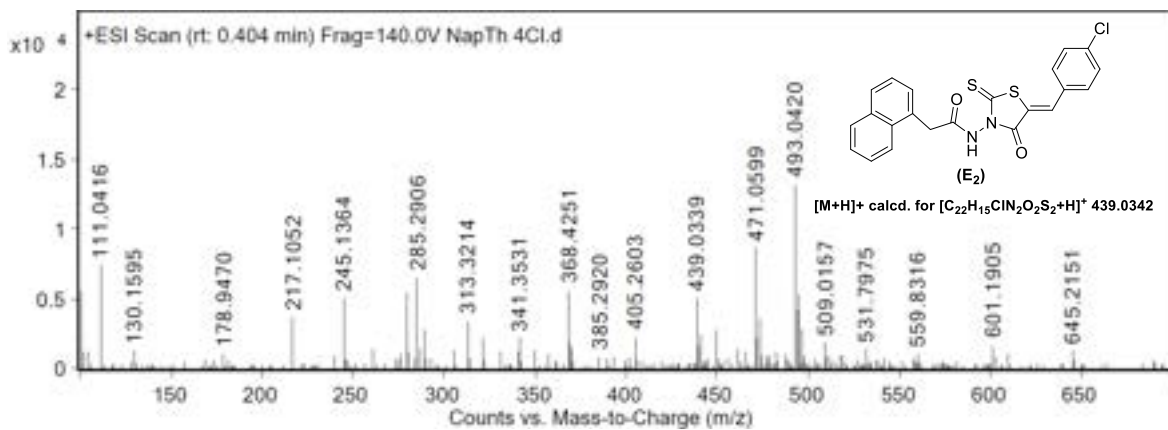
Phụ lục 3. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>1</sub>



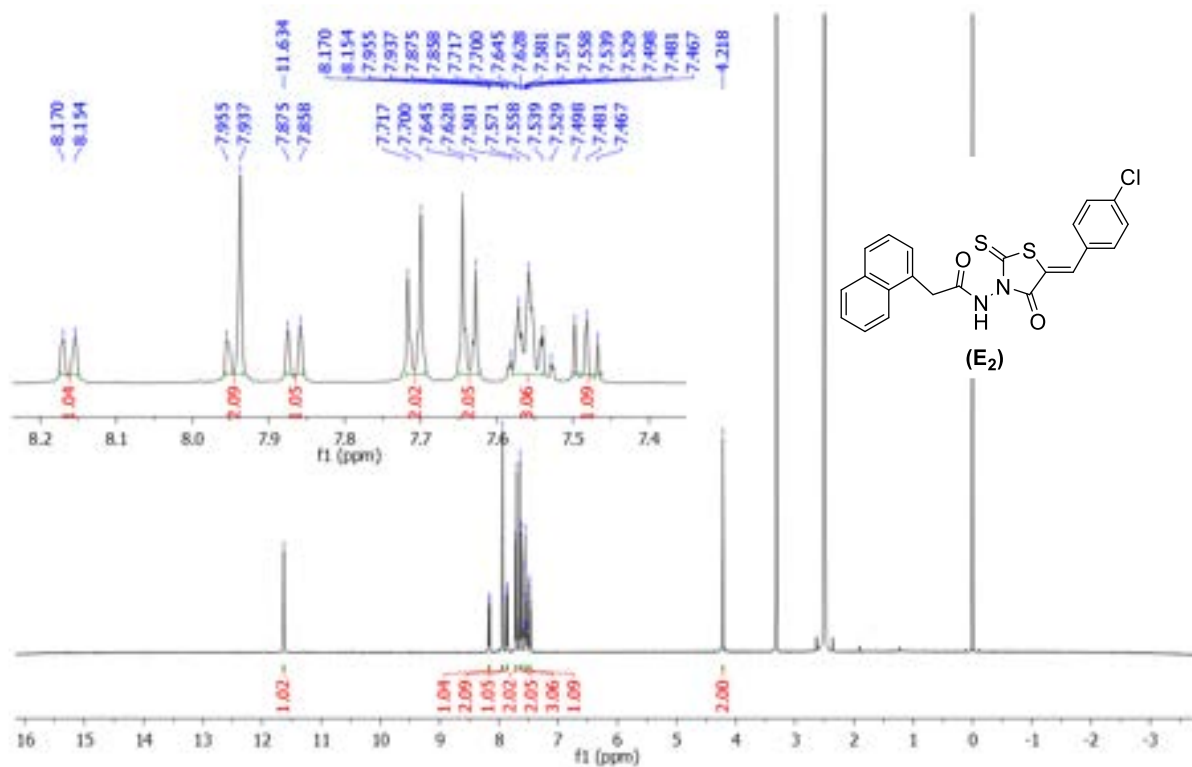
Phụ lục 4. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>1</sub>



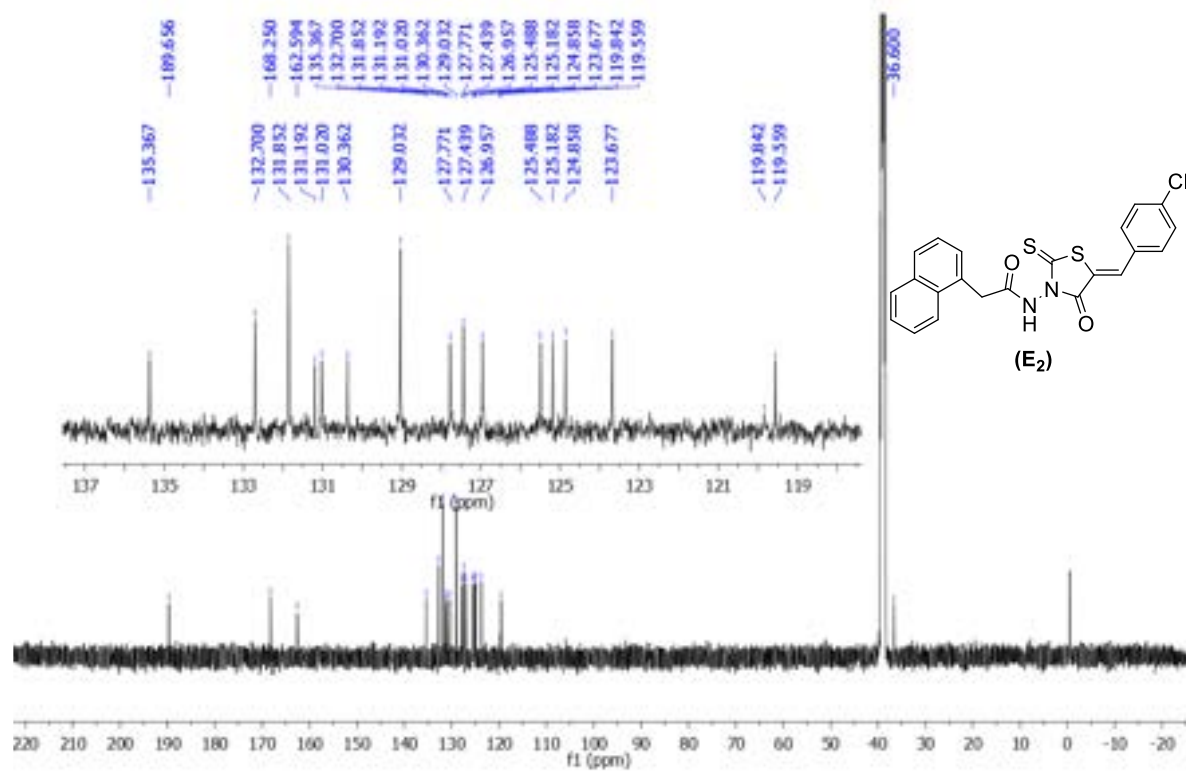
Phụ lục 5. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>2</sub>



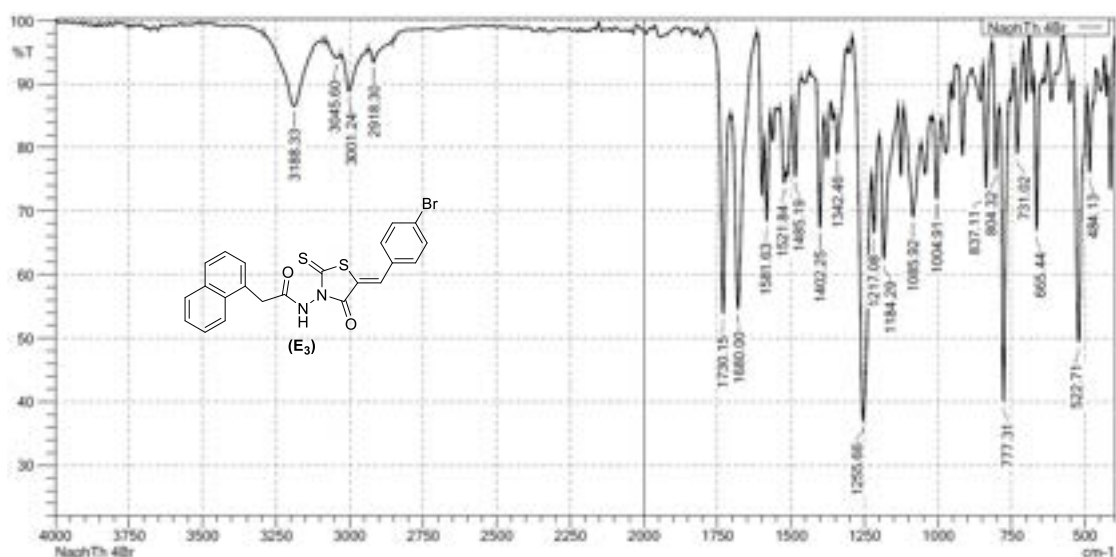
Phụ lục 6. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>2</sub>



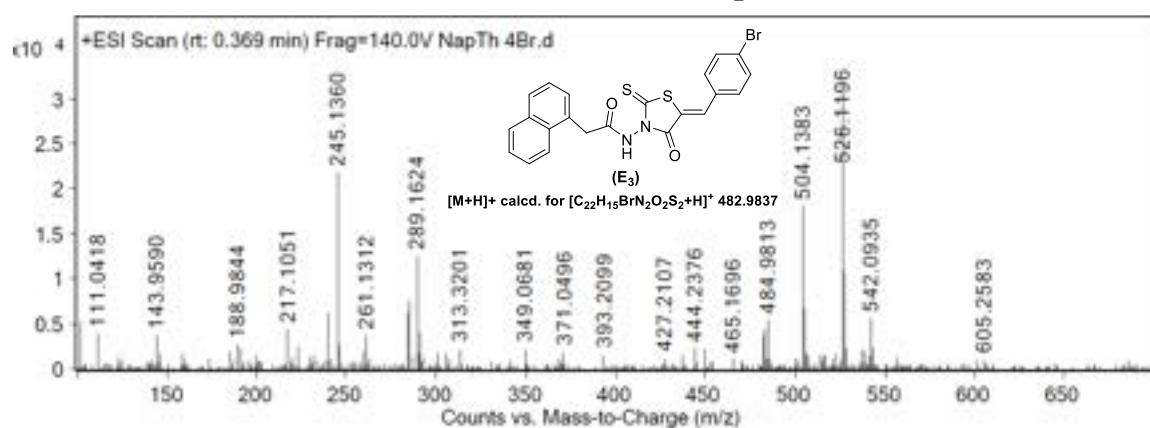
Phụ lục 7. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>2</sub>



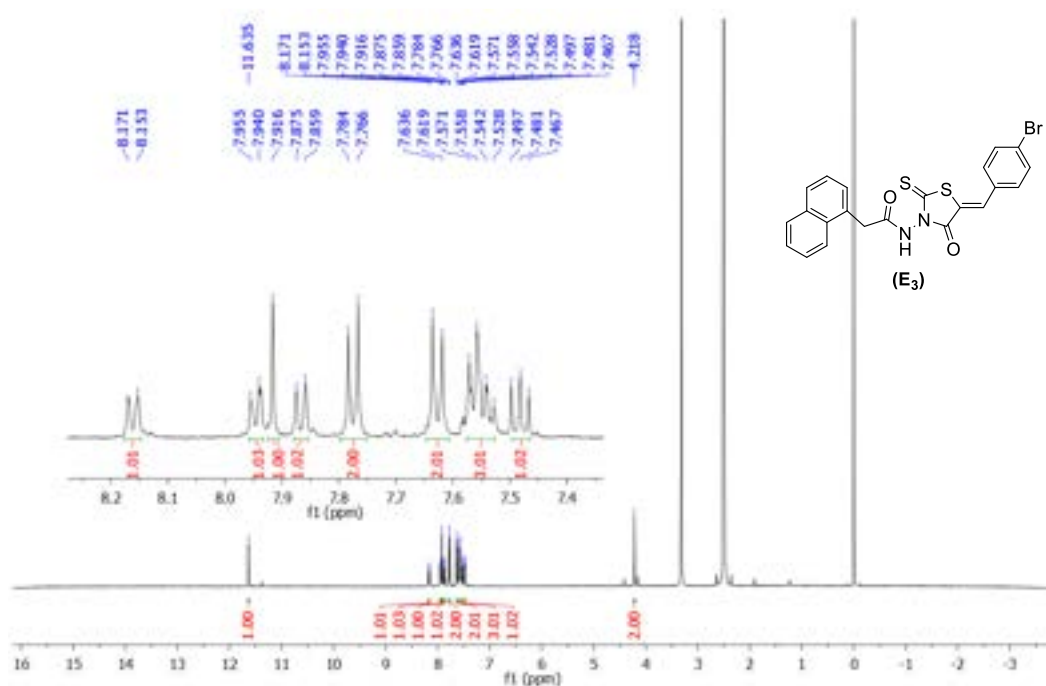
Phụ lục 8. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>2</sub>



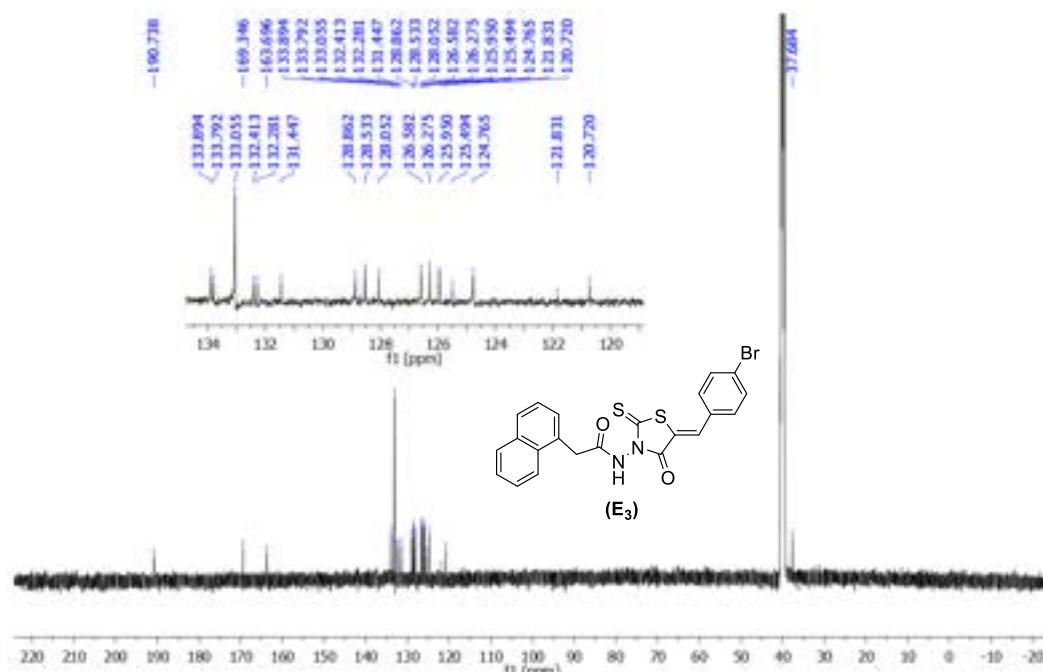
Phụ lục 9. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>3</sub>



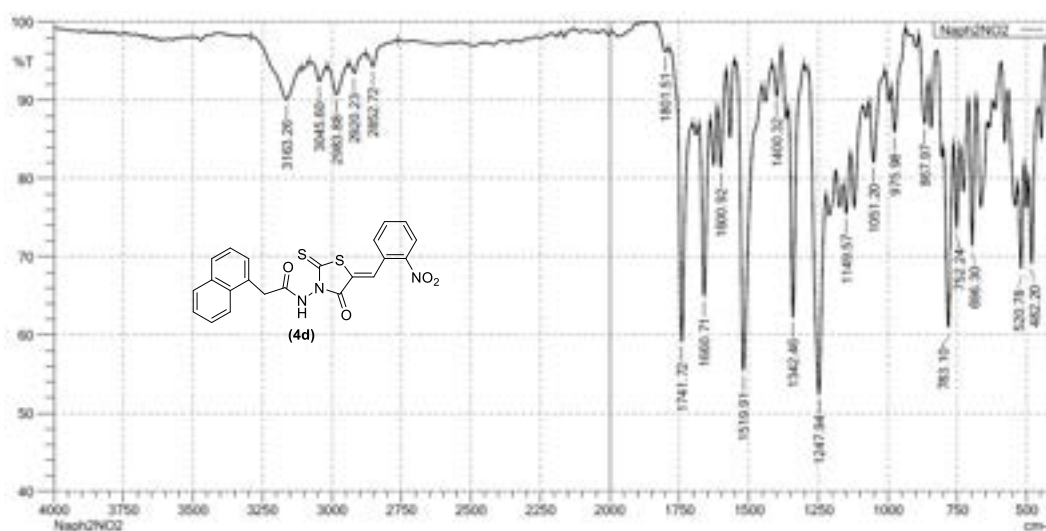
Phụ lục 10. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>3</sub>



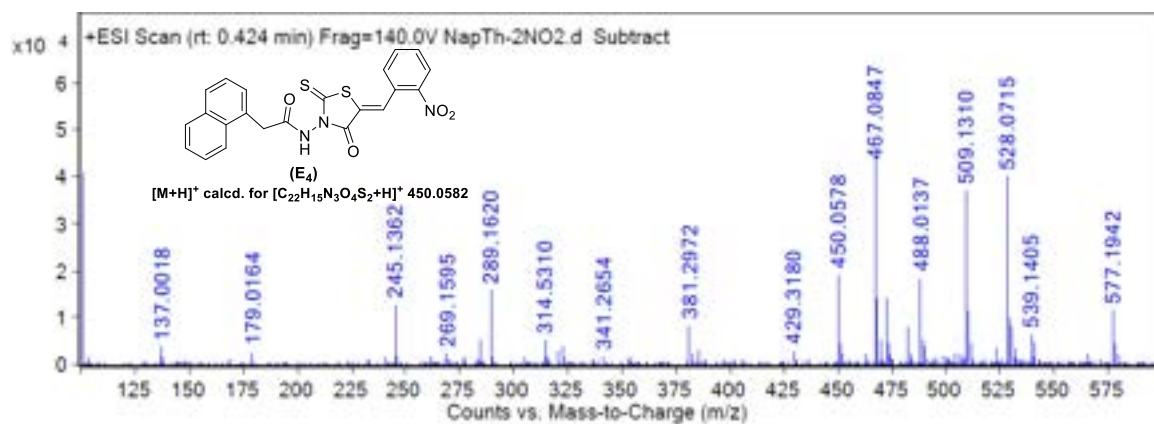
Phụ lục 11. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>3</sub>



Phụ lục 12. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>3</sub>

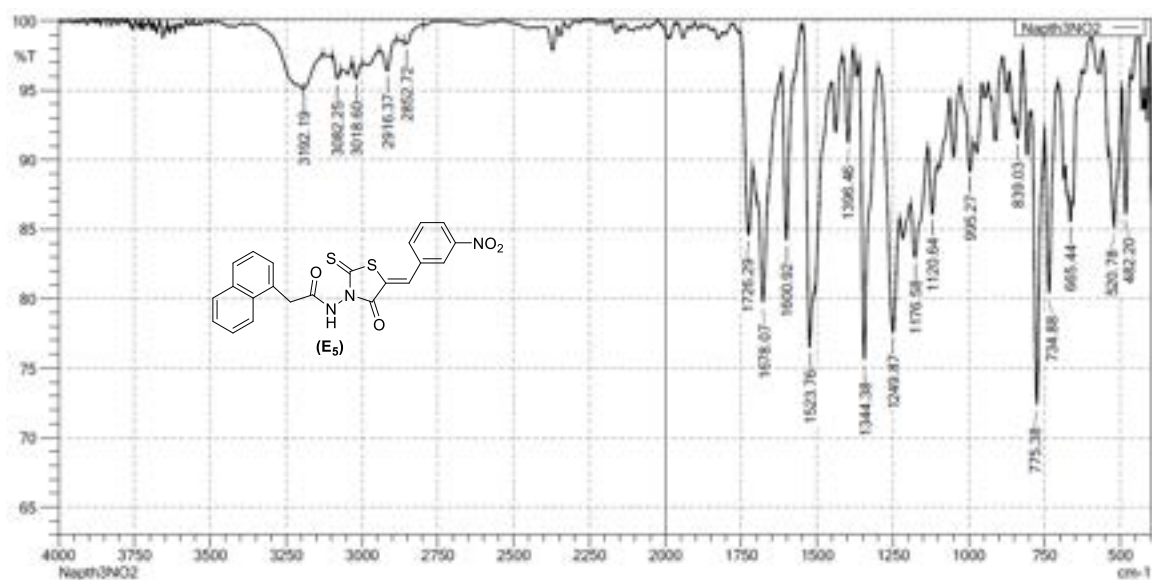


Phụ lục 13. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>4</sub>

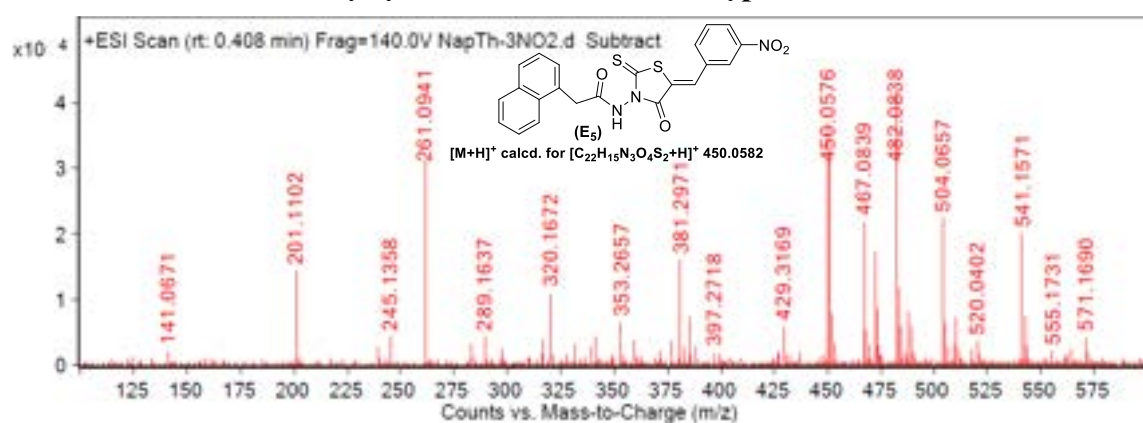


Phụ lục 14. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>4</sub>

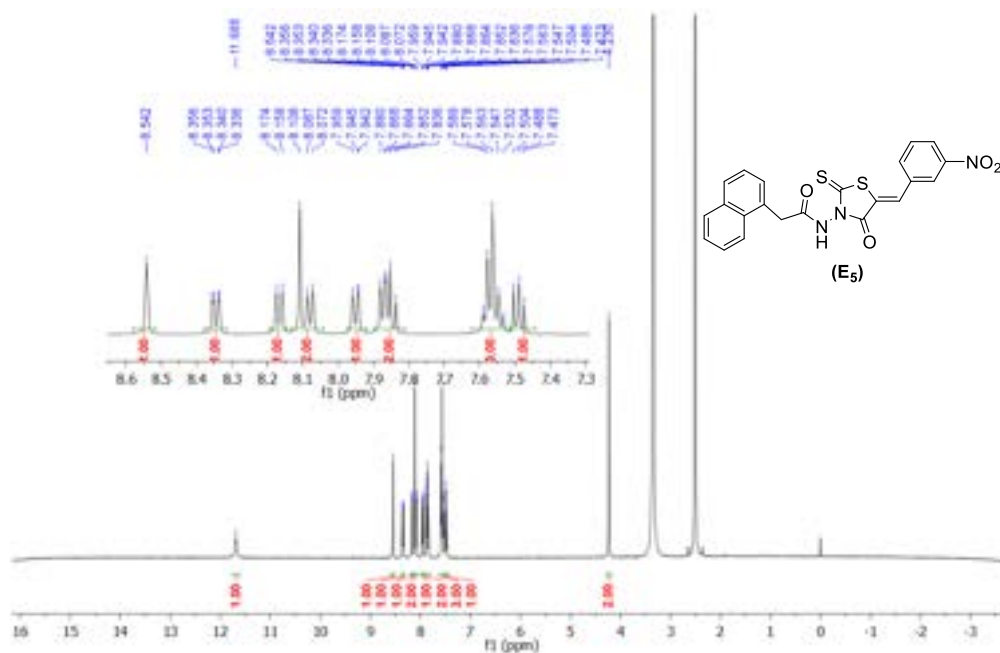




**Phụ lục 17. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>5</sub>**

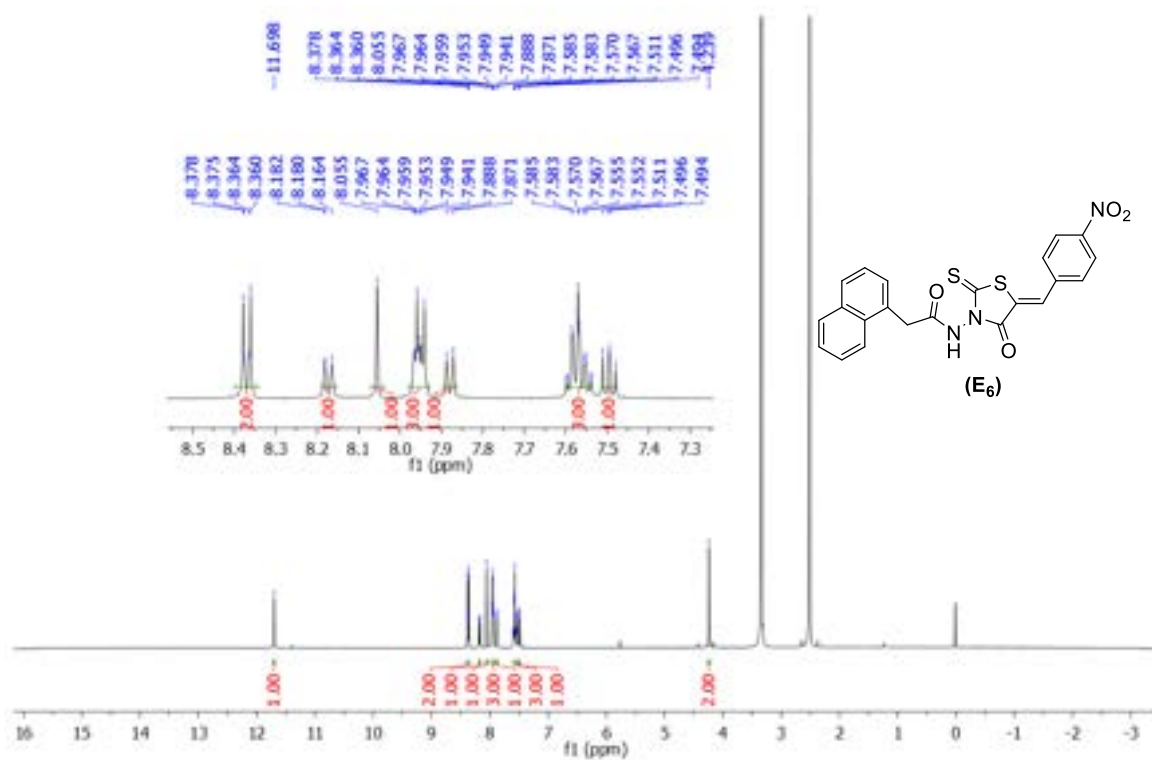


**Phụ lục 18. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>5</sub>**

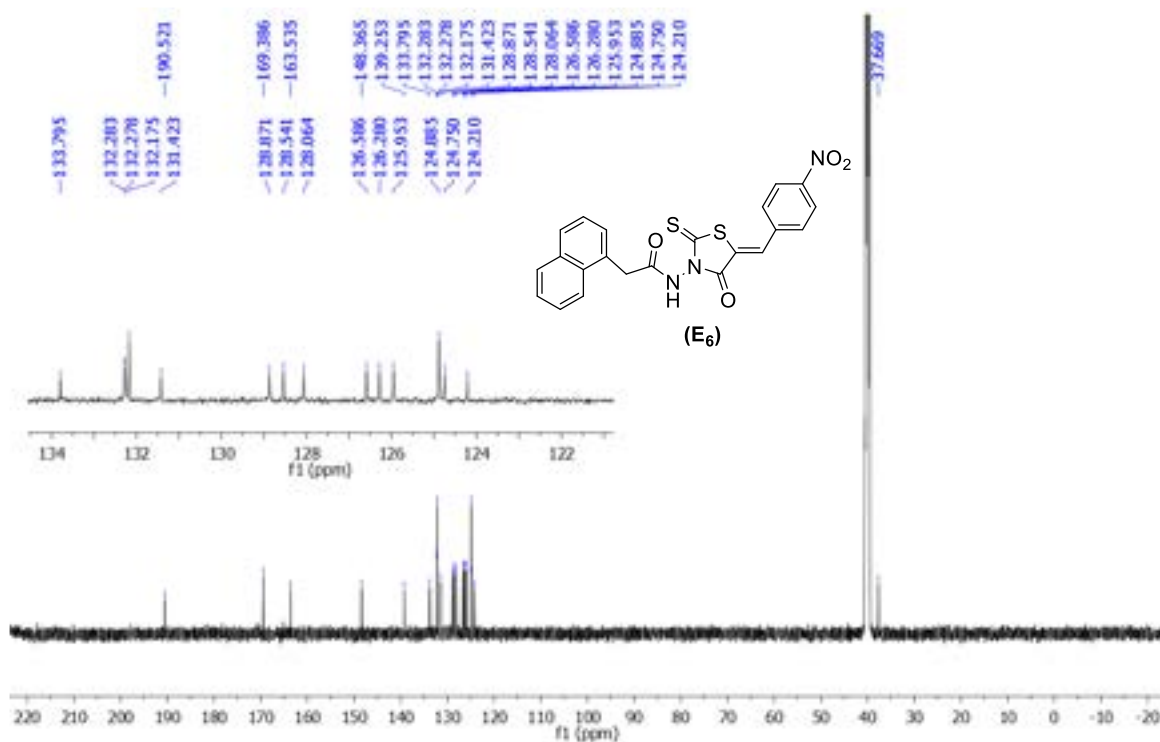


**Phụ lục 19. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>5</sub>**

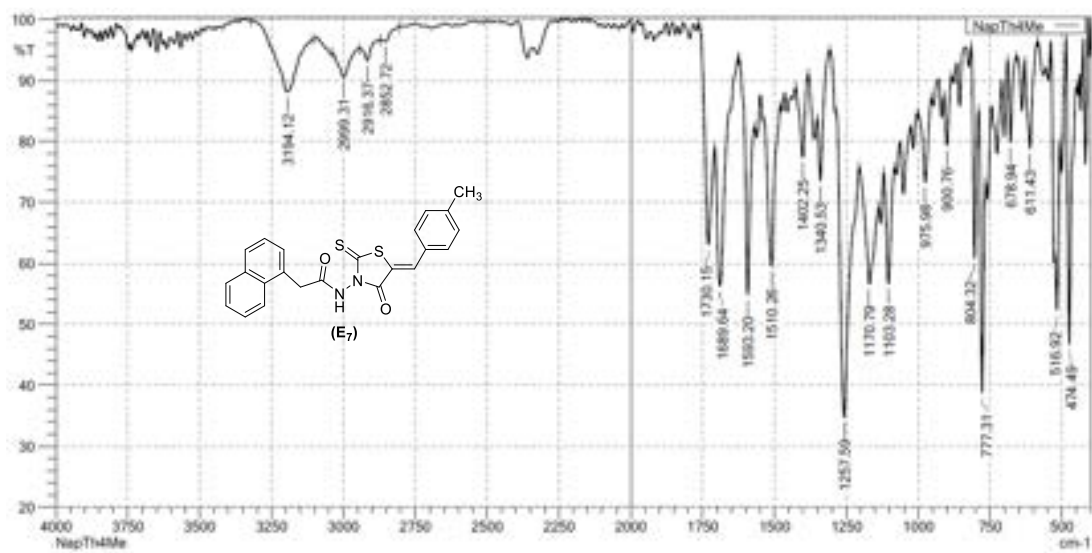




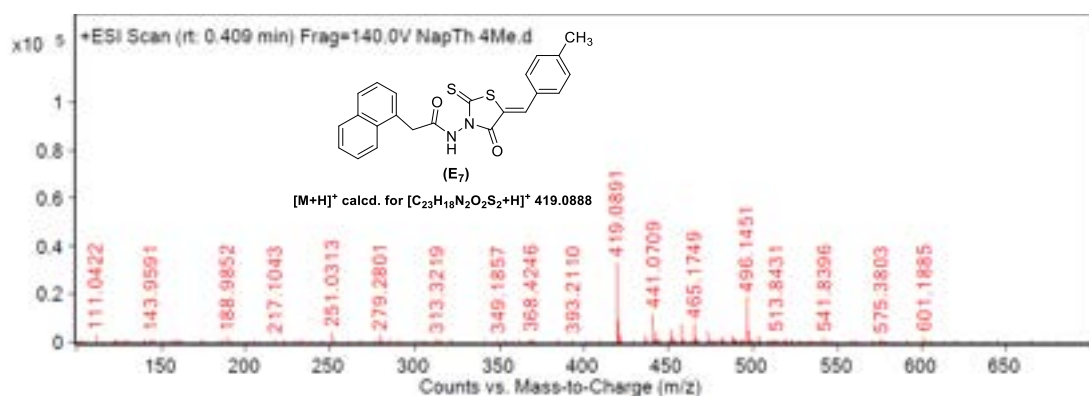
Phụ lục 23. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>6</sub>



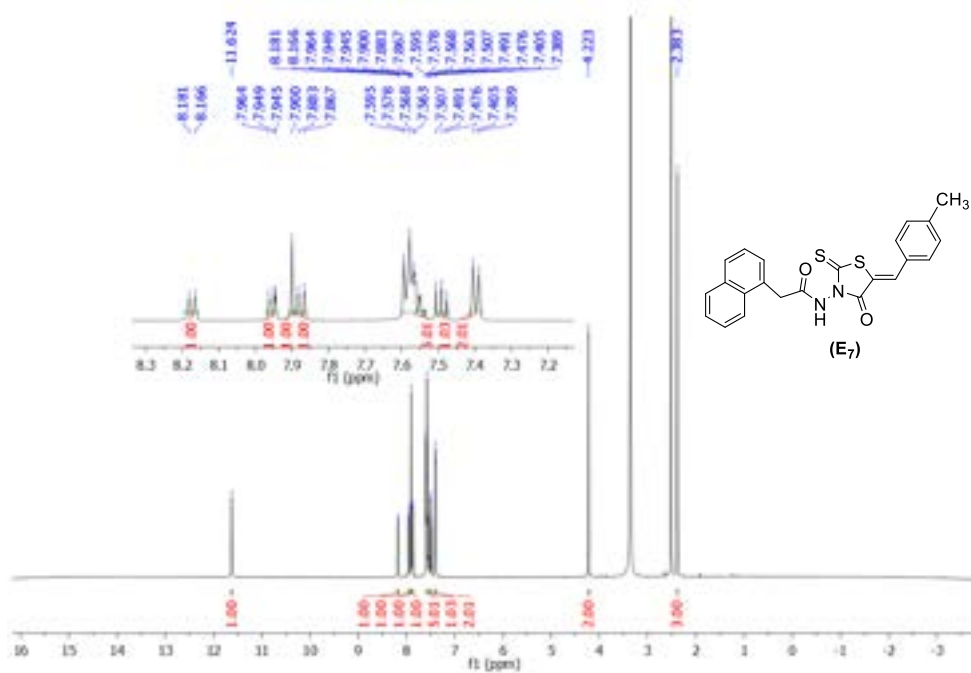
Phụ lục 24. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>6</sub>



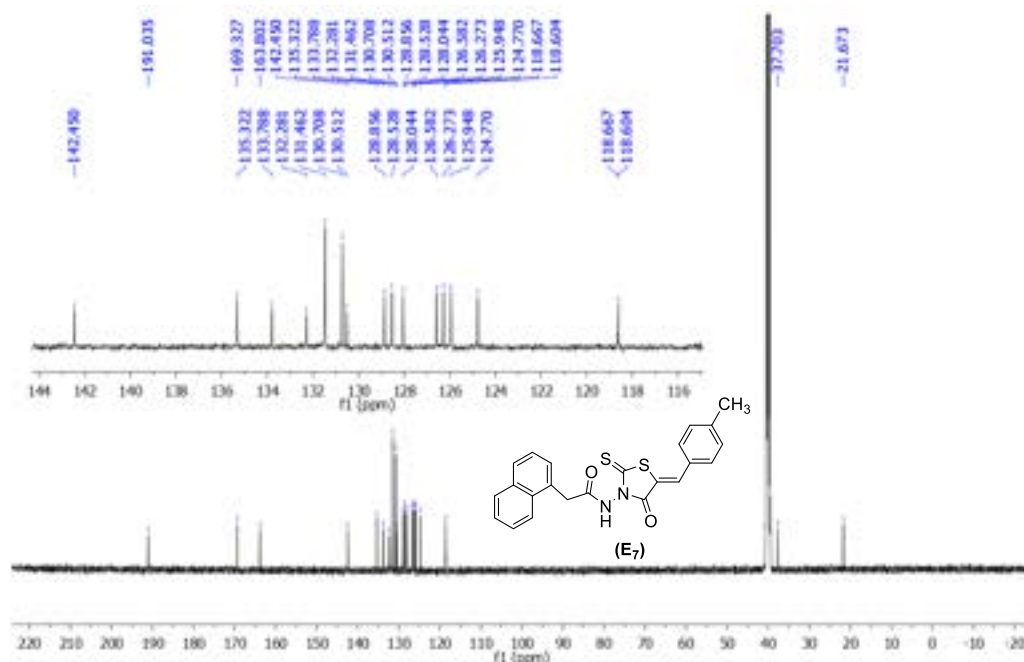
Phụ lục 25. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>7</sub>



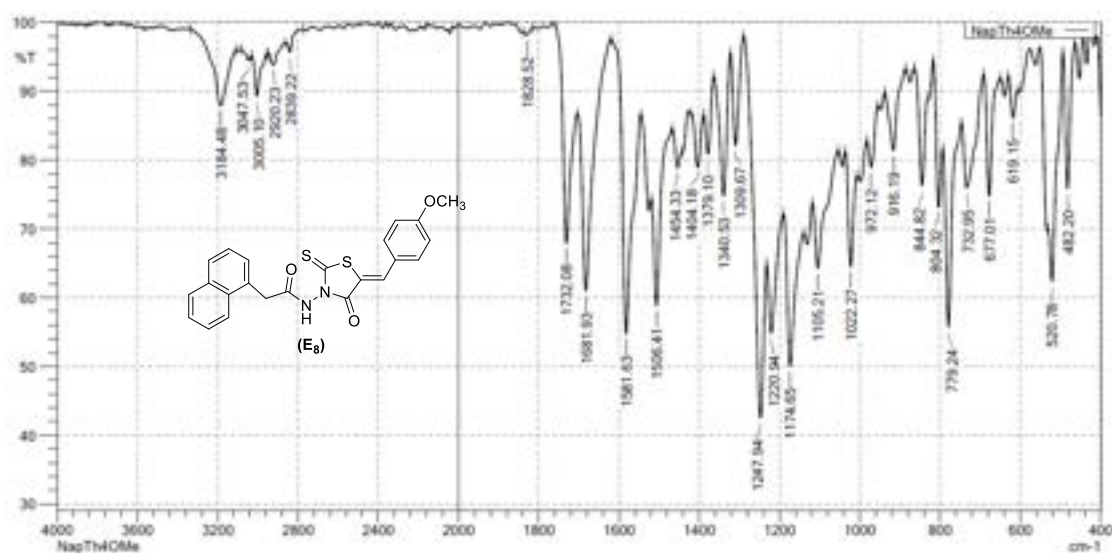
Phụ lục 26. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>7</sub>



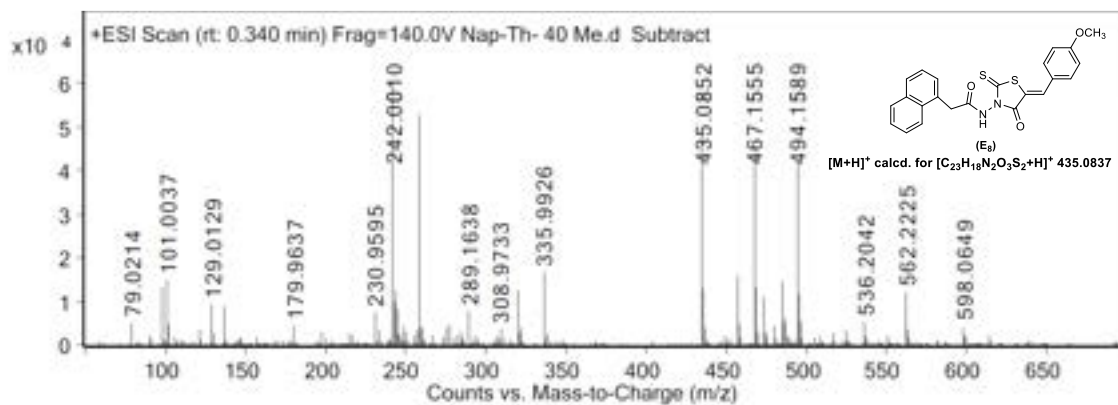
Phụ lục 27. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>7</sub>



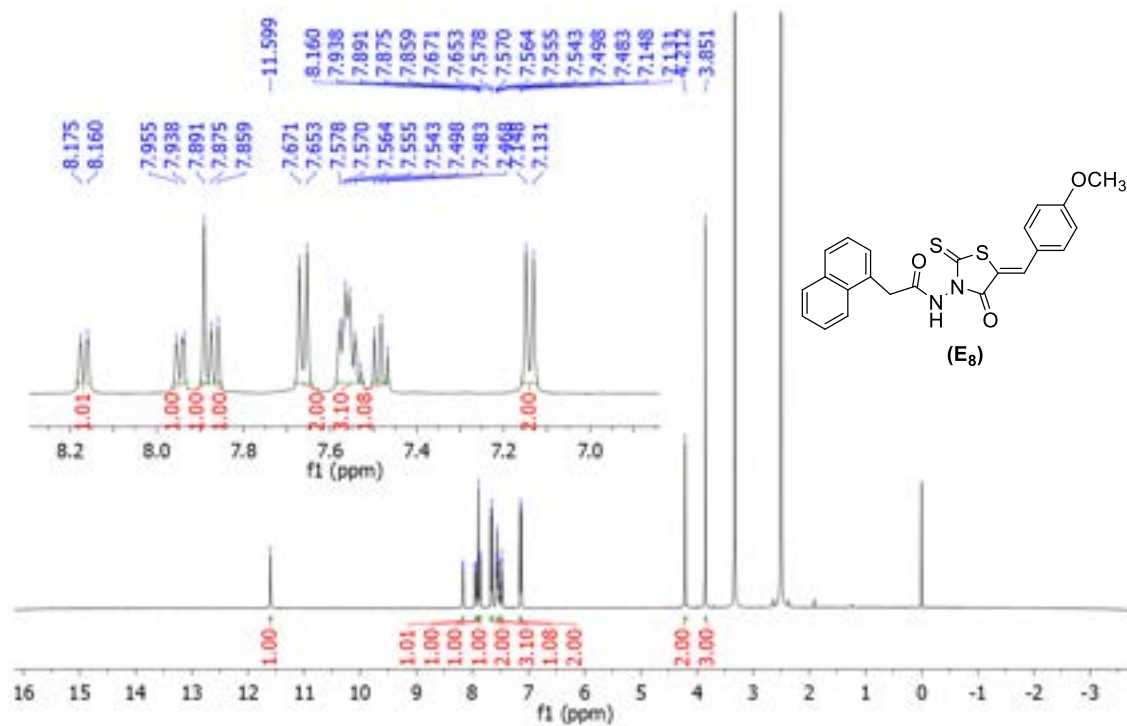
Phụ lục 28. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>7</sub>



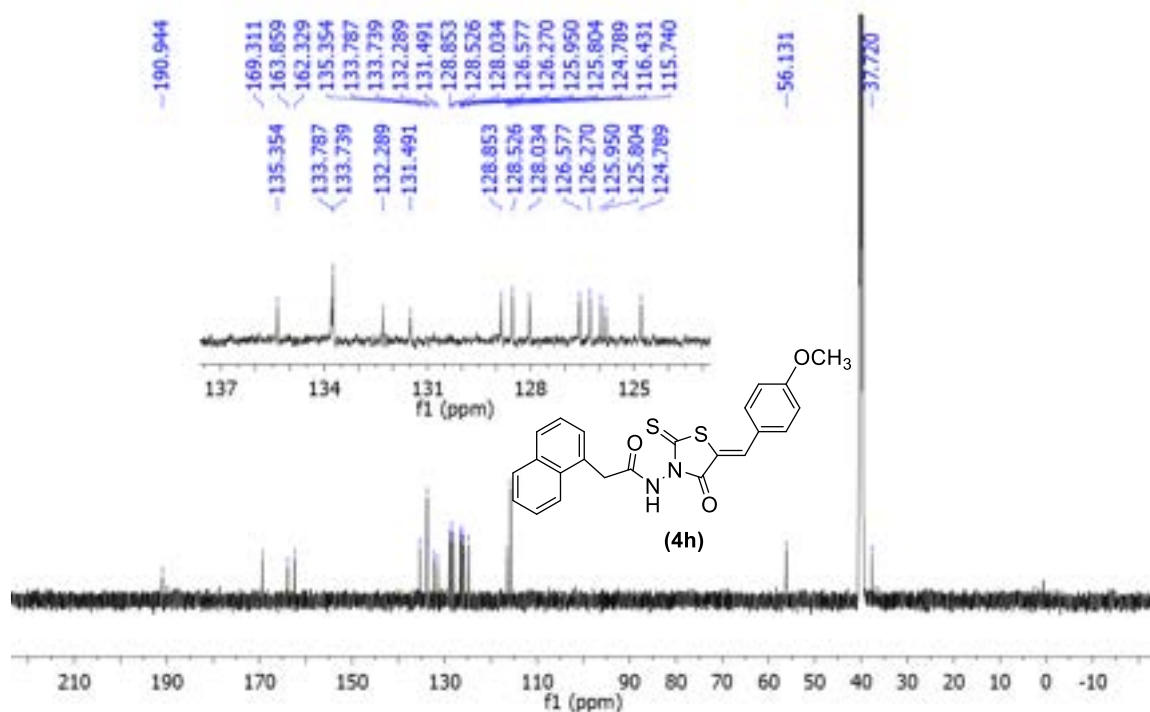
Phụ lục 29. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>8</sub>



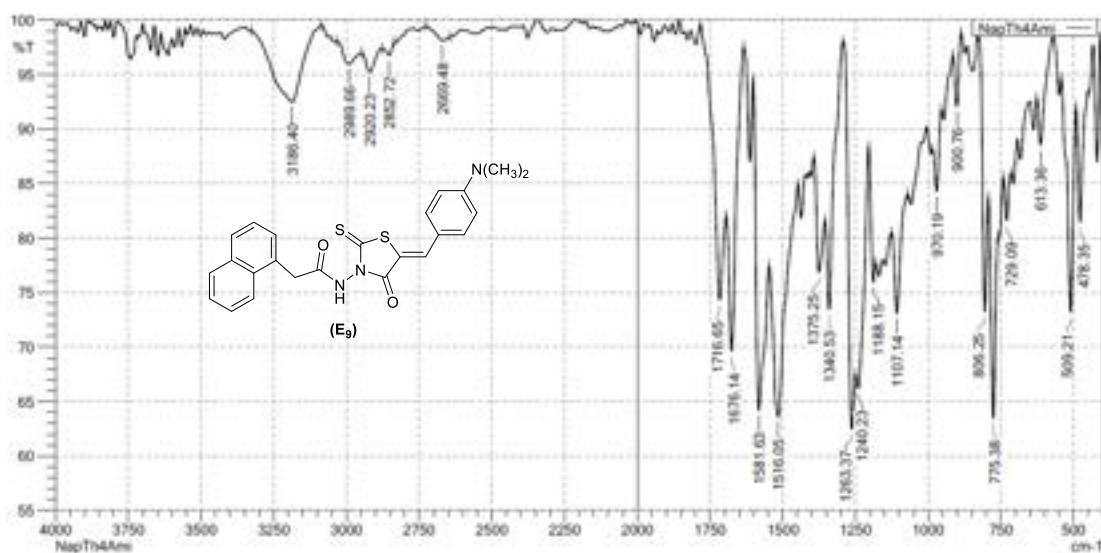
Phụ lục 30. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>8</sub>



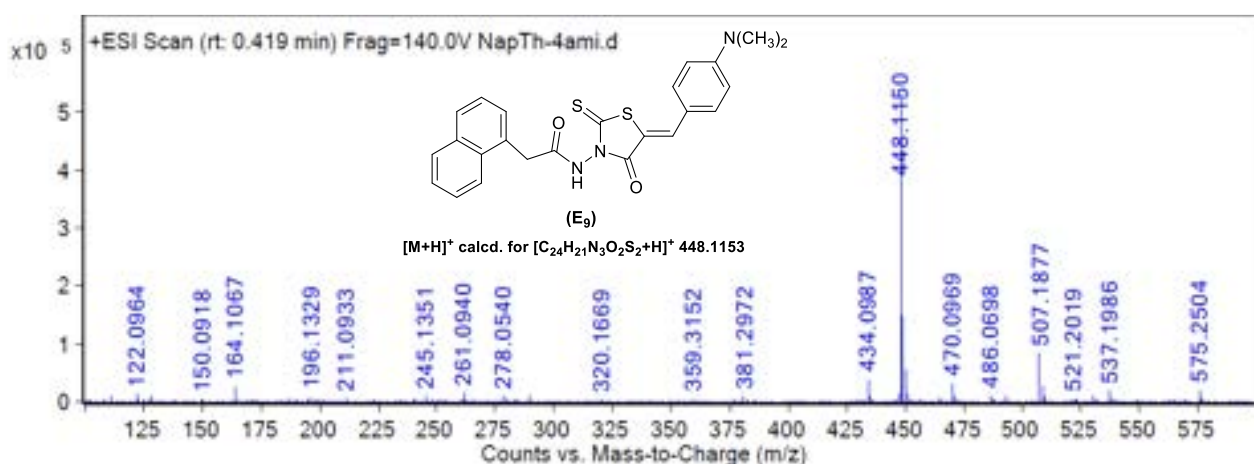
Phụ lục 31. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>8</sub>



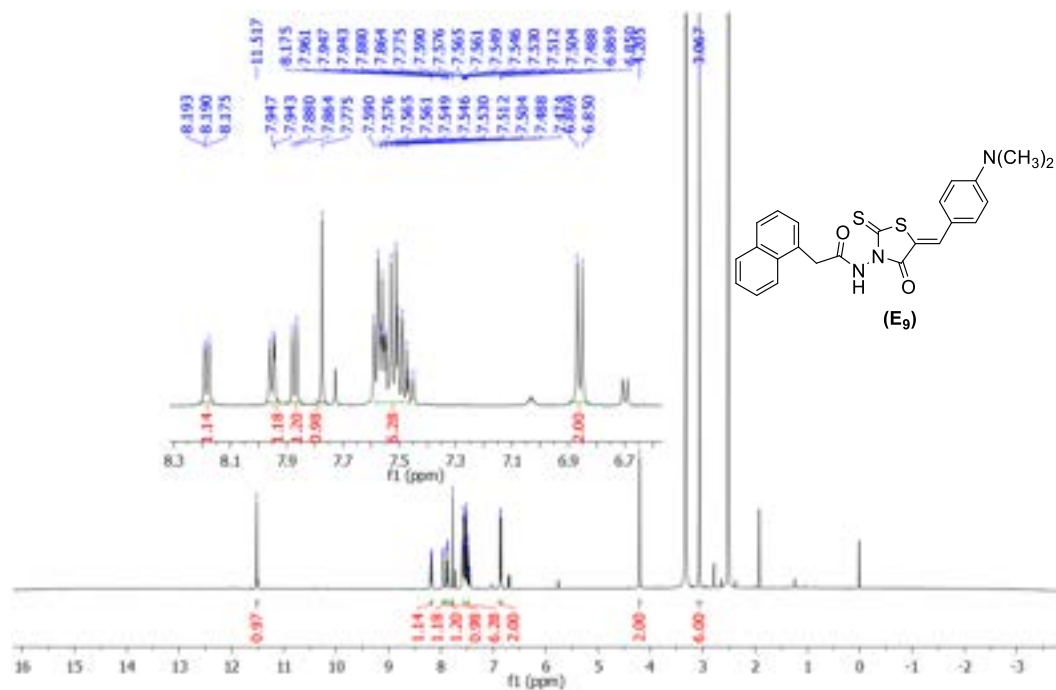
Phụ lục 32. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>8</sub>



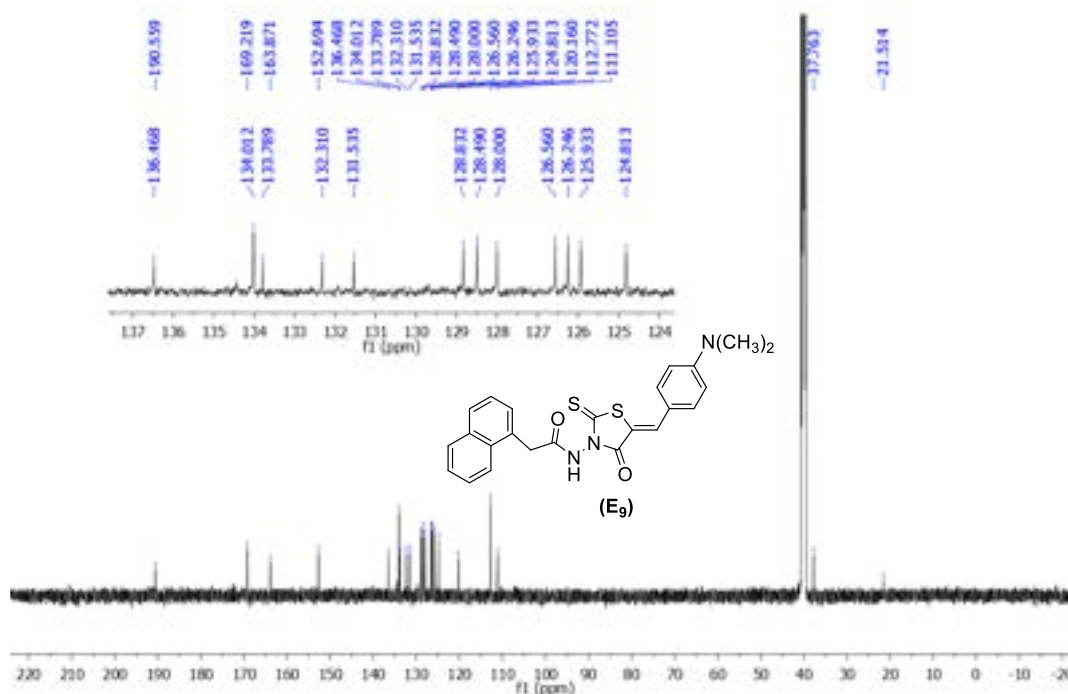
**Phụ lục 33. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>9</sub>**



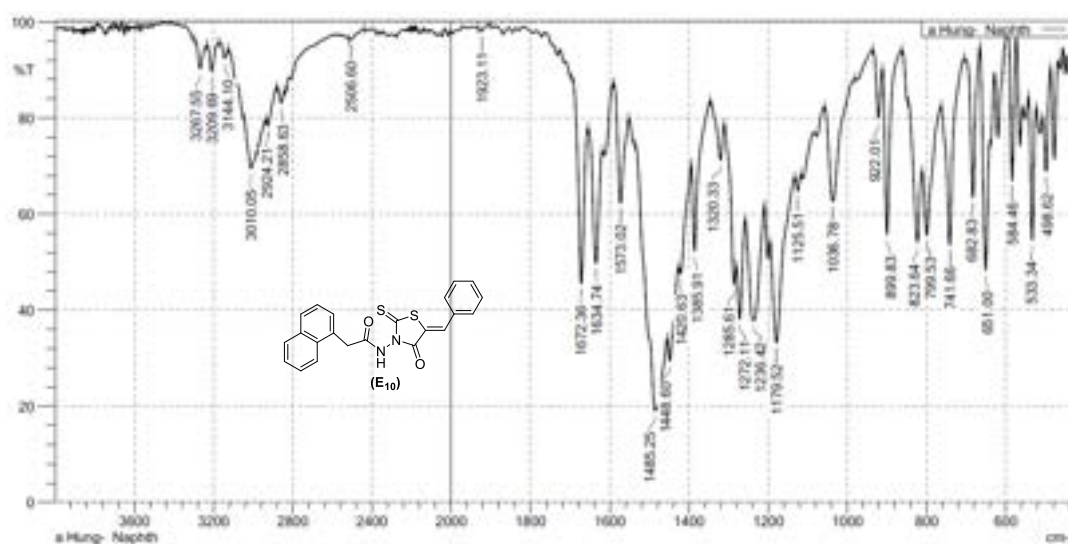
**Phụ lục 34. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>9</sub>**



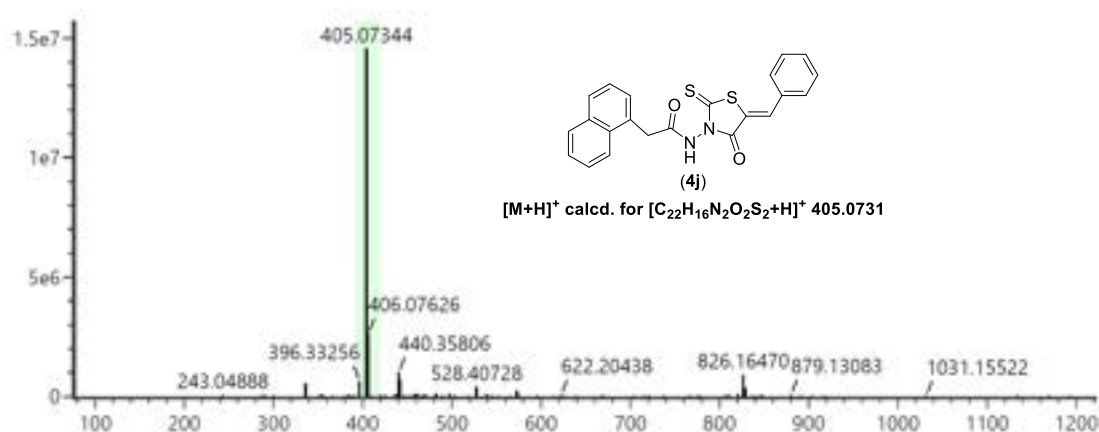
**Phụ lục 35. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>9</sub>**



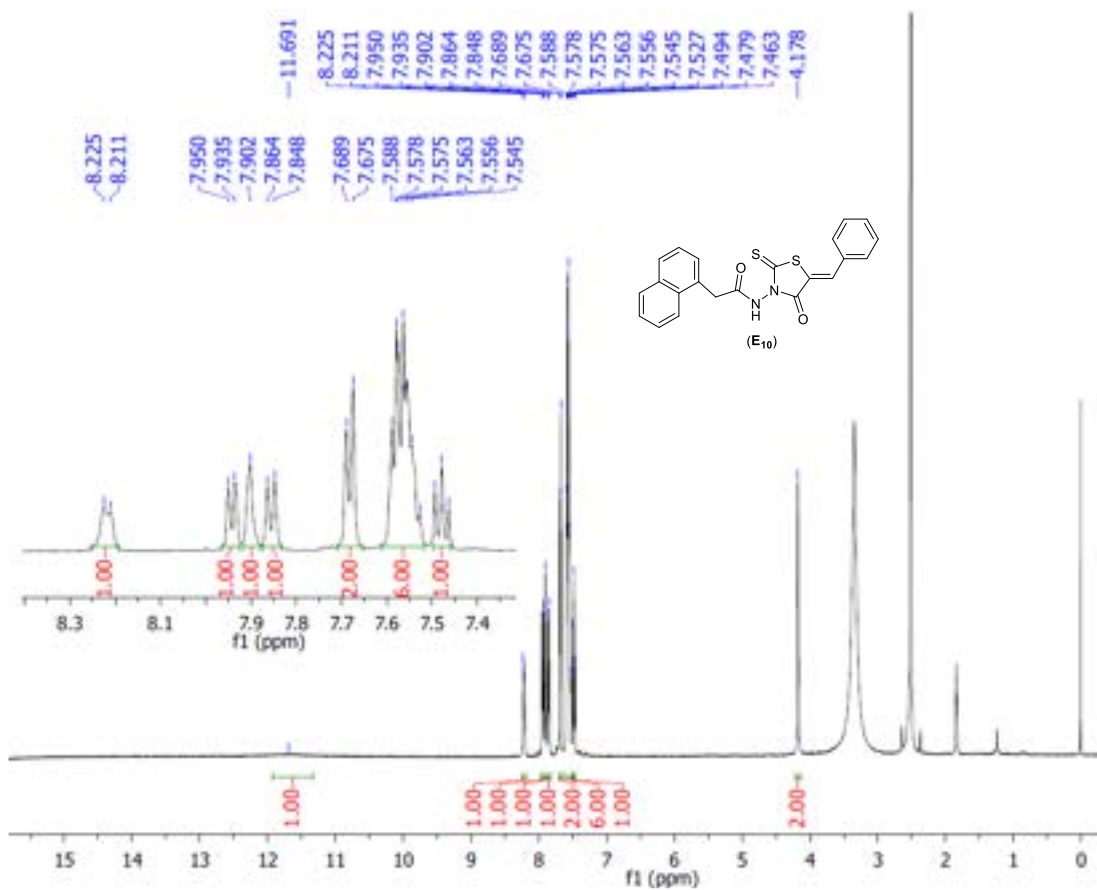
Phụ lục 36. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>9</sub>



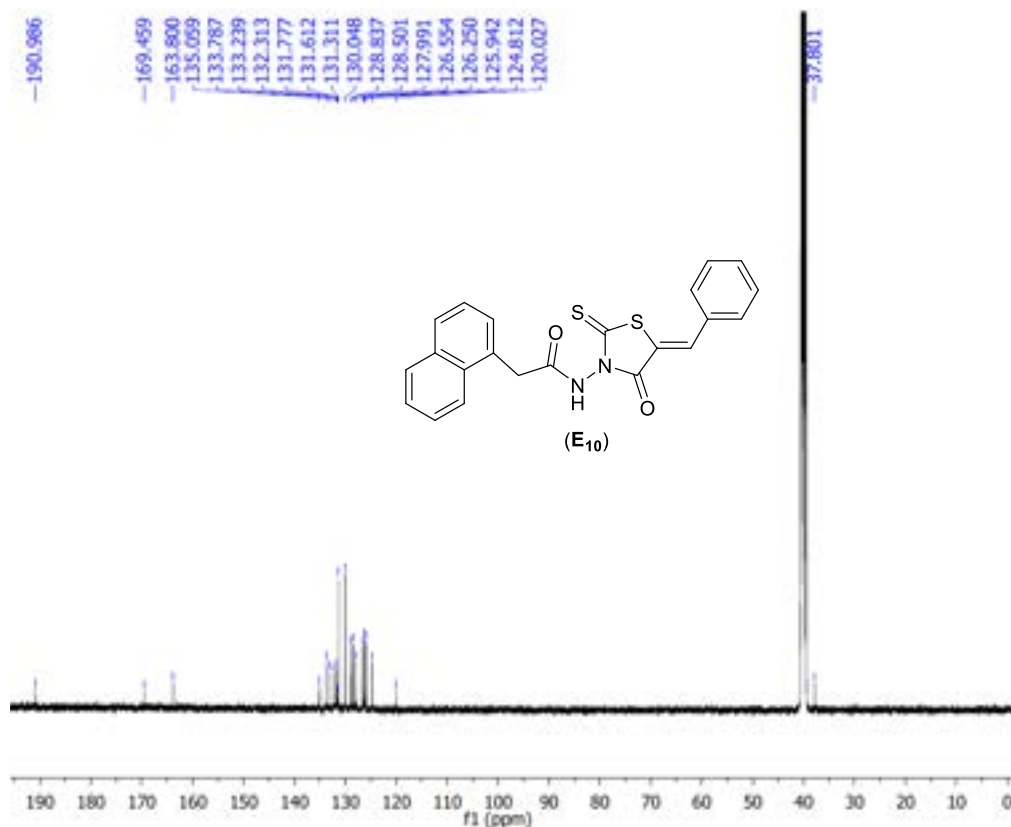
Phụ lục 37. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>10</sub>



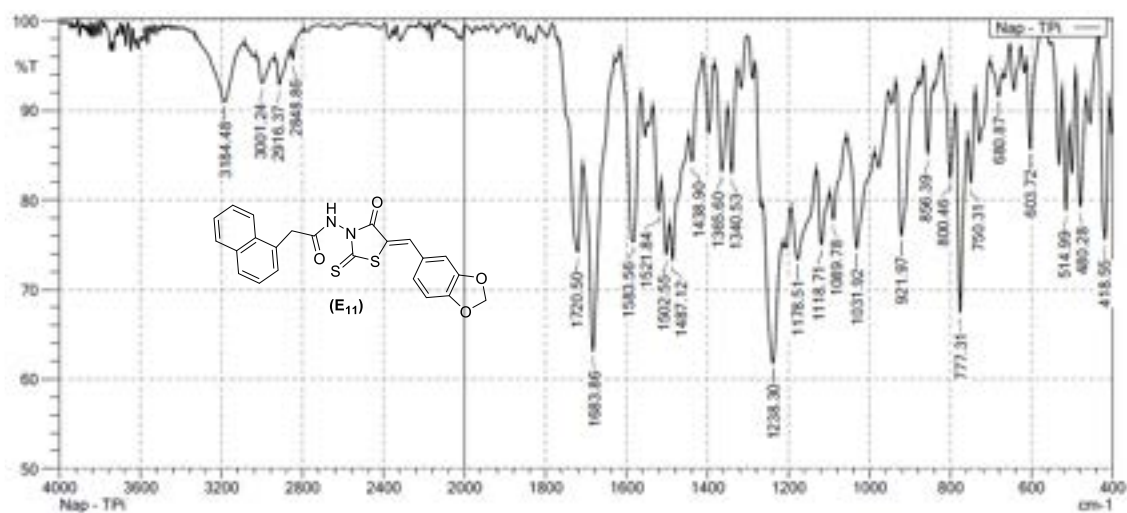
Phụ lục 38. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>10</sub>



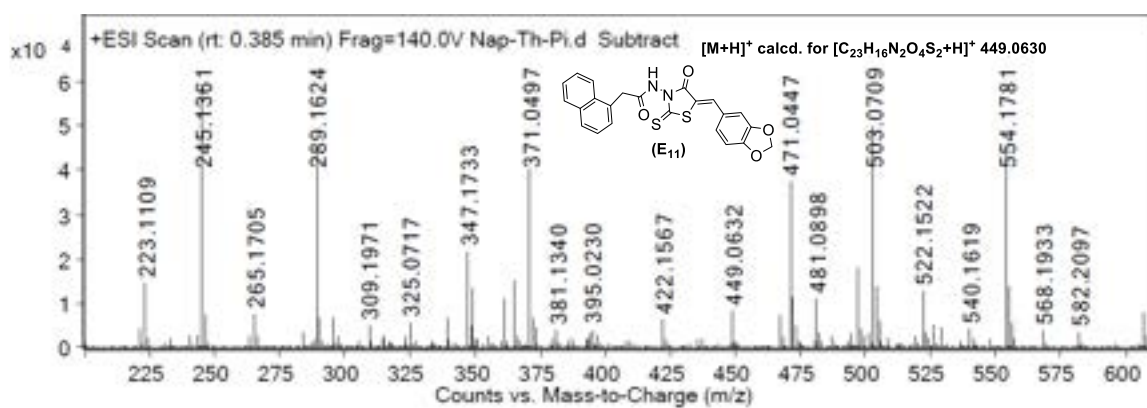
Phụ lục 39. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất E<sub>10</sub>



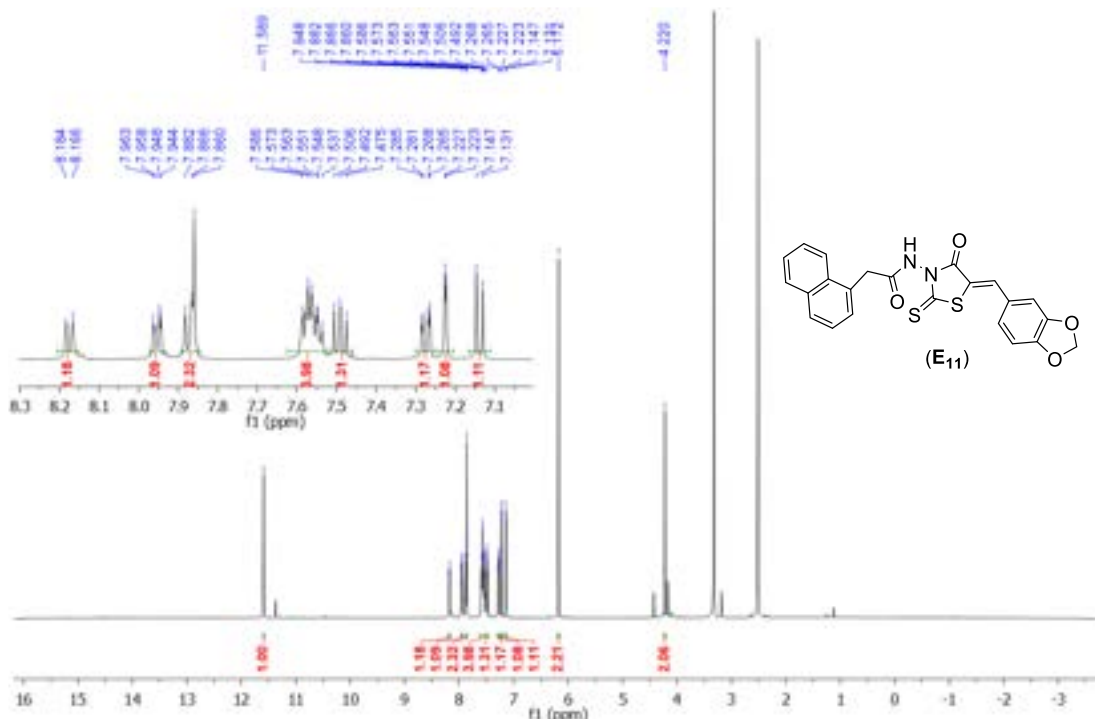
Phụ lục 40. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>10</sub>

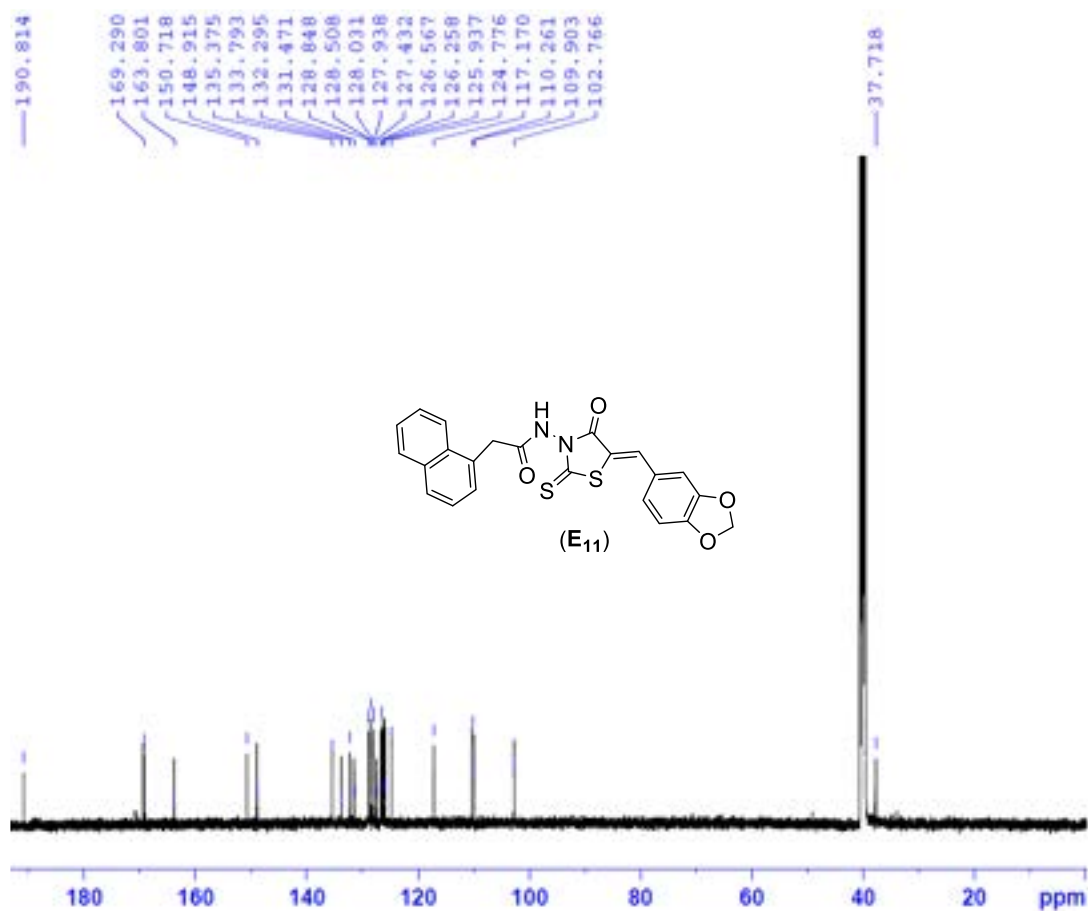


### Phụ lục 41. Phổ FT-IR của hợp chất E<sub>11</sub>

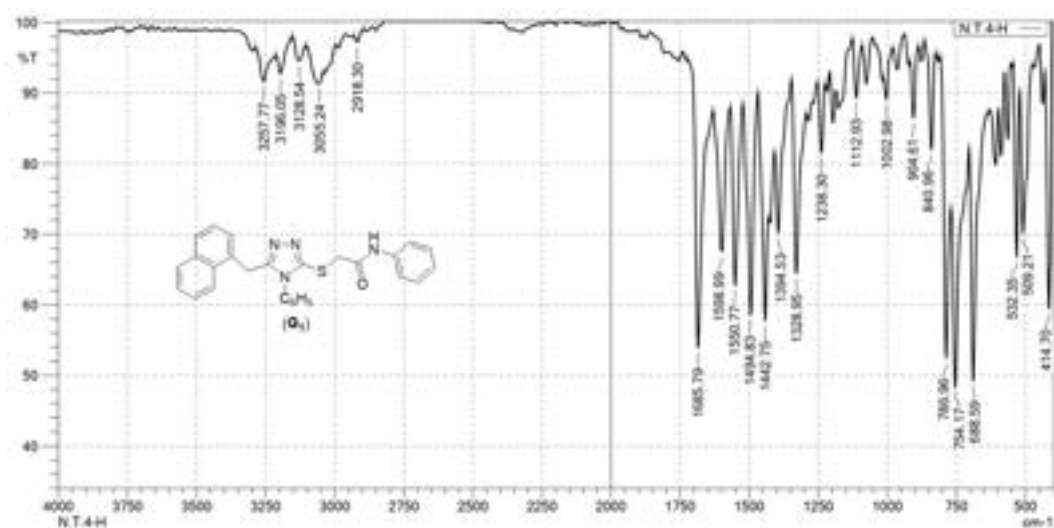


#### Phụ lục 42. Phổ HR-MS của hợp chất E<sub>11</sub>

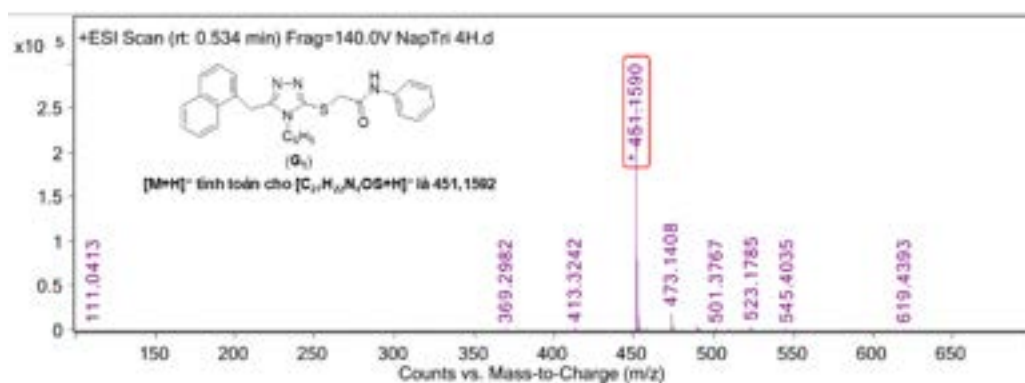




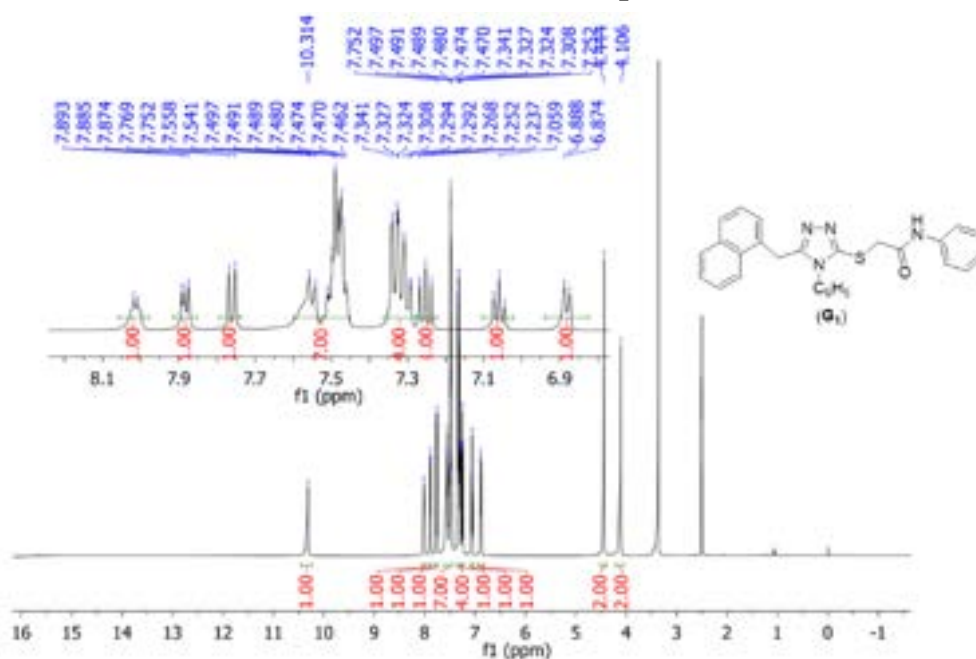
Phụ lục 44. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất E<sub>11</sub>



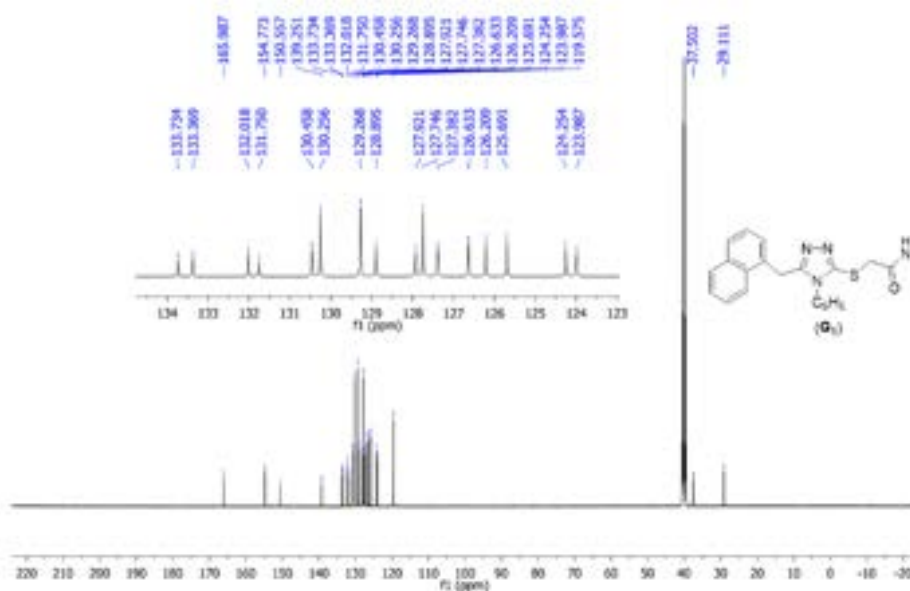
Phụ lục 45. Phổ FT-IR của hợp chất G<sub>1</sub>



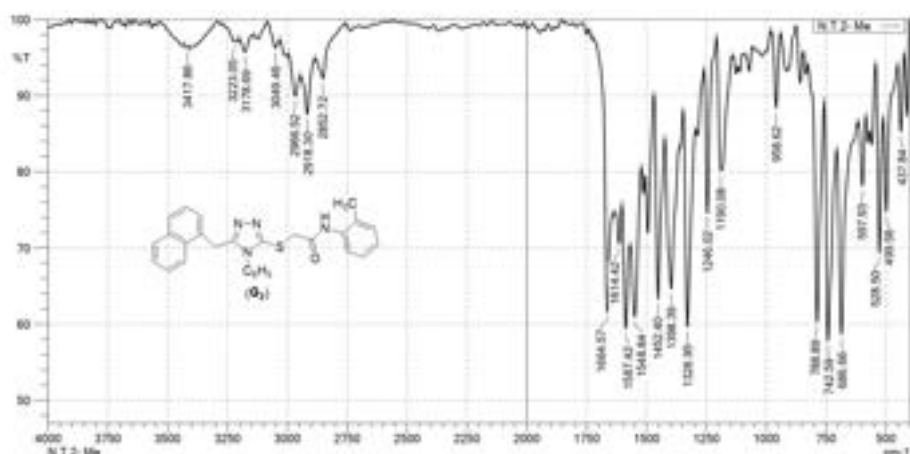
Phụ lục 46. Phổ HR-MS của hợp chất  $G_1$



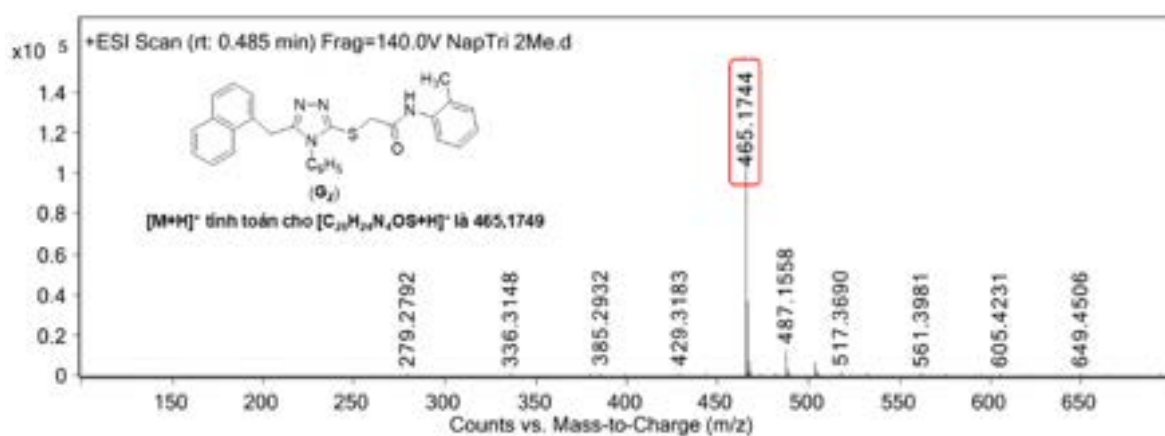
Phụ lục 47. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất  $G_1$



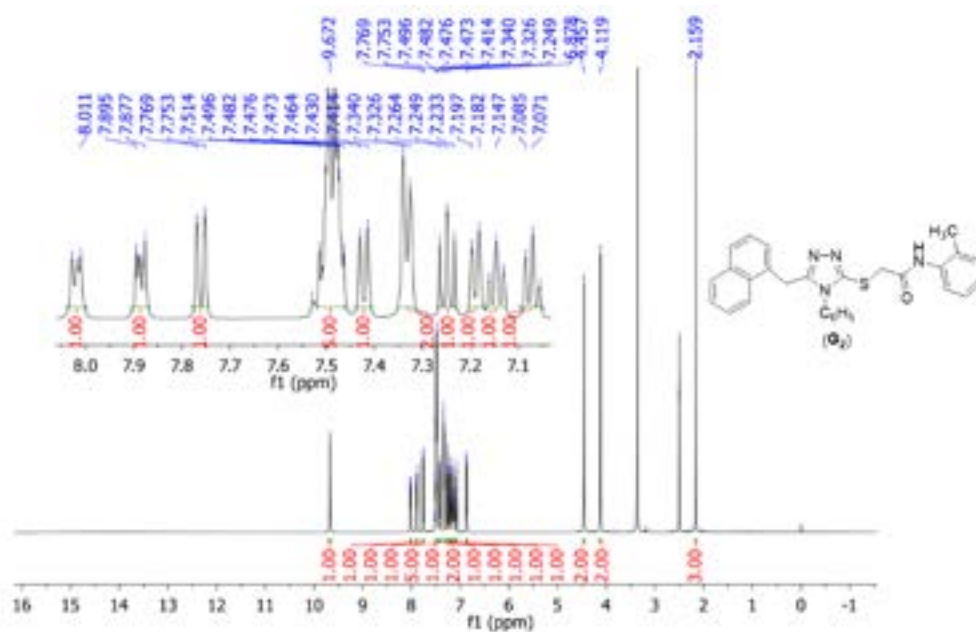
Phụ lục 48. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất  $G_1$



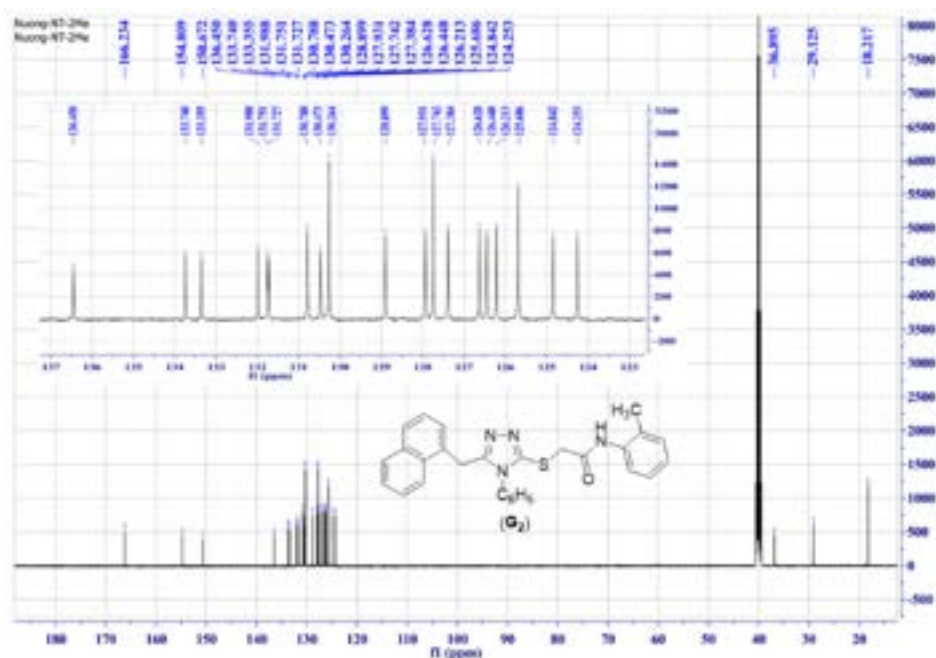
### Phụ lục 49. Phổ FT-IR của hợp chất G<sub>2</sub>



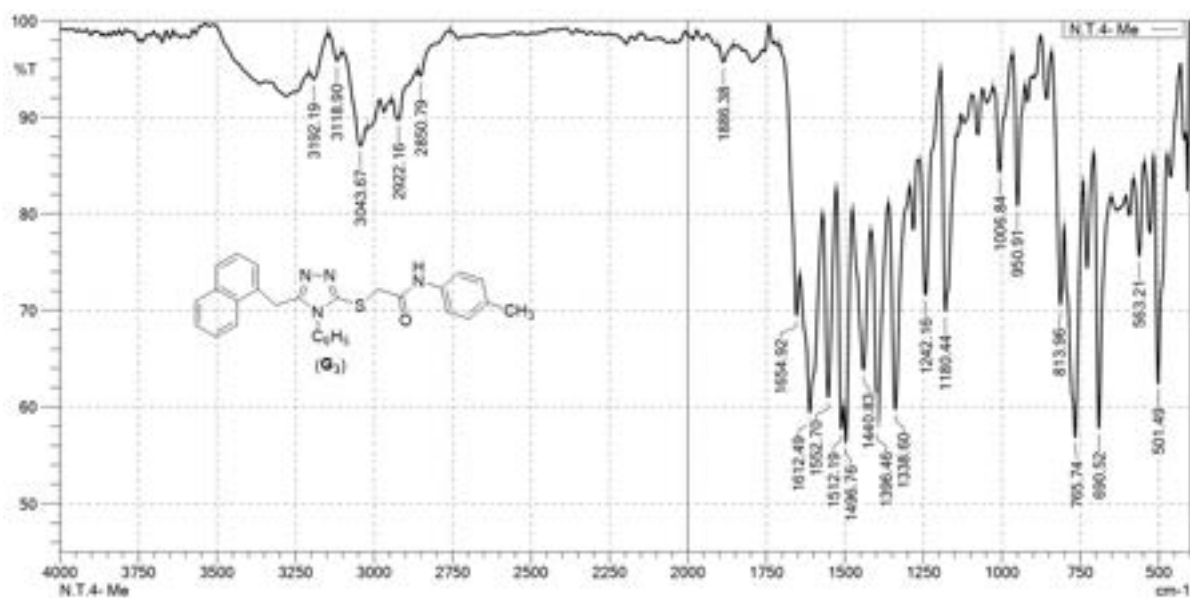
### Phụ lục 50. Phổ HR-MS của hợp chất G<sub>2</sub>



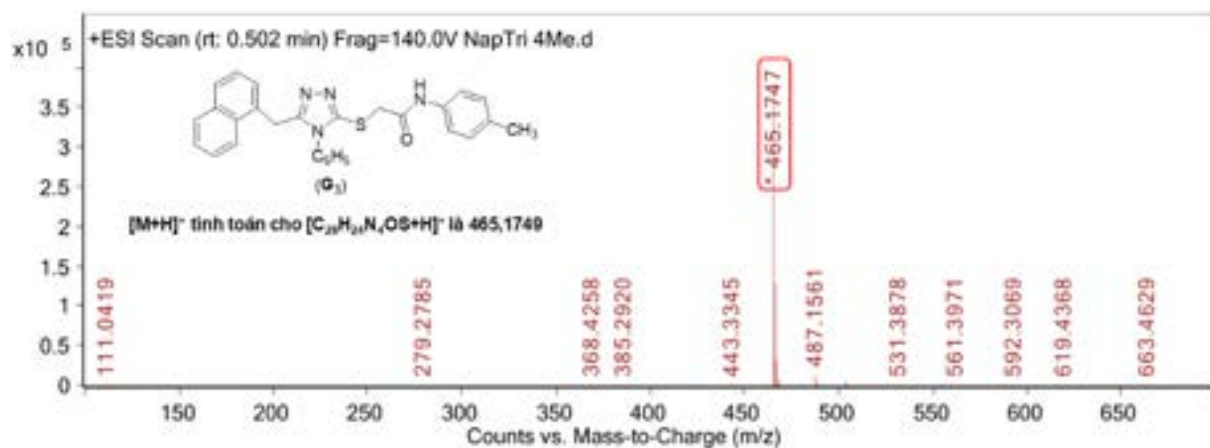
### Phụ lục 51. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất $\text{G}_2$



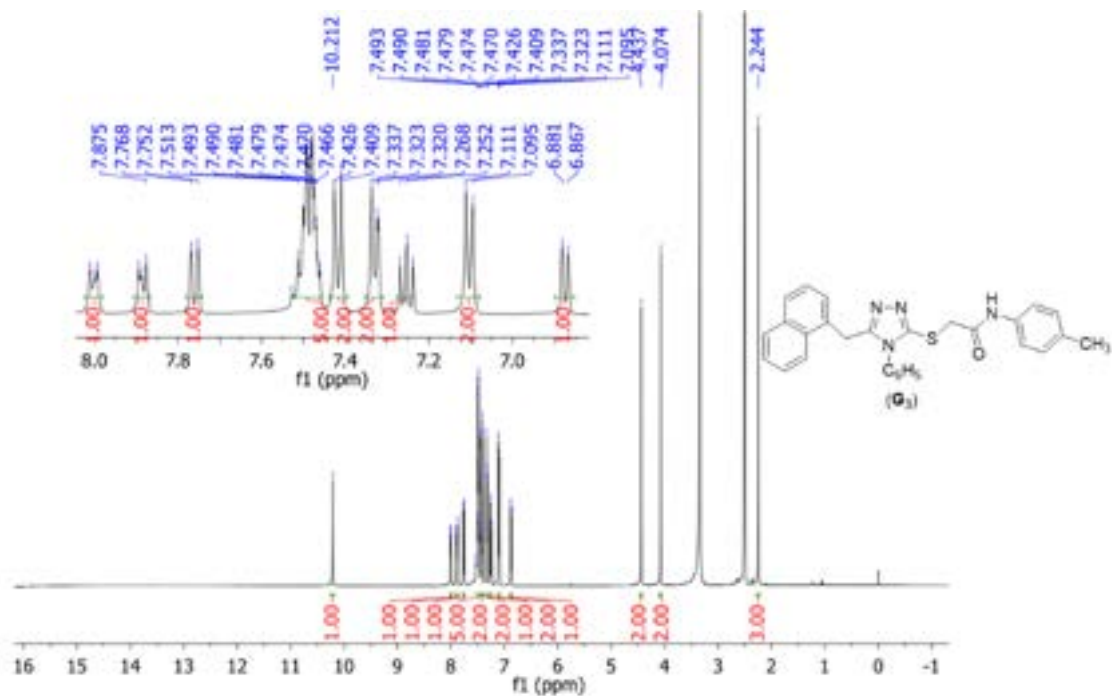
Phụ lục 52. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của hợp chất  $G_2$



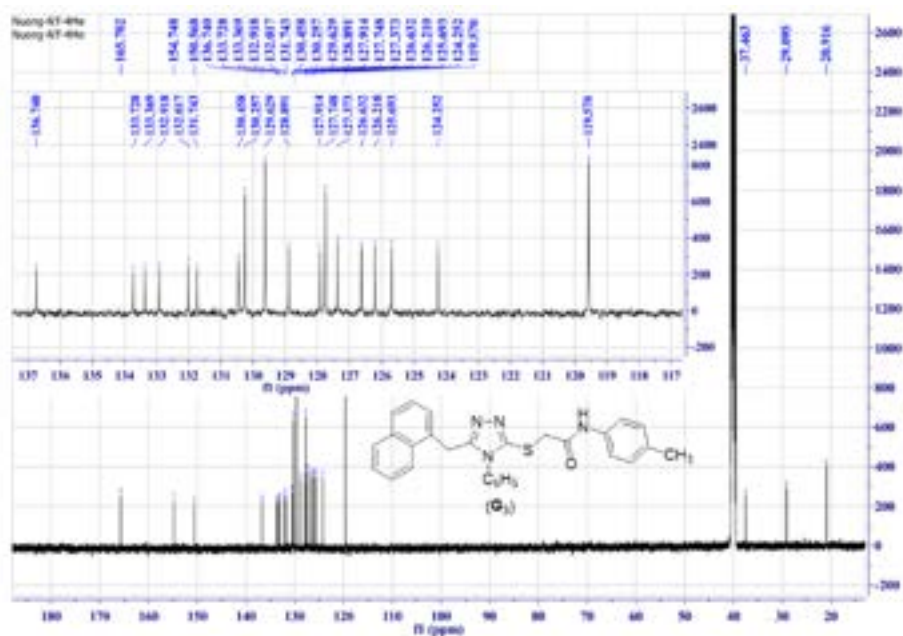
Phụ lục 53. Phổ FT-IR của hợp chất  $G_3$



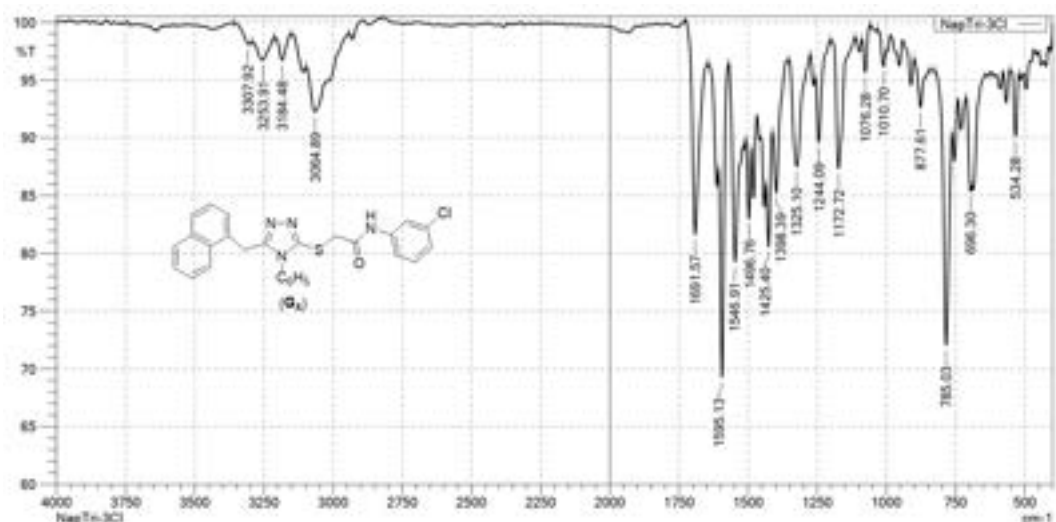
Phụ lục 54. Phổ HR-MS của hợp chất  $G_3$



Phụ lục 55. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất G<sub>3</sub>



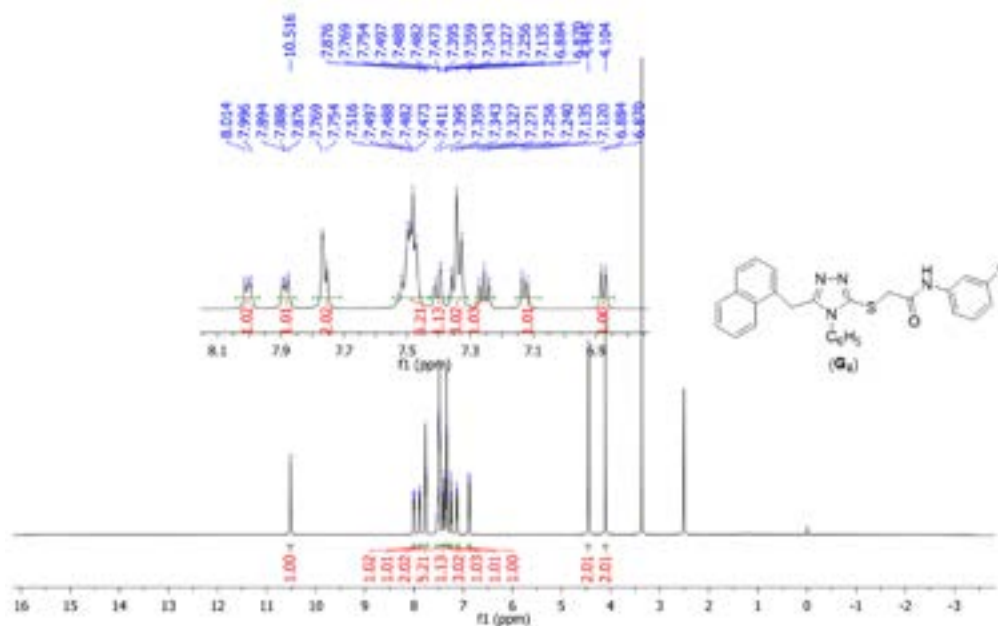
Phụ lục 56. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất G<sub>3</sub>



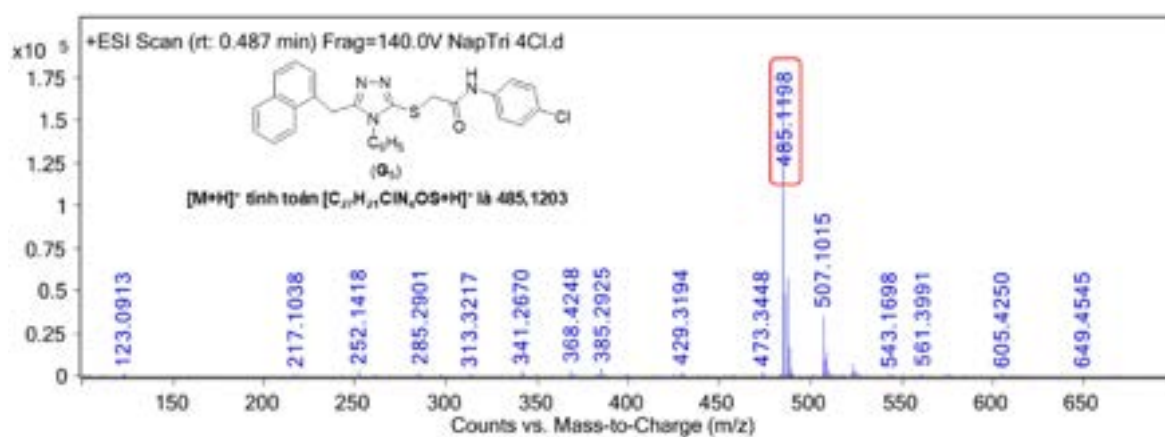
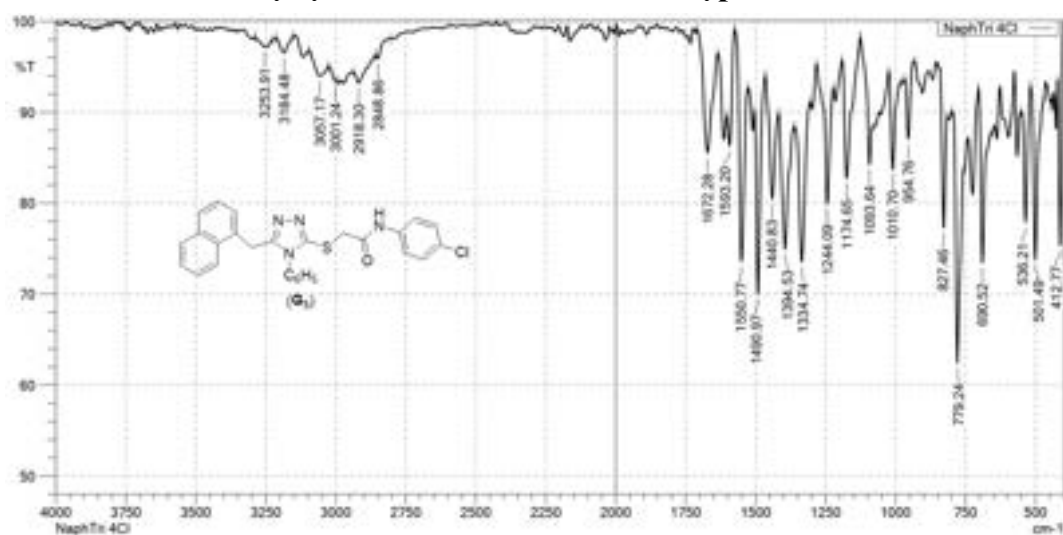
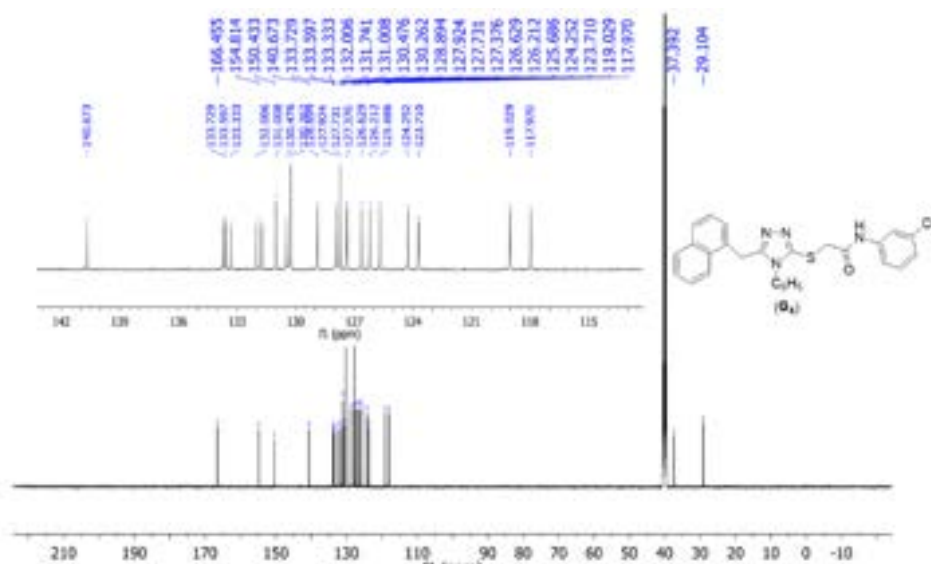
Phụ lục 57. Phổ FT-IR của hợp chất G4

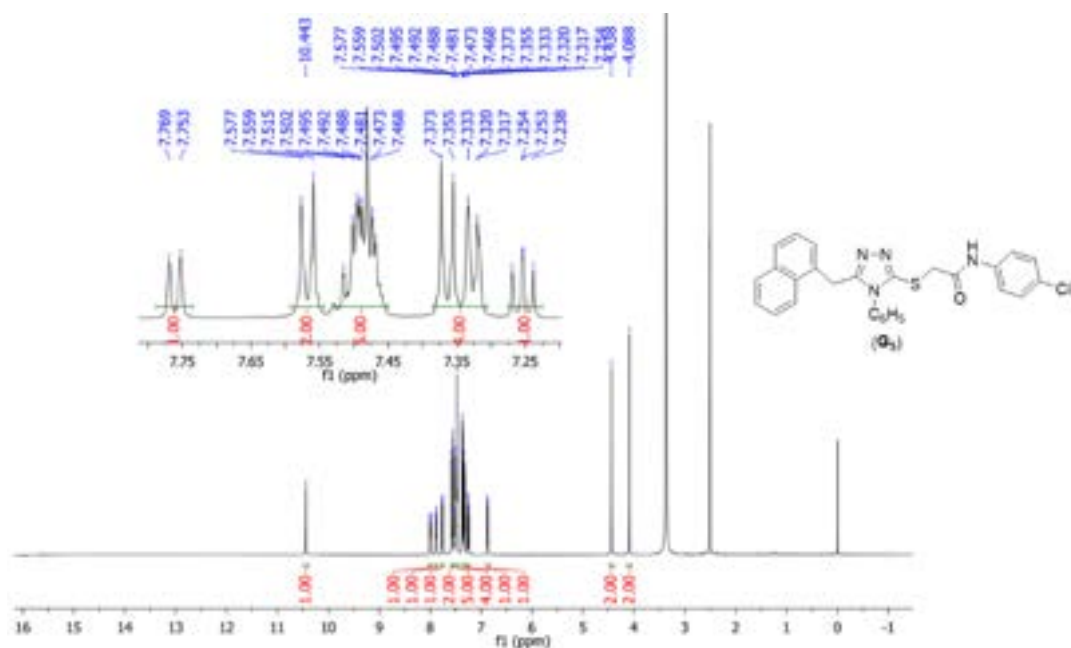


Phụ lục 58. Phổ HR-MS của hợp chất G4

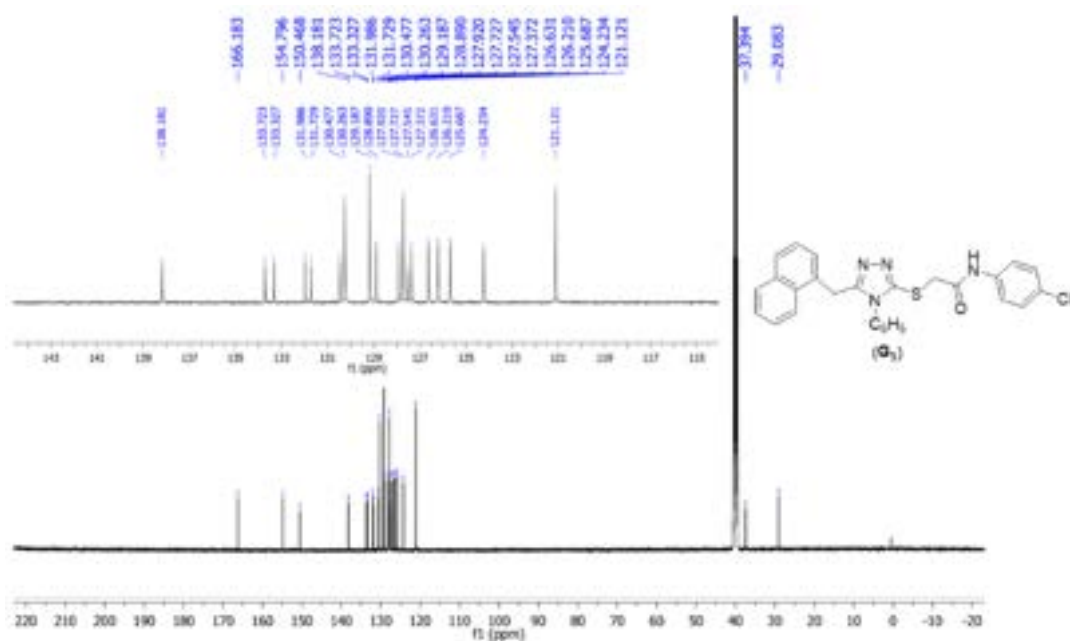


Phụ lục 59. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất G4

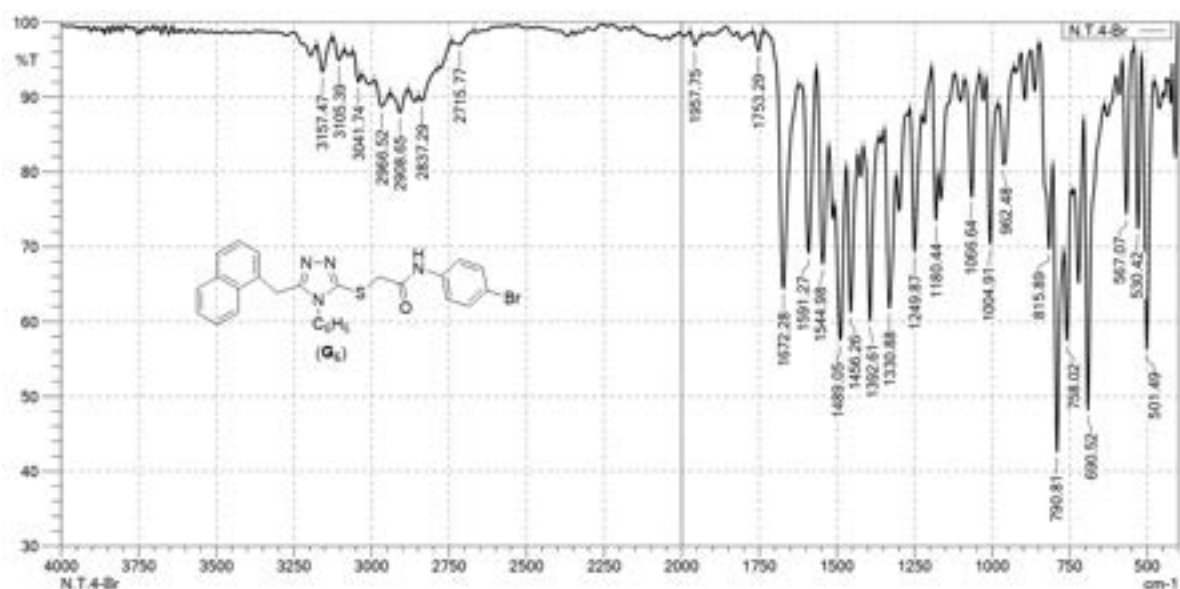




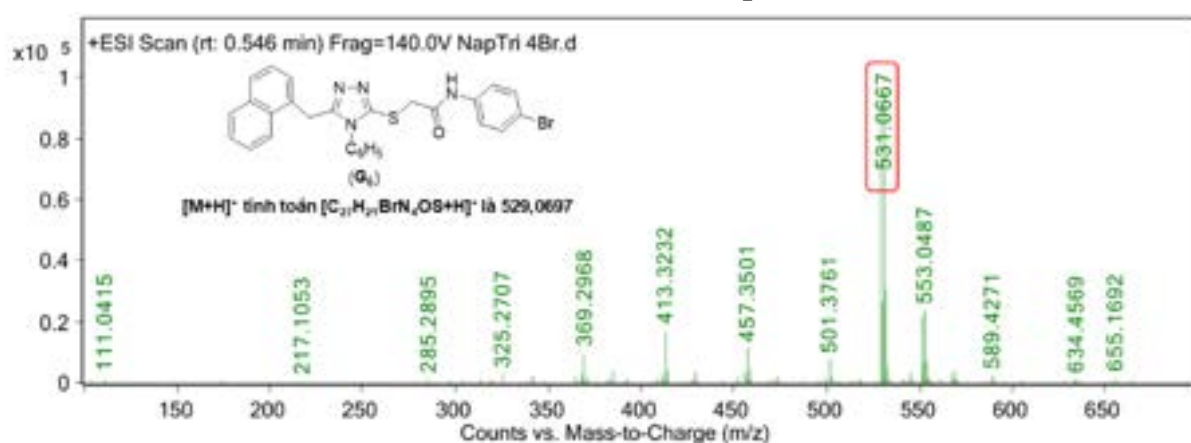
Phụ lục 63. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất G<sub>5</sub>



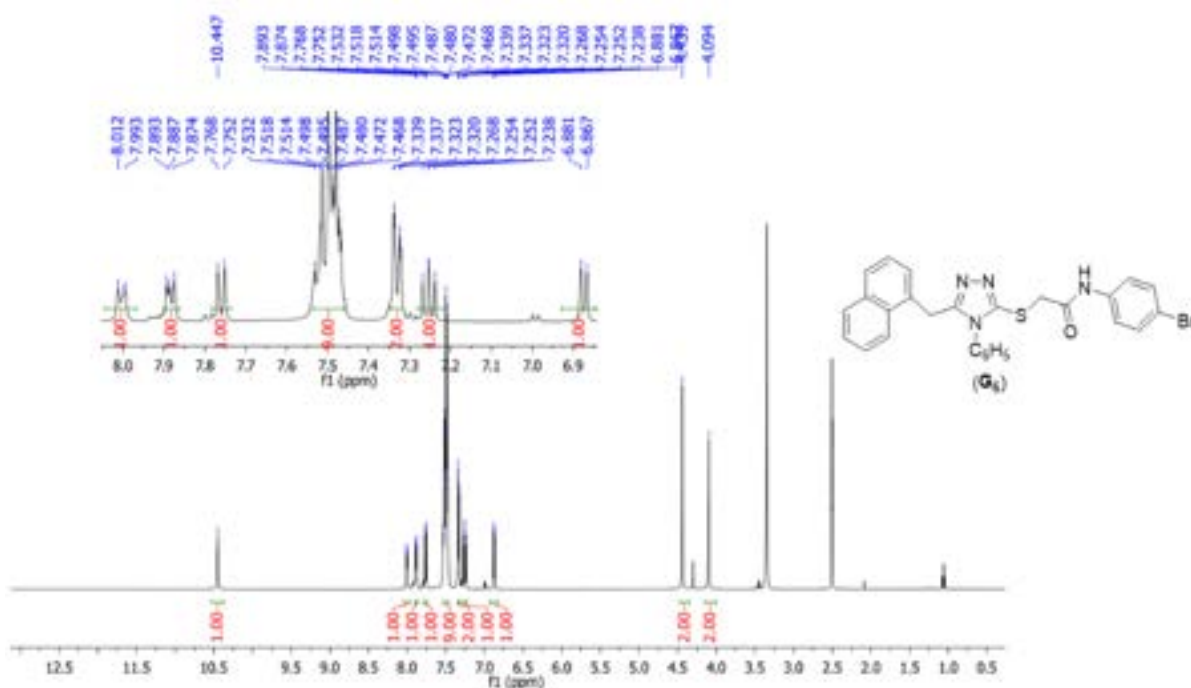
Phụ lục 64. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất G<sub>5</sub>



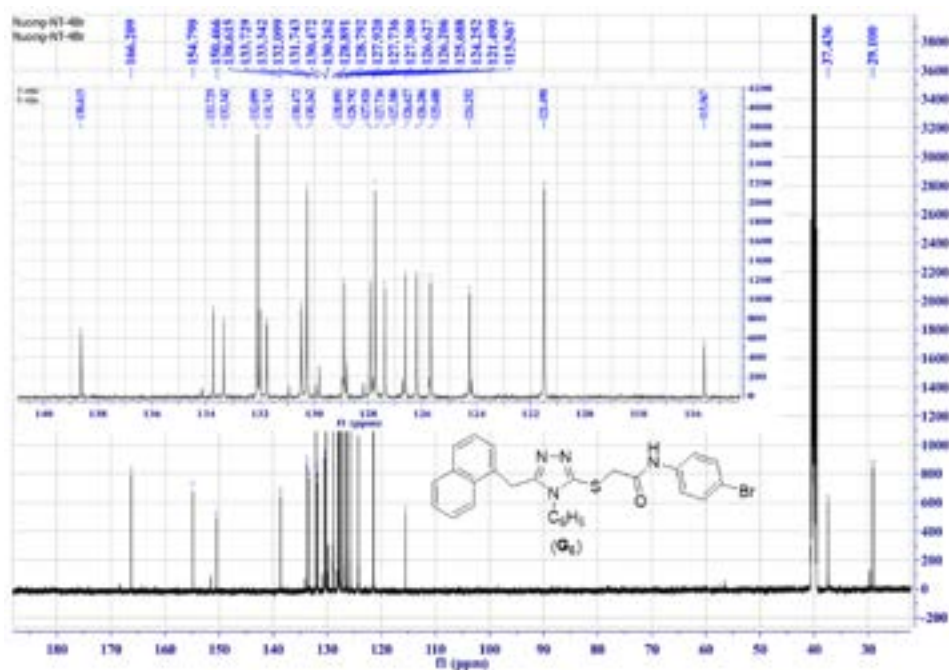
Phụ lục 65. Phổ FT-IR của hợp chất G<sub>6</sub>



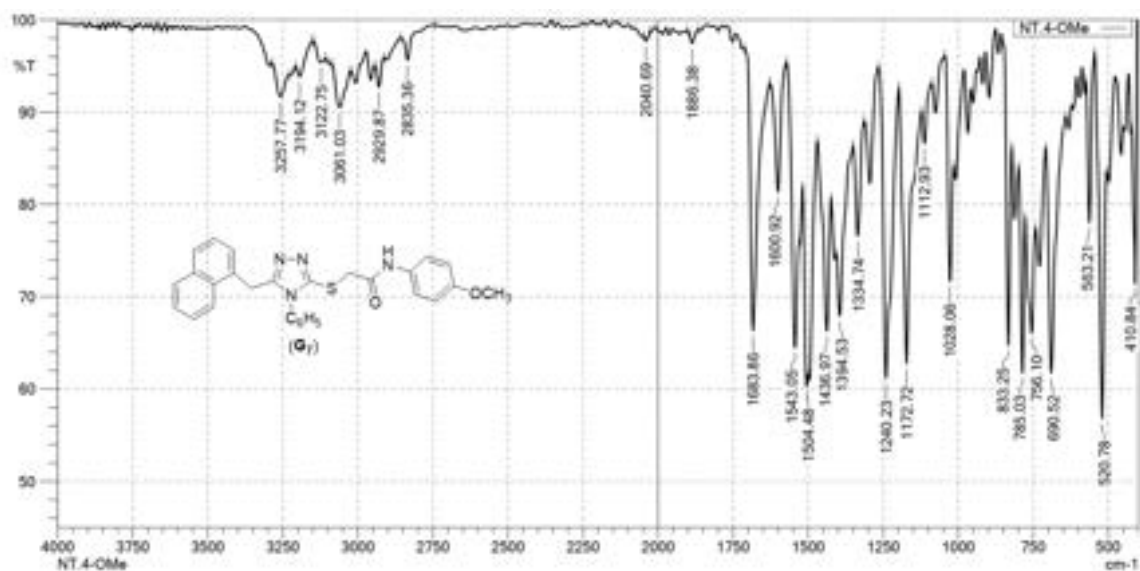
Phụ lục 66. Phổ HR-MS của hợp chất G<sub>6</sub>



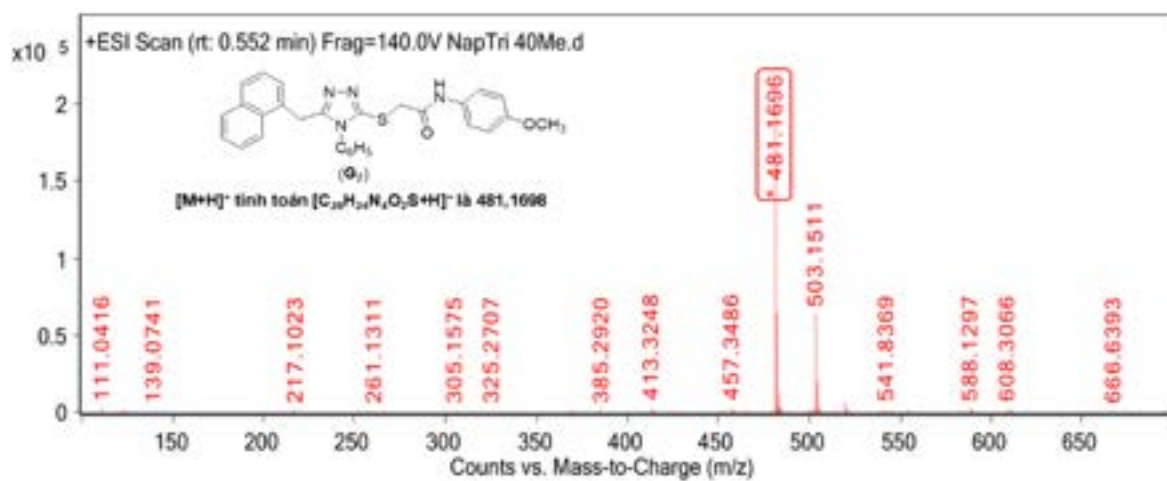
Phụ lục 67. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất G<sub>6</sub>



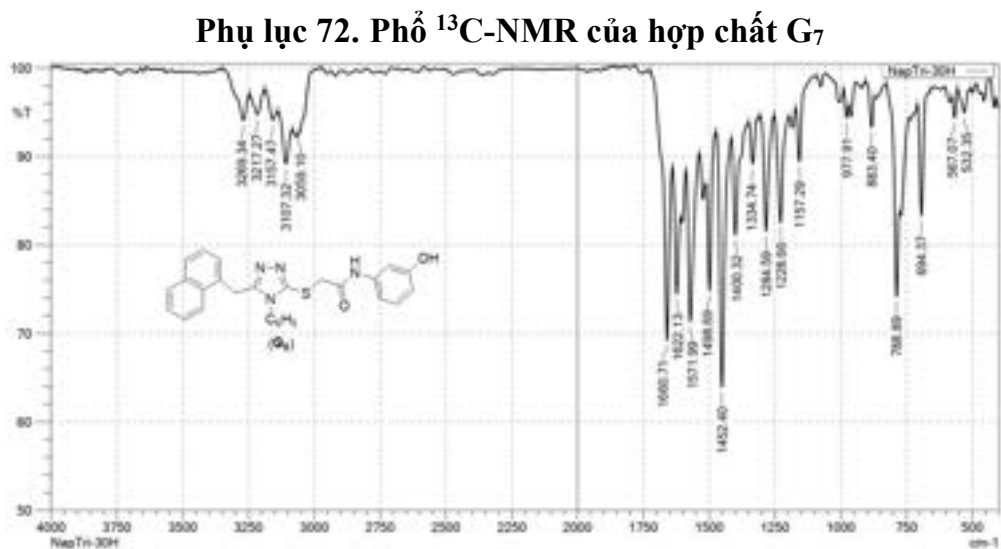
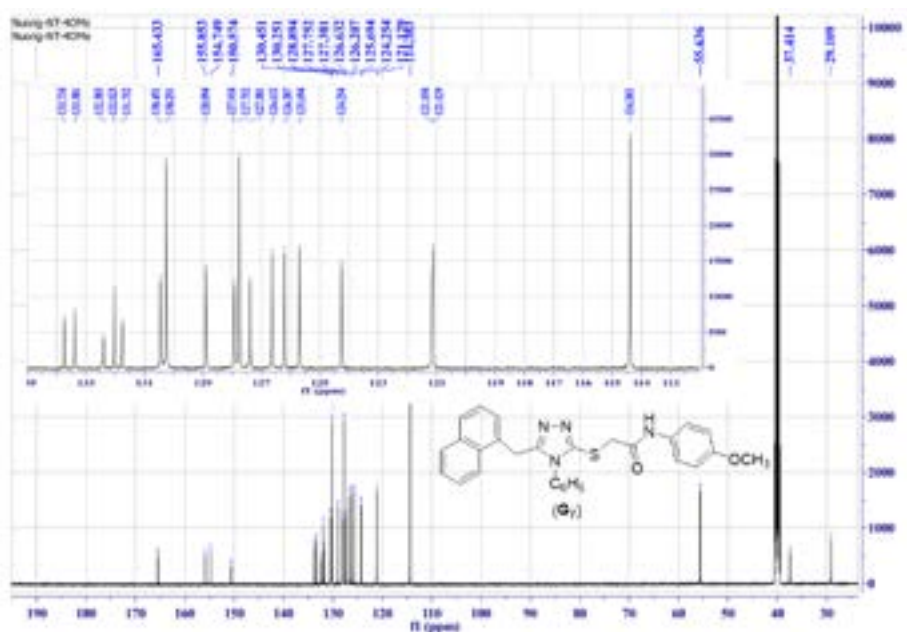
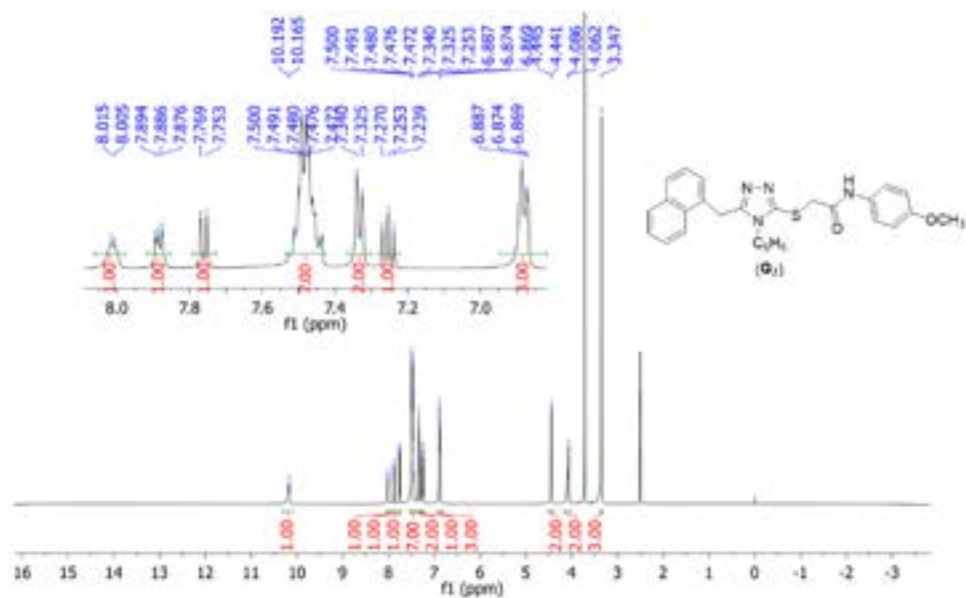
Phụ lục 68. Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  của hợp chất  $G_6$



Phụ lục 69. Phổ FT-IR của hợp chất  $G_7$

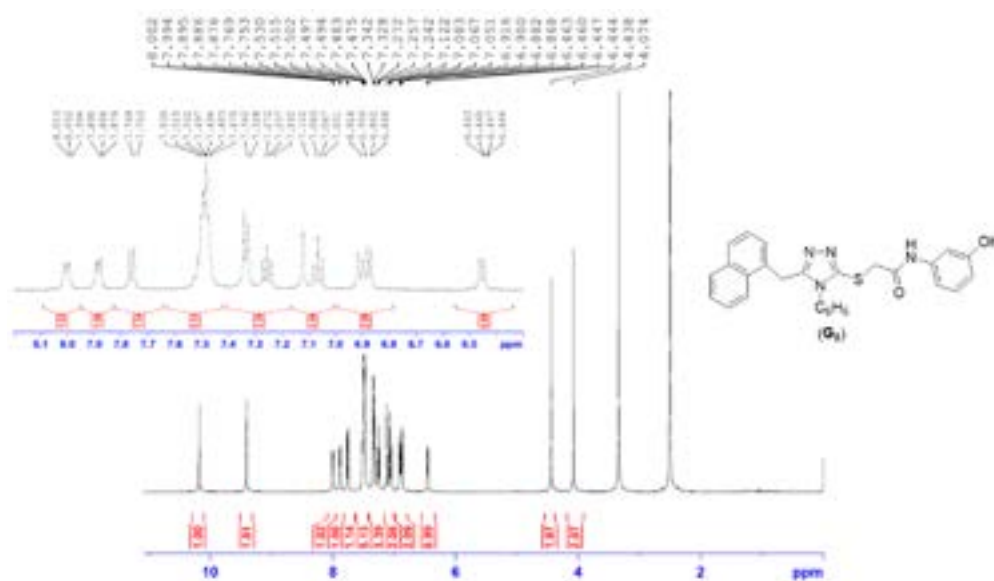


Phụ lục 70. Phổ HR-MS của hợp chất  $G_7$

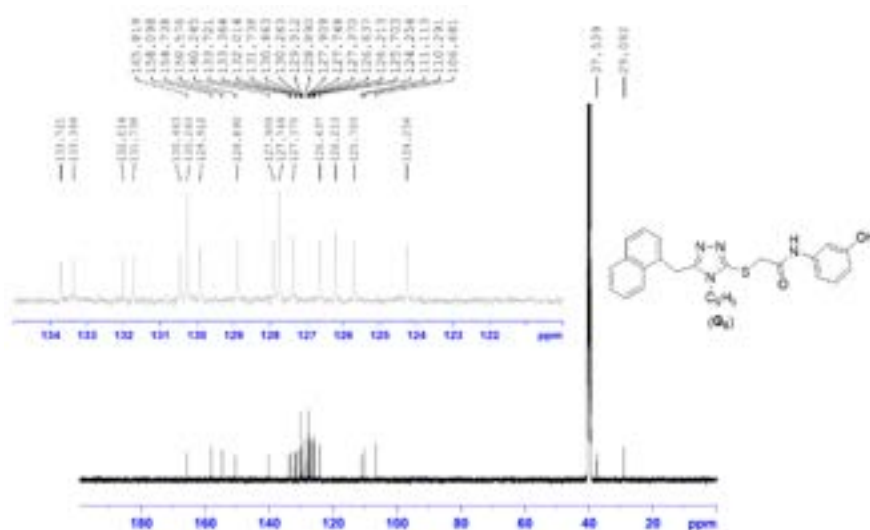




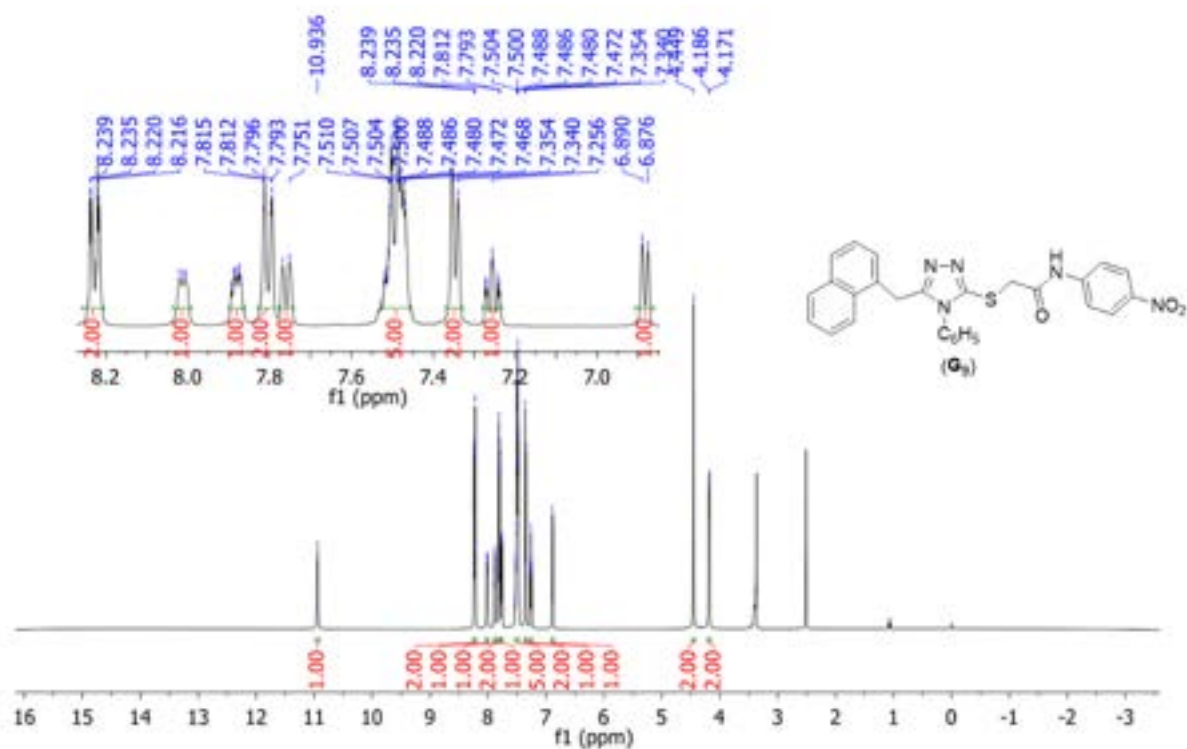
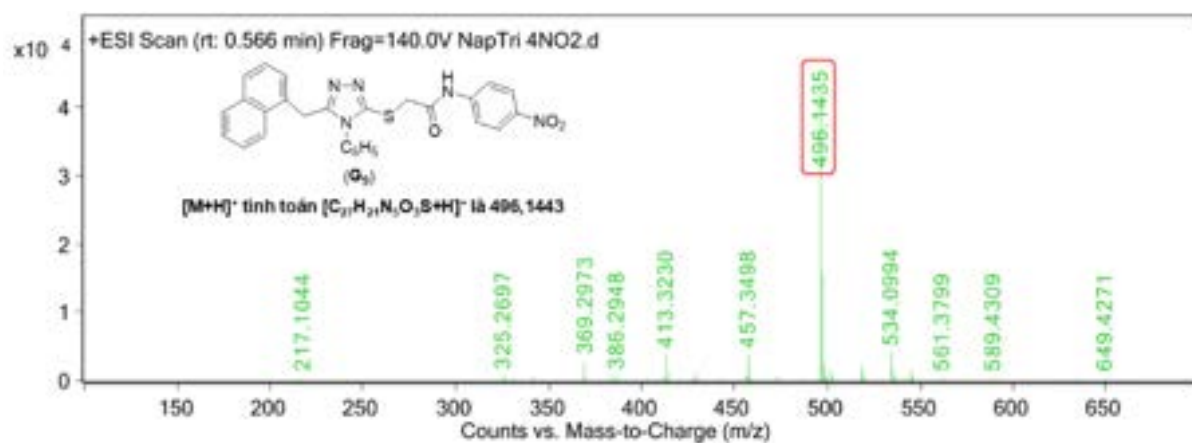
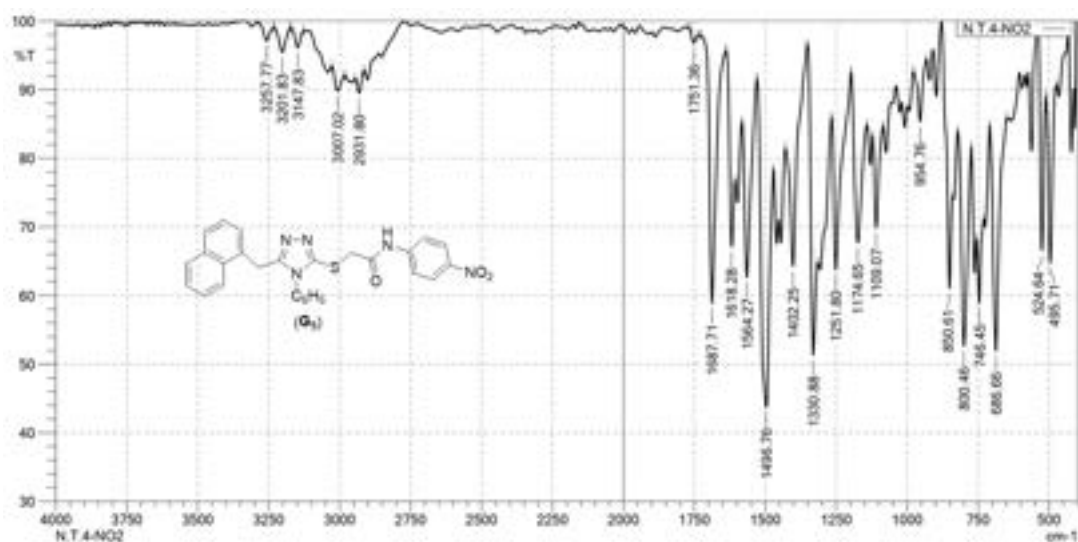
Phụ lục 74. Phổ HR-MS của hợp chất  $G_8$

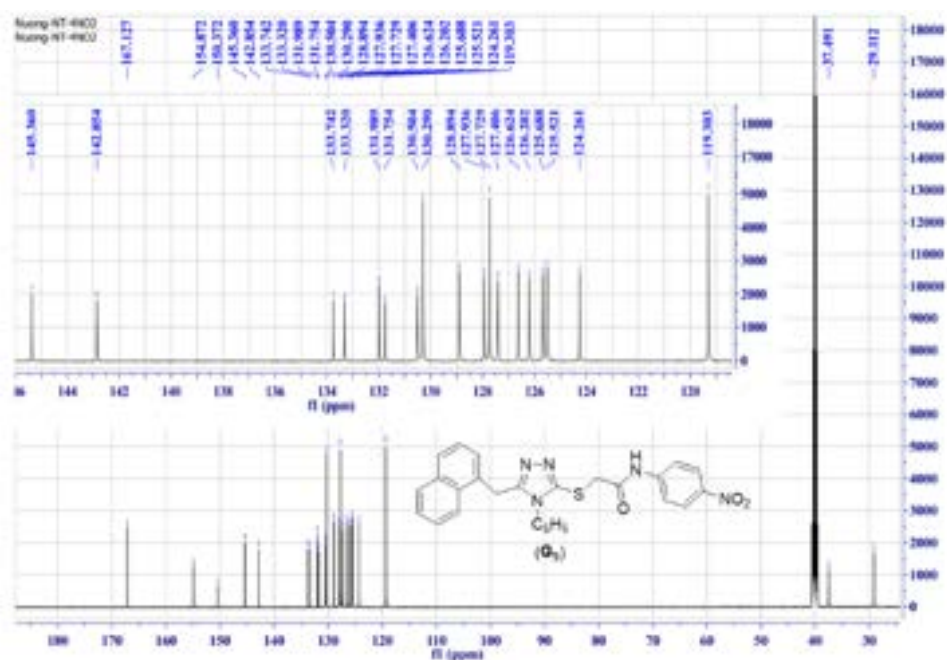


Phụ lục 75. Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất  $G_8$

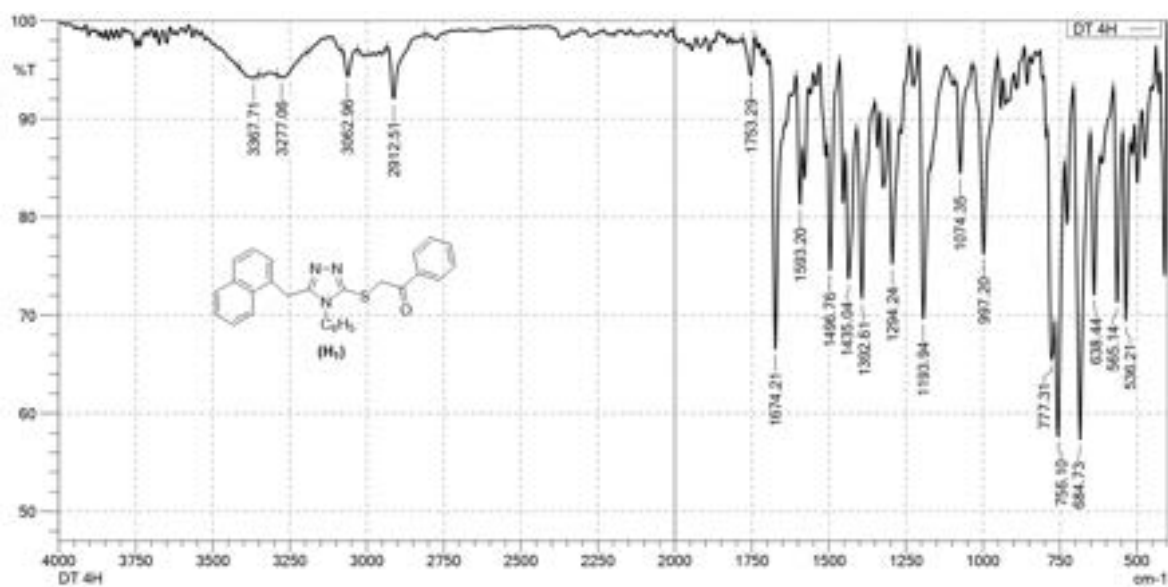


Phụ lục 76. Phổ  $^{13}C$ -NMR của hợp chất  $G_8$

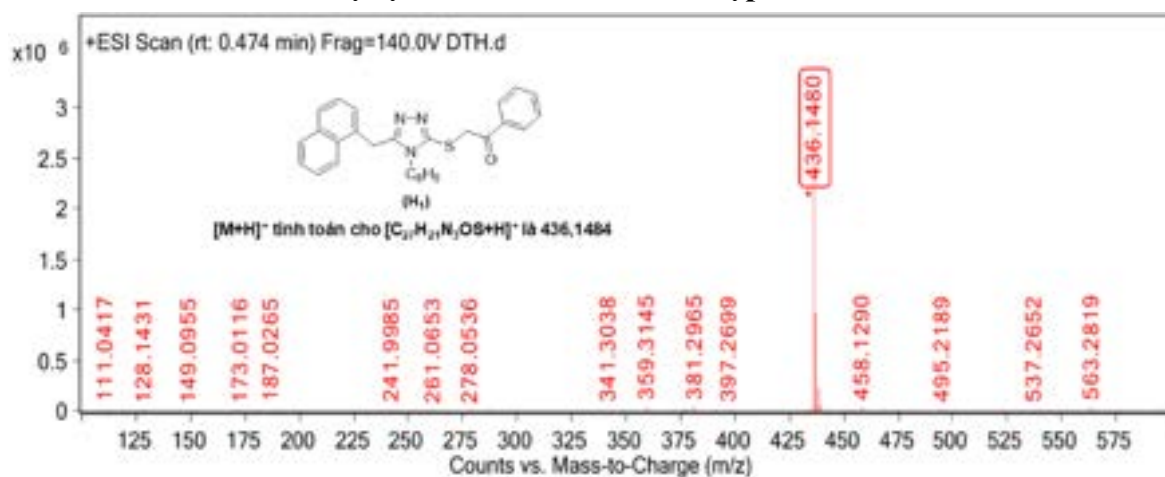




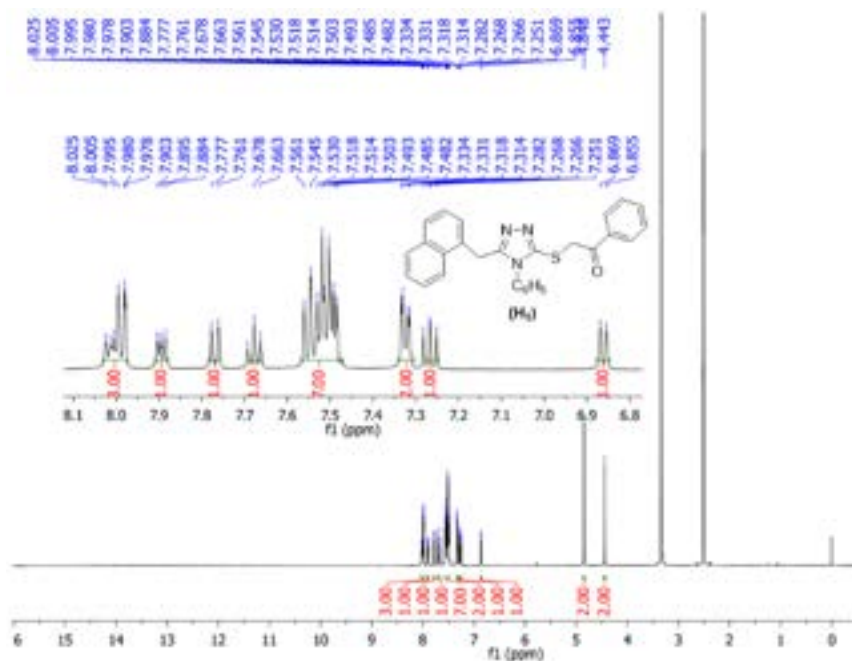
Phụ lục 80. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất G<sub>0</sub>



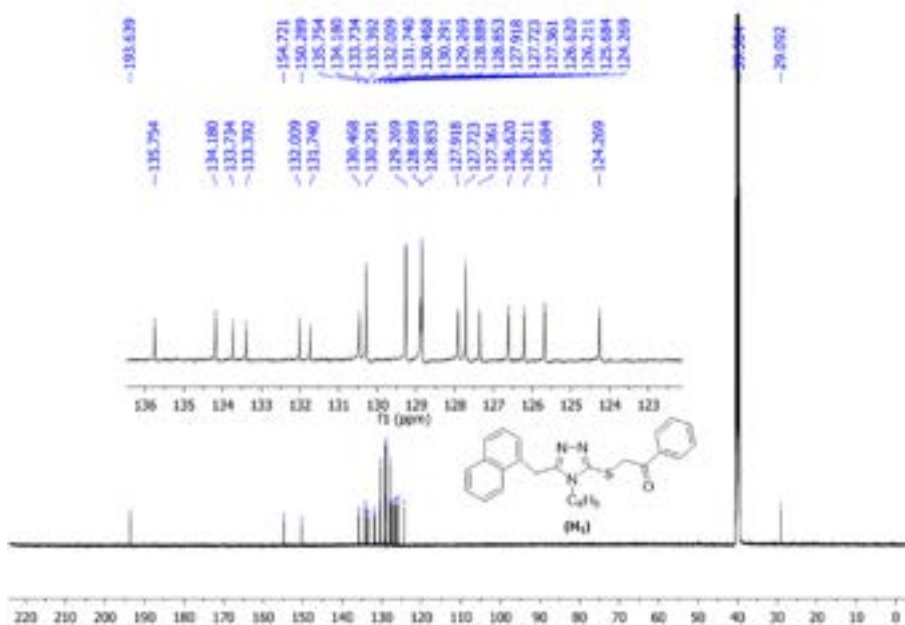
Phụ lục 81. Phổ FT-IR của hợp chất H<sub>1</sub>



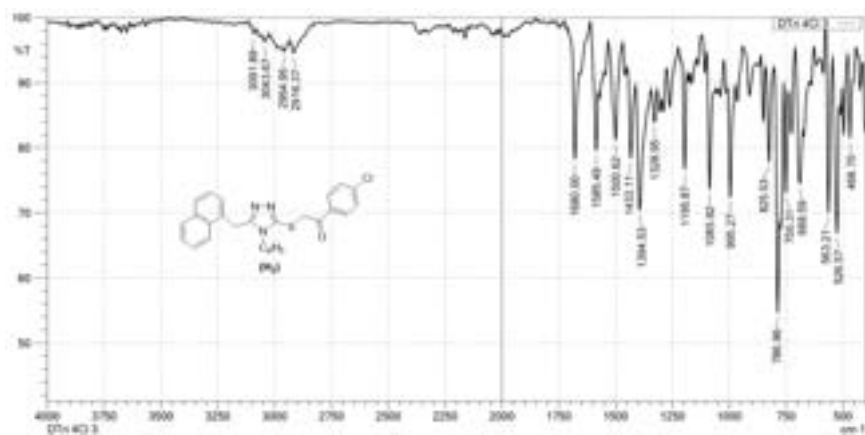
Phụ lục 82. Phổ HR-MS của hợp chất H<sub>1</sub>



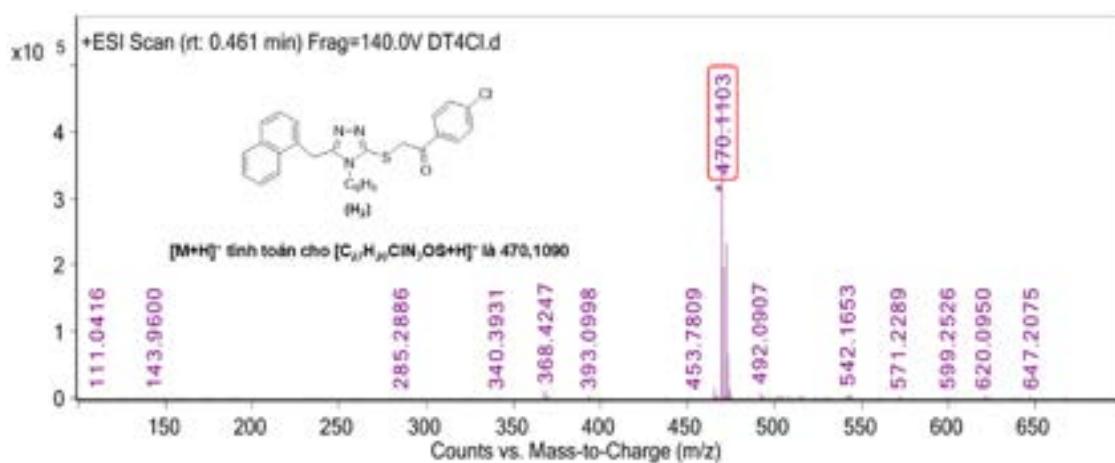
### Phụ lục 83. Phổ $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất H<sub>1</sub>



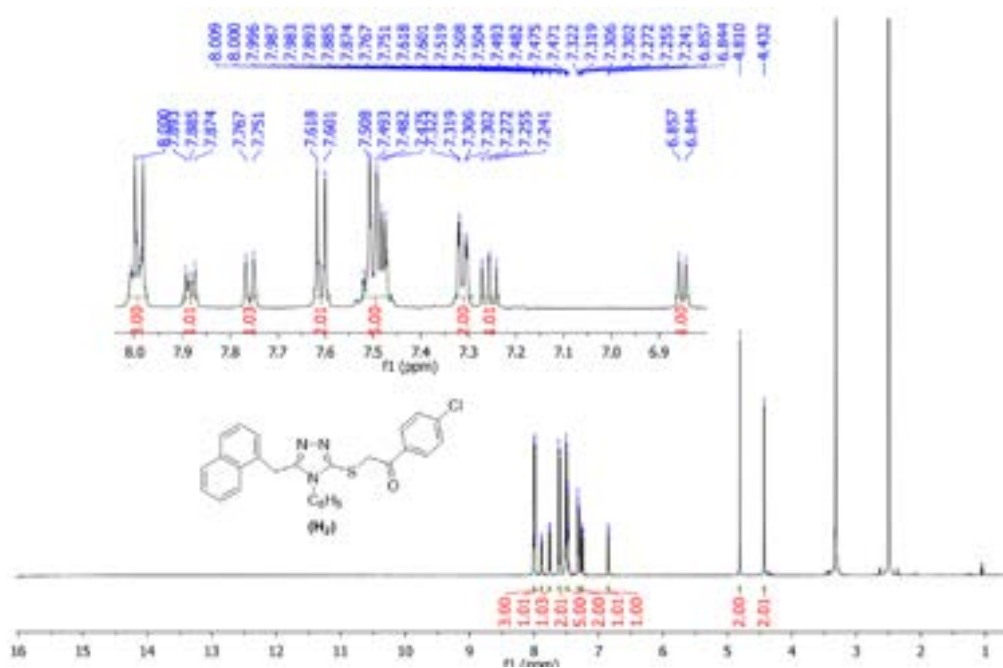
### Phụ lục 84. Phổ $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất H<sub>1</sub>



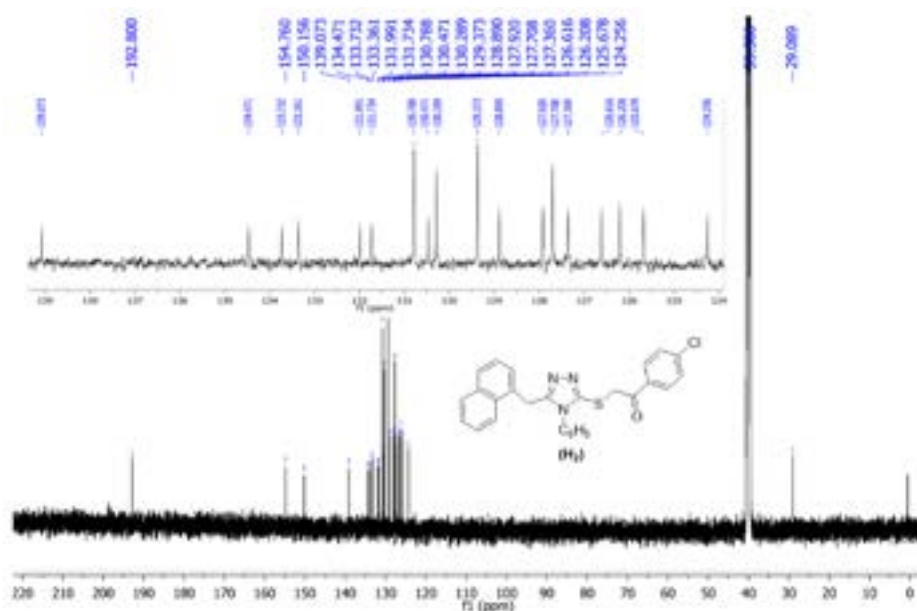
### Phụ lục 85. Phổ FT-IR của hợp chất H<sub>2</sub>



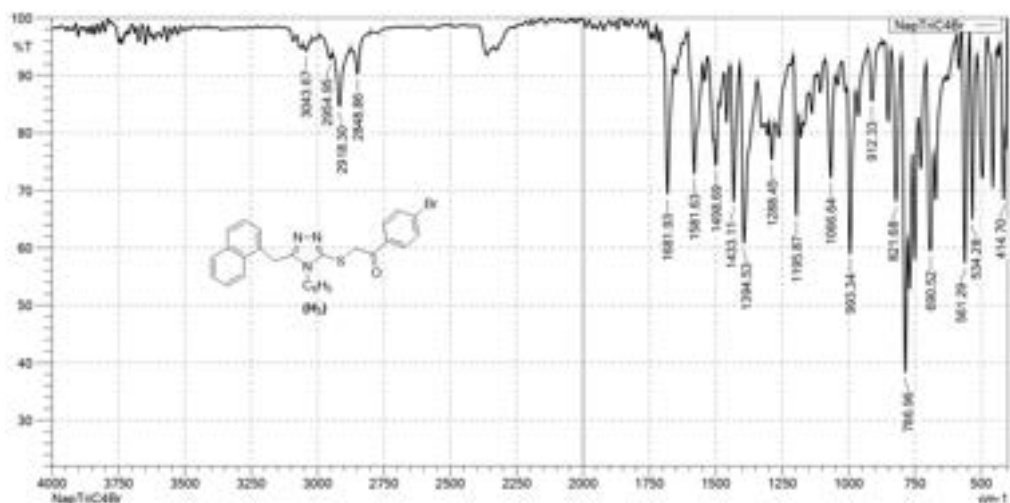
Phụ lục 86. Phổ HR-MS của hợp chất  $H_2$



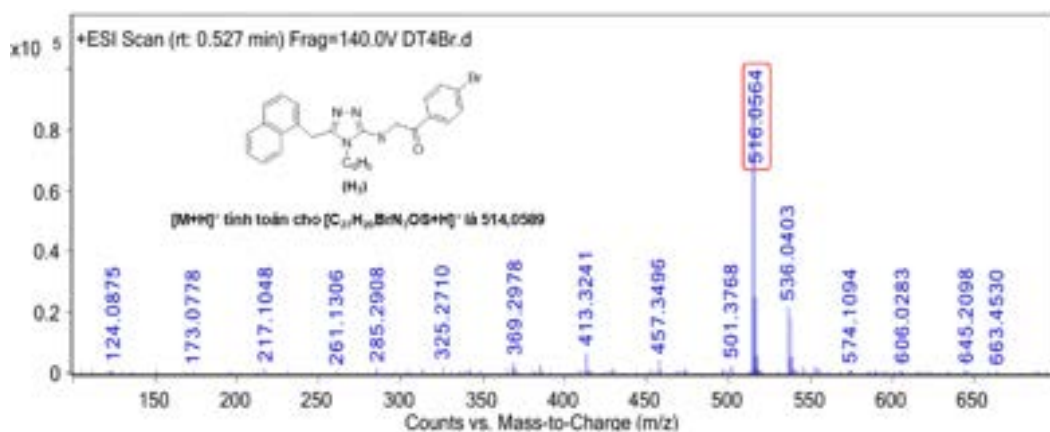
Phụ lục 87. Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất  $H_2$



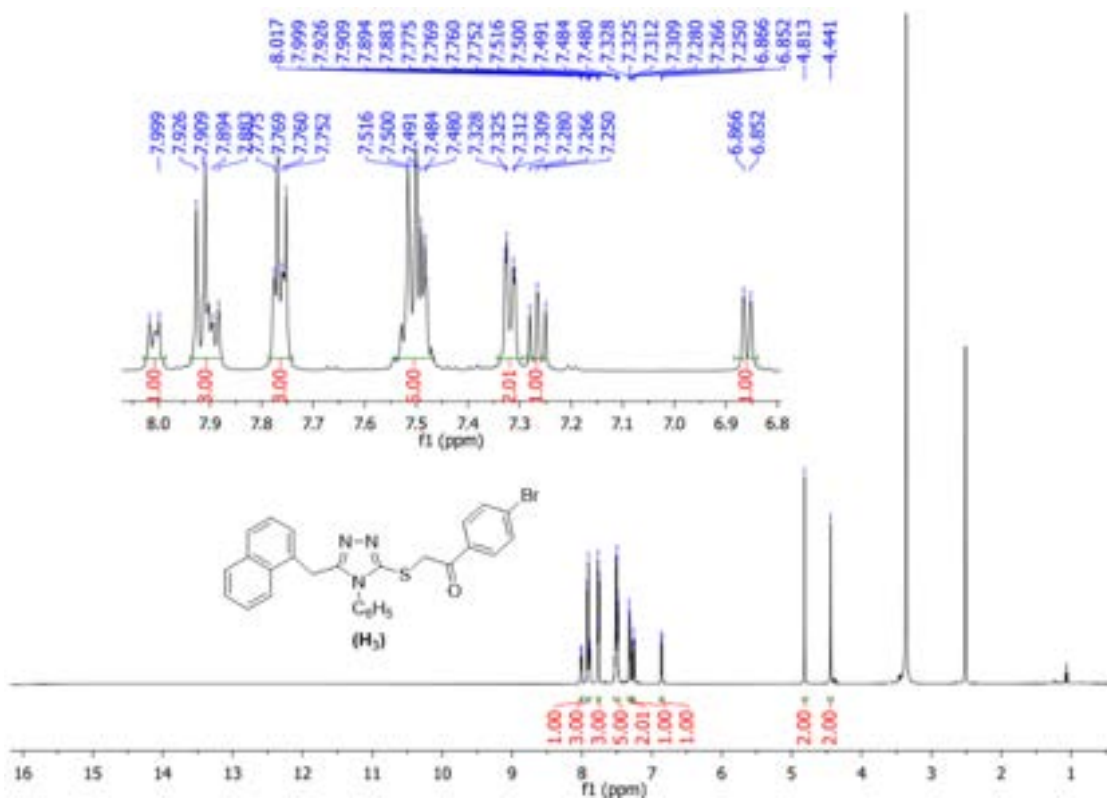
Phụ lục 88. Phổ  $^{13}C$ -NMR của hợp chất  $H_2$



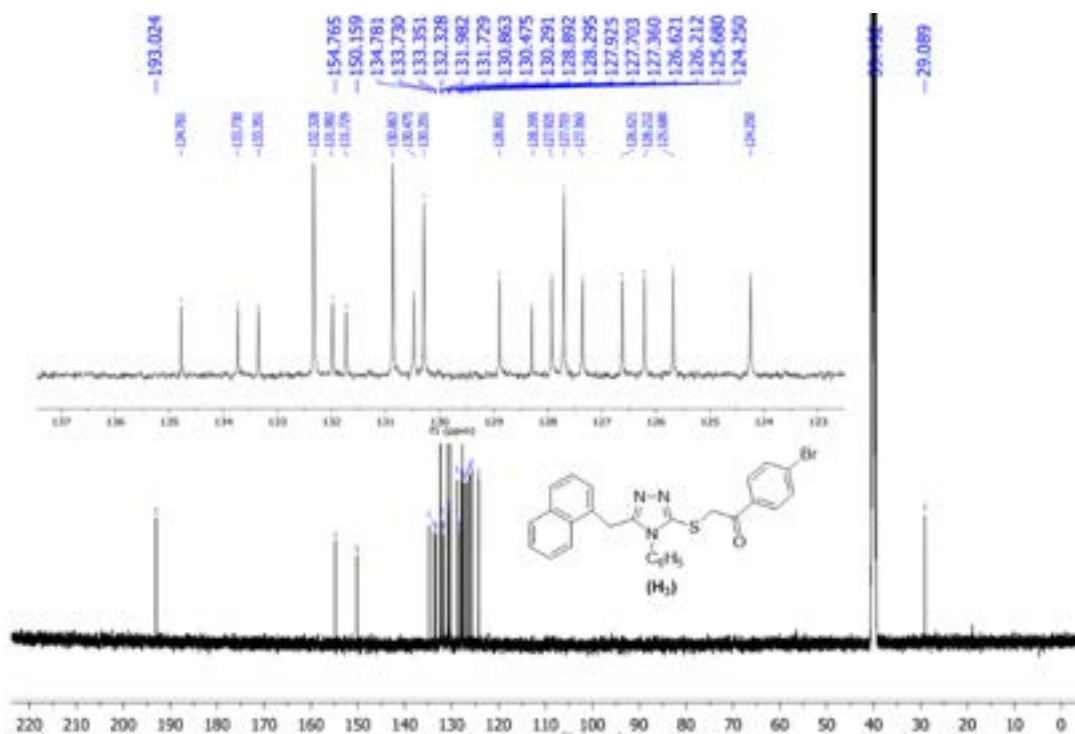
Phụ lục 89. Phổ FT-IR của hợp chất H<sub>3</sub>



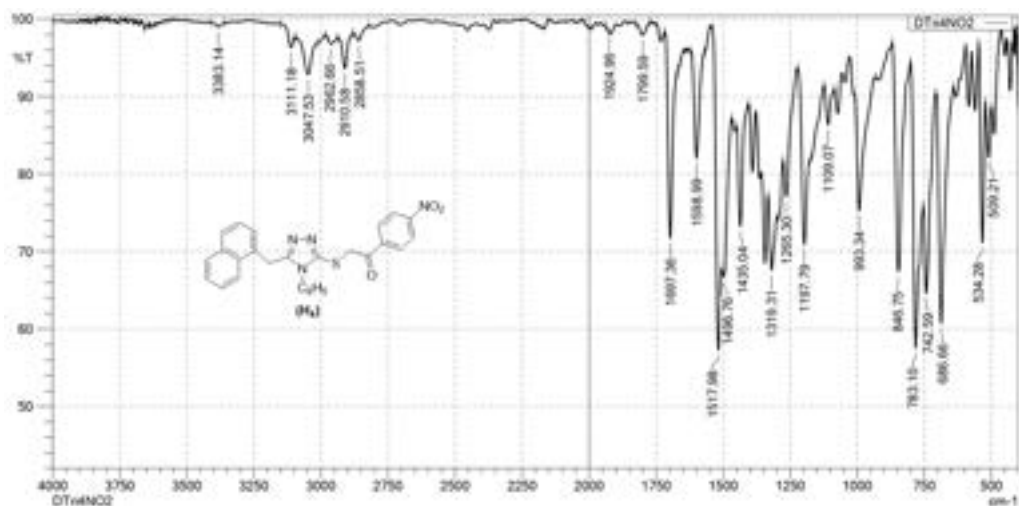
Phụ lục 90. Phổ HR-MS của hợp chất H<sub>3</sub>



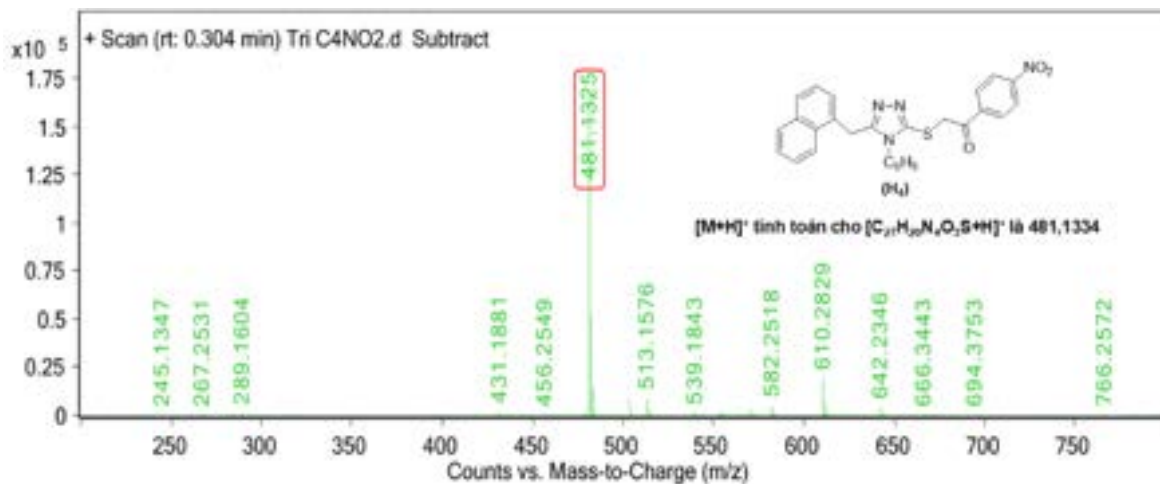
Phụ lục 91. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất H<sub>3</sub>



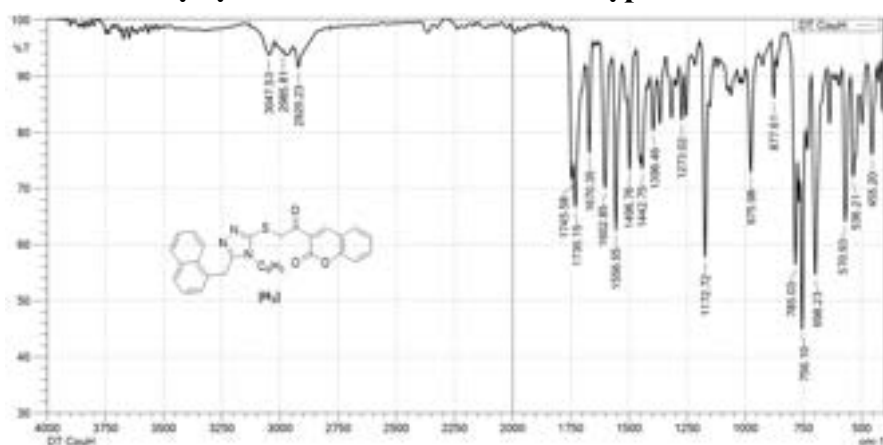
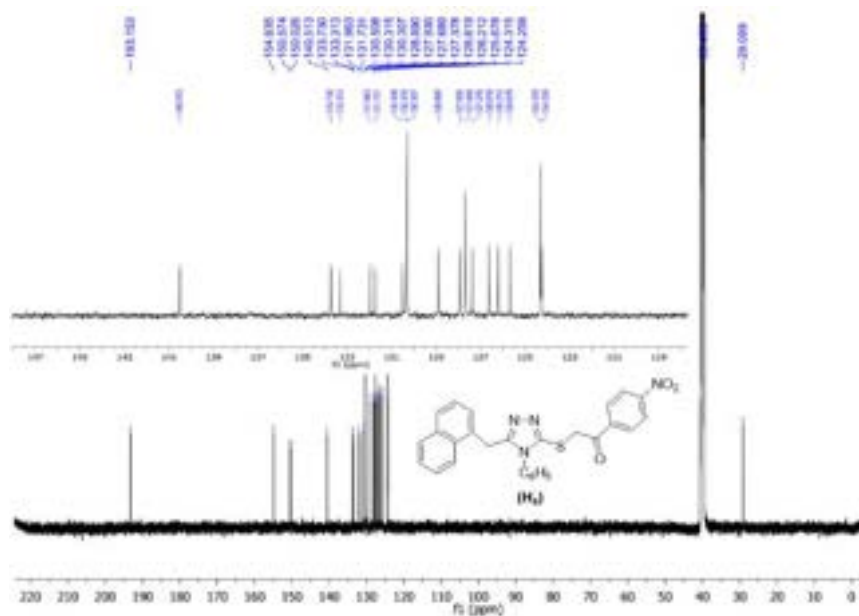
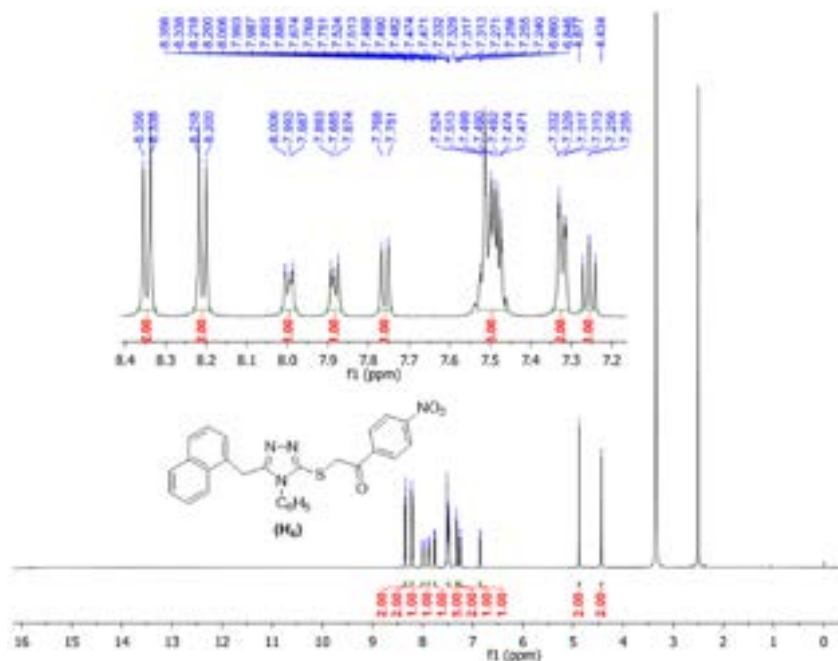
Phụ lục 92. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất H<sub>3</sub>

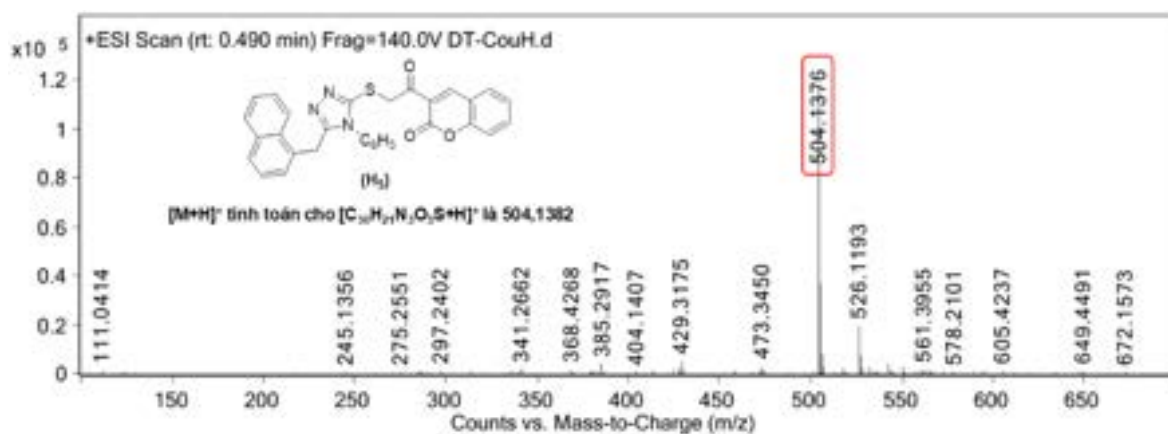


Phụ lục 93. Phổ FT-IR của hợp chất H<sub>4</sub>

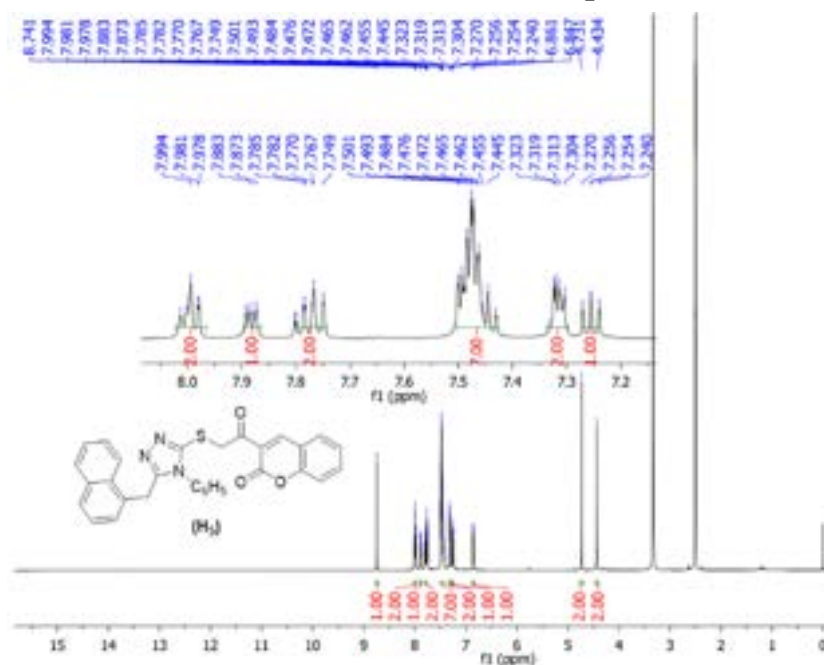


Phụ lục 94. Phổ HR-MS của hợp chất H<sub>4</sub>

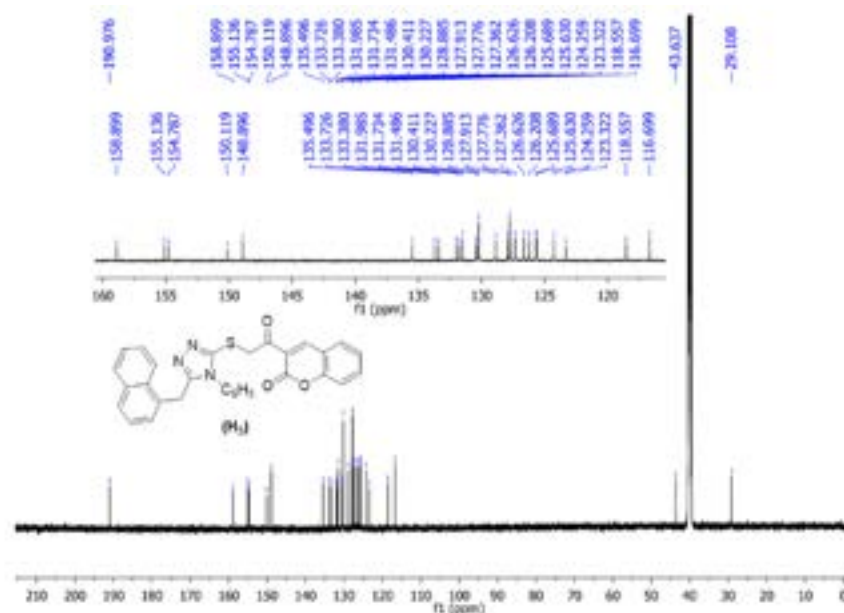




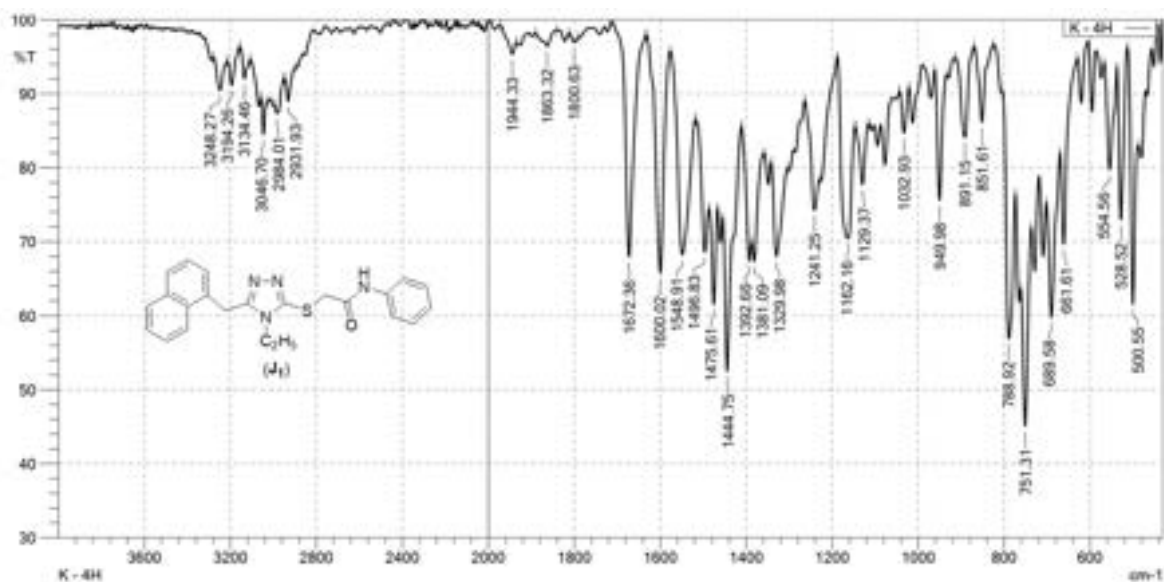
Phụ lục 98. Phổ HR-MS của hợp chất  $H_5$



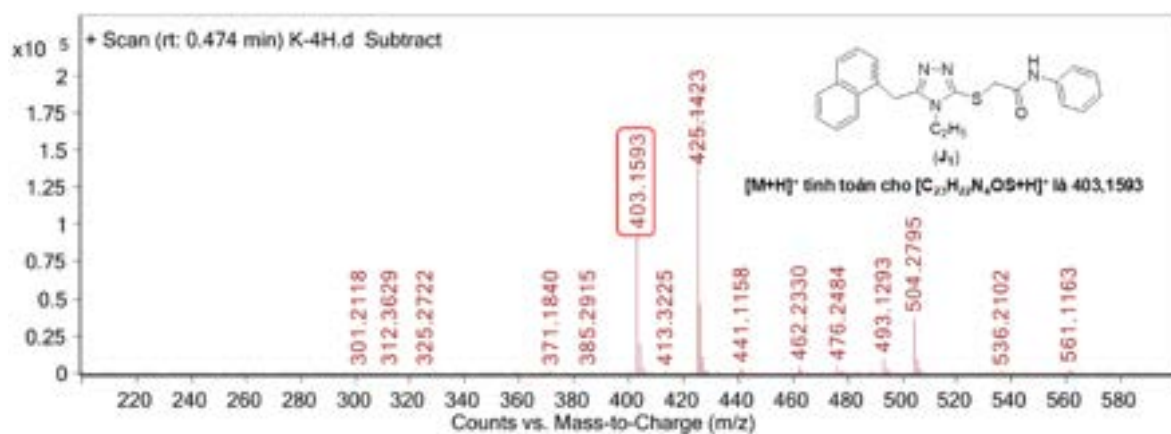
Phụ lục 99. Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất  $H_5$



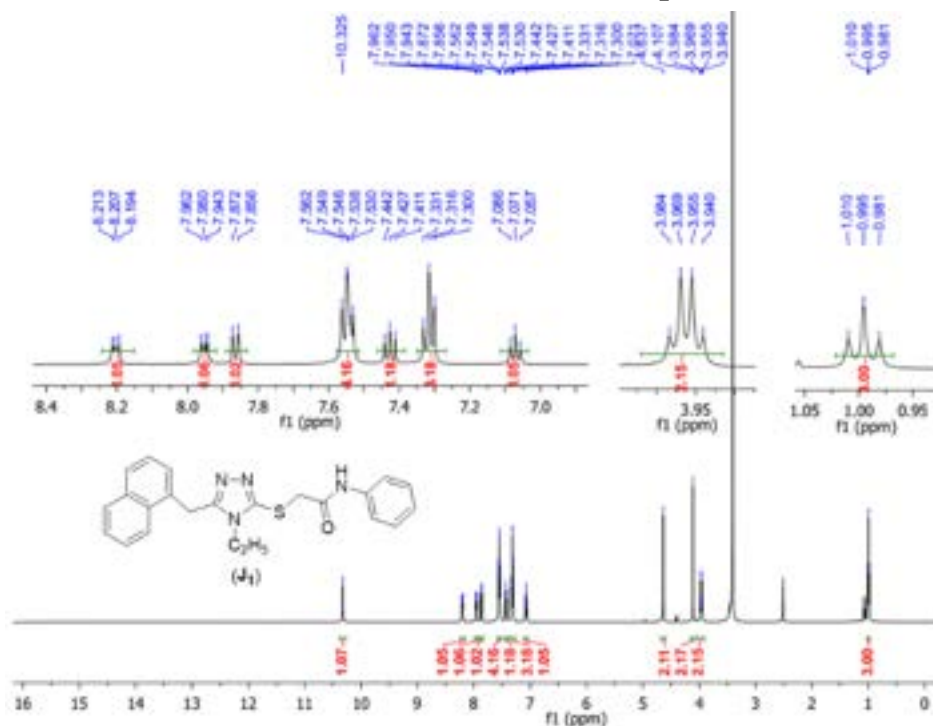
Phụ lục 100. Phổ  $^{13}C$ -NMR của hợp chất  $H_5$



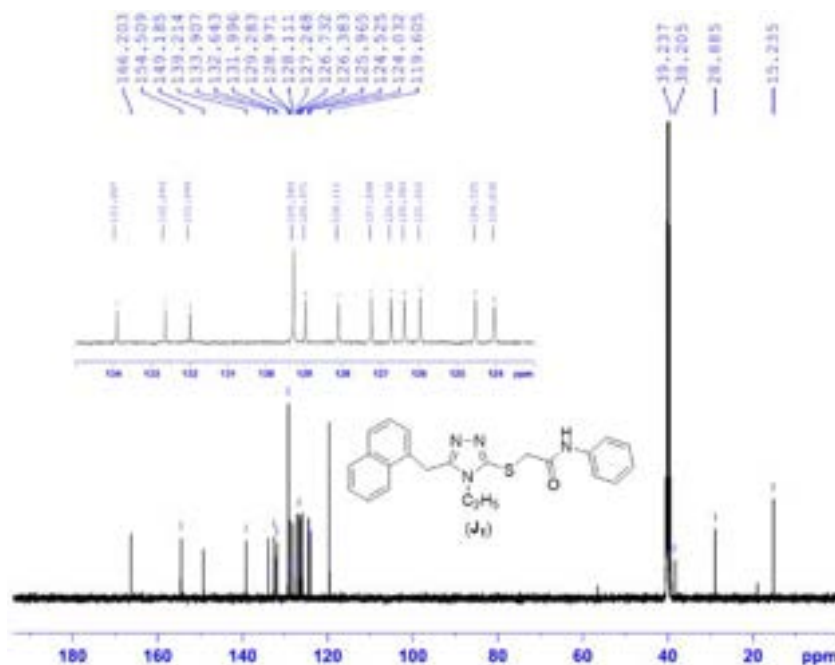
Phụ lục 101. Phổ FT-IR của hợp chất J<sub>1</sub>



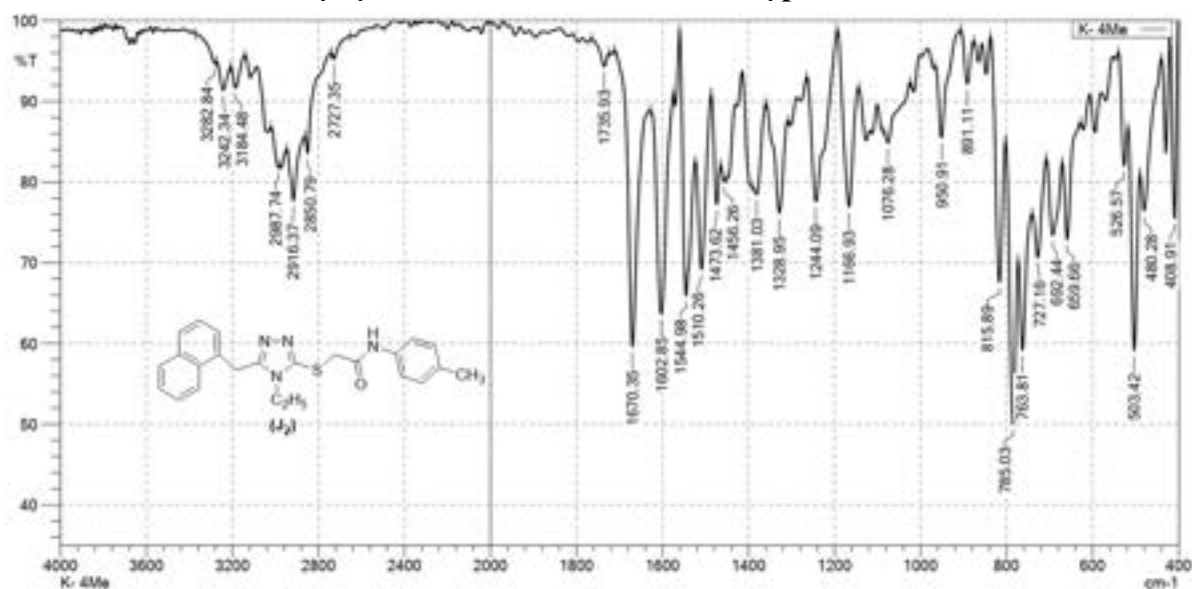
Phụ lục 102. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>1</sub>



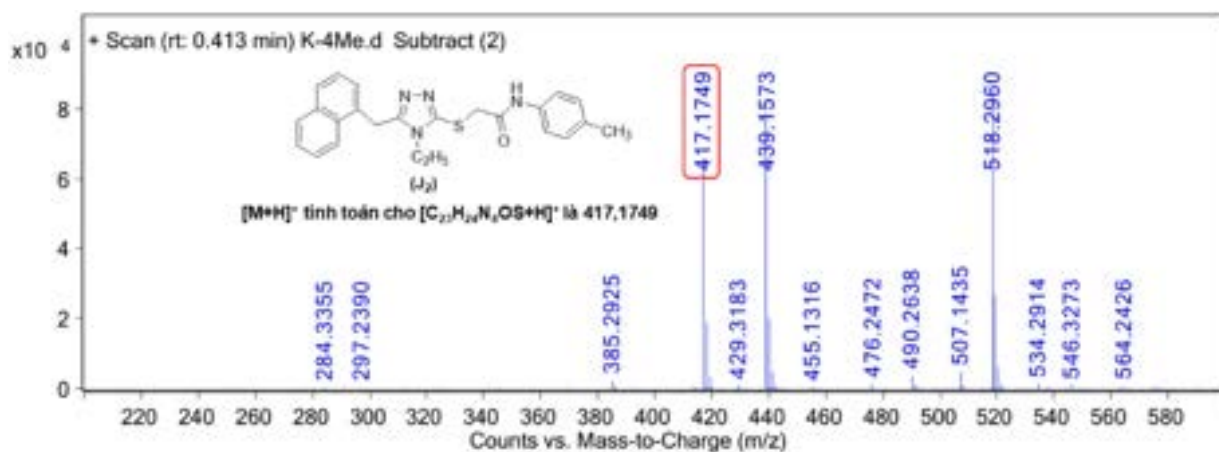
Phụ lục 103. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất J<sub>1</sub>



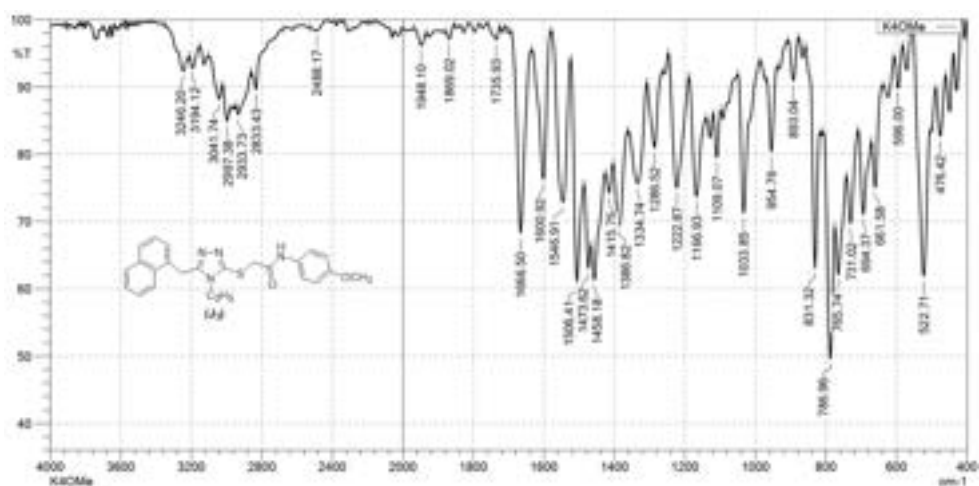
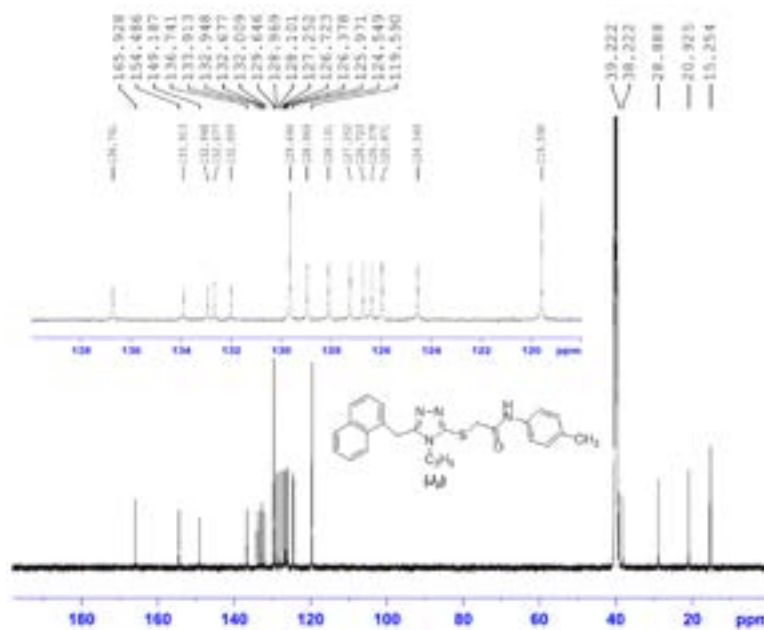
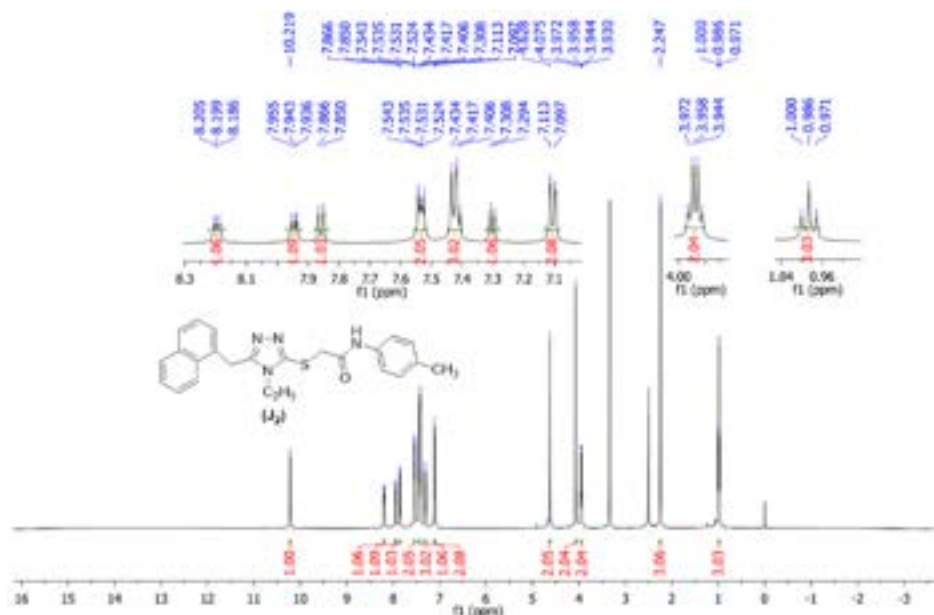
Phụ lục 104. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất J<sub>1</sub>

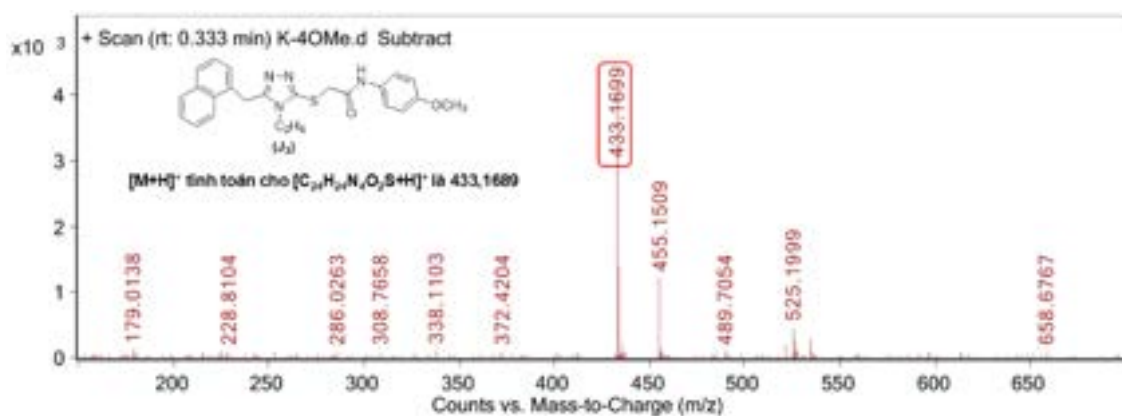


Phụ lục 105. Phổ FT-IR của hợp chất J<sub>2</sub>

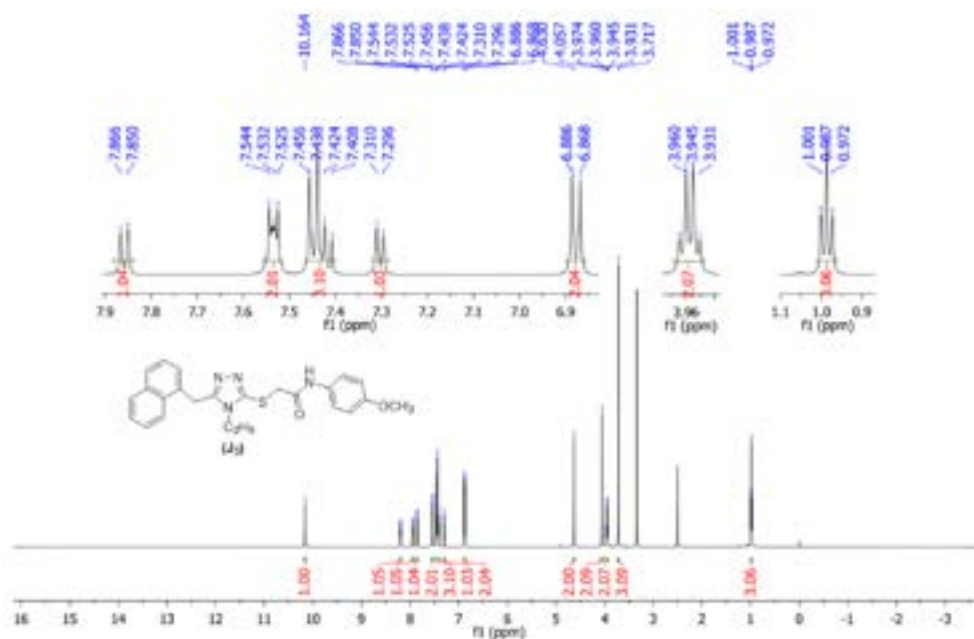


Phụ lục 106. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>2</sub>

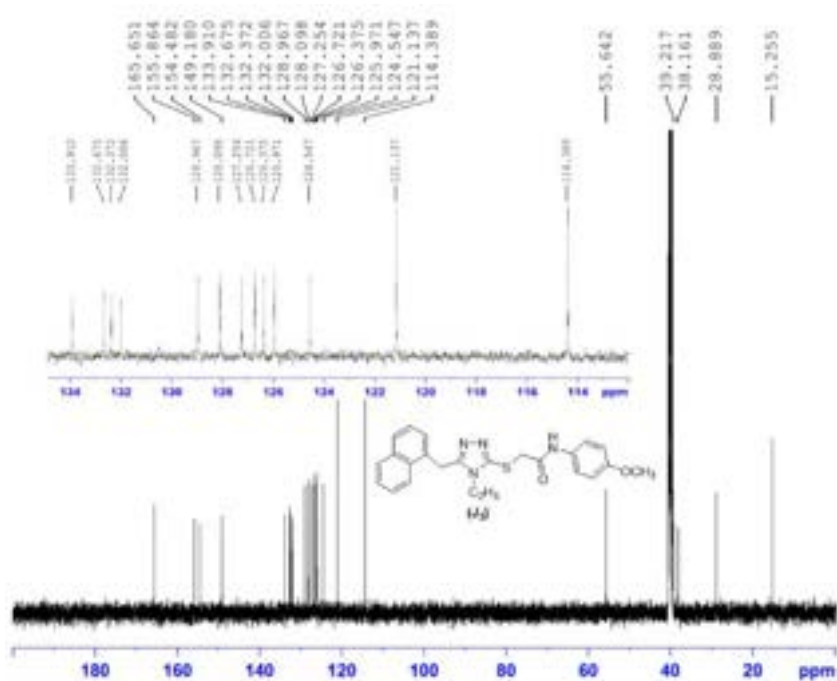




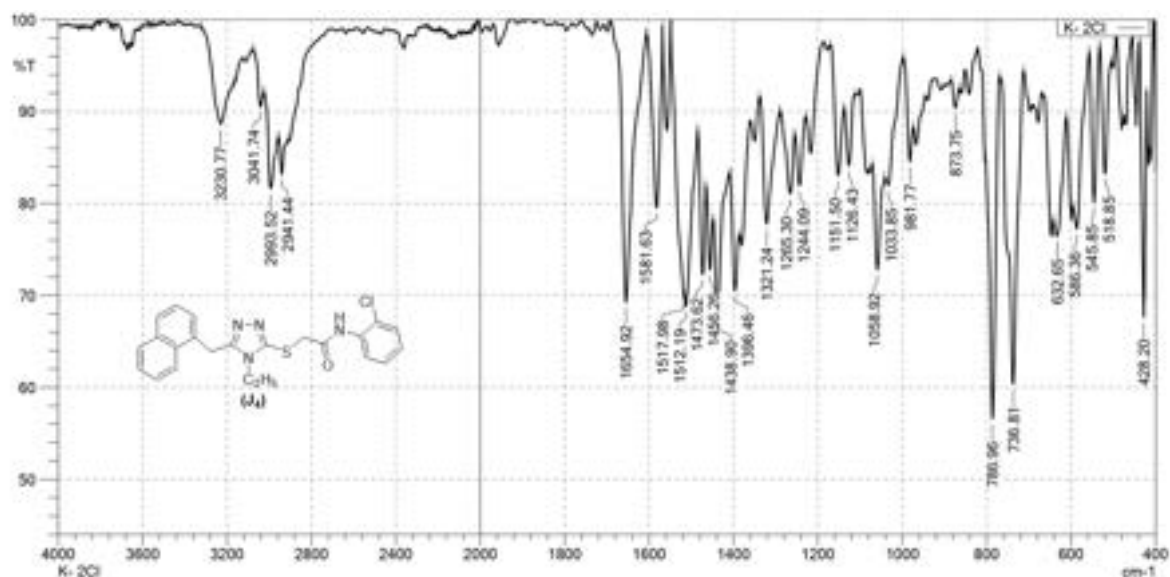
Phụ lục 110. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>3</sub>



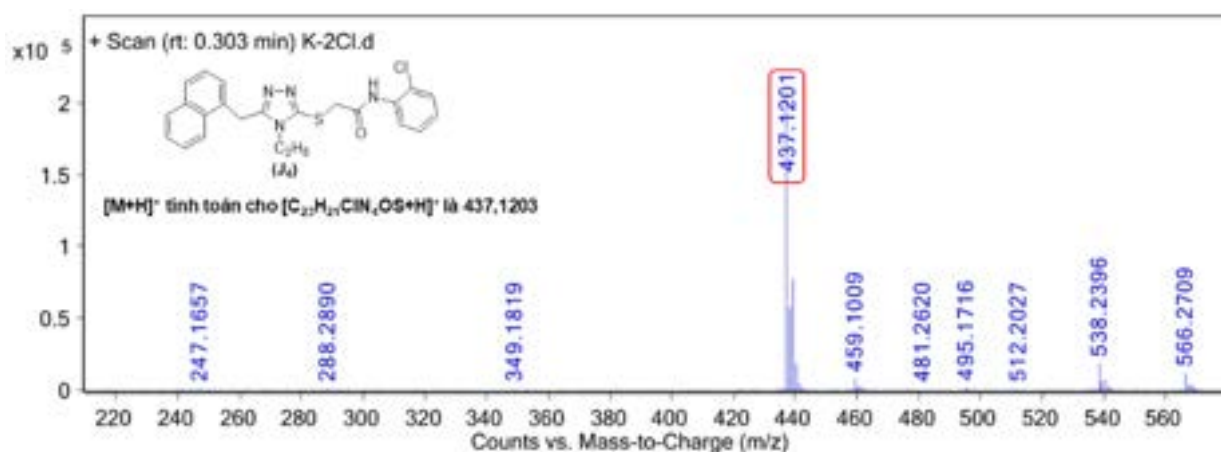
Phụ lục 111. Phổ  $^1\text{H}$ -NMR của hợp chất J<sub>3</sub>



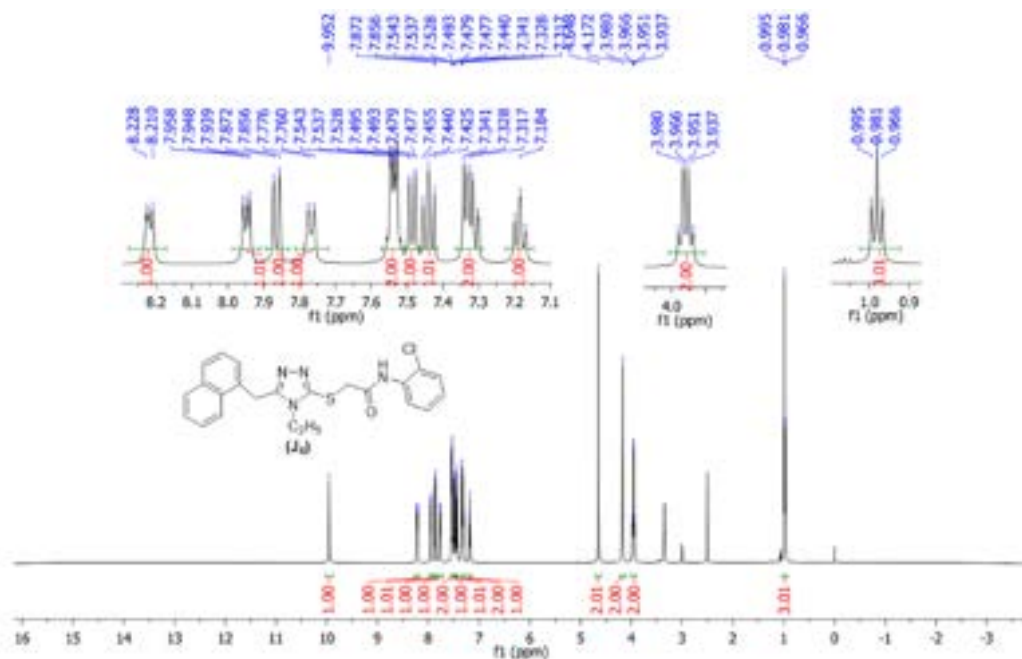
Phụ lục 112. Phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của hợp chất J<sub>3</sub>



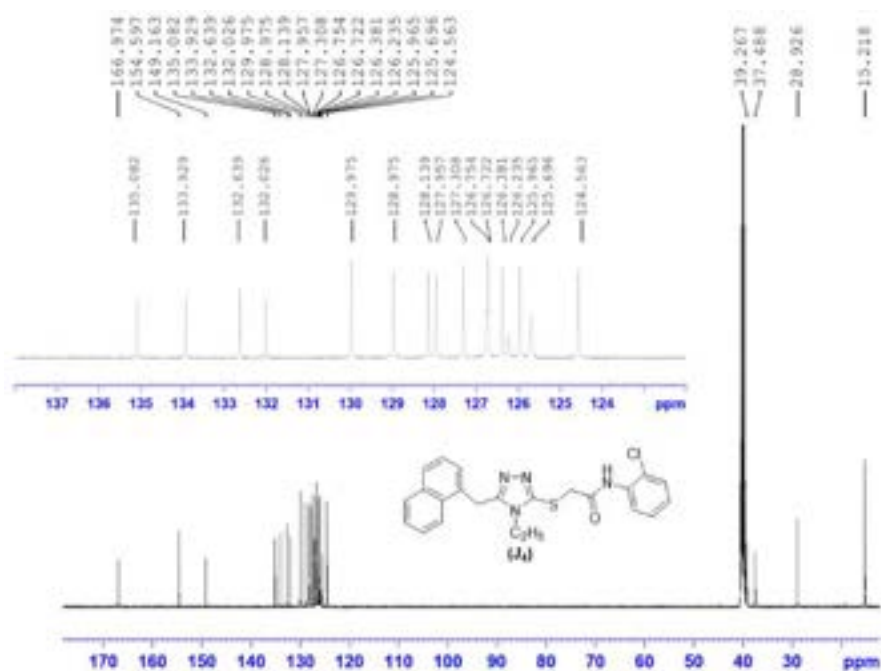
Phụ lục 113. Phổ FT-IR của hợp chất J<sub>4</sub>



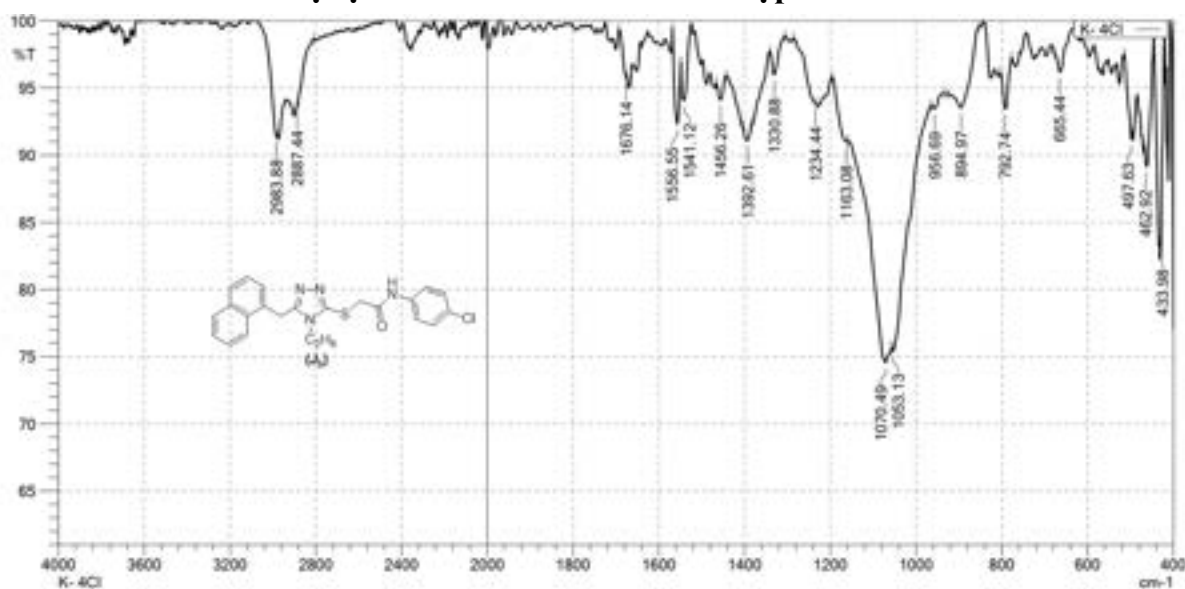
Phụ lục 114. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>4</sub>



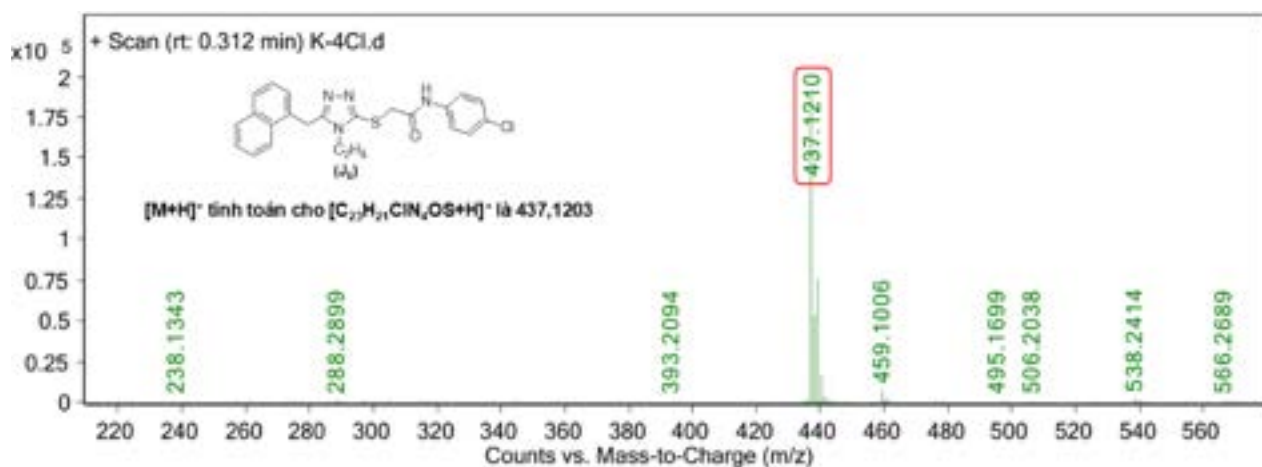
Phụ lục 115. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất J<sub>4</sub>



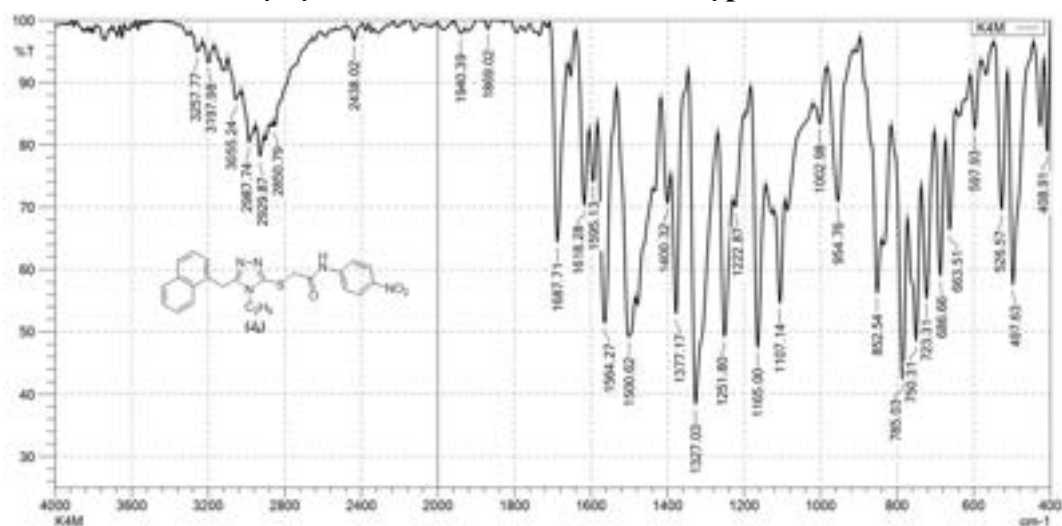
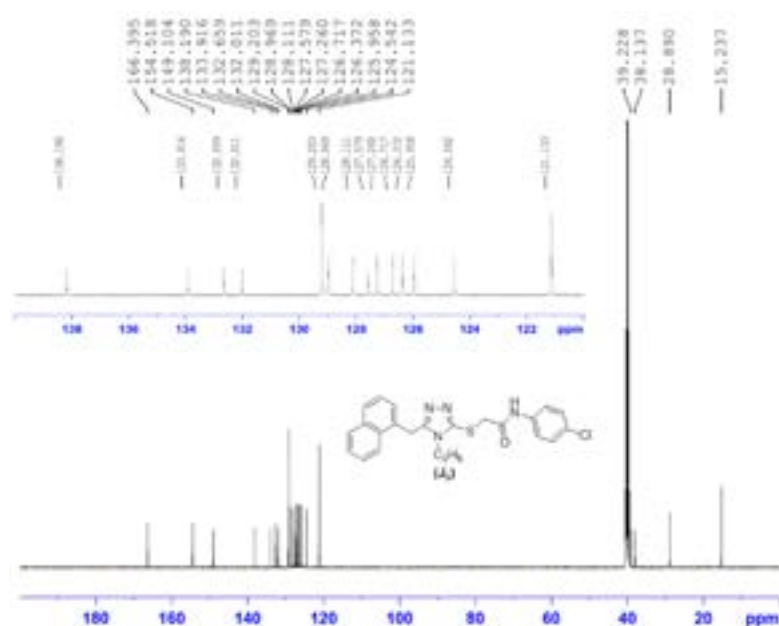
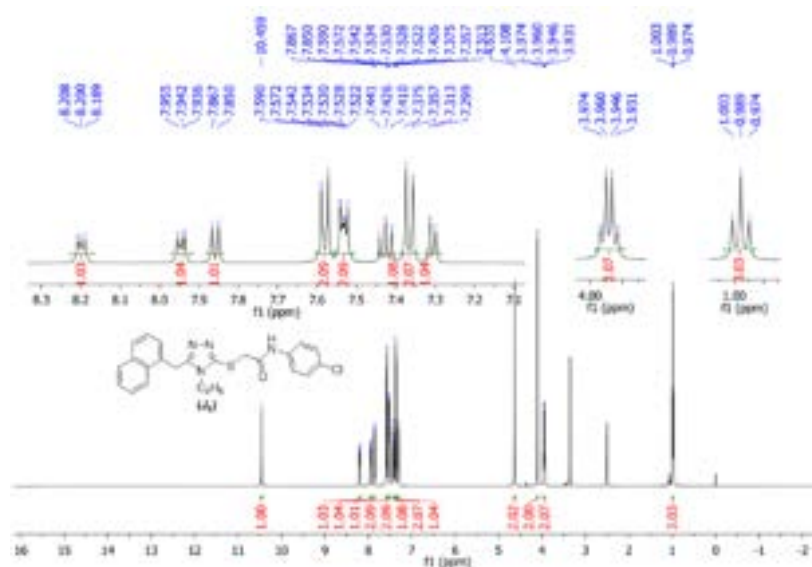
Phụ lục 116. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất J4

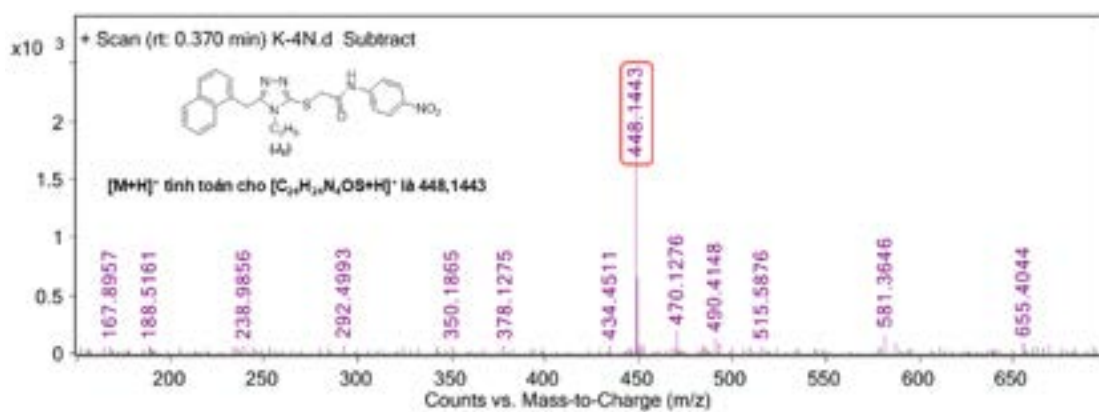


Phụ lục 117. Phổ FT-IR của hợp chất J5

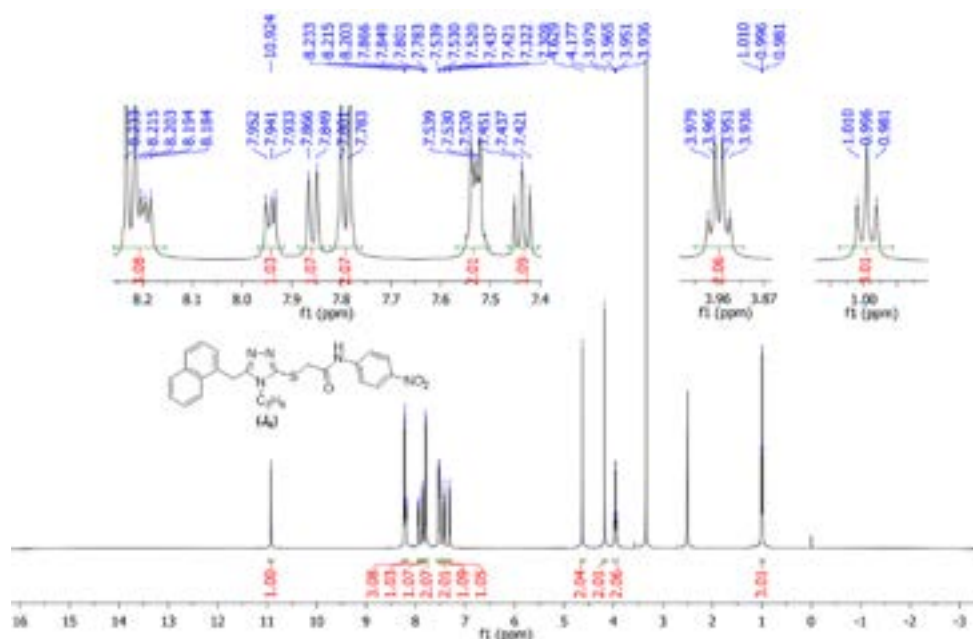


Phụ lục 118. Phổ HR-MS của hợp chất J5

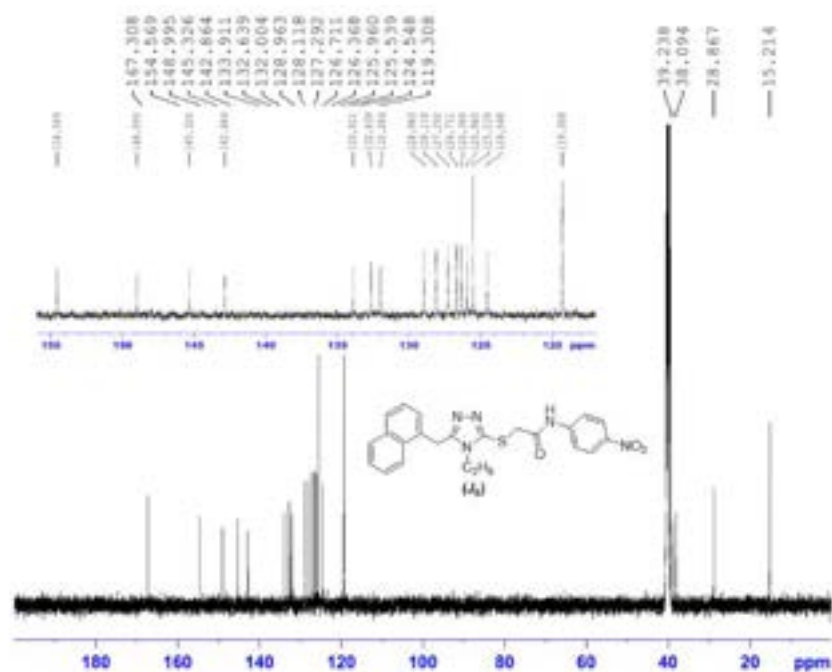




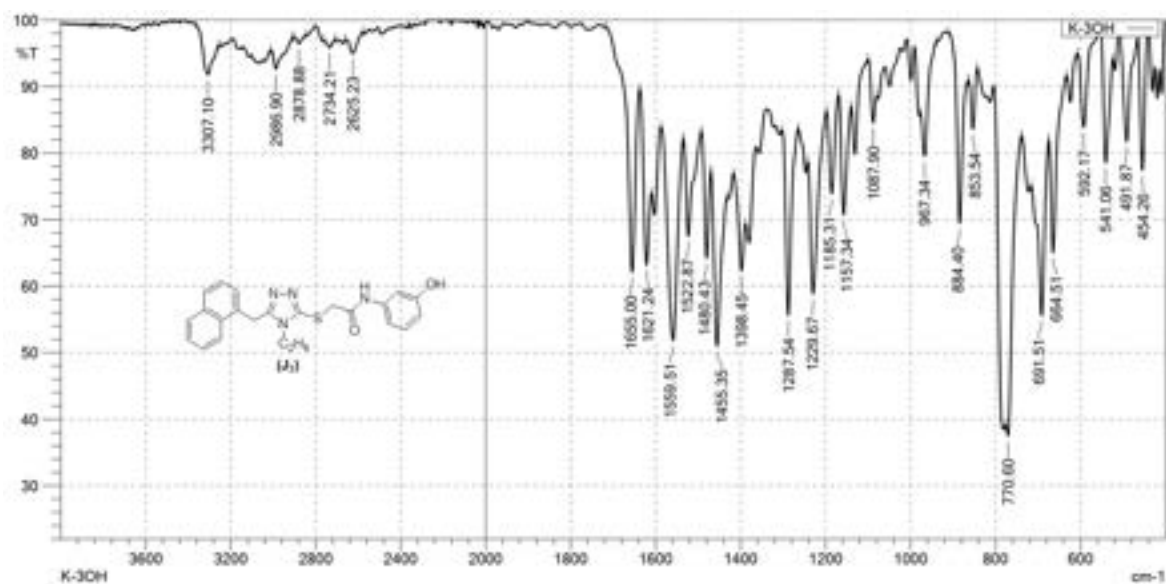
Phụ lục 122. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>6</sub>



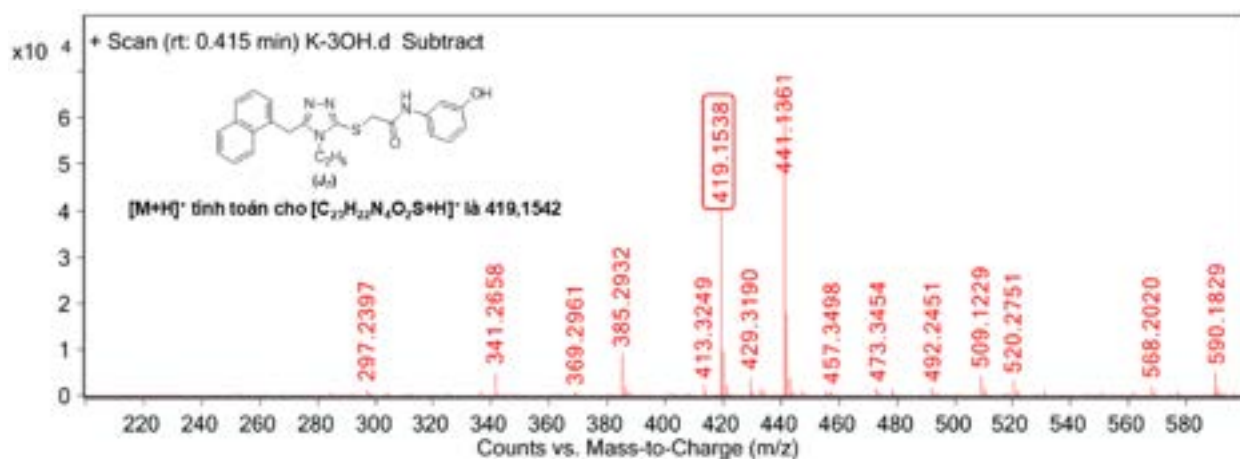
Phụ lục 123. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất J<sub>6</sub>



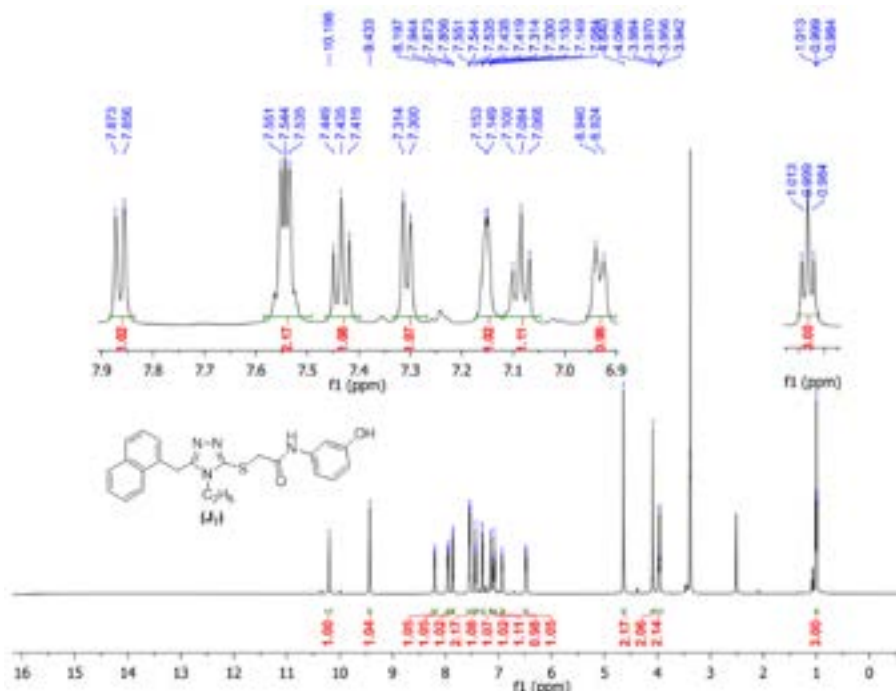
Phụ lục 124. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất J<sub>6</sub>



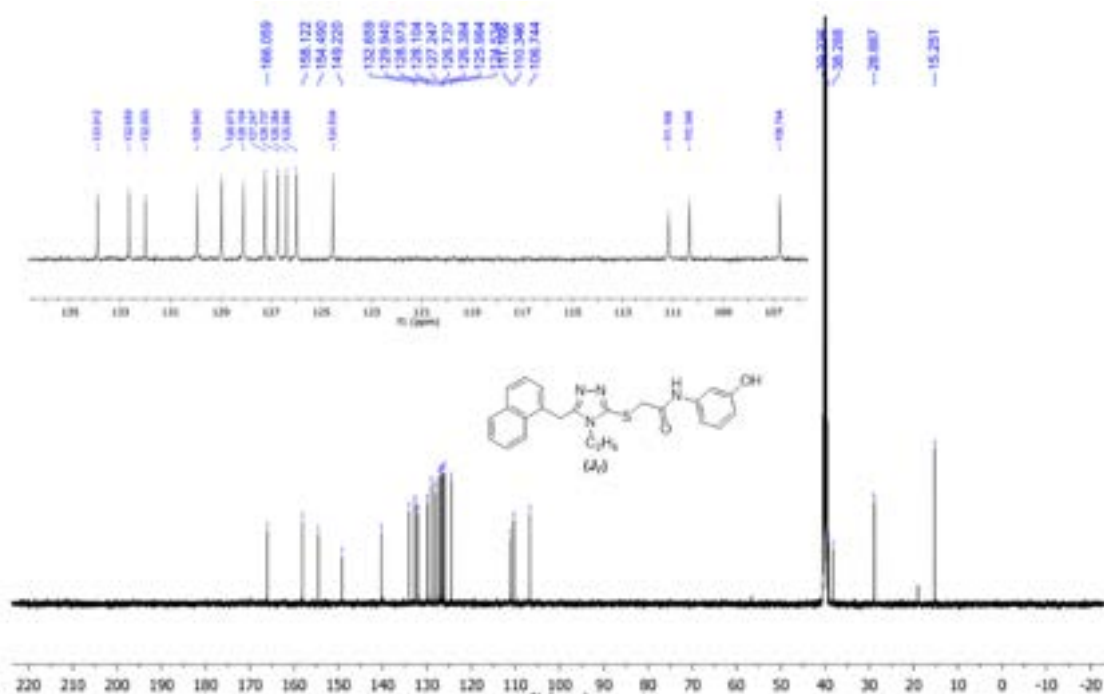
Phụ lục 125. Phổ FT-IR của hợp chất J<sub>7</sub>



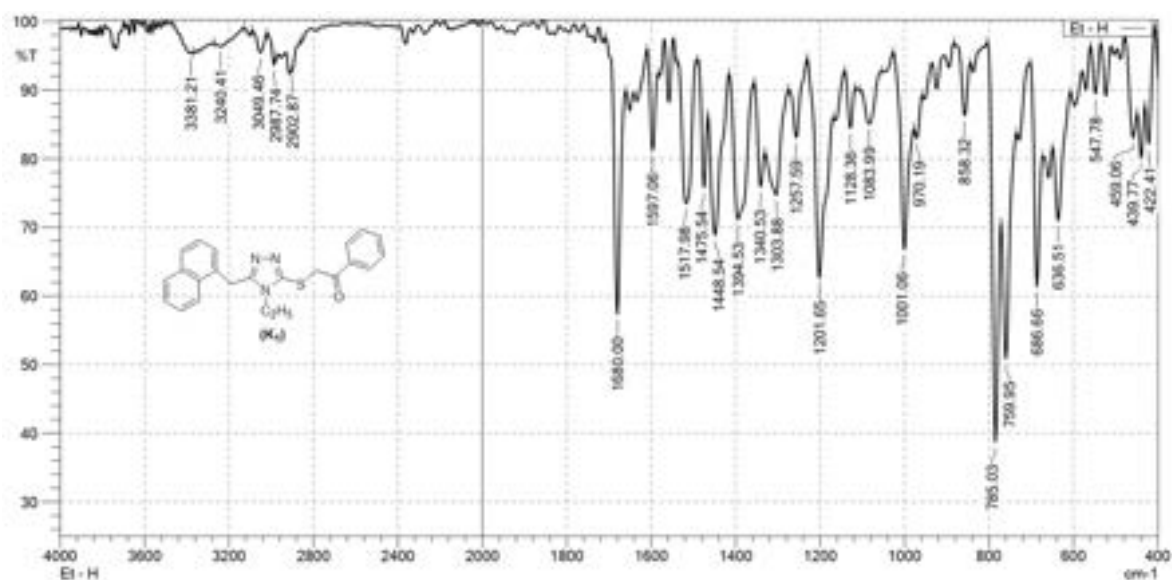
Phụ lục 126. Phổ HR-MS của hợp chất J<sub>7</sub>



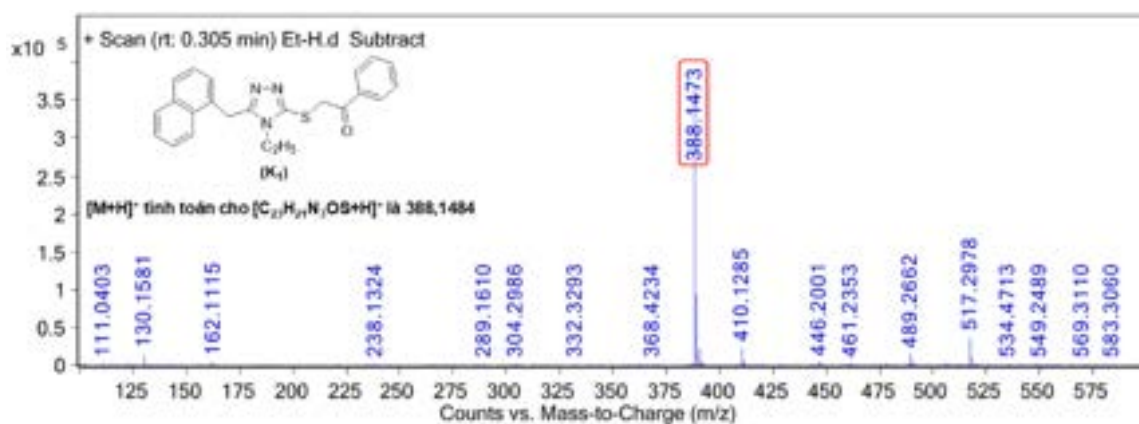
Phụ lục 127. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất J<sub>7</sub>



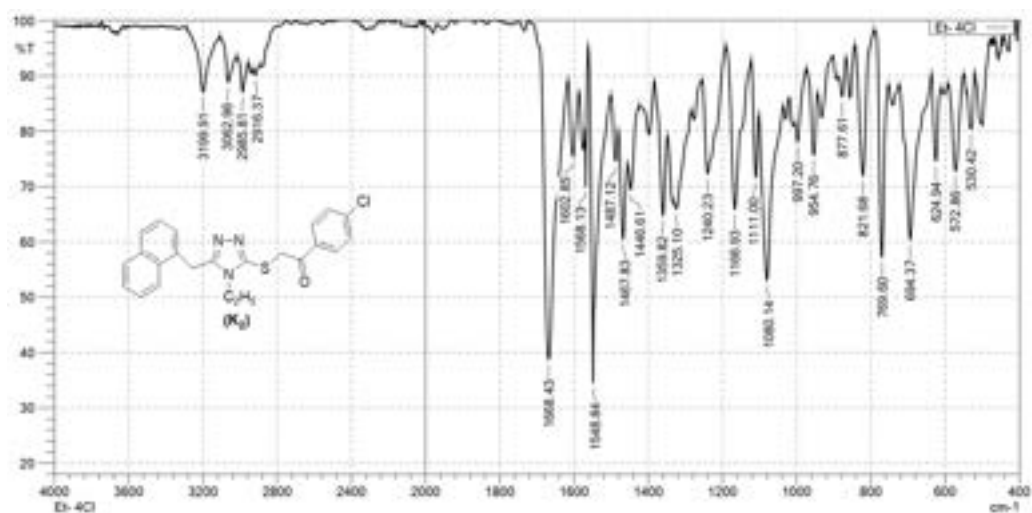
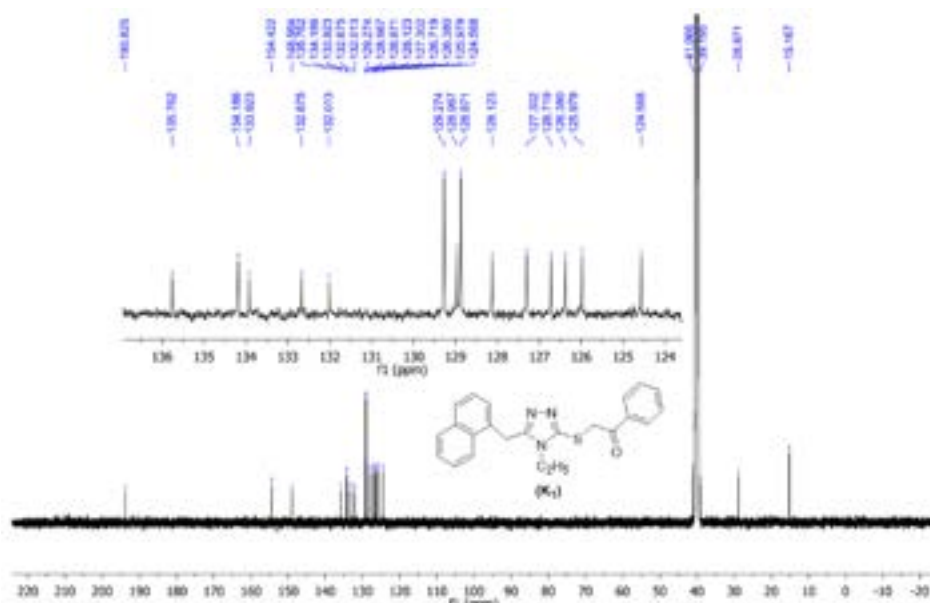
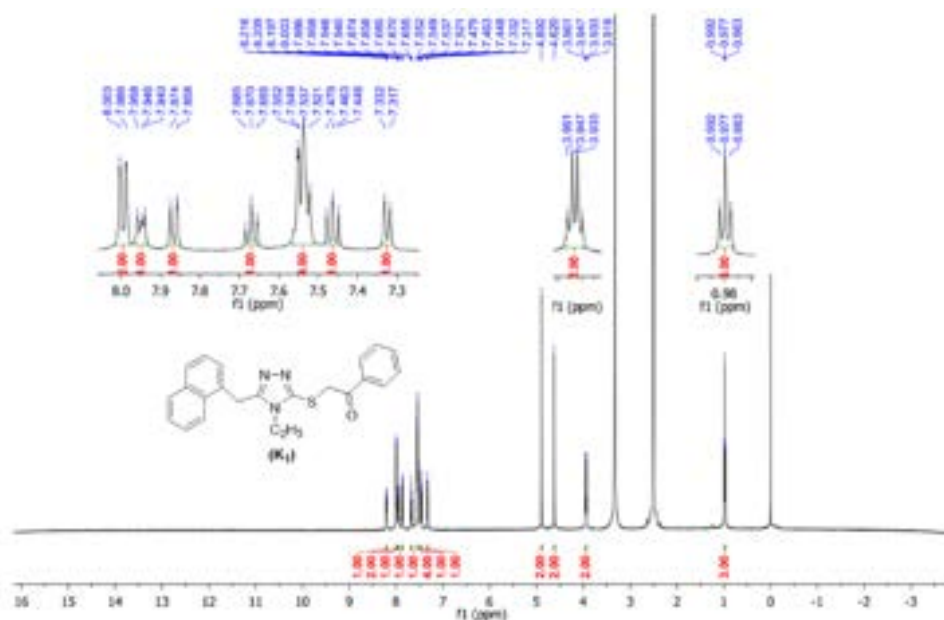
Phụ lục 128. Phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất J<sub>7</sub>

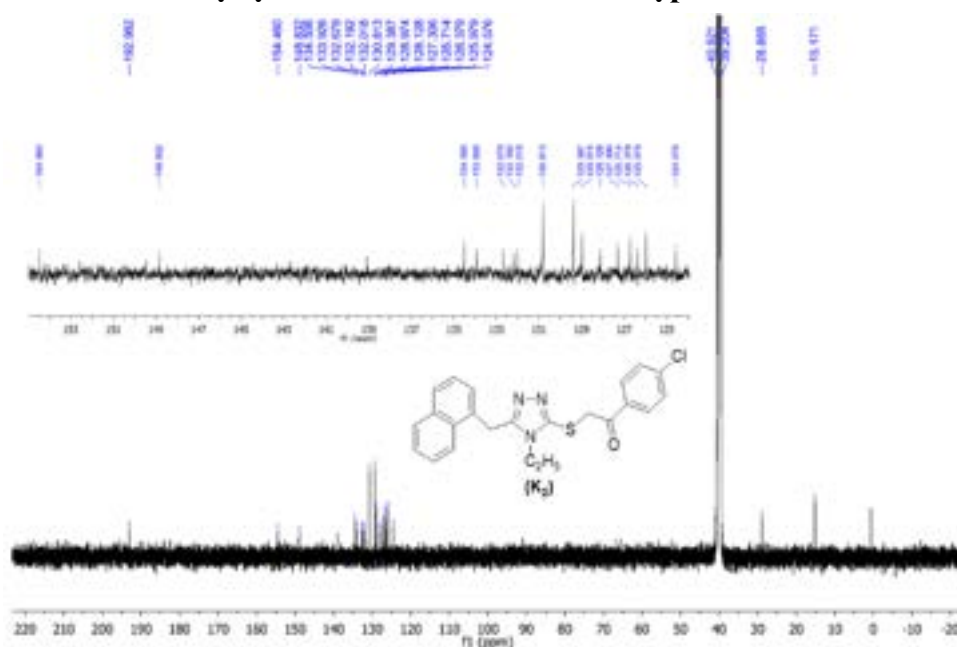
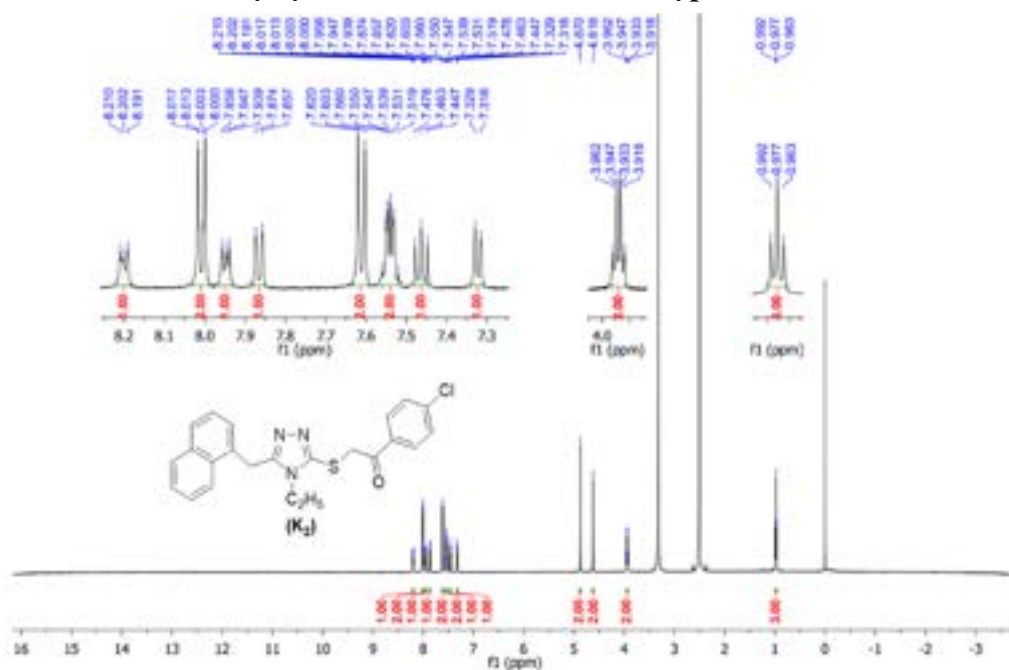
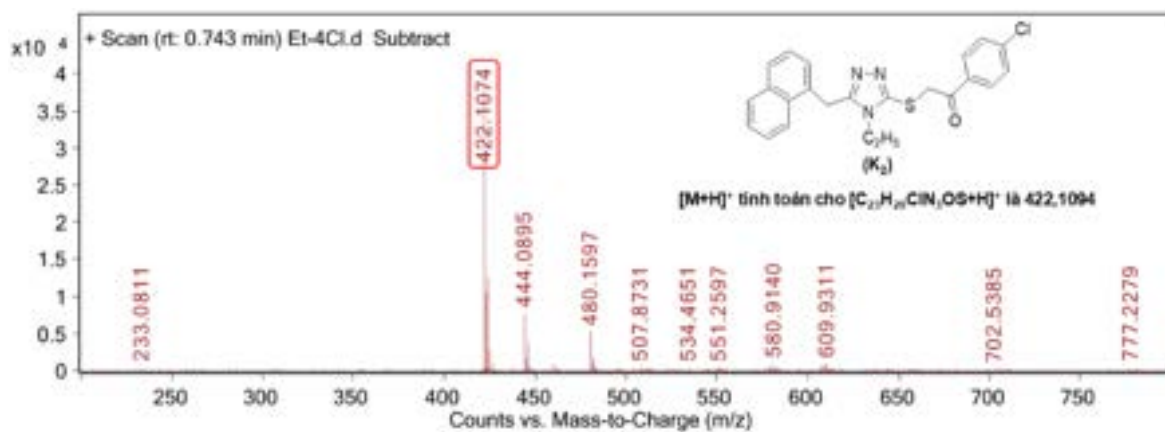


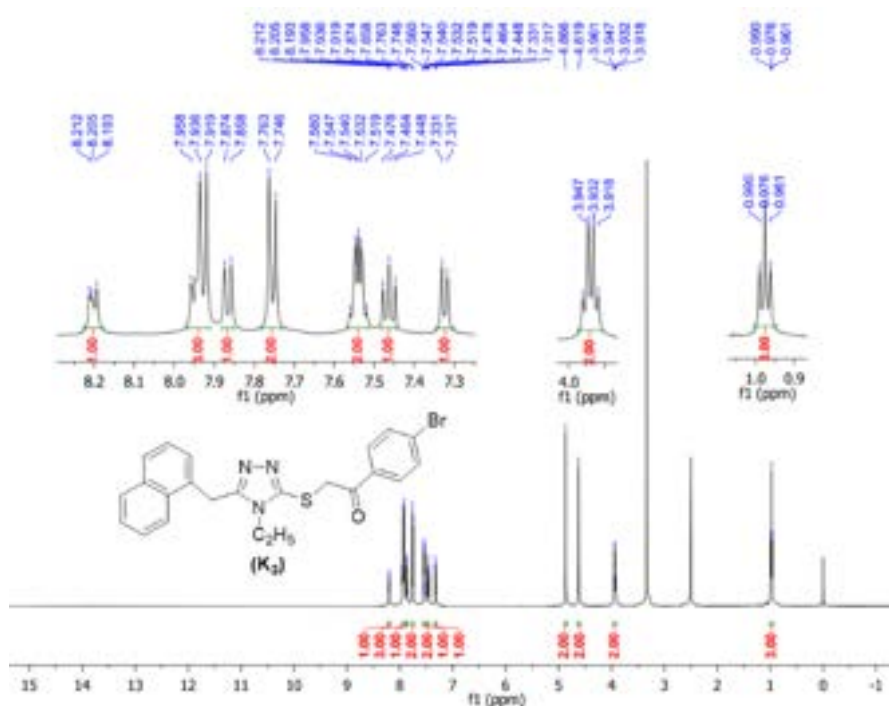
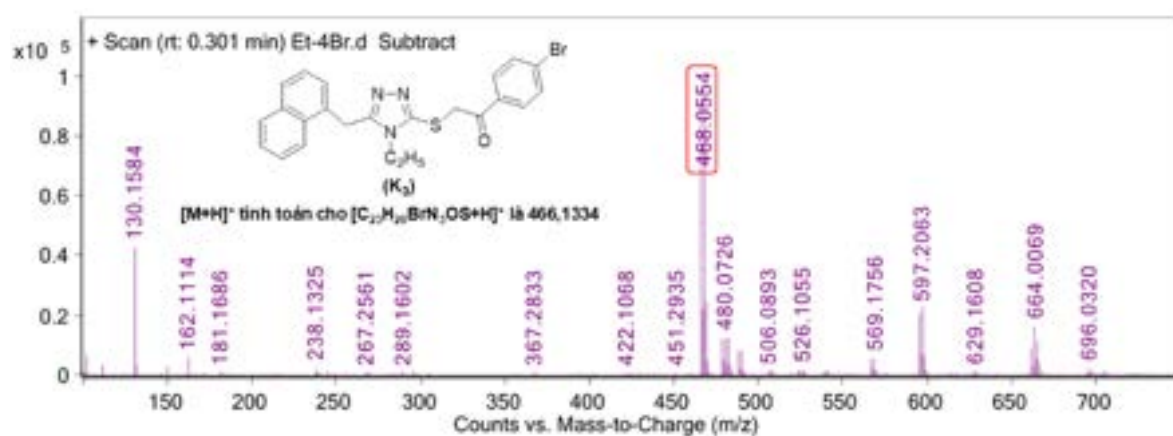
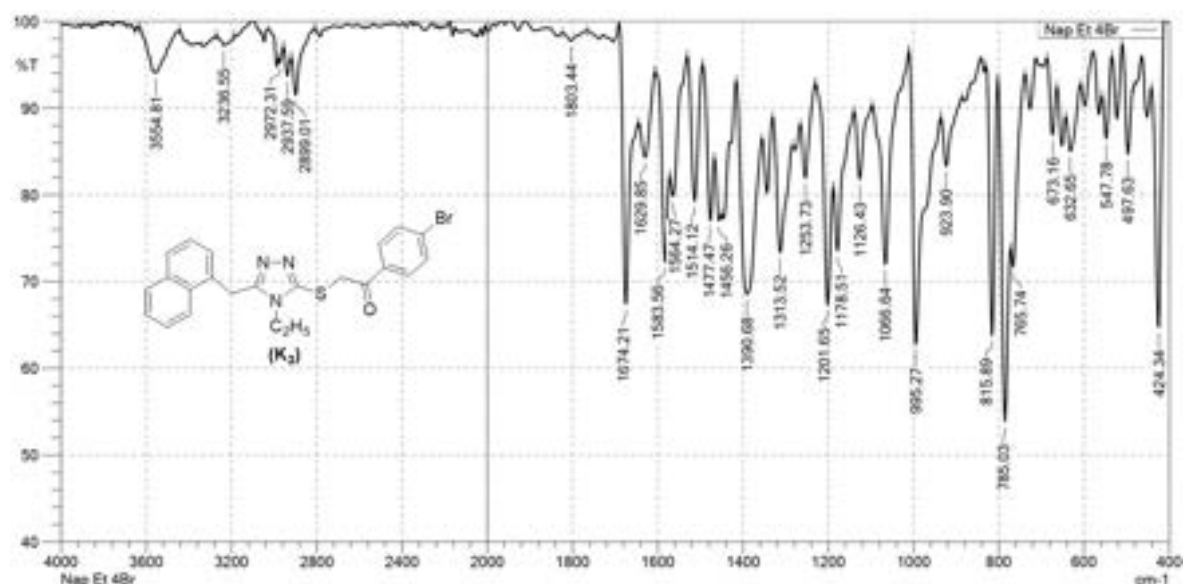
Phụ lục 129. Phổ FT-IR của hợp chất K<sub>1</sub>

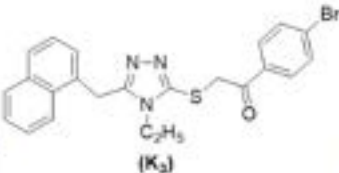


Phụ lục 130. Phổ HR-MS của hợp chất K<sub>1</sub>



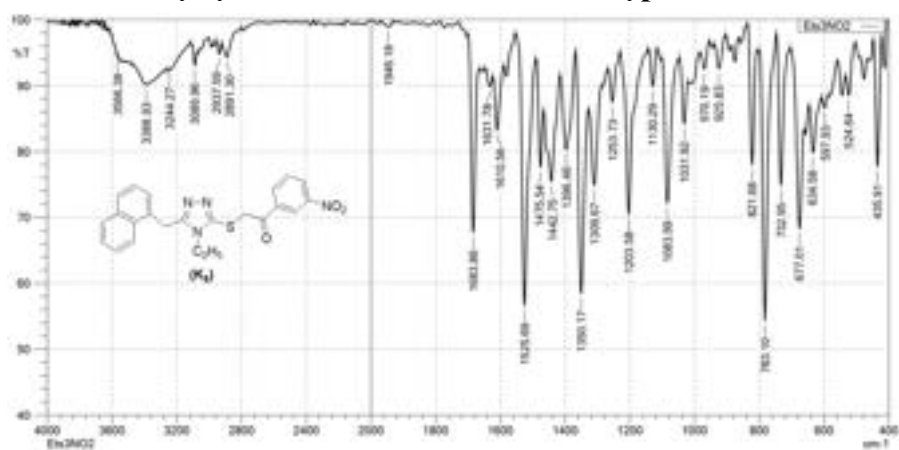
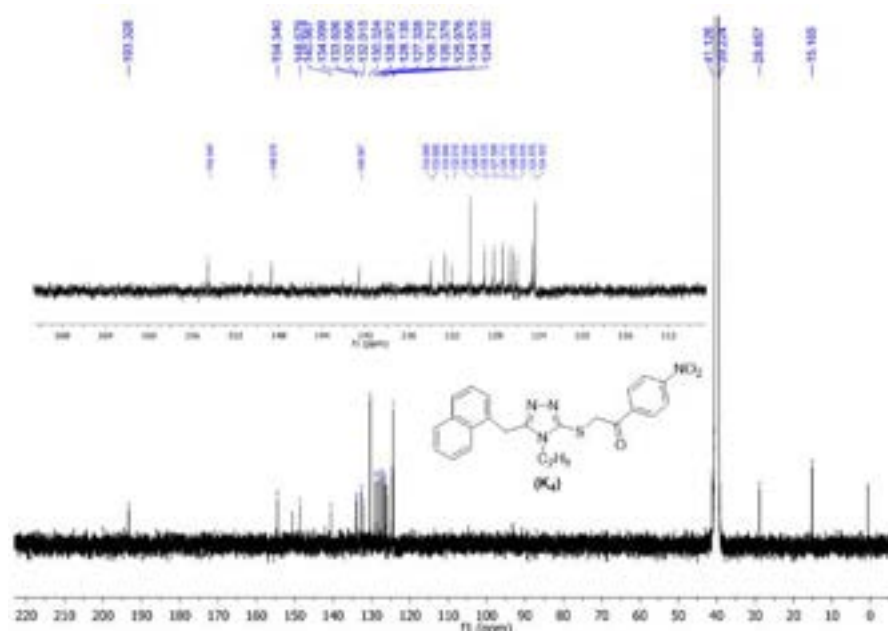
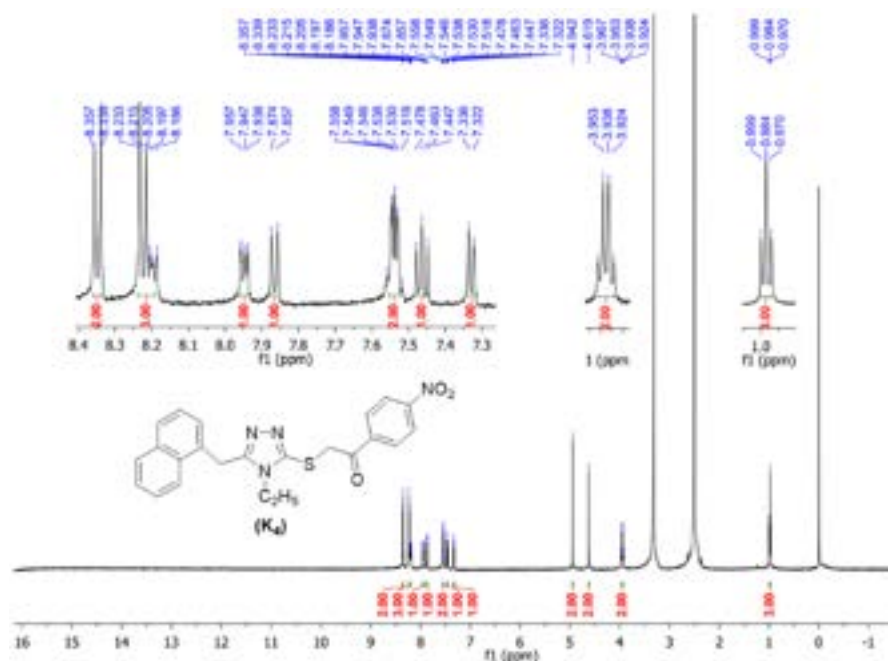


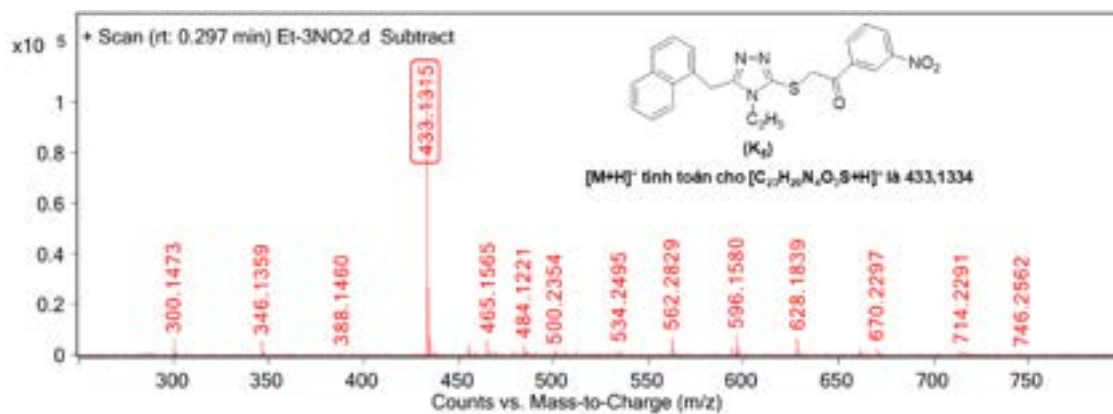




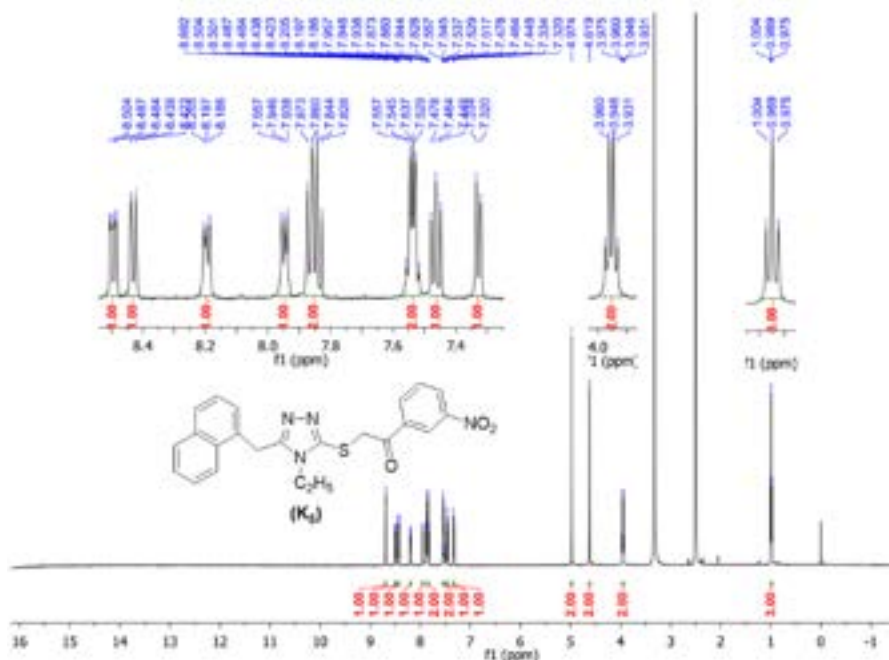
+ Scan (rt: 0.297 min) Et-4NO<sub>2</sub>.d Subtract

#### Phụ lục 142. Phổ HR-MS của hợp chất K4

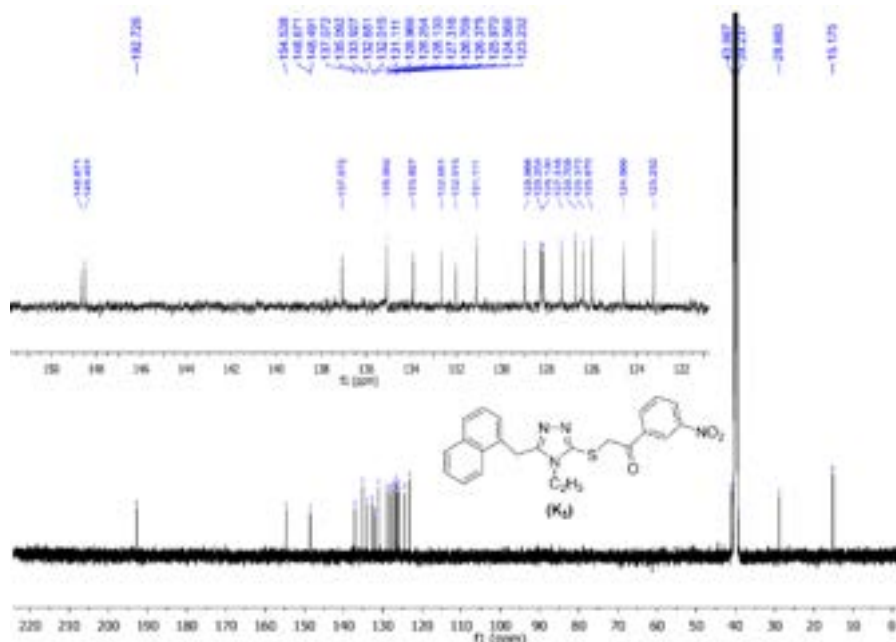




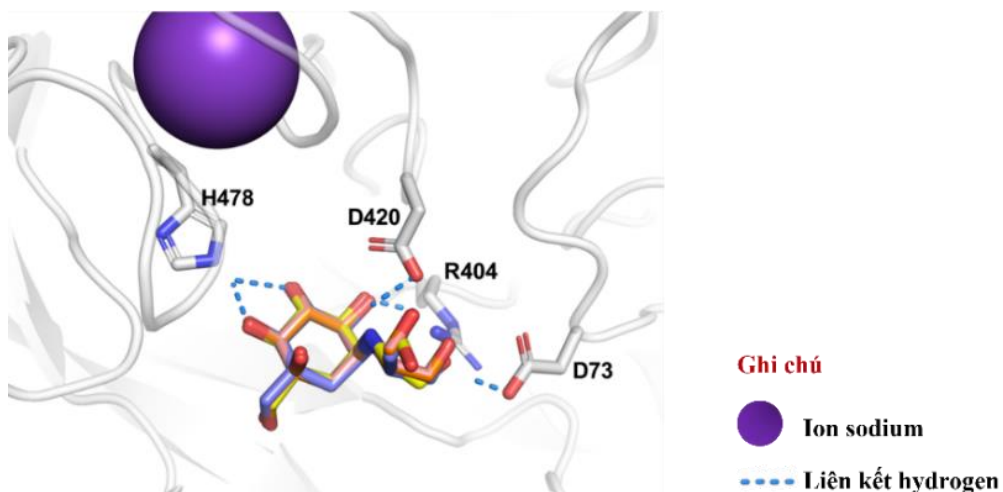
Phụ lục 146. Phổ HR-MS của hợp chất  $K_5$



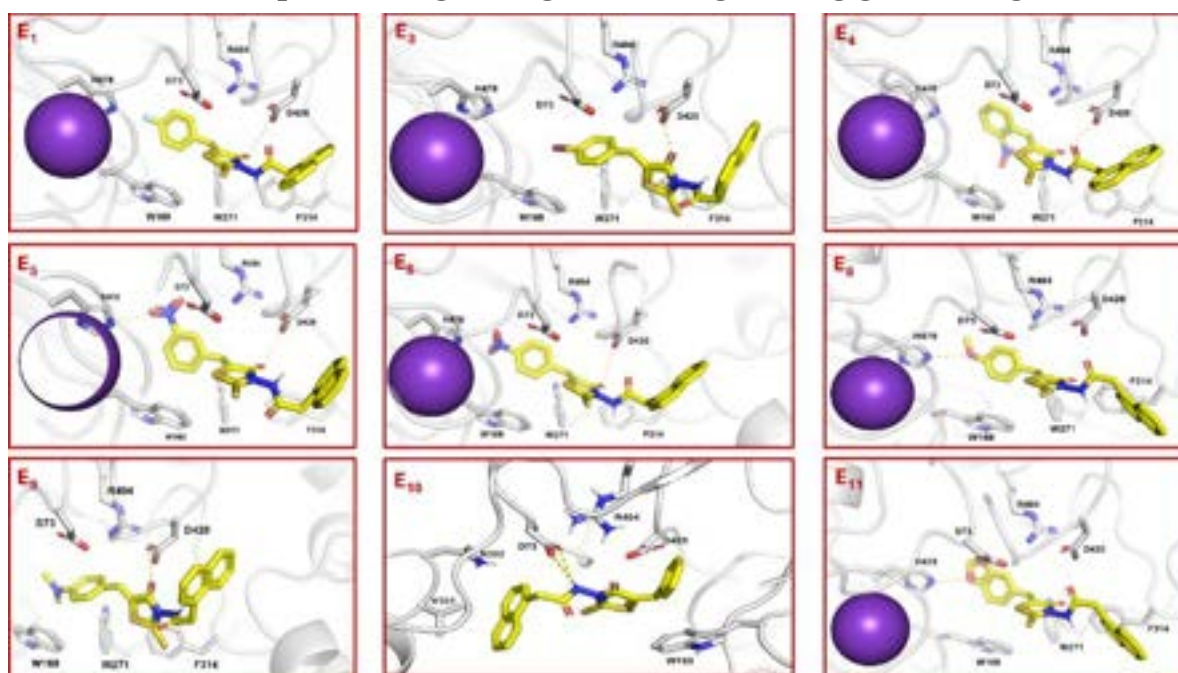
Phụ lục 147. Phổ  $^1H$ -NMR của hợp chất  $K_5$



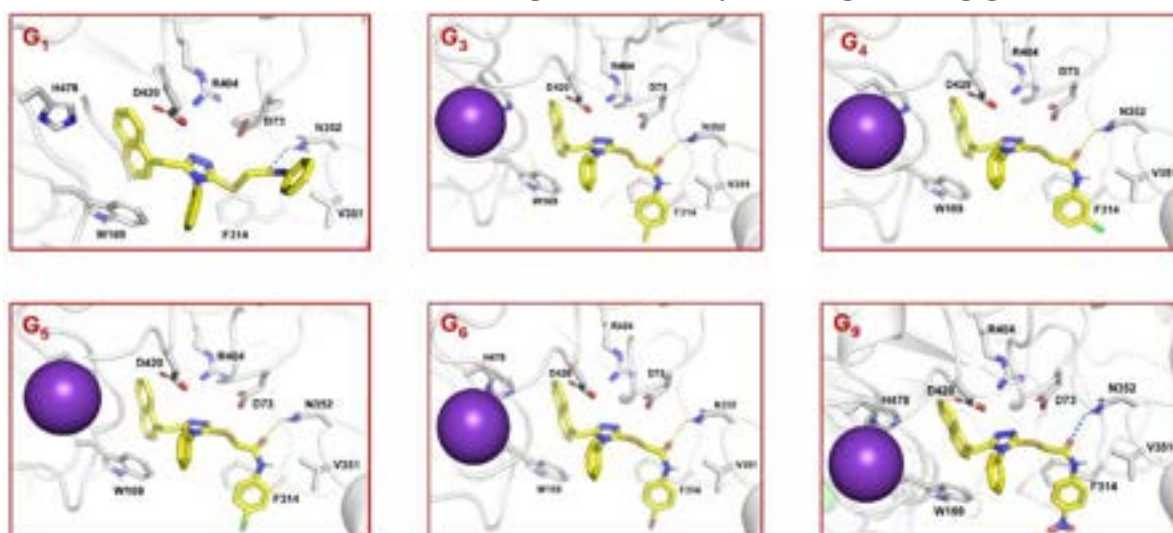
Phụ lục 148. Phổ  $^{13}C$ -NMR của hợp chất  $K_5$



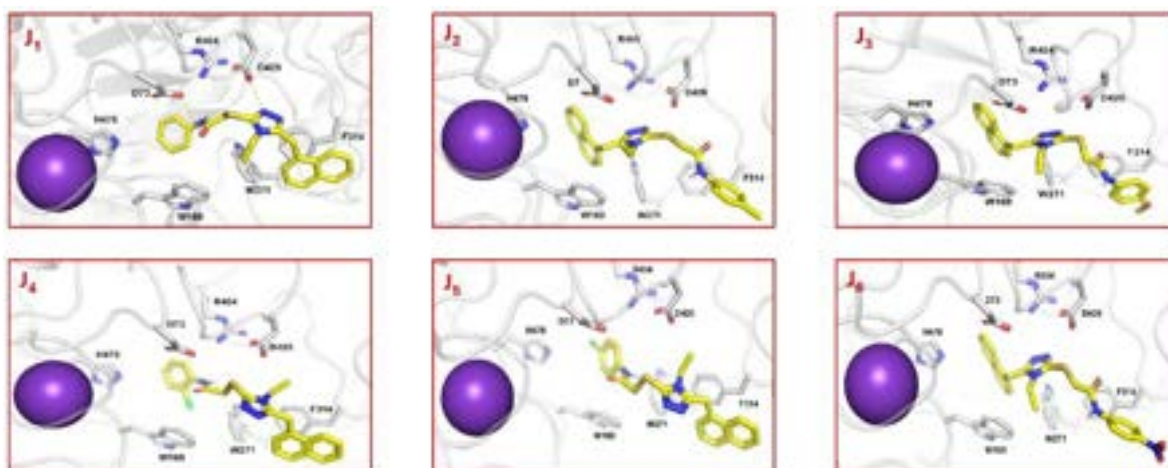
Phụ lục 149. Kết quả docking lại voglibose trong khoang gắn kết  $\alpha$ -glucosidase



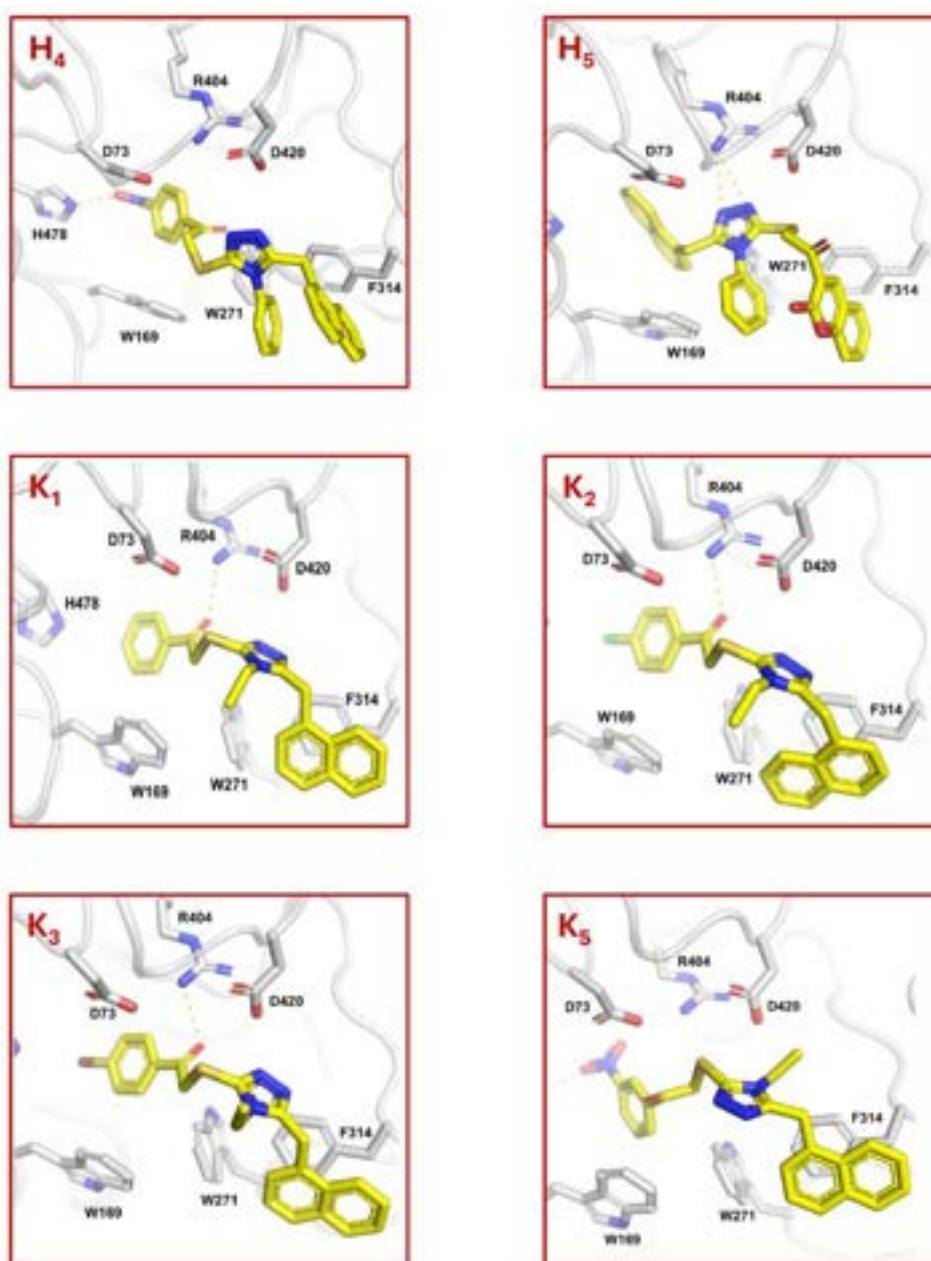
Phụ lục 150. Hình ảnh docking các chất dãy E trong khoang gắn kết



Phụ lục 151. Hình ảnh docking các chất dãy G trong khoang gắn kết



Phụ lục 152. Hình ảnh docking các chất dãy J trong khoang gắn kết



Phụ lục 153. Hình ảnh docking các chất dãy H và K trong khoang gắn kết

Số: 828/QĐ-HVKHCN

Hà Nội, ngày 28 tháng 8 năm 2025

**QUYẾT ĐỊNH**  
**Về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện**

**GIÁM ĐỐC**  
**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**

Căn cứ Quyết định số 364/QĐ-VHL ngày 01/03/2025 của Chủ tịch Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Học viện Khoa học và Công nghệ;

Căn cứ Thông tư số 18/2021/TT-BGDĐT ngày 28/6/2021 của Bộ Giáo dục và Đào tạo về việc ban hành Quy chế tuyển sinh và đào tạo trình độ tiến sĩ;

Căn cứ Quyết định số 1968/QĐ-HVKHCN ngày 28/12/2021 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc ban hành Quy chế tuyển sinh và đào tạo trình độ tiến sĩ;

Căn cứ Quyết định số 942/QĐ-HVKHCN ngày 25/5/2022 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc công nhận nghiên cứu sinh chất lượng quốc tế đợt 1 năm 2022;

Căn cứ Quyết định số 457/QĐ-HVKHCN ngày 20/5/2025 của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc gia hạn thời gian học tập lần 1: (06 tháng từ ngày 25/5/2025 đến ngày 25/11/2025) cho NCS. Lê Trọng Đức;

Xét đề nghị của Trưởng phòng Đào tạo.

**QUYẾT ĐỊNH:**

**Điều 1.** Thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Lê Trọng Đức với đề tài:

**“Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic”**

Ngành: Hóa hữu cơ Mã số: 9 44 01 14

Danh sách thành viên Hội đồng đánh giá luận án kèm theo Quyết định này.

**Điều 2.** Hội đồng có trách nhiệm đánh giá luận án tiến sĩ theo đúng quy chế hiện hành của Bộ Giáo dục và Đào tạo, Học viện Khoa học và Công nghệ.

Quyết định có hiệu lực tối đa 90 ngày kể từ ngày ký và phải đảm bảo thời hạn đào tạo theo quy định của Học viện Khoa học và Công nghệ. Hội đồng tự giải thể sau khi hoàn thành nhiệm vụ.

**Điều 3.** Trưởng phòng Tổ chức - Hành chính, Trưởng phòng Đào tạo, Trưởng phòng Kế toán, các thành viên có tên trong danh sách Hội đồng và nghiên cứu sinh có tên tại Điều 1 chịu trách nhiệm thi hành Quyết định này./.

**Nơi nhận:**

- Như Điều 3;
- Lưu hồ sơ NCS;
- Lưu: VT, ĐT, TN16.

**GIÁM ĐỐC**  
  
**GS.TS. Vũ Đình Lâm**



**DANH SÁCH HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ  
CẤP HỌC VIỆN**

*(Kèm theo Quyết định số 828/QĐ-HVKHCN ngày 28/8/2025  
của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ)*

Cho luận án của nghiên cứu sinh: Lê Trọng Đức

Về đề tài: **“Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số  
hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic”**

Ngành: Hóa hữu cơ Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn chính: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công, Trường Đại học Sư phạm  
TP. Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn phụ: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung, Viện Công nghệ tiên tiến,  
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

| TT | Họ và tên, học hàm,<br>học vị  | Chuyên<br>ngành     | Cơ quan công tác                                          | Trách<br>nhiệm<br>trong Hội<br>đồng |
|----|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1  | GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa         | Hóa hữu cơ          | Học viện Khoa học và Công nghệ,<br>Viện Hàn lâm KHCNVN    | Chủ tịch                            |
| 2  | PGS.TS. Mai Đình Trị           | Hóa hữu cơ          | Viện Công nghệ tiên tiến,<br>Viện Hàn lâm KHCNVN          | Phản biện 1                         |
| 3  | PGS.TS. Võ Thị Cẩm Vân         | Hóa dược            | Trường Đại học Y dược TP. HCM,<br>Bộ Y tế                 | Phản biện 2                         |
| 4  | TS. Nguyễn Tấn Phát            | Hóa hữu cơ          | Viện Công nghệ tiên tiến,<br>Viện Hàn lâm KHCNVN          | Ủy viên -<br>Thư ký                 |
| 5  | PGS.TS. Trần Nguyễn<br>Minh Ân | Hóa hữu cơ          | Trường Đại học Công nghiệp TP. HCM,<br>Bộ Công thương     | Ủy viên                             |
| 6  | PGS.TS. Lê Vũ Hà               | Kỹ thuật<br>hóa học | Trường Đại học Bách khoa,<br>Đại học Quốc gia TP. HCM     | Ủy viên                             |
| 7  | TS. Phạm Đức Dũng              | Hóa hữu cơ          | Trường Đại học Sư phạm TP. HCM,<br>Bộ Giáo dục và Đào tạo | Ủy viên                             |

Hội đồng gồm 07 thành viên./ 

## BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: NGUYỄN CỨU KHOA

Học hàm, học vị: GS. Tiến Sĩ

Cơ quan công tác: Học Viện Khoa học và Công nghệ, Viện HL KHCN VN

Họ và tên nghiên cứu sinh: **LÊ TRỌNG ĐỨC**

Thầy hướng dẫn: 1. PGS.TS. Nguyễn Tiến Công, Trường ĐH Sư phạm TP. HCM

2. PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung, Viện Công nghệ tiên tiến, Viện HL KHCN VN

Tên đề tài luận án: **Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất dị vòng từ acid 2-(Naphthalen-1-yl) acetic**

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

### NỘI DUNG NHẬN XÉT:

#### 1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Từ lâu, hợp chất dị vòng đã được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nhiều bởi các tính chất phong phú của chúng, đặc biệt các hoạt tính sinh học (kháng khuẩn, kháng virus, kháng viêm,...) của chúng có nhiều khả năng ứng dụng trong lĩnh vực y dược.

Thời gian vừa qua, rất nhiều nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng nito từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau, tuy nhiên các nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng từ nguyên liệu acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic chưa được công bố nhiều, đặc biệt các nghiên cứu sâu hơn về mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học của chúng càng ít được nghiên cứu hơn.

Đề tài luận án tập trung vào nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic và khảo sát hoạt tính sinh học của chúng. Trên cơ sở đó đề tài nghiên cứu về mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học của các dẫn xuất trên.

Do đó việc nghiên cứu thực hiện đề tài là cần thiết. Kết quả nghiên cứu của đề tài sẽ là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu ứng dụng tiếp theo đưa các dẫn xuất có tiềm năng vào cuộc sống.

**2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.**

Luận án hoàn toàn không có sự trùng lặp so với các đồ án, luận văn, luận án hay công trình khoa học đã công bố trong và ngoài nước

**3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.**

lcc

NCS đã sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ thường qui để tổng hợp ra các hợp chất là các dẫn xuất của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic.

Các phương pháp xác định thành phần cấu trúc, tính chất của các dẫn xuất amine của  $\beta$ -cyclodextrin và vật liệu nano từ chúng là các phương pháp phân tích hóa lý hiện hiện đại như FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HR-MS, XRD.

Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ - Glusidase bằng phương pháp docking phân tử so sánh với chất đối chứng dương là Voglibose.

Do đó các phương pháp nghiên cứu của đề tài là khoa học, hợp lý và có độ chính xác và tin cậy cao.

#### **4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.**

Các phương pháp nghiên cứu của đề tài là khoa học, hợp lý và có độ chính xác và tin cậy cao.

#### **5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.**

- Đề tài đã tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất dị vòng của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic, trong đó có 39 hợp chất mới theo SciFinder (tháng 3 năm 2025).

- Các hợp chất trên đều đã được xác định thành phần, cấu trúc bởi các phương pháp phân tích hóa lý hiện hiện đại như FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HR-MS, XRD, có độ chính xác và độ tin cậy cao.

- Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ - Glusidase bằng phương pháp docking phân tử so sánh với chất đối chứng dương là Voglibose. Trên cơ sở đó NCS đã nghiên cứu mối tương quan giữa thành phần, cấu trúc của các dẫn xuất dị vòng trên với hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ - Glusidase.

#### **6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.**

##### -Ưu điểm:

+ Luận án có cấu trúc hợp lý.  
+ Mục tiêu của đề tài luận án rõ ràng và thông qua kết quả của nội dung thực hiện thì mục tiêu của đề tài đã đạt được.

+ Hình thức trình bày tốt, văn phong mạch lạc. Kết quả nghiên cứu được giải trình, biện luận khoa học, hợp lý. Từ các kết quả nghiên cứu, NCS đã rút ra được các quy luật khoa học.

+ Kết luận đã nêu bật được các kết quả chính của luận án đã đạt được.

##### - Thiếu sót cần sửa chữa:

+ Luận án vẫn còn vài lỗi chính tả và lỗi in ấn.

+ Phần khảo sát hoạt tính sinh học cần viết lý do lựa chọn loại enzym  $\alpha$ - Glusidase, mô tả rõ phương pháp khảo sát hoạt tính ức chế thường quy và có so sánh với phương pháp Docking.

**7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phản biện, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO)**

Các nội dung chính của luận án đã được NCS công bố trong 04 bài báo quốc tế. Đó đều là các tạp chí khoa học chuyên ngành có uy tín trong và ngoài nước.

**8. Kết luận chung:**

Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ để được bảo vệ tại Hội đồng cấp Học Viện.

Tp.HCM, Ngày 30 tháng 9 năm 2025

**Người nhận xét**



**NGUYỄN CỬU KHOA**

## BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét luận án: Mai Đình Trí

Học hàm, học vị: PGS. TS

Cơ quan công tác: Viện Công nghệ Tiên tiến - VAST

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Trọng Đức

Thầy hướng dẫn: PGS. TS. Nguyễn Tiến Công và PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung

Tên đề tài luận án: Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440114

### Nội dung nhận xét:

#### 1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:

Các hợp chất dị vòng, đặc biệt là các dẫn xuất của 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one, được tổng hợp từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic. Các dẫn này đa dạng về cấu trúc cũng như tác dụng sinh học, nhiều công bố gần đây cho thấy các hợp chất dị vòng có vai trò quan trọng trong lĩnh vực hóa dược nhờ vào hoạt tính sinh học phong phú. Dẫn xuất 1,2,4-triazole có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như ức chế  $\alpha$ -glucosidase, giảm đau, hạ sốt, lợi tiểu, chống mất cảm, kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm và đặc biệt là tác nhân trị liệu khối u ác tính. Nhiều loại thuốc chứa dị vòng 1,2,4-triazole đã được đưa vào sử dụng rộng rãi như fluconazole, voriconazole, itraconazole (thuốc chống nấm), alprazolam (thuốc chống co giật), ribavirin (thuốc kháng virus), letrozole và anastrozole (chất ức chế enzyme aromatase). Tương tự, 2-thioxothiazolidin-4-one cũng có triển vọng trong điều trị đái tháo đường và các hoạt tính sinh học khác như kháng vi sinh vật, chống lao và gây độc tế bào ung thư. Mặc dù các hợp chất chứa dị vòng có thể được tổng hợp bằng quy trình đơn giản với hiệu suất cao, nhưng các nghiên cứu tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid còn khá hạn chế, đặc biệt là các nghiên cứu tập trung vào biến đổi cấu trúc để đánh giá mối quan hệ cấu trúc - hoạt tính. Luận án tập trung vào khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất tổng hợp được. Enzyme này đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa carbohydrate, và việc ức chế nó có thể giúp kiểm soát lượng đường trong máu, có ý nghĩa lớn trong điều trị bệnh đái tháo đường. Vì vậy, luận án "Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic" có tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và ý nghĩa thực tiễn. Kết quả nghiên cứu của đề tài không chỉ đóng góp vào sự phát triển của lĩnh vực hóa học hữu cơ, hóa dược cũng như tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y dược học.

**2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.**

Luận án không trùng lặp với bất kỳ luận án hay công trình khoa học nào đã công bố trong và ngoài nước. Việc trích dẫn các công trình đã được nghiên cứu sinh công bố trong và ngoài nước, trích dẫn tài liệu tham khảo là phù hợp, trung thực.

**3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.**

Theo hiểu biết của người đọc, đề tài hoàn toàn không trùng lặp với các công trình đã công bố trước đây cả trong và ngoài nước. Nội dung nghiên cứu thể hiện đầy đủ mục tiêu đề ra, phù hợp với mã số chuyên ngành đào tạo, các kết quả nghiên cứu được thiết kế, bố trí hợp lý và có giá trị khoa học.

**4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.**

Các loại phản ứng hóa học đã được sử dụng trong luận án bao gồm: phản ứng Ester hóa, phản ứng cộng nucleophile của hydrazine với ester để tạo thành hydrazide, phản ứng đóng vòng để tạo thành 2-thioxothiazolidin-4-one, phản ứng ngưng tụ (Knoevenagel). Các phương pháp phân tích cấu trúc hợp chất chính đã được sử dụng gồm: FT-IR, 1D-NMR, HR-ESI-MS, nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (các cấu trúc được giải bằng phần mềm SHELXT, SHELXL và OLEX2) là hoàn toàn phù hợp cho việc xác định các cấu trúc tổng hợp được. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase được trình bày trong luận án mô tả chi tiết, rõ ràng. Mô hình hóa phân tử (docking) được sử dụng để nghiên cứu tương tác giữa các hợp chất tổng hợp và enzyme  $\alpha$ -glucosidase. Phần mềm AutoDock Vina 1.2.3 được sử dụng để thực hiện quá trình docking. Các tương tác giữa protein và các phối tử (ligand) được phân tích bằng phần mềm PyMOL. Các phương pháp nghiên cứu này hiện nay được áp dụng ở các phòng thí nghiệm trong và ngoài nước. Do vậy các luận điểm khoa học và các kết quả đạt được của tác giả là tin cậy và có cơ sở khoa học.

**5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.**

- Đã tổng hợp được 42 hợp chất xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, trong đó có 39 hợp chất mới (theo SCI-Finder, 07/2025) bao gồm 2 chất chứa khóa lần lượt chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole, 11 dẫn xuất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one, 16 dẫn xuất acetamide chứa dị vòng 1,2,4-triazole và 10 dẫn xuất ethanone chứa dị vòng 1,2,4-triazole, phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể đã được sử dụng để xác nhận cấu hình Z của liên kết đôi bên ngoài vòng thiazolidine và xác định cấu trúc tinh thể của một số hợp chất phức tạp.

- Khảo sát *in vitro* và *in silico* hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase, xác định được các amino acid quan trọng trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase thông qua kết quả docking phân tử, phân tích mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của các hợp chất, từ đó

đưa ra các kết luận về ảnh hưởng của các nhóm thế và cấu trúc phân tử đến khả năng ức chế enzyme.

- Đóng góp vào hiểu biết về hóa học các hợp chất dị vòng làm rõ hơn về đặc điểm cấu trúc, tính chất và hoạt tính sinh học của các hợp chất dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole; thông tin về các tương tác giữa các hợp chất này với enzyme  $\alpha$ -glucosidase, hỗ trợ cho thiết kế và phát triển các hợp chất có hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase mạnh hơn trong tương lai.

#### **6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.**

Luận án có số liệu phong phú, nội dung nghiên cứu hệ thống, các kết quả thu được bàn luận chi tiết và khoa học. Kết quả nghiên cứu này đóng góp thông tin lần đầu tổng hợp được 42 hợp chất xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, trong đó có 39 hợp chất mới cũng như hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase các sản phẩm tổng hợp được, kết quả cho thấy nhiều hợp chất có tiềm năng trong việc phát triển thuốc. Các kết quả nghiên cứu là cơ sở khoa học cho việc nghiên cứu sâu về dược lý, dược lâm sàng. Nội dung luận án phù hợp với mục tiêu, mã đào tạo chuyên ngành. Luận án gồm 124 trang kết cấu và hình thức đúng quy định, trình bày rõ ràng, mạch lạc và khoa học, các hình ảnh, sơ đồ bảng biểu, phụ lục phổ nghiệm thể hiện đầy đủ.

#### **Một số góp ý:**

- Phần tổng quan có thể bổ sung thêm các nghiên cứu gần đây các hợp chất dị vòng và tác dụng sinh học của chúng đặt biệt các nghiên cứu về cơ chế tương tác giữa các hợp chất dị vòng và enzyme  $\alpha$ -glucosidase để làm rõ mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính.
- Các phương pháp tổng hợp phần thực nghiệm A-K cần bổ sung trích dẫn TLTK
- Một số lỗi trong các bảng số liệu phổ  $^1\text{H}$  NMR cần phải chỉnh sửa. dạng dd phải ( $J_1 \neq J_2$ ), trong khi tác giả ghi cùng hằng số ghép, cần xem lại các tín hiệu dạng t có 2 hằng số ghép là chưa hợp lý, ngoài ra các tín hiệu t, q bổ sung hằng số ghép cặp
- Phần lớn cấu trúc hợp chất chỉ đo phổ 1D-NMR, một số chất đo X-ray, tuy nhiên các cấu trúc mới chưa đo phổ 2D-NMR nên tính thuyết phục chưa cao
- Cần luận giả rõ hơn chỉ chọn 1 số cấu trúc tiêu biểu đo X-ray
- Luận án có đề cập đến sự khác biệt về năng lượng liên kết và dạng hình học phân tử ảnh hưởng đến hoạt tính. Tuy nhiên, cần có sự phân tích thêm về các yếu tố khác ảnh hưởng đến hoạt tính bên cạnh năng lượng gắn kết

**7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phân biệt, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO).**

Kết quả nghiên cứu của luận án đã công bố với 5 công trình khoa học có giá trị cao trong hệ thống quốc tế WoS (SCIE), trong đó 3 bài tác giả chính và 2 bài tác giả tham gia. Các công trình công bố này có ý nghĩa khoa học và uy tín quốc tế. Đây là các tạp chí uy tín, về hướng tổng hợp hữu cơ và phân tích cấu trúc và hoạt tính sinh học.

#### **8. Kết luận chung cần khẳng định:**

- Nội dung Luận án đạt yêu cầu của một Luận án Tiến sĩ Hoá học chuyên ngành Hoá hữu cơ.
- Bản tóm tắt luận án phản ánh tương đối đầy đủ và trung thực nội dung cơ bản của Luận án.
- Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ và có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để NCS nhận bằng Tiến sĩ

TP. HCM, Ngày 01 tháng 10 năm 2025

**Người nhận xét**



**Mai Đình Trị**

## BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: PGS.TS. Võ Thị Cẩm Vân

Học hàm, học vị: Phó giáo sư, Tiến sĩ

Cơ quan công tác: Trường Dược, Đại học Y Dược Tp.HCM

Họ và tên nghiên cứu sinh: **LÊ TRỌNG ĐỨC**

Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công và PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung

Tên đề tài luận án: **Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Ngành Hoá Hữu Cơ

Mã số: 9440114

### Nội dung nhận xét:

1. *Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:*

Việc tìm kiếm các phân tử nhỏ có hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase đóng vai trò quan trọng trong chiến lược phát triển thuốc điều trị đái tháo đường type 2, đặc biệt ở giai đoạn sau ăn. Các chất ức chế enzym này giúp làm chậm quá trình thủy phân và hấp thu đường, từ đó kiểm soát đường huyết sau khi ăn mà không gây hạ đường huyết quá mức. Các thuốc hiện có như acarbose hay miglitol thường gặp tác dụng phụ đường tiêu hóa và hiệu lực hạn chế. Đề tài tập trung vào việc tìm kiếm và tổng hợp các chất phân tử nhỏ mang dị vòng triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one ức chế  $\alpha$ -glucosidase mới là hướng nghiên cứu có ý nghĩa cả về mặt khoa học lẫn lâm sàng.

2. *Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.*

Theo hiểu biết của người nhận xét, đề tài nghiên cứu không có sự trùng lặp với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước. Đề tài có trích dẫn tài liệu tham khảo rõ ràng, trung thực và đầy đủ.

3. *Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.*

Đề tài có tên, nội dung hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành Hoá hữu cơ và mã số chuyên ngành.

Vân

4. *Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.*

*Tổng hợp hữu cơ*

Đề tài sử dụng các phương pháp tổng hợp thường quy, có độ tin cậy trong nghiên cứu tổng hợp hữu cơ.

*Xác định cấu trúc*

Bên cạnh các phương pháp xác định cấu trúc truyền thống của hoá hữu cơ như IR, NMR, HRMS. Đề tài còn sử dụng phương pháp chụp nhiễu xạ tinh thể. Đây là phương pháp có độ tin cậy và giá trị rất cao trong xác định cấu trúc các hợp chất hoá hữu cơ.

*Xác định hoạt tính sinh học*

Đề tài sử dụng phương pháp đo hoạt tính enzyme  $\alpha$ -glucosidase *in vitro* bằng phương pháp quang phổ. Đây là phương pháp phổ biến và được dùng cho các nghiên cứu liên quan đến ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

*Nghiên cứu in silico*

Đề tài thực hiện đầy đủ các bước cần có cũng như có kiểm soát của docking phân tử và sử dụng phần mềm open source AutoDock Vina. Đây cũng là phương pháp đã được chứng minh tin cậy và sử dụng rộng rãi.

5. *Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.*

Đề tài tổng hợp 42 dẫn chất bao gồm chất trung gian trong đó có 39 chất mới. Đóng góp vào thư viện/tập hợp các chất mới mở rộng cho các nghiên cứu liên quan đến hoạt tính sinh học tiềm năng khác và dữ liệu phổ, cấu trúc tinh thể của các dẫn chất tổng hợp cũng đóng góp vào hiểu biết khoa học trên hợp chất mới.

Các dẫn chất tổng hợp thể hiện hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase tốt hơn chứng dương nhiều lần cho thấy tiềm năng phát triển thuốc mới của nhóm dẫn chất này.

6. *Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.*

Ưu điểm:

- Luận án được trình bày rõ ràng, giải thích cặn kẽ các kết quả đạt được. Dữ liệu phổ được trình bày đúng quy chuẩn khoa học và đầy đủ

Nhược điểm

- Kết quả phần sinh học nên bổ sung phụ lục về kết quả cách xác định IC50 của các dẫn chất (đường cong sigmoid hay đường tuyến tính,...)
- Một góp ý khác: NCS có thể xem lại và làm rõ hơn phần lý do, cơ sở cho sự kết hợp các khung cấu trúc vòng naphthalene, triazol và 2-thioxothiazolidin-4-one hướng đến ức chế  $\alpha$ -glucosidase

7. *Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus,*

quốc tế có phân biệt, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO).

Nội dung của luận án được công bố trên 5 tạp chí quốc tế SCIE với 1 bài Q1, 2 bài Q2 và 1 bài Q4.

8. *Kết luận chung cần khẳng định:*

- Mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành.
- Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án.
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

TpHCM, Ngày 1 tháng 10 năm 2025

**Người nhận xét**

*Võ Cẩm Vân*

**Võ Thị Cẩm Vân**

## **BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên người nhận xét luận án: **Nguyễn Tấn Phát**

Học hàm, học vị: Tiến sĩ

Cơ quan công tác: **Viện Công nghệ Tiên Tiến, VAST**

Họ và tên nghiên cứu sinh: **Lê Trọng Đức**

Thầy hướng dẫn:

**PGS.TS. Nguyễn Tiến Công, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh**

**PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung, Viện Công nghệ Tiên Tiến, VAST**

Tên đề tài luận án: **Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic**

Ngành: **Hoá Hữu cơ**

Mã số: **9 44 01 14**

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài luận án.

Một số thuốc chứa dị vòng 1,2,4-triazole như fluconazole, voriconazole, itraconazole (kháng nấm), alprazolam (chống co giật), ribavirin (kháng virus), letrozole và anastrozole (ức chế aromatase) có hoạt tính rất tốt. Hợp chất 2-thioxothiazolidin-4-one, đặc biệt là dẫn xuất 5-arylidene có khả năng sử dụng trong điều trị tiểu đường và có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng lao, gây độc tế bào ung thư.

Tuy vậy, việc tổng hợp các dẫn xuất từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid còn hạn chế, đặc biệt là các nghiên cứu liên quan đến cấu trúc và hoạt tính sinh học. Do vậy Luận án này sẽ đóng góp thêm cơ sở khoa học để định hướng cho việc nghiên cứu cấu trúc, mối quan hệ giữa hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase và cấu trúc của các dẫn xuất 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole. Trên cơ sở đó, nghiên cứu của Luận án có giá trị khoa học và thực tiễn.

2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.

Đề tài Luận án không trùng lặp với các công trình đã công bố ở trong, và ngoài nước. Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng, và cập nhật.

3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tên đề tài Luận án hoàn toàn phù hợp với nội dung và mã số của ngành Hoá Hữu cơ. Luận án phản ánh trung thực, khoa học, và biện giải rõ ràng với kết quả thực nghiệm.

4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.

Đề tài Luận án đã sử dụng các phương pháp thường quy trong việc tổng hợp, tinh chế các hợp chất tổng hợp, cũng với việc xác định tính chất vật lý, và cấu trúc hoá học của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ hiện đại: phổ hồng ngoại FT-IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , phổ khối lượng phân giải cao HR-MS. Một số hợp chất tổng hợp có tính thể phù hợp được xác nhận cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Do vậy, các kết quả đề tài Luận án có độ tin cậy cao. Đồng thời, được minh chứng thông qua một số bài báo khoa học có chất lượng trên các tạp chí chuyên ngành Quốc tế uy tín.

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả.

Đề tài Luận án đã tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one, và 1,2,4-triazole từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid. Trong đó, có 39 hợp chất mới.

Đề tài Luận án đã xác định tính chất vật lý, và cấu trúc hoá học của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, dung môi kết tinh; các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR, NMR, HR-MS, và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Đề tài Luận án đã thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của 39 hợp chất mới, đồng thời giải thích cơ chế ức chế enzyme bằng phương pháp docking phân tử, so sánh với chất đối chứng dương là voglibose.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

Ưu điểm: Đề tài Luận án được trình bày với các chương mục được trình bày rõ ràng, khoa học và thống nhất. Nhược điểm: còn một số lỗi in ấn.



7. Nội dung luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu hội nghị khoa học nào và giá trị khoa học của các công trình đã công bố.

Kết quả của Luận án đã được công bố trên 05 bài báo Tạp chí chuyên ngành Quốc tế có uy tín, trong đó Nghiên cứu sinh là tác giả đầu của 02 bài SCIE, Q2 (Journal of Molecular Structure; Asian Journal of Organic Chemistry), và 01 bài ESCI, Q4 (Acta Crystallographica Section E).

8. Kết luận chung cần khẳng định mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án hay không; luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp cơ sở hay không.

Luận án này là một công trình nghiên cứu khoa học hoàn chỉnh, công phu, nghiêm túc, có ý nghĩa khoa học, thực tiễn và có một số đóng góp mới cho sự phát triển của ngành Hóa Hữu cơ.

Luận án đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành theo quy chế hiện hành. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Vì vậy, tôi đồng ý để luận án được bảo vệ trước Hội đồng cấp học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 30 tháng 09 năm 2025.

**Người nhận xét**



**TS. Nguyễn Tấn Phát**

## **BẢN NHẬN XÉT/ PHẢN BIỆN LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: **Trần Nguyễn Minh Ân**

Học hàm, học vị: PGS, Tiến sĩ

Cơ quan công tác: Trường Đại học Công nghiệp TP.HCM

Họ và tên nghiên cứu sinh: **Lê Trọng Đức**

Thầy hướng dẫn:

1. PGS.TS. Nguyễn Tiến Công – Trường Đại học sư phạm TP.HCM

2. PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung – Viện Công nghệ tiên tiến

Tên đề tài luận án: **Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(Naphthalene-1-yl) acetic**

Ngành Hóa hóa hữu cơ

Mã số: 9440114

Nội dung nhận xét:

### **1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:**

Đề tài cho thấy tầm quan trọng của các dẫn xuất dị vòng 1,2,4-triazole có khả năng ức chế  $\alpha$ -glucosidase, giảm đau, hạ sốt, lợi tiểu, chống mất cảm, kháng khuẩn, nấm, kháng viêm và ức chế khối u. Tác chất ban đầu 2-naphthalene acetic acid dẫn xuất từ naphthalene có nhiều ứng dụng sinh học quan trọng như kháng virus, kháng tiểu đường, ung thư, kháng viêm, điều hòa huyết áp là những ứng dụng nổi bật do đó tác giả chọn đề tài này để phát triển thuốc và biệt dược và luôn là tính thời sự trong nghiên cứu.

### **2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.**

Đề tài không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; trích dẫn đầy đủ, trung thực, rõ ràng tài liệu tham khảo.

### **3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.**

Đề tài hoàn toàn phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

### **4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.**

Tác giả đã sử dụng các phương pháp hóa lý và hóa học để nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học: IR,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR, HR-MS, nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, máy đọc ELISA Tecan (Infinite 200 Pro, Switzerland); Các phần mềm tính toán mô phỏng: Autodock.

### **5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.**

Kết quả nghiên cứu mới của tác giả: Tác giả đã tổng hợp 42 cấu trúc trong đó 37/42 chất mới (08/2025); Các hợp chất đa số có hoạt tính sinh học ức chế tiểu đường từ trung bình đến tốt so sánh với đối chứng dương voglibose. Các kết quả hóa học, hóa sinh có độ tin cậy cao. Các hợp chất này có định hướng ứng dụng tiếp tục NC sâu hơn để phát triển thuốc.

#### **6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.**

Luận án trình bày rõ ràng mạch lạc dễ hiểu trích dẫn đầy đủ, vật liệu phương pháp có trích dẫn đầy đủ, kết cấu phù hợp các kết quả NC có giá trị khoa học và thực tiễn cao, kết quả về hoạt tính sinh học có tính định hướng ứng dụng. Các công bố quốc tế có giá trị khoa học uy tín trong hệ thống WoS. Luận án ít lỗi chính tả trích dẫn đầy đủ.

#### **Nhược điểm:**

1.5. Trang 29: Mô phỏng docking nên dùng chính xác là mô hình docking phân tử;

Chương 2: Mục 2.4.2.1. Cần bổ sung các dị tố hoặc các phối nhỏ cần loại bỏ; Quy trình docking phân tử kết quả biểu diễn bằng phần mềm gì ?. Phương pháp đánh giá giá trị mô hình (RMSD của các cặp phối tử và ligand đồng kết tinh tính bằng phần mềm gì cần nói rõ và giá trị mô hình khi nào ?. Việc lựa chọn tham số cho file \*.gpf có thay đổi theo kích thước ligand (tổng hợp) không hay cố định. Số lượng mô hình docking phân tử cho mỗi lần docking là bao nhiêu, khi nào biết đó là kết quả tối ưu. Đánh giá tương tác giữa ligand và enzyme tốt hay không tốt theo mô hình nào, tài liệu tham khảo nào. Avogadro tối ưu hóa cấu trúc theo phương pháp nào?

Trang 45 và các chỗ khác trong luận án: (dòng 4: mũi đa có cường độ bằng 2 được qui kết cho nhóm methylen ( $\text{CH}_2$ ); tác giả dùng thuật ngữ chưa chính xác cần chỉnh sửa lại: giá trị tích phân bằng 2 tương ứng với 2 proton (2H) được gán cho nhóm methylene; Xem lại dòng 2 trang 45: 12 proton/12 H ?;

Bảng 3.5: Hằng số ghép cặp J (Hz) hay không Hz cần thống nhất;

Bảng 3.7. Kết quả phổ khối phân giải cao: E3, E6, E8 có độ lệch giữa phân tử dự báo và phân tử thực nghiệm tác giả giải thích gì? và cũng tương tự Bảng 3.21: Hợp chất G2, G4, G6, G8 và G9.

#### **7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phân biệt, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO).**

Tác giả đã công bố kết quả nghiên cứu của luận án trong hệ thống quốc tế WoS (SCIE) với 5 công trình khoa học có giá trị cao trong đó 3 bài tác giả chính và 2 bài tác giả tham gia: Tác giả chính: 02 bài SCIE, Q2 và 01 bài ESCI, Q4. Tác giả tham gia: 01 bài SCIE Q1 và 01 bài SCIE Q2. Các công trình công bố này có ý nghĩa khoa học và uy tín quốc tế.

**8. Kết luận chung cần khẳng định:**

- Mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành: Luận án hoàn toàn đáp ứng với yêu cầu của luận án chuyên ngành Hóa hữu cơ;
- Bản tóm tắt luận án có phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án không: Bản tóm tắt hoàn toàn tuân thủ nội dung cơ bản của luận án;
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ được hay không: Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Tp.HCM, Ngày 02 tháng 10 năm 2025

**Người nhận xét**



**PGS.TS. Trần Nguyễn Minh Ân**

## BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN

Họ và tên người nhận xét luận án: Lê Vũ Hà

Học hàm, học vị: PGS. TS.

Cơ quan công tác: Trường Đại học Bách khoa, ĐHQG-HCM

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Trọng Đức

Thầy hướng dẫn: PGS. TS. Nguyễn Tiến Công và PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung

Tên đề tài luận án: Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440114

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài.  
Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one được tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid chưa được công bố nhiều trên thế giới trong khi chúng có nhiều tiềm năng trong hóa dược với nhiều hoạt tính sinh học đáng kể hướng đến điều trị tiểu đường, kháng khuẩn, ức chế tế bào ung thư. Đề tài tập trung vào việc tổng hợp các dẫn xuất dị vòng mới và nghiên cứu chi tiết về cấu trúc và tính chất đặc trưng và hoạt tính ức chế enzym alpha-glucosidase ở các mô hình khác nhau, từ đó đánh giá tiềm năng ứng dụng của chúng trong dược học.
2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.  
Đề tài tập trung vào việc tổng hợp các hợp chất dị vòng mới nên không trùng lặp với các công trình đã công bố trong và ngoài nước. Các tài liệu trích dẫn được áp dụng đầy đủ, rõ ràng trong toàn bộ luận án.
3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.  
+ Tên đề tài hoàn toàn phù hợp với nội dung  
+ Nội dung đề tài (tổng hợp hữu cơ) hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành đã đăng ký (hóa hữu cơ)
4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.  
Cấu trúc các sản phẩm được tổng hợp bằng các phương pháp phân tích hiện đại như FTIR, NMR, HR-MS. Một số hợp chất có đơn tinh thể được xác nhận cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Hoạt tính ức chế enzyme được khảo sát sử dụng

dụng mô hình *in vitro* và *in silico*. Đây là những phương pháp phân tích hiện đại, được sử dụng phổ biến với độ tin cậy cao

5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.

+ Đã tổng hợp được 42 hợp chất xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, trong đó có 39 hợp chất mới (theo SCI-Finder, 07/2025) bao gồm 2 chất chia khóa lần lượt chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole, 11 dẫn xuất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one, 16 dẫn xuất acetamide chứa dị vòng 1,2,4-triazole và 10 dẫn xuất ethanone chứa dị vòng 1,2,4-triazole.

+ Tất cả hợp chất đã tổng hợp đều được xác nhận cấu trúc thông qua các phương pháp phổ hiện đại: FT-IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , HR-MS. Đặc biệt, 11 trong số 39 hợp chất mới đã được xác định cấu trúc chi tiết thông qua phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

+ Hầu hết các hợp chất đã tổng hợp đều thể hiện hoạt tính trung bình đến tốt với  $\text{IC}_{50}$  trong khoảng 0,11 – 345,67  $\mu\text{M}$ . Nghiên cứu liên quan cấu trúc – hoạt tính cho thấy nhóm hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole có hoạt tính tốt hơn nhóm 2-thioxothiazolidin-4-one, và những hợp chất có nhóm thế rút electron như  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$  làm tăng hoạt tính, trong khi nhóm đẩy electron có ảnh hưởng phức tạp tùy vào vị trí gắn kết.

+ Phương pháp docking phân tử cũng chỉ ra sự ổn định của các hợp chất đã tổng hợp trong khoang gắn kết của enzyme  $\alpha$ -glucosidase (PDB ID: 6C9X) bằng các liên kết hydrogen với các amino acid quan trọng như Arg404, Asp73, Asp197, Asn352 và tương tác  $\pi$ - $\pi$  với Trp169 và Phe314.

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án

Ưu điểm: luận án được chuẩn bị, trình bày và sắp xếp rất cẩn thận, mạch lạc, đúng văn phong khoa học. Câu từ gãy gọn, súc tích, rất ít lỗi về chính tả và ngữ pháp. Hình ảnh được vẽ cẩn thận, rõ ràng. Quy trình thí nghiệm được mô tả chi tiết, có thể thực hiện lại dễ dàng

Nhược điểm: lý do lựa chọn đề tài nên được viết lại tăng tính kết nối và liên quan với nhau, có thể không cần liệt kê tầm quan trọng của từng loại dẫn xuất mà nên tập trung vào lý do vì sao chọn 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid làm chất bắt đầu và gắn kết với hai dị vòng kia bằng cách nào. Từ đó, có thể thấy phần tổng quan cũng đang gặp phải vấn đề tương tự ở các phần, chưa có sự kết nối mạch lạc dẫn đến mục tiêu đề tài.

7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố:

+ 3 công bố trên tạp chí Web of Science (Journal of Molecular Structure, Acta Crystallographica Section E, Asian Journal of Organic Chemistry), trong đó nghiên cứu sinh ở vai trò tác giả đứng đầu

+ 2 công bố trên tạp chí Web of Science (Journal of Molecular Structure, ACS Medicinal Chemistry Letters), trong đó nghiên cứu sinh ở vai trò tác giả liên hệ

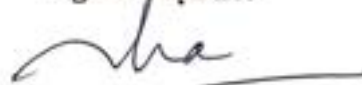
+ Đây là các tạp chí uy tín, phần lớn là Q1 và Q2 về hướng tổng hợp hữu cơ và phân tích cấu trúc, hoạt tính sinh học của hợp chất hữu cơ.

8. Kết luận chung cần khẳng định:

- Hoàn toàn đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành.
- Bản tóm tắt luận án phản ánh chính xác nội dung cơ bản của luận án.
- Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

TP. HCM, ngày 30 tháng 09 năm 2025

**Người nhận xét**



**PGS. TS. Lê Vũ Hà**

**BẢN NHẬN XÉT LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên người nhận xét/phản biện luận án: Phạm Đức Dũng

Học hàm, học vị: Tiến Sĩ

Cơ quan công tác: Trường Đại học Sư Phạm Thành phố Hồ Chí Minh

Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Trọng Đức

Thầy hướng dẫn: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công

PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung

Tên đề tài luận án: Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic

Ngành Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Nội dung nhận xét:

1. Tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:  
Đề tài có ý nghĩa khoa học và tính thực tiễn cao khi tổng hợp các sản phẩm mới có hoạt tính sinh học ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.
2. Sự không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; tính trung thực, rõ ràng và đầy đủ trong trích dẫn tài liệu tham khảo.  
Đề tài không trùng lặp với các luận văn, luận án đã công bố trong và ngoài nước.  
Trích dẫn rõ ràng và đầy đủ các tài liệu tham khảo.
3. Sự phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.  
Tên đề tài phù hợp với nội dung nghiên cứu đã thực hiện. Nội dung thực hiện phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.
4. Độ tin cậy và tính hiện đại của phương pháp đã sử dụng để nghiên cứu.  
Phương pháp sử dụng để nghiên cứu là những phương pháp hiện đại có độ tin cậy cao được sử dụng trong các công bố quốc tế như NMR, XRD đơn tinh thể, HRESIMS và docking phân tử.
5. Kết quả nghiên cứu mới của tác giả; những đóng góp mới cho sự phát triển khoa học chuyên ngành; đóng góp mới phục vụ cho sản xuất, kinh tế, quốc phòng, xã hội và đời sống; ý nghĩa khoa học, giá trị và độ tin cậy của những kết quả đó.  
Kết quả của luận án có tính mới cao, đóng góp rất lớn cho sự phát triển của tổng hợp các hợp chất dị vòng. Các kết quả có độ tin cậy cao do các phương pháp thực hiện để xác định kết quả là những phương pháp hiện đại có tính chính xác cao.

*Ph*

6. Ưu điểm và nhược điểm về nội dung, kết cấu và hình thức của luận án.

Kết cấu và hình thức của luận án được trình bày rõ ràng, mạch lạc dễ theo dõi. Nội dung của luận án trình bày đầy đủ các mục cần có của một luận án tiến sĩ.

7. Nội dung của luận án đã được công bố trên tạp chí, kỷ yếu Hội nghị Khoa học nào và giá trị của các công trình đã công bố (*cấp công bố WoS (SSCI, SCI/E, ESCI ...), Scopus, quốc tế có phân biệt, tạp chí trong nước được tính điểm theo Hội đồng Giáo sư nhà nước ... và xếp hạng SCIMAGO*).

Nghiên cứu của luận án đã được công bố trên 5 bài báo gồm: 02 bài trên tạp chí Journal of Molecular Structure, 01 bài trên tạp chí Acta Crystallographica Section E, 01 bài trên tạp chí Asian Journal of Organic Chemistry, 01 bài trên tạp chí ACS Medicinal Chemistry Letters.

8. Kết luận chung cần khẳng định:

Nghiên cứu thực hiện đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành hóa hữu cơ.

Bản tóm tắt phản ánh đúng nội dung cơ bản của luận án.

Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

Thành phố Hồ Chí Minh, Ngày 30 tháng 9 năm 2025

**Người nhận xét**



Phạm Đức Dũng

(Mẫu 22-HV-Quyết nghị)

VIỆN HÀN LÂM  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN  
**HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 10 năm 2025

**QUYẾT NGHỊ CỦA  
HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên NCS: **Lê Trọng Đức**

Tên đề tài luận án: **"Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic"**

Ngành: **Hóa hữu cơ**

Mã số: **9 44 01 14**

Người hướng dẫn 1: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công, Trường ĐH Sư phạm TP. HCM

Người hướng dẫn 2: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung, Viện Công nghệ tiên tiến,

Viện HL KHCN VN



**Quyết nghị của Hội đồng phải nêu được các vấn đề theo trình tự sau:**

- Kết quả bỏ phiếu đánh giá luận án của Hội đồng  
Trưởng ban kiểm phiếu công bố kết quả đánh giá luận án:
  - + 07 thành viên hội đồng đồng ý tán thành thông qua luận án.
  - + 07 thành viên đánh giá luận án đạt mức xuất sắc.
- Những kết luận khoa học cơ bản, những điểm mới, đóng góp mới của luận án
  - + Tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic. Trong đó, có 39 hợp chất mới theo SciFinder tháng 8 năm 2025.
  - + Nghiên cứu cấu trúc và tính chất của các hợp chất đã tổng hợp bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, dung môi kết tinh; các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR, NMR, HR-MS và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

+ Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của 39 hợp chất mới, đồng thời giải thích cơ chế ức chế enzyme bằng phương pháp docking phân tử, so sánh với chất đối chứng dương là voglibose.

- Cơ sở khoa học, độ tin cậy của những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án

Phương pháp nghiên cứu hiện đại, khoa học, phù hợp với mục tiêu cũng như nội dung của luận án, kết quả của luận án được trình bày rõ ràng, mạch lạc, lý luận chặt chẽ do đó những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án có ý nghĩa khoa học và độ tin cậy cao.

- Ý nghĩa về lý luận, thực tiễn và những đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án

Các kết quả nghiên cứu của luận án có ý nghĩa khoa học cao, góp phần vào việc phát triển các thuốc ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole. Cách đặt vấn đề và giải quyết vấn đề là hoàn toàn phù hợp, hợp lý và triệt để. Luận án có tính thực tiễn cao góp phần phát triển thuốc và đóng góp vào cơ sở dữ liệu ngành Dược học và Hoá học.

- Những thiếu sót về nội dung và hình thức của luận án

+ Nội dung: cần chỉnh sửa theo góp ý của hội đồng.

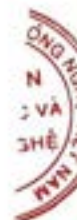
+ Hình thức: còn lỗi in ấn, cần sửa chữa trước khi nộp Thư viện.

- Mức độ đáp ứng các yêu cầu của luận án

Luận án có đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ chuyên ngành Hoá Hữu cơ.

- Những điểm cần bổ sung, sửa chữa (nếu có) trước khi nộp luận án cho Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Kiến nghị của Hội đồng về việc công nhận trình độ và cấp bằng tiến sĩ cho nghiên cứu sinh

Hội đồng nhất trí đề nghị cho NCS. Lê Trọng Đức được nhận học vị tiến sĩ Hóa Hữu cơ.



- Nghị quyết của Hội đồng phải được các thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai

07 thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai.

**THƯ KÝ**



**TS. Nguyễn Tấn Phát**

**CHỦ TỊCH**



**GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa**

**XÁC NHẬN CỦA  
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**

**KT. GIÁM ĐỐC  
PHÓ GIÁM ĐỐC**



**Nguyễn Thị Trung**

12.12.2023

(Mẫu 21-HV-BB của HD cấp Học viện)

VIỆN HÀN LÂM  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN  
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 14 tháng 10 năm 2025

**BIÊN BẢN CỦA  
HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP HỌC VIỆN**

Họ và tên NCS: **Lê Trọng Đức**

Tên đề tài luận án: **"Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic"**

Ngành: **Hóa hữu cơ**

Mã số: **9 44 01 14**

Người hướng dẫn 1: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công, Trường ĐH Sư phạm TP. HCM

Người hướng dẫn 2: PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung, Viện Công nghệ tiên tiến,  
Viện HL KHCN VN

Đại biểu tham dự: Các cán bộ trong và ngoài Viện Công nghệ Tiên Tiến.

**Phần I:**

1. ThS. Nguyễn Thị Hồng Nơ, Viện Công nghệ Tiên Tiến, đại diện cơ sở đào tạo tuyên bố lý do, đọc quyết định của Giám đốc Học viện Khoa học và Công nghệ về việc thành lập Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho NCS. Lê Trọng Đức và đề nghị GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa, Chủ tịch Hội đồng điều khiển phiên họp.
2. GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa, Chủ tịch Hội đồng công bố danh sách thành viên có mặt, thông qua chương trình buổi bảo vệ, đề nghị TS. Nguyễn Tấn Phát, Ủy viên-Thư ký thông báo các điều kiện chuẩn bị cho buổi bảo vệ và đọc lý lịch khoa học của NCS. Lê Trọng Đức.
3. Thư ký thông báo các điều kiện cho buổi bảo vệ
  - Đã tập hợp đầy đủ 07 nhận xét luận án của 07 thành viên trong Hội đồng;
  - Đã có giấy xác nhận của các đồng tác giả cho phép NCS được sử dụng bài báo;



- Luận án, thông tin tóm tắt về những đóng góp mới của luận án tiến sĩ được đăng trên trang web của Bộ Giáo dục &ĐT ngày 16/09/2025 và website Học viện KH&CN ngày 10/09/2025;

- Tin về ngày bảo vệ đã được đăng trên trang web của Học viện KHCN ngày 29/09/2025;

- Thư ký Hội đồng đọc tóm tắt LLKH và bảng điểm của NCS. Lê Trọng Đức.  
NCS. Lê Trọng Đức có đủ các điều kiện để bảo vệ luận án tiến sĩ cấp Học viện.

4. Các thành viên hội đồng và những người tham dự nêu câu hỏi hoặc ý kiến thắc mắc (nếu có) về lý lịch khoa học và quá trình đào tạo của NCS. Lê Trọng Đức.

5. NCS. Lê Trọng Đức trình bày nội dung luận án trong thời gian không quá 30 phút. Không được đọc bản tóm tắt luận án hoặc văn bản chuẩn bị trước

6. Các phản biện đọc nhận xét và đặt câu hỏi

#### **6.1. PGS. TS. Mai Đình Trĩ - Phản biện 1**

**Nhận xét:** Luận án tập trung vào khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất tổng hợp được. Enzyme này đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa carbohydrate, và việc ức chế nó có thể giúp kiểm soát lượng đường trong máu, có ý nghĩa lớn trong điều trị bệnh đái tháo đường. Vì vậy, luận án này có tính cần thiết, thời sự, ý nghĩa khoa học và ý nghĩa thực tiễn. Kết quả nghiên cứu của đề tài không chỉ đóng góp vào sự phát triển của lĩnh vực hóa học hữu cơ, hóa dược cũng như tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y dược học.

Luận án không trùng lặp với bất kỳ luận án hay công trình khoa học nào đã công bố trong và ngoài nước. Việc trích dẫn các công trình đã được nghiên cứu sinh công bố trong và ngoài nước, trích dẫn tài liệu tham khảo là phù hợp, trung thực.

Các loại phản ứng hóa học đã được sử dụng trong luận án bao gồm: phản ứng Ester hóa, phản ứng cộng nucleophile của hydrazine với ester để tạo thành hydrazide, phản ứng đóng vòng để tạo thành 2-thioxothiazolidin-4-one, phản ứng ngưng tụ (Knoevenagel). Các phương pháp phân tích cấu trúc hợp chất chính đã được sử dụng gồm: FT-IR, 1D-NMR, HR-ESI-MS, nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (các cấu trúc được giải bằng phần mềm SHELXT, SHELXL và OLEX2) là hoàn toàn phù hợp cho việc xác định các cấu trúc tổng hợp được.. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế enzyme

$\alpha$ -glucosidase được trình bày trong luận án mô tả chi tiết, rõ ràng. Mô hình hóa phân tử (docking) được sử dụng để nghiên cứu tương tác giữa các hợp chất tổng hợp và enzyme  $\alpha$ -glucosidase. Phần mềm AutoDock Vina 1.2.3 được sử dụng để thực hiện quá trình docking. Các tương tác giữa protein và các phối tử (ligand) được phân tích bằng phần mềm PyMOL. Các phương pháp nghiên cứu này hiện nay được áp dụng ở các phòng thí nghiệm trong và ngoài nước. Do vậy các luận điểm khoa học và các kết quả đạt được của tác giả là tin cậy và có cơ sở khoa học.

Luận án có số liệu phong phú, nội dung nghiên cứu hệ thống, các kết quả thu được bản luận chi tiết và khoa học. Kết quả nghiên cứu này đóng góp thông tin lần đầu tổng hợp được 42 hợp chất xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, trong đó có 39 hợp chất mới cũng như hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase các sản phẩm tổng hợp được, kết quả cho thấy nhiều hợp chất có tiềm năng trong việc phát triển thuốc. Các kết quả nghiên cứu là cơ sở khoa học cho việc nghiên cứu sâu về dược lý, dược lâm sàng. Nội dung luận án phù hợp với mục tiêu, mã đào tạo chuyên ngành. Luận án gồm 124 trang kết cấu và hình thức đúng quy định, trình bày rõ ràng, mạch lạc và khoa học, các hình ảnh, sơ đồ bảng biểu, phụ lục phổ nghiệm thể hiện đầy đủ.

**Góp ý:** nên chỉnh sửa hoàn thiện theo bản nhận xét chi tiết (đính kèm).

**Kết luận:** Nội dung Luận án đạt yêu cầu của một Luận án Tiến sĩ Hoá học chuyên ngành Hoá hữu cơ. Bản tóm tắt luận án phản ánh tương đối đầy đủ và trung thực nội dung cơ bản của Luận án. Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ và có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để NCS nhận bằng Tiến sĩ.

**Câu hỏi:** Tại sao lựa chọn một số hợp chất X-Ray? Một số hợp chất tồn tại ở cấu hình *E*?

## **6.2. PGS. TS. Võ Thị Cẩm Vân - Phản biện 2**

**Nhận xét:** Đề tài tập trung vào việc tìm kiếm và tổng hợp các chất phân tử nhỏ mang dị vòng triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one ức chế  $\alpha$ -glucosidase mới là hướng nghiên cứu có ý nghĩa cả về mặt khoa học lẫn lâm sàng.

Theo hiểu biết của người nhận xét, đề tài nghiên cứu không có sự trùng lặp với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước. Đề tài có trích dẫn tài liệu tham khảo rõ ràng, trung thực và đầy đủ.

Đề tài có tên, nội dung hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành Hoá hữu cơ và mã số chuyên ngành.

Đề tài sử dụng các phương pháp tổng hợp thường quy, có độ tin cậy trong nghiên cứu tổng hợp hữu cơ. Bên cạnh các phương pháp xác định cấu trúc truyền thống của hoá hữu cơ như IR, NMR, HRMS. Đề tài còn sử dụng phương pháp chụp nhiễu xạ tinh thể. Đây là phương pháp có độ tin cậy và giá trị rất cao trong xác định cấu trúc các hợp chất hoá hữu cơ. Đề tài sử dụng phương pháp đo hoạt tính enzyme  $\alpha$ -glucosidase *in vitro* bằng phương pháp quang phổ. Đây là phương pháp phổ biến và được dùng cho các nghiên cứu liên quan đến ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase. Đề tài thực hiện đầy đủ các bước cần có cũng như có kiểm soát của docking phân tử và sử dụng phần mềm open source AutoDock Vina. Đây cũng là phương pháp đã được chứng minh tin cậy và sử dụng rộng rãi.

Đề tài tổng hợp 42 dẫn chất bao gồm chất trung gian trong đó có 39 chất mới. Đóng góp vào thư viện/tập hợp các chất mới mở rộng cho các nghiên cứu liên quan đến hoạt tính sinh học tiềm năng khác và dữ liệu phổ, cấu trúc tinh thể của các dẫn chất tổng hợp cũng đóng góp vào hiểu biết khoa học trên hợp chất mới. Các dẫn chất tổng hợp thể hiện hoạt tính ức chế  $\alpha$ -glucosidase tốt hơn chứng dương nhiều lần cho thấy tiềm năng phát triển thuốc mới của nhóm dẫn chất này.

Luận án được trình bày rõ ràng, giải thích cặn kẽ các kết quả đạt được. Dữ liệu phổ được trình bày đúng quy chuẩn khoa học và đầy đủ.

Nội dung của luận án được công bố trên 5 tạp chí quốc tế SCIE với 1 bài Q1, 2 bài Q2 và 1 bài Q4.

#### **Góp ý:**

- Kết quả phần sinh học nên bổ sung phụ lục về kết quả cách xác định  $IC_{50}$  của các dẫn chất (đường cong sigmoid hay đường tuyến tính,...).

- Một góp ý khác: NCS có thể xem lại và làm rõ hơn phần lý do, cơ sở cho sự kết hợp các khung cấu trúc vòng naphthalene, triazol và 2-thioxothiazolidin-4-one hướng đến ức chế  $\alpha$ -glucosidase.

**Kết luận:** Mức độ đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

**Câu hỏi:** Dây hợp chất E tập trung chủ yếu thể ở vị trí *para*?

7. NCS. Lê Trọng Đức trả lời các câu hỏi của phản biện

Các lỗi về in ấn, NCS xin tiếp thu và chỉnh sửa theo các góp ý. Một số hợp chất kết tinh đơn tinh thể mới được lựa chọn đo X-Ray. Hầu hết dây hợp chất đều cho đồng phân *E*. Dây hợp chất E chủ yếu thể ở vị trí *para* đều thuận lợi cho phản ứng.

8. Các thành viên khác trong Hội đồng đưa ra ý kiến nhận xét và đặt câu hỏi

**8.1. PGS.TS. Trần Nguyễn Minh Ân – Ủy viên**

**Nhận xét:** Đề tài cho thấy tầm quan trọng của các dẫn xuất dị vòng 1,2,4-triazole có khả năng ức chế  $\alpha$ -glucosidase, giảm đau, hạ sốt, lợi tiểu, chống mất cảm, kháng khuẩn, nấm, kháng viêm và ức chế khối u. Tác chất ban đầu 2-naphthalene acetic acid dẫn xuất từ naphthalene có nhiều ứng dụng sinh học quan trọng như kháng virus, kháng tiểu đường, ung thư, kháng viêm, điều hòa huyết áp là những ứng dụng nổi bật do đó tác giả chọn đề tài này để phát triển thuốc và biệt dược và luôn là tính thời sự trong nghiên cứu.

Đề tài không trùng lặp của đề tài nghiên cứu so với các công trình, luận văn, luận án đã công bố ở trong và ngoài nước; trích dẫn đầy đủ, trung thực, rõ ràng tài liệu tham khảo.

Đề tài hoàn toàn phù hợp giữa tên đề tài với nội dung, giữa nội dung với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Tác giả đã sử dụng các phương pháp hóa lý và hóa học để nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học: IR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS, nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, máy đọc ELISA Tecan (Infinite 200 Pro, Switzerland); Các phần mềm tính toán mô phỏng: Autodock.

Kết quả nghiên cứu mới của tác giả: Tác giả đã tổng hợp 42 cấu trúc trong đó 37/42 chất mới (08/2025); Các hợp chất đa số có hoạt tính sinh học ức chế tiểu đường từ trung bình đến tốt và so sánh với đối chứng dương voglibose. Các kết quả hóa học, hóa sinh có độ tin cậy cao. Các hợp chất này có định hướng ứng dụng tiếp tục NC sâu hơn để phát triển thuốc.

Luận án trình bày rõ ràng mạch lạc dễ hiểu trích dẫn đầy đủ, vật liệu phương pháp có trích dẫn đầy đủ, kết cấu phù hợp các kết quả NC có giá trị khoa học và thực tiễn cao, kết quả về hoạt tính sinh học có tính định hướng ứng dụng. Các công bố quốc tế có giá trị khoa học uy tín trong hệ thống WoS. Luận án ít lỗi chính tả trích dẫn đầy đủ.

Tác giả đã công bố kết quả nghiên cứu của luận án trong hệ thống quốc tế WoS (SCIE) với 5 công trình khoa học có giá trị cao trong đó 3 bài tác giả chính và 2 bài tác giả tham gia: Tác giả chính: 02 bài SCIE, Q2 và 01 bài ESC1, Q4. Tác giả tham gia: 01 bài SCIE Q1 và 01 bài SCIE Q2. Các công trình công bố này có ý nghĩa khoa học và uy tín quốc tế.

**Góp ý:** nên chỉnh sửa hoàn thiện theo bản nhận xét chi tiết (đính kèm).

**Kết luận:** Luận án hoàn toàn đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hoá hữu cơ. Bản tóm tắt luận án hoàn toàn tuân thủ nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

## **8.2. PGS.TS. Lê Vũ Hà – Ủy viên**

**Nhận xét:** Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one được tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid chưa được công bố nhiều trên thế giới trong khi chúng có nhiều tiềm năng trong hóa dược với nhiều hoạt tính sinh học đáng kể hướng đến điều trị tiểu đường, kháng khuẩn, ức chế tế bào ung thư. Đề tài tập trung vào việc tổng hợp các dẫn xuất dị vòng mới và nghiên cứu chi tiết về cấu trúc và tính chất đặc trưng và hoạt tính ức chế enzym alpha-glucosidase ở các mô hình khác nhau, từ đó đánh giá tiềm năng ứng dụng của chúng trong dược học.

Đề tài tập trung vào việc tổng hợp các hợp chất dị vòng mới nên không trùng lặp với các công trình đã công bố trong và ngoài nước. Các tài liệu trích dẫn được áp dụng đầy đủ, rõ ràng trong toàn bộ luận án.

Tên đề tài hoàn toàn phù hợp với nội dung. Nội dung đề tài (tổng hợp hữu cơ) hoàn toàn phù hợp với chuyên ngành đã đăng ký (hóa hữu cơ).

Cấu trúc các sản phẩm được tổng hợp bằng các phương pháp phân tích hiện đại như FTIR, NMR, HR-MS. Một số hợp chất có đơn tinh thể được xác nhận cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể. Hoạt tính ức chế enzyme được khảo sát sử dụng mô hình *in vitro* và *in silico*. Đây là những phương pháp phân tích hiện đại, được sử dụng phổ biến với độ tin cậy cao.

Luận án được chuẩn bị, trình bày và sắp xếp rất cẩn thận, mạch lạc, đúng văn phong khoa học. Câu từ gãy gọn, súc tích, rất ít lỗi về chính tả và ngữ pháp. Hình ảnh được vẽ cẩn thận, rõ ràng. Quy trình thí nghiệm được mô tả chi tiết, có thể thực hiện lại dễ dàng.

3 công bố trên tạp chí Web of Science (Journal of Molecular Structure, Acta Crystallographica Section E, Asian Journal of Organic Chemistry), trong đó nghiên cứu sinh ở vai trò tác giả đứng đầu. 2 công bố trên tạp chí Web of Science (Journal of Molecular Structure, ACS Medicinal Chemistry Letters), trong đó nghiên cứu sinh ở vai trò tác giả liên hệ. Đây là các tạp chí uy tín, phần lớn là Q1 và Q2 về hướng tổng hợp hữu cơ và phân tích cấu trúc, hoạt tính sinh học của hợp chất hữu cơ.

**Góp ý:** Lý do lựa chọn đề tài nên được viết lại tăng tính kết nối và liên quan với nhau, có thể không cần liệt kê tầm quan trọng của từng loại dẫn xuất mà nên tập trung vào lý do vì sao chọn 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid làm chất bắt đầu và gắn kết với hai dị vòng kia bằng cách nào. Từ đó, có thể thấy phần tổng quan cũng đang gặp phải vấn đề tương tự ở các phần, chưa có sự kết nối mạch lạc dẫn đến mục tiêu đề tài.

**Kết luận:** Hoàn toàn đáp ứng các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành. Bản tóm tắt luận án phản ánh chính xác nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp Học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

**Câu hỏi:** Tạo dẫn xuất ester trước khi phản ứng? Mục đích sử dụng phổ X-Ray?

### 8.3. TS. Phạm Đức Dũng - Ủy viên

**Nhận xét:** Đề tài có ý nghĩa khoa học và tính thực tiễn cao khi tổng hợp các sản phẩm mới có hoạt tính sinh học ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Đề tài không trùng lặp với các luận văn, luận án đã công bố trong và ngoài nước. Trích dẫn rõ ràng và đầy đủ các tài liệu tham khảo.

Tên đề tài phù hợp với nội dung nghiên cứu đã thực hiện. Nội dung thực hiện phù hợp với chuyên ngành và mã số chuyên ngành.

Phương pháp sử dụng để nghiên cứu là những phương pháp hiện đại có độ tin cậy cao được sử dụng trong các công bố quốc tế như NMR, XRD đơn tinh thể, HR-ESI-MS và docking phân tử.

Kết quả của luận án có tính mới cao, đóng góp rất lớn cho sự phát triển của tổng hợp các hợp chất dị vòng. Các kết quả có độ tin

**Góp ý:** Hợp chất E nên thảo luận hoặc bổ sung thêm điều kiện phản ứng ra sản phẩm E và Z.

**Kết luận:** Nghiên cứu thực hiện đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành hoá hữu cơ. Bản tóm tắt phản ánh đúng nội dung cơ bản của luận án. Luận án có thể đưa ra bảo vệ cấp học viện để nhận bằng Tiến sĩ.

### 8.4. TS. Nguyễn Tấn Phát - Ủy viên, Thư ký

**Nhận xét:** Luận án này sẽ đóng góp thêm cơ sở khoa học để định hướng cho việc nghiên cứu cấu trúc, mối quan hệ giữa hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase và cấu trúc của các dẫn xuất 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole. Trên cơ sở đó, nghiên cứu của Luận án có giá trị khoa học và thực tiễn.

Đề tài Luận án không trùng lặp với các công trình đã công bố ở trong, và ngoài nước. Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, rõ ràng, và cập nhật.

Tên đề tài Luận án hoàn toàn phù hợp với nội dung và mã số của ngành Hoá Hữu cơ. Luận án phản ánh trung thực, khoa học, và biện giải rõ ràng với kết quả thực nghiệm.

Đề tài Luận án đã sử dụng các phương pháp thường quy trong việc tổng hợp, tinh chế các hợp chất tổng hợp, cùng với việc xác định tính chất vật lý, và cấu trúc hoá học của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp phổ hiện đại: phổ

hồng ngoại FT-IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân một chiều  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , phổ khối lượng phân giải cao HR-MS. Một số hợp chất tổng hợp có tinh thể phù hợp được xác nhận cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Do vậy, các kết quả đề tài Luận án có độ tin cậy cao. Đồng thời, được minh chứng thông qua một số bài báo khoa học có chất lượng trên các tạp chí chuyên ngành Quốc tế uy tín.

Đề tài Luận án đã tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one, và 1,2,4-triazole từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid. Trong đó, có 39 hợp chất mới.

Đề tài Luận án đã xác định tính chất vật lý, và cấu trúc hoá học của các hợp chất tổng hợp được bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, dung môi kết tinh; các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR, NMR, HR-MS, và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

Đề tài Luận án đã thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của 39 hợp chất mới, đồng thời giải thích cơ chế ức chế enzyme bằng phương pháp docking phân tử, so sánh với chất đối chứng dương là voglibose.

Đề tài Luận án được trình bày với các chương mục được trình bày rõ ràng, khoa học và thống nhất. Nhược điểm: còn một số lỗi in ấn.

Kết quả của Luận án đã được công bố trên 05 bài báo Tạp chí chuyên ngành Quốc tế có uy tín, trong đó Nghiên cứu sinh là tác giả đầu của 02 bài SCIE, Q2 (Journal of Molecular Structure; Asian Journal of Organic Chemistry), và 01 bài ESCI, Q4 (Acta Crystallographica Section E).

#### **Kết luận:**

Luận án này là một công trình nghiên cứu khoa học hoàn chỉnh, công phu, nghiêm túc, có ý nghĩa khoa học, thực tiễn và có một số đóng góp mới cho sự phát triển của ngành Hóa Hữu cơ. Luận án đã đáp ứng đầy đủ các yêu cầu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành theo quy chế hiện hành. Bản tóm tắt luận án phản ánh trung thành nội dung cơ bản của luận án. Vì vậy, tôi đồng ý đề luận án được bảo vệ trước Hội đồng cấp học viện để nhận học vị Tiến sĩ.

**Góp ý:** cần hoàn thiện theo các góp ý của các Thầy cô trong Hội đồng.

### 8.5. GS. TS. Nguyễn Cửu Khoa - Chủ tịch Hội đồng

**Nhận xét:** Từ lâu, hợp chất dị vòng đã được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nhiều bởi các tính chất phong phú của chúng, đặc biệt các hoạt tính sinh học (kháng khuẩn, kháng virus, kháng viêm,...) của chúng có nhiều khả năng ứng dụng trong lĩnh vực y dược.

Thời gian vừa qua, rất nhiều nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng nitor từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau, tuy nhiên các nghiên cứu tổng hợp các hợp chất dị vòng từ nguyên liệu acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic chưa được công bố nhiều, đặc biệt các nghiên cứu sâu hơn về mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học của chúng càng ít được nghiên cứu hơn.

Đề tài luận án tập trung vào nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl) acetic và khảo sát hoạt tính sinh học của chúng. Trên cơ sở đó đề tài nghiên cứu về mối tương quan giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học của các dẫn xuất trên.

Do đó việc nghiên cứu thực hiện đề tài là cần thiết. Kết quả nghiên cứu của đề tài sẽ là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu ứng dụng tiếp theo đưa các dẫn xuất có tiềm năng vào cuộc sống.

NCS đã sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ thường qui để tổng hợp ra các hợp chất là các dẫn xuất của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic.

Các phương pháp xác định thành phần cấu trúc, tính chất của các dẫn xuất amine của B-cyclodextrin và vật liệu nano từ chúng là các phương pháp phân tích hóa lý hiện đại như FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS, XRD.

Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase bằng phương pháp docking phân tử so sánh với chất đối chứng dương là Voglibose. Do đó các phương pháp nghiên cứu của đề tài là khoa học, hợp lý và có độ chính xác và tin cậy cao.

Đề tài đã tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất dị vòng của 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic, trong đó có 39 hợp chất mới theo SciFinder (tháng 3 năm 2025).

Các hợp chất trên đều đã được xác định thành phần, cấu trúc bởi các phương pháp phân tích hóa lý hiện đại như FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, HR-MS, XRD, có độ chính xác và độ tin cậy cao.

Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase bằng phương pháp docking phân tử so sánh với chất đối chứng dương là Voglibose. Trên cơ sở đó NCS đã nghiên cứu mối tương quan giữa thành phần, cấu trúc của các dẫn xuất dị vòng trên với hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase.

Các kết luận của luận án phù hợp với cách đặt vấn đề ở đầu luận án và đủ sức thuyết phục.

Luận án có cấu trúc hợp lý. Mục tiêu của đề tài luận án rõ ràng và thông qua kết quả của nội dung thực hiện thì mục tiêu của đề tài đã đạt được. Hình thức trình bày tốt, văn phong mạch lạc. Kết quả nghiên cứu được giải trình, biện luận khoa học, hợp lý. Từ các kết quả nghiên cứu, NCS đã rút ra được các quy luật khoa học. Kết luận đã nêu bật được các kết quả chính của luận án đã đạt được. Luận án hoàn toàn không có sự trùng lặp so với các đồ án, luận văn, luận án hay công trình khoa học đã công bố trong và ngoài nước.

Các nội dung chính của luận án đã được NCS công bố trong 04 bài báo quốc tế. Đó đều là các tạp chí khoa học chuyên ngành có uy tín trong và ngoài nước. Việc trích dẫn các công trình đã được nghiên cứu sinh công bố trong và ngoài nước, tài liệu tham khảo là trung thực.

**Góp ý:** Luận án vẫn còn vài lỗi chính tả và lỗi in ấn. Phần khảo sát hoạt tính sinh học cần viết lý do lựa chọn loại enzyme  $\alpha$ -glucosidase, mô tả rõ phương pháp khảo sát hoạt tính ức chế thường quy và có so sánh với phương pháp Docking.

**Kết luận:** Luận án đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ để được bảo vệ tại Hội đồng cấp Học viện. Đồng ý cho NCS được bảo vệ tại Hội đồng cấp Học viện.

9. Những người tham dự đặt câu hỏi để kiểm tra kiến thức và trình độ nghiên cứu khoa học của NCS. Lê Trọng Đức.

10. NCS. Lê Trọng Đức trả lời các câu hỏi nêu ra.

Các tác chất tạo dẫn xuất ester sẽ tham gia phản ứng dễ dàng hơn dưới dạng acid. Sử dụng phổ X-Ray nhằm xác định cấu hình tuyệt đối, kích thước, góc quay,...

11. PGS.TS. Nguyễn Tiến Công - Đại diện tập thể hướng dẫn phát biểu ý kiến bằng văn bản.

**Phần II: Hội đồng họp riêng để bầu ban kiểm phiếu, bỏ phiếu kín và thảo luận thông qua quyết nghị của Hội đồng**

1. Ban kiểm phiếu gồm 3 người:

1 trưởng ban: PGS.TS. Trần Nguyễn Minh Ân

2 ủy viên:

TS. Nguyễn Tấn Phát – Ủy viên, thư ký

TS. Phạm Đức Dũng – Ủy viên

2. Trưởng ban kiểm phiếu công bố kết quả đánh giá luận án (văn bản kèm theo):

+ 07 thành viên hội đồng đồng ý tán thành thông qua luận án.

+ 07 thành viên đánh giá luận án đạt mức xuất sắc.

3. Quyết nghị của Hội đồng:

- Kết quả bỏ phiếu đánh giá luận án của Hội đồng

+ 07 thành viên hội đồng đồng ý tán thành thông qua luận án.

+ 07 thành viên đánh giá luận án đạt mức xuất sắc.

- Những kết luận khoa học cơ bản, những điểm mới, đóng góp mới của luận án

+ Tổng hợp được 42 hợp chất bao gồm các hợp chất trung gian và các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic. Trong đó, có 39 hợp chất mới theo SciFinder tháng 8 năm 2025.

+ Nghiên cứu cấu trúc và tính chất của các hợp chất đã tổng hợp bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, dung môi kết tinh; các phương pháp phổ hiện đại như: FT-IR, NMR, HR-MS và nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

+ Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của 39 hợp chất mới, đồng thời giải thích cơ chế ức chế enzyme bằng phương pháp docking phân tử, so sánh với chất đối chứng dương là voglibose.

- Cơ sở khoa học, độ tin cậy của những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án

Phương pháp nghiên cứu hiện đại, khoa học, phù hợp với mục tiêu cũng như nội dung của luận án, kết quả của luận án được trình bày rõ ràng, mạch lạc, lý luận chặt chẽ do đó những luận điểm và những kết luận nêu trong luận án có ý nghĩa khoa học và độ tin cậy cao.

- Ý nghĩa về lý luận, thực tiễn và những đề nghị sử dụng các kết quả nghiên cứu của luận án

Các kết quả nghiên cứu của luận án có ý nghĩa khoa học cao, góp phần vào việc phát triển các thuốc ức chế enzyme  $\alpha$ -glucosidase của các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole. Cách đặt vấn đề và giải quyết vấn đề là hoàn toàn phù hợp, hợp lý và triệt để. Luận án có tính thực tiễn cao góp phần phát triển thuốc và đóng góp vào cơ sở dữ liệu ngành Dược học và Hoá học.

- Những thiếu sót về nội dung và hình thức của luận án

+ Nội dung: cần chỉnh sửa theo góp ý của hội đồng.

+ Hình thức: còn lỗi in ấn, cần sửa chữa trước khi nộp Thư viện.

- Mức độ đáp ứng các yêu cầu của luận án

Luận án có đáp ứng đầy đủ yêu cầu về nội dung và hình thức đối với một luận án Tiến sĩ chuyên ngành Hoá Hữu cơ.

- Những điểm cần bổ sung, sửa chữa (nếu có) trước khi nộp luận án cho Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Kiến nghị của Hội đồng về việc công nhận trình độ và cấp bằng tiến sĩ cho nghiên cứu sinh

Hội đồng nhất trí đề nghị cho NCS. Lê Trọng Đức được nhận học vị tiến sĩ Hóa Hữu cơ.

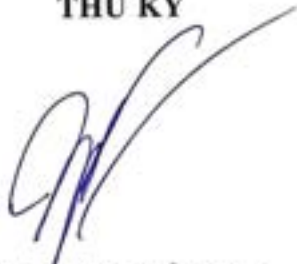
4. Nghị quyết của Hội đồng phải được các thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai

07 thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai.

### Phần III:

1. Trưởng ban kiểm phiếu công bố kết quả đánh giá luận án
  - + 07 thành viên hội đồng đồng ý tán thành thông qua luận án.
  - + 07 thành viên đánh giá luận án đạt mức xuất sắc.
  - + 07 thành viên Hội đồng nhất trí thông qua bằng biểu quyết công khai Nghị quyết Hội đồng.
2. GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa - Chủ tịch Hội đồng đọc quyết nghị của Hội đồng.
3. Chủ tịch Hội đồng tuyên bố Hội đồng đã hoàn thành nhiệm vụ và trao lại quyền điều khiển cho Cơ sở đào tạo.

THƯ KÝ



TS. Nguyễn Tấn Phát

CHỦ TỊCH



GS.TS. Nguyễn Cửu Khoa

XÁC NHẬN CỦA  
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ  
KT. GIÁM ĐỐC  
PHÓ GIÁM ĐỐC



Nguyễn Thị Trung

14

(Mẫu 6-HV-Bản giải trình chỉnh sửa, bổ sung cấp HV)

VIỆN HÀN LÂM  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VN  
HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA, BỔ SUNG LUẬN ÁN TIẾN SĨ  
CẤP HỌC VIỆN**

Ngày 24 tháng 10 năm 2025, Học viện Khoa học và Công nghệ đã tổ chức đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện cho nghiên cứu sinh Lê Trọng Đức theo Quyết định số 828/QĐ-HVKHCN ngày 28 tháng 08 năm 2025 của Giám đốc Học viện.

Đề tài: Tổng hợp, nghiên cứu cấu trúc và hoạt tính sinh học của một số hợp chất chứa dị vòng từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic

Ngành: Hóa hữu cơ, Mã số: 9 44 01 14

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Tiến Công

PGS.TS. Hoàng Thị Kim Dung

Theo Biên bản của Hội đồng, NCS phải bổ sung và chỉnh sửa luận án các điểm sau đây:

| STT | Nội dung đề nghị chỉnh sửa, bổ sung               | Nội dung đã được chỉnh sửa, bổ sung<br>(Ghi rõ số trang/chương/mục... đã được chỉnh sửa)               |
|-----|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Chỉnh sửa các hằng số ghép của các dữ liệu phổ.   | Đã chỉnh sửa ở các bảng tổng hợp phổ NMR: Bảng 3.5 trang 54, Bảng 3.19 trang 77, Bảng 3.32 trang 98.   |
| 2   | Biện luận thêm sự tạo thành hydrazide B.          | Đã bổ sung thêm tín hiệu của C=O amide ở trang 41 để biện luận sự tạo thành hydrazide B.               |
| 3   | Dẫn tài liệu tham khảo cho quy trình thực nghiệm. | Đã trích dẫn các tài liệu tham khảo cho quy trình thực nghiệm ở toàn mục 2.3 từ trang 32 đến trang 36. |

|   |                                                                      |                                                          |
|---|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 4 | Thảo luận thêm về điều kiện phản ứng để tạo thành sản phẩm Z hoặc E. | Đã thảo luận điều kiện phản ứng ở mục 3.2.2.2b trang 53. |
|---|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|

Nghiên cứu sinh chân thành cảm ơn Quý thầy, cô trong Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện đã góp ý và tạo cơ hội cho NCS hoàn thiện luận án của mình.

Xin trân trọng cảm ơn./.

#### TẬP THẺ HƯỚNG DẪN

(Trường hợp có 02 người hướng dẫn xin chữ ký cả 02 người, ký và ghi rõ họ tên)

Người hướng dẫn 1

PGS. TS. Nguyễn Tiến Công

Người hướng dẫn 2

PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung

Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2025

NGHIÊN CỨU SINH

Lê Trọng Đức

XÁC NHẬN CỦA HỌC VIỆN  
KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Nguyễn Thị Trung

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS. TS. Nguyễn Cửu Khoa