

**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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

Hà Nội – Năm 2025

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn: PGS. TS. Nguyễn Tiến Công
Trường Đại học Sư phạm Tp.HCM
2. Người hướng dẫn: PGS. TS. Hoàng Thị Kim Dung
Viện Công nghệ Tiên tiến, Viện HL KH&CN VN

Phản biện 1: PGS. TS. Mai Đình Trị
Viện Công nghệ Tiên tiến, Viện HL KH&CN Việt Nam

Phản biện 2: PGS. TS. Võ Thị Cẩm Vân
Trường Dược, Đại học Y dược TP.HCM

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi 08 giờ 00, ngày 24 tháng 10 năm 2025

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy hợp chất dị vòng ngày càng được quan tâm nhờ hoạt tính sinh học phong phú, đặc biệt là các dị vòng 5 cạnh chứa nitrogen như pyrrole, imidazole, triazole, oxadiazole, thiazolidine... Các hợp chất này có tiềm năng ứng dụng trong dược phẩm nhờ hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, kháng virus, chống đái tháo đường, chống co giật, chống oxi hóa và gây độc tế bào ung thư.

Dẫn xuất 1,2,4-triazole có nhiều hoạt tính quan trọng, đặc biệt là ức chế enzyme α -glucosidase và trị liệu khối u ác tính. Một số thuốc chứa dị vòng này như *fluconazole*, *voriconazole*, *itraconazole* (kháng nấm), *alprazolam* (chống co giật), *ribavirin* (kháng virus), *letrozole* và *anastrozole* (ức chế aromatase) minh chứng tiềm năng của 1,2,4-triazole trong y dược.

Hợp chất 2-thioxothiazolidin-4-one, đặc biệt là các dẫn xuất 5-arylidene, là những chất có triển vọng trong điều trị tiểu đường và cũng là những chất có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, kháng lao, gây độc tế bào ung thư. Trong khi đó, naphthalene và dẫn xuất của nó thể hiện tác dụng kháng khuẩn, kháng virus, chống viêm, chống ung thư, chống loạn thần, trầm cảm và bảo vệ thần kinh. Hợp chất acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic còn được dùng làm thuốc diệt nấm và điều hòa sinh trưởng thực vật.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu về hợp chất dị vòng, 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 đó, nghiên cứu này tập trung tổng hợp và khảo sát các dẫn xuất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one và 1,2,4-triazole từ 2-(naphthalen-1-yl)acetic acid nhằm đánh giá cấu trúc, tính chất và hoạt tính sinh học của chúng.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- Tổng hợp các hợp chất 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.

- Xác nhận cấu trúc của một số hợp chất có tinh thể phù hợp bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

- Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -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:

+ 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 tinh thể phù hợp được nghiên cứu chi tiết cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X.

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

5. Bố cục

Bố cục luận án gồm 138 trang, mở đầu 3 trang; tổng quan 26 trang; thực nghiệm 10 trang; kết quả và thảo luận 82 trang; kết luận và kiến nghị 2 trang. Luận án có 104 hình và 38 bảng; tài liệu tham khảo 14 trang với 129 tài liệu. Ngoài ra còn có Phụ lục gồm hình ảnh phổ và hình ảnh docking của các chất.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Đã tổng quan tài liệu trong và ngoài nước về tình hình nghiên cứu tổng hợp, hoạt tính sinh học của các chất chứa dị vòng vòng 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one. Kết quả tổng quan tài liệu đã nêu được đặc điểm 2 nhóm dị vòng, các phương pháp tổng hợp, cũng như cho thấy các hợp chất chứa các dị vòng nói trên có các hoạt tính sinh học như ức chế enzyme α -glucosidase, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng lao, gây độc một số dòng tế bào ung thư, kháng viêm, hạ đường huyết, v.v...; đồng thời cũng chỉ ra nghiên cứu về các dị vòng này là xu hướng mới, được quan tâm nhiều và đang phát triển nhanh. Cùng với đó, kết quả tổng quan tài liệu cũng tóm lược các kết quả nghiên cứu chuyển hóa acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic cũng như hoạt tính sinh học của các dẫn xuất đã được tổng hợp; đặc biệt số lượng công trình nghiên cứu về 2 loại dị vòng 1,2,4-triazole và 2-thioxothiazolidin-4-one xuất phát từ acid 2-(naphthalen-1-yl)acetic vẫn còn khá khiêm tốn. Đây chính là cơ sở để lựa chọn thực hiện đề tài tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc, hoạt tính của một số hợp chất dị vòng với mong muốn tạo ra các hợp chất mới cũng như tìm được các hợp chất có hoạt tính sinh học mạnh có tiềm năng ứng dụng trong công nghiệp hóa dược.

CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM

2.1. Phương pháp nghiên cứu cấu trúc và tính chất

Các hợp chất đã tổng hợp được xác định tính chất và cấu trúc thông qua một số phương pháp sau: Nhiệt độ nóng chảy (đo bằng phương pháp mao quản), phổ hồng ngoại (FT-IR, đo theo phương pháp ép viên với KBr), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, đo trên máy Bruker Avance (Đức) trong dung môi trong dung môi $\text{DMSO-}d_6$), phổ khối lượng (HR-MS, đo theo phương pháp ESI, trên máy đo phổ Bruker micrOTOF-Q 10187 (Đức), phổ nhiễu xạ đơn tinh thể tia X (đo trên máy nhiễu xạ tia X Agilent SuperNova và trên máy Bruker D8 Quest).

2.2. Tổng hợp các chất

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 (trang 6).

2.3. Thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

2.3.1. Phương pháp thử nghiệm hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Hoạt tính ức chế enzyme α -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 đã được công nhận để xác định nhanh hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase dựa trên phản ứng thủy phân cơ chất *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (*p*NPG).

2.3.2. Phương pháp docking phân tử

Docking là một trong những phương pháp phổ biến nhất dùng trong quá trình thiết kế thuốc dựa trên cấu trúc vì có khả năng dự đoán với độ chính xác khá cao sự hình thành liên kết của ligand với thụ thể trong túi liên kết. Trong khuôn khổ của luận án, phương pháp docking phân tử dùng để giải thích cơ chế tác động của các hợp chất với enzyme α -glucosidase. Quá trình docking được thực hiện thông qua ba bước:

- Chuẩn bị protein: cấu trúc 3D của enzyme α -glucosidase được tải về từ Protein Data Bank (PDB ID: 6C9X, rcsb.org).

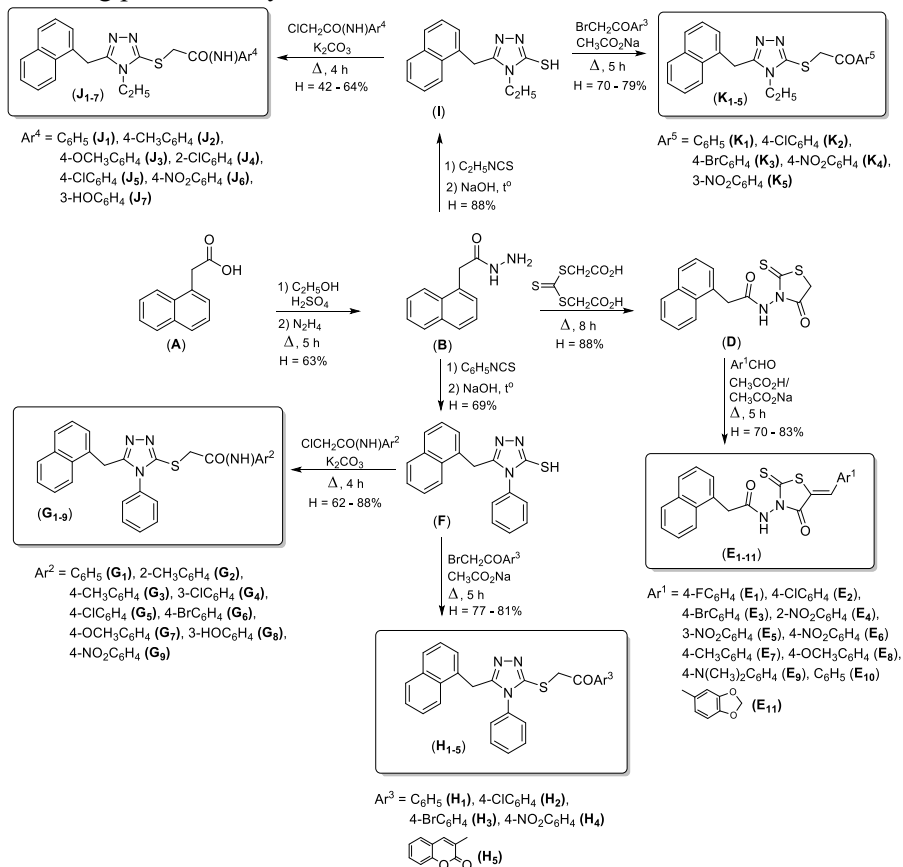
- Chuẩn bị ligand:

+ Chuẩn bị 3 dạng ligand cho việc re-docking.

+ Chuẩn bị các ligand là các chất đã tổng hợp cho việc docking.

- Mô phỏng docking: thực hiện trên phần mềm AutoDock Vina 1.2.3.

Tương tác giữa protein và các ligand từ các hình dạng docking được phân tích bằng phần mềm PyMOL.



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

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp và hoạt tính của các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one

3.1.1. Tổng hợp

Các hợp chất chứa dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (**D**, **E₁₋₁₁**) được tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (**B**) theo sơ đồ ở hình 2.1.

3.1.1.1. Các quy trình tổng hợp

- Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (**B**) trình bày ở mục 2.3.1 của luận án.

- Tổng hợp 2-(naphthalen-1-yl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide (**D**) trình bày ở mục 2.3.2.1 của luận án.

- Tổng hợp các hợp chất *N*-(5-arylidene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**E₁₋₁₁**) bằng cách đun hồi lưu hợp chất (**D**) với các aldehyde thơm thích hợp, có mặt CH₃COONa trong dung môi acetic acid, trình bày ở mục 2.3.2.2 của luận án.

3.1.1.2. Kết quả

- Hợp chất (**B**) trình bày ở mục 3.1 của luận án.

- Hợp chất (**D**) trình bày ở mục 3.2.1 của luận án.

- Dây hợp chất (**E₁₋₁₁**) được tổng hợp thông qua phản ứng ngưng tụ Knoevenagel giữa hợp chất (**D**) với các aldehyde thơm thích hợp. Kết quả tổng hợp và một số tính chất vật lý tóm tắt ở bảng 3.1, kết quả phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HR-MS lần lượt trình bày ở bảng 3.4 đến bảng 3.7 của luận án. Các dữ liệu về X-ray được trình bày ở bảng 3.8, hình 3.17 đến 3.18 của luận án.

Bảng 3.1. Kết quả tổng hợp các hợp chất (E₁₋₁₁**)**

Hợp chất	Dung môi kết tinh	t _{nc} (°C)	Trạng thái – màu sắc	Hiệu suất (%)
E₁	AcOH : H ₂ O	157	Tinh thể dạng bông màu vàng	78,2
E₂	AcOH : H ₂ O	188	Tinh thể dạng bông màu trắng ngà	76,9
E₃	AcOH : H ₂ O	156	Tinh thể dạng bông màu vàng	81,0
E₄	AcOH : H ₂ O	168	Tinh thể dạng bông màu vàng	79,6

E₅	AcOH : H ₂ O	171	Tinh thể dạng bông màu vàng	75,3
E₆	AcOH : H ₂ O	185	Tinh thể dạng bông màu vàng	82,1
E₇	AcOH : H ₂ O	153	Tinh thể dạng bông màu vàng	83,3
E₈	AcOH : H ₂ O	162	Tinh thể dạng bông màu vàng	74,5
E₉	AcOH : H ₂ O	164	Tinh thể dạng bông màu đỏ nâu	70,2
E₁₀	AcOH : H ₂ O	166	Tinh thể dạng bông màu vàng	79,6
E₁₁	AcOH : H ₂ O	177	Tinh thể dạng bông màu xanh rêu	75,8

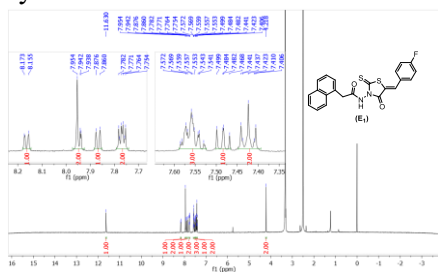
3.1.1.3. Cấu trúc

Cấu trúc của các hợp chất (**D**, **E₁₋₁₁**) được xác nhận thông qua các phương pháp phổ FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HR-MS. Một số hợp chất có tinh thể phù hợp (**D**, **E₄**, **E₈**) được phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ tia X. Kết quả cho thấy tất cả các hợp chất đều có sự phù hợp giữa cấu trúc dự kiến với dữ liệu trên phổ. Các tín hiệu trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân còn giúp xác nhận dãy chất (**E₁₋₁₁**) tồn tại ở dạng cấu hình (*Z*) và phương pháp nhiễu xạ tia X cũng xác nhận cấu hình (*Z*) của các hợp chất này một lần nữa.

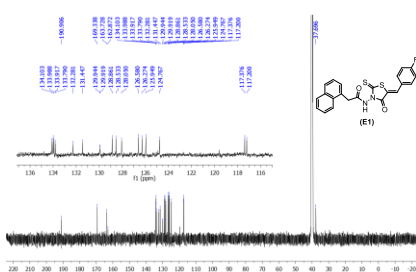
Phổ IR của hợp chất **D** cho các tín hiệu hấp thụ tiêu biểu, phù hợp với cấu trúc đã dự kiến. Các hấp thụ đặc trưng cho hợp chất này lần lượt ở 3163 cm⁻¹ (>N-H), 1667 cm⁻¹ (C=O amide) và đặc biệt là so với hợp chất **B**, hợp chất **D** này xuất hiện thêm tín hiệu ở 1753 cm⁻¹ chứng minh sự tồn tại của C=O ở hợp phần 2-thioxothiazolidin-4-one cho thấy phản ứng hóa học đã xảy ra thành công. Trên phổ ¹H-NMR của hợp chất **D** thấy có tổng cộng 12 proton, trên phổ ¹³C-NMR của hợp chất cho thấy có tổng cộng 15 tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến. tín hiệu ở δ 200,6 ppm quy kết cho carbon của C=S gắn trên dị vòng thiazolidine, tín hiệu ở δ 170,7 ppm và 169,1 ppm quy kết cho carbon của nhóm C=O.

Tương tự với phổ IR của hợp chất **D**, dãy hợp chất **E₁₋₁₁** này cũng xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho dao động của liên kết N-H, Csp²-H, Csp³-H, C=O, C=C, C=S và C=N. So với tín hiệu của nhóm C=O trên vòng 2-thioxothiazolidin-4-one (1753 cm⁻¹ ở hợp chất **D**), tín hiệu của nhóm C=O trên vòng 2-thioxothiazolidin-4-one ở các hợp chất **E₁₋₁₁** xuất hiện ở tần số thấp hơn (1717 – 1742 cm⁻¹) vì tham gia liên hợp với hợp phần arylidene.

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hợp chất E_{1-11} (xem ví dụ phổ của hợp chất E_1 ở hình 3.1) xuất hiện đầy đủ tín hiệu như dự kiến. Nhóm methylene bên ngoài vòng thiazolidine ($-\text{CH}_2\text{CONH}-$) vẫn xuất hiện với tín hiệu *singlet* ở δ 4,18 – 4,24 ppm trong khi tín hiệu của nhóm methylene ở trong vòng thiazolidine 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_{1-11} thành công. Bên cạnh đó, tín hiệu *singlet* của nhóm methylidene trong dãy E_{1-11} (δ 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 3.1. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất E_1



Hình 3.2. Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất E_1

Trên phổ NMR của những hợp chất E_{1-11} , chỉ có 1 tín hiệu proton của nhóm methylidene, cho thấy chúng chỉ tồn tại ở 1 loại đồng phân *Z* hoặc *E*. Tín hiệu proton của nhóm methylidene ở đồng phân (*Z*) và (*E*) có sự khác biệt về độ chuyển dịch: so với đồng phân (*E*), tín hiệu proton của nhóm methylidene ở đồng phân (*Z*) sẽ dịch chuyển về vùng từ trường thấp hơn, như đã ghi nhận trong các hợp chất (*Z*)-5-(pyridin-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one và (*Z*)-3-allyl-5-(4-nitrobenzylidene)-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one, với tín hiệu proton methylidene trên phổ $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) xuất hiện lần lượt ở δ 7,70 ppm và δ 7,93 ppm. Ngược lại, đối với đồng phân (*E*), dãy hợp chất (*E*)-5-[(1-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methylene]-2-thioxothiazolidin-4-one được tổng hợp bởi nhóm

tác giả Venkatakrishna Manikala cho thấy tín hiệu proton của nhóm methylenide này xuất hiện ở vùng từ trường cao hơn, khoảng 7,12 – 7,62 ppm. Trong dãy hợp chất **E**₁₋₁₁, các tín hiệu proton methylenide cũng xuất hiện ở vùng từ trường thấp, với độ chuyển dịch 7,76 – 8,18 ppm tương tự như các hợp chất có cấu hình (Z) được đề cập trong các thí dụ trên. Điều này cho phép kết luận rằng nối đôi bên ngoài vòng thiazolidine tồn tại ở cấu hình (Z). Ngoài ra, 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 tham khảo.

Trên phổ ¹³C-NMR xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ của hợp chất **E**₁ ở hình 3.2). Các tín hiệu ở khoảng δ 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 ¹³C-NMR (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 δ 124,66 ppm, 170,05 ppm và 202,66 ppm. Điều này tái khẳng định cấu hình (Z) của các hợp chất **E**₁₋₁₁. Ngoài ra, trên phổ ¹³C-NMR còn xuất hiện tín hiệu của nhóm methylene gắn trực tiếp với vòng naphthalene ở δ 36,6 – 37,8 ppm và tín hiệu của nhóm methyl ở các hợp chất **E**₇, **E**₈, **E**₉ lần lượt ở δ 21,7 ppm, 56,1 ppm, 21,5 ppm. Trong đó tín hiệu của nhóm methyl ở hợp chất **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 **E**₇ và **E**₉. Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất **E**₁₋₁₁ cũng thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc dự kiến, khẳng định dãy hợp chất **E**₁₋₁₁ đã được tổng hợp thành công.

Bằng phương pháp nhiễu xạ tia X, cấu trúc tinh thể của **E**₄ và **E**₈ 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 methylenide (–CH=) trên phổ ¹H-NMR. Một tìm kiếm trong cơ sở dữ liệu cấu trúc Cambridge (CSD, phiên

bản 5.45, cập nhật tháng 6 năm 2024) 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).

3.1.2. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

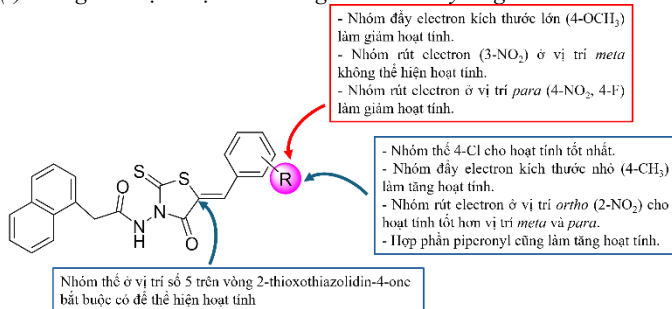
Tất cả các hợp chất thử nghiệm (ngoại trừ các hợp chất **D**, **E₅** và **E₈**) đều thể hiện khả năng ức chế đáng kể (hình 3.3), với giá trị IC_{50} dao động từ $7,5 \pm 0,5 \mu M$ đến $290,3 \pm 1,9 \mu M$, vượt trội hơn so với hiệu quả ức chế của voglibose ($IC_{50} = 355,8 \pm 3,5 \mu M$), trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của dãy hợp chất (D, E₁₋₁₁)

Hợp chất	R	IC_{50} (μM)	Năng lượng gắn kết (kcal/mol)	Liên kết hydrogen
D		-	-7,0	-
E₁	4-F	$155,9 \pm 2,7$	-8,7	Asp420
E₂	4-Cl	$7,5 \pm 0,5$	-8,1	Asp73
E₃	4-Br	$100,8 \pm 2,5$	-8,4	Asp420
E₄	2-NO ₂	$71,9 \pm 1,6$	-8,5	Asp420
E₅	3-NO ₂	-	-8,9	Asp420
E₆	4-NO ₂	$149,9 \pm 2,4$	-8,7	Asp420
E₇	4-CH ₃	$19,9 \pm 0,5$	-8,8	Asp73
E₈	4-OCH ₃	-	-8,4	His478
E₉	4-N(CH ₃) ₂	$65,3 \pm 2,5$	-8,1	Asp420
E₁₀	H	$290,3 \pm 1,9$	-8,0	Asp73
E₁₁		$37,3 \pm 1,8$	-9,7	His478
Voglibose		$355,8 \pm 3,5$		

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

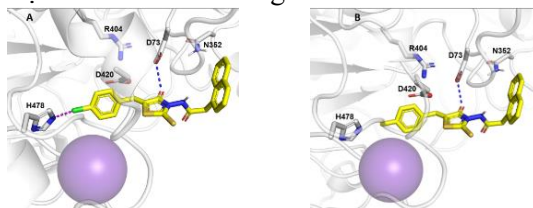


Hình 3.3. Liên quan cấu trúc – hoạt tính của các hợp chất E₁₋₁₁

thiazolidine ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính ức chế enzyme α -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 α -glucosidase.

Hợp chất **E₂** (4-Cl) thể hiện hoạt tính ức chế mạnh nhất trong nhóm chứa halogen, do tính chất rút electron của chlorine giúp tăng hiệu quả ức chế enzyme, hoạt tính giảm dần theo thứ tự 4-Cl > 4-Br > 4-F. Các nhóm thế đẩy electron nhỏ như 4-CH₃ giúp tăng hoạt tính, trong khi nhóm lớn hơn như 4-OCH₃ làm giảm hiệu quả do cản trở lập thể. Ngoài ra, nhóm nitro ở vị trí *ortho* giúp tăng hoạt tính, trong khi ở vị trí *meta* thì mất tác dụng, nhấn mạnh vai trò của sự định hướng nhóm thế trong tối ưu hóa hiệu quả ức chế.

Nghiên cứu docking (xem hình 3.4) cho thấy hợp chất **D** có ái lực kém với α -glucosidase do không tạo liên kết hydrogen quan trọng. Hợp chất **E₂** (4-Cl) ổn định tốt nhờ liên kết hydrogen với Asp73 và liên kết halogen với His478, trong khi **E₁** (4-F) dù có năng lượng gắn kết thấp hơn nhưng thiếu liên kết halogen, dẫn đến hoạt tính kém hơn. Hợp chất **E₇** (-8,8 kcal/mol) chia sẻ cùng vị trí gắn kết với **E₂**, dù không tạo liên kết halogen nhưng vẫn cho hoạt tính tốt. **E₁₁** có năng lượng gắn kết thấp nhất (-9,7 kcal/mol), thể hiện tương tác mạnh nhất và tiềm năng ức chế cao.



Hình 3.4. Hình dạng docking của các hợp chất **E₂ (A) và **E₇** (B)**

3.2. Kết quả tổng hợp và hoạt tính của các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole

3.2.1. Tổng hợp

Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole cũng được tổng hợp từ 2-(naphthalen-1-yl)acetohydrazide (**B**) theo sơ đồ ở hình 2.1.

3.2.1.1. Các quy trình tổng hợp

- Tổng hợp hợp chất (**F**) trình bày ở mục 2.3.3.1 của luận án.
- Tổng hợp dây hợp chất (**G₁₋₉**) trình bày ở mục 2.3.3.2 của luận án.
- Tổng hợp dây hợp chất (**H₁₋₅**) trình bày ở mục 2.3.3.3 của luận án.
- Tổng hợp hợp chất (**I**) trình bày ở mục 2.3.3.4 của luận án.
- Tổng hợp dây hợp chất (**J₁₋₇**) trình bày ở mục 2.3.3.5 của luận án.
- Tổng hợp dây hợp chất (**K₁₋₅**) trình bày ở mục 2.3.3.6 của luận án.

Các dây hợp chất **G**, **H**, **J**, **K** được tổng hợp bằng phản ứng thế S_N2 với *N*-aryl-2-chloroacetamide trong dung môi acetone hoặc 2-bromo-1-aryl/coumarine ethanone trong dung môi ethanol.

3.2.1.2. Kết quả

- Tổng hợp hợp chất (**F**) trình bày ở mục 3.3.1 của luận án.
- Tổng hợp dây hợp chất (**G₁₋₉**) trình bày ở bảng 3.3. Dữ liệu phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HR-MS được trình bày ở bảng 3.18 đến 3.21 của luận án. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **G₁**, **G₃** và **G₉** trình bày ở bảng 3.22, hình 3.39, 3.40, 3.41 của luận án.

Bảng 3.3. Kết quả tổng hợp các hợp chất (G₁₋₉)

Hợp chất	Dung môi kết tinh	t_{nc} (°C)	Trạng thái – màu sắc	Hiệu suất (%)
G₁	EtOH : H ₂ O	168	Tinh thể hình kim màu trắng	70,0
G₂	EtOH : H ₂ O	127	Tinh thể hình kim màu trắng	72,1
G₃	EtOH : H ₂ O	155	Tinh thể hình kim màu trắng	79,9
G₄	EtOH : H ₂ O	97	Tinh thể hình kim màu trắng	73,5
G₅	EtOH : H ₂ O	124	Tinh thể hình kim màu trắng	66,1
G₆	EtOH : H ₂ O	175	Tinh thể hình kim màu trắng	69,1
G₇	EtOH : H ₂ O	192	Tinh thể hình kim màu trắng	61,5
G₈	EtOH : H ₂ O	187	Tinh thể hình kim màu trắng	87,9
G₉	EtOH : H ₂ O	175	Tinh thể hình kim màu vàng	84,8

- Tổng hợp dây hợp chất (**H₁₋₅**) trình bày ở bảng 3.4. Dữ liệu phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HR-MS được trình bày từ bảng 3.31 đến bảng 3.34 của luận án. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **H₄** trình bày ở bảng 3.35, hình 3.52 của luận án.

Bảng 3.4. Kết quả tổng hợp các hợp chất (H₁₋₅)

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

- Tổng hợp hợp chất (**I**) trình bày ở mục 3.3.1 của luận án.

- Tổng hợp dãy hợp chất (**J₁₋₇**) được trình bày ở bảng 3.5. Dữ liệu phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HR-MS được trình bày ở bảng 3.18 đến bảng 3.21 của luận án. Kết quả nhiễu xạ tia X đơn tinh thể của hợp chất **J₄** và **J₅** trình bày ở bảng 3.26, hình 3.42, 3.43 của luận án.

Bảng 3.5. Kết quả tổng hợp các hợp chất (J₁₋₇)

Hợp chất	Dung môi kết tinh	t _{nc} (°C)	Trạng thái – màu sắc	Hiệu suất (%)
J ₁	EtOH : H ₂ O	141	Tinh thể hình kim, màu trắng ngà	91,0
J ₂	EtOH : H ₂ O	147	Tinh thể hình kim, màu trắng	59,5
J ₃	EtOH : H ₂ O	152	Tinh thể hình kim, màu trắng	64,0
J ₄	EtOH : H ₂ O	149	Tinh thể hình kim, màu trắng	43,8
J ₅	EtOH : H ₂ O	183	Tinh thể hình kim, màu trắng	41,5
J ₆	EtOH : H ₂ O	213	Tinh thể dạng bông, màu trắng	49,2
J ₇	EtOH : H ₂ O	185	Tinh thể dạng vảy, màu nâu	56,3

- Tổng hợp dãy hợp chất (**K₁₋₅**) trình bày ở bảng 3.6. Dữ liệu phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR và HR-MS được trình bày ở bảng 3.31 đến bảng 3.34 của luận án.

Bảng 3.6. Kết quả tổng hợp các hợp chất (K₁₋₅)

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

3.2.2. Cấu trúc

Các hợp chất đầu chứa dị vòng 1,2,4-triazole (**F** và **I**) có các dữ liệu trên phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HR-MS đúng với cấu trúc đã dự kiến. Các tín hiệu trên phổ này còn chỉ ra dạng tồn tại thiol/thione của 2 hợp chất trên, trong đó dạng thione là dạng tồn tại chủ yếu. Điều này cũng được xác nhận thông qua nhiễu xạ tia X của tinh thể **F** và **I**.

a. Cấu trúc của các hợp chất (**G₁₋₉**) và (**J₁₋₇**)

So với phổ IR hợp chất **F** và **I**, trên phổ IR của các hợp chất (**G₁₋₉**) và (**J₁₋₇**) không còn hấp thụ ở khoảng 2708 cm^{-1} (thiol S–H) mà xuất hiện thêm hấp thụ mạnh ở khoảng $1660 - 1691\text{ cm}^{-1}$ (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và $1655 - 1688\text{ cm}^{-1}$ (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**) đặc trưng cho liên kết C=O amide.

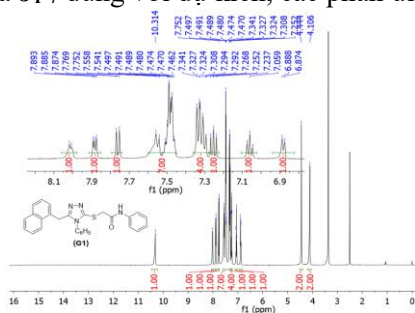
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của dãy hợp chất **G₁₋₉** và **J₁₋₇** (xem ví dụ phổ của hợp chất **G₁** và **J₁** lần lượt ở hình 3.5 và hình 3.6) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến.

Tại vùng từ trường cao, tín hiệu của nhóm methylene ($-\text{CH}_2-$) gần vòng naphthalene cho độ dịch chuyển trong khoảng $4,44 - 4,46\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và $4,63 - 4,65\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**), còn tín hiệu của nhóm methylene còn lại liên kết với hợp phần acetamide $-\text{CONH}-$ cho tín hiệu từ $4,07 - 4,12\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và $4,06 - 4,18\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**), 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.

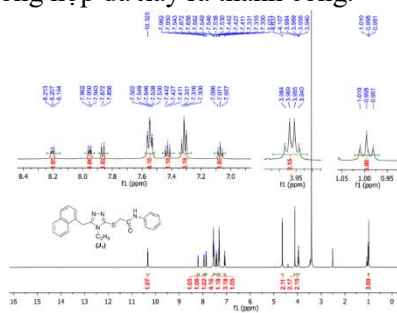
Cũng tại vùng từ trường cao, tương tự như hợp chất **I**, tín hiệu đặc trưng của nhóm ethyl gắn trên vòng triazole của dãy hợp chất **J₁₋₇** được tìm thấy ở khoảng $3,95\text{ ppm}$ (*quartet*, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) và khoảng $0,98 - 1,00\text{ ppm}$ (*triplet*, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

So với các hợp chất **F** và **I**, sự xuất hiện tín hiệu proton linh động $-\text{NH}-$ của nhóm chức acetamide trong khoảng $9,67 - 10,54\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và $9,95 - 10,52\text{ ppm}$ (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**) cùng với tín hiệu của

các proton thơm trong khoảng 6,87 – 8,22 ppm (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và 6,48 – 8,21 ppm (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**) chứng minh cấu trúc của các hợp chất **G₁₋₉** và **J₁₋₇** đúng với dự kiến, các phản ứng tổng hợp đã xảy ra thành công.



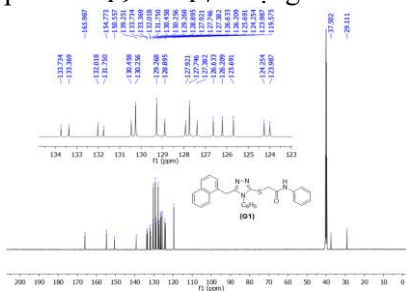
Hình 3.5. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **G₁**



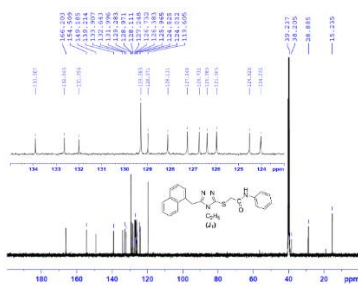
Hình 3.6. Phổ ¹H-NMR của hợp chất **J₁**

Trên phổ ¹³C-NMR cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem phổ của hợp chất **G₁** và **J₁** ở hình 3.7 và hình 3.8).

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 **G₁₋₉**) và 165,7 đến 167,3 ppm (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**). 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 **G₁₋₉** và **J₁₋₇** ở dạng *S*-thế.



Hình 3.7. Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **G₁**



Hình 3.8. Phổ ¹³C-NMR của hợp chất **J₁**

Ở vùng từ trường cao, cũng so với hợp chất **F** và **I**, thấy xuất hiện thêm các tín hiệu carbon của nhóm methylene (–SCH₂CONH–) trong khoảng 36,9

đến 37,5 ppm (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và khoảng 39,2 ppm (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**). Bên cạnh đó, tín hiệu carbon của nhóm ethyl gắn với vòng triazole của dãy hợp chất **J₁₋₇** cũng xuất hiện ở khoảng 38,2 ppm ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$) và 15,2 ppm ($-\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Ngoài ra, các tín hiệu carbon ở vùng thơm cũng được tìm thấy ở 106,7 đến 150,6 ppm (ở dãy hợp chất **G₁₋₉**) và 106,7 đến 149,2 ppm (ở dãy hợp chất **J₁₋₇**). 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 **G₁₋₉** và **J₁₋₇** đã được tổng hợp thành công.

Thêm vào đó, các hợp chất **G₁**, **G₃**, **G₉**, **J₄**, **J₅** có tính thể phù hợp để thực hiện nhiễu xạ tia X. 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 nucleophile 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 **G₁₋₉** và **J₁₋₇** là sản phẩm *S*-thế chứ không là sản phẩm *N*-thế.

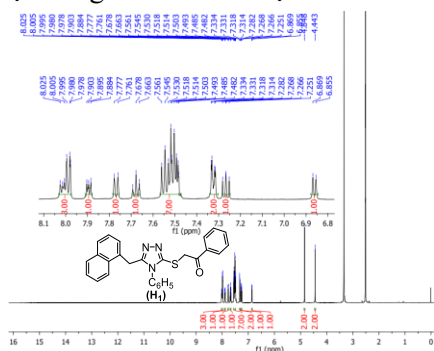
Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất **G₁₋₉** và **J₁₋₇** thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến. Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể cũng giúp nghiên cứu một cách chi tiết hơn cấu trúc của các tinh thể **G₁**, **G₃**, **G₉**, **J₄** và **J₅** trình bày ở mục 3.3.2.2e của luận án. Kết quả này cùng với các dữ liệu trên phổ khẳng định sự tổng hợp thành công của dãy hợp chất *N*-aryl 2- $\{[5-(\text{naphthalen-1-ylmethyl})-4\text{-phenyl/ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio}\}$ acetamide **G₁₋₉** và **J₁₋₇**.

*b. Cấu trúc của các hợp chất (**H₁₋₅**) và (**K₁₋₅**)*

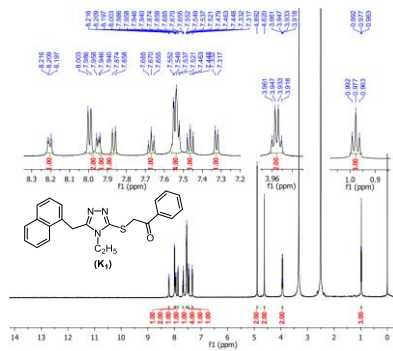
Trên phổ hồng ngoại IR của các hợp chất **H₁₋₅** và **K₁₋₅** xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến. Tín hiệu của nhóm C=O ở 1668 – 1746 cm^{-1} cho thấy phản ứng thế đã xảy ra thành công, hợp phần

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 $1518 - 1610\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$), $2911 - 2987\text{ cm}^{-1}$ ($\text{Csp}^3\text{-H}$), và $3044 - 3091\text{ cm}^{-1}$ ($\text{Csp}^2\text{-H}$). Đối với hợp chất **H₅**, sự xuất hiện của 2 tín hiệu nhóm $\text{C}=\text{O}$ ở 1746 và 1730 cm^{-1} minh chứng cho sự có mặt của hợp phần coumarine.

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của dãy hợp chất **H₁₋₅** và **K₁₋₅** (xem ví dụ phổ của hợp chất **H₁** và **K₁** lần lượt ở hình 3.9 và hình 3.10) xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đúng với cấu trúc dự kiến.



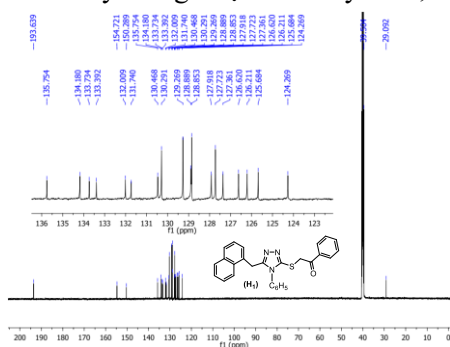
Hình 3.9. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **H₁**



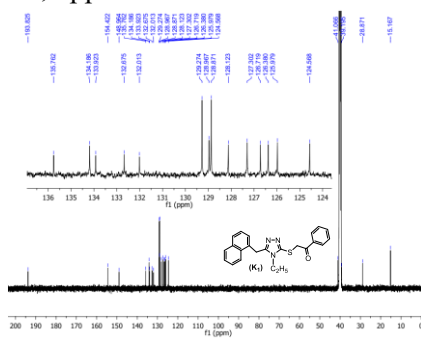
Hình 3.10. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **K₁**

Tương tự như các hợp chất ở dãy **G₁₋₉** và **J₁₋₇**, tín hiệu của nhóm methylene nối với vòng naphthalene xuất hiện ở $4,43 - 4,62\text{ ppm}$, còn tín hiệu của nhóm methylene còn lại ($-\text{SCH}_2\text{C}=\text{O}$) xuất hiện ở dạng *singlet* ở độ chuyển dịch cao hơn, khoảng $4,73 - 4,97\text{ ppm}$ 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 **K₁₋₅** cũng được quan sát thấy tương tự với tín hiệu xuất hiện ở dãy hợp chất **J₁₋₇**, cụ thể là tín hiệu *quartet* ở $3,94\text{ ppm}$ và tín hiệu *triplet* ở $0,98\text{ ppm}$. Các tín hiệu ở vùng thơm cũng xuất hiện đầy đủ các proton như cấu trúc dự kiến ở $6,85 - 8,74\text{ ppm}$, tuy nhiên cũng tương tự như các hợp chất **G₁₋₉** và **J₁₋₇**, thì tín hiệu ở vùng này tương đối phức tạp, chồng lấp lẫn nhau và đa số ở dạng *multiplet*.

Trên phổ ^{13}C -NMR xuất hiện đầy đủ các tín hiệu phù hợp với cấu trúc đã dự kiến (xem ví dụ phổ của hợp chất **H₁** và **K₁** ở hình 3.11 và hình 3.12). Tương tự như dãy hợp chất **G₁₋₉** và **J₁₋₇**, sự biến mất của tín hiệu carbon thione (C=S) ở hợp chất **F** và **I** (δ 166,8 – 168 ppm) minh chứng cho sự tạo thành các hợp chất **H₁₋₅** và **K₁₋₅** ở dạng *S*-thể. 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 3.11. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **H₁**



Hình 3.12. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **K₁**

Phổ khối lượng phân giải cao HR-MS của các hợp chất **H₁₋₅** và **K₁₋₅** thể hiện peak ion phân tử phù hợp với cấu trúc đã dự kiến. Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể cũng giúp nghiên cứu một cách chi tiết hơn cấu trúc của tinh thể **H₄** trình bày ở mục 3.3.3.2e của luận án. Kết quả này cùng với các dữ liệu trên phổ khẳng định sự tổng hợp thành công của dãy hợp chất 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 (**H₁₋₅**) và 2-{[5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]thio}-1-aryl ethan-1-one (**K₁₋₅**).

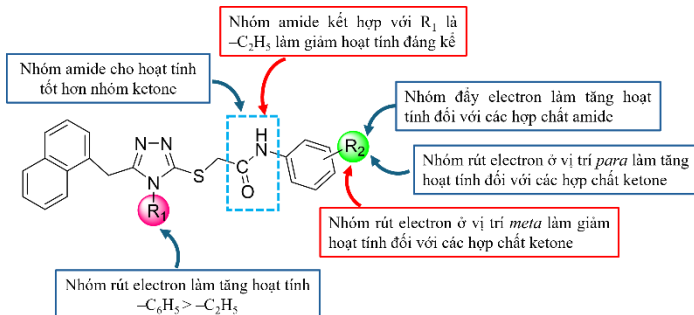
3.2.3. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Các hợp chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole cho hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase tốt, giá trị IC_{50} từ $0,11 \pm 0,04$ đến $345,67 \pm 0,09 \mu M$ tốt hơn so với voglibose (chất đối chứng dương, $IC_{50} = 355,8 \pm 3,5 \mu M$). Tuy nhiên, dãy **J**₁₋₆ không thể hiện hoạt tính, kết quả trình bày ở bảng 3.7 và hình 3.13.

Bảng 3.7. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của dãy hợp chất G, H, J, K

Hợp chất	R	IC_{50} (μM)	Năng lượng gắn kết (kcal/mol)	Liên kết hydrogen
F		$15,11 \pm 0,11$	-8,1	-
G₁	H	$21,89 \pm 1,28$	-8,5	Asn352
G₂	2-CH ₃	$0,11 \pm 0,04$	-9,9	Arg404
G₃	4-CH ₃	$8,68 \pm 0,25$	-9,7	Asn352
G₄	3-Cl	$7,71 \pm 1,56$	-9,8	Asn352
G₅	4-Cl	$7,32 \pm 0,98$	-9,4	Asn352
G₆	4-Br	$5,90 \pm 0,14$	-9,4	Asn352
G₇	4-OCH ₃	$0,33 \pm 0,07$	-8,9	Asn352
G₈	3-OH	$0,19 \pm 0,04$	-9,0	Asn352
G₉	4-NO ₂	$4,56 \pm 0,21$	-9,4	Asn352
J₁	H	-	-8,9	Asp73, Asp420
J₂	4-CH ₃	-	-8,4	-
J₃	4-OCH ₃	-	-8,2	-
J₄	2-Cl	-	-8,7	-
J₅	4-Cl	-	-8,4	-
J₆	4-NO ₂	-	-8,0	-
J₇	3-OH	$158,4 \pm 3,4$	-9,3	Asp197
H₁	H	$65,69 \pm 0,09$	-9,8	Arg404
H₂	4-Cl	$9,23 \pm 0,04$	-9,6	Arg404
H₃	4-Br	$9,61 \pm 0,06$	-9,7	Arg404
H₄	4-NO ₂	$21,16 \pm 0,06$	-9,5	His478
H₅	Coumarin-3-yl	$25,41 \pm 0,06$	-10,5	Arg404
K₁	-H	$312,12 \pm 0,08$	-9,4	Arg404
K₂	4-Cl	$177,82 \pm 0,17$	-9,0	Arg404
K₃	4-Br	$223,77 \pm 0,13$	-9,0	Arg404
K₄	4-NO ₂	$38,30 \pm 0,16$	-9,1	His478
K₅	3-NO ₂	$345,67 \pm 0,09$	-9,4	His478
Voglibose		$355,8 \pm 3,5$		

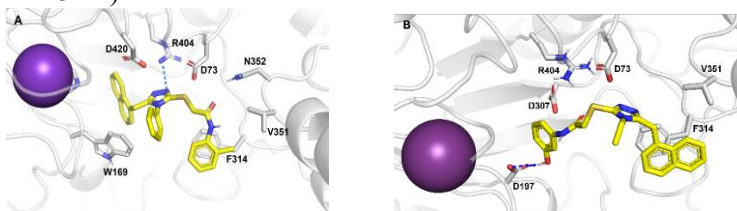
Dãy hợp chất (**F**, **G₁₋₉**) thể hiện hoạt tính vượt trội với IC_{50} từ 0,11 đến 21,89 μM , cao hơn đáng kể so với voglibose và



Hình 3.13. Liên quan cấu trúc – hoạt tính của dãy hợp chất G, H, J, K chứa dị vòng 1,2,4-triazole

dãy (**I**, **J₁₋₇**). Hợp chất **G₂** ($2-CH_3$) có hoạt tính mạnh nhất ($IC_{50} = 0,11 \mu M$), cho thấy hiệu quả của nhóm thế đẩy electron nhỏ, trong khi **G₈** ($3-OH$) và **G₇** ($4-OCH_3$) cũng có hoạt tính cao. Các hợp chất chứa halogen có hoạt tính trung bình, với **G₆** ($4-Br$) mạnh hơn **G₄** ($3-Cl$) và **G₅** ($4-Cl$), còn **G₉** ($4-NO_2$) thể hiện hoạt tính tốt hơn nhóm halogen nhờ hiệu ứng rút electron mạnh. Ngược lại, dãy (**I**, **J₁₋₇**) có hoạt tính kém hơn, với chỉ **J₇** ($3-OH$) thể hiện hiệu quả nhưng vẫn thấp.

Kết quả docking cho thấy hợp chất **G₂** có hoạt tính tốt nhất nhờ năng lượng gắn kết thấp nhất ($-9,9$ kcal/mol) và các tương tác bền vững với enzyme, bao gồm liên kết hydrogen với Arg404 và tương tác kỵ nước với Phe314, Val351. **G₇** ($-8,9$ kcal/mol) và **G₈** ($-9,0$ kcal/mol) cũng có tương tác mạnh, đặc biệt là liên kết hydrogen và $\pi-\pi$ với Trp169, Phe314. Hợp chất **J₇** có năng lượng gắn kết tốt ($-9,3$ kcal/mol) nhưng hoạt tính thấp ($IC_{50} = 158,4 \mu M$), có thể do sự khác biệt về vị trí và kiểu tương tác trong khoang gắn kết (xem hình 3.14).

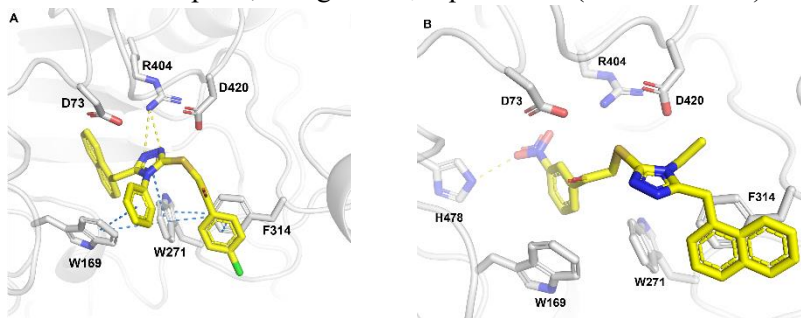


Hình 3.14. Hình dạng docking của các hợp chất G₂ (A) và J₇ (B)

Các hợp chất **H**₁₋₅ thể hiện hoạt tính ức chế α -glucosidase vượt trội so với voglibose, trong đó **H**₂ (4-Cl) và **H**₃ (4-Br) có IC₅₀ khoảng 9,2–9,6 μ M, mạnh hơn voglibose 37 lần, cho thấy vai trò tích cực của nhóm thế hút điện tử. **H**₄ (4-NO₂) và **H**₅ (coumarin-3-yl) cũng có hoạt tính tốt, dù thấp hơn **H**₂ và **H**₃, còn **H**₁ không có nhóm thế gì trên vòng benzene vẫn đạt hiệu quả ức chế đáng kể. Dãy **K**₁₋₅ cũng cho thấy hoạt tính tốt hơn voglibose, với **K**₄ (4-NO₂) mạnh nhất (IC₅₀ = 38,3 μ M), nhưng nhìn chung kém hơn dãy **H**₁₋₅.

Kết quả docking phân tử cho thấy các hợp chất **H**₂ và **H**₃ có hoạt tính tốt nhất trong dãy **H**₁₋₅ dù năng lượng gắn kết không phải là thấp nhất (-9,6 và -9,7 kcal/mol). Chúng tạo liên kết hydrogen với Arg404 và tương tác π - π với Trp169, Phe314, giúp ổn định phức hợp enzyme-ligand. **H**₁ (-9,8 kcal/mol) có hoạt tính kém hơn do định hướng không thuận lợi, làm mất tương tác π - π quan trọng. **H**₅ (-10,5 kcal/mol) có năng lượng gắn kết thấp nhất nhưng hoạt tính không vượt trội.

Trong dãy **K**₁₋₅, **K**₂ và **K**₃ (-9,0 kcal/mol) có năng lượng gắn kết tốt nhưng hoạt tính yếu. **K**₁ (-9,4 kcal/mol) có năng lượng gắn kết cao hơn nhưng hoạt tính vẫn thấp. **K**₄ (-9,1 kcal/mol) tương tác với His478 và Phe314 nhưng thiếu liên kết với Trp169, làm giảm hiệu quả ức chế (xem hình 3.15).



Hình 3.15. Hình dạng docking của các hợp chất **H₂ (A) và **K**₄ (B)**

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luận

1.1. Về mặt tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc

- 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 (**E₁₋₁₁**).

• 09 hợp chất dạng *N*-aryl 2-{{5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio}acetamide (**G₁₋₉**).

• 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 (**H₁₋₅**).

• 07 hợp chất dạng *N*-aryl 2-{{5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio}acetamide (**J₁₋₇**).

• 05 hợp chất dạng 2-{{5-(naphthalen-1-ylmethyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl}thio}-1-aryl ethanone (**K₁₋₅**).

- 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**, **E₁₋₁₁**, **G₁₋₉**, **H₁₋₅**, **J₁₋₇**, **K₁₋₅**.

- Cấu trúc của tất cả hợp chất được xác nhận bởi các dữ liệu phổ FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HR-MS của chúng. Riêng các hợp chất **D**, **E₄**, **E₈**, **F**, **G₁**, **G₃**, **G₉**, **I**, **J₄**, **J₅** và **H₄** còn được nghiên cứu cấu trúc qua phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

1.2. Về hoạt tính sinh học

- Các hợp chất chứa dị vòng đã tổng hợp (ngoại trừ **D**, **E₅**, **E₈**, **F**, **J₁₋₆**)

thể hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase từ trung bình đến tốt, tốt hơn voglibose ($IC_{50} = 355,8 \pm 3,5 \mu M$) làm chất đối chứng dương.

- Nghiên cứu mối quan hệ 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 α -glucosidase tốt hơn so với dị vòng 2-thioxothiazolidin-4-one. Các nhóm thế rút electron ($-NO_2$, $-Cl$, $-Br$) làm tăng hoạt tính, trong khi nhóm đẩy electron ($-CH_3$, $-OCH_3$) có ảnh hưởng phức tạp tùy vào vị trí gắn kết.

- Dây 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**₂ 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.

- Dây chất chứa dị vòng 1,2,4-triazole có giá trị IC_{50} từ $0,11 \pm 0,04 \mu M$ đến $345,67 \pm 0,09 \mu M$. Hợp chất chứa nhóm phenyl trên dị vòng 1,2,4-triazole cho hoạt tính tốt hơn, tốt nhất là hợp chất **G**₂. Các hợp chất chứa nhóm CONH cho thấy hoạt tính tốt hơn so với nhóm CO. Việc thay thế nhóm phenyl (C_6H_5) bằng ethyl (C_2H_5) làm giảm hoạt tính một cách đáng kể.

- Phương pháp docking phân tử chỉ ra sự ổn định của các hợp chất đã tổng hợp trong khoang gắn kết của enzyme α -glucosidase (PDB ID: 6C9X) bằng các liên kết hydrogen với các amino acid quan trọng như Arg404, Asp73, Asp197, Asn352 và tương tác π - π 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 CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

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 α -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. (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-4*H*-1,2,4-Triazol-3-yl}sulfanyl)-1-(4-Nitrophenyl) Ethanone." *Acta Crystallographica Section E* 80(2):218–22. (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 α -Glucosidase Inhibition of Novel Acetamide Derivatives Incorporating 4-Ethyl-4*H*-1,2,4-Triazole Starting from 2-(Naphthalen-1-yl)Acetic Acid." *Asian Journal of Organic Chemistry* 13(6):e202400063. (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 α -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. (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* α -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)