

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHIẾU XẠ VI SÓNG VÀ HOẠT TÍNH ĐỘC TẾ BÀO CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT DIBENZO(PEHYDROTRIAZINO)AZA-14-CRAO-4-ETE

Tô Hải Tùng¹, Lê Tuấn Anh^{2,*}, Trương Hồng Hiếu³,
Đào Thị Nhung², Trần Thị Thanh Vân², Soldatenkov A. T.⁴

¹Viện Hóa sinh biển, Viện HLKHCNVN, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

²Khoa Hóa học, Trường ĐH KHTN, ĐHQG Hà Nội, 19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

³Viện Hóa học, Viện HLKHCNVN, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

⁴Bộ môn Hoá hữu cơ, Khoa KHTN, Đại học Hữu nghị Mátxcova, Liên Bang Nga

*Email: tuananhchem@gmail.com

Đến Tòa soạn: 11/8/2014; Chấp nhận đăng: 19/1/2015

TÓM TẮT

Ngày nay, các nhà hóa học có sự quan tâm đặc biệt đối với hóa học các hợp chất azacrao ete, đặc biệt là các dẫn xuất có chứa đồng thời tiểu vòng chứa nitơ và vòng crao ete. Trong các nghiên cứu trước đây, chúng tôi đã công bố phương pháp mới cho phép tổng hợp các dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete bằng phương pháp ngưng tụ giữa polyete (I) với thioure hoặc guanidin khi có mặt amoni axetat tại nhiệt độ phòng, trong môi trường axit axetic và hiệu suất của phản ứng đạt tới 73 %. Tuy nhiên, thời gian phản ứng tương đối dài (khoảng 13 giờ) làm hạn chế khả năng ứng dụng trong thực tế. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã áp dụng phương pháp tổng hợp chiếu xạ vi sóng (200 W, 50 °C, 20 phút, không có xúc tác axit axetic) và tổng hợp thành công các hợp chất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete. Đồng thời tiến hành khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất azacrao ete tổng hợp được.

Từ khóa: azacrao ete, pehydrotriazin, dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete, thioure, guanidin.

1. MỞ ĐẦU

Hóa học azacrao ete đang thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu, đặc biệt, các dẫn xuất có chứa đồng thời dị vòng triazin và vòng crown ether [1, 2]. Trong các công bố trước [3, 4], chúng tôi có đề cập đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete bằng phương pháp ngưng tụ giữa polyete (I) với thioure hoặc guanidin khi có mặt amoni axetat tại nhiệt độ phòng. Phản ứng xảy ra với hiệu suất đạt tới 73 % khi có xúc tác axit axetic và thời gian tiến hành phản ứng kéo dài 13 giờ.

Mục tiêu của nghiên cứu này là tiến hành phản ứng ngưng tụ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng [5] và không sử dụng xúc tác axit axetic nhằm phát triển phương pháp tổng hợp mới rút

ngắn thời gian tiến hành phản ứng. Qua phân tích một số hằng số hóa lí và các dữ kiện phổ cho thấy, các hợp chất thu được bằng hai phương pháp là hoàn toàn giống nhau. Các dẫn xuất (pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete sau đó đã được tiến hành thử nghiệm hoạt tính sinh học.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị

Điểm nóng chảy được đo trên máy STP3 (Anh). Phổ hồng ngoại đo trên máy Spectrum GXPerkin Elmer của Mỹ trong khoảng $400 - 4.000 \text{ cm}^{-1}$ bằng ép viên KBr tại Phòng thí nghiệm Hoá Vật liệu, Khoa Hoá học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN. Phổ cộng hưởng từ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, ghi trên máy Bruker 500 Mv, 500 MHz tại Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng ghi trên máy LC/MS LTQ Orbitrap XL của hãng Thermo Scientific tại PTN Hoá Vật liệu, Khoa Hoá học, Trường ĐH KHTN, ĐHQGHN và được ghi bằng thiết bị Finnigan MAT 95 XL (EI, 70eV) tại Viện Hóa học hữu cơ, Viện Hàn lâm Khoa học Liên bang Nga. Thiết bị vi sóng sử dụng là lò Qpro-M.

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

2.2. Tổng hợp Dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4 ete bằng phương pháp vi sóng

Hỗn hợp gồm có 1,57 g hợp chất (I) (0,005 mol); 0,005 mol guanidin (II a,b) hoặc thioure (II c-e) và 1,54 g (0,02 mol) amoni axetat trong 25 ml EtOH được chiếu xạ vi sóng với công suất 200 W, trong thời gian 20 phút. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ 70°C và ở 50°C . Để nguội hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng thu được các kết tủa màu trắng. Lọc, rửa kết tủa bằng etanol và kết tinh lại trong metanol hoặc clorofom thu được tinh thể các sản phẩm cần thiết (IIIa-e). Các sản phẩm (IIIa, IIIc-e) có dữ liệu phổ IR, $^1\text{H-NMR}$ và phổ khối lượng trùng với các kết quả đã công bố [3, 4]. Hiệu suất của phản ứng được so sánh với phương pháp tổng hợp thông thường (Bảng 1).

Bằng phương pháp tương tự, đã tiến hành tổng hợp các dẫn xuất:

23-imino-8,11,14-trioxa-22,24,25-triazatetracyclo [19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen (IIIa). Kết tinh lại trong CHCl_3 , tinh thể màu trắng, $t_{nc}^0 = 220 - 221^\circ\text{C}$. Hiệu suất đạt 25 % khi tiến hành phản ứng chiếu xạ vi sóng tại 70°C và đạt 37 % khi chiếu xạ vi sóng tại 50°C . **Phổ IR** (KBr, ν , cm^{-1}): 3307, 3252 (NH), 1651 (C=N). **Phổ $^1\text{H NMR}$** (δ , ppm, J , Hz): 2,51-3,22 (m, 2H, $\text{H}^{21,25}$); 3,73 - 4,15 (m, 8H, tương ứng với $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5,42 (brs, 1H, H^1); 6,81-7,46 (m, 10H, H_{thom} , $\text{H}^{22,24}$); 8,58 (brs, 1H, $\text{C}^{23}=\text{NH}$).

Phổ MS (ESI, positive, m/z): 355 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

23-imino-22-cyano-8,11,14-trioxa-22,24,25-triazatetracyclo-[19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]penta-cosa- 2,4,6,15(20),16,18-hexen (IIIb). Kết tinh lại trong CHCl_3 , tinh thể màu trắng, $t_{nc}^0 = 218 - 220^\circ\text{C}$. Hiệu suất đạt 30 % khi tiến hành phản ứng tại 70°C , đạt 42 % khi tiến hành phản ứng tại 50°C và đạt 52 % khi tiến hành tại nhiệt độ phòng. **Phổ IR** (KBr, cm^{-1}): 3305, 3154 (NH), 2156 (C \equiv N). **Phổ $^1\text{H-NMR}$** (DMSO- d_6 , δ , ppm, J , Hz): 3,67 (t, 1H, NH^{25} , $J = 10\text{Hz}$); 3,98 - 4,20 (m, 8H, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$); 5,35 (d, 2H, $\text{H}^{1,21}$, $J = 12,0\text{Hz}$); 6,57 (s, 1H, H^{24}); 6,90-7,35 (m, 8H, $\text{H}_{\text{vòng thom}}$); 7,79 (s, 1H, $\text{C}=\text{NH}$). **Phổ MS** (ESI, positive, m/z): 402 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

8,11,14-Trioxa-22,24,25-triazatetracyclo [19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]pentacosa-2,4,6,15(20), 16, 18-hexen-23-thion (IIIc). Kết tinh lại trong CHCl₃, tinh thể màu trắng, $t_{nc}^{\circ} = 188 - 190^{\circ}\text{C}$. Hiệu suất đạt 63 % khi tiến hành phản ứng tại 70 °C và đạt 64 % khi tiến hành phản ứng tại 50 °C. **Phổ IR** (KBr, v, cm⁻¹): 3397, 3322 và 3195 (NH), 1255 (C=S). **Phổ ¹H-NMR** (CDCl₃, δ, ppm, J, Hz): 3,93 – 4,16 (m, 9H, tương ứng với -(OCH₂CH₂)₂O và H²⁵); 5,28 (dd, 2H, H^{1,21}, J = 11,6 và 1,2 Hz); 6,90 (t, 2H, H^{4,18}, J = 7,6 Hz); 6,94 (d, 2H, H^{6,16}, J = 8,0 Hz); 7,25 (d, 2H, H^{3,19}, J = 7,6); 7,31 (t, 2H, H^{5,17}, J = 8,0 Hz), 7,94 (d, 2H, H^{22,24}, J = 1,2 Hz). **Phổ MS** (EI, m/z, I_{rel}, %): 371 [M]⁺ (26), 338 (38), 326 (7), 311(98), 297 (34), 296 (63), 251 (46), 192 (28), 148 (52), 146 (91), 122 (68), 122 (100), 121 (52), 119 (50), 107 (26), 91 (53), 78 (29), 77 (76), 76 (89).

22-Metyl-8,11,14-trioxa-22,24,25-triazatetracyclo [19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]-pentacosa-2,4,6,15(20),16,18-hexen-23-thion (IIIId). Kết tinh lại trong CHCl₃, tinh thể màu trắng, $t_{nc}^{\circ} = 184 - 186^{\circ}\text{C}$. Hiệu suất phản ứng đạt 66 % khi tiến hành phản ứng tại 70 °C và đạt 68 % khi tiến hành phản ứng tại 50 °C. **Phổ IR** (KBr, v, cm⁻¹): 3312, 3184 (N-H); 1252 (C=S). **Phổ ¹H-NMR** (CDCl₃, δ, ppm, J, Hz): 3,03 (s, 3H, NMe); 3,95-4,22 (m, 8H, -(OCH₂CH₂)₂O); 4,53 (t, 1H, H²⁵, J = 12,6 và 12,4 Hz); 5,27 (dd, 1H, H¹, J = 12,4 Hz và 2,2 Hz); 5,41 (d, 1H, H²¹, J = 12,6 Hz); 6,78 (brs, H²⁴, 1H); 6,84 (d, 2H, H^{6,16}, J = 8,2 Hz); 6,90 – 6,93 (tt, 1H, H^{4,18}, J = 8,2 và 1,5 Hz); 7,20 – 7,24 (dd, 1H, H^{3,19}, J = 7,5 và 1,5); 7,29 – 7,31 (tt, H^{5,17}, 1H, J = 8,2 và 1,5). **Phổ MS** (EI, m/z, I_{rel}, %): 385 M⁺ (8), [M-NCH₃]⁺ 356 (2), 352 (5), 311 (14), [M-CH₃NCSNH₂] 297 (6), 224(7), 146 (15), 131 (11), 121 (11), 91(10), 90 (78), 77 (14), 73 (100), 72 (51).

22-Allyl-8,11,14-trioxa-22,24,25-triazatetracyclo [19.3.1.0^{2,7}.0^{15,20}]-pentacosa-2,4,6,15(20), 16,18-hexen-23-thion (IIIe). Kết tinh lại trong CHCl₃, tinh thể màu trắng, $t_{nc}^{\circ} = 164 - 167^{\circ}\text{C}$. Hiệu suất phản ứng đạt 60 % khi tiến hành phản ứng tại 70 °C và đạt 61 % khi tiến hành phản ứng tại 50 °C. **Phổ IR** (KBr, v, cm⁻¹): 3445, 3311, 3216 (NH), 1630 (-CH=CH₂), 1252 (C=S). **Phổ ¹H-NMR** (CDCl₃, δ, ppm, J, Hz): 3,47 (dd, 1H, NCH₂, J = 12,3 và 5,0 Hz); 3,95 – 4,22 (m, 8H, -(OCH₂CH₂)₂O); 4,65 (t, 1H, H²⁵, J = 12,0 Hz); 4,76 (dd, 1H, HC=CH_{trans}, J = 14,1 và 1,2 Hz); 5,00 (dd, 1H, CH=CH_{cis}H, J = 9,0 và 1,2 Hz); 5,24 (dd, 1H, NH₂, J = 12,3 và 5,0 Hz); 5,29 (dd, 1H, H¹, J = 12,0 và 1,3 Hz); 5,44 (d, 1H, H²¹, J = 12,0); 5,83-5,84 (m, 1H, CH=CH₂); 6,80 (brs, 1H, H²⁴); 6,81 – 6,83 (d, 1H, H^{6,16}, J = 7,8 Hz); 6,89-6,91 (m, 2H, H^{4,18}); 7,18 – 7,29 (m, 4H, H^{3,19} và H^{5,17}). **Phổ MS** (EI, m/z, I_{rel}, %): 411 [M]⁺ (2), 396 (2), 370 (2), 355 (5), 298 (18), 297 (100), 296 (75), 295 (8), 166 (9), 148 (27), 146 (26), 134 (42), 131 (33), 121 (28), 116 (34), 101 (80), 99 (84), 91 (27), 77 (35), 72 (34).

2.3. Hoạt tính gây độc tế bào

Phương pháp phân tích: Theo phương pháp của Skehan & CS (1990) và Likhiwitayawuid & CS (1993) hiện đang được áp dụng tại Viện nghiên cứu Ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) và Trường đại học Dược, Đại học tổng hợp Illinois, Chicago, Mỹ.

Dòng tế bào (cung cấp bởi Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương): Dòng Hep-G2 (Hepatocellular carcinoma-Ung thư gan); Dòng Lu (Lung cancer-Ung thư phổi); Dòng RD (Rhabdosarcoma-Ung thư cơ vân tim).

Chất chuẩn dương tính

Dùng chất chuẩn có khả năng diệt tế bào: Ellipithine pha trong DMSO.

2.4. Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định

Phương pháp phân tích

Hoạt tính kháng Vi sinh vật kiểm định được tiến hành để đánh giá hoạt tính kháng sinh của các mẫu, được thực hiện theo phương pháp Vander Bergher và Vlietlinck (1991), và McKane, L., & Kandel (1996).

Các chủng vi sinh vật kiểm định

Trong nghiên cứu sử dụng các chủng vi sinh vật kiểm định sau:

a) Bốn chủng vi khuẩn

-Vi khuẩn Gr (-): *Escherichia coli* (ATCC 25922); *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25923).

- Vi khuẩn Gr (+): *Bacillus subtilis* (ATCC 27212 ; *Staphylococcus aureus* (ATCC12222).

b) Bốn chủng nấm

- Nấm sợi: *Aspergillus niger* (439); *Fusarium oxysporum* (M42).

- Nấm men: *Candida albicans* (ATCC 7754; *Saccharomyces cerevisiae* (SH 20).

Chứng dương tính

+) Ampicilin cho vi khuẩn Gr (+)

+) Tetracylin cho vi khuẩn Gr (-)

+) Nystatin hoặc Amphotericin B cho nấm sợi và nấm men.

Kháng sinh pha trong DMSO 100 % với nồng độ thích hợp: Ampixilin: 50 mM; Tetracylin: 10 mM; Nystatin: 0,04 mM

Chứng âm tính

Vi sinh vật kiểm định không trộn kháng sinh và chất thử.

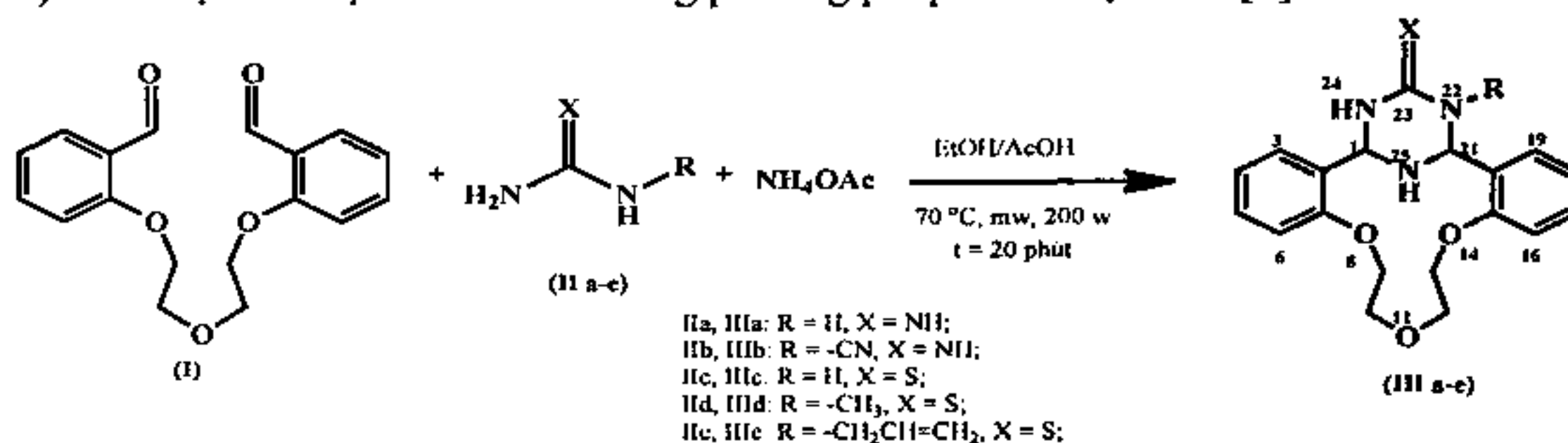
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trên cơ sở các phản ứng ngưng tụ đa tác nhân, đã tổng hợp được các dẫn xuất azacrao ete có chứa đồng thời cả vòng crao ete và dị vòng pehydrotriazin. Đặc biệt, bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng, phản ứng đã được thực hiện trong điều kiện không cần sự có mặt của xúc tác axit.

Theo kết quả tại Bảng 1, các sản phẩm thu được theo phương pháp thông thường và phương pháp chiếu xạ vi sóng cho hiệu suất tương đương. Tuy nhiên, thời gian tiến hành phản ứng trong điều kiện thường, có mặt xúc tác axit là 13 giờ, còn trong điều kiện chiếu xạ vi sóng, không sử dụng xúc tác axit, thời gian phản ứng được rút ngắn còn 20 phút. So sánh nghiên cứu tiến hành phản ứng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng tại 70 °C và tại 50 °C, cho thấy khi tăng nhiệt độ, hiệu suất của phản ứng giảm. Đặc biệt đối với quá trình tổng hợp dẫn xuất IIIb, hiệu suất tạo thành sản phẩm azacrao ete dưới tác dụng của vi sóng tại 70 °C là thấp nhất (30 %). Điều này có thể được lí giải là do độ chọn lọc hóa học của phản ứng giảm, các trung tâm phản ứng (-CHO, -NH₂, -RNH, NH₄OAc) được cung cấp năng lượng (thông qua chiếu xạ vi sóng và gia nhiệt, sớm đạt tới trạng thái hoạt hoá, dễ dàng tham gia vào các phản ứng phụ tạo các sản phẩm không mong muốn khác (phản ứng ngưng tụ, phản ứng polime hóa, ...).

Cấu tạo của các dẫn xuất III (a-e) được xác định bằng các phương pháp hoá lí hiện đại phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ¹H-NMR và phổ khối lượng MS. Trên phổ ¹H-NMR của các hợp chất có thể nhận thấy sự tương đồng về tín hiệu cộng hưởng của nhóm poliete nằm trong khoảng 3,90 – 4,20 ppm dưới dạng multiplet, tín hiệu cộng hưởng của hai

proton H^1 và H^{21} trong khoảng 5,20 – 5,44 ppm. Ngoài ra, cấu trúc phân tử của chất đại diện (**IIIc**) còn được xác định chính xác bằng phương pháp nhiễu xạ tia X [4].



Bảng 1. Hiệu suất của phản ứng trong điều kiện thường và trong điều kiện vi sóng.

Sản phẩm	Nhiệt độ phòng với xúc tác axit (13h)	Chiếu xạ vi sóng, không sử dụng axit tại 70 °C (20 phút)	Chiếu xạ vi sóng, không sử dụng axit tại 50 °C (20 phút)
IIIa	28%	25%	37%
IIIb	52%	30%	42%
IIIc	73%	63%	64%
IIId	63%	66%	68%
IIIe	73%	60%	61%

Các dẫn xuất **III (a-e)** sau đó được tiến hành thử nghiệm hoạt tính sinh học: kháng nấm (04 chủng), kháng khuẩn (04 chủng) và hoạt tính độc tế bào (03 dòng tế bào). Phần lớn các hợp chất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete tổng hợp được đều cho kết quả âm tính đối với vi sinh vật kiểm định, chỉ có hai dẫn xuất (**IIIa**) và (**IIIe**) là thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên chủng vi khuẩn Gr (+): *Bacillus subtilis*. (Bảng 2).

Bảng 2. Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của các chất tổng hợp được.

Mẫu	MIC, µg/t							
	Vi khuẩn Gr(-)		Vi khuẩn Gr(+)		Nấm mốc		Nấm men	
	<i>E. Coli</i>	<i>P. Aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
IIIa	(-)	(-)	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
IIIc	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
IIId	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
IIIe	(-)	(-)	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Nghiên cứu hoạt tính độc tế bào của các dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete đã thu được những kết quả thú vị. Các hợp chất (**IIIa**, **IIIe**, **IIId**) dương tính với tế bào ung thư dòng RD, và không thể hiện hoạt tính với các dòng tế bào ung thư phổi (Lu) và ung thư gan

(Hep-G2), còn hợp chất (IIIb) lại thể hiện dương tính với tế bào ung thư gan dòng Hep-G2 và không thể hiện hoạt tính với các tế bào ung thư phổi (Lu) và ung thư cơ vân tim (RD) (Bảng 3).

Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào của các hợp chất tổng hợp được.

STT	Mẫu	Dòng tế bào , Cell survival (CS) %			Kết luận
		Hep-G2	Lu	RD	
1	DMSO	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	
2	Chứng(+)	1,8±0,5	1,2±0,1	0,5±0,6	Dương tính
3	IIIa	79,6±0,5	94,7±0,5	37,6±0,6	Dương tính
4	IIIb	39,5±0,4	90,9±0,2	90,4±0,8	Dương tính
5	IIIc	99,6±0,4	98,9±0,2	79,6±0,5	Âm tính
6	IIIđ	98,2±0,1	95,7±0,6	47,6±0,8	Dương tính
7	IIIê	90,4±0,0	91,4±0,2	41,2±0,5	Dương tính

Qua thử nghiệm, bốn trong số năm dẫn xuất dibenzo(pehydrotriazino)aza-14-crao-4-ete có thể hiện hoạt tính ức chế sự tồn tại và phát triển của tế bào ung thư (giá trị CS < 50 %), các hợp chất này được tiếp tục tiến hành nghiên cứu xác định giá trị IC₅₀. Cả bốn dẫn xuất đều cho kết quả dương tính (giá trị IC₅₀ < 5 µg/ml), cụ thể như trong Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào bằng xác định giá trị IC₅₀

STT	Mẫu	Dòng tế bào, Giá trị IC ₅₀ , µg/ml			Kết luận
		Hep-G2	LU	RD	
1	Chứng	0,31	0,42	0,22	Dương tính
2	IIIa	>5,00	>5,00	4,49	Dương tính
3	IIIb	3,79	>5,00	>5,00	Dương tính
4	IIIđ	>5,00	>5,00	4,81	Dương tính
5	IIIê	>5,00	>5,00	4,23	Dương tính

4. KẾT LUẬN

Áp dụng phương pháp chiếu xạ vi sóng, thời gian của quá trình tổng hợp các dẫn xuất azacrown ete đã được rút ngắn từ 13 h (phương pháp truyền thống) xuống còn 20 phút. Đặc biệt phản ứng không cần sử dụng xúc tác, quá trình tinh chế đơn giản. Đây là một đóng góp lớn về mặt phương pháp tổng hợp các dẫn xuất crown, mở ra triển vọng phát triển hóa học các hợp chất tiềm năng này.

Sau khi tổng hợp thành công các dẫn xuất azacrown bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng, đã tiến hành thử nghiệm thăm dò hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định và hoạt tính gây độc tế bào của chúng. Đối với hoạt tính kháng vi sinh vật, chỉ có các dẫn xuất (IIIa) và (IIIe) là thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên chủng Gr (+) *Bacillus subtilis*. Các hợp chất còn lại đều âm tính. Đối

với hoạt tính gây độc tế bào, các azacrao ete (**IIIa**, **IIIe**, **IIId**) đều cho kết quả dương tính với dòng RD (ung thư cơ vân tim) với giá trị IC_{50} gần như nhau. Còn azacrao ete (**IIIb**) dương tính với dòng Hep-G2 (ung thư gan) với giá trị IC_{50} là 3,79 $\mu\text{g/ml}$.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2012.44.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hiraoka M. - Crown Compounds, Mir, Moscow, 1986.
2. Levov A. N. et al. - Synthesis of dibenzoazacrown ethers including γ -piperidone moiety, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **42** (1) (2006) 125-126.
3. Chuong Hong Hieu et al. - Synthesis of the first dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ethers, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **45** (11) (2009) 1406-1407.
4. Chyong Khong Khieu et al. - Synthesis and molecular structures of dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ethers, *Russian Journal of Organic Chemistry* **47** (5) (2011) 766-770.
5. Phạm Thị Vân et al. - Tổng hợp hệ dị vòng dibenzo(perhydrodiazino)-aza-14-crown-4-ete, *Tạp chí Khoa học và Công nghệ* **50** (3D) (2012) 795-800.

ABSTRACT

SYNTHESIS UNDER MICROWAVE IRRADIATION AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF SOME DIBENZO(PERHYDROTRIAZINO)AZA-14-CROWN-4-ETHER DERIVATIVES

To Hai Tung¹, Le Tuan Anh^{2,*}, Truong Hong Hieu³, Dao Thi Nhung²,
Tran Thi Thanh Van², Soldatenkov A. T.⁴

¹*Institute of Marine Biochemistry, VAST, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi*

²*Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hanoi.*

³*Institute of Chemistry, VAST, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi.*

⁴*Department of Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation.*

*Email: tuananhchem@gmail.com

Nowadays, many researchers are interested in the development of chemistry of azacrown ethers, especially with the derivatives which contain both perhydrotriazine moiety and crown ether cycle. In some previous publications we have firstly communicated about the elaboration of novel method which allowed us to prepare dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ether derivatives by condensation reaction of polyether (I) with thiourea or guanidine in the presence of ammonium acetate at room temperature. The yields of these compounds prepared in acetic acid were about 73 %. However, the time of this reaction was rather long (about 13 h) what brings certain limits to possible practical applications of the target compounds. Therefore, for optimising the synthetic method, in this report, we have successfully fulfilled this reaction by

using irradiation energy without acetic acid. All the analytical results, physicochemical constants and spectroscopic data showed that all the substances obtained from both used methods are identical same. The biological activities of the prepared (perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ether derivatives have been tested.

Keywords: Azacrown ethers, perhydrotriazine, dibenzo(perhydrotriazino)aza-14-crown-4 ether derivatives, thiourea, guanidine.