

## PHẢN ỨNG ĐA THÀNH PHẦN TỔNG HỢP DẪN XUẤT 1H-1,2,3- TRIAZOLES

Nguyễn Thị Lê Huyền<sup>15</sup>, Demina M.M<sup>16</sup>, Medvedeva A.S<sup>17</sup>

**Tóm tắt:** *Thực hiện nghiên cứu thành công các phương pháp tổng hợp các hợp chất đơn và dị vòng kép mới có hoạt tính sinh học bằng phản ứng one - pot đa thành phần của các propynal chứa silic-, germani với N, O-, N, S-, N, N-binucleophil và trimethylsilyl azide.*

*Dự đoán về hoạt tính sinh học được thực hiện bằng chương trình PASS (prediction of Activity Spectra for Substances) cho thấy tiềm năng tạo ra hoạt chất mới cho ngành dược phẩm.*

**Từ khóa:** *Triazole, propynal, phản ứng đa thành phần, phản ứng one- pot, hóa học xanh, phần mềm Pass, 1,3-dipole reagent*

**Abstract:** *Successfully carried out research on methods synthesis of novel heterocyclic single and bis compounds with high biologically active by a multicomponent one-pot reaction of silicon-, germanium-containing propynals with N, O-, N, S-, N, N-binucleophils and trimethylsilyl azide.*

*The bioactivity prediction made using the PASS (prediction of Activity Spectra for Substances) program shows the potential to create new active ingredients for the pharmaceutical industry.*

**Keywords:** *Triazole, propynal, multi components reaction, one-pot reaction, green chemistry, PASS programm, 1,3-dipole reagent*

### 1. Đặt vấn đề

Propynal chiếm vị trí quan trọng trong số alkyne có chứa liên kết 3 linh động, propynal được dùng để tổng hợp phân tử rượu chứa liên kết 3 có tính quang hoạt, beta- lactam, được biết tới là một phần trong cấu trúc của malingolid, dẫn xuất steroid, antibiotic với tác dụng kháng khuẩn. Được biết propynal được tạo ra *in vivo* và tham gia vào quá trình kết thúc trao đổi chất thuận nghịch của một số enzyme, bằng phản ứng giữa aldehyde với các thụ thể nucleophil của enzym [1 - 3]. Tất cả những dữ liệu trên cho thấy tính cấp thiết của việc nghiên cứu phản ứng giữa nucleophil với propynal.

Trialkylsilylpropinals được sử dụng trong quá trình tổng hợp chất ức chế tế bào tự nhiên - forboxazoles, một chất ức chế kết tập tiểu cầu - xsemilofiban, cũng như các tập hợp porphyrin

<sup>15</sup> Tiến sĩ- Khoa Dược trường đại học Nam Cần Thơ, Email:xuanthongyeuthuong123@gmail.com

<sup>16</sup> Tiến sĩ- Viện Hóa học Irkutsk mang tên A. E. Favorsky, chi nhánh Siberia, CH Liên bang Nga

<sup>17</sup> Giáo sư, Tiến sĩ - Viện Hóa học Irkutsk mang tên A. E. Favorsky, chi nhánh Siberia, CH Liên bang Nga

đa liên hợp butadinyl, có triển vọng thu được vật liệu được sử dụng làm cảm biến, thiết bị đọc và bộ chuyển đổi năng lượng quang hóa [4 - 8].

Sự hiện diện dị nguyên tố silic ở liên kết ba của propinal làm ổn định phân tử aldehyde và sản phẩm được tạo thành, và kết quả của quá trình loại silic  $Si-C_{sp}$  dễ dàng thực hiện trong điều kiện dịu êm để thu được sản phẩm theo mong muốn.

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của bản chất dị nguyên tố ở vị trí  $\alpha$  của propynals lên tính chọn lọc vùng và chọn lọc hóa học khi phản ứng với N, O-, N, S-, N, N-binucleophils, regiocontrol của phản ứng cộng tạo vòng 1,3-dipole với azide, cũng như khả năng thu được các hợp chất dị vòng kép là kết quả của phản ứng đa thành phần với sự tham gia của cả hai trung tâm phản ứng của propynal chứa dị tố.

Mục tiêu nghiên cứu tổng hợp các hợp chất đơn và bis dị vòng mới bằng phản ứng của các propynal chứa silic-, germani- với N, O-, N, S-, N, N-binucleophils và trimethylsilyl azide trong điều kiện dịu nhẹ phù hợp với tiêu chí của hóa học xanh “Green Chemistry”

## 2. Nguyên liệu và phương pháp

### 2.1. Nguyên liệu:

**2.1.1. Nguyên liệu dùng trong tổng hợp:** trialkylsilyl (germyl) propynal,  $\gamma$ -hydroxypropinals, trimethylsilyl azide, benzyl azide, dicyanomethane, barbituric acid, dimethyl barbituric acid, meldrum acid

**2.1.2. Nguyên liệu dùng trong kiểm nghiệm:** bản mỏng tráng sẵn Kieselgel 60 F254 của Merck, các hệ dung môi: chloroform: methanol 20:1, chloroform : acetonitril 10: 1, Hexane: ethylacetat 4:1

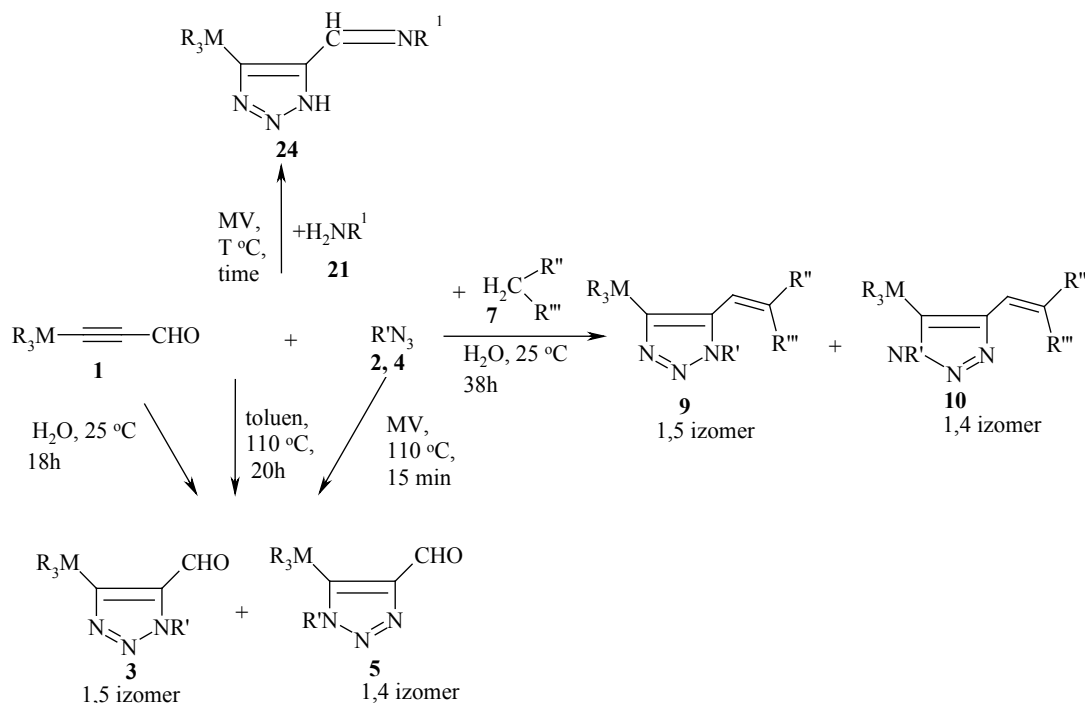
### 2.2. Dụng cụ và trang thiết bị:

**2.2.1. Tổng hợp và tinh chế sản phẩm:** Máy khuấy từ gia nhiệt, cá từ, máy hút chân không, phễu Buchner, sắc ký cột sử dụng chất hấp thụ silicagel “Chemapol” L 40/100 hoặc là L 5/40 , lò phản ứng vi sóng Anto Paar “Monowave 300”, máy đo nhiệt cảm ứng,

**2.2.2. Kiểm nghiệm sản phẩm:** Máy đo phổ hồng ngoại IR: Bruker Vertex-70, máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker DPX-400, máy đo nhiệt độ nóng chảy Micro-Hot-Stage PolyTherm A, máy phân tích khí Thermo Finnigan FlashEA 1112.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu:

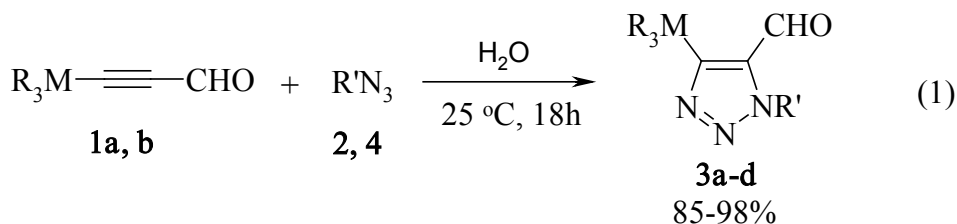
Tổng hợp các chất bằng các phương pháp sau:



### 3. Kết quả và bàn luận

#### 3.1. Tổng hợp 4-organyl-1H-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde trong nước với hiệu suất phản ứng cao

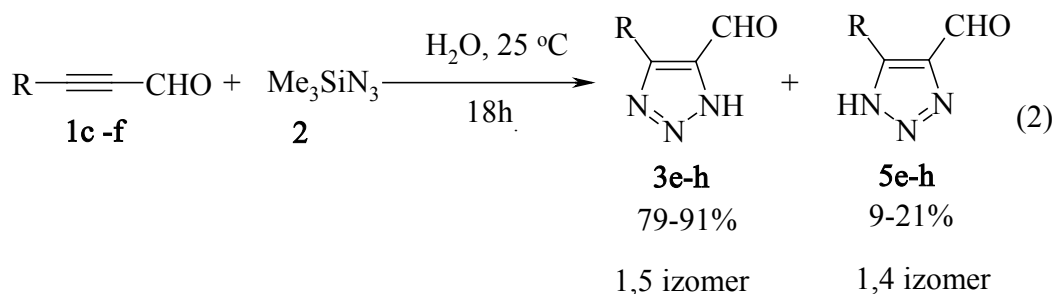
Tổng hợp 4- di tổ-1H-1,2,3-triazolo-5-carbaldehyde **3a-d** trong môi trường nước ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hiệu suất phản ứng được theo dõi bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H NMR}$ . *Tính mới của kết quả nghiên cứu là lần đầu tiên chứng minh hiệu quả cao của việc sử dụng nước làm dung môi để tổng hợp dẫn xuất triazole carbaldehyde 3a-d.* Kết quả của phản ứng của propynals trialkylsilyl (germyl) **1a, b** với trimethylsilyl- và benzyl-azide **2, 4** trong nước trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng, thu được aldehydotriazoles **3a-d** với hiệu suất 85-98% (Sơ đồ 1)



$\text{R}_3\text{M} = \text{Me}_3\text{Si}$  (**1a**),  $\text{Et}_3\text{Ge}$  (**1b**);  $\text{R}' = \text{H}$  (**2**),  $\text{Bn}$  (**4**);  
 $\text{R}_3\text{M} = \text{Me}_3\text{Si}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$  (**3a**);  $\text{R}_3\text{M} = \text{Et}_3\text{Ge}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$  (**3b**);  
 $\text{R}_3\text{M} = \text{Me}_3\text{Si}$ ,  $\text{R}' = \text{Bn}$  (**3c**);  $\text{R}_3\text{M} = \text{Et}_3\text{Ge}$ ,  $\text{R}' = \text{Bn}$  (**3d**).

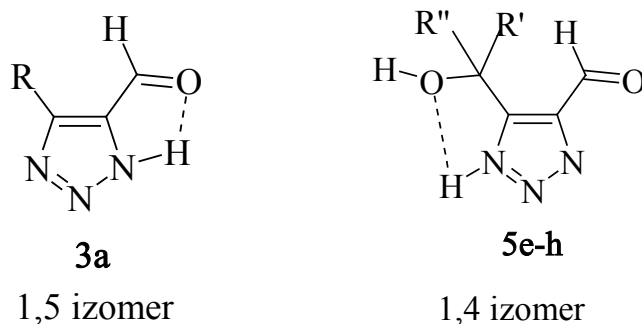
Với mục đích tổng hợp nhiều nhóm chức 4-hydroxyalkyl-1*H*-1,2,3-triazolo-5-carbaldehyde **3 e-h** trong môi trường nước, tiến hành phản ứng của một chuỗi  $\gamma$ -hydroxypropinals **1c-f** với trimethylsilylazide **2** ở các điều kiện tối ưu để tổng hợp 4-trialkylsilyl (germyl) -1*H*-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde **3a, b** trong nước (25 °C, 18 giờ). Cho thấy rằng 1,3-dipole của trimethylsil azide **2** phản ứng thành công với dẫn xuất propynal **1c-f** trong nước tạo thành hydroxyalkyl-1*H*-1,2,3-triazolo-carbaldehydes **3e-h** với hiệu suất phản ứng 69 -98% (sơ đồ 2). Trong trường hợp này, các sản phẩm của quá trình dime hóa  $\gamma$ -hydroxypropinals **1c-f** thành 1,3-dioxolanes tương ứng không được phát hiện.

Tuy nhiên, trong trường hợp  $\gamma$ -hydroxyaldehyde **1c-f**, theo phổ <sup>1</sup>H NMR, hỗn hợp phản ứng xuất hiện 9-21% đồng phân 1,4 izomer **5 g-h** cùng với 1,5 izomer (79-91%, <sup>1</sup>H NMR) **3e-h**. Hàm lượng cao nhất của 1,4-đồng phân **5g** (21%) được phát hiện trong trường hợp hydroxypropinal **1d** do chứa nhóm thế hydroxyalkyl MePrC(OH) gây cản trở không gian.



R = Me<sub>2</sub>C(OH) (**1c**, **3e**, **5e**), MeEtC(OH) (**1d**, **3f**, **5f**),  
MePrC(OH) (**1e**, **3g**, **5g**), Cy(OH) (**1f**, **3h**, **5h**).

Theo thường lệ, phản ứng cộng không xúc tác của các azide vào liên kết ba thường diễn ra không theo chọn lọc vùng tuy nhiên sự hình thành liên kết hydro HO...H-N nội phân tử có thể tạo điều kiện tổng hợp 1,4-đồng phân **5e-h**. Sự hiện diện của liên kết hydro nội phân tử CHO...H-N trong 1,5-triazolecarbaldehydes **3a** đã được xác định bởi phương pháp tinh thể học tia X (X-ray crystallography) (Hình 1).



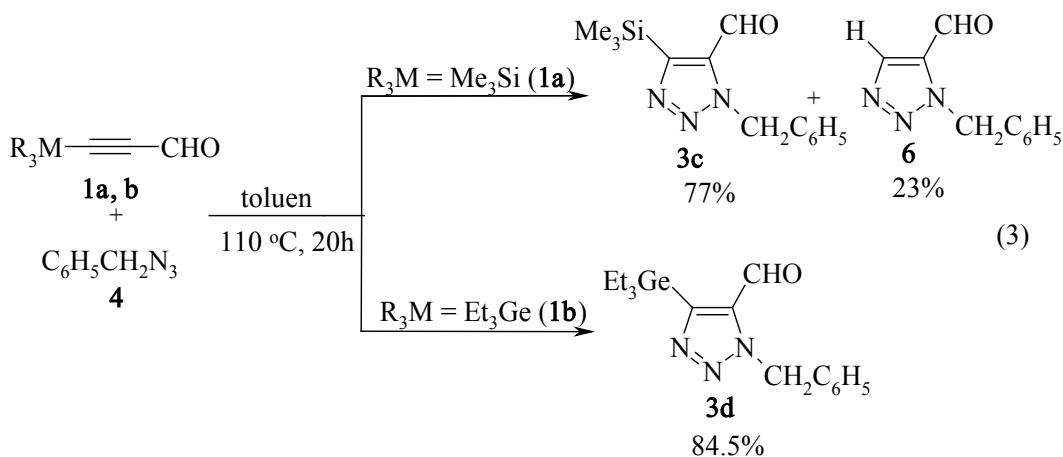
**Hình 1.** Hình thành liên kết H nội phân tử trong 1,5-izomer triazolecarbaldehyde **3a** và 1,4 izomer **5e-h**

Thu được dẫn xuất triazole **3e-h** và **5e-h** [ $R' = \text{Me}_2\text{C}(\text{OH}), \text{MeEtC}(\text{OH}), \text{Me}(\text{n-Pr})\text{C}(\text{OH})$ ] là những chất rắn vô định hình, màu vàng nhạt. Trong trường hợp dẫn xuất cyclohexyl **3h, 5h**, đồng phân 1,5 izomer **3h** đã được phân lập thành công từ hỗn hợp phản ứng ở dạng bột không màu (nhiệt độ nóng chảy 143 - 144 °C).

Với mục đích thu được triazole dị tố có nhiều nhóm chức và để mở rộng phạm vi ứng dụng của chúng, tiến hành nghiên cứu việc tối ưu hóa các phương pháp điều chế N-nhóm thế 1-phenylmethyl-4-trialkylsilyl(germyl) -1*H*-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde **3c, d**.

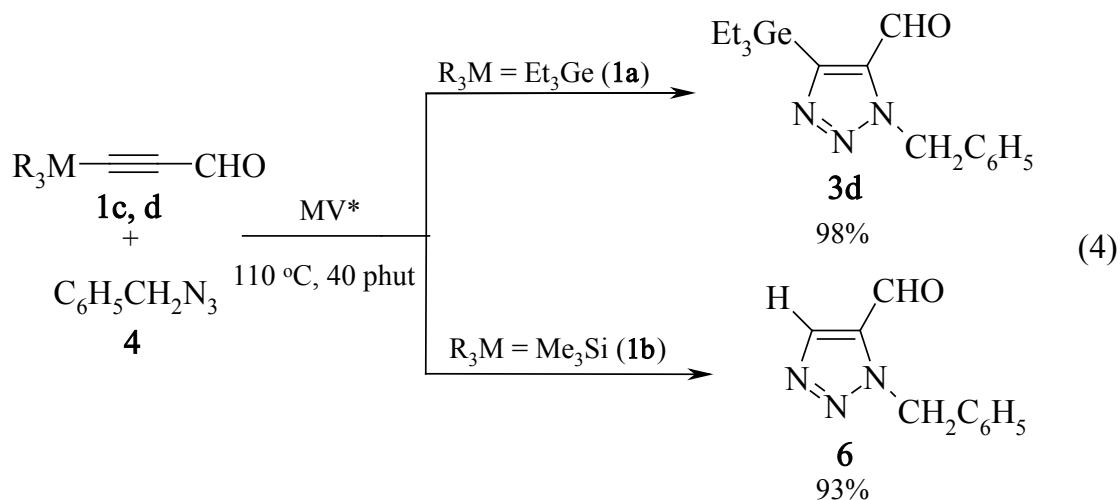
Dẫn xuất triazole **3c, d** thu được bằng phản ứng giữa propynals dị tố **1a, b** với benzylazide **4** khi đun sôi trong toluen 20 giờ. Hiệu suất tạo thành dẫn xuất triazole **3c** là 77% ( $^1\text{H NMR}$ ) và 42% sau khi phân lập từng sản phẩm bằng sắc ký cột. Sự giảm đáng kể về hiệu suất khi sử dụng sắc ký cột được giải thích là do sự hấp thụ của triazole trên chất hấp thụ. Cùng với sản phẩm chính của phản ứng **3c**, sản phẩm của quá trình khử muối  $\text{Si-Csp}^2$  – chất **6** được tạo thành với hiệu suất 23% ( $^1\text{H NMR}$ ) và 6% sau khi tách bằng sắc ký lớp mỏng trên silica gel.

Trong các điều kiện tương tự, dẫn xuất triazole **3d** được tổng hợp với hiệu suất 84,5% ( $^1\text{H NMR}$ ) và 68,5% sau khi tách bằng sắc ký lớp mỏng (sơ đồ 3).



Để đẩy nhanh phản ứng, tiến hành tổng hợp dẫn xuất triazole **3c, d** bằng phản ứng của các propynals **1a, b** với benzylazide **4** dưới tác dụng của vi sóng trong môi trường không có dung môi. Phản ứng xảy ra trong lò phản ứng vi sóng đơn chế độ Monowave 300. Quá trình tổng hợp được thực hiện trong các bình kín dung tích 10 ml, thời gian phản ứng là 10 phút và 40 phút ở 110 °C.

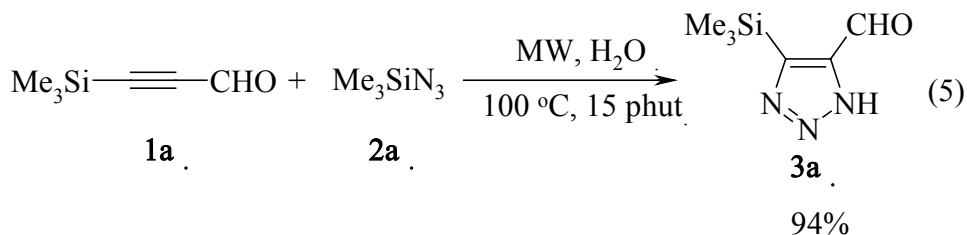
Nhận thấy bên cạnh sản phẩm dự kiến triazole **3** (hiệu suất 14%,  $^1\text{H NMR}$ ), phát hiện sản phẩm của quá trình khử nhóm  $\text{Si-Csp}^2$  tạo thành triazole **6** (5%,  $^1\text{H NMR}$ ). Khi tăng thời gian phản ứng lên 40 phút, sản phẩm phản ứng chính là dẫn xuất triazole **6** (93%,  $^1\text{H NMR}$ ). Trong trường hợp chất tương tự chứa dị tố germyl **1b**, sau 10 phút, hiệu suất của dẫn xuất triazole **3d** là 8%, và sau 40 phút sản phẩm chính là triazole **3d**. Không quan sát thấy sự hình thành sản phẩm  $\text{Ge-Csp}^2$  đối với quá trình loại nguyên tố của triazole **6** (Sơ đồ 4).



\* Microwave reactor Anton Paar "Monowave 300"

Các kết quả thu được chỉ ra rằng, trong điều kiện kích hoạt vi sóng, quá trình khử Si-Csp<sup>2</sup> của chất **3c** dễ dàng tiến hành, dẫn đến sự hình thành chọn lọc của dẫn xuất triazole không chứa nguyên tố silic **7** với hiệu suất cao. Rõ ràng, quá trình loại bỏ nguyên tố silic được xúc tác bởi bazo yếu N-nhóm chức thay thế 1,2,3-triazole. Trong trường hợp chất **3d**, quá trình khử germyl hóa không được quan sát ngay cả khi chiếu xạ vi sóng. Nhận thấy dưới tác dụng của vi sóng làm giảm đáng kể thời gian phản ứng [18 giờ ở 25 °C trong nước và 40 phút với sự hỗ trợ của MW (R<sub>3</sub>M = Et<sub>3</sub>Ge)].

Phản ứng giữa propynal dị tố **1a** với trimethylsilyl azide **2** trong điều kiện vi sóng, sử dụng dung môi là nước tạo ra sản phẩm theo mong muốn **3a** với hiệu suất 94% (Sơ đồ 5).

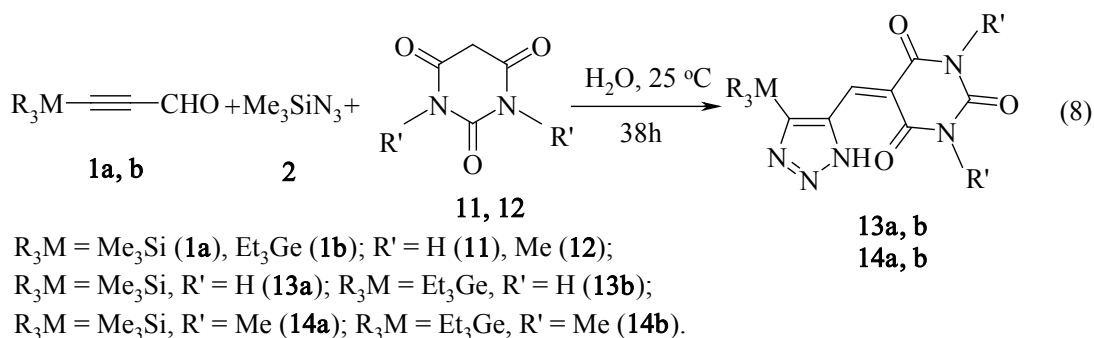


Sự vắng mặt nguyên tố Silic trong liên kết Si-Csp<sup>2</sup> của chất **3a** trong trường hợp trimethylsilyl azide **2** được giải thích là do NH-triazole **3a** là một axit.

### 3.2 Phản ứng đa thành phần của propynal dị tố với trimethylsilyl azide và malonodinitril

Phản ứng đa thành phần diễn ra thành công giữa propynale dị tố **1a, b** với trimethylsilyl azide **2** và dicyanomethane **7** trong nước ở 25 °C, 38 giờ. Dẫn xuất methylidenepropanedinitril **8a, b** tạo thành với hiệu suất 79-90% (Sơ đồ 6).



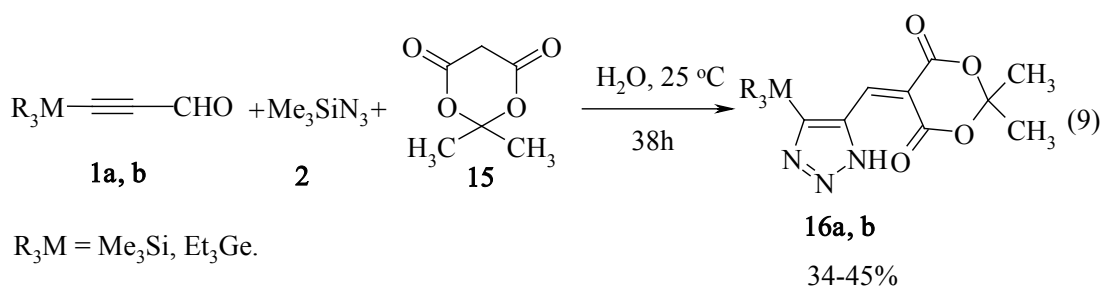


Thực hiện bằng cách cho các chất phản ứng theo thứ tự. Trimethylsilyl azide **2** cho vào propynal dị tố **1a, b** trong nước cất. Hỗn hợp phản ứng được khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ (để hoàn thành phản ứng 1,3-dipole). Sau đó, dung dịch axit barbituric **11** hoặc dẫn xuất **12** được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ phòng, kết tủa tạo thành được rửa bằng nước cất lạnh.

Tất cả các sản phẩm trùng ngưng với axit barbituric **13a, b, 14a, b** nhạy cảm với nhiệt và bị phân hủy khi xác định nhiệt độ nóng chảy ở nhiệt độ 260 °C. Chúng dễ bị phân hủy khi đun nóng trong dung dịch, do đó không nên làm sạch bằng phương pháp kết tinh lại. Sản phẩm tinh khiết bằng cách rửa kết tủa với ethylacetat, methanol và ether.

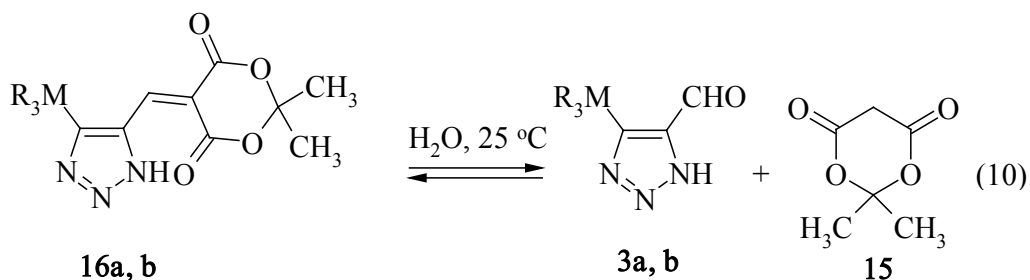
### 3.4. Phản ứng đa thành phần giữa propynal dị tố với trimethylsilyl azide và axit Meldrum

Phản ứng đa thành phần giữa propynals dị tố **1a, b**, trimethylsilylazide **2** và acid Meldrum's **15** tạo ra các dẫn xuất triazoloalkylidene mới của axit Meldrum's **16a, b** với hiệu suất đạt 34-45%. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong môi trường nước trong 38 giờ (Sơ đồ 9).



Hiệu suất phản ứng tạo thành dẫn xuất triazoloalkylidene của axit Meldrum's **16a, b** thấp được giải thích là do sự thuận nghịch của giai đoạn hình thành các sản phẩm phụ Knoevenagel (Sơ đồ 10).

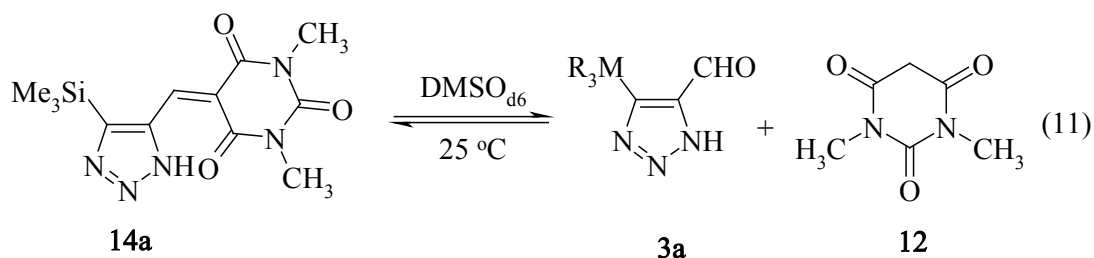




$R_3M = \text{Me}_3\text{Si}$  (a),  $\text{Et}_3\text{Ge}$  (b).

Phản ứng xảy ra thuận nghịch trong môi trường nước. Xác định được tỷ lệ sản phẩm **3 a,b** và **16a, b** trong hỗn hợp phản ứng sau 38 giờ và 100 giờ bằng phương pháp  $^1\text{H}$  NMR. Tính thuận nghịch của quá trình có thể được đánh giá bằng sự thay đổi cường độ tích phân của các proton ( $\text{CH}=\text{C}$ ) của triazoloalkene **16a** ( $\delta = 8,17$  ppm) và proton aldehyde của 4-trimethylsilyl-1H-1,2,3-triazole-5-carbaldehyde **3a** ( $\delta = 10,13$  ppm). Nhận thấy rằng sau 38 giờ kể từ khi bắt đầu phản ứng và đến 100 giờ, trạng thái cân bằng được thiết lập giữa triazoloalkene **16a**: triazole-carbaldehyde **3a**, và trong khoảng thời gian này, tỷ lệ (**16a**: **3a**) = (1: 2,98) và (1: 3,28) thay đổi không đáng kể.

Khi đo phổ  $^1\text{H}$  NMR của alkylidene-1,2,3-triazoles **13a, b**; **14a, b**; **16a, b** với môi trường DMSO- $d_6$ , màu của dung dịch chuyển từ không màu hoặc vàng nhạt sang đỏ. Phân tích phổ  $^1\text{H}$  NMR của dung dịch mới chuẩn bị tạo thành sản phẩm **14** của phản ứng của trimethylsilylpropynal **1a** với  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$  **2** và acide dimethylbarbituric **12** (nước, 38 giờ,  $25^\circ\text{C}$ ) trong DMSO- $d_6$  và sau 24 giờ ở nhiệt độ phòng (mẫu đo NMR) cho biết sự phân hủy của alkylidetriazole **14a** triazole thành aldehyde **3a** và acide dimethylbarbituric **12** (sơ đồ 11)

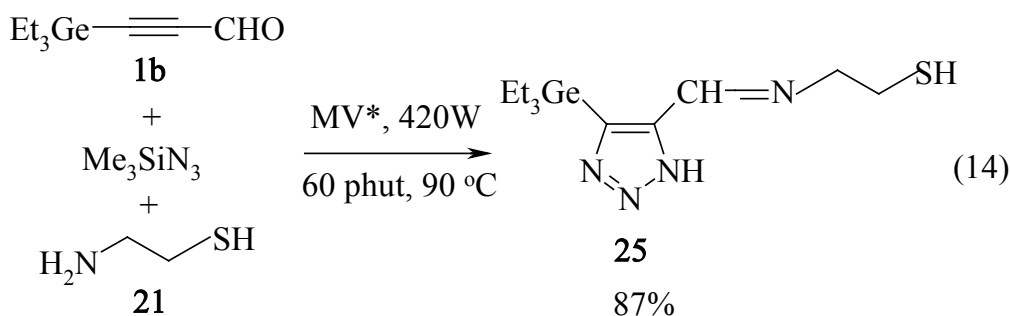


Có thể suy luận sơ đồ phản ứng cộng 1,3-dipole tạo vòng của azide, đặc biệt là trimethylsilyl azide **2**, phản ứng với propynal **1a** trong nước bao gồm các quá trình hydrat hóa thuận nghịch của nhóm cacbonyl với sự hình thành của **17a**, thay thế nucleophilic khi phản ứng với trimethylsilyl azide tạo thành este silyl của azidohemiacetal **18a**, sau đó khử Si của trimethylsilylpropynal thành azidohemiacetal **19a** tương ứng, và tạo ra axit hydrazoic **20**. Quá trình cộng tạo vòng sau đó xảy ra dễ dàng hơn trên liên kết ba phân cực của propynal (Sơ đồ 12).



Khi sử dụng lò vi sóng không biến tính (LG intellowave MS-1904H, 700 W, 2450 MHz) để thực hiện phản ứng đa thành phần propynal dị tố **1b**, trimethylsilyl azide **2** và 2-aminoethanethiol **21**, Sản phẩm **23** không được tạo thành. Sau phản ứng thu được triazole methylidene aminoethanethiol **25** với hiệu suất 87%.

Sự hình thành chỉ một sản phẩm chứa mạch thẳng **25** có thể được giải thích do ảnh hưởng của các điều kiện khắc nghiệt hơn khi sử dụng lò vi sóng LG (tổng thời gian phản ứng 1 h) so với Anton Paar MW (thời gian phản ứng 10 phút). Điều này được khẳng định bởi dữ liệu thực nghiệm. Khi gia tăng thời gian phản ứng (100 °C, không có dung môi, 15 phút) nhận thấy hiệu suất tạo thành **23** giảm từ 98% (10 phút) xuống 10% theo dữ liệu <sup>1</sup>H NMR (Sơ đồ 14).

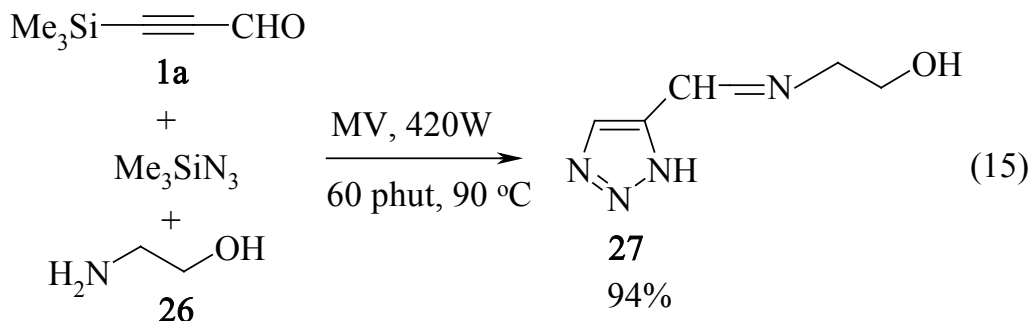


\*MV LG Intellowave MS-1904H

IR (v, cm<sup>-1</sup>) hợp chất (**25**) có chứa các nhóm chức đặc trưng: 3120 (NH), 1643 (CH=N).

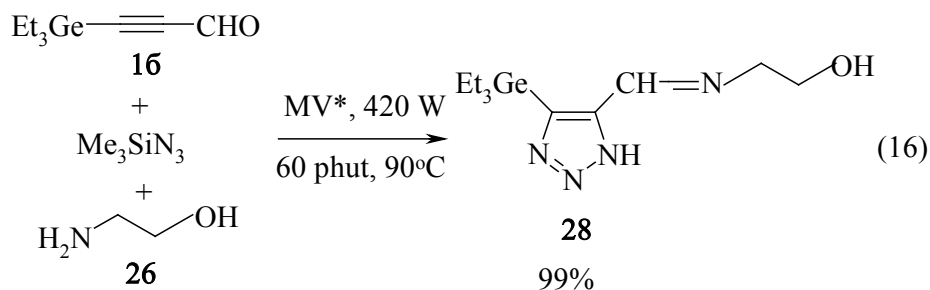
Phổ <sup>1</sup>H NMR (DMCO-d<sub>6</sub>) hợp chất (**25**) được đặc trưng bởi 0,98–1,08 m (Et<sub>3</sub>Ge), 3,01 t (CH<sub>2</sub>-S), 3,86 t (CH<sub>2</sub>-N), 8,49 s (CH=N).

Phản ứng đa thành phần giữa propynal dị tố **1a** với trimethylsilyl azide **2** và 2-aminoethanol **26** dễ dàng tách liên kết Si-C tạo thành dẫn xuất methylidene aminoethanol **27** ở dạng dầu màu vàng với hiệu suất 94% (Sơ đồ 15).



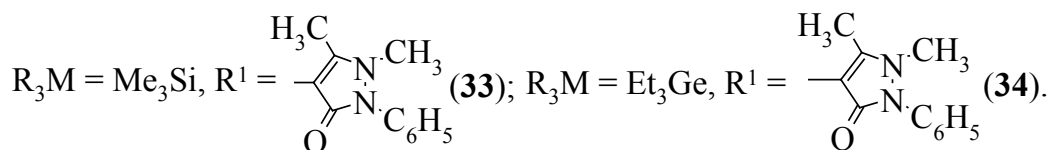
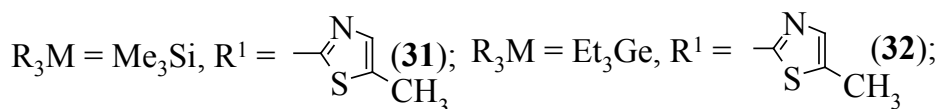
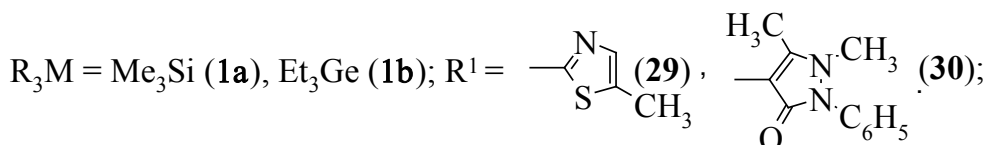
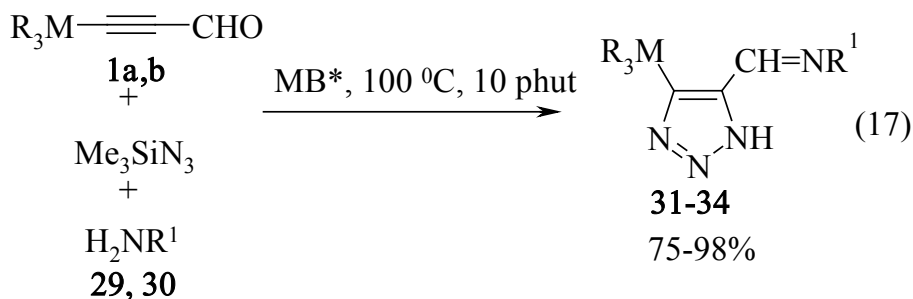
\*Microwave reactor Anton Paar "Monowave 300"

Phản ứng đa thành phần giữa propynal **1b**, trimethylsilyl azide **2** và 2-aminoethanol **26**, tạo thành dẫn xuất methylidene-aminoethanol **28** với hiệu suất tương ứng là 99% (Sơ đồ 16). Có thể giải thích không xảy ra sự phân hủy liên kết Ge-C do phân tử bền với tác nhân kiềm.



\*Microwave reactor Anton Paar "Monowave 300"

Các phản ứng đa thành phần của propynals dị tố **1a, b** với trimethylsilyl azide **2** và các amin dị vòng - 2-amino-5-methylthiazole **29** và 4-aminoantipyrine **30** xảy ra chọn lọc dưới tác dụng của vi sóng (thời gian phản ứng 10 phút, 100 °C, không có dung môi) cho hiệu suất 75-98 % (Sơ đồ 17).



\*Microwave reactor Anton Paar "Monowave 300"

Hợp chất (**31-34**) tồn tại dưới dạng tinh thể vàng-nâu, nhiệt độ nóng chảy 57–103 °C. IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) (**31**) đặc trưng bởi NH ( $3100 \text{ cm}^{-1}$ ), CH=N ( $1630 \text{ cm}^{-1}$ ) và  $\text{Me}_3\text{Si}$  ( $1240 \text{ cm}^{-1}$ ).

Phổ  $^1\text{H}$  NMR (**31**) đặc trưng bởi 0,24 s (9H,  $\text{Me}_3\text{Si}$ ), 2,50 s (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7,36 s (1H, CH), 9,15 s (1H, CH=N), 15,23 s (1H, NH)

#### 4. Dự đoán hoạt tính sinh học của các sản phẩm dị vòng thu được

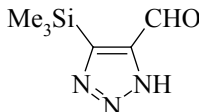
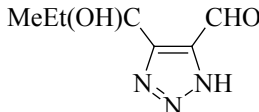
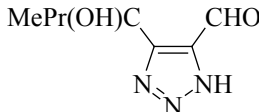
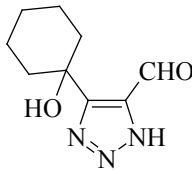
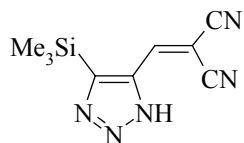
Dự đoán về hoạt tính sinh học của các hợp chất thu được (theo công thức cấu tạo của phân tử) được thực hiện bằng chương trình PASS (prediction of Activity Spectra for Substances)[9]. Phần mềm PASS dựa trên phân tích mối tương quan của 68038 loại thuốc và chất có hoạt tính sinh học. Kết quả của dự đoán PASS là một danh sách các hoạt tính sinh học có thể khả năng xuất hiện được sắp xếp theo thứ tự giảm dần của hiệu Pa - Pi, trong đó Pa là xác suất thuộc về loại "hoạt tính", trong khi Pi là xác suất thuộc về loại "không hoạt tính". Theo mặc định

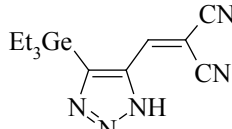
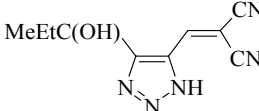
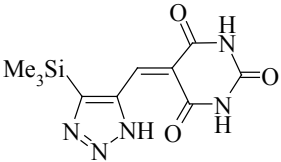
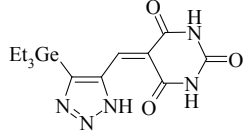
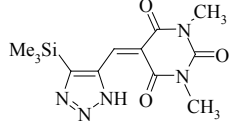
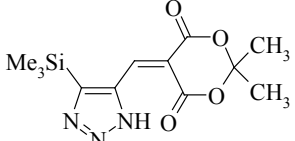
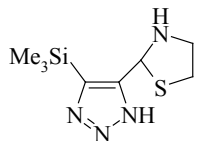
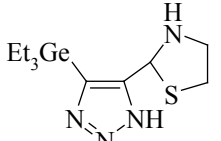
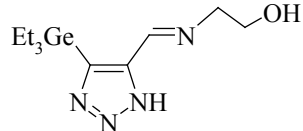
$Pa - Pi > 0$  được coi là ngưỡng phân biệt giữa các phân tử "hoạt tính" và "không hoạt tính". Kết quả của dựa trên PASS sàng lọc ảo cho một thư viện danh sách các phân tử được dự đoán là "hoạt tính"; và có thể được đề xuất cho thử nghiệm sinh học.

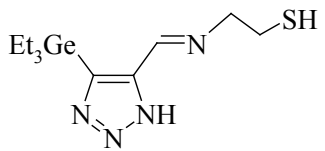
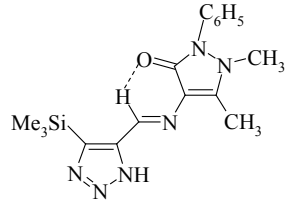
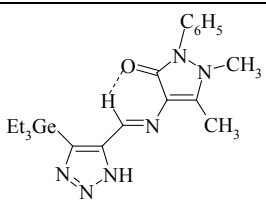
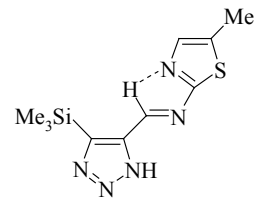
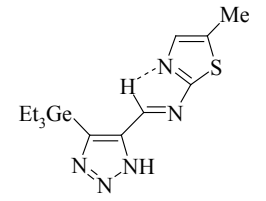
Phiên bản 2006 cho phép từ công thức cấu tạo của chất có thể suy đoán khả năng xuất hiện hoạt tính Pa và khả năng không xuất hiện hoạt tính Pi gần 2800 dạng thuốc có hoạt tính.

Đánh giá hoạt tính sinh học dự đoán của các hợp chất thu được với xác suất (Pa) 60-98% được tóm tắt ngắn gọn trong bảng 1.

**Bảng 1-** Dự đoán hoạt tính sinh học của các chất được tổng hợp

Hoạt chất	Công thức phân tử	Hoạt tính sinh học	Pa (%)
3a		Chống viêm khớp	0.975
		Chống khối u	0.654
3f		Chất ức chế men Gaba aminotransferase	0.617
		Kháng viêm	0.605
3g		Chất ức chế men Gaba aminotransferase	0.637
		Chống run	0.605
3h		Chất ức chế thioredoxin	0.699
8a		Chống viêm khớp	0.961
		Chống khối u	0.662

Hoạt chất	Công thức phân tử	Hoạt tính sinh học	Pa (%)
<b>8b</b>		Da liễu	0.819
		Chống khối u	0.814
		Chống mụn trứng cá	0.601
<b>9d</b>		Chất ức chế tổng hợp leukotriene	0.615
<b>13a</b>		Chống viêm khớp	0.935
		Chất cảm ứng Cytochrome CYP2C19	0.602
<b>13b</b>		Chống huyết khối	0.646
		Chất cảm ứng Cytochrome CYP2C19	0.632
<b>14a</b>		Chống viêm khớp	0.899
<b>16a</b>		Chống viêm khớp	0.934
		Chống khối u	0.707
<b>22</b>		Chống viêm khớp	0.892
<b>23</b>		Chống huyết khối	0.74
		Chất ức chế thioredoxin	0.689
<b>28</b>		Chống khối u	0.73

Hoạt chất	Công thức phân tử	Hoạt tính sinh học	Pa (%)
25		Chống khối u	0.678
33		Kháng viêm	0.912
		Giảm đau	0.869
		Chống viêm khớp	0.821
		Giảm đau không opioid	0.717
		Điều trị viêm khớp dạng thấp	0.651
34		Giảm đau	0.915
		Kháng viêm	0.906
		Giảm đau không opioid	0.683
31		ức chế insulin	0.629
		Chống viêm khớp	0.887
32		Giảm đau	0.633

## BÀN LUẬN

**Tính mới về mặt khoa học.** Thể hiện tính chọn lọc của phản ứng giữa propynals chứa dị tố và 2-aminoethanthiol và ethylendiamin ở điều kiện dịu nhẹ, ngay cả ở cùng tỷ lệ mol của các tiền chất cũng xảy ra phản ứng chọn lọc với sự tham gia của cả hai nhóm amin của binucleophil để tạo thành bis (azomethines)- polydentat nhằm tổng hợp các mono-, di- và phức chất đa nhân.

Khi phản ứng với 2-aminoethanthiol, tùy thuộc vào điều kiện phản ứng sẽ tạo ra các chất mạch hở và mạch vòng theo tỷ lệ khác nhau - tương ứng azomethines và 2- [3-triorganosilyl (germyl) -2-propynyl] -1,3-thiazolidines. Phát hiện ra rằng việc sử dụng vi sóng làm giảm thời gian của quá trình và thúc đẩy sự hình thành chọn lọc 1,3-thiazolidine trong điều kiện không có chất xúc tác.

Thực thi hóa phản ứng 3 thành phần giữa propynal dị tố và trimethylsilyl azide và amin bậc 1 cho phép thu được chất mới dị vòng kếpchứa nito với hiệu suất cao và chứa các nhóm chất có đặc tính dược lý.

Phản ứng xảy ra theo hướng chọn lọc dễ dàng tạo thành R-imino-[(4-trialkylsilyl (germyl)-1H-1,2,3 triazol dưới dạng đồng phân E với hiệu suất cao.

Tác dụng của vi sóng giúp rút ngắn thời gian phản ứng (60 phút so với 13 ngày ở nhiệt độ phòng) trong khi vẫn duy trì năng suất cao tạo ra các sản phẩm dị vòng kếp (75-98%).

**Ý nghĩa thực tiễn:** Dựa trên phản ứng của 2-alkoxypropynal, các phương pháp điều chế đã được phát triển để điều chế các dị vòng được thay thế chức năng (imidazolidine, oxazolidine, thiazolidine, diazin, benzimidazoles, pyrroles, hydantoin, furopyrazinedione, quinoxaline, imidazopyridine, imidazopyrazinone). Tương tự của các hợp chất này được sử dụng trong y học, dược phẩm và nông nghiệp. Dự đoán về hoạt tính sinh học của các hợp chất thu được (theo công thức cấu tạo của phân tử) được thực hiện bằng chương trình PASS (prediction of Activity Spectra for Substances) cho phép rút ngắn thời gian và tiết kiệm công sức thử nghiệm tìm ra hoạt chất với tác dụng dược lý mong muốn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nicholas C.S., Cromartie T.H. Irreversible inactivation of the flavoenzyme alcohol oxidase with acetylenic alcohols // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1980. – Vol. 97. – № 1. – P. 216-221.
- [2] Shirota F.N., De Master E.G., Nagasawa H.T. Propiolaldehyde, a pargyline metabolite that irreversibly inhibits aldehyde dehydrogenase. Isolation from hepatic microsomal system // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22. – P. 463-464.
- [3] Ferencer-Biro K., Pietriszko R. Inhibition of human aldehyde dehydrogenase enzymes by propiolaldehyde // *Clin. Exp. Res.* – 1984. – Vol. 8. – № 3. – P. 302-307.
- [4] Huang H., Panek J.S. Formal [4 + 2]-annulation of chiral crotylsilanes: synthesis of the C19-C28 fragment of phorbaxozoles // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3. – № 11. – P. 1693-1696.



- [5] Awasthi A.K., Boys M.L., Cain-Janicki K.J., Colson P.-J., Doubleday W.W., Duran J.E., Farid P.N. Practical enantioselective synthesis of  $\beta$ -substituted- $\beta$ -amino esters // J. Org. Chem.– **2005**.– Vol. 70. – № 14. – P. 5387-5397.
- [6] Plater M.J., Aiken S., Bourhill G. Metalled porphyrins containing lead(II), copper(II) or zinc(II) // Tetrahedron.– **2002**.– Vol. 58. - № 12. – P. 2415-2422.
- [7] Ogawa K., Ohashi A., Kobuke Y., Kamada K., Ohta K. Two-photon absorption properties of self-assemblies of butadiyne-linked bis(imidazolylporphyrin) // J. Phys. Chem.– **2005**.– Vol. 109. - № 46. – P. 22003-22012.
- [7] Splan K.E., Hupp J.T. Permeable nonaggregating porphyrin thin films that display enhanced photophysical properties // Langmuir.– **2004**.– Vol. 20. – № 24.– P. 10560-10566.
- [9] Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource // Chem. Heterocycl.Comp. - **2014**. - Vol. 50. - № 3. - P. 444-457.

