

TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH KHÁNG NẤM CỦA CÁC DẪN CHẤT DITHIOURE

¹Trương Phương, ¹Phan Thị Thanh Thủy, ¹Đặng Thị Thùy Vân, ¹Nguyễn Thị Vân Hà

1 - Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

SUMMARY

A total of 21 phenylenedithiourea derivatives were synthesized by the condensation of phenylenediisothiocyanate with ester derivatives of p-aminobenzoic and p-aminosalicylic acid.

The purity of these products were controlled by thin layer chromatography. Their structures were determined by elemental analysis and IR spectrometry. Most of the products have strong antifungal activities

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nước ta do điều kiện khí hậu cùng mức sống chưa cao các bệnh nhiễm khuẩn hay nhiễm nấm vẫn còn khá nặng nề. Theo điều tra của Bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh tỉ lệ người lớn mắc các bệnh nấm ngoài da ở nước ta hiện nay là 20% [1], tỉ lệ này còn cao hơn ở vùng sâu vùng xa, nơi thiếu nguồn nước sạch dùng cho sinh hoạt. Các bệnh nhiễm khuẩn khác cũng trong tình trạng tương tự và là nhóm bệnh phổ biến trong số các nhóm bệnh ở nước ta.

Trong nhóm thuốc có tác dụng kháng sinh chúng tôi chú ý tới nhóm dẫn chất thioure

Theo các nghiên cứu của nhiều tác giả [2, 3, 4] thì các dẫn chất thioure ngưng tụ với một este cho tác dụng mạnh trên nhiều chủng vi nấm đặc biệt là trên *Candida* và *Aspegillus* là những loại nấm gây bệnh đồng thời cũng là những nấm cơ hội ở những người có hệ thống miễn dịch bị suy giảm như người nhiễm HIV, bệnh nhân ung thư, những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng sinh và corticoid.

Đặc biệt một số dithiourea được sử dụng trong nông nghiệp để phòng và chữa các bệnh cho cây trồng. Ưu điểm của những chất này là độc tính thấp. Đây cũng là một đặc tính quý vì xu hướng hiện nay ở nước ta cũng như trên thế giới là tìm những chất bảo vệ thực vật ít độc [5, 6, 7, 8].

Trong đề tài này chúng tôi tổng hợp các dẫn chất 1,4-, 1,3- và 1,2-phenylenedithiourea. Trong đó thioure ngưng tụ với các dẫn chất của acid salicylic, acid benzoic với hy vọng có tác dụng kháng nấm, tốt.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên liệu :

- Anilin dư phẩm của các nhà máy dệt nhuộm
- Acid hydrocloric, acid sulfuric, acid nitric, ethanol, methanol của nhà máy hoá chất Đức Giang.
- Acid p-aminosalicylic, acid p-aminobenzoic, kẽm bột, chì nitrat, CS₂.... sử dụng nguồn nhập từ Trung quốc, giá rẻ.

Các phương pháp kiểm nghiệm :

- Định tính các chất tổng hợp bằng các phương pháp hóa học.
- Quang phổ UV: 3191 PC – SHIMAZDU.
- Quang phổ IR: FTIR 8101 –SHIMAZDU.
- Bản mỏng Silicagel GF. 254.
- Máy đo điểm chảy: GALLENKAMP.
- Phân tích nguyên tố tại trung tâm phân tích TP. HỒ CHÍ MINH.
- Hệ dung môi sắc ký lớp mỏng

-Cloroform : ethanol : acid acetic (20 : 2 : 1) (1)

-Toluen : methanol: acid acetic (5 :3 :2) (2)

-Cloroform : ethyl acetat : methanol (1 : 24 : 4) (3)

-Cloroform : acid acetic : methanol (20 : 2 : 1) (4)

-Cloroform : methanol (3 : 7) (5)

Phương pháp thử tác dụng kháng nấm:

- Để khảo sát tác dụng kháng nấm chúng tôi sử dụng phương pháp pha loãng trên bản thạch để xác định MIC các chất tổng hợp.
- Môi trường nuôi cấy vi nấm thử nghiệm: Sabouraud.
- Vi nấm thử nghiệm: chúng tôi sử dụng 5 chủng vi nấm.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

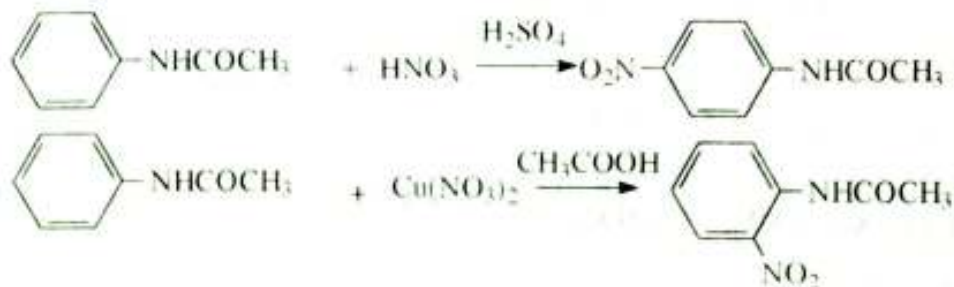
Phần thực nghiệm gồm 3 phần:

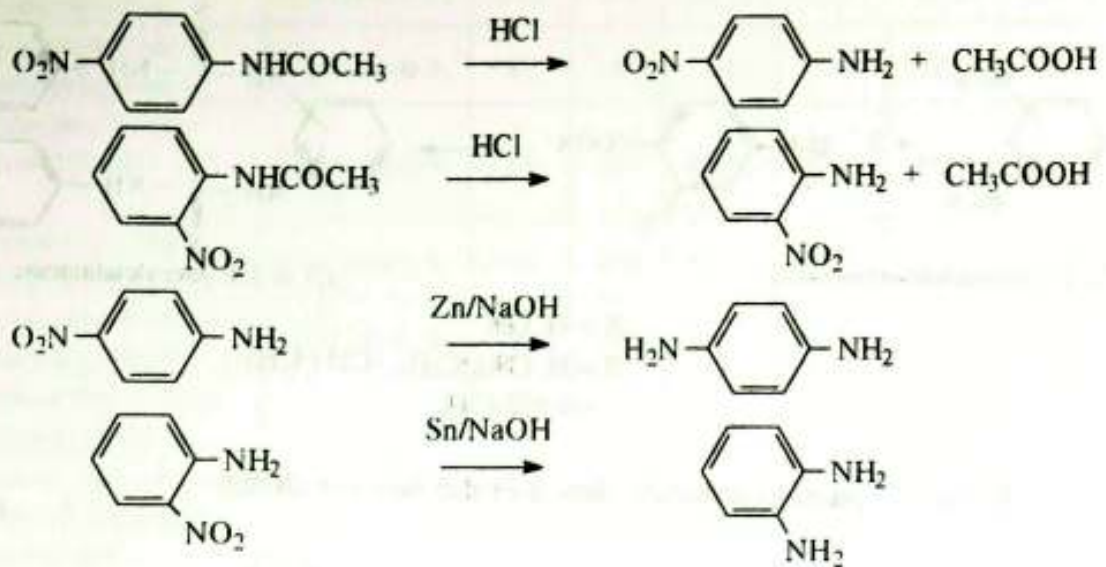
- Tổng hợp các dẫn chất 1,2-, 1,3- và 1,4- phenylendithioure.
- Xác định độ tinh khiết các sản phẩm tổng hợp, cấu trúc và những đặc tính hóa lý của chúng.
- Nghiên cứu tác dụng kháng nấm của các chất tổng hợp

Tổng hợp các dẫn chất phenylendithioure

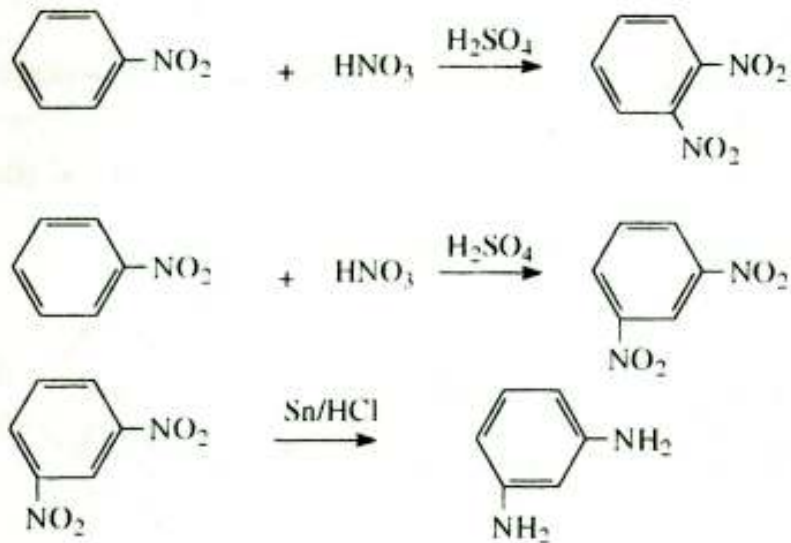
Để tổng hợp các dẫn chất phenylendithioure chúng tôi tiến hành các bước sau:

- Tổng hợp các dẫn chất phenylendiamin

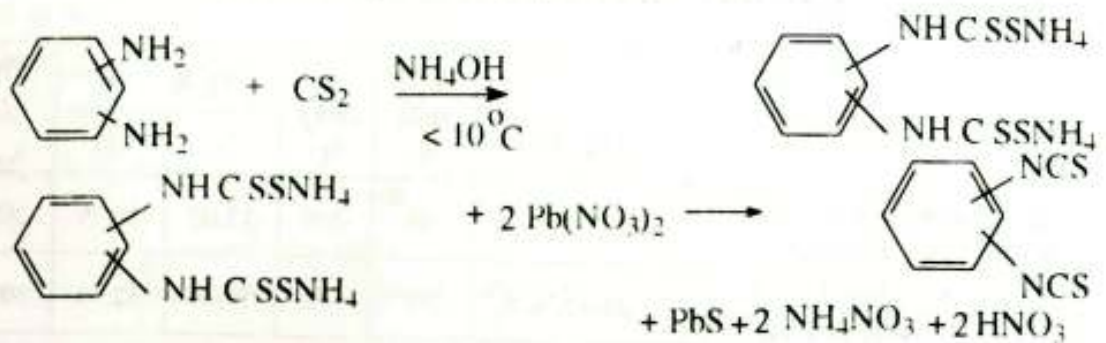




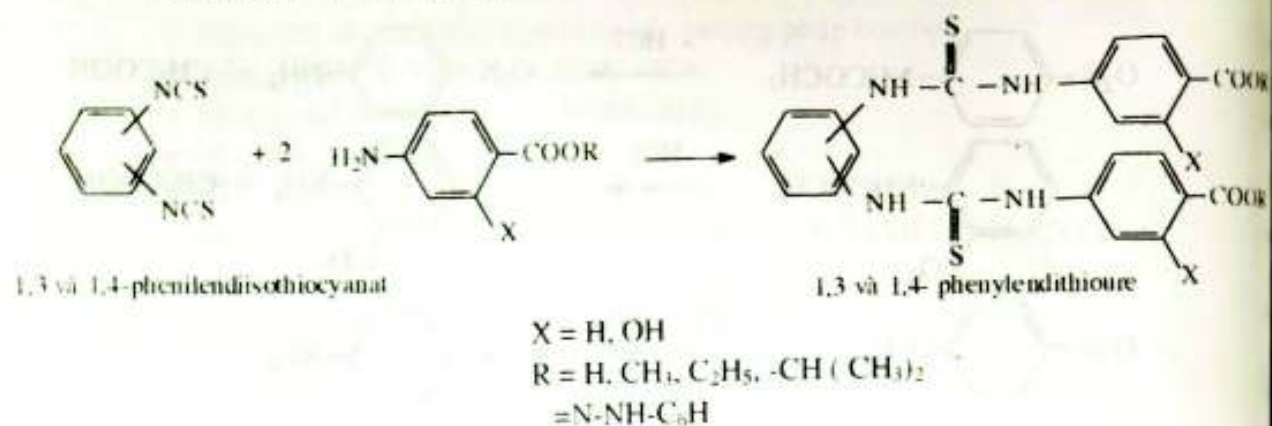
- Riêng 1,3-phenylendiamin được tổng hợp từ nitrobenzen:



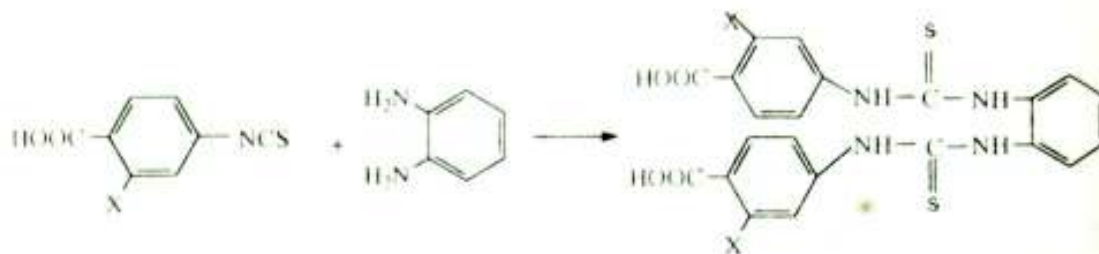
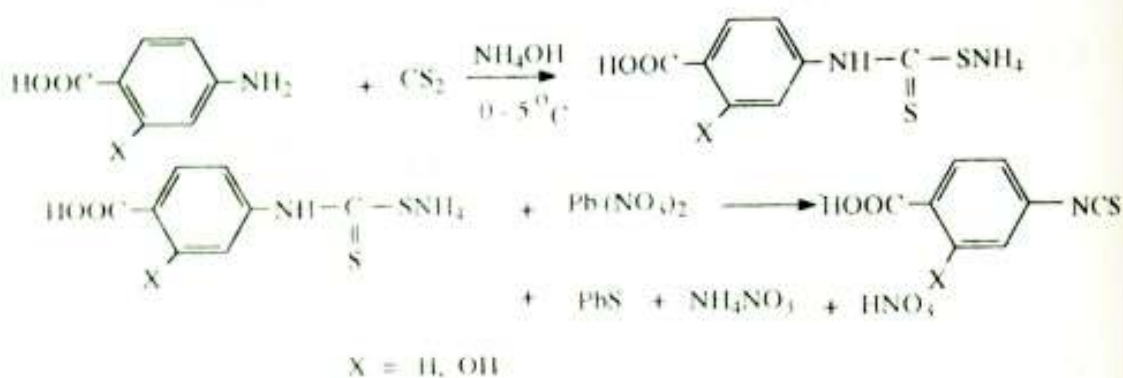
- Tổng hợp 1,3 và 1,4- phenylendiisothiocyanat



- Tổng hợp 1,3 và 1,4- phenylendithioure



- Riêng 1,2- phenylendithioure được điều chế theo con đường:



Kết quả thu được 21 dẫn chất phenylendithioure (xem bảng 1)

Bảng 1 CÁC DẪN CHẤT PHENYLENDITHIOURE

SP	Tên sản phẩm	Công thức	Hiệu suất %	t° chảy °C	Tỷ lệ %		Phổ UV λ _{max}	RI
					N	S		
1	Acid (1,4-phenylen) bis[4'-(thio-urcido) benzoic]	C ₂₂ H ₁₈ O ₄ N ₄ S ₂	95	249	12,02	13,79	295,4	0,48 (1)
2	(1,4-phenylen)bis[4'-(thio-urcido) benzoat methyl]	C ₂₄ H ₂₂ O ₄ N ₄ S ₂	93	181	11,34	12,36	302,6	0,65 (1)

(1,4-phenylen)bis[4'-(thio -ureido) benzoat ethyl]	$C_{26}H_{26}O_4N_4S_2$	91,5	206	10,73	12,26	303,2	0,5 (1)
(1,4-phenylen)bis[4'-(thio -ureido) benzoat isopropyl]	$C_{28}H_{30}O_4N_4S_2$	89	154	10,18	11,64	301,0	0,64 (1)
(1,4-phenylen)bis[4'-(thio ureido)benzoyl phenyl hydrazid]	$C_{34}H_{30}O_2N_6S_2$	85	205	16,52	9,44	301,2	0,28 (2)
Acid (1,4-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylic]	$C_{22}H_{18}O_6N_4S_2$	92	300	11,24	12,05	297,6	0,69(1)
(1,4-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylat methyl]	$C_{24}H_{22}O_6N_4S_2$	90	149	10,65	12,17	311,2	0,59(1)
(1,4-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylat ethyl]	$C_{26}H_{26}O_6N_4S_2$	89	156	10,11	11,55	313,6	0,5 (1)
(1,4-phenylen) bis[4'-(thio ureido) salicylat isopropyl]	$C_{28}H_{30}O_6N_4S_2$	85	181	9,62	11,0	316,2	0,9 (1)
(1,4-phenylen)bis[4'-(thioureido) salicyl phenyl -hydrazid]	$C_{34}H_{30}O_4N_6S_2$	83	199	15,7	9,01	310,6	0,26 (2)
Acid (1,3-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) benzoic]	$C_{22}H_{18}O_6N_4S_2$	95	175	12,02	13,79	288 208	0,43(3)
(1,3-phenylen)bis[4'-(thio -ureido) benzoat methyl]	$C_{24}H_{22}O_6N_4S_2$	94,8	153	11,34	12,36	304 219	0,83 (3)
(1,3-phenylen)bis[4'-(thioureido) benzoat ethyl]	$C_{26}H_{26}O_6N_4S_2$	98	141	10,73	12,26	302 215	0,75 (3)
(1,3-phenylen)bis[4'-(thio ureido) benzoat isopropyl]	$C_{28}H_{30}O_6N_4S_2$	83,7	158	10,18	11,64	302,0 217	0,7 (4)
Acid (1,3-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylic]	$C_{22}H_{18}O_6N_4S_2$	93,5	140	11,24	12,05	285 208	0,83(3)
(1,3-phenylen) bis[4'-(thio ureido) salicylat methyl]	$C_{24}H_{22}O_6N_4S_2$	80,2	163	11,3	12,5	315 209	0,76 (4)
(1,3-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylat ethyl]	$C_{26}H_{26}O_6N_4S_2$	92,3	125	10,11	11,55	315,6 209	0,76 (5)
(1,3-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylat isopropyl]	$C_{28}H_{30}O_6N_4S_2$	89,5	155	9,62	11,0	316,5 209,5	0,81 (4)
Acid (1,3-phenylen) bis[4'-(thioureido) acetic	$C_{12}H_{16}O_6N_4S_2$	72,7	179	12,6	14,4	340,5 279 218	0,69 (3)
Acid (1,2-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) benzoic]	$C_{22}H_{18}O_6N_4S_2$	97	160	11,57	13,6	294 206	0,49 (1)
Acid (1,2-phenylen) bis[4'-(thio -ureido) salicylic]	$C_{22}H_{18}O_6N_4S_2$	71	84	11,4	12,0	293,5 238,5 214,5	0,46 (1)

Nghiên cứu tác dụng kháng nấm của các hợp chất tổng hợp

- Để thử tác dụng kháng nấm chúng tôi dùng 5 chủng vi nấm

- *Candida albicans*
- *Microsporium gypseum*
- *Trichophyton mentagrophytes*
- *Microsporium nanum*
- *Trichophyton ajelloi*
- *Microsporium cookei*

Kết quả cho thấy đa số chất tổng hợp có tác dụng mạnh trên vi nấm.

Bảng 2 TÁC DỤNG KHÁNG NẤM (MIC- μ g/ml)

Vi nấm chất thử	<i>C.</i> <i>albicans</i>	<i>T.</i> <i>mentagrophytes</i>	<i>T.</i> <i>ajelloi</i>	<i>M.</i> <i>gypseum</i>	<i>M.</i> <i>cookei</i>	<i>M.</i> <i>nanum</i>	<i>A.</i> <i>niger</i>	<i>A.</i> <i>flava</i>
1	>512	64	64	64	32	64	0	0
2	>512	64	64	128	64	128	0	0
3	>512	64	512	64	256	512	0	0
4	>512	32	64	64	16	8	0	0
5	>512	16	128	64	16	8	0	0
6	512	32	32	64	8	64	0	0
7	>512	64	128	64	0	0	0	0
8	>512	32	0	32	0	0	0	0
9	>512	16	0	32	0	0	0	0
10	512	32	0	128	0	0	0	0
11	>512	32	0	32	0	0	>512	>512
12	>512	32	0	>512	0	0	>512	>512
13	>512	512	0	>512	0	0	>512	>512
14	>512	512	0	16	0	0	>512	>512
15	216	128	0	128	0	0	>512	>512
16	>512	64	0	16	0	0	>512	>512
17	>512	>512	0	216	0	0	>512	>512
18	>512	>512	0	216	0	0	>512	>512
19	128	16	0	8	0	0	64	64
20	>512	32	0	32	0	0	>512	>512
21	512	8	0	16	0	0	>512	>512
Ketoconazol	128	16	0	16	0	0	64	64

0 không thử

KẾT LUẬN

- Từ những nguyên liệu rẻ tiền dễ kiếm như anilin, nitrobenzen đã tổng hợp được các dẫn chất phenylendiamin
- Bằng phản ứng giữa phenylendiamin và CS_2 trong môi trường amoniac thu được phenylen-bis dithiocarbamat, chất này khi phản ứng với chì nitrat thu được phenylendiisothiocyanat.

- Từ phenylen diisothiocyanat ngưng tụ với các amin (acid p-aminosalicylic, acid p-aminobenzoic và dẫn chất) thu được 21 dẫn chất dithioure.
- Các chất tổng hợp được kiểm tra độ tinh khiết, xác định các hằng số lý hóa cũng như xác định cấu trúc.
- Các chất tổng hợp được thử nghiệm tác dụng kháng nấm. Kết quả cho thấy hầu hết các chất đều tác dụng tốt trên vi nấm thử nghiệm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Huỳnh Huy Hoàng, Thuốc và sức khỏe, N°96, tr.1.
- 2 Caujolle R, *Synthesis, antifungal and nematocidal activities of thioureires with aminoester sequence*, Eur. J. Chem. Elsevier, Paris, 1995, p. 801-807.
- 3 Trương Phương, Ngô Duy Túy Hà, *Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của các dẫn chất thioure*, Tạp chí Dược học N°12 -1999, tr.14 -16.
- 4 Trương Phương, Trần Phúc Yên, *Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm một số dẫn chất clorothioure, clorothiosemicarbazid*, Tạp chí Dược học, N°9 -2000, tr. 9-12.
- 5 Haugwitz, et al, *Phenylene-bis(substituted thioureas)* United States Patent 4,218,39 august 19,1980.
- 6 Hashimoto, et al, *Anthelmintic methods of use*, United States Patent 3,958,008 May 18, 1976.
- 7 Demuth, Jr., et al, *Antimicrobial quinolone thioureas*, United States patent . May 20, 1997.
- 8 Schmid, *Arylisothiocyanate for the regulation of plant growth*, United States patent 4,004,907. January 25, 1977.