

TỔNG HỢP, CẤU TẠO VÀ TÍNH CHẤT MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA AXIT (BENZOTHAZOL - 2 - YLTHIO) AXETIC

Nguyễn Hữu Đình, Nguyễn Thị Kim Phương (*) Hồ Xuân Diệu, Trần Thị Túu (**)

Trịnh Khắc Sáu, Nghiêm Xuân Trường (***)

(*) Trường ĐHSP Hà Nội, (**) Trường ĐHSP Tp Hồ Chí Minh

(***) Trung tâm Nhiệt đới Việt Nga

SUMMARY

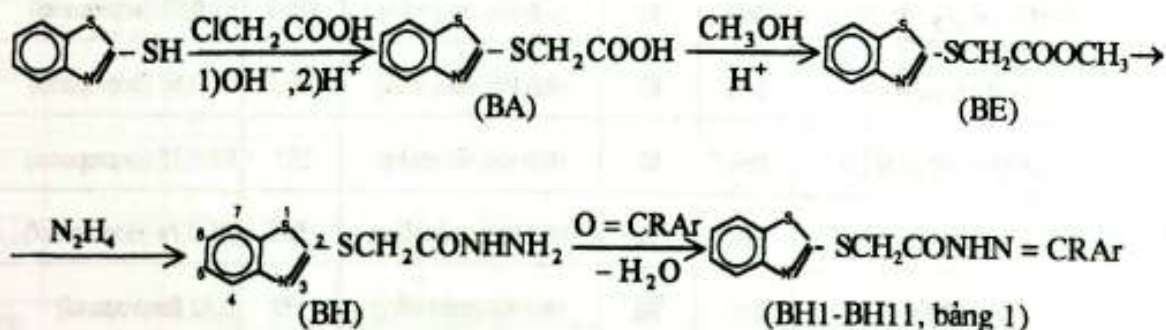
A series of compounds of formular $B-SCH_2CONHN=C(R)Ar$ ($B =$ benzothiazol - 2 - yl) were synthesized from (benzothiazol - 2 - ylthio) acetic acid. Their structure was examined by LC - UV, IR and UV-spectroscopy. Antimicrobial activity test show that, 8 compounds have inhibitory activity on *P.aeruginosa* and *F.oxysporum* at concentration $\leq 50 \mu\text{g/ml}$.

Tiếp tục nghiên cứu các hợp chất chứa vòng 1,3-benzothiazole (thường chỉ gọi là benzothiazole) trong báo cáo này chúng tôi trình bày kết quả tổng hợp và nghiên cứu cấu tạo và tính chất một số dẫn xuất của axit (benzothiazol - 2 - ylthio) axetic có chứa nhóm hidrazit (-CONH NH₂) hoặc "hidrazit-hidrazon" (-CONH-N = C<) là những nhóm có hoạt tính kháng sinh cao. Nhiều chất chứa các nhóm đó đã được ứng dụng trong y học [1].

THỰC NGHIỆM

1. Tổng hợp các chất

Các chất nghiên cứu được tổng hợp theo sơ đồ sau:

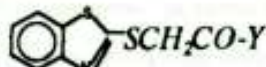



Axit (benzothiazol - 2 - ylthio) axetic (BA) và este của nó (BE) được điều chế theo tài liệu [2]. Các chất BH1 - BH11 tổng hợp theo cách tương tự như mô tả ở tài liệu [3]. Các chất đều được tinh chế bằng cách kết tinh lại đến nhiệt độ nóng chảy cố định. Trên sắc độ LC chúng cho một vết gọn. Trên sắc độ LC-UV cho một pic duy nhất. Công thức cấu tạo và một số tính chất của chúng được tóm tắt ở bảng 1.

2. Nghiên cứu cấu tạo và tính chất

Nhiệt độ nóng chảy được xác định trên máy GALLENKAMP MPD-350. Sắc ký lớp mỏng thực hiện trên bản Silufol UV-254 hiện vết bằng hơi iot. Phổ tử ngoại đo trong etanol trên máy UV-160A Shimadzu. Phổ hồng ngoại đo ở dạng viên nén với KBr trên máy IMPACT 410 NICOLET. LC-UV tiến hành với dung môi CH₃CN trên máy HP 1090 series. GC - MS thực hiện hệ thống HPGC 6890 series II. HPMS 5972A. Phổ ¹H NMR đo trong CD₃OD trên máy Bruker (200 MHz)

Hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định được thử theo phương pháp Vande Bergher-Vlietlink tại Phòng sinh học Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên.

Bảng 1: Hiệu suất và một số tính chất các chất 

TT	Y	Ký hiệu	Hiệu suất %	Dạng bên ngoài	t _{ok} °C	Sắc ký
1	-OH	BA	95	Hình kim, không màu	160-1	GC-MS, M ⁺ =225(m/z)
2	-OCH ₃	BE	40	Hình vẩy, không màu	79-80	GC-MS, M ⁺ =239(m/z)
3	-NHNH ₂	BH	90	Hình kim, không màu	173-4	Rf 0,63 (clorofom)
4	-NHN=CHC ₆ H ₅	BH1	90	Hình kim, không màu	165	Rf 0,76 (isopropanol)
5	-NHN=CHC ₆ H ₄ NO ₂ -m	BH2	92	Bột màu trắng	181-2	Rf 0,73 (isopropanol)
6	-NHN=CHC ₆ H ₄ NMe ₂ -p	BH3	89	Hình kim, vàng nhạt	196	Rf 0,74 (isopropanol)
7	-NHN=CHC ₆ H ₃ (OH)OMe-p,m	BH4	85	Hình kim, màu trắng	178-9	Rf 0,70 (isopropanol)
8	-NHN=CHC ₆ H ₄ OH-σ	BH5	85	Hình kim, màu trắng	188,5	Rf 0,60 (isopropanol)
9	-NHN=CHC ₆ H ₄ NO ₂ -p	BH6	86	Hình kim, vàng nhạt	207	Rf 0,75 (isopropanol)
10	-NHN=CHC ₆ H ₄ OMe-p	BH7	82	Hình khối, màu trắng	158-9	Rf 0,74 (isopropanol)
11	-NHN=C(Me)C ₆ H ₅	BH8	80	Hình kim, màu trắng	173	0,62 (isopropanol)
12	-NHN=C(Me)C ₆ H ₄ OMe-p	BH9	80	Hình kim, màu trắng	172	LC-UV, RT=16,776 min
13	-NHN=C(Me)C ₆ H ₄ Br-p	BH10	85	Hình kim, màu trắng	210	Rf 0,68 (isopropanol)
14	-NHN=C(Me)- 	BH11	80	Bột màu trắng	180,5	LC-UV, RT=12,658 min

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bảng phản ứng ngưng tụ hidrazit BH với các andehit hoặc xeton thơm, chúng tôi đã thu được dãy các hợp chất có chứa nhóm $-CO-NH-N=C(R)Ar$ giống như phản ứng tạo hidrazon. Vì thế để cho gọn chúng tôi gọi chúng là các "hidrazit-hidrazon". Hidrazit BH là chất chìa khóa để điều chế dãy hợp chất hidrazit-hidrazon vì thế ngoài việc xác minh cấu tạo bằng phổ IR, UV (bảng 2) chúng tôi còn đo phổ 1H NMR của nó. Tín hiệu các proton ở vòng benzothiazole như sau: 7,91ppm, dd, 1H; 7,89ppm, dd, 1H; H7, H4; 7,49ppm, ddd, 1H; 7,39ppm, ddd, 1H; H5, H6, J_{45} 8,2Hz; J_{46} 1,4Hz; J_{56} 8Hz; J_{57} 1,2Hz; J_{67} 7,2Hz; 4,13ppm, s, 2H: $-SCH_2-CO-$; 6,39ppm, t: NH. Các tín hiệu cộng hưởng phù hợp với cấu tạo của BH.

Bảng 2: Hấp thụ hồng ngoại và tử ngoại của các hợp chất nghiên cứu

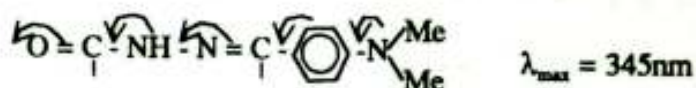
Hợp chất	Hồng ngoại $\bar{\nu}$, cm^{-1}						Tử ngoại λ (nm)/ μg			
	ν_{OH}	ν_{NH}	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	ν_{C-N}, ν_{C-C}	ν_{C-H}	Vân I	Vân II		Vân III
BA	3100-2500		3040, 2850	1717	1560, 1500, 1427	754	222 4,72	281 4,24	290 4,21	301 4,02
BE			3070, 2980	1749	1600, 1580, 1427	755	222 4,74	275 4,20	289 4,13	299 3,94
BH1		3288, 3118	3060, 2992	1649	1532, 1465, 1427	762	222 4,70	277 4,39	290 4,07	301 3,46
BH11		3180	3060, 2965	1676	1621, 1465, 1427	755	220 4,40	282 4,39	290 4,38	302 4,28
BH2		3175	3080, 2952	1682	1615, 1535, 1427	756	222 4,90	275 4,80	302 4,73	327 4,62
BH3		3172	3073, 2945	1676	1608, 1534, 1427	764	225 4,47	290 4,17	302 4,24	345 4,46
BH4	3500-3000	3207	3080, 2961	1674	1600, 1514, 1450	756	225 4,58	284 4,40	292 4,42	316 4,39
BH5	3349	3181	3029, 2919	1670	1623, 1600, 1460	750	225 4,52	280 4,43	292 4,39	320 4,06
BH6		3169	3012, 2935	1697	1600, 1550, 1460	760	225 4,51	282 4,23	292 4,24	325 4,22
BH7		3179	3102, 2980	1675	1606, 1500, 1468	758	224 4,60	280 4,56	291 4,57	314 4,56
BH8		3181	3075, 2923	1676	1630, 1600, 1460	751	222 4,53	278 4,48	290 4,43	300 4,42
BH9		3180	3026, 2910	1686, 1659	1620, 1555, 1510	756	223 4,56	289 4,51	300 4,46	310 4,24
BH10		3172	3073, 2922	1672	1620, 1460, 1427	750	222 4,54	281 4,48	290 4,46	305 4,45
BH11		3208	3061, 2921	1681, 1653	1600, 1544, 1427	750	223 4,49	284 4,39	292 4,52	310 4,33

Các vân hấp thụ chính trên phổ IR của các chất nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với các nhóm chức và các nhóm nguyên tử có mặt trong phân tử (bảng 2). Vân ν_{OH} ở tần số cao hơn và có dạng tù còn vân ν_{NH} ở tần số thấp hơn và là vân mạnh nhưng nhọn. Các vân $\nu_{C=C}$ thơm, $\nu_{C=N}$ thơm, $\nu_{C=N}$ hidrazon nằm ở cùng một khoảng tần số hẹp nên khó phân biệt được riêng rẽ. Vân mạnh ở $750-760\text{ cm}^{-1}$ có mặt ở tất cả các hợp chất đó là dao động biến dạng ngoài mặt phẳng của 4H liên nhau của nhân benzothiazole [4, 5].

Ở hai chất BH9 và BH11 vân ν_{CO} bị tách thành hai hợp phần (bảng 2). Chúng tôi đã kiểm tra độ tinh khiết của chúng bằng phương pháp LC-UV. Trên sắc đồ mỗi chất chỉ có một pic duy nhất với thời gian lưu (RT) như đã ghi ở bảng 1. Việc kiểm tra độ tinh của pic cho thấy hai pic đó là đơn nhất, không phải là pic hợp thành. Phổ UV do máy LC-UV đo được hoàn toàn phù hợp với phổ UV đo trên máy UV-160A. Thực nghiệm trên chúng tỏ BH9 và BH11 là chất tinh khiết. Khi đo phổ của BH9 và BH11 trong clorofom chúng tôi thấy dao động hóa trị nhóm C = O của cả hai chất này chỉ thể hiện bởi một vân ở 1687 và 1691 cm^{-1} tương ứng. Như vậy việc vân ν_{CO} ở BH9 và BH11 tách thành hai hợp phần không phải là do mẫu có lẫn tạp chất, mà là do ở trạng thái rắn (ép viên với KBr) các phân tử hai chất này sắp xếp theo cách thức mà trong đó nhóm C = O được định hướng theo hai kiểu khác nhau.

Trên phổ UV của các chất nghiên cứu có 3 vân hấp thụ (bảng 2). Vân thứ nhất ở 222-225nm (vân I) hầu như không thay đổi từ chất này sang chất khác. Vân thứ hai (vân II) gồm hai đỉnh phổ gần nhau. Vị trí có thay đổi nhưng không tách khỏi nhau. Vị trí vân thứ ba (vân III) thay đổi nhiều khi cấu tạo phần hidrazon của phân tử thay đổi.

Giá trị lgε của cả ba vân phổ đều từ 3,5 - 4,9 chứng tỏ chúng có nguồn gốc do chuyển mức $\pi \rightarrow \pi^*$ thuộc nhân thơm. Riêng ở các hợp chất loại hidrazit-hidrazon (BH1 - BH11) thì vị trí vân III được quyết định chủ yếu bởi cấu tạo của cromophore dài nhất của phân tử. Cromophore này bao gồm hệ liên hợp từ nhóm C = O đến hết nhân benzen. Vì thế vị trí vân III thay đổi mạnh theo hiệu ứng electron của các nhóm thế như ví dụ dưới đây:



Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểu định được trình bày ở bảng 3.

Theo quy định, các chất có MIC $\leq 50\text{ }\mu\text{g/ml}$ được coi là có hoạt tính. Bảng 3 cho thấy hợp chất loại hidrazit-hidrazon mà chúng tôi tổng hợp được hầu như đều có hoạt tính kháng vi khuẩn *P.aeruginosa* và diệt nấm mốc *F.oxysporum*.

Bảng 3: Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), µg/ml đối với các chất BH1 - BH11.

Hợp chất	Vi khuẩn Gr ⁻		Vi khuẩn Gr ⁺		Nấm mốc		Nấm men
	E.coli	P.aeruginosa	B.subtilis	S.aufeus	Asp.niger	F.oxysporum	C.albicans
BH1	-	50	-		50	-	-
BH2	-	50	-	1		50	-
BH3	-	50	-	-	-	50	-
BH4	-	12,5	-	50	-	50	-
BH5	-	-	50	-	-	50	-
BH6	-	50	50	-	-	50	-
BH7	-	-	-	-	-	-	-
BH8	-	50	-	-	-	12,5	-
BH9	-	-	-	-	-	-	-
BH10	-	-	-	-	-	-	-
BH11	-	25	-	-	-	50	-

KẾT LUẬN:

Bằng cách ngưng tụ (benzothiazol - 2 - ylthio) axetyl hidrazin với một số andehit hoặc xeton thơm đã tổng hợp được 11 hợp chất loại hidrazit-hidrazon công thức chung BS-CH₂-CO-NH-N = C(R)Ar (BS: benzothiazol - 2 - ylthio). Cấu tạo của các chất được xác định bằng phương pháp phổ UV và IR. Đã thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định đối với 4 loại vi khuẩn và 3 loại nấm. Kết quả cho thấy 8 trong số 11 chất thử nghiệm có hoạt tính chủ yếu đối với vi khuẩn P.aeruginosa và F.oxysporum.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Hospital Formulary Service, Drug Information, 1990.
2. V.F.Kucherov. Zhur. Obskchei Khim. 19. 752-8 (1949).
3. Nguyễn Văn Tông, Nguyễn Hữu Đĩnh, Nguyễn Tiến Công, Tạp chí Hóa học T.34, số 2, Tr. 25-29, 1996.
4. Manfred Hesse. Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. Thieme, New York, 1997.
5. Nguyễn Hữu Đĩnh, Trần Thị Đà. Ứng dụng một số phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử. Nxb Giáo dục. 1999.