

# Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn các dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic

Phạm Ngọc Tuấn Anh<sup>1\*</sup>, Trần Khuyên Thảo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

## Summary

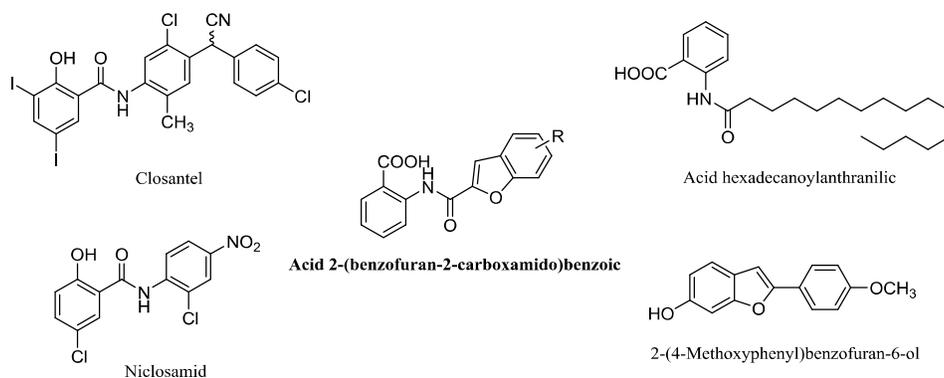
In search for new antibacterial agents, a series of 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic acid derivatives were synthesized and evaluated their antibacterial activities. A facile and effective method was developed for the synthesis of benzofuran derivatives via N-acylation, O-alkylation and intramolecular cyclization. The chemical structures were characterized by MS and <sup>1</sup>H-NMR spectra. Most of 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic acids showed antibacterial activities against Gram-(+) (MSSA ATCC 29213, MRSA ATCC 43300, *S. faecalis* ATCC 29212) and Gram(-) *E. coli* ATCC 25922 strains with the inhibition zone diameters in the range of 6–22 mm and MICs=32-1024 μg/mL.

**Keywords:** 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic acid, benzofuran, antibacterial activity, intramolecular cyclization.

## Đặt vấn đề

Các nghiên cứu cho thấy các dẫn chất amid của acid salicylic, acid anthranilic có tiềm năng kháng khuẩn tốt trên các chủng đề kháng kháng sinh như methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) và vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) [1 - 4]. Gần đây nghiên cứu đã chứng minh một số thuốc trị ký sinh trùng có khung cấu trúc là dẫn chất salicylanilid như niclosamid, oxyclozanid có nhiều tiềm năng để phát triển thành thuốc

kháng sinh đặc biệt trên chủng MRSA [5]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu cho thấy tiềm năng kháng khuẩn của dị vòng benzofuran, với một số dẫn chất như 3-(4-hydroxybenzoyl)-5-methyl-2-(4-methoxyphenyl)benzofuran có tác dụng mạnh trên các chủng vi khuẩn Gram-(+) và Gram(-) bao gồm cả chủng MRSA [6]. Trên cơ sở đó, dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic được thiết kế, tổng hợp và sàng lọc hoạt tính kháng khuẩn (hình 1).



Hình 1. Cấu trúc dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic

Chịu trách nhiệm: Phạm Ngọc Tuấn Anh

Email: pnt.anh81@hutech.edu.vn

Ngày nhận: 01/3/2021

Ngày phản biện: 13/4/2021

Ngày duyệt bài: 20/5/2021

## Nguyên liệu và phương pháp

### Nguyên liệu

Các nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu được mua từ các hãng hóa chất như Acros Organics (Geel, Bỉ), TCI Chemicals (Tokyo, Nhật) và Merck (Darmstadt, Đức).

### Thiết bị

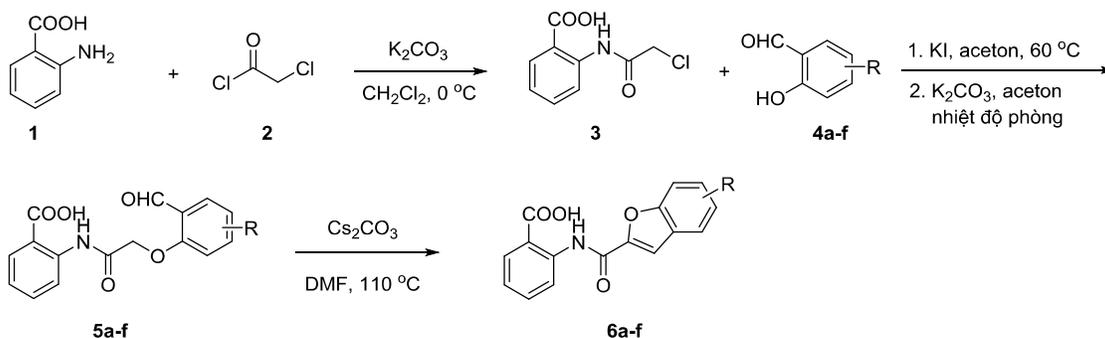
Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy đo điểm chảy Gallenkamp (Sanyo, Anh). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$  được đo trên máy Bruker Avance 500 MHz (Bruker, Mỹ). Phổ khối

(*MS*) đo trên máy Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Nhật). Phổ hồng ngoại (*IR*) được đo trên máy Shimadzu Irtaffinity-1S.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Tổng hợp hoá học

Các dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (**6a-f**) được tổng hợp từ acid anthranilic (**1**), cloroacetyl clorid (**2**) và dẫn chất salicylaldehyd (**4a-f**) dựa trên các phản ứng trong sơ đồ 1 [7].



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (**6a-f**)

### Thử tác dụng kháng khuẩn

Các sản phẩm được sàng lọc hoạt tính kháng khuẩn trên 3 chủng vi khuẩn Gram (+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Streptococcus faecalis* ATCC 29212) và 1 chủng vi khuẩn Gram (-) *Escherichia coli* ATCC 25922. Đường kính vòng kháng khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định bằng phương pháp khuếch tán trong thạch [8] và pha loãng trong thạch [9]. DMSO được sử dụng làm dung môi và kháng sinh cefuroxim được sử dụng làm chất chuẩn đối chứng. Chất thử được hòa tan trong DMSO để đạt nồng độ cuối cùng là 2048  $\mu\text{g/ml}$ .

### Thực nghiệm và kết quả

**Tổng hợp hóa học và đặc điểm sản phẩm thu được**

#### Tổng hợp acid 2-(2'-cloroacetamido)benzoic (**3**)

Cho 100 ml dicloromethan vào bình cầu có chứa acid anthranilic (**1**) (1,37 g, 10 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,07 g, 15 mmol). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ khoảng 5 °C rồi nhỏ giọt từ từ vào cloroacetyl clorid (**2**) (1,34 g, 12 mmol). Tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 5 phút, sau đó đưa bình cầu về nhiệt độ phòng cho

phản ứng xảy ra. Theo dõi phản ứng bằng *SKLM* với hệ dung môi DCM : MeOH : AcOH = 20 : 1 : 0,2 cho đến khi hết nguyên liệu **1** (sau 6 giờ). Khi phản ứng kết thúc, acid hóa bằng dung dịch HCl 10% thu được kết tủa trắng, ngâm lạnh hỗn hợp cho kết tinh hoàn toàn. Lọc áp suất giảm, rửa tủa bằng nước cất lạnh (10 ml x 3 lần), sấy tủa bằng tủ sấy chân không thu được sản phẩm dạng kết tinh màu trắng với hiệu suất 92%.

Nhiệt độ nóng chảy: 191–194 °C. *IR* ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250–2500 (O–H); 3115, 2883 (N–H, C–H); 1687 (C=O); 1638 (C=O); 1585, 1533 (N–H, C=C); 1406 (C–N); 1230 (C–O). *MS (ESI) m/z* 212,0104 [M - H]<sup>-</sup>, tính toán 212,0114 ( $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClINO}_3$ ); 236,0099 [M + Na]<sup>+</sup>, tính toán 236,0090 ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClINNaO}_3$ ).

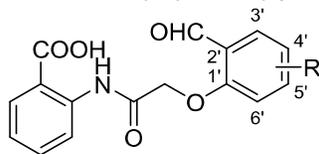
#### Tổng hợp dẫn chất acid 2-(2-(2'-formylphenoxy)acetamido)benzoic (**5a-f**)

Cho chất **3** (1,07 g, 5 mmol), KI (1,25 g, 7,5 mmol) và 30 ml acetone vào bình cầu 100 ml. Vừa khuấy vừa đun hồi lưu hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong 1 giờ. Đưa bình phản ứng về nhiệt độ phòng rồi cho thêm dẫn chất salicylaldehyd (**4a-f**) (6 mmol) và  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,04 g, 7,5 mmol) vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng, theo dõi phản ứng bằng *SKLM* với

hệ dung môi dung môi DCM : MeOH : AcOH = 20 : 1 : 0,2. Khi phản ứng kết thúc, acid hóa bằng dung dịch HCl 10% được kết tủa trắng, ngâm lạnh hỗn hợp cho kết tinh hoàn toàn.

Lọc áp suất giảm, rửa tủa bằng nước cất lạnh (10 ml x 3 lần), sấy tủa bằng tủ sấy chân không. Kết quả tổng hợp được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1.** Kết quả tổng hợp dẫn chất acid 2-(2-(2'-formylphenoxy)acetamido)benzoic (**5a–f**)



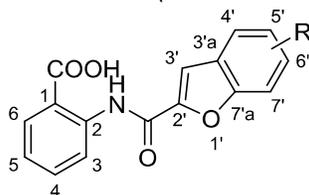
Sản phẩm	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)	Phổ MS (ESI) (m/z)
<b>5a</b> R = H	6	43	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3250–2500 (O–H); 2945 (C–H); 1705, 1668 (C=O); 1602, 1581, 1526, 1487 (N–H, C=C); 1406 (C–N); 1296, 1209 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 298,0653 [M–H] <sup>-</sup> , tính toán 298,0715 (C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>5</sub> )
<b>5b</b> R = 4'-OCH <sub>3</sub>	7	47	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3500–2750 (O–H); 3415, 2943 (N–H, C–H); 1668 (C=O); 1589, 1531, 1496 (N–H, C=C); 1408 (C–N); 1273, 1215 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 330,0996 [M+H] <sup>+</sup> , tính toán 330,0978 (C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>6</sub> )
<b>5c</b> R = 5'-OCH <sub>3</sub>	16	31	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3500–2500 (O–H); 3266, 2900 (N–H, C–H); 1682, 1605 (C=O); 1586, 1530, 1452 (N–H, C=C); 1425 (C–N); 1260, 1236 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 328,0806 [M–H] <sup>-</sup> , tính toán 328,0821 (C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>6</sub> )
<b>5d</b> R = 4'-Br	9	43	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3250–2450 (O–H); 1707, 1670 (C=O); 1582, 1528, 1481 (N–H, C=C); 1400 (C–N); 1298, 1225 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 399,9758 [M+Na] <sup>+</sup> , tính toán 399,9797 (C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrNNaO <sub>5</sub> ); 377,9761 [M–H] <sup>-</sup> , tính toán 377,9800 (C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> BrNO <sub>5</sub> )
<b>5e</b> R = 4'-Cl	6	64	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3300–2400 (O–H); 1700, 1672 (C=O); 1584, 1485, 1440 (N–H, C=C); 1402 (C–N); 1298, 1227 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 356,0295 [M+Na] <sup>+</sup> , tính toán: 356,0302 (C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClNNaO <sub>5</sub> ); 332,0254 [M–H] <sup>-</sup> , tính toán 332,0326 (C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClNO <sub>5</sub> )
<b>5f</b> R = 4'-CH <sub>3</sub>	17	42	<i>IR</i> (v, cm <sup>-1</sup> ): 3500–2500 (O–H); 1667 (C=O); 1586, 1526 (N–H, C=C); 1497 (C–H); 1408 (C–N); 1261, 1219 (C–O). <b>MS (ESI)</b> m/z 312,0839 [M–H] <sup>-</sup> , tính toán 312,0872 (C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> )

**Tổng hợp dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (6a–f)**

Cho dẫn chất **5a–f** (4 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,9 g, 12 mmol) và 10 ml DMF vào bình cầu 100 ml. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110 °C, theo dõi phản ứng bằng **SKLM** với hệ dung môi DCM : MeOH : AcOH = 20 : 1 : 0,2. Khi phản ứng kết thúc, acid hóa bằng dung dịch HCl 10% thu được kết tủa trắng, ngâm lạnh hỗn hợp cho kết tinh hoàn toàn. Lọc áp suất giảm, rửa tủa

bằng nước cất lạnh (10 ml x 3 lần). Tủa được hòa tan trong dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%, loại tạp bằng cách chiết với DCM (10 ml/lần x 2 lần), lấy dịch nước ở lớp trên, acid hóa bằng dung dịch HCl 10% thu được tủa, ngâm lạnh hỗn hợp cho kết tinh hoàn toàn. Lọc áp suất giảm lấy tủa, rửa bằng 10 ml nước cất lạnh x 3 lần, sấy sản phẩm trong tủ sấy chân không. Kết quả tổng hợp được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2. Kết quả tổng hợp dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (6a-f)**



Sản phẩm	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
<b>6a</b> R = H	8	85	249–250 °C
<b>6b</b> R = 5'-OCH <sub>3</sub>	10	73	238–240 °C
<b>6c</b> R = 6'-OCH <sub>3</sub>	17	78	229–232 °C
<b>6d</b> R = 5'-Br	4	44	189–192 °C
<b>6e</b> R = 5'-Cl	4	43	177–179 °C
<b>6f</b> R = 5'-CH <sub>3</sub>	11	71	209–211 °C

Kết quả phân tích phổ **MS** và **NMR** như sau:

Sản phẩm **6a**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3250–2500 (O–H); 1692, 1680 (C=O); 1607, 1524, 1450 (N–H, C=C); 1412 (C–N); 1254 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$  304,0558 [M+Na]<sup>+</sup>, tính toán 304,0586 (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>4</sub>); 319,9799 [M+K]<sup>+</sup>, tính toán 320,0325 (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>KNO<sub>4</sub>); 280,0532 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 280,0610 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 8,82 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-3); 8,19 (dd, 1H,  $J$  = 1,0; 8,0 Hz, H-6); 7,78 (d, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, H-4'); 7,67–7,63 (m, 3H, H-4, H-3', H-7'); 7,52 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, H-5'); 7,37 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, H-6'); 7,24 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, H-5).

Sản phẩm **6b**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3300–2500 (O–H); 3246, 2994 (N–H, C–H); 1668 (C=O); 1610, 1533, 1479 (N–H, C=C); 1412 (C–N); 1253, 1219 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$  310,0667 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 310,0715 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>); 334,0683 [M+Na]<sup>+</sup>, tính toán 334,0691 (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>5</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 13,9 (brs, 1H, O–H); 12,47 (s, 1H, N–H); 8,71 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-3); 8,07 (dd, 1H,  $J$  = 1,5; 8,0 Hz, H-6); 7,68 (td, 1H,  $J$  = 1,5; 8,0 Hz, H-4); 7,65 (s, 1H, H-3'); 7,59 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz, H-7'); 7,31 (d, 1H,  $J$  = 2,5 Hz, H-4'); 7,24 (td, 1H,  $J$  = 1,0; 7,5 Hz, H-5); 7,12 (dd, 1H,  $J$  = 2,0; 9,0 Hz, H-6'); 3,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Sản phẩm **6c**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3500–2500 (O–H); 3289, 3109, 2965 (N–H, C–H); 1689 (C=O); 1600, 1589, 1529, 1495, 1452 (N–H, C=C); 1258 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$ : 310,0677 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 310,0715 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>); 334,0728 [M+Na]<sup>+</sup>, tính toán 334,0691 (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>5</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12,43 (s, 1H, N–H); 8,70 (d, 1H,  $J$  = 8,5 Hz, H-3); 8,07 (dd, 1H,  $J$  = 1,0;

8,0 Hz, H-6); 7,70 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-4'); 7,65 (t, 1H,  $J$  = 7,5 Hz, H-4); 7,61 (s, 1H, H-3'); 7,24–7,22 (m, 2H, H-5, H-7'); 7,01 (dd, 1H,  $J$  = 8,5 Hz; H-5'); 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Sản phẩm **6d**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3300–2400 (O–H); 3246, 3100 (N–H, C–H); 1693, 1647 (C=O); 1587, 1518, 1452 (N–H, C=C); 1400 (C–N); 1260, 1215 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$  **MS** ( $m/z$ ): 359,9711 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 359,9694 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrNO<sub>4</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12,58 (s, 1H, N–H); 8,68 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-3); 8,08 (d, 1H,  $J$  = 1,0 Hz, H-4'); 7,94 (dd, 1H,  $J$  = 1,5; 8,0 Hz, H-6); 7,69–7,61 (m, 2H, H-4, H-3'); 7,51 (dd, 1H,  $J$  = 1,5; 8,5 Hz, H-6'); 7,41 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-7'); 7,25 (td, 1H,  $J$  = 1,0; 8,0 Hz, H-5);

Sản phẩm **6e**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3300–2600 (O–H); 3105 (N–H, C–H); 1694, 1650 (C=O); 1611, 1600, 1454 (N–H, C=C); 1410 (C–N); 1254, 1215 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$  338,0167 [M+Na]<sup>+</sup>, tính toán 338,0196 (C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>CINNaO<sub>4</sub>); 314,0161 và 316,0117 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 314,0220 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub><sup>35</sup>CINO<sub>4</sub>) và 316,0191 (C<sub>16</sub>H<sub>9</sub><sup>37</sup>CINO<sub>4</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12,52 (s, 1H, N–H); 8,69 (d, 1H,  $J$  = 8,0 Hz, H-3); 8,08 (dd, 1H,  $J$  = 1,5; 8,0 Hz, H-6); 7,74 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz, H-7'); 7,70–7,67 (m, 2H, H-4, H-3'); 7,56 (d, 1H,  $J$  = 1,5 Hz, H-4'); 7,47 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz, H-6'); 7,25 (td, 1H,  $J$  = 1,0; 8,0 Hz, H-5).

Sản phẩm **6f**: **IR** ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3300–2500 (O–H); 3109 (N–H, C–H); 1667 (C=O); 1609, 1550, 1500 1452 (N–H, C=C); 1410 (C–N); 1256 (C–O). **MS (ESI)**  $m/z$  294,0730 [M-H]<sup>-</sup>, tính toán 294,0766 (C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>4</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 12,61 (s, 1H, N–H); 8,70 (d,

1H,  $J = 8,5$  Hz, H-3); 8,07 (dd, 1H,  $J = 1,5$ ; 8,0 Hz, H-6); 7,65–7,60 (m, 3H, H-4, H-3', H-4'); 7,56 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-7'); 7,34 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, H-6'); 7,23 (td, 1H,  $J = 1,0$ ; 8,0 Hz, H-5); 2,50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Thử tác dụng kháng khuẩn**  
 Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (**6a–f**) được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Hoạt tính kháng khuẩn của các sản phẩm **6a–f**

Sản phẩm <sup>a</sup>	Đường kính vòng kháng khuẩn (mm) <sup>b</sup> /MIC (μg/mL)			
	<i>E. coli</i>	<i>S. faecalis</i>	MSSA	MRSA
<b>6a</b>	8/32	14/512	22/1024	16/256
<b>6b</b>	8/>1024	–	6/>1024	6/>1024
<b>6c</b>	13/>1024	10/>1024	14/1024	10/>1024
<b>6d</b>	8/>1024	16/>1024	20/1024	20/>1024
<b>6e</b>	10/>1024	14/256	20/512	22/256
<b>6f</b>	8/>1024	14/256	20/512	22/256
Cefuroxim	30/8	–	28/8	22/16
Chứng âm DMSO	–	–	–	–

<sup>a</sup>: các chất được thử ở nồng độ 2048 μg/mL; cefuroxim (7,5 μg/giếng)

<sup>b</sup>: đường kính vòng kháng khuẩn bao gồm cả đường kính lỗ là 3 mm

(–): không có hoạt tính

### Bàn luận

Acid 2-(2'-cloroacetamido)benzoic (**3**) được tổng hợp từ acid anthranilic dựa trên phản ứng amid hoá. Theo dõi phản ứng bằng **SKLM** cho thấy thường vết sản phẩm amid hóa nằm ngay dưới vết acid anthranilic cho nên để thuận tiện trong tinh chế cần cho phản ứng hết nguyên liệu acid anthranilic. Thời gian để phản ứng xảy ra hoàn toàn tương đối chậm (6 giờ), hiệu suất phản ứng cao (> 90%).

Dẫn chất acid 2-(2-(2'-formylphenoxy)acetamido)benzoic (**5a–f**) được tổng hợp dựa trên phản ứng ether hoá Williamson sản phẩm **3** với các dẫn chất salicylaldehyd (**4a–f**). Với xúc tác K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và dung môi acetonitril ở 60 °C [7], phản ứng xảy ra rất chậm, sinh nhiều tạp, hiệu suất thấp và khó tinh chế. Khi thay đổi qua dung môi aceton, phản ứng cần đun nóng để xảy ra nhanh hơn nhưng vẫn tạo hỗn hợp phức tạp khó tinh chế. Do đó, quy trình tổng hợp được cải tiến thông qua hoạt hóa dẫn chất **3** bằng cách thay thế –Cl bằng –I, từ đó sẽ thực hiện ether hóa ở nhiệt độ phòng trong thời gian 6–17 giờ thu được sản phẩm **5a–f** với hiệu suất từ 31–64%. Sản phẩm **5a–f** thu được ở dạng sản phẩm thô, dạng bột kết tinh màu trắng đến vàng rất nhạt và được dùng tiếp cho tổng hợp sản phẩm cuối **6a–f**. Sản phẩm **5a–f** sơ bộ được xác định cấu trúc bằng phổ **IR** và **MS** cho kết quả phù hợp với cấu trúc dự kiến.

Dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (**6a–f**) được tạo thành bằng phản ứng

đóng vòng nội phân tử benzofuran. Một số khảo sát trên các điều kiện phản ứng gồm dung môi (DMF, acetonitril), base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), nhiệt độ phản ứng (80 °C, 110 °C) cho thấy hệ DMF/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ở 110 °C tốt nhất cho phản ứng đóng vòng benzofuran. Kết quả cho thấy thời gian và hiệu suất phản ứng có sự khác biệt nhiều giữa các dẫn chất. Trong đó thời gian phản ứng xảy ra hoàn toàn qua kiểm tra **SKLM** thì dẫn chất mang nhóm thế đẩy điện tử (**5b**, **5c**, **5f**) phản ứng xảy ra chậm so với dẫn chất không mang nhóm thế (**5a**) và nhanh nhất là 2 dẫn chất mang nhóm hút điện tử (**5d**, **5e**). Tuy nhiên hiệu suất sau tinh chế thì ngược lại, dẫn chất **5d**, **5e** cho hỗn hợp phản ứng nhiều tạp nhất với hiệu suất sản phẩm **6d**, **6e** sau tinh chế lần lượt 44% và 43%. Các sản phẩm còn lại (**6a–c**, **6f**) thu được với hiệu suất 71–85%. Kết quả phân tích cấu trúc bằng phổ **IR**, **MS** và <sup>1</sup>H-NMR phù hợp với cấu trúc sản phẩm dự kiến. Trên phổ **IR** các sản phẩm **6a–f** cho vân phổ dạng tù tại vùng 3500–2500 cm<sup>-1</sup> đặc trưng của liên kết O–H trong nhóm chức COOH, các vân phổ tại vùng 3300–3000 cm<sup>-1</sup> đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết N–H, C–H nhân thơm, 1700–1600 cm<sup>-1</sup> của liên kết C=O, 1600–1400 cm<sup>-1</sup> của liên kết C=C nhân thơm, C–N và 1200–1250 cm<sup>-1</sup> của liên kết C–O. Phổ **MS (ESI)** cho các pic có giá trị  $m/z$  tương ứng với ion âm [M–H]<sup>-</sup> hoặc ion dương [M+Na]<sup>+</sup> phù hợp với giá trị theo tính toán, với các dẫn chất mang nhóm thế halogen như 5'-Cl (**6e**) cho các pic ion của

đồng vị  $^{35}\text{Cl}$  và  $^{37}\text{Cl}$ . Phổ  $^1\text{H-NMR}$  ghi nhận tín hiệu của N-H amid ở vùng  $\delta$  12,4–12,6 ppm trong dung môi DMSO- $d_6$ . Tín hiệu đỉnh đơn trong vùng  $\delta$  7,6–7,7 ppm tương ứng với proton H-3' chứng tỏ phản ứng đã đóng vòng benzofuran thành công.

Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn cho thấy các dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic (**6a–f**) có khả năng kháng khuẩn với đường kính vòng kháng khuẩn từ 6–22 mm trên các chủng vi khuẩn thử nghiệm. Trong đó, đáng chú ý các dẫn chất này đều có hoạt tính trên chủng đề kháng kháng sinh MRSA. Ngoại trừ dẫn chất **6a** cho hoạt tính kháng khuẩn tiềm năng nhất trên chủng *E. coli* (MIC = 32  $\mu\text{g/mL}$ ), các dẫn chất còn lại đều thể hiện hoạt tính yếu trên các chủng vi khuẩn thử nghiệm với MIC = 256 - 1024  $\mu\text{g/mL}$ . Kết quả này có ý nghĩa định hướng cho các nghiên cứu về sau.

### Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp thành công 6 dẫn chất acid 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn trên một số chủng vi khuẩn Gram-(+) (MSSA ATCC 29213, MRSA ATCC 43300, *S. faecalis* ATCC 29212) và vi khuẩn Gram-( $-$ ) *E. coli* ATCC 25922. Các dẫn chất thể hiện hoạt tính kháng khuẩn trên các chủng vi khuẩn thử nghiệm, bao gồm cả chủng đề kháng kháng sinh MRSA với đường kính vòng kháng khuẩn 6–22 mm và MIC = 32–1024  $\mu\text{g/mL}$ . Dù hoạt tính kháng khuẩn còn yếu, nhưng kết quả nghiên cứu bước đầu đã cho thấy tiềm năng kháng khuẩn của khung cấu trúc 2-(benzofuran-2'-carboxamido)benzoic. Những nghiên cứu tiếp theo sẽ tiếp tục tối ưu hóa khung cấu trúc này với hy vọng phát hiện được những dẫn chất mới có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn.

### Tài liệu tham khảo

1. Macielag. M. J., Demers. J. P., Fraga - Spano. S. A., Hlasta. D. J., Johnson. S. G., Kanojia. R. M., Russell. R. K., Sui. Z., Weidner - Wells. M. A., Werblood. H., Folen. B. D., Goldschmidt. R. M., Loeloff. M. J., Webb. G. C., Barrett. J. F. (1998), "Substituted salicylanilides as inhibitors of two-component regulatory systems in bacteria", *J. Med. Chem.*, 41, pp. 2939–2945.

2. Krátký. M., Bosze. S., Baranyai. Z., Szabó. I., Stolaríková. J., Paraskevopoulos. G., Vinšová. J. (2015), "Synthesis and *in vitro* biological evaluation of 2-(phenylcarbamoyl) phenyl-4-substituted benzoates", *Bioorg. Med. Chem.*, 23, pp. 868–875.

3. Jarmila Vinšová. J., Kozic. J., Krátký. M., Stolaríková. J., Mandíková. J., Trejtnar. F. Buchta. V. (2014), "Salicylanilide diethyl phosphates: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity", *Bioorg. Med. Chem.*, 22, pp. 728–737.

4. Shou. Q., Banbury. K. L., Maccarone. T. A., Renshaw. D. E., Mon. H., Griesser. S., Griesser. J. H., Blanksby. S. J., Smith. E. J., Wohlmuth. H. (2014), "Antibacterial anthranilic acid derivatives from *Geijera parviflora*", *Fitoterapia*, 93, pp. 62–66.

5. Rajamuthiah. R., Fuchs. B. B., Conery. A. L., Kim. W., Jayamani. E., Kwon. B., Ausubel. F. M., Mylonakis. E. (2015), "Repurposing salicylanilide anthelmintic drugs to combat drug resistant staphylococcus aureus", *PLoS ONE*, 10 (4), e0124595.

6. Jiang. X., Liu. W., Zhang. W., Jiang. F., Gao. Z., Zhuang. H., Fu. L. (2011), "Synthesis and antimicrobial evaluation of new benzofuran derivatives", *Eur. J. Med. Chem.*, 46, pp. 3526–3530.

7. Xia. S., Wang. X. H., Liu. J. Q., Liu. C., Chen. J. B., Zuo. H., Xie. Y. S., Dong. W. L., Shin. D. S. (2014), "A facial protocol for the synthesis of benzofuran derivatives by the reaction of o-hydroxy aryl ketone, amine and chloroacetyl chloride", *Bull. Korean Chem. Soc.*, 35, pp. 1743–1748.

8. Pathan. B. N., Parvez. A., Bader. A., Shaheen. U., Hadda. B. T. (2015), "Synthesis, characterization, crystal structure determination and biological screening of novel N-1 and C5 alkyl substituted scaffolds of pyrimidine", *Eur. J. Med. Chem.*, 103, pp. 594–599.

9. Clinical and Laboratory Standard Institute (2012), "Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved standard–9<sup>th</sup> ed", *Clinical and Laboratory Standard Institute: Wayne, PA, USA*, pp. 13–16.