

Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng *Staphylococcus aureus* của các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol

Phạm Ngọc Tuấn Anh^{1*}, Nguyễn Đức Tri Thức²

¹Khoa Dược, Trường Đại học Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Summary

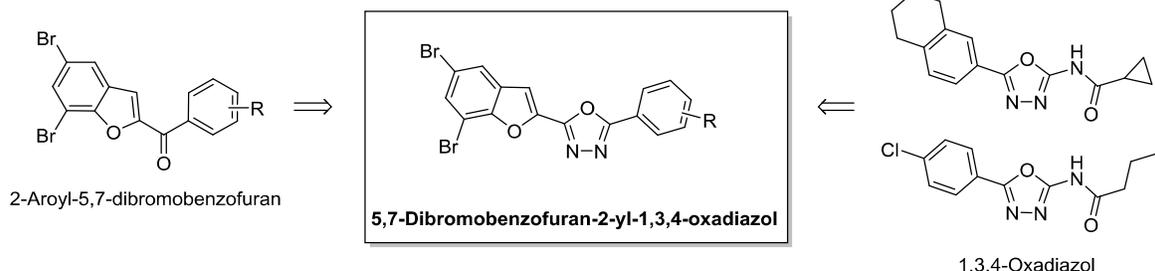
In this study, 7 derivatives of 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazole (**8a–g**) were successfully synthesized by oxidative cyclization of benzofuran-2-carbohydrazones via a 5-step process. The structures of synthesized products that characterized by IR, MS, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra, are consistent with the target compounds. The 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazones (**7a–g**) were structurally analyzed by ¹H-NMR spectral technique showed the presence of two conformers anti-E (major) and syn-E (minor) in DMSO-d₆ solvent. The bioactivity results showed the derivatives **8b**, **8f**, and **8g** exhibit their week antibacterial effects against 3 *S. aureus* strains.

Keywords: 5,7 - dibromobenzofuran - 2 - yl - 1,3,4 - oxadiazol; 5,7 - dibromobenzofuran - 2 - carbohydrazone, benzofuran, oxadiazol, *Staphylococcus aureus*, MRSA.

Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng *Staphylococcus aureus*, đặc biệt là các chủng kháng methicillin (MRSA) gây ra ngày càng phổ biến. Do khả năng đa đề kháng với nhiều loại kháng sinh nên các chủng MRSA đang gây nhiều khó khăn trong quá trình điều trị y tế với tỉ lệ tử vong ở người bệnh nhiễm cao [1]. Do đó, nghiên cứu tìm kiếm các dẫn chất mới có hoạt tính kháng MRSA, hướng đến phát triển kháng sinh mới để điều trị bệnh nhiễm MRSA là cấp thiết. Trong những nghiên cứu

trước, dẫn chất 2-arylbenzofuran sở hữu hoạt tính kháng MRSA với MIC = 32–1024 µg/mL [2], cũng như tác dụng hiệp đồng kháng MRSA khi phối hợp với gentamicin, ciprofloxacin (FICI = 0,375 - 1,0) [3]. Ngoài ra, các dẫn chất có dị vòng 1,3,4-oxadiazol cũng thể hiện nhiều hoạt tính sinh học, trong đó có hoạt tính kháng khuẩn với khả năng ngăn sự tạo màng sinh học [4]. Trên cơ sở đó, các dẫn chất có cấu trúc phối hợp giữa khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran và 1,3,4-oxadiazol được tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng *S. aureus* (hình 1).



Hình 1. Khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a–g**)

Chịu trách nhiệm: Phạm Ngọc Tuấn Anh

Email: pnt.anh81@hutech.edu.vn

Ngày nhận: 13/4/2021

Ngày phản biện: 18/5/2021

Ngày duyệt bài: 22/7/2021

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 Bản) và Merck (Darmstadt, Đức).

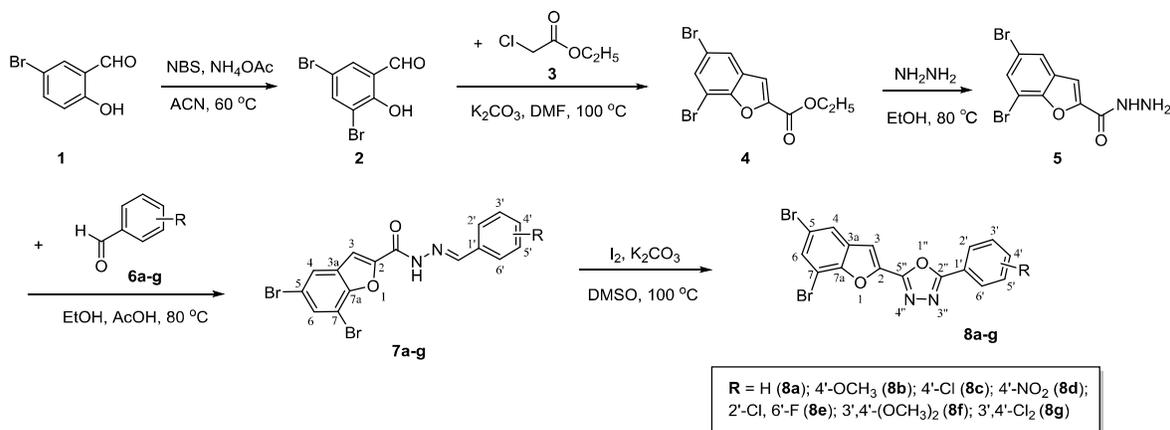
Thiết bị

Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy đo điểm chảy Gallenkamp (Sanyo, Anh). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$) được đo trên máy Bruker Avance 500 MHz (Bruker, Mỹ). Phổ khối đo trên máy Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Nhật Bản). Phổ IR đo trên máy quang phổ hồng ngoại IRAffinity-1S (Shimadzu, Nhật Bản).

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp hoá học

Dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a-g**) được tổng hợp dựa trên phản ứng oxy hóa đóng vòng dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**7a-g**) bằng tác nhân I_2 trong dung môi DMSO với sự có mặt K_2CO_3 theo sơ đồ 1^[5, 6].



Thử tác dụng kháng khuẩn

Các sản phẩm được sàng lọc hoạt tính kháng khuẩn trên 3 chủng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* gồm: ATCC 29213 (MSSA), ATCC 43300 (MRSA) và ATCC 33591 (MRSA). Đường kính vòng kháng khuẩn và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định bằng phương pháp khuếch tán trong thạch^[7] và pha loãng trong thạch^[8]. DMSO được sử dụng làm dung môi và kháng sinh ciprofloxacin được sử dụng làm chất chuẩn đối chứng. Chất thử được hòa tan trong DMSO để đạt nồng độ cuối cùng là 1024 $\mu\text{g/mL}$, đĩa kháng sinh ciprofloxacin 5 μg /khoanh giấy.

Thực nghiệm, kết quả và bàn luận

Tổng hợp hóa học và đặc điểm sản phẩm thu được

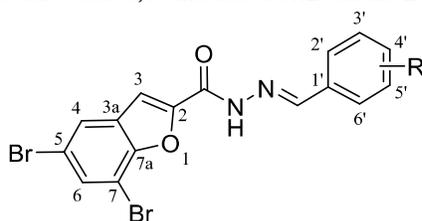
3,5-dibromosalicylaldehyd (**2**), ethyl 5,7-dibromobenzofuran-2-carboxylat (**4**) và 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**5**) được tổng hợp lại theo quy trình đã công bố trong nghiên cứu trước^[5]. Các sản phẩm này được so với các sản phẩm của nghiên cứu trước trên *SKLM* và nhiệt độ nóng chảy cho kết quả

hoàn toàn phù hợp.

Tổng hợp dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**7a-g**)

Lấy 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**5**) (0,15 g, 0,45 mmol) và dẫn chất benzaldehyd (**6a-g**) (0,45 mmol) cho vào bình cầu 2 cổ 100 ml. Tiếp tục thêm 5 ml ethanol và 2 giọt acid acetic băng vào hỗn hợp phản ứng. Lấp sinh hàn, khuấy phản ứng ở nhiệt độ 80°C. Theo dõi phản ứng bằng sắc kí lớp mỏng với hệ dung môi DCM : MeOH = 100:1. Khi phản ứng kết thúc, thêm nước (20 mL) vào bình phản ứng để kết thúc phản ứng. Làm lạnh trong nước đá để sản phẩm kết tinh trong 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để lấy tủa. Rửa bằng ethanol (5 mL x 2 lần) và hỗn hợp dung môi DCM : *n*-hexan (1:3) (5 mL x 2 lần). Tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại bằng hỗn hợp dung môi DCM : *n*-hexan (3:1). Sấy sản phẩm trong tủ sấy chân không thu được sản phẩm dạng bột màu trắng đến vàng nhạt. Kết quả tổng hợp sản phẩm **7a-g** được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (7a–g)



Sản phẩm	R	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
7a	H	2	77	178–180
7b	4'-OCH ₃	3	83	215–219
7c	4'-Cl	2	84	242–246
7d	4'-NO ₂	0,5	90	262–265
7e	2'-Cl, 6'-F	1,5	83	180–182
7f	3',4'-(OCH ₃) ₂	24	83	263–266
7g	3',4'-Cl ₂	2	89	228–232

Sản phẩm **7a**, **7e** được so sánh với sản phẩm của nghiên cứu trước trên **SKLM** và nhiệt độ nóng chảy cho kết quả hoàn toàn phù hợp [5]. Các sản phẩm **7b**, **7c**, **7d**, **7f**, **7g** được xác định cấu trúc bằng phổ **IR**, **MS**, **¹H-NMR** và **¹³C-NMR**.

Sản phẩm **7b**: **IR** (v, cm⁻¹): 3327 (N–H); 3063, 2955 (C–H, Ar); 2835 (C–H, methyl); 1655 (C=O); 1605 (C=N); 1570, 1510 (C=C), 1165 (C–O). **MS** (ESI) *m/z*: 450,9262 [M+H]⁺, tính toán 450,9293 (C₁₇H₁₃⁷⁹Br₂N₂O₃); 452,9226 [M+H]⁺, tính toán 452,9272 (C₁₇H₁₃⁷⁹Br⁸¹BrN₂O₃); 454,9139 [M+H]⁺, tính toán 454,9252 (C₁₇H₁₃⁸¹Br₂N₂O₃). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,03 (s) và 11,97 (brs) (1H, NH); 8,45 (s) và 8,16 (brs) (1H, CH=N); 8,09 (brd, *J* = 1 Hz, 1H, H-4); 7,92 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-6); 8,03 (brs) và 7,79 (s) và (1H, H-3); 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3', H-5'); 3,81 (s, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 161,1; 153,7; 150,7; 149,6; 149,1; 131,4; 129,9; 128,9 (2C); 126,5; 124,9; 116,2; 114,3 (2C); 110,3; 104,8; 55,3.

Sản phẩm **7c**: **IR** (v, cm⁻¹): 3161 (N–H); 3075, 2958 (C–H); 1668 (C=O); 1530 (C=C); 1092 (C–O). **MS** (ESI) *m/z*: 456,8483 [M+H]⁺, tính toán 456,8777 (C₁₆H₁₀Br₂ClN₂O₂); 478,8519 [M+Na]⁺, tính toán 478,8597 (C₁₆H₉Br₂ClN₂NaO₂); 454,8564 [M-H]⁻, tính toán 454,8621 (C₁₆H₈Br₂ClN₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,22 (s) và 12,16 (brs) (1H, NH); 8,49 (s) và 8,14 (brs) (1H, CH=N); 8,11 (s, 1H, H-4); 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6); 8,00 (brs) và 7,82 (s) (1H, H-3); 7,77 (d, *J* = 8Hz, 2H,

H-2', H-6'); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3', H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 153,9; 150,7; 149,3; 147,8; 134,8; 132,8; 131,6; 129,8; 128,91 (2C); 128,87 (2C); 125,0; 116,3; 110,7; 104,8.

Sản phẩm **7d**: **IR** (v, cm⁻¹): 3082 (C–N); 3000 (C–H); 1668 (C=O); 1600 (C=N); 1518 (C=C); và 1339 (N–O); 1109 (C–O). **MS** (ESI) *m/z*: 465,8999 [M+H]⁺, tính toán 465,9038 (C₁₆H₁₀⁷⁹Br₂N₃O₄); 467,8803 [M+H]⁺, tính toán 467,9018 (C₁₆H₁₀⁷⁹Br⁸¹BrN₃O₄); 469,9087 [M+H]⁺, tính toán 469,8997 (C₁₆H₁₀⁸¹Br₂N₃O₄). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,44 (s, 1H, NH); 8,60 (s, 1H, CH=N); 8,30 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,13 (s, 1H, H-4); 8,02 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-2', H-6'); 7,95 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,86 (s, 1H, H-3). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 150,5; 147,9; 139,9; 131,4; 129,6; 127,8 (2C); 124,7; 123,5 (2C); 115,8; 104,4.

Sản phẩm **7f**: **IR** (v, cm⁻¹): 3294 (N–H); 3065 (C–H, Ar); 1694 (C=O); 1678 (C=N); 1602, 1558 (C=C), 1508 (N–H); 1260, 1209, 1136 (C–O). **MS** (ESI) *m/z*: 482,9341 [M+H]⁺, tính toán 482,9378 (C₁₈H₁₅Br₂N₂O₄); 480,9173 [M-H]⁻, tính toán 480,9222 (C₁₈H₁₃Br₂N₂O₄). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,03 (s, 1H, NH), 8,43 (s) và 8,12 (brs) (1H, CH=N); 8,09 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-4); 7,91 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-6); 7,79 (s) và 8,01 (brs) (1H, H-3); 7,35 (s, 1H, H-2'); 7,23 (brd, *J* = 8 Hz, 1H, H-6'); 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5'); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 153,7; 151,1; 150,7; 149,6; 149,5; 149,1; 131,5;

129,9; 126,6; 124,9; 122,3; 116,3; 111,5; 110,4; 108,4; 104,8; 55,6; 55,5.

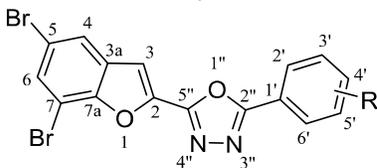
Sản phẩm **7g**: **IR** (ν , cm^{-1}): 3179 (N–H); 3042 (C–H, Ar); 1665 (C=O); 1591 (C=N); 1568 (C=C); 1166 (C–O). **MS** (ESI) m/z : 490,8335; 492,8089; 488,8437 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán 490,8387; 492,8358; 488,8408 ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Br}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$). **¹H-NMR** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12,07 (brs, 1H, NH); 8,45 (brs) (1H, CH=N); 8,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-4); 7,95 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-2'); 7,89 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-6); 7,82 (s, 1H, H-3); 7,75 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2 Hz, 1H, H-6'); 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 150,4; 134,5; 132,2; 131,5; 131,2; 130,6; 129,5; 128,3; 126,6; 124,6; 115,8; 104,4.

Tổng hợp dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (8a–g) ^[6]

Hòa tan dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**7a–g**) (2,11 mmol)

vào dung môi DMSO (20 mL) trong bình cầu 2 cổ 100 mL. Tiếp tục cho vào bình cầu I_2 (0,64 g, 2,53 mmol) và K_2CO_3 (0,87 g, 6,32 mmol). Lắp sinh hàn, khuấy và đun bình phản ứng ở nhiệt độ 100 °C. Theo dõi phản ứng bằng **SKLM** với hệ dung môi DCM : *n*-hexan (1:1). Kết thúc phản ứng, cho từ từ dung dịch natri thiosulfat 10% (20 mL) vào bình phản ứng, khuấy đều cho đến khi mất hết màu nâu. Cho thêm vào bình phản ứng nước cất (20 mL), ngâm bình phản ứng trong nước đá trong 30 phút. Trong bình phản ứng lúc này xuất hiện tủa, lọc thu tủa bằng máy lọc áp suất giảm. Sấy khô tủa thu được bằng tủ sấy chân không, tinh chế sản phẩm bằng sắc kí cột với hệ dung môi DCM : *n*-hexan (1:2) thu được sản phẩm tinh khiết là chất rắn màu trắng đến vàng nhạt, cân tính hiệu suất. Kết quả tổng hợp được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả tổng hợp dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a–g**)



Sản phẩm	R	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
8a	H	4	52	177–178
8b	4'-OCH ₃	5	26	208–211
8c	4'-Cl	4,5	48	200–205
8d	4'-NO ₂	3	63	259–262
8e	2'-Cl, 6'-F	4	48	242–244
8f	3',4'-(OCH ₃) ₂	24	16	195–197
8g	3',4'-Cl ₂	3,5	42	250–253

Các sản phẩm **8a–g** được xác định cấu trúc bằng phổ **IR**, **MS**, **¹H-NMR** và **¹³C-NMR**.

Sản phẩm **8a**: **IR** (ν , cm^{-1}): 3084 (C–H), 1548, 1489, 1448 (C=C); 1169 (C–O). **MS** (ESI) m/z : 418,9018 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán 418,9025 ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,19–8,17 (m, 2H, H-2', H-6'); 7,80 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-4); 7,74 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-6); 7,61–7,54 (m, 4H, H-3, H-3', H-4', H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 164,1; 156,2; 151,1; 141,8; 132,0; 131,3; 129,7; 129,0 (2C); 126,6; 124,3 (2C); 122,5; 116,3; 110,3; 104,3.

Sản phẩm **8b**: **IR** (ν , cm^{-1}): 3092 (C–H, Ar);

2965 (C–H, CH₃); 1600 (C=N); 1481 (C=C); 1168 (C–O). **MS** (ESI) m/z : 448,9142 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán 448,9136 ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$); 450,9117 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán 450,9116 ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_3$); 452,9109 $[\text{M}+\text{H}]^+$, tính toán 452,9095 ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$). **¹H-NMR** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8,06–8,04 (m, 3H, H-4, H-2', H-6'); 7,91–7,89 (m, 2H, H-3, H-6); 7,18 (d, $J = 9$ Hz, 2H, H-3', H-5'); 3,90 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 164,0; 162,2; 155,6; 151,0; 141,9; 131,1; 129,7; 128,4 (2C); 124,2; 116,3; 114,74; 114,68 (2C); 109,9; 104,2; 55,2.

Sản phẩm **8c**: **IR** (ν , cm^{-1}): 3103 (C–H); 1601

(C=N); 1572, 1522, 1481 (C=C); 1167 (C-O). **MS** (ESI) *m/z*: 475,3741 [M+Na]⁺, tính toán 475,8494 (C₁₆H₇Br₂ClN₂NaO₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,10–8,08 (m, 2H, H-2', H-6'); 8,05 (d, *J* = 2 Hz, 1H, H-4); 7,94 (s, 1H, H-3); 7,93 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,71–7,69 (m, 2H, H-3', H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 163,4; 156,1; 151,2; 141,9; 137,2; 131,6; 129,9; 129,6 (2C); 128,6 (2C); 124,7; 121,5; 116,7; 110,8; 104,7.

Sản phẩm **8d**: **IR** (ν , cm⁻¹): 3080, 2987 (C-H); 1602 (C=N), 1518, 1339 (NO₂); 1165 (C-O). **MS** (ESI) *m/z*: 463,8715 [M+H]⁺, tính toán 463,8882 (C₁₆H₈⁷⁹Br₂N₃O₄); 465,8656 [M-H]⁻, tính toán 465,8690 (C₁₆H₆⁸¹Br₂N₃O₄). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-3', H-5'); 8,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-2', H-6'); 8,11 (d, *J* = 1 Hz, 1H, H-4); 8,04 (s, 1H, H-3); 7,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-6). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162,7; 156,9; 151,2; 149,3; 141,5; 131,5; 129,6 (2C); 128,0 (2C); 124,4; 124,1 (2C); 116,4; 111,0; 104,3.

Sản phẩm **8e**: **IR** (ν , cm⁻¹): 3100 (C-H); 1614 (C=N); 1571, 1523 (C=C); 1170 (C-O). **MS** (ESI) *m/z*: 472,8519 [M+H]⁺, tính toán 472,8526 (C₁₆H₇Br₂ClFN₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,07 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-4); 7,97 (s, 1H, H-3); 7,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H-6); 7,80 (td, *J* = 8 Hz, 6 Hz, 1H, H-4'); 7,65 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz, 1H, H-3'); 7,55 (ddd, *J* = 9,5 Hz, 8,5 Hz, 1 Hz, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 160,5 (d, *J*_{C-F} = 255 Hz); 157,33; 157,25; 151,2; 141,1; 134,9 (d, *J*_{C-F} = 8,75 Hz); 133,9 (d,

*J*_{C-F} = 2,5 Hz); 131,6; 129,6; 126,4 (d, *J*_{C-F} = 2,5 Hz); 124,5; 116,5; 115,2 (d, *J*_{CF} = 22,5 Hz); 111,29 (d, *J*_{C-F} = 22,5 Hz); 111,25; 104,4.

Sản phẩm **8f**: **IR** (ν , cm⁻¹): 3067 (C-H, Ar); 2922, 2851 (C-H, CH₃); 1605 (C=N); 1489, 1429 (C=C); 1271, 1256, 1163, 1140 (C-O). **MS** (ESI) *m/z*: 478,9243 [M+H]⁺, tính toán 478,9242 (C₁₈H₁₃⁷⁹Br₂N₂O₄); 480,8848 [M+H]⁺, tính toán 480,9222 (C₁₈H₁₃⁷⁹Br⁸¹BrN₂O₄). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,09 (s, 1H, H-4); 7,99 (s, 2H, H-6, H-2'); 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6'); 7,61 (s, 1H, H-3); 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-5'); 3,90 (s, 3H, OCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164,1; 155,7; 152,4; 151,0; 149,2; 141,9; 131,2; 129,7; 124,2; 120,5; 116,3; 114,8; 112,3; 110,1; 110,0; 104,3; 55,7; 55,6.

Sản phẩm **8g**: **IR** (ν , cm⁻¹): 3102 (C-H); 1599 (C=N); 1570, 1522, 1456 (C=C); 1169 (C-O). **MS** (ESI) *m/z*: 488,8365 [M+H]⁺, tính toán 488,8231 (C₁₆H₇Br₂Cl₂N₂O₂). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,32 (s, 1H, H-2'); 8,11–8,04 (m, 3H, H-4, H-6, H-6'); 8,05 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, H-5'); 7,99 (s, 1H, H-3); 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5'). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 162,3; 156,5; 151,1; 141,5; 134,9; 132,1; 131,5; 131,4; 129,6; 128,2; 126,8; 124,4; 122,9; 116,4; 110,8; 104,3.

Thử tác dụng kháng khuẩn

Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a–g**) được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Hoạt tính kháng khuẩn của dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a–g**)

Sản phẩm	Đường kính vòng kháng khuẩn (mm) ^a /MIC (μ g/mL)		
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>S. aureus</i> ATCC 33591
8a	–	–	–
8b	9/256	12/256	8/512
8c	–	–	–
8d	–	–	–
8e	–	–	–
8f	–	7/>512	–
8g	–	9/>512	7/>512
Ciprofloxacin	14/0,5	12/0,5	19/0,5

^ađường kính vòng kháng khuẩn bao gồm cả đường kính lỗ là 4 mm
(–): không có hoạt tính

Bàn luận

Phản ứng tổng hợp dẫn chất 3,5-dibromosalicylaldehyd (**2**) từ nguyên liệu 5-bromosalicylaldehyd (**1**) diễn ra trong 1-2 giờ, cho hiệu suất 90%. Sản phẩm **2** thu được có dạng bột rắn, màu vàng nâu, phù hợp với chất chuẩn về cảm quan, **SKLM** và nhiệt độ nóng chảy (75–78 °C so với 75–80 °C) [5]. Phản ứng tổng hợp ethyl 5,7-dibromobenzofuran-2-carboxylat (**4**) được thực hiện trong 2 giai đoạn. Giai đoạn 1 là sự ngưng tụ tạo liên kết ether của các nguyên liệu 3,5-dibromosalicylaldehyd (**2**) và ethyl cloroacetat (**3**). Giai đoạn này diễn ra nhanh trong khoảng 0,5-1 giờ, vết nguyên liệu **2** trên **SKLM** nhanh chóng biến mất và xuất hiện vết sản phẩm trung gian. Giai đoạn 2, diễn ra phản ứng đóng vòng benzofuran tạo sản phẩm **4**, phản ứng này diễn ra chậm trong khoảng 4 giờ, cho sản phẩm thô dạng rắn có màu vàng sậm. Sau khi tinh chế qua sắc ký cột, cho sản phẩm tinh khiết dạng tinh thể màu trắng, hiệu suất 37%. Sản phẩm thu được phù hợp với chất đối chiếu về cảm quan, **SKLM** và nhiệt độ nóng chảy (100–102 °C so với 100–103 °C) [5]. Phản ứng tổng hợp sản phẩm 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazid (**5**) từ nguyên liệu **4** và hydrazin hydrat diễn ra trong 1,5 giờ, hiệu suất 85%. Sản phẩm thu được phù hợp với chất đối chiếu về cảm quan, **SKLM** và nhiệt độ nóng chảy (255–256 °C so với 255–258 °C) [5].

Các sản phẩm 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon (**7a–g**) được tổng hợp từ dẫn chất **5** ngưng tụ với các dẫn chất benzaldehyd (**6a–g**). Các phản ứng diễn ra trong thời gian tương đối ngắn (0,5–2 giờ) ngoại trừ phản ứng tổng hợp dẫn chất **7b** và **7f** diễn ra trong thời gian tương đối dài (3 giờ và 24 giờ). Trong đó, các dẫn chất benzaldehyd mang các nhóm thế hút điện tử (NO₂, F, Cl) cho phản ứng nhanh hơn so với các nhóm thế đẩy điện tử (OCH₃). Điều này có thể giải thích là do bản chất của phản ứng ngưng tụ hydrazon là quá trình cộng ái nhân kèm tách loại, sự có mặt của các nhóm thế hút điện tử làm cho carbon của CHO dương hơn so với các nhóm thế đẩy điện tử nên thuận lợi cho phản ứng xảy ra. Hiệu suất các phản ứng trong khoảng 80–90%. Các sản phẩm được tinh chế dễ dàng bằng phương pháp kết tinh lại. Trên phổ **IR** các dẫn chất hydrazid-hydrazon đều cho các vân phổ tại vùng 3300–3100 cm⁻¹

đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết N–H hydrazid, các vân phổ trong vùng 3100–3000 đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết C–H nhân thơm, các vân phổ trong vùng 1700–1600 cm⁻¹, 1600–1585 cm⁻¹ và 1500–1400 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O, C=N và C=C nhân thơm. Kết quả phân tích phổ **MS** các sản phẩm **7a–g** cho kết quả các pic ion giả phân tử [M+H]⁺ có *m/z* phù hợp với tính toán. Tên phổ **MS** cũng ghi nhận các tín hiệu tương ứng đồng vị ⁷⁹Br và ⁸¹Br, ³⁵Cl và ³⁷Cl. Kết quả phổ ¹H-NMR cho thấy pic đỉnh đơn ở δ 4,63 ppm của NH₂ biến mất, pic đỉnh đơn ứng với N–H bị dịch chuyển về phía trường yếu hơn ở δ ~12 ppm. Đồng thời peak đơn CH=N xuất hiện ở δ ~8,5 ppm phù hợp với dự đoán về cấu trúc. Kết quả phổ ¹H-NMR ghi nhận tín hiệu của 2 dạng cấu dạng *anti-E* (chính) và *syn-E* (phụ) tương tự trong nghiên cứu trước [5]. Kết quả phân tích phổ ¹³C-NMR cho các tín hiệu phù hợp với cấu trúc dự đoán, riêng 2 chất **7d** và **7g** tín hiệu không đủ các mũi C trong công thức. Điều này có thể do lượng mẫu sử dụng đo phổ ít, cũng như thời gian quét phổ chưa đủ; ngoài ra các tín hiệu bị thiếu thường tập trung vào các C bậc bốn cho tín hiệu yếu sẽ chìm lẫn trong đường nền.

Phản ứng tổng hợp các dẫn chất **8a–g** được tổng hợp dựa trên phản ứng oxy hóa đóng vòng dẫn chất hydrazid-hydrazon (**7a–g**) bằng tác nhân I₂ trong dung môi DMSO ở 100 °C với sự có mặt của K₂CO₃. Các phản ứng được thực hiện trong khoảng 3,5–5 giờ, riêng phản ứng tổng hợp **8f** diễn ra trong 24 giờ. Hiệu suất sau khi tinh chế bằng sắc ký cột trong khoảng 16–63%. Các sản phẩm được sơ bộ tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Trên phổ **IR** các dẫn chất oxadiazol đều cho các vân phổ trong vùng 3100–3000 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết C–H nhân thơm, các vân phổ trong vùng 1600–1585 cm⁻¹ và 1500–1400 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết C=N và C=C. Không còn các vân phổ đặc trưng cho dao động hóa trị trong liên kết N–H hydrazid tại vùng 3300–3100 cm⁻¹ và của liên kết C=O hydrazid trong vùng 1700–1600 cm⁻¹ chứng tỏ có sự đóng vòng 1,3,4-oxadiazol từ dẫn chất hydrazid-hydrazon. Kết quả phân tích phổ **MS** của các chất **8a–g** cho các pic ion giả phân tử có *m/z* phù hợp với tính toán. Với sự có mặt

của 2 nguyên tử Br trong cấu tạo, kết quả phổ **MS** thường ghi nhận được 3 pic có giá trị m/z tương ứng với đồng vị $^{79}\text{Br}_2$, $^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$, $^{81}\text{Br}_2$ với tỷ lệ cường độ pic phù hợp với tỷ lệ giữa các đồng vị này. Kết quả phân tích phổ **$^1\text{H-NMR}$** cho thấy các tín hiệu proton của CONH ở vùng δ 11,83–12,4 ppm và CH=N ở δ 8,30–8,90 ppm đã biến mất, chứng tỏ có sự phản ứng đóng vòng trên nhóm chức hydrazid-hydrazon. Kết quả phổ **$^{13}\text{C-NMR}$** phù hợp với cấu trúc dự đoán, ghi nhận 2 tín hiệu của C-2" và C-5" của vòng 1,3,4-oxadiazol thay cho 2 tín hiệu C của CONH và CH=N, cho thấy sự đóng vòng oxadiazol từ cấu trúc hydrazid-hydrazon. Riêng dẫn chất **8e** có xuất hiện tương tác C–F tạo tín hiệu đỉnh đôi với hằng số ghép $^1J_{\text{C-F}} = 255 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 21,25 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{C-F}} = 8,75 \text{ Hz}$ và $^4J_{\text{C-F}} = 2,5 \text{ Hz}$.

Các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol (**8a–g**) được đánh giá hoạt tính trên 3 chủng vi khuẩn *S. aureus*. Kết quả cho thấy 3 dẫn chất **8b**, **8f**, **8g** thể hiện hoạt tính kháng *S. aureus* với đường kính vòng kháng khuẩn từ 7–12 mm. Trong đó, chất **8b** cho tác dụng trên cả 3 chủng *S. aureus* thử nghiệm với kết quả khả quan nhất trên chủng *S. aureus* ATCC 29213 và 43300 (MIC = 256 $\mu\text{g/mL}$). Nhìn chung, hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất này còn yếu, so với nghiên cứu trước kết quả hoạt tính đã giảm hoặc mất hoàn toàn khi biến đổi khung cấu trúc 2-benzoyl-5,7-dibromobenzofuran sang khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol [2].

Kết luận

7 dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol đã được tổng hợp thành công bằng quy trình tổng hợp 5 giai đoạn. Các sản phẩm được tinh chế và xác định cấu trúc bằng phổ **IR**, **MS**, **$^1\text{H-NMR}$** và **$^{13}\text{C-NMR}$** . Kết quả nghiên cứu hoạt tính kháng *S. aureus* cho thấy chỉ có 3 dẫn chất có tác dụng kháng khuẩn yếu. Kết quả này cùng với kết quả nghiên cứu trước đây về khung cấu trúc 5,7-dibromobenzofuran cho thấy khi thay cầu nối ceton ở vị trí số 2 bằng dị vòng 1,3,4-oxadiazol thì hoạt tính kháng *S. aureus* giảm hoặc mất hoàn toàn. Các kết quả nghiên cứu trên đóng góp vào nghiên cứu liên quan giữa hoạt tính và cấu trúc của các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran. Đồng thời, các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-yl-1,3,4-oxadiazol sẽ

được thử nghiệm sàng lọc các hoạt tính sinh học khác trong các nghiên cứu tiếp theo.

Tài liệu tham khảo

1. Lim, C.; Takahashi, E.; Hongsuwan, M.; Wuthiekanun, V.; Thamlikitkul, V.; Hinjoy, S.; Day, N. P. J.; Peacock, S. J.; Limmathurotsakul, D. (2016), "Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country", *eLife*, 5, e18082.
2. Phan T. P. T., Nguyen T. T. T., Nguyen T. H. N., Le N. B. K., Vu T. T., Tran C. D., Pham N. T. A. (2017), "Synthesis and bioactivity evaluation of novel 2-salicyloylbenzofurans as antibacterial agents", *Molecules*, 22 (5), pp. 687.
3. Vũ Thanh Thảo, Trần Cát Đông, Phạm Ngọc Tuấn Anh (2019), "Khảo sát tác động kháng *Staphylococcus aureus* của phối hợp dẫn chất acid carboxylic của 2-salicyloylbenzofuran và một số kháng sinh", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 23 (2), tr. 83–88.
4. Zheng Z., Liu Q., Kim W., Tharmalingam N., Fuchs B. B., Mylonakis E (2018), "Antimicrobial activity of 1, 3, 4-oxadiazole derivatives against planktonic cells and biofilm of *Staphylococcus aureus*", *Future Med. Chem.*, 10 (3), pp. 283–296.
5. Nguyễn Đức Tri Thức, Thái Minh Quân, Phạm Ngọc Tuấn Anh (2020), "Thiết kế và tổng hợp các dẫn chất 5,7-dibromobenzofuran-2-carbohydrazon hướng tác dụng kháng *Staphylococcus aureus*", *Tạp chí Dược học*, 526, tr. 17–23.
6. Yu, W.; Huang, G.; Zhang, Y.; Liu, H.; Dong, L.; Yu, X.; Li, Y.; Chang, J. (2013), "I₂-mediated oxidative C–O bond formation for the synthesis of 1, 3, 4-oxadiazoles from aldehydes and hydrazides", *J. Org. Chem.*, 78 (20), pp. 10337–10343.
7. 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.
8. Clinical and Laboratory Standard Institute (2012), "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically: Approved Standard–9th ed", *Clinical and Laboratory Standard Institute: Wayne, PA, USA*, pp. 13–16.