

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN, KHÁNG NẤM
CỦA CÁC DẪN CHẤT NGỪNG TỤ TỪ 1,3-DIPHENYL-4-FORMYL-1H-PYRAZOL
VÀ 3-BENZOYLAMIDORHODANIN SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL,
ANTIFUNGAL ACTIVITY EVALUATION OF DERIVATIVES FROM THE
CONDENSATION OF 1,3-DIPHENYL-4-FORMYL-1H-PYRAZOLE AND 3-
BENZOYLAMIDORHODANINE

Nguyễn Minh Tân¹, Trần Lê Uyên², Lê Việt Hùng², Huỳnh Trường Hiệp^{2*}

1. Công ty Cổ phần Xuất nhập khẩu Y tế Domesco

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: hthiep@ctump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý là một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng đề kháng kháng sinh. Hiện nay, các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn, nhất là trên các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh đang được quan tâm nghiên cứu nhằm phát triển thành kháng sinh mới. Các dẫn chất pyrazol và rhodanin thể hiện tác dụng được lý đáng lưu tâm như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, chống ung thư, chống co giật,... "Nghiên cứu tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất ngưng tụ từ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol và 3-benzoylamidorhodanin" nhằm tìm hiểu liên quan cấu trúc tác dụng của dẫn chất ngưng tụ từ pyrazol và rhodanin; góp phần tìm ra dẫn chất cho hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm tốt. **Mục tiêu nghiên cứu** bao gồm: Tổng hợp và xác định độ tinh khiết, cấu trúc hóa học, các thông số lý hóa của các dẫn chất ngưng tụ từ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol với dẫn chất 3-benzoylamidorhodanin, xác định hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất thu được. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu nghiên cứu:** Các dẫn chất được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ giữa 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol và 3-benzoylamidorhodanin. Sản phẩm ngưng tụ được sơ bộ kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc hóa học bằng các phương pháp: phản ứng hóa học, sắc ký lớp mỏng, nhiệt nóng chảy, phổ UV-Vis, phổ IR, phổ khối, phổ NMR. Hoạt tính kháng khuẩn được xác định bằng phương pháp khuếch tán trong thạch và MIC xác định bằng phương pháp pha loãng liên tiếp. **Kết quả:** thu được 4 dẫn chất với cấu trúc hóa học như dự kiến, trong đó dẫn chất T4 có MIC = 64 µg/mL trên MSSA và 32 µg/mL trên MRSA. **Kết luận:** nghiên cứu tổng hợp thành công 04 dẫn chất mới và xác định khả năng kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất này.

Từ khóa: 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol, 3-benzoylamidorhodanin, hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL, ANTIFUNGAL ACTIVITY EVALUATION OF
DERIVATIVES FROM THE CONDENSATION OF 1,3-DIPHENYL-4-FORMYL-1H-
PYRAZOLE AND
3-BENZOYLAMIDORHODANINE

Nguyen Minh Tan¹, Tran Le Uyen², Le Viet Hung², Huynh Truong Hiep^{2*}

1. Domesco Medical Import-Export Joint Stock Corporation

2. Can Tho University of Pharmacy and Medicine

Background: Nowadays, the discovery of novel antibiotics is important and challenging. Recent studies have shown that pyrazole, rhodanine and their derivatives have good antimicrobial activity. This research aims to find some good antibacterial, antifungal derivatives from the combination of pyrazole and rhodanine by condensation reaction. 04 derivatives are synthesized by the condensation reaction to form 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazole and 3-benzoylamidorhodanine. **Objectives:** Synthesize antibacterial derivatives from the combination of pyrazole and rhodanine. **Materials and methods:** The structures of compounds were determined by UV-Vis spectrum, IR spectrum, MS, NMR spectrum. **Results:** Synthesized compounds shows

remarkable antibacterial activity towards test bacterial strains. Especially, compound T4 shows good activity against MSSR (MIC=64 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and MRSA (MIC 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$). **Conclusion:** Successfully synthesized 04 compounds, all compounds were analyzed in chemical structure and antibacterial activity. T4 has antibacterial activity against MSSR and MRSA better than the other compounds.

Keywords: pyrazole; rhodanine; 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazole; 3 benzoylamidorhodanine derivatives.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý là một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng đề kháng kháng sinh [1]. Hiện nay, các hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn, nhất là trên các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh đang được quan tâm nghiên cứu nhằm phát triển thành kháng sinh mới. Pyrazol và các dẫn chất thể hiện tác dụng dược lý đáng lưu tâm như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng viêm, chống ung thư, chống co giật,...[4, 5, 6]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng rhodanine và các dẫn chất 3-benzoylamidorhodanine có khả năng kháng khuẩn tốt trên nhiều chủng MSSA, MRSA, *Enterococcus faecalis*... [2, 7]. "Nghiên cứu tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất ngưng tụ từ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol và 3-benzoylamidorhodanine" nhằm tìm hiểu liên quan cấu trúc tác dụng của dẫn chất ngưng tụ từ pyrazol và rhodanine; góp phần tìm ra dẫn chất cho hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm tốt; đặt biệt là các chủng đề kháng kháng sinh. Nghiên cứu là bước sàng lọc ban đầu trong lĩnh vực nghiên cứu và phát triển thuốc kháng sinh mới.

Mục tiêu của nghiên cứu bao gồm:

1. Tổng hợp và xác định độ tinh khiết, cấu trúc hóa học, các thông số lý hóa của các dẫn chất ngưng tụ từ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol với dẫn chất 3-benzoylamidorhodanine
2. Xác định hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất thu được.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

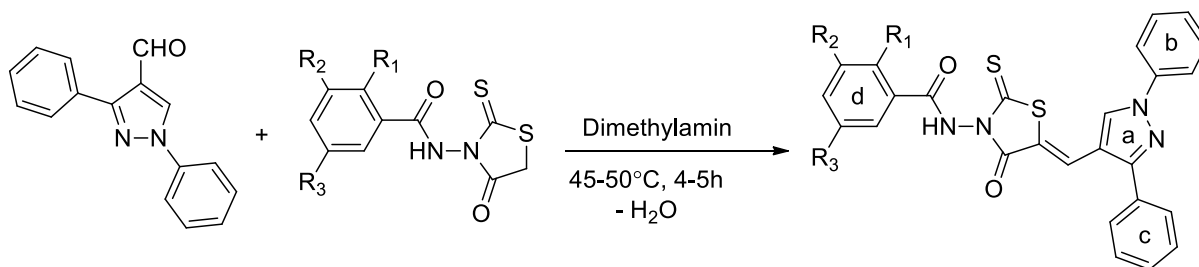
Các hợp chất ngưng tụ từ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol với các dẫn chất 3-benzoylamidorhodanine.

2.2. Dung môi, hóa chất, trang thiết bị

Các hóa chất nguyên liệu cho tổng hợp sử dụng của Acors, Merck, Prolabo; dùng loại cho tổng hợp và phân tích. Sắc ký lớp mỏng thực hiện trên bản mỏng silica gel 60_{F254} Merck, hiện vết dưới đèn UV 254 nm. Nhiệt nóng chảy đo bằng máy Stuart SMP3, phổ tử ngoại-khả kiến UV-Vis được ghi bằng máy Jasco V-730, phổ hồng ngoại IR được ghi bằng máy Bruker Alpha T tại Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Phổ khối MS được ghi bằng máy LC-ESI/MS Shimadzu 2020 tại Viện kiểm nghiệm Thuốc thành phố Hồ Chí Minh. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi bằng máy Bruker AC-500 MHz tại Viện Hóa học-Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với TMS làm chất chuẩn nội, độ dịch chuyển hóa học (δ) tính theo ppm.

2.3. Phản ứng ngưng tụ

Phản ứng ngưng tụ giữa 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol với các dẫn chất 3-benzamidorhodanine; 3-salicylamidorhodanine; 3-(5-bromosalicylamido)rhodanine; 3-(3,5-dinitrosalicylamido)rhodanine được thực hiện trong dung môi khan nước, nhiệt độ 50 °C, trong thời gian 5 giờ. Các bazơ hữu cơ yếu (như dimethylamin, diethylamin, pyrimidin) được dùng làm chất xúc tác cho phản ứng [8]. Các sản phẩm thu được sơ bộ kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng, xác định nhiệt độ nóng chảy, phổ tử ngoại khả kiến và biện giải cấu trúc bằng phổ hồng ngoại, phổ khối, phổ cộng hưởng từ hạt nhân [3].



Chất	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
R ₁	-H	-OH	-OH	-OH
R ₂	-H	-H	-H	-NO ₂
R ₃	-H	-H	-Br	-NO ₂

2.4. Thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Thử nghiệm định tính khả năng kháng khuẩn, kháng nấm và xác định giá trị MIC của các dẫn chất tổng hợp được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Vi sinh - Công nghệ Dược, Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Định tính khả năng kháng khuẩn, kháng nấm bằng phương pháp khuếch tán trong thạch với môi trường thử nghiệm Mueller Hinton Agar (MHA). Các chủng vi khuẩn thử nghiệm gồm: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Streptococcus faecalis* ATCC 29212; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA) ATCC 43300. Các chủng vi nấm thử nghiệm gồm *Candida albican* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404 [9]. Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của chất thử nghiệm bằng phương pháp pha loãng liên tiếp. Nồng độ thấp nhất ức chế hoàn toàn sự tạo khóm chính là MIC của chất thử đối với vi khuẩn, vi nấm thử nghiệm [10].

III. KẾT QUẢ

3.1. Phản ứng ngưng tụ

Cho 0,01 mol dẫn chất 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol vào bình nón 100 mL, tiến hành phản ứng lần lượt với lượng 0,01 mol các dẫn chất của *N*-benzoylaminorhodanin trong 8 mL ethanol tuyệt đối, thêm vài giọt acid acetic băng và 2-3 giọt dimethylamin, lắp sinh hàn hồi lưu và khuấy từ trong 4-5 giờ ở 40-50 °C, để nguội, làm lạnh, sau đó lọc áp suất thấp thu lấy sản phẩm. Các sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong dung môi ethanol-nước với tỉ lệ khác nhau tùy khả năng tan của từng dẫn chất. Sản phẩm sau khi tinh chế được sấy ở 50 °C. Qua thực nghiệm thu được 4 sản phẩm, lần lượt là T₁, T₂, T₃, T₄.

3.1.1. 3-((1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen)rhodanin (T₁): Dạng rắn, tinh thể hình kim, màu vàng nhạt, không mùi, dễ tan trong DMSO, cloroform, tan trong methanol, ít tan trong ethanol, rất khó tan trong nước. Hiệu suất ngưng tụ đạt 83%. **T_{nc}^o:** 263,0°C. **R_f** = 0,48 (n-hexan : cloroform : methanol = 5 : 4 : 1). **UV** (λ_{max} , nm): 225,6; 276,4; 394,4. **Phổ IR** (KBr 2%, cm⁻¹): 3058 (ν_{C-H} , C_{sp2}), 1736 ($\nu_{C=O}$, rhodanin); 1662 ($\nu_{C=O}$, amid); 1597, 1533, 1501 ($\nu_{C=C}$, nhân thơm); 1418 (ν_{C-N} , rhodanin); 1019 ($\nu_{C=S}$, rhodanin). **¹H-NMR** (DMSO-d₆, 500MHz) δ_H ppm: 11,79 (s, 1H; -NHCO-amid); 8,93 (s, 1H; H_{a5}); 8,08 (d, 2H, J=8; H_{d2}, H_{d6}); 7,98 (d, 2H, J=7,5; H_{b2}, H_{b6}); 7,70-7,67 (m, 4H; H_{c2}, H_{c6}, =CH-, H_{d4}); 7,61-7,53 (m, 7H; H_{d5}, H_{d3}, H_{b3}, H_{b5}, H_{c3}, H_{c5}, H_{c4}); 7,44 (t, 1H, J=7,5; H_{b4}). **¹³C-NMR** (DMSO-d₆, 125MHz) δ_C ppm: 190,1(C₂); 164,6 (-CONH-); 163,1 (C₄); 154,2 (C_{a3}); 138,6 (C_{b1}); 132,8 (C_{a5}); 131,0 (C_{d1}); 130,8 (C_{c1}); 129,5 (C_{b3}, C_{b5}); 129,2 (C_{c4}); 129,1 (=CH-); 129,0 (C_{c2}, C_{c6}); 128,8 (C_{d4}); 128,8 (C_{c3}, C_{c5}); 127,8 (C_{d3}, C_{d5}); 127,7 (C_{b4}); 125,2 (C_{d2}, C_{d6}); 119,5 (C_{b2}, C_{b6}); 117,7 (C_{a4}); 115,3 (C₅). **DEPT 135** (DMSO-d₆, 125MHz) δ_C ppm: 132,8 (C_{a5}); 129,5 (C_{b3}, C_{b5}); 129,2 (C_{c4}); 129,1 (=CH-); 129,0 (C_{c2}, C_{c6}); 128,8 (C_{d4}); 128,8 (C_{c3}, C_{c5}); 127,8 (C_{d3}, C_{d5}); 127,7 (C_{b4}); 125,2 (C_{d2}, C_{d6}); 119,5 (C_{b2}, C_{b6}). **MS** (ESI, [M-H]⁻, m/z): tính toán: 481,0871; tìm thấy: 481,0762.

3.1.2.3-(salicylamido)-5-((1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen)rhodanin (T2): Dạng rắn, tinh thể hình kim, màu vàng nhạt, không mùi, dễ tan trong DMSO, cloroform, tan trong methanol, ít tan trong ethanol, rất khó tan trong nước. Hiệu suất ngưng tụ 78%. T_{nc}° : 253,0°C. R_f = 0,52 (n-hexan : cloroform : methanol = 5 : 4 : 1). UV (λ_{max} , nm): 232,6; 277,8; 393,6. IR (KBr 2%, cm^{-1}): 3343 (ν_{O-H} , -OH phenol); 3054 (ν_{C-H} , C_{sp2}), 1738 ($\nu_{C=O}$, rhodanin); 1648 ($\nu_{C=O}$, amid); 1597, 1534, 1500 ($\nu_{C=C}$, nhân thơm); 1416 (ν_{C-N} , rhodanin); 1019 ($\nu_{C=S}$, rhodanin). ^1H-NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_H ppm: 11,57 (s, 1H; -NHCO-); 11,19 (s, 1H; -OH); 8,94 (s, 1H; H_{a5}); 8,13 (d, 1H, $J=2$; H_{d6}); 8,09 (d, 2H, $J=8$; H_{b2} , H_{b6}); 7,78 (dd, 1H, $J=2,5\&2$; H_{d4}); 7,69-7,67 (m, 3H; H_{c2} , H_{c6} , =CH-); 7,61-7,54 (m, 6H; H_{d5} , H_{b3} , H_{b5} , H_{c3} , H_{c5} , H_{c4}); 7,45 (t, 1H; H_{b4}); 6,89 (d, 1H, $J=8,5$; H_{d3}). $^{13}C-NMR$ (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 190,0 (C_2); 164,8 (-CONH-); 163,1 (C_4); 157,8 (C_{d2}); 154,2 (C_{a3}); 138,6 (C_{b1}); 134,6 (C_{a5}); 131,0 (C_{c1}); 130,0 (C_{d4}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,2 (C_{c4}); 129,1 (=CH-); 129,0 (C_{c2} , C_{c6}); 128,8 (C_{c3} , C_{c5}); 127,7 (C_{b4}); 124,9 (C_{d6}); 119,5 (C_{b2} , C_{b6}); 119,5 (C_{d5}); 118,0 (C_{a4}); 117,2 (C_{d3}); 115,3 (C_{d1}); 115,3 (C_5). DEPT 135 (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 134,6 (C_{a5}); 130,0 (C_{d4}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,2 (C_{c4}); 129,1 (=CH-); 129,0 (C_{c2} , C_{c6}); 128,8 (C_{c3} , C_{c5}); 127,7 (C_{b4}); 124,9 (C_{d6}); 119,5 (C_{b2} , C_{b6}); 119,5 (C_{d5}); 117,2 (C_{d3}). MS (ESI, $[M-H]^-$, m/z): tính toán: 497,0820; tìm thấy: 497,0733.

3.1.3.3-(5-bromosalicylamido)-5-((1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen) rhodanin (T3): Dạng rắn, bột màu vàng đậm, không mùi, dễ tan trong DMSO, cloroform, tan trong methanol, ít tan trong ethanol, rất khó tan trong nước. Hiệu suất 84%. T_{nc}° : 158,0°C. R_f = 0,43 (n-hexan : cloroform : methanol = 5 : 4 : 1). UV (λ_{max} , nm): 276,2; 394,2. IR (KBr 2%, cm^{-1}): 3208 (ν_{O-H} , -OH phenol); 3058 (ν_{C-H} , C_{sp2}), 1736 ($\nu_{C=O}$, rhodanin); 1662 ($\nu_{C=O}$, amid); 1597, 1534, 1501 ($\nu_{C=C}$, nhân thơm); 1418 (ν_{C-N} , rhodanin); 1019 ($\nu_{C=S}$, rhodanin); 703 (ν_{C-Br}). $[1]H-NMR$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_H ppm: 11,80-11,20 (s, 2H, -OH, -CONH-); 8,87 (d, 1H, $J=1,5$; H_{a5}); 8,06 (d, 2H, $J=8$; H_{b2} , H_{b6}); 7,99 (d, 1H, $J=2$; H_{d6}); 7,64-7,63 (dd, 4H, $J=6$ & 2,5; H_{c2} , H_{c6} , =CH-, H_{d4}); 7,58-7,51 (m, 5H; H_{b3} , H_{b5} , H_{c3} , H_{c5} , H_{c4}); 7,42 (t, 1H; $J=7,5$; H_{b4}); 7,03 (d, 1H, $J=8,5$; H_{d3}). $[13]C-NMR$ (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 189,9 (C_2); 163,3 (-CONH-); 163,1 (C_4); 156,8 (C_{d2}); 154,2 (C_{a3}); 138,7 (C_{b1}); 137,0 (C_{a5}); 132,3 (C_{d4}); 131,1 (C_{c1}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,3 (C_{c4} , -CH=); 129,1 (C_{c2} , C_{c6}); 128,9 (C_{c3} , C_{c5}); 127,8 (C_{b4}); 125,1 (C_{d6}); 119,6 (C_{d3}); 119,6 (C_{b2} , C_{b6}); 118,1 (C_{a4}); 117,8 (C_{d1}); 115,4 (C_5); 110,5 (C_{d5}). DEPT 135 (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 137,0 (C_{a5}); 132,3 (C_{d4}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,3 (C_{c4} , -CH=); 129,1 (C_{c2} , C_{c6}); 128,9 (C_{c3} , C_{c5}); 127,8 (C_{b4}); 125,1 (C_{d6}); 119,6 (C_{d3}); 119,6 (C_{b2} , C_{b6}). MS (ESI, $[M-H]^-$, m/z): 574,9925 (100%), 576,9905 (97%); tìm thấy: 574,982 (100%); 5576,9803 (97%).

3.1.4.3-(3,5-dinitrosalicylamido)-5-((1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)methylen) rhodanin (T4): Dạng rắn, bột màu nâu cam, không mùi, dễ tan trong DMSO, cloroform, tan trong methanol, ít tan trong ethanol, rất khó tan trong nước. Hiệu suất 77%. T_{nc}° : 177,0 °C. R_f = 0,33 (n-hexan : cloroform : methanol = 5 : 4 : 1). UV (λ_{max} , nm): 274,0; 369,6. IR (KBr 2%, cm^{-1}): 3423 (ν_{O-H} , -OH phenol); 3054 (ν_{C-H} , C_{sp2}), 1729 ($\nu_{C=O}$, rhodanin); 1641 ($\nu_{C=O}$, amid); 1599, 1558, 1525, 1500 ($\nu_{C=C}$, nhân thơm); 1428 (ν_{C-N} , rhodanin); 1350 (ν_{C-NO_2}); 1021 ($\nu_{C=S}$, rhodanin). $[1]H-NMR$ (DMSO- d_6 , 500MHz) δ_H ppm: 13,00 (s, 1H; -NHCO-); 11,20 (s, 1H; -OH); 8,91 (s, 1H; H_{a5}); 8,72 (d, 1H, $J=3$; H_{d6}); 8,62 (dd, 1H, $J=3\&6$; H_{d4}); 8,09 (dd, 2H, $J=1\&8$; H_{b2} , H_{b6}); 7,69-7,63 (m, 3H; =CH-, H_{c2} , H_{c6}); 7,61-7,53 (m, 5H; H_{b3} , H_{b5} , H_{c4} , H_{c3} , H_{c5}); 7,44 (t, 1H, $J=1\&7,5$; H_{b4}). $[13]C-NMR$ (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 189,8 (C_2); 168,2 (C_{d2}); 163,5 (-CONH-); 163,0 (C_4); 154,1 (C_{a3}); 141,0 (C_{d5}); 138,7 (C_{b1}); 131,1 (C_{c1}); 130,3 (C_{a5}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,2 (C_{c4} , -CH=); 129,0 (C_{c2} , C_{c6}); 128,8 (C_{c3} , C_{c5}); 128,2 (C_{d3}); 127,6 (C_{b4}); 125,2 (C_{d4}); 124,3 (C_{d6}); 121,1 (C_{d1}); 119,5 (C_{b2} , C_{b6}); 118,6 (C_{a4}); 115,4 (C_5). DEPT 135 (DMSO- d_6 , 125MHz) δ_C ppm: 130,3 (C_{a5}); 129,6 (C_{b3} , C_{b5}); 129,2 (C_{c4} , -CH=); 129,0 (C_{c2} , C_{c6}); 128,8 (C_{c3} , C_{c5}); 127,6 (C_{b4}); 125,2 (C_{d4}); 124,3 (C_{d6}); 119,5 (C_{b2} , C_{b6}). MS (ESI, $[M-H]^-$, m/z): tính toán: 587,0522; tìm thấy: 587,0482.

3.2. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn

Dẫn chất T1 không có hoạt tính kháng trên các chủng vi khuẩn thử nghiệm. Dẫn chất T2 có MIC > 1024 ($\mu\text{g/mL}$) trên *Escherichia coli* và MRSA. Dẫn chất T3 có MIC > 1024 ($\mu\text{g/mL}$) trên *Escherichia coli* và MSSA, MIC = 256 ($\mu\text{g/mL}$) trên MRSA. Dẫn chất T4 có MIC = 64 ($\mu\text{g/mL}$) trên MSSA và 32 ($\mu\text{g/mL}$) trên MRSA. Tất cả dẫn chất nghiên cứu không có hoạt tính kháng trên các chủng vi nấm thử nghiệm.

Bảng 1. Kết quả thử nghiệm tìm MIC ($\mu\text{g/ml}$) của các sản phẩm

Chất thử	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. feacalis</i>	MSSA	MRSA
T2	> 1024				> 1024
T3	> 1024			> 1024	256
T4				64	32
Levofloxacin	< 0,03125	0,25			
Amoxicilin	1			0,25	

Nhận xét: dẫn chất T4 cho hoạt tính kháng khuẩn tốt hơn các dẫn chất còn lại

IV. BÀN LUẬN

Các dẫn chất 3-benzoylamidorhodanin có hydro linh động ở vị trí số 5, mang hoạt tính ái nhân cao nên có thể tham gia phản ứng ngưng tụ với các tác nhân ái điện tử, cụ thể trong nghiên cứu này là 1,3-diaryl-4-formyl-1H-pyrazol. Đây là phản ứng Knoevenagel: phản ứng giữa các hợp chất có nhóm methylen linh động với aldehyd hoặc ceton với sự xúc tác của các base yếu. Khả năng phản ứng phụ thuộc nhiều vào cấu trúc của aldehyd hoặc ceton do ảnh hưởng của mật độ điện tử trên carbon của nhóm carbonyl. Aldehyd dễ phản ứng hơn ceton, aldehyd thơm dễ phản ứng hơn aldehyd mạch thẳng.

Phản ứng xảy ra trong các dung môi phân cực và khan nước như ethanol tuyệt đối, methanol, acid acetic băng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chủ yếu là ethanol tuyệt đối trong phản ứng tổng hợp các dẫn chất. Các dung môi này hòa tan tốt các nguyên liệu và làm tăng độ phân cực của nhóm carbonyl, hạn chế sự thủy phân ngược trở lại của sản phẩm, làm tăng hiệu suất phản ứng.

Phản ứng ngưng tụ giữa rhodanin và aldehyd, chất xúc tác thích hợp là amin bậc 1, bậc 2 hoặc bậc 3. Trong đó, dimethylamin là một base hữu cơ dễ tìm, giá rẻ, là chất xúc tác phù hợp và được lựa chọn cho nghiên cứu này. Nhiệt độ phản ứng được thực hiện ở 40 – 50 °C, kèm khuấy trộn liên tục. Thời gian phản ứng cho hiệu suất cao nhất sau khoảng 4 – 5 giờ. Kết quả thu được 4 sản phẩm là các dẫn chất được đặt tên từ T1 đến T4. Các sản phẩm thu được hầu hết có dạng bột hoặc tinh thể, màu vàng nhạt đến vàng đậm và đậm màu hơn các nguyên liệu ban đầu. Các sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol-nước đun nóng. Tùy vào khả năng hòa tan của mỗi chất mà lượng dung môi sử dụng khác nhau. Từ kết quả sắc ký lớp mỏng, nhiệt nóng chảy, phản ứng hóa học, phổ UV-Vis, phổ IR, phổ khối, phổ NMR cho thấy các sản phẩm là tinh khiết và có cấu trúc như dự kiến.

Thử nghiệm định tính khả năng kháng khuẩn cho thấy các sản phẩm T3, T4 cho hoạt tính kháng MSSA và MRSA ở nồng độ thử nghiệm; không có hoạt tính kháng trên các chủng vi khuẩn gram (-) và vi nấm. Các sản phẩm T3, T4 có nhóm thế R₁ là -OH, R₂ và R₃ là -Br và -NO₂. Điều này cho thấy nhóm thế -OH trên vị trí R₁ và nhóm halogen hoặc nitro trên vị trí R₂, R₃ là cần thiết. Mặc dù các dẫn chất tổng hợp được chưa cho MIC \leq 16 $\mu\text{g/mL}$ để có đủ tiềm năng phát triển thành kháng sinh. Nhưng các dẫn chất này thể hoạt tính trên MRSA là nhóm vi khuẩn đề kháng với nhiều kháng sinh hiện có. Kết quả này định hướng cho các nghiên cứu tiếp theo, thay thế các nhóm thế trên khung cấu trúc, nghiên cứu liên quan cấu trúc-tác dụng, nhằm tìm ra các dẫn chất cho hoạt tính kháng khuẩn tốt hơn, đặc biệt là các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành ngưng tụ 1,3-diphenyl-4-formyl-1H-pyrazol với các dẫn chất của 3-benzoylamidorhodanin trong môi trường cồn tuyệt đối với sự xúc tác của dimethylamin. Kết quả thu được 4 dẫn chất mới. Các dẫn chất này được xác định đúng cấu trúc dự kiến. Dẫn chất T4 có MIC = 64 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) trên MSSR và 32 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) trên MRSA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Kính và nhóm nghiên cứu quốc gia GARP-Việt Nam (2010), Báo cáo: *Phân tích thực trạng: Sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam*, Trung tâm Nghiên cứu Biến động bệnh dịch, Kinh tế và Chính sách (CDDEP), Washington DC - New Delhi.
2. Phạm Thị Tố Liên (2013), *Tổng hợp các dẫn chất 3-salicylamidothiazolidin và thử hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm*, Luận án Tiến sĩ Dược học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Kim Phi Phụng (2005), *Phổ NMR sử dụng trong phân tích hữu cơ*, NXB Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh, TP. Hồ Chí Minh, tr. 240-279.
4. Abdel-Aziz M., Abu-Rahma G.E.D.A., Hassan A.A. (2009), "Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities", *European J. of Medicinal Chemistry*, 44 (9), pp. 3480-3487.
5. Bekhit A.A., Fahmy H.T.Y., Rostom S.A.F., Bekhit Alaa El-Din A. (2010), "Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents", *European J. of Medicinal Chemistry*, 45, pp. 6027-6038.
6. Dawood K.M., Eldebss T.M., El-Zahabi H.S., Yousef M.H., Metz P. (2013), "Synthesis of some new pyrazole-based 1,3-thiazoles and 1,3,4-thiadiazoles as anticancer agents", *European J. of Medicinal Chemistry*, 70, pp.740-749.
7. Tripathi A.C., Gupta S.J., Fatima G.N., Sonar P.K., Verma A., Saraf S.K. (2014), "4-Thiazolidinones: The advances continue", *European J. of Medicinal Chemistry*, 72, pp. 52-77.
8. L.L. Xu, C.J. Zheng, L.P. Sun, J. Miao, H.R. Piao (2012), "Synthesis of novel 1,3-diaryl pyrazole derivatives bearing rhodanine-3-fatty acid moieties as potential antibacterial agents", *European J. of Medicinal Chemistry*, 48, pp. 174-178.
9. Andrews Jennifer M. (2001), "BSAC standardized discs susceptibility testing method", *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 43-57.
10. MacGowan A.P., Wise R.(2001), "Establishing MIC breakpoints and interpretation of in vitro susceptibility tests", *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 17-

(Ngày nhận bài: 22/9/2019- Ngày duyệt đăng: 07/11/2019)
