

TỔNG HỢP VÀ TÁC DỤNG KHÁNG KHUẨN, KHÁNG NẤM CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT CỦA 5-NITRO FURFURAL

Đinh Thị Thanh Hải, Nguyễn Quang Đạt.

Ngô Mai Anh, Nguyễn Thị Thuý, Im Phearith, Nguyễn Việt Hà

Bộ môn Hoá Hữu cơ - Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY: Nitration of furfural to give 5 - nitrofurfuraldiacetat (NFD). By the condensation of NFD with thiazolidine -2,4 - dione, the derivative I was formed, similarly, with rhodanine , hydantoin ,the derivatives XIII and XXV were obtained. The compounds I ,XIII and XXV underwent Mannich reaction and gave 26 Mannich base derivatives (II -XII, XIV -XXIV, XXVI - XXIX) with formaldehyd (36% aqueous solution) and various amines. The structure of synthesized products was characterized by UV and IR spectra .Twenty nine obtained products were tested for biological activities such as antibacterial and antifungal. All synthesized compounds showed a high antibacterial activity on tested bacteria and antifungal activity against *Candida albicans*. Among these, derivatives VII, VIII, XIII and XX showed the highest activity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nhiều dẫn chất 5-nitrofurfural đã được dùng làm thuốc kháng khuẩn như nitrofurazon, nitrofurantoin, furazolidon [1]. Hiện nay việc nghiên cứu tổng hợp và tác dụng sinh học của các dẫn chất 5-nitrofurfural vẫn rất được quan tâm. Đặc biệt là các dẫn chất ngưng tụ của 5-nitrofurfural với các hợp chất có nhóm methylen ($>CH_2$) hoạt động như: thiazolidin-2,4-dion, 2-thioxo 4-thiazolidinon (rhodanin), imidazolidin -2,4- dion (hydantoin) [2, 3, 4, 5]. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng tỏ các dẫn chất base Mannich có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, chống ung thư rất đáng quan tâm [6]. Căn cứ vào những thành tựu nghiên cứu nêu trên, xuất phát từ nguyên liệu furfural dễ kiếm và đang được nghiên cứu sản xuất trong nước, chúng tôi tiến hành tổng hợp một số dẫn chất của 5-nitrofurfural mà phân tử của chúng có chứa các yếu tố cấu trúc mang hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm như gốc 5-nitrofurfural, nhân thiazolidin 2,4-dion, nhóm ceton - α , β - ethylenic, nhân rhodanin, nhân hydantoin, nhóm amino methyl và thử tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm của các chất tổng hợp được với hy vọng tìm thấy các chất có hoạt tính sinh học cao và góp phần vào việc nghiên cứu dãy chất này.

II. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP.

* **NGUYÊN LIỆU:** Các hoá chất sử dụng là loại thông thường, PA được cung cấp như:

- Furfural, anhydrid acetic, acid HNO_3 ($d = 1,38$), acid H_2SO_4 đặc.
- Các hợp chất có nhóm methylen ($>CH_2$) hoạt động: thiazolidin-2,4-dion, 2-thioxo 4- thiazolidinon (rhodanin), imidazolidinon (hydantoin).
- Các amin: diethylamin, dimethylamin, butylamin, anilin, morpholin, piperidin, các halogeno anilin, o, p-Toluidin...
- Dung môi: Aceton, EtOH, $CHCl_3$, Metanol...

* **PHƯƠNG PHÁP:**

- Sử dụng các phương pháp thực nghiệm trong hoá học hữu cơ để tổng hợp các sản phẩm dự kiến.
- Xác định độ tinh khiết của sản phẩm bằng sắc ký lớp mỏng, đo nhiệt độ nóng chảy.

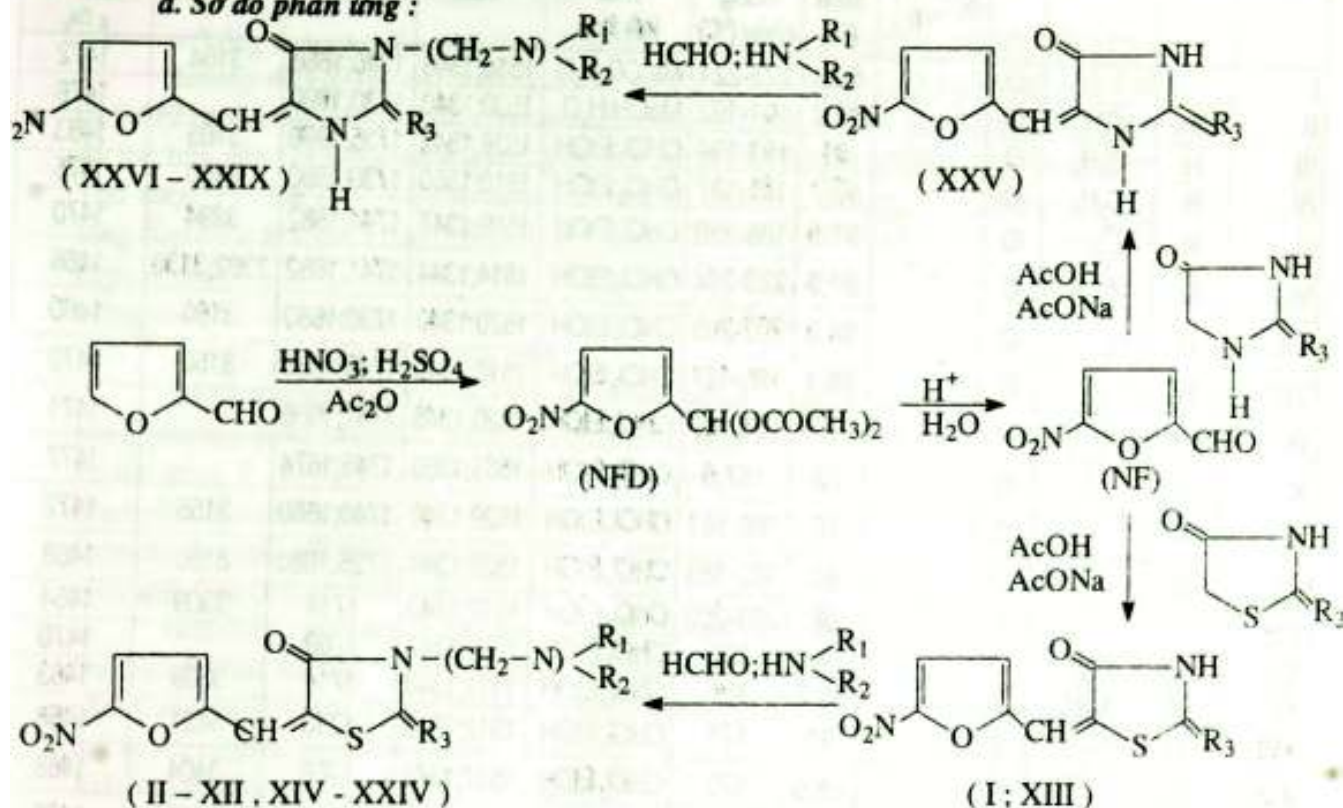
- Xác định cấu trúc của các chất tổng hợp được dựa trên kết quả phân tích phổ UV, IR [7].

- Thử tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm của sản phẩm tổng hợp dựa trên phương pháp khuếch tán trên thạch theo quy định của Dược điển Việt Nam [8].

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.

1. TỔNG HỢP HOÁ HỌC.

a. Sơ đồ phản ứng :



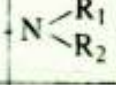
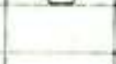
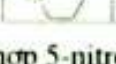
5-nitrofurfuraldiacetat (NFD) được điều chế theo tài liệu [9,10]. Thuỷ phân NFD trong acid acetic nóng, xúc tác là acid sulfuric tạo ra 5-nitrofurfural chất này không cần tách riêng. Sau đó ngưng tụ 5-nitrofurfural tạo thành trong hỗn hợp phản ứng với thiazolidin -2,4-dion (thu được chất I), với 2-thioxo 4-thiazolidinon (thu được chất XIII), với imidazolidin - 2,4 - dion (thu được chất XXV) với sự có mặt của Natriacetat khan. Tinh chế lại bằng dung môi $\text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ (1:2) đối với chất I, hiệu suất sau khi tinh chế là 60,8%, chất XIII được kết tinh lại từ dung môi Me_2CO , hiệu suất sau khi tinh chế là 68%, chất XXV được kết tinh lại từ $\text{EtOH} : \text{DMF}$ (2 : 1) hiệu suất sau khi tinh chế là 47,3 %. Tiến hành phản ứng Mannich của chất I và XIII với formaldehyd và các chất amin bậc 1, bậc 2 trong dung môi ethanol ở nhiệt độ phòng thu được 26 dẫn chất base Mannich (II - XIII), (XIV - XXIV), (XXVI - XXIX) với hiệu suất 49, 2% - 96%. Các chất tổng hợp được là chất rắn, có màu, có điểm chảy xác định.

Cấu tạo của các chất tổng hợp được xác định qua phân tích phổ hồng ngoại và tử ngoại. 25 chất (II, V - XII, XIV - XXIV, XXV - XXIX) chưa thấy công bố trong tài liệu tham khảo được.

b. Phân thực nghiệm :

Điểm chảy đo trên Electronthermal digital, phổ hồng ngoại ghi trên máy Perkin - Elmer, sử dụng kỹ thuật viên nén KBr.

BẢNG 1: CÁC CHẤT TỔNG HỢP ĐƯỢC

Chất	R ₁	R ₂	R ₃		Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)	Dung môi kết tinh	IR, KBr (cm ⁻¹)			
								$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{NH}	$\nu_{\text{C-CH}_2}$
I			O		60,8	223-224	Me ₂ CO:H ₂ O	1516;1346	1740;1686	3164	1472
II	CH ₃	CH ₃	O		67,3	191-192	MeOH:H ₂ O	1530;1340	1730;1690		1470
III	H	C ₄ H ₉	O		91	193-194	CHCl ₃ :EtOH	1538;1342	1735;1690	3165	1463
IV	H	C ₈ H ₅	O		92,7	185-187	CHCl ₃ :EtOH	1510;1350	1730;1690	3180	1475
V	H		O		91,5	188-189	CHCl ₃ :EtOH	1519;1347	1741;1682	3394	1470
VI	H		O		91,5	233-234	CHCl ₃ :EtOH	1514;1344	1741;1682	3392;3130	1466
VII	H		O		94,3	202-203	CHCl ₃ :EtOH	1520;1340	1730;1680	3160	1460
VIII	H		O		95,1	196-197	CHCl ₃ :EtOH	1510;1340	1740;1680	3150	1470
IX			O		77,6	164-167	CHCl ₃ :EtOH	1520;1345	1747;1686		1471
X			O		62	157,6	CHCl ₃ :EtOH	1533;1350	1745;1674		1477
XI	H		O		88	160-161	CHCl ₃ :EtOH	1520;1340	1740;1680	3155	1472
XII	H		O		90	162-163	CHCl ₃ :EtOH	1525;1344	1725;1680	3150	1468
XIII			S		68	201-202	CHCl ₃ :EtOH	1512;1343	1714	3309	1464
XIV	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	S		94,1	192	CHCl ₃ :EtOH	1522;1347	1709		1470
XV	H	C ₄ H ₉	S		95,2	196	CHCl ₃ :EtOH	1511;1343	1714	3309	1463
XVI	H		S		91	171	CHCl ₃ :EtOH	1512;1348	1710	3421	1468
XVII	H		S		88,5	173	CHCl ₃ :EtOH	1517;1348	1708	3404	1468
XVIII	H		S		92	180	CHCl ₃ :EtOH	1520;1346	1708	3402	1469
XIX	H		S		91	169	CHCl ₃ :EtOH	1517;1347	1707	3403	1471
XX	H		S		96	159	CHCl ₃ :EtOH	1513;1344	1713	3363	1470
XXI			S		91	176	CHCl ₃ :EtOH	1510;1351	1710		1461
XXII			S		93	157	CHCl ₃ :EtOH	1510;1350	1715		1463
XXIII	H		S		93,5	178	CHCl ₃ :EtOH	1515;1347	1716	3427	1470
XXIV	H		S		94,6	182	CHCl ₃ :EtOH	1517;1345	1710	3309	1465,4
XXV			O		47,3	267-268	EtOH : DMF	1512,1341	1770,1726	3256	1572,1481
XXVI	-CH ₃	-CH ₃	O		66,6	176	EtOH	1519,1336	1771,1720	3298	1570,1489
XXVII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O		72,4	160	EtOH	1520,1341	1770,1721	3255	1574,1488
XXVIII			O		64,1	195	EtOH	1524,1332	1771,1722	3292	1560,1490
XXIX			O		58,3	177	EtOH	1527,1332	1774,1719	3290	1550,1492

+ Tổng hợp 5-nitrofurfuraldiacetat (NFD) theo tài liệu [9,10], điểm chảy 90-92°C,

hiệu suất 75%.

+ Tổng hợp 5-(5'-nitro-2'-furfurylliden)-thiazolidinon -2,4- dion (chất I) theo tài liệu [2], điểm chảy 223 -224°C, hiệu suất 60,8%.

+ Tổng hợp 5-(5'-nitro-2'-furfurylliden)-2-thioxo -4-thiazolidinon (chất XIII) theo tài liệu [2], điểm chảy 201-202°C, hiệu suất 68%.

+ Tổng hợp 5-(5'-nitro-2'-furfurylliden)-imidazolidinon - 2,4 - dion chất XXV , điểm chảy 267-268°C, hiệu suất 47,3 %.

+ Tổng hợp các dẫn chất base Mannich (II - XII, XIV-XXIV, XXVI – XXIX) .

Khuấy đều 0,001 mol chất I, 0,015 mol formaldehyd (1,25 ml dung dịch formol) và 0,012 mol amin trong 10 ml cồn tuyệt đối trong 1-2 giờ, ở nhiệt độ phòng. Làm lạnh, sau đó lọc hút, rửa tủa bằng nước sạch. Kết tinh lại từ các hỗn hợp dung môi (xem bảng 1). Thu được 11 chất (II - XII) có hiệu suất , điểm chảy ghi ở bảng 1. Tương tự, tiến hành tổng hợp base Mannich của chất XIII thu được 11 chất (XIV -XXIV) và với chất XXV thu được 4 chất (XXVI – XXIX). Các số liệu về hiệu suất, điểm chảy, các dải hấp thụ đặc trưng của phổ IR và dung môi kết tinh lại được ghi ở bảng 1.

2. THỬ TÁC DỤNG SINH HỌC.

29 chất tổng hợp (I - XXIV) đã được thử tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm bằng phương pháp khuếch tán trên thạch. Các chất từ I - XII được thử với 10 chủng vi khuẩn gồm 5 chủng Gram (+): *Bacillus cereus*, *B. subtilis*, *B. pumilus*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* và 5 chủng Gram (-): *Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* và một chủng nấm *Candida albicans*. Các chất từ XIII – XXIV được thử với 9 chủng vi khuẩn gồm 4 chủng Gram (+) là : *Bacillus pumilus*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* (ATTC 12228), *Staphylococcus aureus* Y₁ và 5 *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* và một chủng nấm *Candida albicans* Tại bộ môn sinh học (Trường đại học Dược Hà Nội). Nồng độ chất thử là 0,5 mg/ml, mẫu đối chiếu là nitrofurazon nồng độ 0,5mg/ml (đối với các chất từ I - XII) và nitrofurantoin nồng độ 0,5mg/ml (đối với các chất từ XIII - XXIV), mẫu trắng là DMF.

* Kết quả thử tác dụng sinh học của chất I và 11 dẫn chất base Mannich của nó từ II - XII cho thấy với nồng độ đã thử 0,5mg/ml cả 9 chất đều có tác dụng kháng khuẩn mạnh với 9 chủng vi khuẩn (trừ chủng *Pseudomonas aeruginosa*), riêng chất V có tác dụng trên cả 10 chủng vi khuẩn. So sánh với nitrofurazon, cả 12 chất (I - XII) đều có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn trên cả 9 chủng vi khuẩn đã thử ở cùng nồng độ.

Ở nồng độ thử cả 12 chất (I - XII) đều có tác dụng với nấm *Candida albicans* và mạnh hơn nitrofurazon, chất VII, VIII có tác dụng mạnh hơn cả.

* Các chất từ (XIII - XXIX) có tác dụng kháng khuẩn mạnh với cả 8 chủng vi khuẩn (trừ *Pseudomonas aeruginosa*). So với nitrofurantoin cả 17 chất từ (XIII - XXIX) đều có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn trên 7 chủng vi khuẩn đã thử ở cùng nồng độ 0,5mg/ml trừ chủng *Salmonella typhi*. So sánh tác dụng kháng khuẩn của 17 chất có thể thấy chúng đều có tác dụng mạnh và ở các mức độ gần tương đương nhau trong đó đáng chú ý là chất XIII, XX và chất XXV.

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRUNG TÂM THÔNG TIN THU VIỆN

VL - D1/ 1272

Ở nồng độ đã thử, 17 chất từ chất (XIII - XXIX) có tác dụng mạnh đối với chủng nấm *Candida albicans* trong đó có 2 chất XIII, XX và chất XXV có tác dụng mạnh nhất.

3. THẢO LUẬN.

Từ kết quả thử tác dụng sinh học nêu trên, chúng tôi có một số nhận xét sau đây về mối liên quan cấu trúc tác dụng:

- Chất I và 11 dẫn chất base Mannich của nó có hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm mạnh hơn nitrofurazon điều đó chứng tỏ vòng thiazolidin -2,4-dion là yếu tố cấu trúc mang lại tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm mạnh hơn nhóm semicarbazon của nitrofurazon. Có lẽ rằng ở các phân tử của các chất (I - XII) ngoài nhóm 5- nitrofuryl còn có nhóm ceton α , β - ethylenic, nhóm này tương tác với nhóm -SH của vi khuẩn và nấm, dẫn tới kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn và nấm.

Khi đưa các nhóm base Mannich vào vị trí 3 của vòng thiazolidin -2,4 dion tác dụng kháng khuẩn không thay đổi rõ rệt, nhưng tác dụng kháng nấm tăng lên mạnh nhất là ở các dẫn xuất có chứa Iod (VII) và Brom (VIII).

- Chất XIII và chất XXV có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn nitrofurantoin đối với 7 chủng vi khuẩn đã thử (trừ chủng *Salmonella typhi*) từ đó có thể rút ra nhận xét là ngoài yếu tố cấu trúc là nhóm NO_2 gắn vào vị trí 5 của nhân furan thì các nhóm thế gắn vào vị trí 2 của nhân furan có ảnh hưởng tới hoạt tính kháng khuẩn của phân tử. Ở hợp chất XIII và XXV khi ngưng tụ rhodanin (hydantoin) với 5-nitrofurfural đã tạo ra phân tử có nhóm ceton α , β -ethylenic gắn vào vị trí 2 của nhân furan có lẽ nhóm này đã góp phần mang lại hoạt tính kháng khuẩn cao như một số tài liệu khác đã công bố [2,6,11].

Sơ sánh tác dụng kháng khuẩn của dẫn chất base Mannich (II- XII) với chất I, (XIV - XXIV) với chất XIII, (XXVI - XXIX) với chất XXV, cho thấy nhóm base Mannich không ảnh hưởng nhiều đến hoạt tính kháng khuẩn so với chất gốc I, XIII, XXV chỉ có chất VII, VIII, XX, có nguyên tử Iod hoặc brom ở hợp phần amin đã mang lại hoạt tính kháng khuẩn cao hơn chất I, XIII đối với 3 chủng *Staphylococcus aureus* Y1, *Escherichia coli* và *Shigella flexneri*.

Các dẫn chất base Mannich của XIII, có hoạt tính kháng nấm kém chất XIII điều đó chứng tỏ việc thế nhóm base Mannich không mang lại hiệu quả. Trong số các dẫn chất base Mannich thì dẫn chất có chứa Iod (XX) có tác dụng chống nấm mạnh hơn các chất khác.

IV. KẾT LUẬN.

- Đã tổng hợp được 29 dẫn chất của 5-nitrofurfural trong đó có 25 chất chưa thấy công bố trong tài liệu tham khảo được.

- Thử tác dụng kháng khuẩn và kháng nấm cho thấy 29 chất tổng hợp được đều có tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm mạnh trong đó:

+ 12 chất từ chất I-XII có tác dụng kháng khuẩn kháng nấm mạnh và mạnh hơn nitrofurazon, đặc biệt là chất VII, VIII.



+ 12 chất từ XIII - XXIV có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn nitrofurantoin (trừ chủng *Salmonella typhi*) và có tác dụng kháng nấm tương đương hoặc mạnh hơn Nystatin đặc biệt là chất XIII và XX.

+ 5 chất từ XXV - XXIX có tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn nitrofurantoin (trừ chủng *Salmonella typhi*) ở cùng nồng độ thử và có tác dụng mạnh trên nấm *Candida albicans* tuy nhiên tác dụng này kém hơn so với Nystatin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Ngọc Thuý, Tào Duy Cán
Thuốc và cách sử dụng
Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật (1989), tr. 444.
2. Akerblom E.B - Synthesis and structure - activity relationship of antibacterially active 5-(5' - nitro -2'-furfurylidene) thiazolone.
J. Med.Chem, 1974, vol. 17, No.6, p.609.
3. N.S Habib, SM Rida, E. Am Badacuay - Synthesis and antimicrobial activity of Rhodanin derivatives.
Eur. J. Chem., 1997, 32, 759 - 762.
4. Trương Phương, Huỳnh Thị Nguyên Thuý - Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm của các dẫn chất 3-Salicylamino rhodanin.
- Tạp chí Dược học (1998) số 9, tr. 19 - 21.
5. France C.Brown, C.K Bradsher and assistances. Duke Univ.
- Some 3 - Substituted Rhodanines.
J. Org. Chem. (1955), vol. 78, p. 384 - 387.
6. Nguyễn Thị Xuân Thuý - Tổng hợp dẫn chất của Furfural dự đoán có tác dụng dược lý
- Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược (1994).
7. Silverstein R.M., Bassler G.C., Morill T.C.
Spectrometric identification of Organic compounds.
John Wiley, N.Y, 1981, 4th ed.
8. Dược điển Việt Nam II - tập 3- Nhà xuất bản Y học 1994, tr.504.
9. Nguyễn Quang Đạt, Nguyễn Ngọc Vinh và cộng sự - Tổng hợp anti-5-nitro-2-furfuraldoxim (nifuroxim)-Tạp chí Dược học (1982), số 5, tr. 12-13.
10. Nguyễn Thị Xuân Thuý, Nguyễn Khang, Nguyễn Quang Đạt - Nghiên cứu tổng hợp dẫn chất furfural có tác dụng dược lý - Tạp chí Dược học (1991), số 1, tr.4-5.
11. Đinh Thị Thanh Hải -Tổng hợp một số dẫn chất của 5-nitrofurfural và thăm dò tác dụng sinh học.
- Luận văn tốt nghiệp trợ lý giảng dạy và nghiên cứu khoa học khoá V (Đại học Dược Hà Nội), 1995.