

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA AZOMETHIN CÓ CHỨA BROM

Giang Thị Sơn - Trần Mạnh Bình, Trần Thu Hà
Trường Đại học Dược Hà Nội

Abstracts:

10 azomethines can be obtained by condensing aromatic aldehydes and amines contain Brom. The structures of obtained products have been characterized by element analyses and IR, UV spectroscopy.

The compounds have been tested for antibacterial activities on positive gram bacteria rather than on negative ones.

I. Đặt vấn đề

Base azomethin là sản phẩm của phản ứng ngưng tụ giữa aldehyd và amin thơm. Nhiều hợp chất azomethin đã được dùng làm thuốc.

Mặt khác các dẫn chất halogen có tác dụng kháng khuẩn kháng nấm. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu tổng hợp một số azomethin có chứa brom và thăm dò tác dụng sinh học của chúng nhằm nghiên cứu sàng lọc tìm ra các chất có cấu trúc imin ($-\text{CH}=\text{N}-$) chứa brom có tác dụng sinh học cao để ứng dụng làm thuốc.

II. Phương pháp nghiên cứu

1. Tổng hợp hoá học

- Phương pháp ngưng tụ hợp chất có nhóm cacbonyl với amin thơm bậc 1 tạo thành azomethin [2,3]

- Kiểm tra cấu trúc: sắc ký lớp mỏng, phân tích phổ hồng ngoại (IR), tử ngoại (UV), định lượng % nitơ.

2. Tác dụng sinh học

Thử tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm theo phương pháp khuếch tán trên thạch [1]

III. Thực nghiệm và kết quả

Ngưng tụ các aldehyd thơm và amin thơm bậc 1 có chứa halogen trong dung môi hữu cơ phân cực ở nhiệt độ, xúc tác, thời gian phản ứng khác nhau. Kết quả thu được 10 azomethin có chứa brom với hiệu suất khác nhau. Các sản phẩm được tinh chế trong dung môi alcol ethylic. Kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng. Kết quả cho thấy các sản phẩm đều là chất rắn kết tinh, tinh thể có màu từ vàng nhạt đến vàng đậm, có nhiệt độ nóng chảy xác định.

Kết quả tổng hợp được ghi trong bảng sau:

Kết quả tổng hợp baseazomethin $\text{Ar}_1-\text{CH}=\text{N}-\text{Ar}_2$

TT	Azomethan		Công thức phân tử	M	Hiệu suất (%)	t _{nc} (°C)	%N	
	Ar ₁	Ar ₂					Lý thuyết	Thực nghiệm
1			C ₁₂ H ₁₁ O ₂ NBr	306	70	120-121	4,75	4,42
2			C ₁₂ H ₁₁ N ₂ BrO ₂	350	84	157-158	7,97	8,16
3			C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₂	306	50,6	120-121	4,75	4,30
4			C ₁₂ H ₁₁ Br ₂ NO ₂	384	44,12	106-108	3,64	3,80
5			C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₂	320	61,4	135-136	4,37	4,10
6			C ₁₂ H ₁₄ BrNO ₂	320	67,2	155-156	4,37	4,20
7			C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	351	61,0	116-118	7,98	8,21
8			C ₁₂ H ₁₁ BrN ₂ O ₄	351	81,2	150-152	7,98	7,80
9			C ₁₂ H ₉ BrN ₂ O ₂	293	48,1	120-122	2,69	2,70
10			C ₁₁ H ₇ N ₂ O ₃ Br	294	55,2	156-158	2,68	2,40

Kiểm tra cấu trúc bằng định lượng % nitơ và phân tích phổ hồng ngoại, tử ngoại. Kết quả cho thấy các chất tổng hợp được có tỷ lệ nitơ đúng như công thức dự kiến tổng hợp. Kết quả phân tích phổ hồng ngoại, tử ngoại cho thấy các chất thu được đều có các đỉnh giao động hoá trị đặc trưng như $\bar{\nu}_{\text{C-N}}$ như anilin, $\bar{\nu}_{\text{C-C}}$ như benzen và các dao động hoá trị của các nhóm chức.

Sau đây là kết quả phân tích phổ IR, UV của các chất thu được:

Kết quả phân tích phổ IR của azomethin

Bảng 2: Kết quả phân tích phổ IR, của A zomethin

TT	Công thức phân tử	M	RI (Ycm^{-1})
1	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$	306	ν_{OH} fenol: 3300; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1620 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1560, 1510; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1260 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1250; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$ = 650
2	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$	350	ν_{OH} fenol: 3180; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1610 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1590, 1540; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1270 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1260; ν_{NO_2} thơm = 1320 $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 680
3	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$	306	ν_{OH} fenol: 3200; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1621 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1580, 1560; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1280 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1300; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 697
4	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_2$	384	ν_{OH} fenol: 3300; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1630 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1550, 1510; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1250 $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 688
5	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$	320	ν_{OH} fenol: 3250; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1620 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1580, 1520; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1200 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1300; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 620
6	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$	320	ν_{OH} fenol: 3400; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1624 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1570, 1530; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1200 $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1300; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 613
7	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$	351	ν_{OH} fenol: 3475; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1630 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1580, 1550; $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1310; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 680
8	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_4$	351	ν_{OH} fenol: 3475; $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1630 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1570, 1510; $\nu_{\text{C}-\text{O}-\text{C}}$ (Ar - O - CH_3); 1320; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 551
9	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$	293	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1610 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ nhân thơm: 1520, 1560; ν_{NO_2} thơm : 1340
10	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3$	294	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ imin 1620 $\nu_{\text{C} \dots \text{C}}$ thơm: 1561, 1520; $\nu_{\text{C}-\text{O}}$ fenol: 1280 ν_{NO_2} thơm : 1340; $\nu_{\text{C}-\text{Br}}$: 675

Các azomethin thu được chúng tôi tiến hành thử tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm theo phương pháp khuếch tán trên thạch [1] ở 2 nồng độ: 2 mg/ml và 4 mg/ml. Thử với 10 chủng vi khuẩn kiểm định gồm 5 chủng gram (-), 5 chủng gram (+) và 1 chủng nấm gây bệnh candida albical.

Kết quả cho thấy azomethin đều có tác dụng ở các mức độ khác nhau. Riêng ở nồng độ 4 mg/ml hầu hết các azomethin đều có tác dụng mạnh trên các chủng khuẩn thử.

19. Kết luận

Bằng phản ứng tổng hợp, chúng tôi đã thu được 10 dẫn chất brom có cấu trúc azomethin. Kết quả kiểm tra cấu trúc cho thấy chúng đều có cấu trúc đúng như công thức dự kiến tổng hợp. Kết quả thăm dò tác dụng sinh học cho thấy các azomethin này đều có tác dụng kháng khuẩn kháng nấm.

Từ kết quả thu được cho thấy có thể nghiên cứu tổng hợp để sàng lọc tìm ra các chất mới trong dãy này để nghiên cứu ứng dụng làm thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Dược điển Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội 1997
2. Janvenilet and Robert L.V. An Alten, Biochemistry and pharmacology of groups (pp 227 — 252)
3. Beilstein handbuch der organischen chimie, 51 Berlin 1950 (pp 170 — 910) 12, 14, 15, 17 (1958)
4. Takahashi S.NI Shigaki Japanese patent, C.A Vol 52 1206a (1958)