

TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT 1,2,4-TRIAZOL CÓ TIỀM NĂNG SINH HỌC

Trương Thế Kỳ, Trương Ngọc Tuyển, Nguyễn Thị Thu Hương, Vũ Đức Nghĩa
Khoa Dược, Đại học Y-Dược, TP. Hồ Chí Minh.

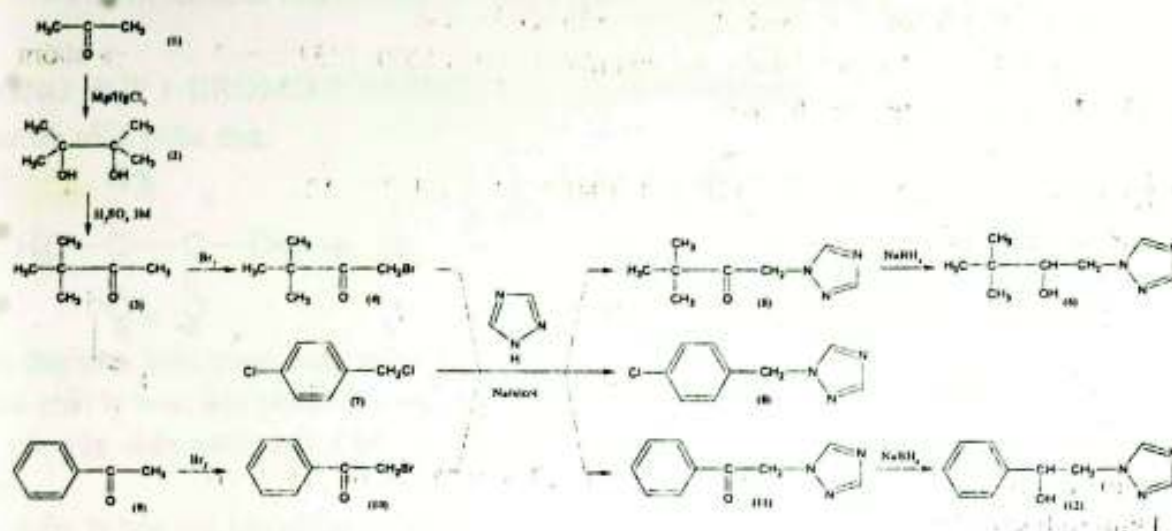
ABSTRACT

Derivatives of triazol have a lot of biological activities such as antifungi, antibiotic, antiviral, antitumor .v.v.. In this study, we focus on the antifungal effect of derivatives of triazol. Some derivatives of triazol have been synthesised and demonstrated their structure by melting point, thin layer chromatography, Infra-Red Spectrometer, Gas chromatography, ¹H-NMR. They also have been tested the antifungal activity on three species (Microsporum gypseum, Trychophyton mentagrophytes and Candida albicans).

ĐẶT VẤN ĐỀ

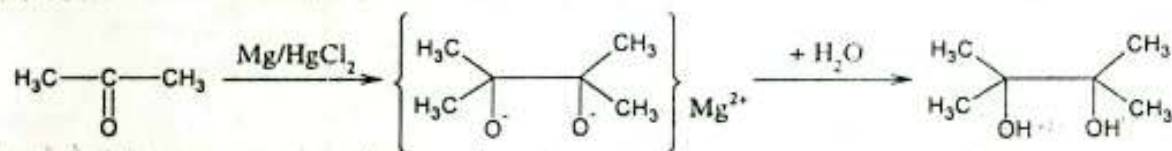
Dẫn xuất triazol đã và đang được thế giới quan tâm từ lâu. Bản thân khung triazol đã có hoạt tính sinh học. Các dẫn xuất chứa khung triazol có tác dụng sinh học khác nhau như: kháng virus (Ribavirin), kháng nấm (Fluconazol, Itraconazol, Terconazol), kháng sinh (Ceftriaxol, Cefamandol thuộc cephalosporin có nhân triazol), diệt côn trùng (Isazofos, Miral), chống khối u (Anastrozole, Letrozol), chống trầm cảm (Etoperidone, Tropene, Depracer). Trong lĩnh vực kháng nấm, các dẫn xuất triazol đang dần thay thế các dẫn xuất imidazol do có những ưu điểm nổi bật như: thời gian tác dụng kéo dài và không ảnh hưởng lên sự tổng hợp sterol người, đây vẫn còn là vấn đề được các nhà khoa học quan tâm. Nhằm đóng góp một phần nhỏ vào lĩnh vực kháng nấm của dẫn xuất triazol. Chúng tôi nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất triazol để làm phong phú thêm các dẫn xuất triazol và làm tăng hoạt tính sinh học với hy vọng rằng sẽ mở ra hướng mới trong việc khám phá ra những hợp chất mới có tác dụng trong trị liệu.

THỰC NGHIỆM VÀ KẾT QUẢ SƠ ĐỒ TỔNG HỢP:



* TỔNG HỢP 2,3-DIMETHYL-BUTAN-2,3 DIOL.6H₂O (PINACOL) (2) [4]

- Phương trình phản ứng:



Phản ứng đòi hỏi môi trường phải khan nước hoàn toàn.

Phản ứng thực hiện trong dung môi benzen. Nhiệt độ thích hợp cho phản ứng là 59-61°C.

- Tính chất lý hóa: tinh thể không màu dạng vảy.

- Định tính sản phẩm:

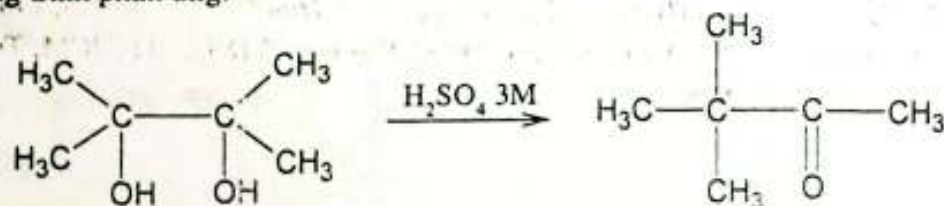
+ Nhiệt độ nóng chảy: 45°C,

+ Sắc ký lớp mỏng: benzen : acetat etyl (95:5) có $R_f = 0,13$,

+ Phổ IR: có các dao động đặc trưng của nhóm $-OH$ (3335, 1340, 1113 cm^{-1}) và không còn dao động $-C=O$ của chất ban đầu.

* TỔNG HỢP 3,3-DIMETHYL BUTANON (PINACOLON) (3)

- Phương trình phản ứng:

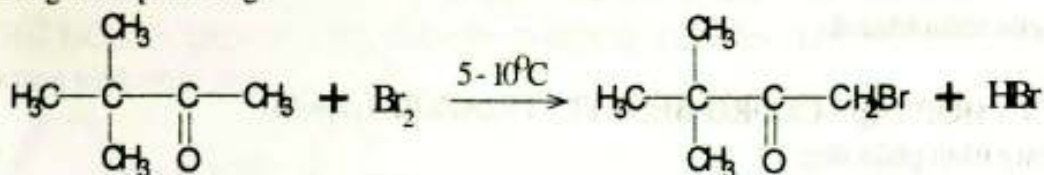


Tính sản phẩm:

- + Nhiệt độ sôi: 106°C
- + Sắc ký lớp mỏng: benzen : acetat etyl (95:5) có $R_f = 0,73$
- + Phổ IR: có đỉnh hấp thụ đặc trưng của nhóm $\text{C}=\text{O}$ (1709 cm^{-1}).

TỔNG HỢP 1-BROMO-3,3-DIMETHYL-2-BUTANON (4)

Phương trình phản ứng:



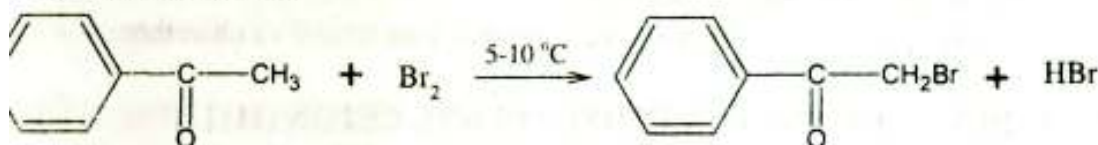
Phản ứng thực hiện trong dung môi CHCl_3 .

Tính chất lý hóa: Sản phẩm là chất lỏng có màu vàng nhạt chuyển sang màu nâu xỉn, mùi cay xốc gây chảy nước mắt. Chất này không tan trong nước, tan tốt trong alcol, cloroform etc.

Đặc điểm lý hóa của sản phẩm chứng minh có sự brom hóa trên nhóm methyl ở vị trí α .

TỔNG HỢP ω -BROMOACETOPHENON: (10)

Phương trình phản ứng:



Phản ứng thực hiện trong dung môi ete.

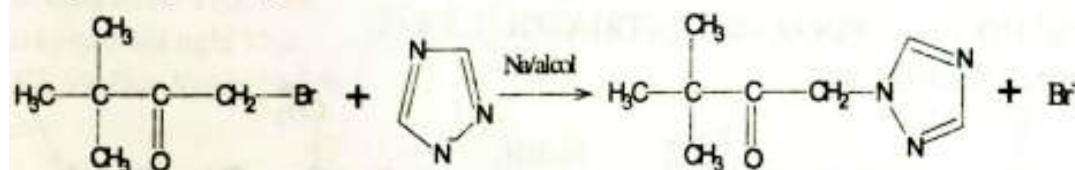
Tính chất lý hóa: tinh thể màu trắng sáng, mùi cay xốc gây chảy nước mắt, kích ứng mạnh trên da và niêm mạc.

Tính sản phẩm:

- + Nhiệt độ nóng chảy: 50°C
- + Sắc ký lớp mỏng: benzen : acetat etyl (95:5) có $R_f = 0,63$
- + Phổ IR: có đỉnh hấp thụ đặc trưng của $\text{C}=\text{O}$ (1697 cm^{-1}) và dao động halogen vùng vân tay.

TỔNG HỢP 1-(α -PINACOLYL)-TRIAZOL-1,2,4 (5)

Phương trình phản ứng:



- Tính chất lý hóa: tinh thể trắng, mùi đặc biệt. Tan trong nước, alcol, ete, acetone, cloroform.

- Định tính sản phẩm:

+ Nhiệt độ nóng chảy: 62°C ,

+ Sắc ký lớp mỏng: cloroform : methanol (9:1) có $R_f = 0,63$,

+ Phổ IR: có dao động đặc trưng của nhóm $\text{C}=\text{O}$ (1720 cm^{-1}) và đỉnh $-\text{CH}$ (3300 cm^{-1}) của nhân triazol.

* TỔNG HỢP 1-(p-CLORO BENZYL) TRIAZOL-1,2,4 (8)

- Phương trình phản ứng:



- Tính chất lý hóa: tinh thể không màu, mùi đặc biệt. Tan trong nước, alcol, ete, acetone, cloroform. Không tan trong ete dầu hỏa, n-hexan.

- Định tính sản phẩm:

+ Nhiệt độ nóng chảy: 64°C ,

+ Sắc ký lớp mỏng: cloroform : metanol (9:1) có $R_f = 0,68$,

+ Sắc ký khí: cho một đỉnh duy nhất.

+ Phổ hồng ngoại: cho các đỉnh đặc trưng của nhân triazol và nhân thơm.

* TỔNG HỢP 1-TRIAZOLYL METHYL PHENYL CETON (11) [3]

- Phương trình phản ứng:



- Tính chất lý hóa: tinh thể không màu, mùi đặc biệt. Tan trong alcol, acetone, cloroform, tan trong ete, không tan trong benzen.

- Định tính sản phẩm:

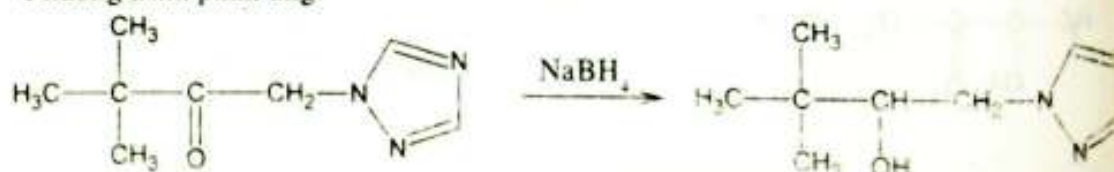
+ Nhiệt độ nóng chảy: 117°C ,

+ Sắc ký lớp mỏng: cloroform : metanol (9:1) có $R_f = 0,62$,

+ Phổ IR: có dao động đặc trưng của nhóm $\text{C}=\text{O}$ (1699 cm^{-1}) và nhóm $-\text{CH}$ của nhân triazol và nhân thơm.

* KHỬ HÓA 1-(α -PINACOLYL)-TRIAZOL-1,2,4 (6)

- Phương trình phản ứng:



Tính chất lý hóa: tinh thể màu trắng, mùi đặc biệt. Tan trong alcohol, acetat etyl. Khó tan trong nước etc.

Định tính sản phẩm:

- + Nhiệt độ nóng chảy: 80-81°C,
- + Sắc ký khí: cho một đỉnh duy nhất trên sắc ký đồ,
- + Phổ IR: có dao động đặc trưng của nhóm -OH (3200, 1251, 1083 cm^{-1}) và nhóm CH (3105 cm^{-1}) trong nhân triazol.

KHỬ HÓA 1- TRIAZOLYL METYL PHENYL CETON (12)

Phương trình phản ứng :



Tính chất lý hóa: tinh thể màu trắng hình khối. Tan trong alcohol, acetat etyl.

Định tính sản phẩm:

- + Nhiệt độ nóng chảy: 114- 115°C
- + Sắc ký lớp mỏng: chloroform : metanol (11:1) có $R_f=0,54$.
- + Phổ IR: có dao động đặc trưng của nhóm -OH (3305, 1330, 1060 cm^{-1}).
- + Phổ $^1\text{H-NMR}$ (ppm/TMS): 8,36 (s, H-3'); 8,01 (s, H-5'); 7,39 (m, H-Ar); 5,09 (t, 1); 4,43 (d, H-2).

THỬ HOẠT TÍNH KHÁNG NẤM

Sau khi tổng hợp và xác định độ tinh khiết, tiếp tục tiến hành thử hoạt tính kháng nấm trên 3 chủng *Microsporum gypseum*, *Trychophyton mentagrophytes* và *Candida albicans* các sản phẩm (5), (6), (8), (11) và (12) theo phương pháp pha loãng trên đĩa thạch.

Kết quả sản phẩm (5), (8) và (11) có tác dụng kháng *Microsporum gypseum*, *Trychophyton mentagrophytes* mạnh hơn trên *Candida albicans*, ngoại trừ (5) không có tác dụng trên chủng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

ALLMENDINGER, FELDER, HUNGERBUHLER, *Tetrahedron Lett.*, 1990, p. 31, 7301-7304.

T. EICHER, S. HAUPTMANN, *The Chemistry of Heterocycles*, 1995, p. 208-211.

Journal American Chemistry Society, Vol. 17, 1973, p. 1854.

ĐẶNG NHƯ TÀI, NGÔ THỊ THUẬN, *Tổng hợp Hóa Hữu Cơ*, Tập 1, 2, 3, 1987.

Báo cáo hội nghị khoa học kỹ thuật khoa Dược, Đại học Y-Dược, TP.HCM, *Trương Thế Kỷ, Vũ Đức Nghĩa*, 06/2000.