

Tổng hợp và tính chất của 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol

Lưu Văn Bôi, Trịnh Thái Hà, Nguyễn Thị Sơn*, Hà Minh Tú

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 15 tháng 4 năm 2011

Tóm tắt. Thiocacbamoyl hoá 3-axetamido-4-metylbenzohydrazit bằng tetrametylthiuram disunfua (TMTD) đã thu được 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol. Tiến hành phản ứng giữa hợp chất 1,3,4-oxadiazol-2-thiol với các dẫn xuất thế N- α -cloaxetanilit đã điều chế các dẫn xuất 2-(N-carboxamidoarylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol. Cấu trúc của các sản phẩm đã được xác định bằng các dữ kiện phổ IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và MS.

Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy các dẫn xuất 2-(N-carboxamidoarylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol có khả năng kháng nấm *C. albicans*.

1. Mở đầu

Các dẫn xuất của 1,3,4-oxadiazol-2-thiol là những hợp chất hữu cơ chứa lưu huỳnh đa ứng dụng. Trong y học chúng được sử dụng như các nguyên liệu đầu để tổng hợp các hợp chất có khả năng diệt khuẩn, kháng nấm [1, 2]. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả còn cho thấy một số dẫn xuất thu được từ phản ứng của 1,3,4-oxadiazol với các tác nhân N- α -cloaxetanilit thể có khả năng gây độc tế bào và chống HIV type I [3,4]. Gần đây, nhiều công trình nghiên cứu cho thấy, các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol còn được dùng làm vật liệu để chế tạo điện cực cho pin liti thứ cấp dung lượng cao [5]. Tuy nhiên, cho đến gần đây các dẫn xuất của 1,3,4-oxadiazol-2-thiol thường được điều chế bằng phản ứng giữa hydrazit của các axit cacboxylic với CS_2 hay CSCl_2 . Việc sử dụng các tác nhân độc hại cho sức khỏe và môi

trường đã hạn chế đáng kể khả năng ứng dụng của họ hợp chất quan trọng này vào thực tiễn. Do đó nghiên cứu xây dựng phương pháp mới, thân thiện hơn với môi trường để điều chế các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol-2-thiol và tiến hành tổng hợp có định hướng các hợp chất có hoạt tính sinh học là đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cần thiết. Trong các công trình trước đây [6-8] bằng phản ứng của các axetamidobenzohydrazit với tetrametyl thiuram disunfua (TMTD) chúng tôi đã tổng hợp được 5-[4(và 5)-axetamido-2-hydroxy (brom và clo)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol và trên cơ sở phản ứng của chúng với các N- α -cloaxetanilit thể đã điều chế được một số 2-(N-carboxamidoarylmetylthio)-5-[4-axetamido-2-hydroxy(brom và clo)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol có khả năng diệt nấm kháng khuẩn. Để mở rộng phạm vi tìm kiếm các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học, đồng thời khảo sát một cách có hệ thống mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính sinh học, trong công trình này chúng tôi

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-4-38253503.
E-mail: sonhuco@yahoo.com

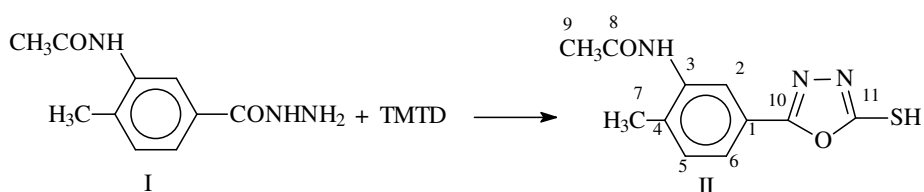
tiếp tục nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol và phản ứng của chúng với các tác nhân N- α -cloaxetanilit thế.

2. Thảo luận kết quả

Hợp chất 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II) được điều chế bằng phản ứng thiocacbamoyl hóa 3-axetamido-4-

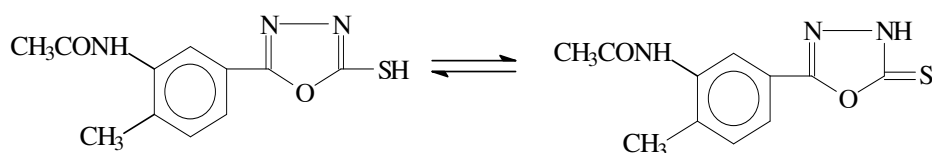
metylbenzohydrazit với TMTD (sơ đồ 1). Quá trình được thực hiện bằng cách đun hồi lưu cách thủy hỗn hợp đương lượng mol của dẫn xuất hydrazit và TMTD trong dung môi DMF hoặc dioxan khoảng 2-3 giờ. Phản ứng kết thúc sau khi hết khí H₂S bay ra (có thể kiểm tra bằng giấy lọc tấm chì II axetat). Sau khi xử lý hiệu suất sản phẩm II đạt trên 80%.

Sơ đồ 1



Cấu trúc của oxadiazol II được khẳng định bằng phổ IR, ¹H-NMR và phổ MS. Trên phổ hồng ngoại xuất hiện dao động hoá trị của các liên kết ν_{NH} : 3288 cm⁻¹, $\nu_{\text{=CH}}$: 3072 cm⁻¹, ν_{SH} : 2763 cm⁻¹ với cường độ yếu, $\nu_{\text{C=O}}$: 1626 cm⁻¹. Trên phổ ¹H-NMR có tín hiệu cộng hưởng của

các proton nhóm methyl trong (NHCOCH₃) ở 2,08, nhóm methyl trong (CH₃Ar) ở 2,29, trong nhân phenyl ở vùng 7,40-8,07, trong nhóm NH ở 9,38ppm và trong nhóm SH ở 14,5ppm (thực ra là proton của nhóm NH) do nhóm mercapto tồn tại dưới dạng thion:

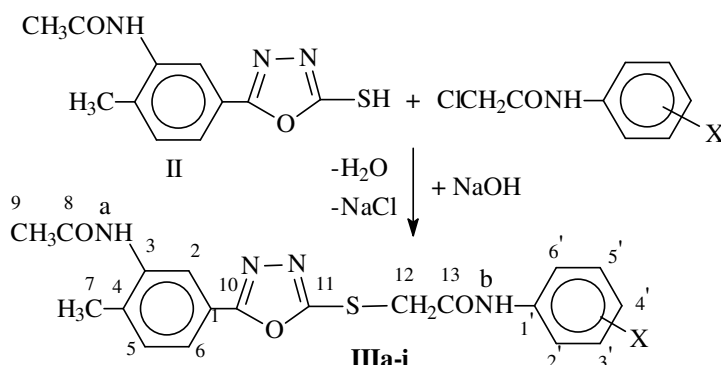


Trên phổ khối lượng có pic ion phân tử (249)[M]⁺ và các phân mảnh khác hoàn toàn phù hợp với cấu trúc phân tử.

Thực nghiệm cho thấy thiocacbamoyl hóa hydrazit của các axit là phản ứng đơn giản, hiệu suất cao, thân thiện hơn với môi trường, do đó sản phẩm oxadiazol II điều chế bằng phương

pháp này có giá thành rẻ, thích hợp dùng làm chất đầu cho tổng hợp hữu cơ. Trong công trình này đã tiến hành phản ứng của oxadiazol II với các dẫn xuất N- α -cloaxetanilit thế để tổng hợp các hợp chất có khả năng có hoạt tính sinh học. Phản ứng xảy ra theo sơ đồ 2.

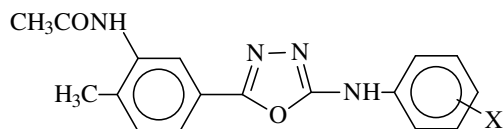
Sơ đồ 2



X: H(IIIa), p-CH₃(IIIb), p-OCH₃(IIIc), p-COCH₃(III d), p-Cl(IIIe), p-NO₂(III f), p-COOCH₃(IIIg), p-COOC₂H₅(IIIh), p-Br(IIIi)

Tất cả các phản ứng của oxadiazol II với N- α -cloaxetanilit thể được tiến hành trong dung dịch NaOH 2% ở nhiệt độ 50°C. Đó là những điều kiện thích hợp nhất để thu được các dẫn xuất III(a-i), đã được chúng tôi khảo sát xác định và công bố trong công trình trước đây [4, 6-8].

Như chúng tôi đã chỉ ra trong các công trình trước đây, ở trong môi trường kiềm đặc hơn và nhiệt độ cao hơn, sản phẩm III(a-i) sẽ phân hủy tạo thành các dẫn xuất 2-arylamino-5-axetamido-1,3,4-oxadiazol [4]:



Thực hiện các phản ứng theo sơ đồ 2 đã thu được 9 dẫn xuất 2-(N-cacboxamido-phenyl methylthio)-5-[(4-axetamido)phenyl]-1,3,4-oxadiazol. Cấu trúc của các sản phẩm được chứng minh bằng các dữ liệu phổ IR, ¹H-NMR, MS.

Trên phổ hồng ngoại của các hợp chất IIIa-i đều xuất hiện cực đại hấp thụ trong vùng 3262-3282 cm⁻¹ với cường độ mạnh, đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết N-H trong nhóm NHCOCH₃, vùng 1663-1706 cm⁻¹ cũng có hấp thụ cường độ mạnh, đặc trưng cho dao động hoá trị của các liên kết C=O trong nhóm axetamido (NHCOCH₃). Ở hai hợp chất III(g)

và III(h) xuất hiện thêm dao động hóa trị của nhóm C=O trong -COOR ở vùng bước sóng dài hơn là 1722 và 1723 cm⁻¹.

Trên phổ ¹H-NMR của các hợp chất III(a-i) xuất hiện các pic 1,30-3,70 ppm, đặc trưng cho cộng hưởng của proton các nhóm -CH₃ trong nhân phenyl, trong NHCOCH₃ và trong gốc COOCH₃, 4,20-4,40ppm, đặc trưng cho cộng hưởng của proton trong nhóm -CH₂-CO, 6,70-8,20ppm, đặc trưng cho cộng hưởng của các proton trong các nhân phenyl, 9,40-10,50ppm, đặc trưng cho cộng hưởng của proton của nhóm -NH.

Trên phổ khối lượng xuất hiện pic ion phân tử với cường độ từ 10-60%, chứng tỏ các hợp chất 2-(N-cacboxamidophenylmethylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol III(a-i) tương đối dễ bị phân hủy. Khảo sát phổ MS cho thấy sự phân mảnh đã phản ánh đúng cấu trúc phân tử của các hợp chất đã dự kiến.

Đã tiến hành thử nghiệm hoạt tính sinh học của 8/9 hợp chất điều chế được trên các chủng vi sinh vật kiểm định (bảng 1). So với các dẫn xuất 2-(N-cacboxamidophenylmethylthio)-5-[(4-axetamido)phenyl]-1,3,4-oxadiazol điều chế được từ phản ứng giữa 5-(4-axetamido-2-

hydroxy)-, 5-(4-axetamido-2-clo)- và 5-(4-axetamido-2-brom)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với các tác nhân N- α -cloaxetanilit thể, thường có phổ hoạt tính sinh học rộng, đặc biệt là khả năng kháng khuẩn, thì các dẫn xuất 2-(N-cacboxamidophenylmethylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol thu được từ 5[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol lại thể hiện khả năng tác động lên nấm men. Kết quả (bảng 1) cho thấy 7/8 chất có khả năng kháng nấm men, trong đó 5 chất thể hiện hoạt tính mạnh ở nồng độ ức chế tối thiểu rất thấp (15 μ g/ml).

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính sinh học của một số hợp chất điều chế được **

Kí hiệu mẫu	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (μ g/ml)							
	Gr(-)				Gr(+)			
	Nấm men		Nấm mốc		Nấm men		Nấm mốc	
	<i>E.coli</i>	<i>B.sub.</i>	<i>S.aur.</i>	<i>M.luteus</i>	<i>C. alb.</i>	<i>S. cer.</i>	<i>Asp.niger.</i>	<i>F. oxy.</i>
III(a)	(-)	(-)	(-)	(-)	15	(-)	(-)	(-)
III(b)	(-)	(-)	(-)	(-)	15	(-)	(-)	(-)
III(c)	(-)	(-)	(-)	(-)	15	(-)	(-)	(-)
III(d)	(-)	(-)	(-)	(-)	200	(-)	(-)	(-)
III(e)	(-)	(-)	(-)	(-)	15	(-)	(-)	(-)
III(f)	(-)	(-)	(-)	(-)	15	(-)	(-)	(-)
III(h)	(-)	(-)	(-)	(-)	200	(-)	(-)	(-)
III(i)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

** Thử nghiệm tại phòng Bảo tàng giống chuẩn Vi sinh vật- Viện vệ sinh dịch tễ trung ương

3. Thực nghiệm

3.1. Thiết bị và hóa chất

- Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy STP3 hãng Stuard (Anh)

- Phổ hồng ngoại được ghi trên máy GX Perkin-Elmer (Mỹ) ở khoa Hoá học, Trường ĐHKHTN-ĐHQGHN)- ép viên KBr.

- Phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ được ghi trên máy ADVANCE Spectrometer (BRUKE, German) 500MHz, dung môi DMSO-d₆, chất chuẩn nội TMS, tại viện Hoá học, Viện KH&CNVN.

- Phổ MS được ghi trên máy GC-MS phân giải cao (EI, 70ev) của hãng Micromass

Waters, tại khoa Hoá học, trường đại học KHTN, ĐHQGHN.

- Hoạt tính sinh học được thử nghiệm tại Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Axit 3-amino-4-metylbenzoic: Dùng hóa chất tinh khiết của Merck không kết tinh lại;

- Tetramethylthioram disunfua (TMTD): Kết tinh lại trong clorofoc, T_{nc} = 155-156⁰C (156⁰C [9])

- Metanol, axit sunfuric, hydrazin hidrat 80%, dioxan, DMF, anhidrit axetic: Hóa chất tinh khiết của TQ, tinh chế lại trước khi sử dụng.

3.2. Thực nghiệm

Các N- α -cloaxetanilit thể: điều chế theo phương pháp tương tự trong tài liệu [10]

Hoà tan 1,15g (9 mmol) *p*-cloanilin bằng 10ml dioxan trong bình cầu và khuấy đều ở nhiệt độ phòng. Nhỏ giọt từ từ 1,23g (11mmol) α -cloaxetyl clorua vào hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau đó khuấy thêm 30 phút nữa. Kết thúc phản ứng, cho thêm 10ml nước cất. Làm lạnh, lọc thu sản phẩm thô, rửa sản phẩm nhiều lần bằng nước cất tới môi trường trung tính. Làm khô, kết tinh lại trong etanol. Hiệu suất đạt 1,38g (75%). T_{nc} = 166-169°C (166-167°C [10]).

Tương tự, tiến hành phản ứng với các anilin thể khác thu được các dẫn xuất của N- α -cloaxetanilit sau:

+ N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,22g (80%), T_{nc} = 136-137°C (135-137°C [10]).

+ 4-metyl-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 0,86g (52%), T_{nc} = 152-154°C (153-155°C [11]).

+ 4-methoxy-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,15g (64%), T_{nc} = 169-170°C (168-170°C [10]).

+ 4-axetyl-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,3g (69%), T_{nc} = 153-154°C (153-155°C [12]).

+ 4-nitro-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,15 (60%), T_{nc} = 185-188°C (185-186°C [13]).

+ 4-cacbomethoxy-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,22g (60%), T_{nc} = 138-139°C (138-140°C [14]).

+ 4-cacboethoxy- N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 1,7g (80%), T_{nc} = 96-98°C (97-98°C [14]).

+ 4-brom-N- α -cloaxetanilit, hiệu suất 61%, T_{nc} = 185-187°C (180-184°C [10]).

Metyl (3-amino-4-metyl)benzoat:

Điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu [15]. Hiệu suất đạt 87%; T_{nc} : 114-116°C (115-116°C [15])

Metyl (3-axetamido-4-metyl)benzoat:

Điều chế tương tự phương pháp được mô tả trong tài liệu [15]. Hiệu suất đạt 72%, T_{nc} : 158-159°C (149-151 [15]).

3-Axetamido-4-metylbenzohidrazit (I)

Điều chế tương tự phương pháp được mô tả trong tài liệu [5]:

Hỗn hợp phản ứng gồm 15,9g (0,077 mol) metyl 3-axetamido-4-metylbenzoat và 9,2g (0,31 mol) hidrazin hidrat 80% và 70ml etanol tuyệt đối trong bình cầu 250 ml được đun hồi lưu cách thủy trong vòng 12h. Kết thúc phản ứng, cất loại bớt dung môi dưới áp suất thấp, sau đó làm lạnh bằng nước đá. Lọc sản phẩm thô trên phễu Bushner. Sấy khô, kết tinh lại trong hỗn hợp etanol+DMF. Hiệu suất (I) đạt 72%, T_{nc} : 192-194°C.

IR(KBr, cm^{-1}): 3341(NH₂), 3213(NH), 3034(=CH), 1629(C=O), 1532(C=C, Ar), 1326(C-N).

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ , ppm; J, Hz): δ 2,06 (s, 3H, H₃CCO); 2,22 (s, 3H, H₃C-Ar); 4,44 (s, 2H, NH₂); 7,25 (d, 1H, H-5, ³J=7,8); 7,52 (d, 1H, H-6, ³J=7,8); 7,85 (s, 1H, H-2); 9,37 (s, 1H, NH-N); 9,66 (s, 1H, NHCOCH₃).

Điều chế 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl] - 1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II)

Hỗn hợp 3g (14,6mmol) 3-axetamido-4-metylbenzohidrazit và 2,97g (14,6mmol) TMTD trong 10 ml DMF được đun hồi lưu cách thủy trong 3h. Dùng giấy lọc tẩm dung dịch Pb(CH₃COO)₂ để kiểm tra khí H₂S thoát ra trên miệng sinh hàn. Kết thúc phản ứng, để nguội, axit hoá hỗn hợp bằng axit HCl 2% đến pH=3-4, lọc lấy kết tủa. Sấy khô sản phẩm thô rồi hoà tan trong dung dịch NaOH 2%, lọc bỏ lưu huỳnh không tan. Phần dịch lọc được axit hoá bằng dung dịch HCl 2% tới pH =3-4. Lọc thu kết tủa trên phễu Bushner. Sấy khô và kết tinh lại trong hỗn hợp etanol+DMF. Hiệu suất (II) đạt 2,90g (80%), T_{nc} : 284-286°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3328(NH); 3072(=CH); 2763(SH); 1626(CONH); 1571(C=C, Ar), 1503(C=N); 1345(C-N); 1165(C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): δ 2,08 (s, 3H, HC9); 2,11 (s, 3H, HC7); 7,40 (d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,55 (dd, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$; $^4\text{J}=1,5$); 8,07 (s, 1H, HC2); 9,38 (s, 1H, NH); 14,80 (s, 1H, SH).

2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIa):

Hoà tan 0,18g (0,74 mmol) 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II) bằng 1,6 ml dung dịch NaOH 2% trong bình cầu, thêm 8 ml dioxan. Nhỏ giọt từ từ 4ml dioxan đã hoà tan một lượng 0,21g (1,12 mmol) N- α -cloaxetanilit vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2h. Sau khi kết thúc phản ứng, trung hoà hỗn hợp đến pH =5-6 bằng dung dịch HCl 2%. Thêm một ít nước cất và để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lọc thu sản phẩm thô kết tủa, kết tinh lại trong hỗn hợp etanol + DMF (1:1). Hiệu suất IIIa đạt 0,209g (74%), T_{nc} : 227-228°C.

IR(KBr, cm^{-1}): 3272(NH), 3063(C=C, Ar), 2964(C-H no), 1659(C=O), 1176(C-O-C)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): δ 2,10 (s, 3H, HC9); 2,28 (s, 3H, HC7); 4,33(s, 2H, HC12); 7,07(t, 1H, HC4', $^3\text{J}=7,8$); 7,32 (t, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=7,8$); 7,39 (d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,57(m, 2H, HC3', HC5'); 7,62(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=7,8$); 8,11(s, 1H, HC2); 9,42 (s, 1H, Hb); 10,40 (s, 1H, Ha).

MS (m/z, Itđ): 382[M]⁺(60); 368[M-CH₂]⁺(35); 340[M-CH₂CO]⁺(5); 216[M-SCH₂CONH Ar']⁺ (10); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO]⁺ (100), 106[NH₂C₆H₃(CH₃)CO]⁺ (10).

Tương tự, đã điều chế được các dẫn xuất:

2-(N-4'-metylcacboxamidophenylmetylthio) -5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIb).

Hiệu suất 0,19g (68%), T_{nc} : 238-240°C.

IR(KBr, cm^{-1}): 3287(NH), 3033(C=C, Ar), 2921(C-H no), 1659-1680(C=O), 1167(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): δ 2,10 (s, 3H, HC9); 2,25 (s, 3H, HC7); 2,49 (s, 3H, CH₃-Ar'); 4,30(s, 2H, HC12); 7,13(d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,4$); 7,39 (d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,45 (d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,4$); 7,63(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$); 8,10(s, 1H, HC2); 9,40 (s, 1H, HNb); 10,29 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 394[M]⁺(60); 352[M-CH₂CO]⁺(5); 239[M-CH₃Ar'NHCO]⁺(5); 176 [CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO]⁺ (100), 106[NH₂C₆H₃CH₃] (60); 91[C₆H₄NH]⁺ (30).

2-(N-4'-methoxycacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIc)

Hiệu suất 0,17g (57%), T_{nc} : 214-218°C.

IR(KBr, cm^{-1}): 3286(NH), 3067(C=C, Ar), 2930(C-H no), 1662-1677(C=O), 1164(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): δ 2,10 (s, 3H, HC9); 2,29 (s, 3H, HC7); 3,72 (s, 3H, CH₃O-Ar'); 4,29(s, 2H, HC12); 6,89(d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,9$); 7,40 (d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,47 (d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,9$); 7,63(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$); 8,10(s, 1H, HC2) 9,41 (s, 1H, HNb); 10,24 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 412[M]⁺(45); 382 [M-CH₂O]⁺ (20); 340[M-CH₂O-CH₃CO]⁺ (5); 216[M-SCH₂CONHAr']⁺ (10); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO]⁺(100); 105[NHC₆H₃CH₃]⁺(10).

2-(N-4'-clocacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIđ).

Hiệu suất 0,20g (65%), T_{nc} : 235-236°C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3274(NH); 3048(C=C, Ar); 2930(C-H no); 1663-1683(C=O); 1168(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 2,10 (s, 3H, HC9); 2,23 (s, 3H, HC7); 4,32(s, 2H, HC12); 7,37(d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,7$); 7,40 (d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,1$); 7,60 (d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,7$); 7,63(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,1$); 8,10(s, 1H, HC2); 9,40 (s, 1H, HNb); 10,52 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 16[M] $^+$ (45); 373[M-CH₃CO] $^+$ (5); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)-CO] $^+$ (100); 127[NH₂C₆H₄Cl] $^+$ (20); 106[NH₂C₆H₃CH₃] $^+$ (10); 75[C₆H₃] $^+$ (5)

2-(N-4'-axetylacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIe)

Hiệu suất 0,20g (65%), T_{nc}: 243-244 $^{\circ}$ C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3264-3297(NH); 3057(C=C, Ar); 2939(C-H no); 1696(C=O, axetyl), 1669(C=O, amit); 1168(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 2,08(s, 3H, HC9); 2,28 (s, 3H, HC7); 2,59 (s, 3H, CH₃CO-Ar'); 4,37(s, 2H, HC12); 7,40(d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,62 (d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$); 7,71 (d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,7$); 7,94(d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,7$); 8,10(s, 1H, HC2); 9,40 (s, 1H, HNb); 10,73 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 425[M+H] $^+$ (15); 383 [M-CH₂CO + H] $^+$ (5); 176 [CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO] $^+$ (15); 106[NH₂C₆H₃CH₃] $^+$ (10);

2-(N-4'-nitrocacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (III f)

Hiệu suất 0,22g (70%), T_{nc}: 234-235 $^{\circ}$ C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3282(NH); 3099(C=C, Ar); 2975(C-H no); 1671-1706(C=O); 1162(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 2,09 (s, 3H, HC9); 2,28 (s, 3H, HC7); 4,39(s, 2H, HC12); 7,39(d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,62 (d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$); 7,82 (d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=7,3$);

8,09(s, 1H, H-2); 8,23(d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=7,3$); 9,41 (s, 1H, HNb); 11,01 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ):427[M] $^+$ (15), 385[M-CH₂CO] $^+$ (5); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)-CO] $^+$ (100); 134[NH₂C₆H₃(CH₃)CO] $^+$ (15); 106[NH₂C₆H₃CH₃] $^+$ (20);

2-(N-4'-cacbomethoxycacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIg)

Hiệu suất 0,24g (75%), T_{nc}: 247-248 $^{\circ}$ C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3282(NH); 3053(C=C, Ar); 2952(C-H no); 1722(C=O,este); 1692(C=O, amit); 1166(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): 2,10(s, 3H, HC9); 2,28(s, 3H, HC7); 3,82(s, 3H, CH₃COO); 4,36(s, 2H, HC12); 7,39(d, 1H, HC5, $^3\text{J}=7,8$); 7,63(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=7,8$); 7,72(d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,7$); 7,93(d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,7$); 8,10(s, 1H, HC2); 9,42(s, 1H, HNb); 10,75 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 440[M] $^+$ (10), 410[M-CH₂CO] $^+$ (5); 263 [M-CH₃OOCAr'NHCOH] $^+$ (10); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO] $^+$ (20); 59[COOCH₃] $^+$ (100).

2-(N-4'-cacboethoxycacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamido-4-metyl)-phenyl]-1,3,4-oxadiazol (IIIh)

Hiệu suất 0,22g (66%), T_{nc}: 216-217 $^{\circ}$ C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3273(NH); 3047(C=C, Ar); 2934(C-H no); 1663-1668(C=O); 1168(C-O-C).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ , ppm; J, Hz): δ 1,31(t, 3H, CH₃-CH₂O, $^3\text{J}=7,1$) 2,09(s, 3H, HC9); 2,28(s, 3H, HC7); 4,28(q, 2H, CH₃CH₂O, $^3\text{J}=7,1$), 4,36(s, 2H, HC12); 7,40(d, 1H, HC5, $^3\text{J}=8,0$); 7,61(d, 1H, HC6, $^3\text{J}=8,0$); 7,71(d, 2H, HC2', HC6', $^3\text{J}=8,7$); 7,93(d, 2H, HC3', HC5', $^3\text{J}=8,7$); 8,10(s, 1H, HC2); 9,42(s, 1H, HNb); 10,75 (s, 1H, HNa).

MS (m/z, Itđ): 454[M] $^+$ (25); 409[M-C₂H₅O] $^+$ (5); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)-

CO]⁺(100); 149[Ar'COOC₂H₅]⁺(20);
134[NH₂C₆H₃(CH₃)CO]⁺(15).

2-(N-4'-bromcacboxamidophenylmetylthio)-
5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-
oxadiazol ((IIIi)

Hiệu suất 0,24g (73%), T_{nc}: 247-249⁰C.

IR (KBr, cm-1): 3262(NH); 3063(C=C,
Ar); 2976(C-H no); 1723(C=O, este);
1663(C=O, amit), 1166(C-O-C).

¹H-NMR (DMSO-d₆; δ, ppm; J, Hz): 2,10 (s,
3H, HC9); 2,29(s, 3H, HC7); 4,32(s, 2H,
HC12); 7,40(d, 1H, HC5, ³J=7,8); 7,50(d, 2H,
HC2', HC6', ³J=8,8); 7,55(d, 2H, HC3', HC5',
³J=8,8); 7,63(d, 1H, HC6, ³J=7,8); 8,11(s, 1H,
HC2); 9,40 (s, 1H, HNb); 10,52 (s, 1H, HNn).

MS (m/z, Itd): 461[M]⁺(20); 290[M-
NHC₆H₄Br]⁺(5); 176[CH₃CONHC₆H₃(CH₃)CO]⁺
(100); 106[NH₂C₆H₃CH₃](10); 91[C₆H₄NH]⁺(5).

4. Kết luận

1. Đã điều chế được 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol bằng phản ứng thiocacbamoyl hóa 3-axetamido-4-metylbenzoyl hidrazit với TMTD.

2. Trên cơ sở phản ứng của 5-[(3-axetamido-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với các dẫn xuất N-α-cloaxetanilit đã tổng hợp được 9 hợp chất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamino-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol mới. Cấu trúc của sản phẩm được xác nhận bằng các dữ kiện phổ IR, ¹H-NMR, MS.

3. Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy 7 hợp chất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-[(3-axetamino-4-metyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazol điều chế được có khả năng kháng nấm *C. albicans*.

Tài liệu tham khảo

- [1] Fang Liu, Xiao-Qiong Luo, "Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety", *Bioorg. & Med. Chem.* 16 (2008) 3632.
- [2] Afshin Zarghi* 1, Samaneh Hamedei, et al., "Synthesis and Pharmacological Evaluation of New 2-Substituted-5-{2-[(2-halobenzyl)thio]phenyl}-1,3,4-oxadiazoles as Anticonvulsant Agents", *Sci. Pharm.* 76 (2008) 185.
- [3] Ali A. El-Emam, Omar A. Al-Deeb, et al., "Synthesis, antimicrobial, and anti-HIV-1 activity of certain 5-(1-adamantyl)-2-substituted thio-1,3,4-oxadiazoles and 5-(1-adamantyl)-3-substituted aminomethyl-1,3,4-oxadiazoline-2-thiones", *Bioorg. & Med. Chem.* 12(2004) 5107.
- [4] P.H. Sarh, J.J. Bhau, "Synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazol as potential antimicrobial, anticancer and anti-HIV agents", *Ind. j. Chem.* 37B(1998) 180.
- [5] Hugo, Peter, Noack, Rainer, "Bis-[2,5-dithio-1,3,4-thiadiazole] and a process for its production", 1986, *US Pat.* 4599425.
- [6] Nguyễn Thị Sơn, Lưu Văn Bôi, Hà Minh Tú, Hà Việt Trung, "Điều chế và tính chất của 5-[(4-axetamido-2-brom)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol", *Tạp chí Hoá học và Ứng dụng*, số 9(2009) 45.
- [7] Lưu Văn Bôi, Nguyễn Thị Sơn, Đào Thị Nhung, Hoàng Đức Quang, "Điều chế và tính chất của 5-[(4-axetamido-2-hidroxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol", *Hội nghị công nghệ và Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ IV*, 2007, 12-17.
- [8] Lưu Văn Bôi, Nguyễn Thị Sơn, Đào Thị Nhung, "Điều chế và tính chất của 5-(5-axetamido-hidroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol", *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN*, XXIV (1), (2008) 1.
- [9] M.M. Cliford, G. Lichty, *J. Am. Chem. Soc.* 54 (1932) 1163.
- [10] Pier Giovanni Baraldi, Delia Preti, Mojgan Aghazadeh Tabrizi, et al., "N⁶-[(Hetero)aryl(cyclo)alkyl-carbamoyl-methoxyphenyl]-(2-chloro)-5'-N-ethylcarboxamido-adenosines: The first example of adenosine-related structures with potent agonist activity at the human A_{2B} adenosine receptor", *Bioorg. & Med. Chem.* 15(2007) 2514.

- [11] Mark A Matulenko, Ahmed A Hakeem, et al., "Synthesis and functional activity of (2-aryl-1-piperazinyl)-N-(3-methylphenyl) acetamides: selective dopamine D₄ receptor agonists", *Bioorg. & Med. Chem.* 12(2004) 3471.
- [12] Lê Đăng Doanh, Phan Tổng Sơn, *Thực hành hoá học Hữu cơ*, Nxb. Khoa học Kỹ thuật, Tập 2, (1977), 398
- [13] F. Karatas, A. Cansiz, et al. , "Synthesis of Two New Acetanilide Derivatives and Their Effect on the Serum Antioxidant Vitamins (A, E, and C) and the MDA Level in Rats", *Russian J. of Bioorg. Chem.* 31(2005) 499.
- [14] Matthias Lehr, Monika Klimt, "Novel 3-dodecanoylindole-2-carboxylic acid inhibitors of cytosolic phospholipase A₂", *Bioorg. & Med. Chem. Letters* 11(2001) 2569.
- [15] Graham B. Jones, Christopher J. Moody*, "Structurally Modified Antitumour Agents. Part 2.' Total Synthesis of a Cyclopropamitosene", *J. chem. soc. Perkin trans. I*, 245 (1989) 5.

Synthesis and properties of 5-(3-acetamido-4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol

Luu Van Boi, Trinh Thai Ha, Nguyen Thi Son, Ha Minh Tu

Faculty of Chemistry, VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

Thiocarbonylation of 3-acetamido-4-methylbenzohydrazide by tetramethylthiuram disulphide (TMTD) afforded 5-[(3-acetamido-4-methyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazole-2-thiol. Reaction of the last with N- α -chloroacetanilide derivatives leads to corresponding 2-(N-cacboxamidophenylmethylthio)-5-[(3-acetamido-4-methyl)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles.

Structures of products have been identified by the data of IR, NMR, MS spectrometry. Biological activities of the obtained compounds have been tested, result showed that all of them are active against funguses at MIC 15 μ g/ml.