

Điều chế và tính chất của 5-(5-Axetamido-2-Hidroxyphenyl)-1,3,4-Oxadiazol-2-Thiol

Luu Văn Bôi*, Nguyễn Thị Sơn, Đào Thị Nhung

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

Nhận ngày 1 tháng 4 năm 2008

Tóm tắt. Thiocacbamoyl hóa hợp chất 5-axetamido-2-hidroxybenzoyl hydrazit bằng tetramethylthiuram disunfua đã điều chế được 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol. Trên cơ sở phản ứng của dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol-2-thiol thu được với các N- α -cloxetanilit đã tiến hành tổng hợp có định hướng các dẫn xuất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-(5-axet-amido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxa-diazol (3). Kết quả thực nghiệm cho thấy, tùy theo điều kiện, phản ứng có thể chạy theo 2 hướng, tạo thành sản phẩm 3 hoặc 2-arylamino-5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol (4). Đã tìm được điều kiện để hướng phản ứng tạo thành chủ yếu là sản phẩm 3 mong muốn. Thử nghiệm thực tế cho thấy các sản phẩm 3 thu được có hoạt tính kháng vi khuẩn G(+) tốt ở nồng độ 12,5 μ g/ml.

Các dẫn xuất của 2-Mercapto-1,3,4-oxadiazol là những dị vòng chứa lưu huỳnh đa ứng dụng. Trong nông nghiệp chúng được dùng để sản xuất thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ. Trong công nghiệp chúng được sử dụng để chống oxi hoá dầu mỡ, chống ăn mòn kim loại. Trong y học, các hợp chất này được dùng để sản xuất thuốc chữa các bệnh viêm nhiễm ngoài da và gần đây, một số phòng thí nghiệm trên thế giới đang nghiên cứu sử dụng một số dẫn xuất 5-(5-axetamidoaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol ngưng tụ với các N- α -cloaxxetanilit làm thuốc ức chế sự phát triển của virus HIV giai đoạn I [1-3] không chứa gốc nucleotit... Do nhóm SH có khả năng hoạt động hoá học cao, các hợp chất này còn được dùng làm nguyên liệu đầu

trong tổng hợp hữu cơ [4,5]. Tuy nhiên cho đến gần đây, các dẫn xuất thế của 2-mercapto-1,3,4-oxadiazol vẫn được điều chế bằng phản ứng của hidrazit tương ứng với các tác nhân dễ cháy nổ và độc hại, gây ô nhiễm môi trường như CS₂, CSCl₂ [6-8]. Những khó khăn về mặt tổng hợp đã hạn chế khả năng ứng dụng của chúng trong thực tiễn. Vì vậy, việc nghiên cứu tìm các phương pháp mới, hiệu quả cao, thân thiện hơn với môi trường để tổng hợp các dẫn xuất thế của 2-mercapto-1,3,4-oxadiazol là một đề tài có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao, đang thu hút được sự quan tâm của nhiều trường phái khoa học trên thế giới. Mục tiêu của công trình này là điều chế 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol bằng phản ứng thiocacbamoyl hoá 5-axetamido-2-hidroxybenzoyl hidrazit với tetrametylthiuram disunfua (TMTD). Trên cơ sở phản ứng của nhóm thiol với các dẫn xuất

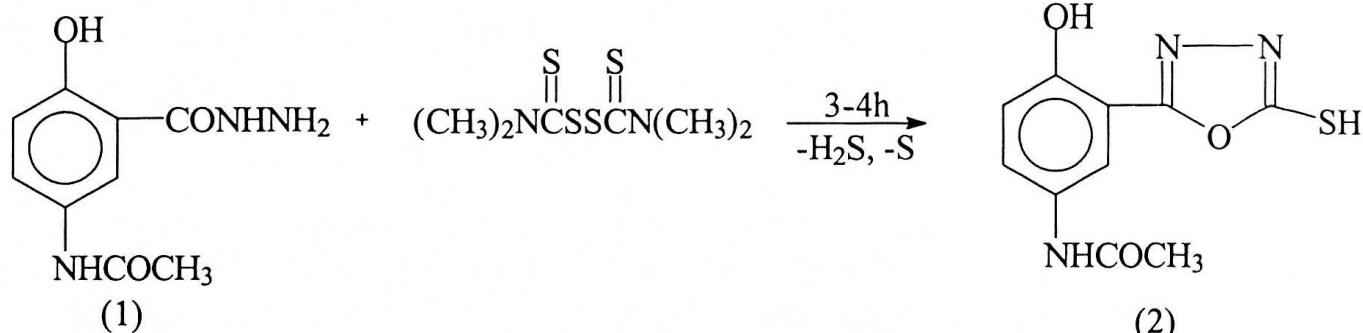
* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-4-8253503
E-mail: luu_vanboi@yahoo.com

N- α -cloxetanilit sẽ tiến hành tổng hợp có định hướng các hợp chất hữu cơ chứa lưu huỳnh và thử nghiệm khả năng thay thế các chế phẩm chứa gốc nucleotit để ức chế sự phát triển của virus HIV giai đoạn I.

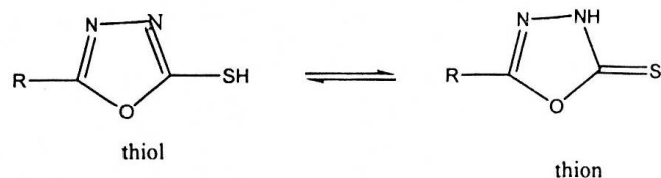
Để thực hiện mục tiêu đã đề ra, đã tiến hành tổng hợp 5-(5-axetamido-2-hydroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol bằng phản ứng thiocacbamoyl

hoá 5-axetamido-2-hydroxybenzoyl hidrazit bằng TMTD. Đây là phản ứng đã được đồng tác giả [9] nghiên cứu một cách toàn diện về cả phương pháp và cơ chế cách đây không lâu. Hỗn hợp 5-axetamido-2-hydroxybenzoyl hidrazit và TMTD tỉ lệ mol 1:1 trong dioxan hoặc DMF được đun ở 90-100°C khoảng 3÷4h. Phản ứng xảy ra như sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



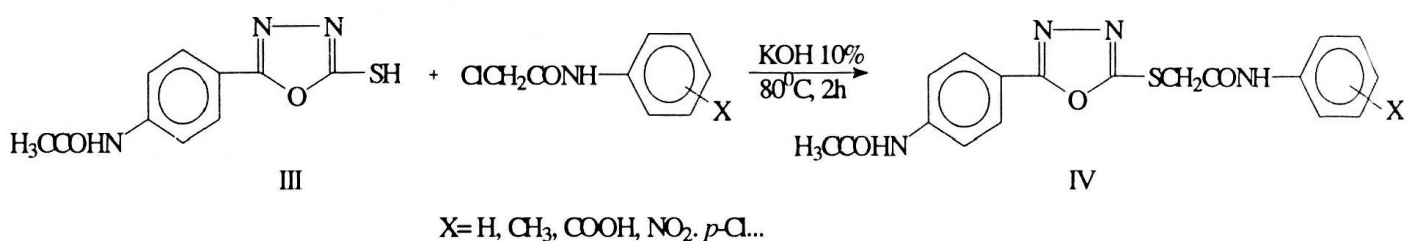
Sau khi phản ứng kết thúc (hết H₂S bay ra, được thử bằng giấy lọc tẩm chì axetat), tiến hành xử lý (xem phần thực nghiệm) thu được sản phẩm 5-(5-axetamido-2-hydroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol. Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ proton. Trên phổ hồng ngoại, xuất hiện dao động đặc trưng của nhóm SH ở 2500-2600cm⁻¹ với cường độ yếu. Trên phổ ¹H-NMR, cộng hưởng của proton nhóm SH xuất hiện trong vùng từ trường yếu (14ppm). Điều đó chứng tỏ ở điều kiện thường nhóm SH tồn tại chủ yếu dưới dạng thion:



Các dẫn xuất 5-(5-axetamido-2-hydroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol điều chế bằng phương pháp này rất đơn giản. Phản ứng chỉ trải qua một giai đoạn với hiệu suất cao, do đó có thể dùng làm chất đầu trong tổng hợp hữu cơ.

Theo tài liệu, khi thực hiện phản ứng giữa 5-(4-axetamidophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với N- α -cloxetanilit trong môi trường KOH 10%, ở nhiệt độ 80°C và thời gian 2h các tác giả [2] cho rằng đã thu được sản phẩm có cấu trúc IV (xem sơ đồ 3).

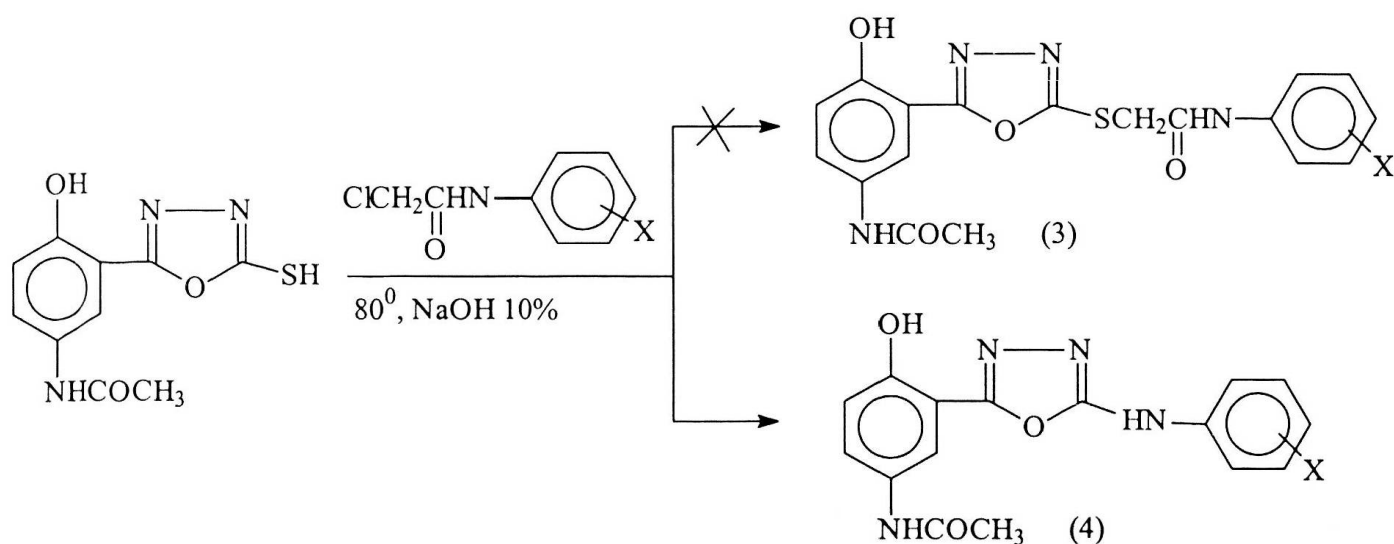
Sơ đồ 3



Tuy nhiên, khi tiến hành các phản ứng trong điều kiện tương tự giữa 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với N- α -cloxetanilit để điều chế các dẫn xuất 2-(N-

cacboxamidophenylmetylthio)-5-(5-axet-amido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol đã không thu được sản phẩm 3 như mong muốn mà là sản phẩm có cấu trúc 4 (xem sơ đồ 4).

Sơ đồ 4



X= H(3a), *p*-CH₃(3b), *p*-NO₂(3c), *p*-Cl(3d),
p-Br(3e), *p*-COCH₃(3f), *p*-COOCH₃(3g).

Các dữ kiện phổ IR, ¹H-NMR, MS, ¹³C-NMR đã chứng minh điều đó. Trên phổ ¹H-NMR, chỉ xuất hiện các pic đặc trưng của $\delta(\text{CH}_3\text{CO})$ ở 2,08ppm; $\delta(\text{CHAr})$ ở 7,13-7,64ppm, hai tín hiệu cộng hưởng proton của nhóm NH ở 10,20ppm và 10,84ppm, nhóm OH ở 10,15ppm. Trên phổ ¹H-NMR không thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng proton của nhóm SCH₂CO ở vị trí 4,3-4,4ppm. Phổ ¹³C-NMR của sản phẩm thu được chỉ có 16 cacbon, thiếu 2C (R=*p*-Cl). Trên phổ MS, pic ion phân tử của sản phẩm [M⁺] = 334 thiếu 74 đơn vị khối lượng tương ứng với sự vắng mặt của nhóm SCH₂CO. Kết quả phân tích dữ liệu phổ cho phép khẳng định hợp chất thu được trong phản ứng trên có cấu trúc như sản phẩm 4, là 2-arylamino-5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol. Hợp chất có cấu trúc IV cũng đã được chứng minh bằng các dữ kiện phổ 2 chiều HMQC, HMBC và phương pháp tổng hợp ngược (xem công trình đăng trong số sau).

Để thu được các sản phẩm 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-[(5-axet-amido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol như mong muốn, đã tiến hành khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến sản phẩm phản ứng như nhiệt độ, thời gian, pH môi trường và tỉ lệ các chất tham gia phản ứng.

Khảo sát sự ảnh hưởng của nồng độ kiềm

Cố định tỉ lệ mol giữa 4-clo-N- α -cloxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol là 1:1, thời gian phản ứng là 3h, nhiệt độ 80°C. Nồng độ kiềm NaOH thay đổi từ 1, 3, 5 và 10%.

Kết quả cho thấy, trong môi trường NaOH 1%, sản phẩm thu được là hợp chất (4). Khi tiến hành phản ứng trong môi trường NaOH 3%, 5% và 10%, sản phẩm thu được cũng là hợp chất (4), như khi tiến hành phản ứng với NaOH 1%.

Như vậy ở 80°C, trong môi trường kiềm phản ứng của N- α -cloaxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol luôn luôn tạo thành 2-arylamino-5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol (4).

Khảo sát sự ảnh hưởng của nhiệt độ

Cố định tỉ lệ mol giữa hai chất N- α -cloaxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol=1:1, thời gian phản ứng 3h, nồng độ NaOH 10%. Nhiệt độ phản ứng thay đổi từ 30-100°C. Kết quả cho thấy, từ 30-40°C, sản phẩm tạo thành là 2-(N-4-carbox-amidoarylmethylthio)-5-[4(5)-axetamido-2-hidroxyaryl]-1,3,4-oxadiazol (3), nhưng hiệu suất thấp (20-30%). Tăng nhiệt độ lên 50-60°C, sản phẩm tạo thành cũng là (3) với hiệu suất tăng lên rõ rệt (45-60%). Tiếp tục tăng nhiệt độ phản ứng lên 70-100°C, sản phẩm tạo thành là 5-(4(5)-axetamido-2-hidroxyaryl)-2-(R-phenyl)amino-1,3,4-oxadiazol (4).

Khảo sát sự ảnh hưởng của thời gian

Giữ tỉ lệ mol giữa N- α -cloaxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol = 1:1, nhiệt độ 60°C và nồng độ NaOH như trên. Thời gian phản ứng biến thiên từ 2h, 3h, đến 4h. Kết quả khảo sát cho thấy, thời gian 3h phản ứng cho hiệu suất sản phẩm 3 cao nhất (~80-85%).

Khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ các chất tham gia phản ứng

Cố định nhiệt độ phản ứng là 60°C, nồng độ NaOH 10%, thời gian tiến hành mỗi phản ứng là 3h. Tỉ lệ mol giữa N- α -cloaxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol thay đổi lần lượt là 1:1 ; 1,5:1; 2:1. Kết

quả cho thấy với tỉ lệ mol tương ứng là 2 :1, sản phẩm 2-(N-carboxamidophenylmethylthio)-5-[5-axetamido-2-hidroxyaryl]-1,3,4-oxadiazol 3 đạt hiệu suất cao nhất (80-85%).

Như vậy, có thể thấy rằng, trong môi trường kiềm, nhiệt độ phản ứng có ảnh hưởng quyết định đến cấu trúc sản phẩm. Nhiệt độ 60°C, thời gian 3h và tỷ lệ mol giữa N- α -cloaxetanilit và 5-(5-axetamido-2-hidroxyaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol = 2:1 là tối ưu để sản phẩm 3 như mong muốn đạt hiệu suất cao nhất.

Đã thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định (Antimicrobial activity) theo phương pháp của Vanden Berghen và Vlliet Linh (1994) tiến hành trên bản vi lượng 96 giếng với các chất kháng sinh chuẩn: Amphotericin B, Nystatin, Ampiciline, Tetracycline. Các chủng vi sinh vật kiểm định bao gồm đại diện các nhóm: vi khuẩn Gr (-): E. coli, P.aereuginosa; vi khuẩn Gr (+): B. Subtillis, S. aureus; nấm mốc: A&P, niger, F. oxysprum và nấm men: C. albicans, S. cerevisiae.

Nấm và vi khuẩn được duy trì trong môi trường dinh dưỡng Trypcase Soyabroroth (TSB) cho vi khuẩn, Sabouraud dextrose broth cho nấm. Các chủng sinh vật kiểm định được hoạt hoá trước khi tiến hành thí nghiệm trong môi trường dinh dưỡng (24h giờ đối với vi khuẩn, 48h đối với nấm).

Mẫu thử được hoà tan trong dung môi DMSO 100%; 4-10 thang nồng độ sẽ được pha loãng ra từ dung dịch gốc rồi nhỏ vào phím vi lượng. Vi sinh vật kiểm định sau khi hoạt hoá được pha loãng bằng môi trường dinh dưỡng có nồng độ 0,5 đơn vị Mcland (khoảng 10⁸ vi sinh vật/ml), ủ trong tủ ấm 37°C/24h cho vi khuẩn, 30°C/48h cho nấm.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, phần lớn các chất điều chế được đều có hoạt tính chống vi khuẩn gram dương (Gr+) ở nồng độ 12,5µg/ml.

Kết quả tổng hợp, một số tính chất Lý-Hóa và các dữ kiện phổ của các hợp chất điều chế được

Hợp chất	Công thức phân tử	H (%)	M (đvc)	Tnc(°C)	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H-NMR
2	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S	76	251	255-257	1662(C=O)	2,01 (s, 3H, H ₃ CCO); 6,98 (d, 1H, HC ₅ , ³ J=8,9); 7,55 (dd, 1H, HC ₆ , ³ J=8,9; J=2,6); 7,98 (d, 1H, HC ₃ , ⁴ J=2,6); 9,91 (s, 1H, NH); 10,17 (s, 1H, OH); 14,48 (s, 1H, SH).
3a	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	72	384	250-252	1661(C=O)	2,07 (s, 3H, H ₃ CCO); 4,34 (s, 2H, SCH ₂ CO); 7,00 (d, 1H, HC ₅ Ar, ³ J=8,9); 7,08 (d, 1H, HC ₄ Ar', ³ J=7,3); 7,32 (t, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=7,8; ³ J=8,04); 7,55 (d, 1H, HC ₃ Ar; ⁴ J=2,7); 7,57 (t, 1H, HC ₆ Ar', ³ J=7,8; ⁴ J=2,3); 10,17 (s, 1H, OH); 10,25 (s, 1H, NHAr); 10,4 (s, 1H, CONHAr').
3b	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	75	398	289-290	1663(C=O)	2,02 (s, 3H, H ₃ CCO); 2,25 (s, 3H, H ₃ CAr'); 4,32 (s, 2H, SCH ₂ CO); 7,01 (d, 1H, HC ₃ Ar, ³ J=8,9); 7,12 (d, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=8,3); 7,45 (d, 2H, HC ₂ Ar', HC ₆ Ar'; ³ J=8,3); 7,56 (dd, 1H, HC ₄ Ar, ³ J=8,9; ⁴ J=2,6); 8,04 (d, 1H, HC ₆ Ar, ⁴ J=2,6); 9,92 (s, 1H, OH); 9,99 (s, 1H, NHAr); 10,31 (s, 1H, CONHAr').
3c	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₆ S	58	429	180-181	1694(C=O)	2,02(s, 3H, H ₃ CCO); 4,41 (s, 2H, SCH ₂ CO); 7,01 (d, 1H, HC ₃ Ar, ³ J=8,9); 7,55 (dd, 1H, HC ₄ Ar, ³ J=8,9; ⁴ J=2,7); 7,83 (dd, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=7,2; ⁴ J=2,0); 7,56 (d, 1H, HC ₃ Ar, ⁴ J=2,7) 8,24 (dd, 2H, HC ₂ Ar', HC ₆ Ar'; ³ J=7,2; ⁴ J=2,0); 9,91 (s, 1H, OH); 9,97 (s, 1H, NHAr); 11,01 (s, 1H, CONHAr').
3d	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₄ S	80	418,5	309-310	1661(C=O)	2,01 (s, 3H, H ₃ CCOAr); 4,33 (s, 2H, SCH ₂ CO); 7,00 (d, 1H, HC ₃ Ar, ³ J=8,8); 7,38 (dd, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=8,9; ⁴ J=1,9); 7,55 (dd, 1H, HC ₄ Ar, ⁴ J=2,6; ³ J=8,8); 7,60 (d, 2H, HC ₂ Ar', HC ₆ Ar'; ³ J=8,9); 8,04 (d, 1H, HC ₆ Ar, ³ J=8,8); 9,92 (s, 1H, OH); 9,99(s, 1H, NHAr); 10,54 (s, 1H, CONHAr').
3e	C ₁₈ H ₁₅ Br N ₄ O ₄ S	62	463	318-320	1709(C=O)	1,99 (s, 3H, H ₃ CCOAr); 4,23 (s, 2H, SCH ₂ CO); 6,91 (d, 1H, HC ₃ Ar, ³ J=8,8); 7,37 (d, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=8,8); 7,67 (dd, 1H, HC ₄ Ar, ⁴ J=2,4; ³ J=8,7); 7,74 (d, 2H, HC ₂ Ar', HC ₆ Ar'; ³ J=8,6); 7,92 (d, 1H, HC ₆ Ar, ⁴ J=2,6); 9,85 (s, 1H, OH); 10,75 (s, 1H, NHAr); 11,45 (s, 1H, CONHAr').
3f	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S	80	426	225-227	1667(C=O)	2,02 (s, 3H, H ₃ CCOAr); 2,02 (s, 3H, H ₃ CCOAr'); 4,38 (s, 2H, SCH ₂ CO); 7,01 (d, 1H, HC ₃ Ar, ³ J=8,9); 7,55 (dd, 1H, HC ₄ Ar, ⁴ J=2,7; ³ J=8,9); 7,72 (d, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=8,8);
3g	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₆ S	76	442	258-260	1719C=O)	2,02(s, 3H, H ₃ CCOAr); 3,82(s, 3H, H ₃ CCOAr'); 4,37(s, 2H, SCH ₂ CO); 7,00(d, 1H, HC ₃ , ³ J=8,9); 7,56(dd, 1H, HC ₄ Ar, ⁴ J=2,6; ³ J=8,9); 7,72 (dd, 2H, HC ₃ Ar', HC ₅ Ar'; ³ J=8,8; ⁴ J=1,8); 7,93 (d, 2H, HC ₂ Ar', HC ₆ Ar'; ⁴ J=1,8; ³ J=8,3); 8,03 (d, 1H, HC ₆ Ar, ⁴ J=2,6) 10,13 (s, 1H, OH); 10,29 (s, 1H, NHAr); 10,27 (s, 1H, CONHAr').

Thực nghiệm

Tetramethylthiuram đisunfua (TMTD) kết tinh lại trong cloroform, $T_{nc}=155-156^{\circ}\text{C}$, (156°C [10]).

Axit 5-amino-2-hidroxybenzoic dùng loại P, hidrazin hidrat và các dung môi được cất lại trước khi dùng.

Điểm nóng chảy của các hợp chất được đo trên máy STP3 (Anh)

Phổ hồng ngoại được ghi trên máy AVARTA 630 Nicolet trong khoảng $600-4000\text{cm}^{-1}$, mẫu được ép viên trong KBr thuộc TT Hóa dầu mỏ, khoa Hóa học, trường Đại học KHTN - ĐHQGHN.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ và phổ $^{13}\text{C-NMR}$ được đo trên máy Bruker 500MHz với chất nội chuẩn TMS trong dung môi DMSO-D_6 thuộc viện KH&CN VN.

Phổ MS được đo trên thiết bị HP 5989B MS (EI, 70EV) thuộc khoa Hóa học, trường Đại học KHTN, ĐHQGHN.

5-amino-2-hidroxybenzoat

Được điều chế theo tài liệu [11]. Hiệu suất 73,3%, T_{nc}° : $94-96^{\circ}\text{C}$ ($93-95^{\circ}\text{C}$ [11]).

Metyl 5-axetamido-2-hidroxybenzoat

Được điều chế tương tự như tài liệu [11]. Hiệu suất metyl 5-axetamido-2-hidroxybenzoat là 81%, $T_{nc}^{\circ}=147,2-148^{\circ}\text{C}$ ($147-149^{\circ}\text{C}$ [11]).

5-Axetamido-2-hidroxybenzoyl hidrazit

Cho hỗn hợp gồm 4g (0,019mol) metyl 5-axetamido-2-hidroxybenzoat với 2ml hidrazin hidrat 80% (0,038mol) và 70 ml cồn tuyệt đối vào bình cầu 250ml. Đun hồi lưu cách thủy trong vòng 6h. Kết thúc phản ứng, cất bớt dung môi dưới áp suất thấp (khoảng 50ml), sau đó

đổ ra cốc và làm lạnh bằng nước đá. Kết tủa tách ra được lọc trên phễu Buchner, rửa nhiều lần bằng cồn lạnh nhằm loại chất đầu. Sấy khô, kết tinh lại trong etanol. Hiệu suất 5-axetamido-2-hidroxybenzoyl hidrazit (1) đạt 85%, T_{ph} : $205-207^{\circ}\text{C}$.

Phổ IR(KBr, cm^{-1}): 3470(NH_2); 3253(NH); 1658(CO)

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6 , ppm): 2,00(s, 3H, H_3CCO); 6,85(d, 1H, HC_5 , $^3\text{J}=8,8$); 7,5(dd, 1H, HC_3 , $^4\text{J}=2,5$; $^3\text{J}=8,8$); 7,89 (d, 1H, HC_6 , $^4\text{J}=2,5$); 9,80 (d, 2H, 2NH-N).

5-axetamido-2-hidroxyphenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (2)

Hỗn hợp gồm có 5g (0,024 mol) 5-axetamido-2-hidroxybenzoyl hidrazit (0,0146 mol) và 11,4g TMTD (0,048 mol) trong 8ml N,N-dimethylfocmamiit được đun hồi lưu cách thủy ở $90^{\circ}\text{C}-100^{\circ}\text{C}$ trong 3-4h. Khí H_2S thoát ra trong quá trình phản ứng được kiểm tra bằng giấy lọc tẩm dung dịch $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Kết thúc phản ứng, để nguội hỗn hợp, lọc hút thu kết tủa. Phần nước lọc cho thêm một ít nước và axit hoá bằng dung dịch HCl 2% tới pH = 3-4 để thu thêm kết tủa. Sản phẩm sau khi lọc được làm khô rồi đem hoà tan trong dung dịch NaOH 2%, lọc bỏ lưu huỳnh không tan. Phần dịch lọc được axit hoá bằng dung dịch HCl 2% đến pH = 3-4. Lọc thu kết tủa trên phễu Buchner. Sấy khô và kết tinh lại trong cồn. Hiệu suất 5-axetamido-2-hidroxyphenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (2) đạt 76%, $T_{nc}^{\circ}=255-258^{\circ}\text{C}$.

Kết quả tổng hợp, một số thông số hoá lý và các dữ kiện phổ được thể hiện trong bảng

5-(5-axetamido-2-hidroxyphenyl)-2-(4-clophenyl)amino-1,3,4-oxadiazol

Hoà tan 0,2g chất IVb (0,79mmol) trong 0,56ml dung dịch NaOH 10% (1,58mmol),

thêm 10ml dioxan và cho từ từ 0,32g 4-clo-N- α -cloaxetanilit (1,58mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy trong 3h, ở 80°C. Phản ứng kết thúc, dùng dung dịch HCl 2% để trung hoà đến pH= 5-6. Để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó lọc kết tủa, thu sản phẩm thô. Sấy khô và kết tinh lại trong cồn, hiệu suất 5-(5-axetamido-2-hidroxy)phenyl-2-(4-clophenyl) amino-1,3,4-oxadiazol (VIIb) đạt 0,15g (80%), $T_{nc}^0 = 318-320^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3316(NH); 1662(NHCO); 818(Cl-Ar)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 ; δ ,ppm; J(Hz): 2,08 (s, 3H, H_3CCO); 7,14 (dd, 1H, HC_5Ar , $^3\text{J}=8,5$; $^4\text{J}=2$); 7,42 (d, 2H, $\text{HC}_3\text{Ar}'$, $\text{HC}_5\text{Ar}'$; $^3\text{J}=7$); 7,56 (d, 1H, HC_3Ar , $^4\text{J}=2$); 7,59 (d, 1H, HC_6Ar , $^3\text{J}=8,5$); 7,64 (d, 2H, $\text{HC}_2\text{Ar}'$, $\text{HC}_6\text{Ar}'$; $^3\text{J}=7$); 10,15 (s, 1H, OH); 10,20 (s, 1H, NHAr); 10,84 (s, 1H, CONHAr').

2-(N-4-clocarboxamidophenylmethylthio)-5-[(4-axetyl-amino-2-hidroxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (3d)

Hoà tan 0,2g chất (2) (0,79mmol) trong 0,56ml dung dịch NaOH 10% (1,58mmol), thêm 10ml dioxan và cho từ từ 0,32g 4-clo-N- α -cloaxetanilit (1,58mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy trong 3h, ở 60°C. Phản ứng kết thúc, dùng dung dịch HCl 2% để trung hoà đến pH= 5-6. Để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó lọc kết tủa, thu sản phẩm thô. Sấy khô và kết tinh lại trong cồn, hiệu suất 5-(5-axetamido-2-hidroxy)phenyl-2-(4-clophenyl) amino-1,3,4-oxadiazol (3d) đạt 0,15g (80%).

Tương tự đã tiến hành điều chế:

2-(N-cacboxamidophenylmethylthio)-5-(5-axetamido-2-hidroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol (3a);

2-(N-4-metylacboxamidophenylmethylthio)-5-[(5-axetamido-2-hidroxi)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (3b);

2-(N-4-nitrocacboxamidophenylmethylthio)-5-(5-acetyl-amino-2-hidroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol (3c);

2-(N-4-clocacboxamidophenylmethylthio)-5-(5-axetamido-2-hidroxi)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (3d);

2-(N-4-bromcacboxamidophenylmethylthio)-5-(5-axetamido-2-hidroxi)phenyl)-1,3,4-oxadiazol (3e);

2-(N-4-axetylacboxamidophenylmethylthio)-5-[(5-axetamido-2-hidroxi)phenyl]-1,3,4-oxadiazol (3f);

2-(N-4-axetoxycacboxamidobenzoylmethylthio)-5-[(5-axetamido-2-hidroxi) phenyl]-1,3,4-oxadiazol (3g);

Kết quả tổng hợp, một số hằng số Hóa lý và các dữ kiện phổ của các hợp chất tổng hợp được thể hiện ở trên bảng.

Lời cảm ơn: Công trình được hoàn thành với sự hỗ trợ kinh phí của chương trình NCCB, thuộc Hội đồng KHTN, Bộ KH&CN.

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Kidwai, R. Mohand, Ecofriendly Synthesis of Antifungal Azoles, *Journal of The Korean chemical Society*, Vol. 48, No. 2 (2003) 177.
- [2] P.H. Sarh, J.J. Bhau, Synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazol as potential antimicrobial, anticancer and anti-HIV agents, *Indian journal of chemistry*, Vol. 37B, (1998) 180.
- [3] *US. Pat.*, 3.948.854 (1976), R. Siegfried, S. Kurt, "Salicylic acid hydrazide stabilizers for polymers".
- [4] A. Feray, T. Zuhan, et al., Synthesis and electronic structure of new aryl- and alkyl-substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione derivatives, *Turk. J. Chem.*, Vol. 26 (2002) 159.
- [5] *Fr. Pat.*, 70.04582 (1970), Cabinet Lavoix, "De mande de brevet d'invention".

- [6] M. Kidwai, K.R. Bhusan, A Novel synthetic method for fungicidal organomercurials, *Chem. Papers*, Vol. 53, No.2, (1999), pp. 114-117.
- [7] *US. Pat.*, 5.929.089 (1999), A. Sarmir Jegham, C. Alstair Lohead, et al., 5-phenyl-3-(piperidin-4-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(H)-one derivatives for use as HT4 or H3 reception ligands.
- [8] *WO.*, 00/53577 (2000), W.D. Nooman, Klarquist; et al., Hydrazide inhibitors of HIV-1 intergrase.
- [9] Lưu Văn Bôi, Thiocarbamoyl hóa các hợp chất chứa nhóm amin bằng tetraalkylthiuram disulfua, Luận án TSKH, Matxcova, 1999, 363 tr. (Tiếng Nga)
- [10] M.M. Clifford, G. Lichty, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 1163.
- [11] *EU. Pat.*, 0291159A2 (1988), Jorgensen, P. Anne, Aminosalicyclic acid derivatives for the treatment of psoriasis.

Synthesis and properties of 5-(5-Acetamido-2-Hydroxyphenyl)-1,3,4-Oxadiazole-2-Thiol

Luu Van Boi, Nguyen Thi Son, Dao Thi Nhung

Department of Chemistry, College of Science, VNU, 19 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam

By Thiocarbamoylation of 5-acetamido-2-hydroxyphenyl hydrazit with tetramethylthiuram disulfide in DMF was synthesized 5-(5-acetamido-2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol. Reaction of the last with N- α -cloxetanilide occurs in two directions, In alkaline media at above 80°C, interaction afforded 5-(5-acetamido-2-hydroxyphenyl)-2-arylamino-1,3,4-oxadiazol, but at 60°C the same reaction gave 2-(N-carboxamido-phenylmethylthio)-5-(5-acetamido-2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol. The optimum reaction conditions to form the last products have been investigated. Biological activity of synthesized compounds have been screened. The test showed they are more active on G(+) virusis than the G(-).