

TỔNG HỢP DẪN XUẤT 2,5-DIARYL-1,3,4-OXADIAZOLE

Nguyễn Phú Quý¹, Mai Văn Hiếu² và Bùi Thị Bửu Huệ^{2*}

¹Khoa Dược – Điều dưỡng, Trường Đại học Tây Đô

²Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

(Email: btbhue@ctu.edu.vn)

Ngày nhận: 18/9/2018

Ngày phản biện: 28/9/2018

Ngày duyệt đăng: 17/10/2018

TÓM TẮT

1,3,4-Oxadiazole đã trở thành một cấu trúc quan trọng cho việc phát triển nhiều loại thuốc mới. Hợp chất chứa nhân 1,3,4-oxadiazole có nhiều hoạt tính sinh học bao gồm kháng khuẩn, kháng nấm, giảm đau, chống viêm, kháng virus, kháng ung thư, hạ huyết áp, chống co giật và chống đái tháo đường. Trong nghiên cứu này, bốn dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole (**6a-d**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất rất cao. Phương pháp tổng hợp được sử dụng là phản ứng ghép vòng dẫn xuất acylhydrazone tạo nhân 1,3,4-oxadiazole sử dụng iodine làm tác nhân oxy hóa dưới sự hiện diện của potassium carbonate. Các điều kiện của phản ứng này cũng áp dụng tốt với chất nền là acylhydrazone thô thu được từ sự ngưng tụ giữa aldehyde và hydrazide. Kết quả cung cấp số liệu cho việc tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole đạt hiệu quả cao, là cơ sở cho việc nghiên cứu phát triển dược phẩm mới.

Từ khóa: Acylhydrazone, 1,3,4-oxadiazole, phản ứng ghép vòng, hydrazide.

Trích dẫn: Nguyễn Phú Quý, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ, 2018. Tổng hợp dẫn xuất 2,5-diaryl-1,3,4-Oxadiazole. Tạp chí Nghiên cứu khoa học và Phát triển kinh tế, Trường Đại học Tây Đô. 04: 154-161.

* PGS.TS. Bùi Thị Bửu Huệ, Trường khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

1. GIỚI THIỆU

Những hợp chất chứa nitrogen và oxygen luôn thu hút sự quan tâm của các nhà hóa học vì một lượng lớn các hợp chất đó đều có nhiều hoạt tính sinh học hữu ích. Trong số đó phải kể đến 1,3,4-oxadiazole, một dị vòng quan trọng của ngành hóa dược bởi tiềm năng làm thuốc đa dạng cũng như nhiều hoạt tính đáng quý của nó bao gồm kháng khuẩn, kháng nấm, giảm đau, chống viêm, kháng virus, chống ung thư, hạ huyết áp, chống co giật, chống lao, chống đái tháo đường và chống oxy hóa. Một số thuốc chứa nhân 1,3,4-oxadiazole như: Raltegravir (kháng virus HIV), furamizole (kháng khuẩn), tiodazosin và nesapadil (thuốc hạ áp) (Rajender and Sukhbir, 2012).

Có nhiều phương pháp tổng hợp dị vòng 1,3,4-oxadiazole: nhiệt phân ethyl-formate dạng hydrazine ở áp suất thường (Shivi and Monika, 2011), phản ứng giữa alkanedioic acid dihy-drazide với carbon disulfide có mặt KOH trong ethanol (Ahmed *et al.*, 2002), acyl hóa dẫn xuất carbohy-drazide trong sự có mặt của tác nhân POCl₃ để thu được các dẫn xuất 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole (Cledualdo *et al.*, 2012)... Một trong những phương pháp hiệu quả nhất để tổng hợp dị vòng 1,3,4-oxadiazole là sử dụng I₂ làm tác nhân oxy hóa các acylhydrazone dưới sự hiện diện của K₂CO₃ trong dung môi DMSO. (Wenquan *et al.*, 2013). Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole ứng dụng trong nghiên cứu sàng lọc, tìm ra cấu

trúc mới có tiềm năng về hoạt tính sinh học, đặc biệt là các hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và kháng ung thư.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất có nguồn gốc từ hãng Merck và Sigma được sử dụng không qua tinh chế. Dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Việt Nam như *n*-hexane (Hex), ethyl acetate (EA), ethanol (EtOH), dimethyl sulfoxide (DMSO). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR được ghi bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avanced 600 MHz Spectrometer; phổ khối lượng được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent và phổ IR được đo trên máy Nicolet 6700 FT-IR. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F₂₅₄ tráng sẵn độ dày 0,2 mm (Merck). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,04 – 0,063 mm (Merck).

2.2. Quy trình tổng hợp chung

2.2.1. Tổng hợp ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (2)

Hòa tan hoàn toàn 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**1**) (981 mg, 5 mmol, 1 eq.) trong ethanol rồi thêm từ từ oxone (1 eq.) vào hỗn hợp. Phản ứng được đun ở 50 °C, tốc độ khuấy 700 rpm trong thời gian 28 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch HCl 10% và chiết với EA (3×30 mL). Lọc hữu cơ được rửa lần lượt với nước, nước muối bão hòa, làm khan bằng Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô

(1) được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex:EA = 5:1) thu được chất rắn màu nâu nhạt với $R_f = 0,53$ (Hex:EA = 1:1).

2.2.2. Tổng hợp 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (3)

Thêm 1,5 mL ethanol vào bình cầu hai cổ chứa ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (2) (720 mg, 3 mmol, 1 eq.) và hydrazinehydrate 80% (375 mg, 6 mmol, 2 eq.). Hỗn hợp phản ứng được đun hoàn lưu ở 70 °C trong 24 giờ, tốc độ khuấy 700 rpm. Cứ cách 6 giờ đun lại thêm 2 eq. hydrazine hydrate 80%. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết với EA (3×30 mL). Sau đó tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NH₄Cl bão hòa, dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi thu được sản phẩm (3) dưới dạng chất rắn màu trắng với $R_f = 0,23$ (EA). Sản phẩm dùng tổng hợp bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

2.2.3. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất acylhydrazone (5)

Thêm 1,5 mL ethanol vào bình cầu có chứa sẵn 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (3) (226, 23 mg, 1 mmol, 1 eq.) và các aldehyde tương ứng (4) (1 eq.). Hỗn hợp phản ứng được đun ở 70 °C với tốc độ khuấy 700 rpm. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng đến khi hết tác chất. Hỗn hợp sau phản ứng được loại bỏ dung môi thu được sản phẩm dùng cho phản ứng bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

2.2.4. Quy trình chung tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole

Thêm 2 mL DMSO vào bình cầu chứa hỗn hợp acylhydrazone (5) (1 mmol, 1 eq.), I₂ (3 eq.) và K₂CO₃ (5 eq.). Hỗn hợp phản ứng được đun ở 70 °C với tốc độ khuấy 700 rpm. Sau phản ứng đưa hỗn hợp về nhiệt độ phòng, thêm dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa (20 mL). Tiến hành chiết với EA (3×30 mL), lớp hữu cơ được rửa nhiều lần với nước cất đến khi dịch chiết trung tính rồi rửa lại với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan nước bằng Na₂SO₄, lọc và loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel lần lượt với các hệ dung môi Hex:EA = 5:1 thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn.

2-(furan-2-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (6a): Chất rắn màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: 166 – 168 °C. **Phổ IR** ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3140, 2927, 1731, 1634, 1590, 1557, 1496, 1457, 1358, 1259, 1234, 1125, 1006, 845. **MS:** ESI-MS m/z 325.1363 [M+Na]⁺. **¹H-NMR (DMSO, 600 MHz), δ (ppm):** 8.05 (s, 1H, = CH-), 7.47 (d, 1H, = CH-), 7.32 (s, 2H, = CH-), 6.82 (q, 1H, = CH-), 3.88 (s, 2 × 3H, 2 × -OCH₃-), 3.75 (s, 3H, -OCH₃-). **¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz), δ (ppm):** 163.43, 157.11, 153.67, 147.17, 138.69, 118.29, 115.13, 112.87, 104.37, 60.47, 56.42.

2-(3-chlorophenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole(6b): Chất rắn màu trắng, nhiệt độ nóng chảy: 160 –

162 °C. **Phổ IR** ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 2984, 2949, 2839, 1595, 1555, 1498, 1478, 1460, 1417, 1324, 1241, 1134, 993, 775, 732. **MS**: ESI-MS m/z 369.1192 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **$^1\text{H-NMR}$** (DMSO, 600 MHz), δ (ppm): 8.26 (s, 1H, =CH-), 8.19 (s, 1H, =CH-), 7.78 (d, 1H, =CH-), 7.72 (t, 1H, =CH-), 7.48 (s, 2H, =CH-), 3.97 (s, 2×3H, 2×-OCH₃-), 3.82 (s, 3H, -OCH₃-). **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO, 125 MHz), δ (ppm): 164.53, 163.12, 156.85, 153.67, 134.28, 132.02, 131.57, 126.38, 125.61, 125.39, 118.44, 104.59, 60.46, 56.50.

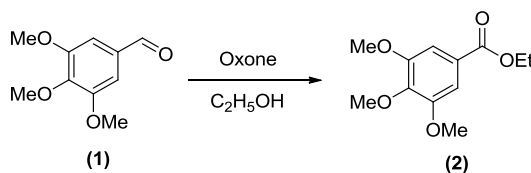
2-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (6c): Chất rắn kết tinh màu trắng, nhiệt độ nóng chảy: 156 – 158 °C. **Phổ IR** ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 3003, 2944, 2835, 1617, 1583, 1499, 1468, 1323, 1297, 1213, 1131, 837. **MS**: ESI-MS m/z 395.1800 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **$^1\text{H-NMR}$** (DMSO, 600 MHz), δ (ppm): 7.92 (d, 1H, =CH-), 7.29 (s, 2H, =CH-), 6.76 (s, 1H, =CH-), 6.73 (m, 1H, =CH-), 3.92 (s, 3H, -OCH₃-), 3.88 (s, 2×3H, 2×-OCH₃-), 3.86 (s, 3H, -OCH₃-), 3.74 (s, 3H, -OCH₃-). **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO, 125 MHz),

δ (ppm): 167.63, 163.59, 162.70, 159.09, 153.45, 131.34, 124.89, 121.21, 118.70, 106.35, 103.90, 99.04, 60.24, 56.16, 56.11, 55.63.

2-(4-methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (6d): Chất rắn màu trắng. **Phổ IR** ν_{\max} (KBr) cm^{-1} : 2978, 2944, 1614, 1590, 1497, 1462, 1330, 1266, 1242, 1180, 1129, 1004, 836, 741. **MS**: ESI-MS m/z 365.1650 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. **$^1\text{H-NMR}$** (DMSO, 600 MHz), δ (ppm): 8.09 (d, 2H, =CH-), 7.36 (s, 2H, =CH-), 7.15 (d, 2H, =CH-), 3.89 (s, 2×3H, 2×-OCH₃-), 3.85 (s, 3H, -OCH₃-), 3.75 (s, 3H, -OCH₃-). **$^{13}\text{C-NMR}$** (DMSO, 125 MHz), δ (ppm): 164.13, 163.68, 162.29, 153.63, 140.79, 128.80, 118.75, 115.76, 114.99, 104.30, 60.43, 56.42, 55.69.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Dẫn xuất ester ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (**2**) được tạo thành từ phản ứng oxi hóa 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**1**) sử dụng oxone làm tác nhân oxi hoá trong dung môi ethanol (Benjamin, 2003). Hiệu suất phản ứng là 82%.

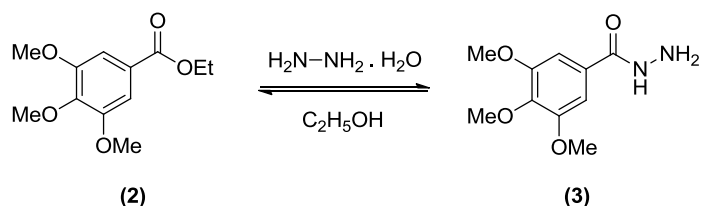


Hình 3.1. Tổng hợp ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (**2**)

Dẫn xuất 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (**3**) được tạo thành từ phản ứng theo cơ chế cộng-tách giữa dẫn xuất ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (**2**) và hydrazine hydrat 80% trong dung môi

ethanol. Hiệu suất phản ứng là 95%. Dùng lượng dư hydrazine so với lượng cần thiết để tăng hiệu suất chuyển hoá ester thành hydrazide. Tuy nhiên, để duy trì môi trường kiềm yếu của phản ứng,

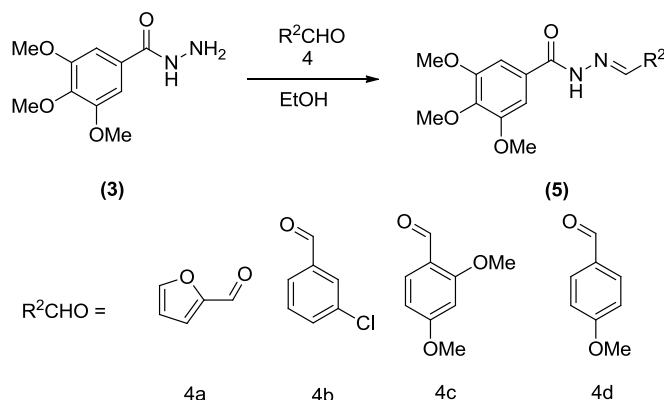
cần cho hydrazine vào từ từ (chia làm 4 đợt) để tránh môi trường quá kiềm.



Hình 3.2. Tổng hợp 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (3)

Giai đoạn tiếp theo của chuỗi phản ứng là tổng hợp các dẫn xuất acylhydrazone dựa trên phản ứng cộng-tách từ dẫn xuất 3,4,5-benzohydrazide (3) và các aldehyde tương ứng (4) bao gồm: Furfural (4a), 3-chlorobenzaldehyde (4b), 2,4-dimethoxybenzaldehyde (4c),

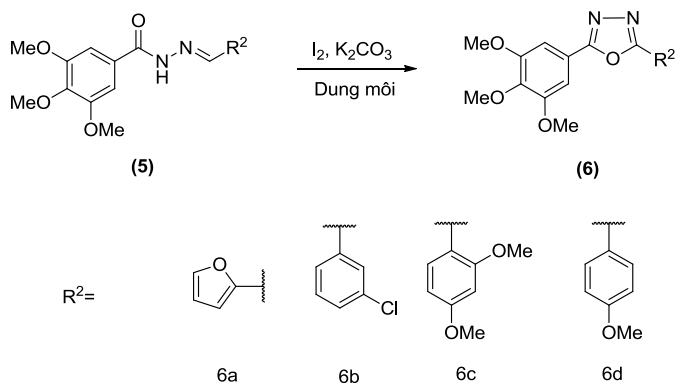
4-methoxybenzaldehyde (4d) (Wenquan *et al.*, 2013). Phản ứng được thực hiện trong môi trường ethanol. Hiệu suất phản ứng tổng hợp (5a), (5b), (5c) và (5d) lần lượt là 94%, 94%, 95% và 96%.



Hình 3.3. Tổng hợp các dẫn xuất acylhydrazone (5a-d)

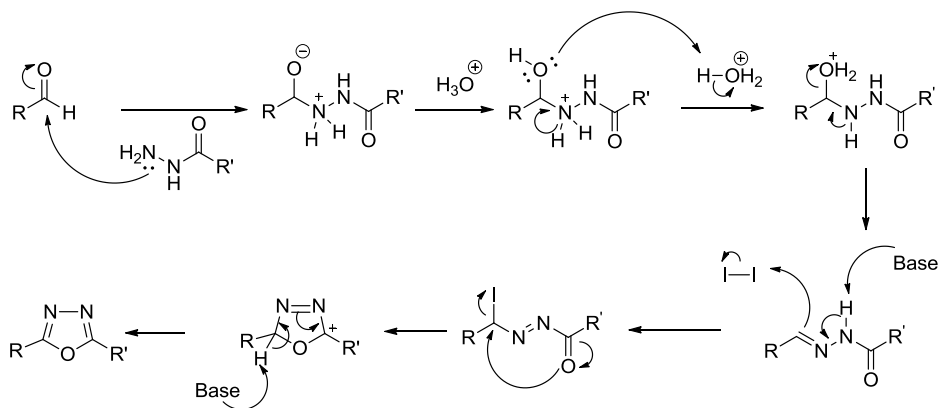
Giai đoạn cuối là đóng vòng 1,3,4-oxadiazole bằng phản ứng oxi hóa các acylhydrazone tương ứng với tác nhân I_2 dưới sự hiện diện của K_2CO_3 tạo môi trường kiềm yếu trong dung môi DMSO (Wenquan *et al.*, 2013). Nghiên cứu đã tăng tỉ lệ I_2 và K_2CO_3 nhằm tăng khả

năng oxy hóa trong phản ứng đóng vòng 1,3,4-oxadiazole. Hiệu suất phản ứng tăng lên đáng kể với sự thay đổi này. Hiệu suất tổng hợp các hợp chất (6a), (6b), (6c) và (6d) lần lượt là 88%, 90%, 86% và 87%.



Hình 3.4. Tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole (6a-d)

Cơ chế phản ứng tổng hợp dẫn xuất (6) được tổng hợp thành công theo quy trình đã được công bố của Wenquan *et al.*, (2013) theo Hình 3.5.



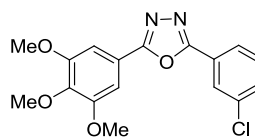
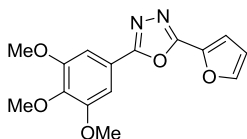
Hình 3.5. Cơ chế phản ứng tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole

4. KẾT LUẬN

Bốn dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole (6a-d) được tổng hợp với hiệu suất rất cao trong đó có 3 hợp chất mới là (6a-c).

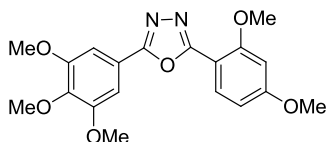
Phương pháp tổng hợp dựa trên cơ sở sự thay đổi tỉ lệ mol các chất tham gia phản ứng theo nghiên cứu của Wenquan

et al. (2013) cho kết quả hiệu suất tốt hơn. Kết quả của nghiên cứu giúp cung cấp cơ sở cho việc tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole theo quy trình mới đạt hiệu quả cao hơn, nên tăng cho việc nghiên cứu phát triển được phẩm mới.



(6a)

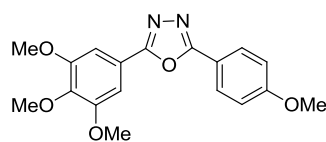
Hiệu suất: 88%

**(6c)**

Hiệu suất: 86%

(6b)

Hiệu suất: 90%

**(6d)**

Hiệu suất: 87%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ahmed O. Maslat, Mahmud Abussaud, Hasan Tashtoush, Mahmoud AL-Talib, 2002. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of BIS-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Pol. J. Pharmacol.* Vol. 54: 55-59.
- Benjamin R. Travis, Meenakshi Sivakumar, G. Olatunji Hollist and Babak Borhan, 2003. Facile Oxidation of Aldehydes to Acids and Esters with Oxone. *Organic letters.* Vol. 5: 1031-1034.
- Cledualdo Soares de Oliveira, Bruno Freitas Lira, José Maria Barbosa-Filho, Jorge Gonçalo Fernandez Lorenzo and Petrônio Filgueiras de Athayde-Filho, 2012. Synthetic Approaches and Pharmacological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles: A Review of the Literature from 2000–2012. *Molecules.* Vol. 17: 10192-10231.
- Kangani, C.O., Kelley, D.E., Day, B.W., 2006. One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles and oxadiazoles from carboxylic acids using the deoxo-fluor reagent. *Tetrahedron Lett.* Vol 47: 6497–6499.
- Rajender Kumar, Sukhbir L.Khokara, 2012. Chemistry and common synthetic route of 1,3,4-oxadiazole: An important heterocyclic moiety in medicinal chemistry. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences.* 2249-6807.
- Li, Z., Zhu, A., Mao, X., Sun, X., Gong, X., 2008. Silica-supported dichlorophosphate: A recoverable cyclodehydrant for the eco-friendly synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles under solvent-free and microwave irradiation conditions. *J. Braz. Chem. Soc.* Vol 19: 1622–1626.
- Martin, P.J., Bruce, D.B, 2007. Hydrogen-bonded oxadiazole mesogens. *Liq. Crystals.* Vol 34: 767–774.
- Peddakotla Venkata Ramana, Dasampalli Nese Satyanarayana, Karnatakam Doraswamy and Laxmanarao Krishnarao Ravindranath, 2013. Design, practical synthesis and biological evaluation of novel 1,3,4-

oxadiazole derivatives incorporated with quinolone moiety as microbial agents. *Der Pharma Chemica*. Vol. 5(4): 126-130.

9. O. Parkash, M. Kumar, C. Sharma, K.R. Aneja, 2010. Hypervalent iodine(III) mediated synthesis of novel unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antibacterial and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.* Vol. 45: 4252-4257.

10. Rajapakse, H.A., Zhu, H.; Young, M.B., Mott, B.T, 2006. A mild and efficient one pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from carboxylic acids and acyl hydrazides. *Tetrahedron Lett.* Vol. 47: 4827-4830.

11. Subin Mary Zachariah, Mridula Ramkumar, Namy George, and Mohammad Salam Ashif, 2015. A Review on Oxadiazole. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Vol. 6 (2): 205-216.

12. Wenquan Yu, Gang Huang, Yueteng Zhang, Hongxu Liu, Lihong Dong, Xuejun Yu, Yujiang Li, and Junbiao Chang, 2013. I₂-Mediated Oxidative C-O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. *J.Org. Chem.* Vol 78: 10337-10343.

SYNTHESIS 2,5-DIARYL-1,3,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES

Nguyen Phu Quy¹, Mai Van Hieu² và Bui Thi Buu Hue²

¹*Fuculty of Pharmacy and Nursing, Tay Do University*

²*College of Natural Sciences, Can Tho University*

(Email: btbhue@ctu.edu.vn)

ABSTRACT

1,3,4-Oxadiazole has become an important construction for the development of new drugs. Compounds containing 1,3,4-oxadiazole cores possess a broad biological activity spectrum including antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, anti-cancer, antihypertensive, anticonvulsant, and anti-diabetic properties. In this study, four 1,3,4-oxadiazole derivatives (6a-d) have been successfully synthesized in high yields. The key of synthesis steps was cyclization of acylhydrazones afford 1,3,4-oxadiazoles using stoichiometric amount of molecular iodine in potassium carbonate. The synthetic method also worked well with crude acylhydrazone substrates obtained from the condensation of aldehydes and hydrazides. This result can provide the basic data on synthesis of 1,3,4-oxadiazoles for further study on developing new pharmaceutical products.

Keywords: *Acylhydrazone, 1,3,4-oxadiazole, cyclization, hydrazide.*