

VÒNG CHUNG KHẢO

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT NAPHTHALENE-1,3,4-OXADIAZOLE



Sinh viên thực hiện chính: Nguyễn Thị Cẩm Hồng

Ngày, tháng, năm sinh: 10/08/1996

Thành viên đề tài: Nguyễn Thanh Trung, Nguyễn Thị Ngọc Yên, Ngô Thị Cẩm Tuyết

Giảng viên hướng dẫn: PGS.TS. Bùi Thị Bửu Huệ

Trường/Học viện: Trường Đại học Cần Thơ

Số điện thoại: 091 129 0061

Địa chỉ email: Hongb1401498@student.ctu.edu.vn

Tóm tắt nội dung đề tài:

1. Mục tiêu đề tài

Các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole có rất nhiều hoạt tính quan trọng và có tiềm năng phát triển các loại thuốc mới.¹ Hiện nay, tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh ngày càng phát triển, tạo nguy cơ cho nhiều căn bệnh nguy hiểm. Đó đã trở thành nỗi lo cho xã hội. Đề góp phần tìm ra các hợp chất mới có khả năng kháng khuẩn làm cơ sở cho việc nghiên cứu phát triển thuốc kháng sinh mới, đề tài đã được thực hiện nhằm mục tiêu là tổng hợp hai dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole mới và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn ở mức độ *in vitro* của chúng.

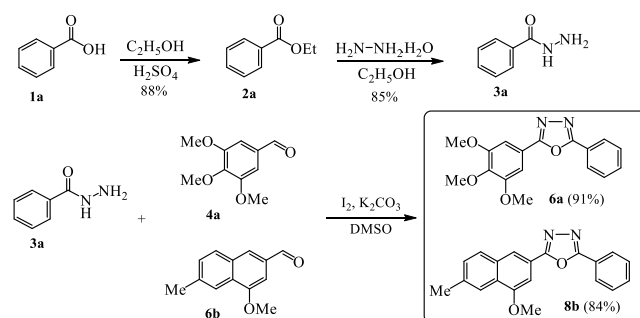
2. Tính mới và tính sáng tạo

Trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu và tổng hợp các dẫn xuất oxadiazole nhằm tìm ra các hợp chất mới có hoạt tính cao, khắc phục nhiều căn bệnh. Tuy nhiên, trong nước chỉ có một vài nghiên cứu về tổng hợp dẫn xuất oxadiazole nhưng sử dụng các tác nhân có tính độc cao.² Đặc biệt, chưa có công trình nghiên cứu khung oxadiazole kết hợp với khung naphthalene. Vì vậy, việc tổng hợp và đánh giá hoạt tính của một số dẫn xuất naphthalene-1,3,4-

oxadiazole vừa có ý nghĩa khoa học vừa mang tính thực tiễn.

3. Kết quả nghiên cứu

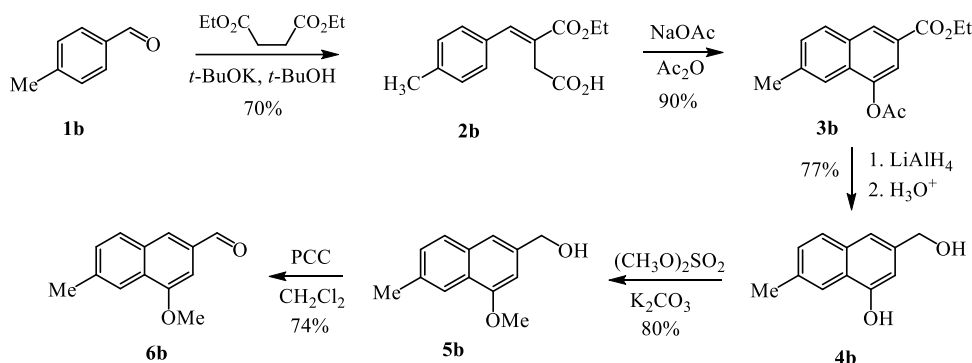
Phương pháp tổng hợp khung 1,3,4-oxadiazole được áp dụng trong nghiên cứu này là sự ngưng tụ/oxy hóa giữa hydrazide và aldehyde. Hai dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole được tổng hợp bao gồm 2-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (**6a**) và 2-(4-methoxy-6-methylnaphthalen-2-yl)-phenyl-1,3,4-oxadiazole (**8b**) (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole

Aldehyde (**6b**) được tổng hợp từ 4-methylcarbaldehyde (**1b**) (Sơ đồ 2). Quy trình bao gồm 5 bước với hiệu suất tổng đạt 29%. Cuối cùng là sự ngưng tụ giữa ldehyde

(**6b**) và hydrazide (**3a**) tạo dẫn xuất mang khung kết hợp naphthalene-1,3,4-oxadiazole oxadiazole (**8b**) với hiệu suất đạt 84%.



Sơ đồ 2. Quy trình tổng hợp aldehyde (**6b**)

Hai hợp chất (**6a**) và (**8b**) cho thấy có khả năng ức chế sự phát triển của ba dòng vi khuẩn là *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* và *Bacillus cereus* (Bảng 1, 2 và 3), trong đó hợp chất (**8b**) có khả năng kháng các dòng vi khuẩn *Escherichia coli* và *Bacillus cereus* hiệu quả hơn hợp chất (**6a**) và kháng sinh vancomycin HCl. Hợp chất (**6a**) có khả năng kháng dòng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* hiệu quả hơn hợp chất (**8b**) và kháng sinh vancomycin HCl. Kết quả nghiên cứu này tạo tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo nhằm phát triển các loại kháng sinh mới.

Bảng 1. Khả năng kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn *E.coli*

Nồng độ µg/mL	<i>E.coli</i>		
	Vancomycin	(8b)	(6a)
8	13.67 ± 1.53 ^d	14.00 ± 0.00 ^e	12.00 ± 1.00 ^c
16	15.67 ± 0.58 ^c	15.33 ± 0.58 ^d	15.33 ± 0.58 ^b
32	17.00 ± 1.00 ^{bc}	17.00 ± 1.00 ^c	16.00 ± 0.00 ^b
64	18.00 ± 0.00 ^{ab}	18.67 ± 0.58 ^b	17.67 ± 0.58 ^a
128	19.00 ± 1.00 ^a	20.00 ± 0.00 ^a	18.33 ± 0.58 ^a
MIC	≤ 8 µg/mL	≤ 8 µg/mL	≤ 8 µg/mL

Bảng 2. Khả năng kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn *B. cereus*

Nồng độ µg/mL	Đường kính vòng vô khuẩn d ± SE (mm)		
	Vancomycin	(8b)	(6a)
8	-	3.00 ± 0.00 ^d	-
16	-	4.00 ± 0.00 ^c	-
32	-	5.00 ± 0.00 ^b	13.00 ± 0.00 ^b
64	-	5.00 ± 0.00 ^b	14.00 ± 0.00 ^b
128	-	6.33 ± 0.58 ^a	16.33 ± 0.58 ^a
MIC	>128 µg/mL	≤ 8 µg/mL	32 µg/mL

Bảng 3. Khả năng kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn *S.aureus*

Nồng độ (µg/ml)	Đường kính vòng vô khuẩn d ± SE (mm)		
	Vancomycin	(8b)	(6a)
8	11.33 ± 1.16 ^c	5.00 ± 0.00 ^d	10.67 ± 0.58 ^c
16	13.67 ± 0.58 ^b	6.00 ± 1.00 ^{cd}	12.00 ± 1.00 ^c
32	13.67 ± 0.58 ^b	6.67 ± 0.58 ^c	13.67 ± 0.58 ^b
64	15.00 ± 1.00 ^b	9.00 ± 1.00 ^b	17.67 ± 0.58 ^a
128	17.33 ± 1.53 ^a	10.33 ± 0.58 ^a	18.00 ± 1.00 ^a
MIC	≤ 8 µg/mL	≤ 8 µg/mL	≤ 8 µg/mL

Ghi chú: Các mẫu tự theo sau các giá trị trong cùng một cột khác nhau thì khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mức 5%.

4. Đóng góp về mặt kinh tế-xã hội, giáo dục và đào tạo, an ninh quốc phòng và khả năng áp dụng thực tế

Kết quả nghiên cứu bổ sung cơ sở lý thuyết về phương pháp tổng hợp hữu cơ, và phương thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn

ở mức độ *in vitro*. Bên cạnh đó nghiên cứu đã tìm ra hai cấu trúc 1,3,4-oxadiazole mới thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm phát triển các dòng kháng sinh mới góp phần khắc phục tình trạng kháng kháng sinh hiện nay.

References

1. (a) Kadi, A.A., El-frollosy, N.R., Al-deeb, O.A., Habib, E.E., Ibrahim, T.M., and El-emam, A.A., **2007**. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles, *Eur. J. Med. Chem.* 42: 235–242; (b) Kumar, S. A., **2010**. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of novel 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. *J. Chil. Chem. Soc.*, 55, 126–129; (c) Bankar, G.R., Nandakumar, K., Nayak, P.G., *et al.*, **2009**. Effect in rat aortic rings through calcium channel blockage: A preliminary in vitro assessment of a 1,3,4-oxadiazole derivative. *Chem. Biol. Interact*, 181: 377–382; (d) Liu, K.; Lu, X.; Zhang, H.-J.; Sun, J.; and Zhu, H.-L., **2012**. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-(benzylthio)-5-aryloxadiazole derivatives as anti-tumor agents. *Eur. J. Med.Chem.*, 47, 473–478.
2. Nguyễn Thị Sơn (**2012**), Tổng hợp và tính chất của một số axetamidoaryl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol, Luận án Tiến sĩ hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Hà Nội.