

Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số dẫn chất cation lưỡng phần mang bộ khung 1,3,4-oxadiazol

Synthesis and evaluation of the antibacterial and antifungal activity of cationic amphiphilic derivatives bearing 1,3,4 -oxadiazole scaffold

Ngô Thị Hồng Vân¹ và Hoàng Văn Hải^{2*}

¹Trường Đại học Công nghệ Đông Á,

²Trường Đại học Phenikaa

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Dựa trên tác dụng kháng khuẩn của các dẫn chất cation lưỡng phần, bộ khung 1,3,4-oxadiazol được thiết kế và tổng hợp theo hướng cation lưỡng phần và đánh giá hiệu quả kháng khuẩn, kháng nấm. **Mục tiêu:** Tổng hợp các dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các chất đã tổng hợp được. **Đối tượng và phương pháp:** Dẫn chất cation lưỡng phần 1,3,4-oxadiazol được tổng hợp từ 4-hydroxybenzaldehyd tạo 4-alkoxyl benzaldehyd, dị vòng oxadiazol được tổng hợp qua phản ứng ngưng tụ và oxy hoá khử, phản ứng cộng hợp amid, sau đó loại bỏ nhóm -Boc để thu được các chất cation lưỡng phần. Cấu trúc được xác định bằng ¹H NMR và ¹³C NMR. Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm được đánh giá theo phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng sử dụng thang trên đĩa 96 giếng. **Kết quả:** Đã tổng hợp được sáu dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol. Thử hoạt tính trên hai chủng vi khuẩn và một chủng nấm; chưa thể hiện hoạt tính trên các chủng thử nghiệm các nồng độ từ 128µg/ml trở xuống. **Kết luận:** Sáu dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol chưa thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trên chủng khảo sát ở nồng độ từ 128µg/ml trở xuống, cần tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các dẫn chất mới và đánh giá tác dụng trên các chủng vi sinh vật mới.

Từ khoá: Cation lưỡng phần, 1,3,4-oxadiazol, kháng khuẩn, kháng nấm.

Summary

Background: Based on the antibacterial effect of cationic amphiphilic derivatives, a 1,3,4-oxadiazole framework was designed and synthesized as the cationic amphiphilic and evaluated for their antibacterial and antifungal efficacy. **Objective:** Synthesize zwitterionic derivatives containing the 1,3,4-oxadiazole scaffold and test the antibacterial and antifungal activity of the synthesized compounds. **Subject and method:** The zwitterionic 1,3,4-oxadiazole derivatives were synthesized from 4-hydroxybenzaldehyde to form 4-alkoxybenzaldehyde via the Williamson reaction. The oxadiazole heterocycle was synthesized through condensation and redox reactions, followed by amidation with N-Boc amino acids and subsequent deprotection of the -Boc group to obtain the zwitterionic compounds. The structures were determined by ¹H-NMR and ¹³C-NMR. For testing antibacterial and antifungal activities: Microdilution method in liquid medium using broth on a 96-well plate. **Result:** Six zwitterionic

Ngày nhận bài: 21/4/2025, ngày chấp nhận đăng: 23/6/2025

* Tác giả liên hệ: hoanghai768@gmail.com - Trường Đại học Phenikaa

derivatives containing the 1,3,4-oxadiazole scaffold were successfully synthesized; The six synthesized substances did not show activity on the tested strains under concentration of 128µg/mL. **Conclusion:** The synthesized 1,3,4-oxadiazole derivatives show non-antibacterial and non-antifungal activity on the investigated strain under 128µg/ml concentration. It is necessary to continue researching the synthesis of the more novel derivatives and evaluate the effects on new strains of microorganisms.

Keywords: Amphiphilic cation, 1,3,4-oxadiazole, antibacterial, antifungal.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Oxadiazol là hợp chất dị vòng 5 cạnh chứa 2 nguyên tử nitơ và 1 nguyên tử oxi. Do sự sắp xếp khác nhau của vị trí của các dị tố trong vòng nên oxadiazol tồn tại nhiều đồng phân: 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol và 1,2,5-oxadiazol (Hình 1) ¹.



Hình 1. Các dạng đồng phân của dẫn chất oxadiazol

Trong đó, 1,3,4-oxadiazol là dạng đồng phân bền vững nhất và thường có nhóm thế ở vị trí số 2 và số 5. Khung cấu trúc 1,3,4-oxadiazol có ảnh hưởng lớn đến tính chất lý hoá (độ tan, tính thẩm...) và thông số dược động học của toàn bộ phân tử. Hơn nữa, do các dị tố có khả năng tham gia liên kết hydro với đích tác dụng nên vòng 1,3,4-oxadiazol là một phần quan trọng trong khung cấu trúc của các dẫn chất thuốc. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các dẫn chất chứa khung 1,3,4-oxadiazol có hoạt tính sinh học rộng: Hoạt tính chống viêm, chống ung thư, chống trầm cảm, kháng khuẩn ²⁻⁵. Hơn nữa, các nghiên cứu trước đó cho thấy các dẫn chất oxadiazol có hoạt tính kháng khuẩn theo cơ chế ức chế quá trình sinh tổng hợp của vách tế bào thông qua tương tác của các liên kết hydro. Liên kết -N=C-O- được cho là tương tác với phần nhân của tế bào vi khuẩn từ đó có tác dụng tiêu diệt chủng *S. aureus* ^{6,7}.

Hiện nay tình trạng kháng kháng sinh đang bởi nhiều chủng vi sinh vật là một vấn đề nghiêm trọng, việc tìm kiếm các nhóm thuốc mới với cơ chế kháng khuẩn mới là điều cấp thiết ⁸. Trong đó, các nghiên cứu gần đây nhận thấy các hợp chất lưỡng phần cấu trúc nhỏ được đặc biệt quan tâm do tác dụng kháng khuẩn mạnh và ít bị kháng hơn so với các thuốc truyền thống ⁹. Đặc biệt, các dẫn chất lưỡng phần chứa nhân thơm và mạch alkyl thể hiện hoạt tính

kháng khuẩn rộng, kể cả một số chủng kháng nhóm beta lactam do cơ chế tác dụng chọn lọc trên màng tế bào. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, chiều dài mạch cacbon thay đổi sẽ ảnh hưởng đáng kể tới hoạt tính sinh học của chất ¹⁰. Gần đây, nhóm nghiên cứu của chúng tôi chú ý tới nhóm cấu trúc 1,3,4-oxadiazol và bước đầu đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của chúng ¹¹. Tiếp tục hướng nghiên cứu đó trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành thiết kế, tổng hợp các hợp chất mang khung 4-alkoxyphenyl-1,3,4-oxadiazol với độ dài mạch alkyl thay đổi để đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của chúng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol và hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm.

Nguyên liệu, thiết bị nghiên cứu

Các hoá chất, dung môi được sử dụng trực tiếp. Cấu trúc các chất được xác định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR, ¹³C-NMR trên máy Jeol JNM-ECZL G 400 MHz. Độ dịch chuyển hoá học δ được tính bằng ppm, hằng số tương tác J được tính bằng Hz.

Chủng vi sinh vật thử nghiệm gồm: *Candida albicans* ATCC 10231, chủng *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922; chất chứng dương gồm cefoxitin, meropenem (kháng khuẩn); itraconazol (kháng nấm), chất chứng âm DMSO 1,0%. Môi trường nuôi cấy vi nấm và vi khuẩn: Sabouraud Dextrose (SDA), Tryptic Soy Agar (TSA), Tryptic Soy Broth (TSB), Mueller Hinton Agar (MHB-Ca), dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (PBS).

2.2. Phương pháp

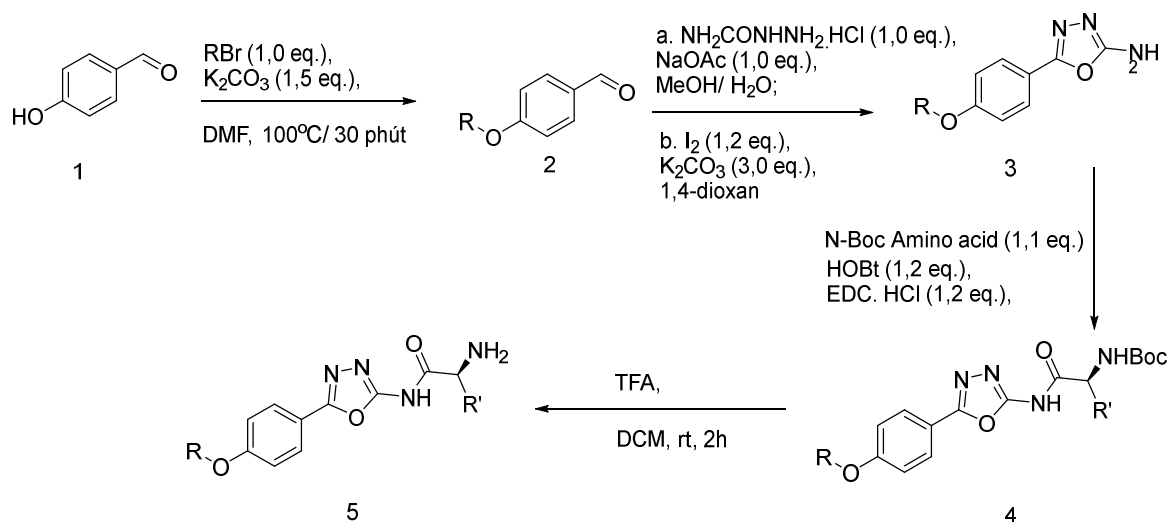
a. Phương pháp tổng hợp

Các dẫn chất thiết kế được tổng hợp thông qua bốn bước từ nguyên liệu ban đầu là 4-

hydroxybenzaldehyd 1 (Hình 2). Dẫn chất 4-alkoxyl benzaldehyd 2 được tổng hợp từ hợp chất 1 và các alkyl bromid tương ứng qua phản ứng Williamson trong dimethylformamid (DMF) sử dụng chất hoạt hóa là K₂CO₃.

Tiếp theo dị vòng oxadiazol 3 được tổng hợp qua hai bước liên tiếp là ngưng tụ giữa nhóm chức aldehyd và semicarbazid trong hỗn hợp dung môi

nước/methanol tạo semicarbazon và sau đó là phản ứng oxy hóa khử đóng vòng sử dụng tác nhân oxy hóa: I₂/dioxan¹². Dẫn chất 2-aminooxadiazol được cộng hợp với các N-Boc aminoacid sử dụng chất hoạt hóa EDC.HCl thu được sản phẩm 4. Cuối cùng, loại bỏ nhóm bảo vệ Boc của sản phẩm 4 bằng TFA thu được các chất cuối 5.



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol

Phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (SKLM) bản mỏng silicagel GF₂₅₄ với dung môi triển khai (ethyl acetate: hexan (1/5), dichloromethan (DMC): MeOH (9/1)). Quá trình tinh chế được tiến hành nhanh bằng sắc ký cột sử dụng pha rắn là silica gel cỡ hạt 0,040-0,063mm của nhà sản xuất Merck, Đức. Pha tĩnh là silica được nổi trên cột thủy tinh; Pha động là hỗn hợp dung môi khai triển DMC : MeOH.

b. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Khả năng kháng vi sinh vật được xác định thông qua giá trị nồng độ ức chế tối thiểu MIC. Cụ thể, nồng độ MIC của các chất nghiên cứu được xác định bằng phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng sử dụng canh thang MHB-Ca cho vi khuẩn hoặc Sabouraud-dextrose cho *C. albicans* trên đĩa 96 giếng theo khuyến nghị của Viện Tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ¹³. Các mẫu được hòa tan

trong DMSO, sau đó tiếp tục được pha loãng đến nồng độ làm việc trong MHB-Ca. Các mẫu được pha loãng (1:1) trên đĩa 96 giếng (bao gồm 8 hàng từ A đến G, 12 cột từ 1 đến 12), từ các giếng ở cột 1 lần lượt xuống đến các giếng ở cột 10, để thu được dãy nồng độ giảm dần theo cấp số nhân từ 128µg/ml đến 1µg/ml. Các kháng sinh chứng dương đối với chủng *E. coli* là meropenem 16µg/ml, MRSA là cefoxitin 32µg/ml và itraconazol 0,25µg/ml; *C. albicans* là itraconazol 16µg/ml.

Hỗn dịch vi sinh vật có độ đục tương đương 0,5 McFarland được chuẩn bị trong PBS, với các khuẩn lạc trên đĩa thạch TSA hoặc SDA cho *C. albicans* được ủ 37°C, qua đêm. Hỗn dịch này được pha loãng 100 lần trong MHB-Ca hoặc Sabouraud-dextrose cho *C. albicans* để thu được hỗn dịch làm việc với nồng độ $1,5 \times 10^6$ vi khuẩn/ml và $1,5 \times 10^4$ vi nấm/ml. Hỗn dịch sử dụng được bổ sung vào các giếng trong đĩa (trừ các giếng ở cột 12, vai trò chứng âm). Các đĩa được đậy nắp kín, ủ ở 37°C trong 20 giờ. Mỗi giá trị được

làm 3 lần để đảm bảo độ chính xác. Kết quả được đọc bằng mắt thường: Nếu giếng trong suốt hoàn toàn: Kết quả là vi sinh vật bị ức chế: Ghi nhận là MIC; Nếu giếng đục hoặc có màng vi sinh vật: Kết quả là vi sinh vật phát triển nên không phải là MIC.

III. KẾT QUẢ

3.1. Tổng hợp hóa học hợp chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol

Tổng hợp dẫn chất 4-benzaldehyd (2)

Hỗn hợp gồm 4-hydroxybenzaldehyd (1,0 equiv.), K_2CO_3 (1,5 equiv) và bromooctan/bromodecan (1,0 equiv) trong DMF được đun nóng ở $100^\circ C$ trong 30 phút. Khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm nước. Tiến hành chiết tách với ethylacetat (EA) (3 lần). Lớp hữu cơ được gộp chung, rửa với dung dịch NaOH 1M, nước cất (3 lần) và nước muối bão hòa. Sau đó dịch EA được làm khan với Na_2SO_4 và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế.

4-(Octyloxy)benzaldehyde $C_{15}H_{22}O_2$ (2.1) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,87 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,76 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,43-1,41 (m, 2H), 1,28 (brm, 8H), 0,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 3H).

4-(Dodecyloxy)benzaldehyde $C_{19}H_{30}O_2$ (2.2) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,79 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,25 (brm, 16H), 0,86 (t, $J = 5,2$ Hz, 3H).

Tổng hợp dẫn chất 5-(4-(alkoxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amin (3)

Dung dịch semicarbazid hydrochlorid (1,0 eq.) và NaOAc (1,0 eq.) trong nước được thêm từ từ vào dung dịch dẫn chất benzaldehyd (2.1 và 2.1) (1,0 equiv.) trong MeOH. Khuấy trộn 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút hỗn hợp phản ứng được cất quay tại áp suất thấp để loại bỏ hoàn toàn dung môi. Chất rắn thu được sau cô quay được phân tán trong 1,4-dioxan (20 ml) và lần lượt thêm K_2CO_3 (3 eq.) và iod (1,2 eq.). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

trộn $80^\circ C$ cho tới khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, thêm nước, tạo tủa. Tủa hình thành được lọc, rửa bằng nước cất và methanol. Tủa được phân tán vào hỗn hợp EA – hexan (1/4) rồi lọc thu lấy chất rắn là dẫn chất của 1,3,4-oxadiazol với hiệu suất trên 90%.

5-(4-(Octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine $C_{16}H_{23}N_3O_2$ (3.1) 1H -NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,67-7,57 (m, 2H), 7,11-7,00 (m, 2H), 6,35 (s, 2H), 3,97-3,95 (m-like, 2H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 10H), 0,81 (t-like, 3H).

5-(4-(Dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine $C_{20}H_{31}N_3O_2$ (3.2) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,37 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,25 (brm, 16H), 0,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Phản ứng cộng hợp amid

Hỗn hợp dẫn chất của 1,3,4-oxadiazol-2-amin (1,0 eq.) (3), HOBt (1,2 eq.), EDC.HCl (1,2 eq.) trong DCM khan được thêm N-Boc amino acid tương ứng (1,0 eq.). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó tiếp tục phản ứng với đun hồi lưu trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, thêm silica gel và cô quay dưới áp suất giảm, tinh chế trực tiếp trên cột silica gel, rửa giải bằng MeOH/DCM (1/99) hoặc EA/n-hexan (1/1), thu được amid tương ứng.

tert-butyl (2-((5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)carbamate $C_{23}H_{34}N_4O_5$ (4.1.a) 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,09 (brs, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,70-1,68 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,35-1,19 (m, 10H), 0,81 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H).

tert-butyl (S)-(3-methyl-1-((5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamate $C_{26}H_{40}N_4O_5$ (4.1.b) 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,11 (brs, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,69 (br, 1H), 4,24 (br, 1H), 4,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,31 (m-like, 1H), 1,80 (quintet, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,48-1,24 (m, 10H), 1,38 (s, 9H), 1,09 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H).

tert-butyl (S)-(1-((5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate C₃₀H₄₀N₄O₅ (4.1.c) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,12 (brs, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,27-7,23 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,29-3,26 (m-like, 1H), 3,06 (br, 1H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,46-1,45 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,34-1,24 (m, 8H), 0,87 (t-like, 3H).

tert-butyl (2-((5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)carbamate C₂₇H₄₂N₄O₅ (4.2.a) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 5,42 (brs, 2H), 4,10 (br, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,25 (m, 18H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

tert-butyl (S)-(1-((5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-4-methyl-1-oxopentan-3-yl)carbamate C₃₁H₅₀N₄O₅ (4.2.b) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11, 10 (brs, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,68 (br, 1H), 4,25 (br, 1H), 4,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,30 (m-like, 1H), 1,80 (quintet, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,45-1,24 (m, 18H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H).

tert-butyl (S)-(1-((5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamate C₃₄H₄₈N₄O₅ (4.2.c) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,03 (brs, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 4,66 (brs, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,28 (dd, *J* = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 1,81 (quint, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 25H), 0,87 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ

Hoà tan dung dịch dẫn chất amid trên trong 5ml DCM thêm 0,2ml acid trifloroacetic và khuấy trong 2 giờ (xác định kết thúc qua SKLM). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được cô quay dưới áp suất giảm và cặn được kiểm hóa với dung dịch NaOH loãng. Tiếp theo, hỗn hợp được lọc, rửa bằng nước và sấy khô thu được chất rắn thô. Cặn thu được này tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng MeOH/DCM làm chất rửa giải và thu được chất cuối.

2-amino-N-(5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetamide C₁₈H₂₆N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R_f* = 0,11) (5.1.a) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (br, 2H), 7,94 (br, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,68 (quintet, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 8H), 0,83 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 165,36, 161,88, 130,01, 125,38, 114,45, 68,22, 49,46, 31,76, 29,25, 29,09, 26,00, 22,26, 14,50.

(S)-2-amino-3-methyl-N-(5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butanamide C₂₁H₃₂N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R_f* = 0,13) (5.1.b) ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,77 (quintet, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 8H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,89-0,87 (m, 6H); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 167,21, 162,55, 129,32, 123,90, 113,88, 67,88, 65,58, 31,66, 30,20, 29,07, 28,94, 25,80, 22,32, 17,83, 14,90, 13,11.

(S)-2-amino-N-(5-(4-(octyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-phenylpropanamide C₂₅H₃₂N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R_f* = 0,13) (5.1.c) ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d-like, 2H), 7,21-7,15 (m, 5H), 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,91-2,89 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 8H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 166,44, 161,82, 136,26, 129,35, 128,97, 128,04, 126,42, 113,71, 67,84, 61,73, 37,11, 31,67, 29,15, 29,08, 28,97, 25,82, 22,39, 13,11

2-amino-N-(5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetamide C₂₂H₃₄N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R_f* = 0,12) (5.2.a) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,17 (br, 2H), 7,94 (br, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,67 (quintet, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 16H), 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 165,33, 161,87, 130,01, 125,37, 114,45, 68,21, 49,46, 31,83, 29,53, 29,10, 25,99, 22,64, 14,50

(S)-2-amino-N-(5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-methylbutanamide C₂₅H₄₀N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R_f* = 0,15) (5.2.b) ¹H-NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (br, 2H), 7,81 (br, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (br, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,67 (quintet, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 1,21 (m, 16H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 165,54, 162,35, 130,60, 126,33, 115,00, 68,83, 65,52, 32,41, 30,94, 30,11, 29,87, 29,83, 29,68, 25,58, 23,22, 19,83, 17,13, 15,08

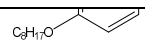
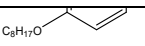
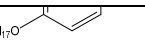
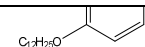
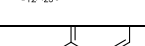
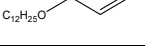
(*S*)-2-amino-*N*-(5-(4-(dodecyloxy)phenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-phenylpropanamide C₂₉H₄₀N₄O₃ (chất kết tinh màu trắng, *R*_f = 0,15) (5.2.c) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (br, 2H), 8,01 (br, 1H),

7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,15 (t-like, 1H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (dd, *J* = 14,0, 4,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, *J* = 14,0, 6,4 Hz, 1H), 1,67 (quintet, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,36-1,35 (m, 2H), 1,21 (m, 16H), 0,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 164,84, 161,76, 137,34, 130,06, 129,98, 128,60, 126,86, 125,70, 114,42, 68,20, 60,86, 37,61, 31,83, 29,53, 29,29, 29,25, 29,01, 25,91, 22,64, 14,50

3.2. Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn

Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Hợp chất	Cấu trúc	MIC (µg/ml)		
		<i>E. coli</i>	<i>MRSA</i>	<i>C. albican</i>
5.1.a		> 128	> 128	> 128
5.1.b		> 128	> 128	> 128
5.1.c		> 128	> 128	> 128
5.2.a		> 128	> 128	> 128
5.2.b		> 128	> 128	> 128
5.2.c		> 128	> 128	> 128
Cefoxitin		NA	32	NA
Meropenem		16	NA	NA
Itraconazol		NA	0,25	16

Ghi chú: NA: Không thử nghiệm.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, sáu dẫn chất tổng hợp chưa thể hiện hoạt tính trên các chủng vi khuẩn *E. coli* và *MRSA* và vi nấm *C. albican* ở nồng độ thử nghiệm từ 128µg/ml đến 1µg/ml.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về phương pháp tổng hợp và thiết kế hợp chất nghiên cứu

Các dẫn chất được tổng hợp từ các hợp chất đơn giản: Benzaldehyd, amino acid với các dung môi cơ

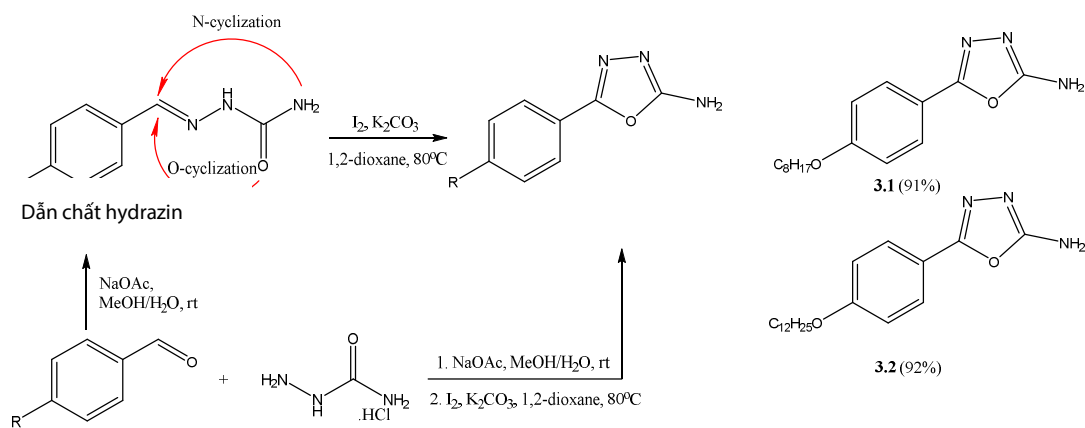
bản như DMF, 1,2-dioxan, phản ứng nhanh, tinh chế dễ dàng và thân thiện với môi trường, hiệu suất cao.

Phản ứng S_N - Oxy hoá tạo mạch nhánh thân dầu từ dẫn chất của alkyl mạch thẳng dài, sử dụng chất hoạt hoá là K₂CO₃ ở 100°C trong 30 phút, diễn ra hoàn toàn, và tinh chế đơn giản bằng phương pháp chiết lỏng - lỏng, và cất cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm với hiệu suất trên 80%.

Dẫn chất hydrazin, do có mặt của nhóm amin (-NH₂), có thể đóng vòng theo 2 cơ chế: N-alkylation và O-alkylation (Hình 3) tạo sản phẩm phụ của

triazol bên cạnh sản phẩm chính oxadiazol. Để tránh tạo sản phẩm phụ là dẫn chất triazole của N-cyclization, nhóm đã thực hiện phản ứng tạo trung gian semicarbazon qua trung gian Iodin với dung môi 1,4-dioxan để tạo sản phẩm chính của O-alkylation là oxadiazol. Phản ứng oxy hóa khử đóng

vòng cho hiệu suất cao hơn khi lượng nước ở phản ứng ngưng tụ được loại bỏ hoàn toàn. Hơn nữa, do dẫn chất oxadiazol có độ tan kém, nên các tạp chất dễ tan có thể dễ dàng loại bỏ bằng việc phân tán hỗn hợp trong EtOAc/Hexan (1/4) thu được dẫn chất của oxadiazol với hiệu suất trên 90%.



Phản ứng cộng hợp giữa dẫn chất oxadiazol và các amino acid trong dung môi DCM với chất hoạt hoá là H₂O₂ và ECD.HCl, đun hồi lưu trong 24 giờ, tinh chế bằng cột silica gel, rửa giải với hỗn hợp dung môi MeOH/MC hoặc EtOAc/Hexan, thu được sản phẩm tinh khiết và hiệu suất cao. Cuối cùng, loại bỏ nhóm bảo vệ bằng TFA, trong DCM sử dụng nhóm bảo vệ -Boc bởi tính bền vững của nhóm trong các môi trường phản ứng cộng hợp, và dễ dàng tách loại trong môi trường TFA ở nhiệt độ phòng, các sản phẩm phụ đều bay hơi, dễ dàng tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột.

Sản phẩm cuối thu được đều là chất rắn, có màu trắng hoặc không màu được khẳng định cấu trúc bằng phổ ¹H NMR và ¹³C NMR. Trong phổ ¹H NMR, các proton liên kết với nguyên tử Nito thường khó quan sát trong một số dung môi có khả năng trao đổi proton như MeOD. Thực tế, các chất 5.1.b và 5.1.c, tín hiệu của 3 proton gắn với nguyên tử Nito không xuất hiện. Phổ ¹³C NMR cung cấp một tín hiệu duy nhất cho mỗi nguyên tử Carbon, thực tế, khi các nguyên tử Carbon trong phân tử tính chất giống nhau sẽ có hiện tượng trùng tín hiệu (signal overlap). Như, chất 5.2.c, có 29 nguyên tử C, số tín hiệu quan sát được là 20, như vậy số tín hiệu trùng là

9. Các nguyên tử Carbon có khả năng trùng tín hiệu thường gặp bao gồm nhóm -CH₂- trong các chuỗi alkyl, -CH- đối xứng trong vòng thơm. Các tín hiệu của nhiều nguyên tử Carbon thường có cường độ cao hơn so với tín hiệu đơn lẻ.

4.2. Về hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trên một số chủng vi khuẩn, vi nấm của 6 chất: 5.1.a, 5.1.b, 5.1.c, 5.2.a, 5.2.b, 5.2.c, trên các chủng *E. coli*, *MRSA*, *C. albican* đều chưa phát hiện MIC ở nồng độ từ 128µg/ml trở xuống. Như vậy, các hợp chất nghiên cứu với mạch nhánh alkyl mạch thẳng dài chưa thể hiện được hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trên các chủng nghiên cứu ở các nồng độ dưới 128µg/ml. So sánh với một số nghiên cứu, Murthy mở rộng cấu trúc khi thêm nhóm arylsulfonyl trên dẫn chất 1,3,4-oxadiazole¹⁴, Alatawi gắn dẫn chất ureido/thioureido-s-triazine¹⁵ tạo nhóm hoạt chất có hoạt tính kháng khuẩn tốt trên hầu hết các chủng *E. coli*, *S. P. aeruginosa*, *C. albicans*. Dựa theo kết quả của nghiên cứu, nhóm sẽ tiếp tục thiết kế và tổng hợp các khung cấu trúc chứa alkyl mạch dài kết hợp với dẫn chất Sulfua để tiếp tục đánh giá hoạt tính sinh học trên vi khuẩn của dẫn chất 1,3,4-oxadiazol.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tổng hợp được sáu dẫn chất cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol với mạch nhánh dài alkyl có độ dài biến thiên. Các chất được khẳng định cấu trúc và độ tinh khiết thông qua các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và SKLM. Về kết quả thử hoạt tính sinh học kháng khuẩn và kháng nấm: Đã đánh giá sơ bộ khả năng kháng khuẩn và kháng nấm. Đồng thời bổ sung thêm nguồn dữ liệu các hợp chất lưỡng phần phân tử nhỏ. Tuy nhiên do số lượng các chất nghiên cứu còn hạn chế, lượng vi sinh vật thử nghiệm chưa đa dạng nên chưa thể đưa ra kết luận tổng quát về hoạt tính sinh học của nhóm cation lưỡng phần mang khung 1,3,4-oxadiazol. Vì vậy, cần tiếp tục nghiên cứu, tổng hợp, mở rộng khung cấu trúc với các nhóm thế ở khung thân dầu và khung thân nước, đặc biệt là dẫn chất chứa nhóm sulfua (-S-) nhằm mở rộng phổ tác dụng kháng khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siwach A, Verma PK (2020) *Therapeutic potential of oxadiazole or furadiazole containing compounds*. BMC Chem 14: 70.
2. Banerjee AG, Das N, Shengule SA, Srivastava RS et al (2015) *Synthesis, Characterization, Evaluation and Molecular Dynamics Studies of 5, 6-Diphenyl-1,2,4-Triazin-3(2H)-One Derivatives Bearing 5-Substituted 1,3,4-Oxadiazole as Potential Anti-Inflammatory and Analgesic Agents*. EJMC 101: 81-95.
3. Gulnaz AR, Mohammed YHE, Khanum SA (2019) *Design Synthesis and Molecular Docking of Benzophenone Conjugated with Oxadiazole Sulphur Bridge Pyrazole Pharmacophores as Anti Inflammatory and Analgesic Agents*. Bioorg. Chem. 11 92: 103220.
4. Yadagiri B, Gurralla S, Bantu R et al (2015) *Synthesis and Evaluation of Benzosuberone Embedded with 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Moieties as New Potential Anti Proliferative Agents*. Bioorg. Med. Chem Lett 25: 2220-2224.
5. Tantray MA, Khan I, Hamid H et al (2018) *Synthesis of Benzimidazole-Linked-1,3,4-Oxadiazole Carboxamides as GSK-3 β Inhibitors with in Vivo Antidepressant Activity*. Bioorg. Chem 77: 393-401.
6. Guimarães CR, Boger DL, Jorgensen WL (2005) *Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent α -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations*. J Am Chem Soc 127(49): 17377-84. doi: 10.1021/ja055438j.
7. Rigo B and Couturier D (1985) *Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,3,5-oxadiazole-2-thione derivatives*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 22: 287-288. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570220209>.
8. WHO (2022) *Global antimicrobial resistance and use surveillance system*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.
9. Qiu Y, Fui M, Jin D et al (2025) *Discovery of an ultra-short linear antibacterial tetrapeptide with anti-MRSA activity from a structure-activity relationship study*. European Journal of Medicinal Chemistry 105: 138-144.
9. Gilbert P and Moore LE, Appl J (2005) *Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet*. Microbiol 99: 703-715.
10. Van NTH, Hai VH, Thao LT et al (2024) *Synthesize and evaluate the antibacterial and antifungal activity of hexyloxyphenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives*. CTUMP 81: 2024.
11. Niu P, Kang J, Tian X, Song L, Liu H, Wu J, Yu W, Chang J (2015) *Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles via Sequential Condensation and I2-Mediated Oxidative C-O/C-S Bond Formation*. J Org Chem 80(2): 1018-24. doi: 10.1021/jo502518c.
12. Melvin PW, James SL, April MB et al (2020) *Clinical and Laboratory Standards Institute, M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 2020*: 54-62.
13. Murthy BSN, Talari S, Kola AE et al (2022) *Synthesis of 2-aryl-5-(arylsulfonyl)-1,3,4-oxadiazoles as potent antibacterial and antioxidant agents*. Turk J. Chem 46(3): 766-776.
14. Alatawi K, Qarah AF, Alharbi H et al (2024) *Synthesis of designed new 1,3,4-oxadiazole functionalized pyrano [2,3-f] chromene derivatives and their antimicrobial activities*. Heliyon 25: 10 (19): 38294.