



# TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA CÁC DẪN CHẤT 2-AROYL-5,7-DICHLOROBENZOFURAN

## SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY TEST OF DERIVATIVES OF 2-AROYL-5,7-DICHLORO BENZOFURAN

Nguyễn Gia Minh<sup>1a</sup>, Kim Ngọc Sơn<sup>1b\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam

<sup>a</sup>a.minh82@gmail.com <sup>b</sup>dsngocson@gmail.com

**TÓM TẮT:** Các dẫn chất 2-aryl-5,7-dichlorobenzofuran được tổng hợp thông qua 2 giai đoạn. Tổng hợp các dẫn chất 2-bromoacetophenon bằng phản ứng brom hóa giữa các dẫn chất acetophenon và *N*-bromosuccinimid (NBS) sử dụng xúc tác acid para-toluensulfonic (PTSA). Sau đó các dẫn chất này được ngưng tụ với 3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyd trong môi trường nước thu được các dẫn chất 2-aryl-5,7-dichlorobenzofuran. Các chất tổng hợp đều được xác định độ tinh khiết bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng và nhiệt độ nóng chảy, xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm cho thấy chỉ có hợp chất BC4B có khả năng kháng yếu với một số vi khuẩn, vi nấm.

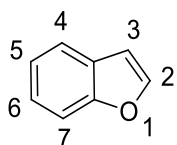
**ABSTRACT:** Some derivatives of 2-aryl-5,7-dichlorobenzofurans were synthesized through 2 stages. The derivatives of 2-bromoacetophenones were prepared from the bromination between the derivatives of acetophenones and NBS using PTSA as catalyst. Then condensate the obtained derivatives with 3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde in water to obtain 2-aryl-5,7-dichlorobenzofurans. All of the synthesized compounds were characterized by melting point and thin layer chromatography method. Their chemical structure are identified by some spectroscopic techniques, such as IR, MS and NMR (proton and carbon 13-NMR). Antimicrobial activities are tested, only the compound BC4B showed weak against bacteria and fungi.

**TỪ KHOÁ:** 2-bromoacetophenon, 2-aryl-5,7-dichlorobenzofuran, hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

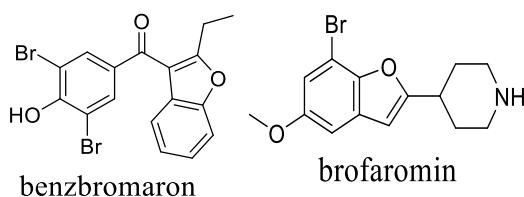
**KEYWORDS:** 2-bromoacetophenone, 2-aryl-5,7-dichlorobenzofuran, antibacterial, antifungal activity

### 1. GIỚI THIỆU

Với tình hình đề kháng kháng sinh cao hiện nay đặt ra nhu cầu cấp thiết cần nghiên cứu tổng hợp các loại thuốc mới có hoạt tính kháng khuẩn, nhất là với những loại vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng cao như *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* đề kháng methicilin [1]... nhằm góp phần bảo vệ con người chống lại bệnh tật. Benzofuran là hợp chất dị vòng chứa nhân benzen và furan.



Một số thuốc có cấu trúc benzofuran được sử dụng hiện nay là raloxifen, amiodaron, benzbromaron, brofaromin...

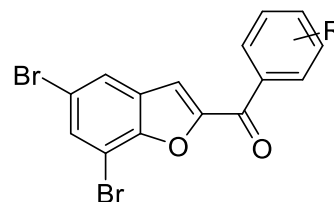


Hình 1. Một số thuốc có khung benzofuran

Đã có nhiều công trình nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn trên các dẫn chất benzofuran. Nghiên cứu của Lei Fu và cộng sự cho thấy một vài dẫn chất benzofuran có hoạt tính kháng khuẩn khá tốt ( $MIC_{80}=0.78-3.12 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) trên vi khuẩn *E. coli*, *S. aureus*, *MRSA*, *P. aeruginosa*, *Bacillus subtilis* [2]. Yantao và cộng sự đã chứng minh các dẫn chất acid 6-

hydroxybenzofuran-5-carboxylic có hoạt tính ức chế mạnh enzym *protein tyrosin phosphatase B* (mPTPB) nhờ đó có tiềm năng phát triển thành thuốc mới điều trị lao [3]...

Nhiều công trình nghiên cứu trên nhóm dẫn chất 2-aryl-5,7-dibromobenzofuran được thực hiện, cho các kết quả khả quan về khả năng kháng khuẩn, gây độc tế bào. Nghiên cứu của Phạm, Tuan-Anh N và cộng sự cho thấy một vài dẫn chất có hoạt tính kháng khuẩn trên vi khuẩn *MSSA*, *MRSA* (bảng 1) [4-5]. Tuy nhiên hiện nay có rất ít các nghiên cứu về nhóm dẫn chất này trên các nhóm thể halogen khác.



Received: December 21<sup>st</sup>, 2020

Accepted: February 25<sup>th</sup>, 2021

\*Corresponding Author

Email: dsngocson@gmail.com

**Bảng 1.** Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn trên một số dẫn chất 2-aryl-5,7-dibromobenzofuran của tác giả Phạm, Tuan-Anh N và cộng sự

Ký hiệu dẫn chất	R	MIC [ $\mu\text{g/mL}$ (mM)]		
		MSSA ATCC 29213	MRSA ATCC 43300	MRSA ATCC 33591
5b	2'-methoxy, 5'-bromo	1024	512	-
5i	2'-methoxy, 5'-nitro	>1024	-	-
6a	2'-hydroxy	>1024	>1024	>1024
6b	2'-hydroxy, 5'-bromo	-	512	>1024

Từ những cơ sở này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn chất 2-aryl-5,7-diclorobenzofuran**” nhằm tạo ra sự phong phú về cấu trúc cho hợp chất khung benzofuran và tìm kiếm những chất mới có hoạt tính sinh học tiềm năng.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng

#### Nguyên liệu dùng tổng hợp

2'-Methoxyacetophenon, 3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd, 4'-bromoacetophenon, 4'-methoxyacetophenon, 4-dimethylaminopyridin (DMAP), acetophenon, acid acetic, acid hydrobromic (HBr), PTSA, dicloromethan (DCM), NBS,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , *n*-hexan, KOH...

#### Dụng cụ, thiết bị

Bình cầu 2 cổ, bình cô quay, bình lắng gan, bình nón nút mài, nhiệt kế, cá từ, sinh hàn, bếp khuấy từ gia nhiệt, hệ thống lọc áp suất giảm, bể siêu âm, máy cô quay chân không...

#### Nguyên liệu thử vi sinh

Các chủng vi khuẩn dùng trong thử nghiệm: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus faecalis*, *Shigella dysenteriae*.

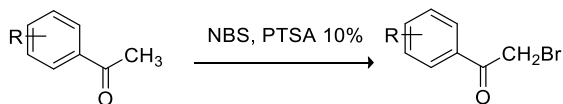
Chủng nấm men dùng trong thử nghiệm: *Candida albicans*.

### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

#### Giai đoạn 1: tổng hợp dẫn chất 2-bromoacetophenon [6]

Tiến hành: cho vào bình nón nút mài 4 mmol các dẫn xuất của acetophenon; 0,076 g (0,4 mmol) PTSA đã nghiền mịn, khuấy và đun ở 60 oC. Cân 0,854 g (4,8 mmol) NBS chia làm 6 phần, mỗi 2 phút cho 1 lần vào bình phản ứng. Sau 15 phút, ngưng phản ứng, để nguội, cho 20 ml nước vào bình phản ứng, chiết sản phẩm bằng 15ml DCM, rửa thêm 2 lần nước. cô giảm áp thu hồi dung môi, ngâm trong nước đá thấy xuất hiện tủa.

Tinh chế: kết tinh sản phẩm trong *n*-hexan – dicloromethan (4 : 1), lọc thu tủa, sấy khô sản phẩm.

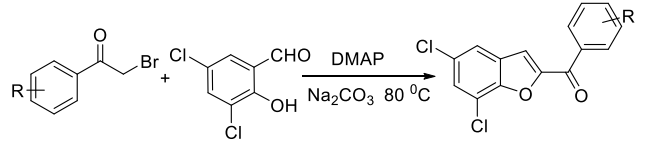


Sơ đồ 1. Tổng hợp dẫn chất 2-bromoacetophenon

#### Giai đoạn 2: tổng hợp dẫn chất 2-benzoyl-5,7-diclorobenzofuran [7]

Tiến hành: cho vào bình cầu 2 cổ 100ml lần lượt 1 mmol các dẫn chất 2-bromoacetophenon; 0,191 g (1 mmol) 3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd; 0,0122 g (0,1 mmol) 4-DMAP; 0,159 g (1 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  và 10 ml nước. lắp sinh hàn, đun và khuấy trên bếp ở 80°C trong 5 giờ. Để nguội, chiết dịch phản ứng bằng 15ml DCM, rửa dịch chiết với nước 3 lần, cô giảm áp thu hồi dung môi.

Tinh chế: triển khai sắc ký cột hệ *n*-hexan-dicloromethan (1:1), cô giảm áp thu hồi dung môi, sấy khô sản phẩm.

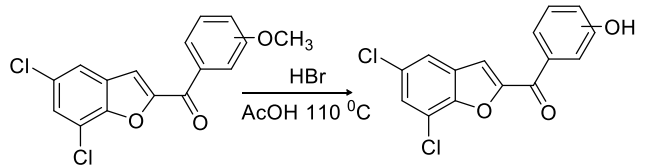


Sơ đồ 2. Tổng hợp dẫn chất 2-benzoyl-5,7-diclorobenzofuran

#### Giai đoạn 3: tổng hợp dẫn chất 2-(hydroxybenzoyl)-5,7-diclorobenzofuran bằng phản ứng demethyl hóa [8]

Tiến hành: cho vào bình cầu 2 cổ 100 ml 1 mmol dẫn chất 2-(methoxybenzoyl)-5,7-diclorobenzofuran, sau đó cho từ từ 10 ml acid acetic, 5 ml acid hydrobromic vào. Lắp sinh hàn, đun và khuấy ở 110 °C trong 24 giờ. Để nguội, trung hòa dịch phản ứng bằng kali hydroxyd khan cho đến pH 4,0 đến 5,0, thấy xuất hiện kết tủa có màu vàng. Kết tủa được lọc dưới áp suất giảm, rửa sản phẩm bằng nước đã được làm lạnh.

Tinh chế: triển khai sắc ký cột hệ *n*-hexan-dicloromethan (2:1), cô giảm áp thu hồi dung môi, sấy khô sản phẩm.



Sơ đồ 3. Tổng hợp dẫn chất 2-(hydroxy benzoyl)-5,7-diclorobenzofuran bằng phản ứng demethyl hóa

#### Kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc

Các dẫn chất tổng hợp được đánh giá độ tinh khiết bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng sử dụng bản sắc ký tráng sẵn của Merck với 6 hệ dung môi A: *n*-hexan – dicloromethan (1:1), B: *n*-hexan – acetone (9:1), C: *n*-hexan – ethyl acetat (5:1), D: *n*-hexan – dicloromethan (1:2), E: *n*-hexan – acetone (4:1), F: *n*-hexan – ethyl acetat (3:1), đo nhiệt độ nóng chảy và xác định cấu trúc hóa học bằng phổ IR, phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và phổ MS.

#### Phương pháp khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Định tính bằng phương pháp khuếch tán trên thạch.

#### Pha mẫu

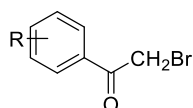
**Mẫu thử:** cân 10mg chất thử, hòa tan trong 1ml acetone (do các chất thử kém tan trong DMSO) để đạt nồng độ 10  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ . Dùng micropipet lấy 10  $\mu\text{l}$  dung dịch thử, đưa lên đĩa giấy lọc đường kính 6 mm, để yên khoảng 30 phút cho dung môi bay hơi hết.

**Mẫu chứng âm:** Dùng micropipet lấy 10  $\mu\text{l}$  acetone không chứa chất thử, đưa lên đĩa giấy lọc đường kính 6 mm, để yên khoảng 30 phút cho dung môi bay hơi hết.

**Mẫu chứng dương:** đĩa giấy lọc đường kính 6 mm chứa 30  $\mu\text{g}$  kháng sinh ceftriaxon.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

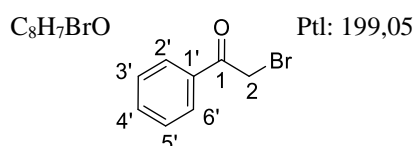
#### Tổng hợp dẫn chất 2-bromoacetophenon



**Bảng 2.** Cấu trúc các dẫn chất 2-bromoacetophenon và hiệu suất tổng hợp

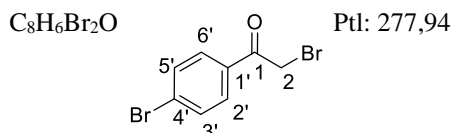
Tên dẫn xuất	R	Hiệu suất
2-bromoacetophenon	H	77%
2,4'-dibromo acetophenon	4'-bromo	79%
2-bromo-2'-methoxy acetophenon	2'-methoxy	76%
2-bromo-4'-methoxy acetophenon	4'-methoxy	78%

#### 2-bromoacetophenon



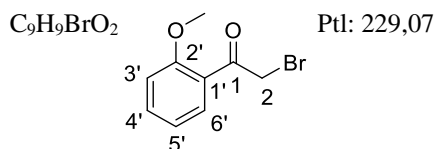
Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,52 (A); 0,49 (B); 0,62 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 48,5 °C.  **$^1H-NMR$**  (500 MHz,  $CDCl_3$   $\delta$  ppm) 7,99 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $H_2, H_6$ ); 7,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $H_4$ ); 7,49 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $H_3, H_5$ ); 4,46 (s, 2H,  $CH_2$ ).

#### 2,4'-dibromoacetophenon



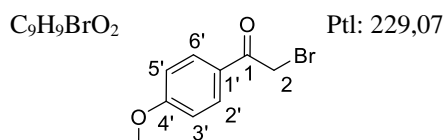
Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,35 (D); 0,37 (E); 0,51 (F). **Nhiệt độ nóng chảy** 108,5 °C.  **$^1H-NMR$**  (500 MHz,  $CDCl_3$   $\delta$  ppm) 7,85 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_2, H_6$ ); 7,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_3, H_5$ ); 4,39 (s, 2H,  $CH_2$ )

#### 2-bromo-2'-methoxyacetophenon



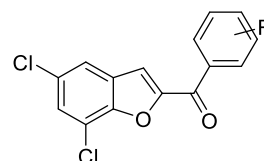
Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,41 (A); 0,40 (B); 0,57 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 8 °C. Do hợp chất 2-bromo-2'-methoxyacetophenon kém bền, bị phân hủy nhanh (sản phẩm chuyển từ màu vàng nhạt sang màu đen sau 1-2 ngày) trong điều kiện nhiệt độ phòng nên khó tiến hành đo phổ  **$^1H-NMR$**  để xác định cấu trúc.

#### 2-bromo-4'-methoxyacetophenon



Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,58 (A); 0,47 (B); 0,60 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 70,5 °C.  **$^1H-NMR$**  (500 MHz,  $CDCl_3$   $\delta$  ppm) 7,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H,  $H_2, H_6$ ); 6,96 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H,  $H_3, H_5$ ); 4,40 (s, 2H,  $CH_2$ ); 3,89 (s, 3H,  $CH_3$ ).

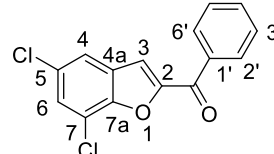
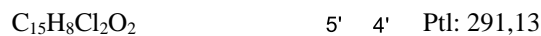
#### Tổng hợp dẫn xuất 2-benzoyl-5,7-dichlorobenzofuran



**Bảng 3.** Cấu trúc các dẫn chất 2-benzoyl-5,7-dichlorobenzofuran và hiệu suất tổng hợp

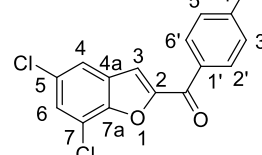
Ký hiệu dẫn chất	R	Hiệu suất
BCA	H	72%
BC4B	4'-bromo	55%
BC4M	4'-methoxy	70%
BC2M	2'-methoxy	75%
BC4H	4'-hydroxy	85%
BC2H	2'-hydroxy	88%

#### BCA: 2-benzoyl-5,7-dichlorobenzofuran



Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,31 (A); 0,38 (B); 0,60 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 170 °C. **IR** ( $cm^{-1}$ ) 3084 (C-H); 1649 (C=O); 1599 (C=C nhân thơm); 1177 (C-O-C); 742 (C-Cl). **ESI-MS**:  $[M+H]^+ = 291,40$  (đồng vị  $^{35}Cl$ ) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 291,13.  **$^1H-NMR$**  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 8,01 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 1,2 Hz, 2H,  $H_2, H_6$ ); 7,94 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_3$ ); 7,86 (d,  $J = 2$  Hz, 1H,  $H_4$ ); 7,83 (s, 1H,  $H_6$ ); 7,76 (tt,  $J = 7,6$  Hz, 1,2 Hz, 1H,  $H_4$ ); 7,64 (td,  $J = 7,2$  Hz, 1,6 Hz, 2H,  $H_3, H_5$ ).  **$^{13}C-NMR$**  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 183,6 (C=O); 153,4 ( $C_{7a}$ ); 150,1 ( $C_2$ ); 136,7 ( $C_{1'}$ ); 134,0 ( $C_{4a}$ ); 130,0 ( $C_6$ ); 129,7 ( $C_{2'}$ ,  $C_6$ ); 129,3 ( $C_{3'}$ ,  $C_5$ ); 129,2 ( $C_7$ ); 128,3 ( $C_5$ ); 122,8 ( $C_4$ ); 117,80 ( $C_3$ ), 117,2 ( $C_4$ ).

#### BC4B: 2-(4'-bromobenzoyl)-5,7-dichlorobenzofuran

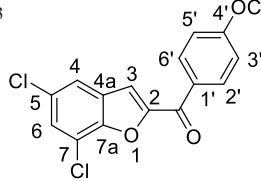


Chất rắn màu cam rất nhạt, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng:  $R_f$  (hệ dung môi) 0,34 (A); 0,34 (B); 0,71 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 179,7 °C. **IR** ( $cm^{-1}$ ) 3088 (C-H); 1651 (C=O); 1589 (C=C nhân thơm); 1178 (C-O-C); 765 (C-Cl), 684 (C-Br). **ESI-MS**:  $[M+H]^+ = 371,28$  (đồng vị  $^{35}Cl$  và  $^{81}Br$ ) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 370,02.  **$^1H-NMR$**  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 7,94 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H,  $H_2, H_6$ ); 7,93 (s, 1H,  $H_3$ ); 7,87 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $H_3, H_5$ ); 7,86 (s, 1H,  $H_4$ ); 7,84 (s, 1H,  $H_6$ ).  **$^{13}C-NMR$**  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ,  $\delta$  ppm) 182,7 (C=O); 153,2 ( $C_{7a}$ ); 150,2 ( $C_2$ ); 135,7 ( $C_{1'}$ ); 132,4 ( $C_{2'}$ ,  $C_6$ ); 131,7 ( $C_{3'}$ ,  $C_5$ );

129,9 (C<sub>4a</sub>); 129,2 (C<sub>5</sub>); 128,4 (C<sub>6</sub>); 128,1 (C<sub>4'</sub>); 122,8 (C<sub>7</sub>); 117,8 (C<sub>3</sub>), 117,3 (C<sub>4'</sub>).

**BC4M: 2-(4'-methoxybenzoyl)-5,7-dichlorobenzofuran**

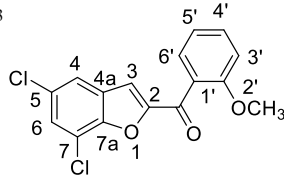
C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ptl: 321,15



Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng: R<sub>f</sub> (hệ dung môi) 0,37 (D); 0,43 (E); 0,63 (F). **Nhiệt độ nóng chảy** 142,7 °C. **IR** (cm<sup>-1</sup>) 3084 (C-H); 1643 (C=O); 1600 (C=C nhân thơm); 1172 (C-O-C); 765 (C-Cl). **ESI-MS**: [M+H]<sup>+</sup> = 321,08 (đồng vị <sup>35</sup>Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 321,15. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,93 (d, J = 2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,84 (d, J = 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,80 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 181,8 (C=O); 164,1 (C<sub>4'</sub>); 153,9 (C<sub>7a</sub>); 149,9 (C<sub>2</sub>); 132,3 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 130,0 (C<sub>1'</sub>); 129,2 (C<sub>7</sub>); 129,1 (C<sub>5</sub>); 127,9 (C<sub>4a</sub>); 122,6 (C<sub>6</sub>); 117,7 (C<sub>3</sub>); 116,1 (C<sub>4</sub>), 114,7 (C<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>).

**BC2M: 2-(2'-methoxybenzoyl)-5,7-dichlorobenzofuran**

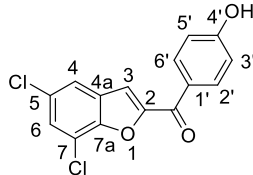
C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ptl: 321,15



Chất rắn màu trắng, tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng: R<sub>f</sub> (hệ dung môi) 0,11 (A); 0,07 (B); 0,40 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 169,9 °C. **IR** (cm<sup>-1</sup>) 3076 (C-H); 1642 (C=O); 1600 (C=C nhân thơm); 1251 (C-O-C); 735 (C-Cl). **ESI-MS**: [M+H]<sup>+</sup> = 321,08 (đồng vị <sup>35</sup>Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 321,15. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,62 (td, J = 7,6 Hz, 2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,58 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 7,52 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>); 7,13 (td, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>); 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 184,3 (C=O); 157,8 (C<sub>2</sub>); 154,4 (C<sub>7a</sub>); 150,1 (C<sub>2</sub>); 133,4 (C<sub>1'</sub>); 130,0 (C<sub>3</sub>); 129,8 (C<sub>4a</sub>); 129,1 (C<sub>6'</sub>); 128,3 (C<sub>4'</sub>); 127,3 (C<sub>7</sub>); 122,8 (C<sub>6</sub>); 121,0 (C<sub>5</sub>), 117,7 (C<sub>5'</sub>); 116,6 (C<sub>3</sub>); 112,9 (C<sub>4</sub>), 56,3 (CH<sub>3</sub>).

**BC4H: 2-(4'-hydroxybenzoyl)-5,7-dichlorobenzofuran**

C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ptl: 307,13

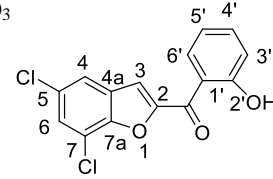


Chất rắn màu vàng nhạt, kém tan trong DCM, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng: R<sub>f</sub> (hệ dung môi) 0,08 (D); 0,12 (E); 0,30 (F). **Nhiệt độ nóng chảy** 205,1 °C. **IR** (cm<sup>-1</sup>) 3424 (OH); 1637 (C=O); 1599 (C=C nhân thơm); 1168 (C-O-C); 761 (C-Cl). **ESI-MS**: [M+H]<sup>+</sup> = 307,17 (đồng vị <sup>35</sup>Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 307,13. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 10,62 (s, 1H, OH); 7,97 (dd, J = 6,8 Hz, 2,0 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,92 (d, J = 2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,82 (d, J = 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,77 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 6,99 (dd, J = 6,8 Hz, 2 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

182,0 (C=O); 163,3 (C<sub>4'</sub>); 154,0 (C<sub>7a</sub>); 149,9 (C<sub>2</sub>); 132,3 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>); 130,0 (C<sub>1'</sub>); 129,0 (C<sub>4a</sub>); 127,8 (C<sub>7</sub>); 127,7 (C<sub>5</sub>); 122,5 (C<sub>6</sub>); 117,7 (C<sub>3</sub>); 116,1 (C<sub>2</sub>, C<sub>6'</sub>), 115,7 (C<sub>4</sub>).

**BC2H: 2-(2'-hydroxybenzoyl)-5,7-dichlorobenzofuran**

C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Ptl: 307,13



Chất rắn màu vàng, tan trong ethyl acetat, không tan trong nước. Sắc ký lớp mỏng: R<sub>f</sub> (hệ dung môi) 0,06 (A); 0,22 (B); 0,36 (C). **Nhiệt độ nóng chảy** 138,8 °C. **IR** (cm<sup>-1</sup>) 3082 (C-H); 2923 (OH); 1627 (C=O); 1595 (C=C nhân thơm); 1165 (C-O-C); 751 (C-Cl). **ESI-MS**: [M+H]<sup>+</sup> = 307,05 (đồng vị <sup>35</sup>Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 307,13. **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 10,40 (s, 1H, OH); 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>); 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7,65 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>); 7,49 (td, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 7,03 (dd, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>); 6,98 (td, J = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) 184,8 (C=O); 157,4 (C<sub>2</sub>); 154,3 (C<sub>7a</sub>); 150,0 (C<sub>2</sub>); 134,3 (C<sub>1'</sub>); 130,5 (C<sub>3</sub>); 130,0 (C<sub>4a</sub>); 129,1 (C<sub>7</sub>); 128,1 (C<sub>6</sub>); 124,6 (C<sub>5</sub>); 122,8 (C<sub>6'</sub>); 119,6 (C<sub>4'</sub>), 117,7 (C<sub>5'</sub>); 117,4 (C<sub>3</sub>); 116,6 (C<sub>4</sub>).

**Kết quả kháng khuẩn, kháng nấm**

**Định tính (bảng 4)**

Xác định MIC kháng khuẩn

Do chất **BC4B** rất kém tan trong dung môi DMSO 2-5%, nên không pha được nồng độ theo yêu cầu để xác định MIC.

**Bàn luận**

So với nghiên cứu của tác giả Phạm, Tuan-Anh N và cộng sự [4] cho thấy hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất benzofuran với nhóm thế clo yếu hơn nhiều so với brom.

Ảnh hưởng của các nhóm thế trên khung benzoyl lên hoạt tính kháng khuẩn của 2-benzoyl-5,7-dichloro benzofuran.

- Nhóm thế bromo: 4'-Br dẫn chất có hoạt tính yếu trên một số vi khuẩn tụ cầu gram (+) *S. aureus*, *S. epidermidis* và có hoạt tính khá cao trên vi nấm *C. albicans*

- Nhóm thế khác: 2'-OCH<sub>3</sub>, 4'-OCH<sub>3</sub>, 2'-OH, 4'-OH không có hoạt tính kháng khuẩn.

- Sơ bộ kết luận nhóm thế brom có vai trò chủ đạo cho hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm.

**Bảng 4.** Kết quả định tính khả năng kháng khuẩn, kháng nấm

Chủng vi sinh	Mẫu thử			
	BCA, BC4M, BC4H, BC2M, BC2H (mm)	BC4B (mm)	Cef. (+) (mm)	Cef. (-) (mm)
<i>C. albicans</i>	-	17	32	-
<i>E. coli</i>	-	-	25	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	21	-
<i>S. aureus</i>	-	9	16	-
<i>S. epidermidis</i>	-	10	18	-
<i>S. feacalis</i>	-	-	17	-
<i>Shigella dysenteriae</i>	-	-	26	-

**4. KẾT LUẬN**



Đề tài đã tổng hợp được 4 dẫn chất trung gian 2-bromo acetophenon và 6 dẫn chất 2-benzoyl-5,7-dichlorobenzofuran. Các sản phẩm tổng hợp được kiểm tra độ tinh khiết, xác định các thông số lý hóa và xác định cấu trúc. Qua kết quả phân tích phổ IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR có thể kết luận các chất tổng hợp được có cấu trúc đúng như dự kiến.

Kết quả thử tác dụng trên các chủng vi sinh cho thấy các chất tổng hợp hầu như không có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm. Trong đó, BC4B có khả năng kháng yếu với *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

## 5. LỜI CẢM ƠN

Cảm ơn Trường Đại học Lạc Hồng đã tài trợ kinh phí cho dự án nghiên cứu cấp cơ sở mã số LHU-RF-MP-18-02-14. Cảm ơn ban biên tập và phản biện Tạp chí Khoa học Lạc Hồng (Journal of science of Lac Hong University) đã góp ý cho bài báo này.

## 6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Willyard, Cassandra. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature News*, **2017**, 543, 7643: 15.
- [2] Liu, Jingbao, et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of 3-methanone-6-substituted-benzofuran derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. **2012**, 54, 879-886.
- [3] HE, Yantao, et al. Discovery and evaluation of novel inhibitors of mycobacterium protein tyrosine phosphatase B from the 6-Hydroxy-benzofuran-5-carboxylic acid scaffold. *Journal of medicinal chemistry*, **2013**, 56, (3), 832-842.
- [4] Phuong-Thuy T. Phan, Thu-Trang T. Nguyen, Hong-Nhung T. Nguyen, Bao-Khanh N. Le, Thao T. Vu, Dong C. Tran, and Tuan-Anh N. Pham. Synthesis and Bioactivity Evaluation of Novel 2-Salicyloylbenzofurans as Antibacterial Agents. *Molecules*, **2017**, 22(5), 687.

- [5] Phan, P. T. T., Nguyen, H. N. T., Kim, S. N., & Pham, T. A. N. Synthesis and anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity of 5, 7-dibromo-2-benzoylbenzofurans alone and in combination with antibiotics. *Synthetic Communications*, **2020**, 1-11.
- [6] Pravst, I., Zupan, M., & Stavber, S. Directed regioselectivity of bromination of ketones with NBS: solvent-free conditions versus water. *Tetrahedron letters*, **2006**, 47(27), 4707-4710.
- [7] Shang, Y., Wang, C., He, X., Ju, K., Zhang, M., Yu, S., & Wu, J. DMAP-catalyzed cascade reaction: one-pot synthesis of benzofurans in water. *Tetrahedron*, **2010**, 66(50), 9629-9633.
- [8] Zou, Chun-Lan, et al. An effective O-demethylation of some C19-diterpenoid alkaloids with HBr-glacial acetic acid. *Journal of Asian natural products research*. **2008**, 10.(11), 1063-1067.