

DOI:10.22144/ctu.jvn.2019.064

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT QUINAZOLINONE

Danh La Đức Thành, Huỳnh Nguyệt Hương Giang, Võ Trung Hiếu, Đỗ Quốc Cường, Nguyễn Phú Quý, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ*

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm về bài viết: Bùi Thị Bửu Huệ (email: btbhue@ctu.edu.vn)

Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 20/11/2018

Ngày nhận bài sửa: 24/11/2018

Ngày duyệt đăng: 27/06/2019

Title:

Synthesis and antimicrobial activity evaluation of quinazolinones derivatives

Từ khóa:

Antimicrobial, *Bacillus cereus*, quinazolinone

Keywords:

Bacillus cereus, hoạt tính kháng khuẩn, quinazolinone

ABSTRACT

Heterocyclic compounds containing quinazolinone core substructure are known to possess diverse bioactivities such as anti-inflammatory, anti-microbial, anti-hypertension, anti-convulsions, anti-cancer, anti-malaria and are considered to be important candidates for further development of new medicines. In this research, two synthetic pathways have been suggested for the synthesis of quinazolinone derivatives. The strong points of the methods come from the simpleness, utilization of cheap, environmentally friendly oxidant $FeCl_3$ and especially the use of as green solvent as water. Based on these methods, two N-alkyl quinazolinone (2a-b) and four N-acetamidyl quinazolinone (8a-d) derivatives were successfully synthesized in good yields (62-81%). Anti-microbial activity evaluation found two N-acetamidyl quinazolinone derivatives possessing as good activity as Vancomycin hydrochloride against *Bacillus cereus* ($MIC \leq 8 \mu g/m$).

TÓM TẮT

Các hợp chất dị vòng chứa nhân quinazolinone được biết có nhiều hoạt tính sinh học như kháng viêm, kháng khuẩn, hạ huyết áp, kháng co giật, kháng ung thư và kháng sốt rét nên là một khung sườn quan trọng cho việc phát triển các loại thuốc mới hiện nay. Trong nghiên cứu này, hai quy trình tổng hợp nhân quinazolinone đã được đề xuất. Ưu điểm của quy trình là đơn giản, hiệu quả, sử dụng tác nhân oxy hóa rẻ tiền là $FeCl_3$ và đặc biệt sử dụng dung môi là nước thân thiện với môi trường. Áp dụng quy trình này, hai dẫn xuất N-alkyl quinazolinone (2a-b) và bốn dẫn xuất N-acetamidyl quinazolinone (8a-d) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất cao (62-81%). Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn cho thấy hai dẫn xuất N-acetamidyl quinazolinone có hoạt tính kháng chủng vi khuẩn *Bacillus cereus* tốt ($MIC \leq 8 \mu g/mL$) tương đương chất kháng sinh thương mại là Vancomycin hydrochloride.

Trích dẫn: Danh La Đức Thành, Huỳnh Nguyệt Hương Giang, Võ Trung Hiếu, Đỗ Quốc Cường, Nguyễn Phú Quý, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ, 2019. Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của một số dẫn xuất quinazolinone. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(3A): 44-49.

1 GIỚI THIỆU

Nhân quinazolinone là một khung sườn quan trọng cho việc phát triển các loại thuốc mới với nhiều hoạt tính dược lý hấp dẫn. Các công trình

nghiên cứu về dẫn xuất quinazolinone cho thấy các hợp chất này có tác dụng kháng viêm (Zayed and Hassan., 2014), kháng khuẩn (Wang *et al.*, 2014), hạ huyết áp (Al-Salahi *et al.*, 2014), kháng co giật (Al-

Salem *et al.*, 2015), kháng ung thư (Fleita *et al.*, 2013), kháng sốt rét (Birhan *et al.*, 2015). Nhiều dẫn xuất quinazolinone có hoạt tính cao được tổng hợp và phát triển thành thuốc. Chính vì những tác dụng dược lý quý này mà các dẫn xuất quinazolinone được nhiều nhà hóa tổng hợp quan tâm nghiên cứu.

Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp nên cấu trúc nhân quinazolinone như ngưng tụ *o*-iodoanilines, imidoyl chlorides và carbon monoxide sử dụng tác nhân Ph_3P , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Zheng and Alper, 2008); đóng vòng benzanilide và aniline bằng cách sử dụng PCl_3 (Giri *et al.*, 2009); tạo vòng quinazolinone từ các tác chất methyl anthranilate, carboxylic acid và amine dùng tác nhân oxy hoá $\text{I}_2/\text{Ph}_3\text{P}$ (Phakhodee *et al.*, 2017). Nhìn chung, các phương pháp này vẫn còn một số hạn chế về điều kiện phản ứng cũng như sử dụng các tác nhân phản ứng có tính độc hại. Do đó, nghiên cứu hướng tới phương pháp tổng hợp quinazolinone đơn giản và hiệu quả hơn đang rất được quan tâm. Tác nhân FeCl_3 là tác nhân thân thiện với môi trường, có vai trò quan trọng trong tổng hợp hữu cơ, hứa hẹn sẽ mang lại lợi ích kinh tế cao với chi phí thấp và ít độc hại.

Trong nghiên cứu này, phương pháp chính được dùng là sử dụng FeCl_3 làm tác nhân đóng vòng quinazolinone từ các dẫn xuất anthranilamide. Nghiên cứu hạn chế sử dụng các các dung môi hữu cơ, thay vào đó là dùng dung môi thân thiện với môi trường như nước. Các dẫn xuất quinazolinone tổng hợp được hứa hẹn là những ứng viên đầy tiềm năng trong việc nghiên cứu phát triển các loại thuốc kháng sinh mới.

2 THỰC NGHIỆM

2.1 Vật liệu và thiết bị

Các phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và DEPT được đo bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spetrometer (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số tương tác J tính bằng Hz) tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent. Các hóa chất, sắc ký bản mỏng (bản nhôm silica gel 60 F_{254} tráng sẵn độ dày 0,2 mm) và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0,040-0,063 mm (Merck).

2.2 Tổng hợp

2.2.1 Tổng hợp dẫn xuất *N*-alkyl quinazolinone

Tổng hợp dẫn xuất 3-(2-hydroxyethyl)quinazolin-4-3(H)-one (2a): Thêm ethanolamine (69,4 mg, 1,1 mmol) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm isatoic anhydride (**1**) (163,1 mg,

1 mmol) và H_2O (5 mL), khuấy hỗn hợp trên ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiếp theo, thêm formaldehyde (120,1 mg, 4 mmol), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (540,6 mg, 2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun hoàn lưu ở 100°C , tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaOAc bão hòa. Sau đó, chiết với EtOAc (5×20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, $\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 95:5$) thu được tinh thể màu trắng (153,9 mg, hiệu suất 81%), $R_f = 0,26$ ($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 95:5$). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3254, 2940, 2924, 1672, 1615, 1477, 1386, 1362, 1350, 1044, 927, 775, 698. MS (ESI) m/z 190,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,26 (s, 1H, $>\text{CH-}$); 8,16 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, $>\text{CH-}$); 7,80-7,84 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 7,67 (d, $J = 8,0$, 1H, $>\text{CH-}$); 7,52-7,56 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 4,94 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, $-\text{OH}$); 4,03-4,05 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3,66-3,69 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$).

Tổng hợp dẫn xuất 3-benzylquinazolin-

4(3H)-one (2b): Cho benzylamine (117,9 mg, 1.1 mmol) vào bình cầu chứa hỗn hợp gồm isatoic anhydride (**1**) (163,1 mg, 1 mmol) và H_2O (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, thêm vào hỗn hợp trên formaldehyde (120,1 mg, 4 mmol), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (540,6 mg, 2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun hoàn lưu ở 100°C , tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong thời gian 1.5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaOAc bão hòa. Sau đó chiết với EtOAc (5×20 mL). Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, $\text{Hex}:\text{EtOAc} = 3:2$) thu được tinh thể màu trắng (203 mg, hiệu suất 86%), $R_f = 0,44$, ($\text{Hex}:\text{EtOAc} = 1:1$). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3067, 3038, 2943, 1677, 1605, 1562, 1472, 1363, 1318, 1290, 1156, 937, 777, 698. MS (ESI) m/z 236,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8,56 (s, 1H, $>\text{CH-}$); 8,16 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, $>\text{CH-}$); 7,82-7,85 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 7,70 (d, $J = 7,5$, 1H, $>\text{CH-}$); 7,54-7,57 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 7,27-7,33 (m, 4H, $>\text{CH-}$); 7,27-7,31 (m, 1H, $>\text{CH-}$); 5,20 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 160,1 ($>\text{C}=\text{O}$); 148,0 ($>\text{CH-}$); 148,0 ($>\text{C}=\text{}$); 136,8 ($>\text{C}=\text{}$); 134,4 ($>\text{CH-}$); 128,6 ($2>\text{CH-}$); 127,7 ($>\text{CH-}$); 129,0 ($>\text{CH-}$); 127,6 ($2>\text{CH-}$); 127,2 ($2>\text{CH-}$); 126,1 ($>\text{CH-}$); 121,6 ($>\text{C}=\text{}$).

2.2.2 Tổng hợp dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolinone

Tổng hợp ethyl 2-chloroacetate (4): Thêm từ từ SOCl_2 (2,5 mL) vào 2-chloroacetic acid (**3**) (945

mg, 10 mmol) trong 20 mL ethanol ở 0-5°C, hỗn hợp được đun hoàn lưu ở 78°C trong 6 giờ. Kết thúc phản ứng thêm nước vào, trung hoà bằng dung dịch NaHCO₃ bão hoà. Sau đó chiết với EtOAc (5×20 mL), rửa dịch chiết bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan bằng Na₂SO₄, lọc và cô đầu dung môi thu được chất lỏng trong suốt không màu, có mùi thơm là ethyl 2-chloroacetate (**4**) dùng cho phản ứng kế tiếp mà không cần tinh chế (976 mg, hiệu suất 80%). $R_f=0,67$ (Hex:EtOAc = 3:1)

Tổng hợp dẫn xuất quinazolin-4(3H)-one (6):

Thêm formaldehyde (600 mg, 20 mmol) vào bình cầu chứa sẵn hỗn hợp anthranilamide (**5**) (680,8 mg, 5 mmol) với sự có mặt của FeCl₃.6H₂O (2.703 mg) trong 30 mL nước, hỗn hợp được đun hoàn lưu ở 100°C, thời gian phản ứng 2 giờ. Kết thúc phản ứng trung hoà bằng dung dịch NaOAc bão hoà. Sau đó chiết với EtOAc (5×20 mL), rửa nhiều lần bằng dung dịch NaCl bão hoà, làm khan với Na₂SO₄, lọc và cô đầu dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex:EtOAc = 1:1) thu được chất rắn màu trắng (124,2 mg, hiệu suất 85%). $R_f=0,38$ (EtOAc). Mp=215-216°C. FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3205, 3164, 4134, 3041, 2925, 2851, 1704, 1664, 1611, 1494, 1467, 1324, 1169, 917, 767, 543.

Tổng hợp ethyl 2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetate (7): Khuấy hỗn hợp gồm (**6**) (584,6 mg, 4 mmol), K₂CO₃ (1.380 mg, 10 mmol) trong dung môi DMF ở nhiệt độ phòng 30 phút, sau đó thêm tiếp (**4**) (735,3 mg, 6 mmol) vào hỗn hợp trên và khuấy với tốc độ 700 vòng/phút ở 75°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được cô đầu dung môi, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex:EtOAc = 1:1) thu được chất rắn màu trắng (454 mg, hiệu suất 93%). $R_f=0,28$ (Hex:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3091, 3065, 3002, 2969, 2929, 1739, 1676, 1610, 1565, 1474, 1367, 1324, 1230, 1169, 1030, 765. MS (ESI) m/z 232,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8,37 (s, 1H, >CH-); 8,15 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,85-7,88 (m, 1H, >CH-); 7,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,56-7,60 (m, 1H, >CH-); 4,83 (s, 2H, -CH₂-); 4,18 (dd, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=14,0$ Hz, 2H, >CH-); 1,22 (t, $J=7,0$ Hz, 3H, -CH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 167,9 (>C=O); 160,1 (>C=O); 147,9 (>CH-); 147,9 (>C=); 134,6 (>C=); 127,3 (2>CH-); 126,0 (>CH-); 121,2 (>CH); 61,3 (>CH₂-); 47,2 (>CH₂-); 14,0 (-CH₃).

Tổng hợp N-(2-chlorobenzyl)-2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetamide (8a): Hỗn hợp gồm (**7**) (232 mg, 1 mmol) và 2-chlorobenzylamine (**a**) (155,8 mg, 1.1 mmol) không cần thêm dung môi, đặt nắp bình phản ứng, đun ở 100°C trong 8 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica

gel, Hex:EtOAc = 1:1) thu được tinh thể màu trắng (255,7 mg, hiệu suất 78%). $R_f=0,44$ (EtOAc). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3313, 3090, 2982, 1667, 1613, 1556, 1473, 1362, 1322, 1262, 785. MS (ESI) m/z 327,9 [M+H]⁺; MS (ESI) m/z 325,9 [M-H]⁻. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8,84 (t, $J=6,0$ Hz, 1H, >NH); 8,33 (s, 1H, >CH-); 8,16 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,83-7,86 (m, 1H, >CH-); 7,70 (d, $J=4,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,56 (t, $J=7,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,42-7,54 (m, 2H, >CH-); 7,30-7,36 (m, 2H, >CH-); 4,75 (s, 2H, -CH₂-); 4,39 (d, $J=5,5$ Hz, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 166,9 (>C=O); 160,3 (>C=O); 148,5 (>CH-); 148,1 (>C=); 135,8 (>C=); 134,4 (>CH-); 132,0 (>C=); 129,1 (>CH-); 129,0 (>CH-); 128,7 (>CH-); 127,2 (2>CH-); 127,0 (>CH-); 126,0 (>CH-); 121,5 (>C=); 48,2 (>CH₂-).

Tổng hợp 2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)-N-(pyridin-3-ylmethyl)acetamide (8b):

Hỗn hợp gồm (**7**) (232 mg, 1 mmol) và pyridin-3-ylmethanamine (**b**) (119 mg, 1,1 mmol) không cần thêm dung môi, đặt nắp bình phản ứng, đun ở 100°C trong 7 giờ. Sản phẩm thô thu được sau phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, EtOAc:MeOH= 7:3) thu được tinh thể màu trắng (235,4 mg, hiệu suất 80%). $R_f=0,13$ (EtOAc:MeOH= 4:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3279, 3070, 2991, 2956, 1685, 1658, 1608, 1559, 1470, 1367, 1259, 783, 755. MS (ESI) m/z 294,9 [M+H]⁺; MS (ESI) m/z 292,8 [M-H]⁻. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8,90 (t, $J=6,0$ Hz, 1H, >NH); 8,51 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, >CH); 8,47 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=4,5$ Hz, 1H, >CH-); 8,33 (s, 1H, >CH-); 8,15 (dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,83-7,86 (m, 1H, >CH-); 7,68-7,71 (m, 2H, 2 >CH-); 7,54-7,58 (m, 1H, >CH=); 7,35-7,38 (dd, $J_1=5,0$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H, >CH-); 4,72 (s, 2H, -CH₂-); 4,36 (d, $J=6,0$ Hz, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 166,9 (>C=O); 160,3 (>C=O); 148,7 (>CH-); 148,5 (>CH-); 148,1 (>CH-); 148,1 (>C=); 135,0 (>CH-); 134,5 (>C=); 134,4 (>CH-); 127,2 (>CH-); 127,0 (>CH-); 126,0 (>CH-); 123,4 (>C=); 121,5 (>C=); 48,2 (-CH₂-).

Tổng hợp N-(2-hydroxyethyl)-2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetamide(8c):

Hỗn hợp gồm (**7**) (232 mg, 1 mmol) và ethanolamine (**c**) (119 mg, 1,1 mmol) không cần thêm dung môi, đặt nắp bình phản ứng, đun ở 100°C trong 4 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, EtOAc:MeOH= 7:3) thu được tinh thể màu trắng (247,2 mg, hiệu suất 84%). $R_f=0,13$ (EtOAc:MeOH= 4:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3278, 3104, 2932, 1683, 1660, 1610, 1570, 1373, 1059, 774. MS (ESI) m/z 247,9 [M+H]⁺; MS (ESI) m/z 245,9 [M-H]⁻. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ

ppm): 8,84 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, >NH); 8,27 (s, 1H, >CH-); 8,13 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,82-7,86 (m, 1H, >CH-); 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, >CH-); 7,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, >CH-), 4,72 (s, 1H, -OH), 4,65 (s, 2H, -CH₂-), 7,30-7,36 (m, 2H, 2>CH-); 4,75 (s, 2H, -CH₂-); 4,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, -CH₂-); 3,42-3,44 (m, 2H, -CH₂-); 3,17 (dd, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 11,5$ Hz, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 166,6 (>C=O); 160,2 (>C=O); 148,6 (>CH-); 148,1 (>C=); 134,4 (>C=); 134,4 (>C=); 127,2 (>CH-); 127,0 (>CH-); 126,0 (>CH-); 121,5 (>CH-); 59,7 (-CH₂-); 47,9 (-CH₂-); 41,7 (-CH₂-).

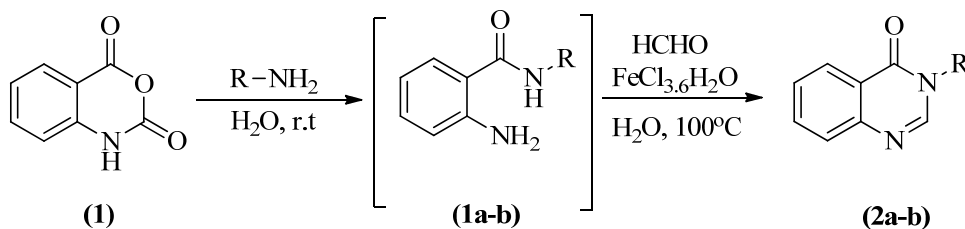
Tổng hợp 2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetohydrazide (8d): Thêm 1,5 mL ethanol vào bình cầu hai cổ chứa (7) (232 mg, 1 mmol) và hydrazine hydrate 80% (300 mg, 6 mmol). Đun hoàn lưu hỗn hợp trong 2 giờ ở 78°C. Sau 2 giờ tiếp theo, thêm 300 mg hydrazine hydrate 80%. Hỗn hợp phản ứng được đun hoàn lưu trong 4 giờ, tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Hỗn hợp sau phản ứng được cô đuổi dung môi và hydrazine hydrate dư ở áp suất thấp, thu được chất rắn màu trắng, sạch (207,3 mg, hiệu suất 95%). $R_f = 0,19$ (EtOAc:MeOH= 9:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3294, 3151, 3054, 2957, 1685, 1659, 1607, 1538, 1368, 1323, 1267, 1176, 779. MS (ESI) m/z 218,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz,

DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,43 (s, 1H, >NH); 8,29 (s, 1H, >CH-); 8,13 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,82-7,86 (m, 1H, >CH-); 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, >CH-); 7,54-7,57 (m, 1H, >CH-), 4,61 (s, 2H, -CH₂-), 4,30 (s, 2H, -NH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 166,2 (>C=O); 160,2 (>C=O); 148,5 (>CH-); 148,0 (>C=); 134,4 (>C=); 127,2 (>CH-); 127,1 (>CH-); 126,0 (>CH-); 121,5 (>CH-); 46,8 (-CH₂-).

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp dẫn xuất N-alkyl quinazolinone

Phương pháp thứ nhất tổng hợp dẫn xuất có chứa khung quinazolinone đi từ các tác nhân ban đầu là isatoic anhydride (Sơ đồ 1). Các anthranilamide (1a-b) dễ dàng được tổng hợp từ tác chất ban đầu là isatoic anhydride (1) và amine tương ứng. Quá trình phản ứng xảy ra nhanh chóng, điều kiện phản ứng êm dịu, sử dụng dung môi nước và ở nhiệt độ phòng, tạo ra sản phẩm rất sạch. Để tổng hợp dẫn xuất quinazolinone (2a-b), anthranilamide (1a-b) tiếp tục được cho phản ứng với formaldehyde sử dụng FeCl₃ làm tác nhân oxy hóa trong dung môi nước tạo ra sản phẩm N-alkyl quinazolinone tương ứng với hiệu suất của cả quá trình rất cao (2a: 81%, 2b: 86%) (Bảng 1).



Sơ đồ 1: Quy trình tổng hợp dẫn xuất N-alkyl quinazolinone

Bảng 1: Tổng hợp N-alkyl quinazolinone từ isatoic anhydride (1)

Số thứ tự	Amine	Cấu trúc sản phẩm	Hiệu suất ^a
1			81%
2			86%

^a Hiệu suất sản phẩm sau khi tinh chế bằng sắc ký cột.

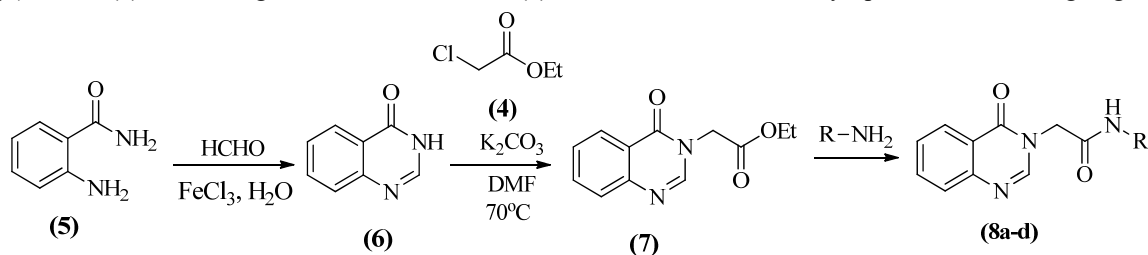
3.2 Tổng hợp dẫn xuất N-acetamidyl quinazolinone

Quy trình thứ hai tổng hợp các dẫn xuất N-acetamidyl quinazolinone được trình bày trong Sơ

đồ 2. Theo quy trình này, trước hết anthranilamide (5) được ngưng tụ với formaldehyde tạo khung (3H)quinazolin-4-one (6). Vị trí N của (6) được acetyl hóa bằng ethyl 2-chloroacetate (4) tạo sản

phẩm trung gian ethyl 2-(4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)acetate (7). Cuối cùng, nhóm chức ester của (7)

được amino giải bởi các amine thích hợp tạo ra các dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolinone tương ứng.



Sơ đồ 2: Quy trình tổng hợp dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolinone

Bảng 2: Tổng hợp *N*-alkyl quinazolinone từ anthranilamide (5)

Số thứ tự	Amine	Cấu trúc sản phẩm	Hiệu suất ^a
1			62%
2			63%
3			67%
4	H ₂ N-NH ₂		75% ^(b)

^a Hiệu suất toàn bộ quá trình (3 bước theo Sơ đồ 2). Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel.

^b Sản phẩm bước cuối cùng tác dụng với hydrazine hydrate không tinh chế.

Các nghiên cứu trước đây thường sử dụng các tác nhân oxy hóa và dung môi độc hại với môi trường để tạo khung quinazolinone (Khan *et al.*, 2015). Trong nghiên cứu này, phương pháp tốt hơn, đơn giản, thân thiện với môi trường hơn đã được xây dựng, theo đó tác nhân oxy hóa rẻ tiền là FeCl₃ được sử dụng. Đặc biệt, nước đã được sử dụng để thay thế cho các dung môi hữu cơ độc hại. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy các dẫn xuất thế tại vị trí số 2 hay số 3 trên khung quinazolinone thường cho hoạt tính dược lý tốt như kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng viêm, kháng virus,... Chính vì vậy, các dẫn xuất *N*-alkyl và *N*-acetamidyl quinazolinone tổng hợp được hứa hẹn mang nhiều hoạt tính sinh học tốt. Ngoài ra, các dẫn xuất *N*-acetamidyl quinazolinone (8c) và (8d) (Sơ đồ 2) mang các nhóm chức có thể tiếp tục dẫn xuất hóa tạo ra nhiều dẫn xuất kết hợp khung quinazolinone và dị vòng khác như benzimidazole hay 1,3,4-oxadiazole. Đây là những đặc điểm cấu trúc được biết có hoạt tính kháng vi rút tốt, đặc biệt là kháng vi rút Zika.

3.3 Kết quả thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn

Sáu dẫn xuất quinazolin-4-one (2a-b) và (8a-d) được tiến hành nhằm đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của đồng vi khuẩn *Bacillus cereus* bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch. Kết quả được trình bày trong Bảng 3. Từ đây cho thấy, dẫn xuất (8a) cho đường kính vòng vô khuẩn là cao nhất. Khả năng ức chế vi khuẩn *Bacillus cereus* của (8a) mạnh hơn kháng sinh Vancomycin ở 2 nồng độ đầu. Ở nồng độ 32 µg/mL và 64 µg/mL, khả năng kháng khuẩn của (8a) và kháng sinh là như nhau. Khi tăng nồng độ lên, khả năng kháng khuẩn của Vancomycin trội hơn (8a). Khả năng ức chế vi khuẩn *Bacillus cereus* của (8b) tương đương với kháng sinh ở 3 nồng độ đầu. Khi tăng nồng độ lên, khả năng kháng khuẩn của kháng sinh trội hơn (8b). Các dẫn xuất (2a-b), (8c-d) không thể hiện hoạt tính kháng vi khuẩn *Bacillus cereus*.

Bảng 3: Khả năng kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn *Bacillus cereus*

Tên chất	Đường kính vòng vô khuẩn $d \pm SE$ (mm) theo từng nồng độ.					MIC
	8 $\mu\text{g/mL}$	16 $\mu\text{g/mL}$	32 $\mu\text{g/mL}$	64 $\mu\text{g/mL}$	128 $\mu\text{g/mL}$	
2a	-	-	-	-	-	>128 $\mu\text{g/mL}$
2b	-	-	-	-	-	>128 $\mu\text{g/mL}$
8a	11.67 \pm 0.58 ^d	14.00 \pm 0.00 ^c	14.67 \pm 0.58 ^c	16.00 \pm 0.00 ^b	17.67 \pm 0.58 ^a	\leq 8 $\mu\text{g/mL}$
8b	10.00 \pm 0.00 ^c	11.68 \pm 0.58 ^d	14.33 \pm 0.58 ^c	15.68 \pm 0.58 ^b	17.00 \pm 0.00 ^a	\leq 8 $\mu\text{g/mL}$
8c	-	-	-	-	-	>128 $\mu\text{g/mL}$
8d	-	-	-	-	-	>128 $\mu\text{g/mL}$
Vancomycin	10.00 \pm 0.00 ^c	12.00 \pm 0.00 ^d	14.00 \pm 0.00 ^c	16.68 \pm 0.58 ^b	20.00 \pm 0.00 ^a	\leq 8 $\mu\text{g/mL}$

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 KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng thành công hai phương pháp tổng hợp dẫn xuất *N*-alkyl quinazolinone (**2a-b**) và *N*-acetamidyl quinazolinone (**8a-d**) với hiệu suất cao. Quy trình tổng hợp đơn giản, hiệu quả, sử dụng tác nhân oxy hóa rẻ tiền và đặc biệt sử dụng dung môi là nước thân thiện với môi trường. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn tìm được hai dẫn xuất có khả năng kháng dòng vi khuẩn *Bacillus cereus* tốt tương đương chất kháng sinh thương mại là Vancomycin hydrochloride. Kết quả nghiên cứu này là cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm phát triển các hoạt chất mới có khả năng kháng khuẩn cũng như các hoạt tính sinh học khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Al-Salahi, R., El-Tahir, K. E., Alswaidan, I., Lolak, N., Hamidaddin, M., and Marzouk, M., 2014. Biological effects of a new set 1,2,4-triazolo [1,5-a] quinazolines on heart rate and blood pressure. *Chemistry Central Journal*, 8(1): 3-11.

Al-Salem, H. S., Hegazy, G. H., El-Taher, K. E., El-Messery, S. M., Al-Obaid, A. M., and El-Subbagh, H. I., 2015. Synthesis, anticonvulsant activity and molecular modeling study of some new hydrazinecarbothioamide, benzenesulfonohydrazide, and phenylacetohydrazide analogues of 4 (3H)-quinazolinone. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(7): 1490-1499.

Birhan, Y. S., Bekhit, A. A., and Hymete, A., 2015. In vivo antimalarial evaluation of some 2,3-disubstituted-4 (3H)-quinazolinone derivatives. *BMC Research Notes*, 8(1): 589-595.

Fleita, D. H., Mohareb, R. M., and Sakka, O. K., 2013. Antitumor and antileishmanial evaluation of novel heterocycles derived from quinazolinone scaffold: a molecular modeling approach. *Medicinal Chemistry Research*, 22(5): 2207-2221.

Giri, R., Lam, J. K., and Yu, J. Q., 2009. Synthetic applications of Pd (II)-catalyzed C-H carboxylation and mechanistic insights: expedient routes to anthranilic acids, oxazolinones, and quinazolinones. *Journal of the American Chemical Society*, 132(2): 686-693.

Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W., and Saeed, A., 2015. Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazolinone and quinazolinone skeletons: the advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90: 124-169.

Phakhodee, W., Wangngae, S., and Pattarawarapan, M., 2017. Approach to the Synthesis of 2,3-Disubstituted-3 H-quinazolin-4-ones Mediated by Ph3P-I2. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(15): 8058-8066.

Wang, X., Yin, J., Shi, L., Zhang, G., and Song, B., 2014. Design, synthesis, and antibacterial activity of novel Schiff base derivatives of quinazolin-4(3H)-one. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77: 65-74.

Zayed, M. F., and Hassan, M. H., 2014. Synthesis and biological evaluation studies of novel quinazolinone derivatives as antibacterial and anti-inflammatory agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 22(2): 157-162.

Zheng, Z., and Alper, H., 2008. Palladium-catalyzed cyclocarbonylation of o-iodoanilines with imidoyl chlorides to produce quinazolin-4(3H)-ones. *Organic Letters*, 10(5): 829-832.