

TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT 2-(4-ACETYL-5-ARYL-2-METHYL-4,5-DIHYDRO-1,3,4-OXADIAZOL-2- YL)-4-BROMOPHENYL ACETATE

Nguyễn Văn Thìn⁽¹⁾, Lê Đức Giang⁽¹⁾, Nguyễn Thị Hồng Liên⁽²⁾,
Tô Nguyễn Thùy Khuê⁽²⁾, Đào Huỳnh Phúc⁽²⁾, Nguyễn Tiến Công⁽²⁾

¹ Trường Đại học Vinh

² Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 05/01/2019, ngày nhận đăng 25/02/2019

Tóm tắt: 3 hợp chất 5-bromo-N¹-(1-arylethylidene)-2-hydroxybenzohydrazide đã được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là acid 2-hydroxybenzoic (acid salicylic). Khi đun hồi lưu 3 hydrazide ở trên với anhydride acetic đã tạo ra 3 hợp chất mới 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate. Cấu trúc của các hợp chất này đã được khẳng định bằng phổ hồng ngoại, 1 H-NMR, 13 C-NMR và HR-MS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

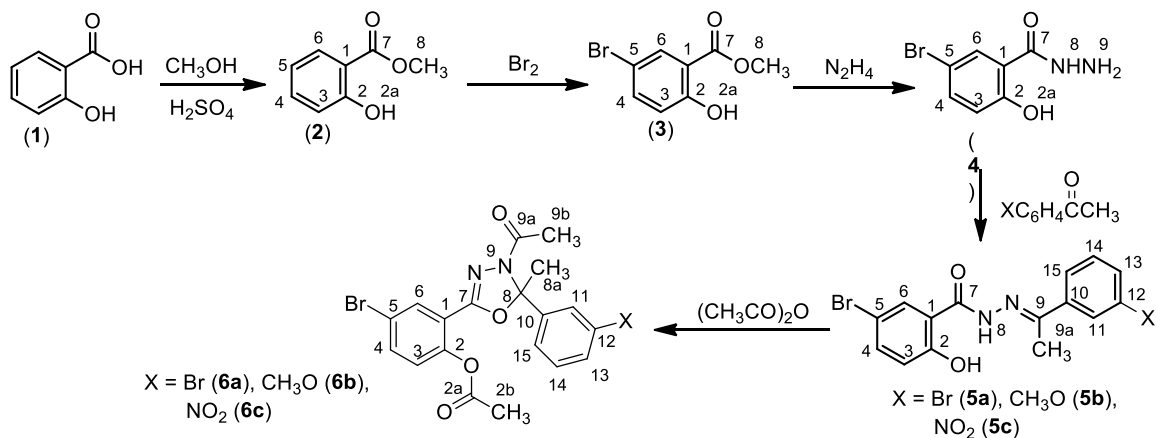
Các hợp chất chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazole nói chung và 3-acetyl-1,3,4-oxadiazoline nói riêng là những hợp chất có hoạt tính sinh học khá phong phú. Một số nghiên cứu đã cho thấy rằng các hợp chất 3-acetyl-1,3,4-oxadiazoline có hoạt tính kháng khuẩn [1], [2], [3], [4], [5], kháng viêm [6], ức chế sinh tổng hợp chitin [7], ức chế enzyme tyrosinase [8], chống oxy hóa [9], [10] và kháng ung thư [1], [9], [10]. Acid salicylic và dẫn xuất là những hợp chất được sử dụng khá rộng rãi trong hóa dược mà điển hình là dược phẩm aspirine (acid acetylsalicylic) dùng điều trị kháng viêm, giảm đau,... Việc kết hợp các dị vòng khác nhau trên khung phân tử acid salicylic đã được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu và đã được đánh giá trên các hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm [11], [12], kháng ung thư [13], [14], [15]. Tiếp theo các nghiên cứu về các hợp chất 1,3,4-oxadiazoline là dẫn xuất của acid 5-iodosalicylic với hoạt tính kháng khuẩn [16] và kháng ung thư [17] rất đáng chú ý. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày về kết quả tổng hợp một số hợp chất 1,3,4-oxadiazoline là dẫn xuất của acid 5-bromosalicylic.

II. THỰC NGHIỆM

Hoá chất sử dụng trong thí nghiệm bao gồm acid salicylic, methanol, ethanol, dioxane, dimethyl formamide (DMF) là những hóa chất thương mại của hãng Xilong (Trung Quốc); các hợp chất aryl methyl ketone là của hãng Sigma. Các hóa chất này được sử dụng trực tiếp mà không qua tinh chế.

Nhiệt độ nóng chảy của các chất được đo bằng mao quản trên máy Gallenkamp; phổ IR được đo trên máy Shimadzu FTIR 8400S theo phương pháp ép viên với KBr; phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trên máy Bruker Avance 500MHz và sử dụng tín hiệu của dung môi DMSO-*d*₆ (δ_H 2,50, δ_C 39,52) như là tín hiệu chuẩn; phổ MS được đo trên máy Bruker micrOTOF-Q 10187.

Các hợp chất 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate được tổng hợp từ acid salicylic theo sơ đồ tổng hợp được dẫn ra trong Hình 1.



Hình 1: Sơ đồ tổng hợp
(các vị trí được đánh số dùng cho việc quy kết các tín hiệu trên phổ)

Tổng hợp methyl salicylate (2): Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng gồm 60 g acid salicylic (1), 150 ml methanol và 10 ml acid sulfuric đặc trong 20 giờ; sau đó cất bớt methanol ra cho đến khi hỗn hợp phản ứng tách thành 2 lớp. Để nguội hỗn hợp phản ứng rồi thêm dần dung dịch NaOH 2N vào (vừa cho vừa khuấy đến khi không còn chất rắn xuất hiện thêm nữa thì dừng lại). Lọc lấy chất rắn, rửa lại bằng nước khoảng 2-3 lần. Acid hóa chất rắn thu được bằng dung dịch acid HCl (1:1), sau đó đổ hỗn hợp vào dung dịch sodium chloride bão hòa lạnh, chiết lấy lớp trên bằng diethyl eter. Làm khan phần chất lỏng hữu cơ này bằng magnesium sulfate rồi chưng cất thu được 33,4 g sản phẩm (hiệu suất 50,6%) ở 220 - 223°C (theo tài liệu của hãng Merck [18], ester methyl salicylate là chất lỏng sôi ở 220 - 224°C).

Tổng hợp methyl 5-bromosalicylate (3): Vừa khuấy vừa nhỏ từ từ dung dịch của 17,2 g (0,108 mol) bromine trong 30 ml chloroform vào hỗn hợp của 15,2 g (0,1 mol) methyl salicylate trong 50 ml chloroform ở 10°C. Sau khi thêm xong (quá trình thực hiện trong khoảng 6 giờ), hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 1 giờ ở cùng nhiệt độ. Tiếp đó, rửa hỗn hợp phản ứng bằng nước rồi bằng dung dịch sodium bicarbonate. Sau khi loại bỏ dung môi, thu lấy chất rắn đem kết tinh lại trong ethanol cho 21,3 g methyl 5-bromosalicylate có nhiệt độ nóng chảy $t_{nc}^{\circ} = 60,4^{\circ}\text{C}$ (hiệu suất 92,2%) (tài liệu [19]: 59-61,5°C); IR (ν , cm^{-1}): 3188 (OH), 2957 ($\text{C}_{sp^3}\text{-H}$), 1680 (C=O), 1605, 1578 (C=C thơm); ¹H-NMR (δ , ppm): 10,50 (1H, br, OH), 7,82 (1H, d, ⁴J=2,5 Hz, H6), 7,64 (1H, dd, ³J= 8,0 Hz, ⁴J=2,5 Hz, H4), 6,96 (1H, d, ³J=8,0 Hz, H3), 3,88 (3H, s, H8) (theo tài liệu của Syntechem [20], phổ ¹H-NMR của methyl 5-bromosalicylate trong CDCl₃ đo ở tần số 400 MHz có các tín hiệu: 10,7 ppm (1H, s), 7,96 ppm (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,52-7,55 ppm (1H, dd, J = 8,8 Hz, J = 2,0 Hz), 6,89 ppm (1H, d, J = 6,8 Hz) và 3,96 ppm (3H, s)).

Tổng hợp 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide (4): Hòa tan 11,55 g methyl 5-bromosalicylate (0,05 mol) trong một lượng vừa đủ ethanol rồi thêm vào đó 3,0 ml hydrazine hydrate 50% và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong khoảng 1 giờ. Tiếp tục

thêm 3,0 ml và đun 1 giờ rồi lại thêm 3 ml rồi đun khoảng 4 giờ nữa. Sau khi để nguội, lọc lấy chất rắn và kết tinh lại trong ethanol thu được 9,67 g chất rắn nóng chảy ở 218,4°C (tài liệu [21]: 213-216°C), hiệu suất 83,7%. IR (v, cm^{-1}): 3402, 3316 (N-H), 1624 (C=O), 1578 (C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 10,18 (1H, *br*, OH), 7,99 (1H, *d*, $^4J=2,0$ Hz, H6), 7,64 (1H, *dd*, $^3J=9,0$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, H4), 6,86 (1H, *d*, $^3J=9,0$ Hz, H3), 4,80 (2H, *br*, NH_2).

Tổng hợp các hydrazide N-thế của 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide (5a-c): Hòa tan 1,155 gam 5-bromosalicylohydrazide (5,0 mmol) trong khoảng 35 ml ethanol rồi thêm vào đó 5,0 mmol hợp chất carbonyl thích hợp. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 2,0 giờ. Sau khi để nguội, lọc lấy chất rắn và kết tinh lại trong dung môi thích hợp (dioxane hoặc hỗn hợp DMF/nước).

5-bromo-N'-(1-(3-bromophenyl)ethylidene)-2-hydroxybenzohydrazide (5a): kết tinh từ hỗn hợp dung môi DMF : H_2O ; hiệu suất 63,8%. Tinh thể màu trắng, $t_{\text{nc}} = 247,0^\circ\text{C}$. IR (v, cm^{-1}): 3271, 3059 (O-H, N-H), 1641 (C=O), 1599 (C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 12,08 (1H, *s*, OH), 11,34 (1H, *s*, NH), 8,06 (1H, *d*, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 8,03 (1H, *s*, ArH), 7,59 (2H, *m*, ArH), 7,64 (1H, *dd*, $^3J=9,0$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 7,41 (1H, *dd*, $^3J_1=^3J_2=8,0$ Hz, ArH), 7,01 (1H, *d*, $^3J=9,0$ Hz, ArH), 2,33 (3H, *s*, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm): 161,2; 156,2; 151,6; 140,6; 136,2; 133,1; 132,6; 131,0; 129,3; 126,0; 122,4; 120,6; 119,8; 111,4; 14,2; HR-ESI-MS: 434,9154 ($\text{M}+\text{Na}+2$)⁺ (tính theo công thức $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{NaO}_2$ có ($\text{M}+\text{Na}+2$) = 434,9163).

5-bromo-2-hydroxy-N'-(1-(3-methoxyphenyl)ethylidene)benzohydrazide (5b): kết tinh từ hỗn hợp dung môi DMF : H_2O ; hiệu suất 77%. Tinh thể màu trắng, $t_{\text{nc}} = 225,5^\circ\text{C}$. IR (v, cm^{-1}): 3354, 3256 (O-H, N-H), 1622 (C=O), 1597, 1560 (C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 12,18 (1H, *br*, OH), 11,34 (1H, *s*, NH), 8,06 (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,59 (1H, *dd*, $^3J=8,5$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 7,39 (3H, *m*, ArH), 7,01 (2H, *m*, ArH), 3,82 (3H, *s*, OCH_3), 2,34 (3H, *s*, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm): 161,1; 159,7; 153,3; 139,8; 136,1; 133,0; 130,0; 120,7; 119,8; 119,5; 115,6; 112,2; 55,7; 14,6; HR-ESI-MS: 387,0176 ($\text{M}+\text{Na}+2$)⁺ (tính theo công thức $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{NaO}_3$ có ($\text{M}+\text{Na}+2$) = 387,0164).

5-bromo-2-hydroxy-N'-(1-(3-nitrophenyl)ethylidene)benzohydrazide (5c): kết tinh từ dioxane; hiệu suất 69%. Tinh thể màu trắng, $t_{\text{nc}} = 258,3^\circ\text{C}$. IR (v, cm^{-1}): 3283, 3092 (O-H, N-H), 1636 (C=O), 1599, 1520 (C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm): 12,09 (1H, *br*, OH), 11,41 (1H, *s*, NH), 8,65 (1H, *s*, ArH), 8,28 (2H, *m*, ArH), 8,06 (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,76 (1H, *dd*, $^3J_1=^3J_2=8,0$ Hz, ArH), 7,60 (1H, *dd*, $^3J=8,5$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 7,02 (1H, *d*, $^3J=8,5$ Hz, ArH); 2,41 (3H, *s*, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , ppm): 161,2; 156,1; 151,0; 148,5; 139,9; 136,3; 133,3; 133,1; 130,6; 124,3; 121,2; 120,7; 119,8; 111,4; 66,8; 14,3; HR-ESI-MS: 399,9939 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (tính theo công thức $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{NaO}_4$ có ($\text{M}+\text{Na}$) = 399,9909).

Tổng hợp các hợp chất 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate (6a-c): Đun hồi lưu dung dịch của 2,0 mmol hydrazide N-thế trong 20 ml anhydride acetic trong 3,0 giờ. Để nguội và đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá, khuấy mạnh. Lọc lấy chất rắn tách ra và đem kết tinh lại trong ethanol.

2-(4-acetyl-5-(3-bromophenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate (6a): hiệu suất 52,2%. Tinh thể màu trắng, $t_{\text{nc}} = 148-149^\circ\text{C}$. IR (v, cm^{-1}): 3078 ($\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 1765, 1663, 1626 (C=O, C=N), 1568 (C=C thơm); $^1\text{H-NMR}$ (δ ,

ppm): 7,93 (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,86 (1H, *dd*, $^3J=8,5$ Hz, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,71 (1H, *d*, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 7,65 (1H, *d*, $^3J=8,0$ Hz, ArH), 7,52 (1H, *d*, $^3J=8,5$ Hz, ArH), 7,42 (1H, *d*, $^3J=8,0$ Hz, ArH), 7,60 (1H, *dd*, $^3J=8,5$; $^4J=2,0$; ArH), 7,02 (1H, *d*, $^3J=8,5$, ArH); 2,26 (3H, *s*, CH₃), 2,25 (3H, *s*, CH₃), 2,18 (3H, *s*, CH₃); ¹³C-NMR (δ, ppm): 169,2; 166,7; 149,5; 148,1; 141,5; 136,1, 132,8; 131,6; 131,3; 129,0; 127,0; 125,4; 122,3; 120,1; 119,1; 99,8; 22,7; 22,6; 21,1; HR-ESI-MS: 518,9360 (M+Na+2)⁺ (tính theo công thức C₁₉H₁₆Br₂N₂NaO₄ có (M+Na+2) = 518,9375).

2-(4-acetyl-5-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate (6b): hiệu suất 60,8%. Tinh thể màu trắng, *t*_{nc} = 140,5-141,5°C. IR (ν, cm⁻¹): 3072 (Csp²-H), 1765, 1659, (C=O, C=N), 1580 (C=C thơm); ¹H-NMR (δ, ppm): 7,91 (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,85 (1H, *dd*, $^3J=8,5$ Hz, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,36 (1H, *dd*, $^3J_1=^3J_2=8,5$ Hz, ArH), 7,30 (1H, *d*, $^3J=9,0$ Hz, ArH), 7,07 (1H, *d*, $^3J=7,5$ Hz, ArH), 7,01 (2H, *m*, ArH), 3,77 (3H, *s*, OCH₃), 2,25 (3H, *s*, CH₃), 2,24 (3H, *s*, CH₃), 2,19 (3H, *s*, CH₃); ¹³C-NMR (δ, ppm): 169,2; 166,5; 159,8; 149,4; 148,1; 140,6; 136,0; 131,5; 130,3; 127,0; 120,3; 119,1; 118,2; 114,8; 112,3; 100,3; 55,7; 22,8; 22,7; 21,1; HR-ESI-MS: 469,0379 (M+Na)⁺ (tính theo công thức C₂₀H₁₉BrN₂NaO₅ có (M+Na) = 469,0375).

2-(4-acetyl-5-methyl-5-(3-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate (6c): hiệu suất 51,2%. Tinh thể màu trắng, *t*_{nc} = 121-122°C. IR (ν, cm⁻¹): 3076 (Csp²-H), 1765, 1661 (C=O, C=N), 1528 (C=C thơm); ¹H-NMR (δ, ppm): 8,32 (2H, *m*, ArH), 8,02 (1H, *d*, $^3J=8,0$ Hz, ArH), 7,96 (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz, ArH), 7,87 (1H, *dd*, $^3J=8,5$ Hz, $^4J=2,0$ Hz, ArH), 7,77 (1H, *dd*, $^3J_1=^3J_2=8,0$ Hz, ArH), 7,32 (1H, *d*, $^3J=8,5$ Hz, ArH), 2,28 (3H, *s*, CH₃), 2,27 (3H, *s*, CH₃), 2,26 (3H, *s*, CH₃); ¹³C-NMR (δ, ppm): 169,2; 166,9; 149,5; 148,4; 148,2; 141,0; 136,2; 132,9; 131,6; 130,9; 127,0; 124,8; 121,1; 120,0; 119,2; 99,5; 22,7; 22,6; 21,1; HR-ESI-MS: 484,0123 (M+Na)⁺ (tính theo công thức C₁₉H₁₆BrN₃NaO₆ có (M+Na) = 484,1120).

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Methyl salicylate được tổng hợp từ acid salicylic bằng cách ester hóa theo phương pháp đã được mô tả trong tài liệu [16], [17]. Sản phẩm thu được có nhiệt độ sôi phù hợp với dữ liệu đã công bố [18].

Chúng tôi áp dụng phương pháp tổng hợp methyl 5-bromosalicylate mà các tác giả [19] đã sử dụng để tổng hợp methyl 5-bromosalicylate với hiệu suất rất cao (99,8%). Sản phẩm mà chúng tôi thu được cũng có nhiệt độ nóng chảy và các dữ liệu phổ IR, ¹H-NMR phù hợp với các tính chất tương ứng của methyl 5-bromosalicylate đã được mô tả trong tài liệu [19, 20]; trong đó đáng chú ý là sự xuất hiện của 3 tín hiệu của các proton ở vòng benzene với nhóm thế ở các vị trí 1, 3 và 5: 1 tín hiệu ở 6,96ppm (1H, *d*, $^3J=8,0$ Hz - có tương tác với 1 proton ở vị trí *ortho*, được quy kết cho H3), 1 tín hiệu ở 7,82ppm (1H, *d*, $^4J=2,5$ Hz - có tương tác với 1 proton ở vị trí *meta*, được quy kết cho H6), và 1 tín hiệu ở 7,64 ppm (1H, *dd*, $^3J=8,0$ Hz, $^4J=2,5$ Hz - có tương tác đồng thời với 1 proton ở vị trí *ortho* và 1 proton ở vị trí *meta*, được quy kết cho H5).

Tương tự tổng hợp 5-iodo-2-hydroxybenzohydrazide từ methyl 5-iodosalicylate trước đây [16], [17], chúng tôi cũng áp dụng phương pháp cho ester phản ứng với hydrazine hydrate trong ethanol để tổng hợp 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide từ methyl 5-bromosalicylate. Sản phẩm thu được có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với nhiệt độ nóng chảy của 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide được mô tả trong tài liệu [21] và

được xác nhận cấu trúc qua các phổ IR, $^1\text{H-NMR}$. (Chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu mô tả về dữ liệu phổ NMR của hợp chất (**4**) này, mặc dù dữ liệu về phổ NMR của một số hydrazide *N*-thế của (**4**) đã được một số tài liệu [21], [22] đề cập đến).

Phản ứng của 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide với các methyl aryl ketone xảy ra dễ dàng và tạo ra kết tủa ngay sau khi đun nóng hỗn hợp phản ứng khoảng 30 phút. So với phổ IR của hợp chất hydrazide (**4**), phổ IR của sản phẩm đều mất đi peak hấp thụ mạnh ở 3402 cm^{-1} đặc trưng cho hấp thụ của liên kết N-H ở nhóm NH_2 . Phổ HR-MS của các hợp chất này đều cho peak ion giả phân tử phù hợp với công thức dự kiến. Phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của các sản phẩm này cũng cho đầy đủ các tín hiệu của proton và carbon có trong phân tử các hydrazide *N*-thế tương ứng; trong đó đáng chú ý là cùng với sự xuất hiện thêm các tín hiệu trong vùng thơm, còn có sự xuất hiện của nhóm methyl (gắn với nhóm azomethine C=N) ở 2,33-2,41 ppm (3H, *singlet*) trên phổ $^1\text{H-NMR}$ và ở 14,2-14,6 ppm trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$.

Đun nóng hydrazide *N*-thế với anhydride acid là phương pháp thường được sử dụng để tổng hợp các dị vòng 1,3,4-oxadiazoline và sự tạo thành các sản phẩm 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetate từ việc đun nóng các hợp chất 5-bromo-*N*'-(1-arylethylidene)-2-hydroxybenzohydrazide với anhydride acetic đã được xác nhận qua việc khảo sát các phổ của chúng. Ở đây, cùng với phản ứng khép vòng của hydrazide *N*-thế, còn xảy ra phản ứng acetyl hóa nhóm OH tự do ở dạng phenol trong phân tử các hydrazide *N*-thế ban đầu để tạo thành ester acetate. So với phổ của các hydrazide, phổ IR của các dị vòng 1,3,4-oxadiazoline không còn xuất hiện peak hấp thụ đặc trưng cho các liên kết O-H, NH ở trên 3100 cm^{-1} trong khi lại xuất hiện thêm peak hấp thụ đặc trưng cho liên kết C=O của ester (tạo thành do sự acyl hóa nhóm OH trong hợp phần 5-bromo-2-hydroxybenzoyl) ở 1765 cm^{-1} . Phổ HR-MS của các hợp chất đều xuất hiện peak ion giả phân tử phù hợp với công thức dự kiến. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của các hợp chất đều có tín hiệu của 3 nhóm CH_3 (3H, *singlet*) ở rất gần nhau trong vùng 2,18-2,28 ppm ứng với 1 nhóm acetyl ester; 1 nhóm acetyl ở vị trí số 4 và 1 nhóm methyl ở vị trí số 5 của hợp phần oxadiazol-2-yl (riêng với hợp chất **6b** còn có thêm tín hiệu ở 3,77 ppm ứng với nhóm methoxy trong phân tử). Trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$, 3 nhóm CH_3 vừa nêu cho 3 tín hiệu tương ứng trong vùng 21,1-21,8 ppm (tín hiệu của nhóm methoxy trong phân tử hợp chất **6b** xuất hiện ở 55,7 ppm); đồng thời còn thấy tín hiệu của 2 carbon carbonyl ở vùng 166-169 ppm. Một tín hiệu mới - không thấy trên phổ của các hydrazide *N*-thế **5a-c** ở trên - xuất hiện trong vùng 99,5-100,3 ppm được quy kết cho tín hiệu của carbon ở vị trí số 5 trong vòng oxadiazoline. Các đặc trưng về phổ này khá phù hợp với phổ của các hợp chất 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-iodophenyl acetate đã được mô tả trong tài liệu [17].

IV. KẾT LUẬN

Methyl 5-bromo-2-hydroxybenzoate - chất tạo thành trong phản ứng giữa bromine với methyl salicylate - đã chuyển hóa thành 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide trong phản ứng với hydrazine hydrate. Phản ứng của 5-bromo-2-hydroxybenzohydrazide với 3 hợp chất methyl ketone thơm tạo thành 3 hydrazide *N*-thế mới. Khi đun nóng với anhydride acetic, các hydrazide *N*-thế tạo thành 3 hợp chất mới chứa dị vòng 1,3,4-oxadiazoline. Cấu trúc của các hợp chất đã được xác nhận bởi các phổ IR, HR-MS, $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của chúng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. D. Joshi, H. M. Vagdevi, V. P. Vaidya, G. S. Gadaginamath, *Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: A novel class of potential antibacterial and antitubercular agents*, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 43, 2008, pp. 1989-1996.
- [2] E. R. Kotb, M. A. El-Hashash, Mowafea A. Salama, Hemat S. Kalf, Naiera A. M. Abdel Wahed, *Synthesis and reactions of some novel nicotinonitrile derivatives for anticancer and antimicrobial evaluation*, Acta Chim. Slov., Vol. 56, 2009, pp. 908-919.
- [3] P. B. Mohitea, V. H. Bhaskar, *Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives*, Orbital Electronic Journal of Chemistry, Vol 3(2), 2011, pp. 117-124.
- [4] N. Hamdi, V. Passarelli, A. Romerosa, *Synthesis, spectroscopy and electrochemistry of new 4-(4-acetyl-5-substituted-4,5-dihydro-1,3,4-oxodiazol-2-yl)methoxy)-2H-chromen-2-ones as a novel class of potential antibacterial and antioxidant derivatives*, Comptes Rendus Chimie, Vol. 14, 2011, pp. 548-555.
- [5] C. S. Naveena, B. Poojary, M. Kumsi, A. Thangavel and S. Shenoy, *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some 2,5-disubstituted-3-acetyl-[1,3,4]-oxadiazoles carrying 2-(aryloxymethyl) phenyl moiety*, Der Pharma Chemica, Vol. 3 (6), 2011, pp. 247-257.
- [6] H. Rajak, M. D. Kharya, P. Mishra, *Synthesis of some novel oxadiazole and oxadiazoline analogues for their antiinflammatory activity*, Yakugaku Zasshi, Vol. 127(10), 2007, pp. 1757-1764.
- [7] S. Ke, F. Liu, N. Wang, Q. Yang, X. Qian, *1,3,4-Oxadiazoline derivatives as novel potential inhibitors targeting chitin biosynthesis: Design, synthesis and biological evaluation*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 19(2), 2009, pp. 332-335.
- [8] M. M. E. Sadek, S.Y. Hassan, H. E. Abdelwahab and G. A. Yacout, *Synthesis and bioassay of a new class of furanyl-1,3,4-oxadiazole derivatives*, Molecules, Vol. 18, 2013, pp. 8550-8562; doi:10.3390/molecules18078550.
- [9] P. Manojkumar, T. K. Ravi, G. Subbuchettiar, *Synthesis of coumarin heterocyclic derivatives with antioxidant activity and in vitro cytotoxic activity against tumour cells*, Acta Pharm., Vol. 59, No. 2, 2009, pp. 159-170.
- [10] A. A. Fadda, A. A.H. Abdel-Rahman, W. A. El-Sayed, T. A. Zidan, and F. A. Badria, *Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their nucleoside analogs with antioxidant and antitumor activities*, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 47(7), 2011, pp. 856-864.
- [11] Z. Khiati, A. A. Othmanand, B. Guessas, *Synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of salicylic acid and its synthetic intermediates*, South African Journal of Chemistry, Vol. 60, 2007, pp. 20-24.

- [12] E. M. Sarshira, N. M. Hamada, Y. M. Moghazi, M. M. Abdelrahman, *Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic compounds from salicylic acid hydrazide*, Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol. 53, 2016, pp. 1970-1982.
- [13] S. R. Pattan, P. A. Rabara, J. S. Pattan, A. A. Bukitagar, V. S. Wakale, D. S. Musmade, *Synthesis and evaluation of some novel substituted 1,3,4-oxadiazole and pyrazole derivatives for antitubercular activity*, Indian Journal of Chemistry, Vol. 48B, 2009, pp. 1453-1456.
- [14] E. Djurendić, S. D. Vujašković, M. Sakač, J. Ajduković, A. Gaković, V. Kojić, G. Bogdanović, O. Klisurić and K. P. Gaši, *Synthesis and biological evaluation of some new 2-oxazoline and salicylic acid derivatives*, Arkivoc, 2011, pp. 83-102.
- [15] M. S. R. Murty, Raju Penthala, Lekshmi R. Nath, Ruby John Anto, *Synthesis of Salicylic acid-based 1,3,4-oxadiazole derivatives coupled with chiral oxazolidinones: Novel hybrid heterocycles as antitumor agents*, Letters in Drug Design & Discovery, Vol. 11(10), 2014, pp. 1133-1142.
- [16] N. T. Cong, N. Q. Tung, N. T. M. Nguyen, N. T. Chi, *Synthesis of some derivatives of salicylic acid containing 1,3,4-oxadiazoline heterocycle*, Vietnam Journal of Chemistry, Vol. 50(4a), 2012, pp. 12-15.
- [17] N. T. Cong, N. V. Thin, L. D. Giang, V. Q. Manh, V. Q. Trung, P. C. Thang, N. H. Huy, D. T. T. Anh, N. V. Tuyen, L. V. Meervelt, *Synthesis, structure and in vitro cytotoxicity testing of some 1,3,4-oxadiazoline derivatives from 2-hydroxy-5-iodobenzoic acid*, Acta Crystallographica section C, Vol. 74, 2018, pp. 839-846.
- [18] <http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Methyl-salicylate-synthetic>
- [19] H. Inoue, K. Fukushima, I. Nishiguchi, *3-Propionylsalicylic acid derivatives and process for the preparation of the same*, US 4533732 A., 2985.
- [20] <http://syntechem.com/prod/STP3101/>
- [21] Y. Liu, B.W. Lu, J.R. Lu, C.W. Xin, J.F. Li, Mu J.B. Mu, X.R. Bao, *Synthesis and antibacterial activities of N-[(1-aryl-3-phenyl-pyrazol-4-yl)methylene]-2-(halo-o-hydroxyphenyl)hydrazide derivatives*, Chemical Research in Chinese Universities, Vol. 29(3), 2013, pp. 449-453.
- [22] N. S. Kumar, E. A. Amandoron, A. Cherkasov, B. B. Finlay, H. Gong, L. Jackson, S. Kaur, T. Lian, A. Moreau, C. Labrière, R. H. See, R. Zoraghi, N. C. Strynadka, R. N. Young, L. Thorson, E. W. Y. Wong, N. E. Reiner, L. Worrall, *Optimization and structure-activity relationships of a series of potent inhibitors of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pyruvate kinase as novel antimicrobial agents*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 26, 2012, pp. 7069-7082.

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME 2-(4-ACETYL-5-ARYL-5-METHYL-4,5-DIHYDRO-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)-4-BROMOPHENYL ACETATE COMPOUNDS

The synthesis of three new 5-bromo-*N'*-(1-arylethylidene)-2-hydroxybenzohydrazide compounds was accomplished by the use of acid 2-hydroxybenzoic (acid salicylic) as the starting material. Refluxing the hydrazides with acetic anhydride gave three corresponding new compounds namely 2-(4-acetyl-5-aryl-5-methyl-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-bromophenyl acetates. The structures of the compounds were confirmed by their IR, ¹H, ¹³C-NMR and HR-MS spectral data.