

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA CÁC DẪN CHẤT 6-IODOPHENYL-3H-BENZO[E][1,3]OXAZINE-2,4-DIONE

Võ Thị Mỹ Hương^{1}, Cao Hoàng Hiếu¹, Nguyễn Văn Anh¹
Huỳnh Thị Thúy Quỳnh¹, Trần Thị Ngọc Lan¹, Lê Thị Thanh Thảo²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione. **Phương pháp nghiên cứu:** Các dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione được tổng hợp từ nguyên liệu acid 5-iodosalicylic qua hai giai đoạn chính là tạo liên kết amid và tổng hợp 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione. Cấu trúc của các chất trung gian và sản phẩm được xác định bằng nhiệt độ nóng chảy, phổ UV, IR, MS, NMR. Phương pháp thử hoạt tính kháng khuẩn sử dụng phương pháp khuếch tán trong thạch và phương pháp pha loãng. **Kết quả:** Từ acid 5-iodosalicylic đã tổng hợp được 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione gồm: 6-iodo-3-phenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-(2-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione và 3-(3-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione; các chất này được nhận dạng cấu trúc dựa trên các phổ IR, MS, NMR. Hiệu suất các phản ứng trung bình đạt 73,91%. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn cho thấy cả ba dẫn chất đều có tác dụng đối với các chủng vi khuẩn thử nghiệm. **Kết luận:** Tổng hợp được 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione có tác dụng kháng khuẩn tương đối mạnh, trong đó, hợp chất 3b và 3c có khả năng kháng *Staphylococcus aureus* và kháng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin, với giá trị MIC < 2 µg/mL.

Từ khóa: 1,3-benzoxazin; Dẫn chất oxazine, Kháng khuẩn.

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Võ Thị Mỹ Hương (vtmhuong@ctump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 04/01/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 19/02/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i3.1171>

SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 6-IODOPHENYL-3H-BENZO[E][1,3]OXAZINE-2,4-DIONE DERIVATIVES

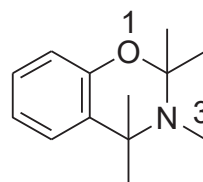
Abstract

Objectives: To synthesize and evaluate the antibacterial activity of 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione derivatives. **Methods:** 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione derivatives were synthesized from the starting material 5-iodosalicylic acid through two main stages: Amide bond formation and the synthesis of three 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione derivatives. The structures of the intermediates and products were determined using the melting point, UV, IR, MS, and NMR spectra. The antibacterial activity was tested using the agar diffusion method and dilution method. **Results:** From 5-iodosalicylic acid, three 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione derivatives were synthesized, including 6-iodo-3-phenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione, 3-(2-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione, and 3-(3-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione. These compounds were structurally identified based on IR, MS, and NMR spectra. The average yield of the reactions was 73.91%. The antibacterial activity evaluation revealed that all three derivatives exhibit significant antimicrobial effects against the tested bacterial strains. **Conclusion:** Three 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione derivatives were successfully synthesized. These compounds exhibit relatively strong antibacterial activity, with compounds 3b and 3c showing effectiveness against *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, with MIC values < 2 µg/mL.

Keywords: 1,3-benzoxazine; Oxazine derivative; Antibacterial.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhóm hợp chất 1,3-benzoxazin cùng các dẫn xuất của chúng đã và đang được nghiên cứu rộng rãi trong lĩnh vực hóa dược nhờ vào khả năng sinh học đa dạng và tiềm năng ứng dụng trong điều trị các bệnh lý [1, 2].



Khung cấu trúc 1,3-benzoxazin

Đặc biệt, các hợp chất này đã thể hiện hoạt tính kháng khuẩn và kháng

nấm mạnh mẽ, mở ra triển vọng ứng dụng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, nhất là đối với những chủng vi khuẩn kháng thuốc [3, 4]. Nghiên cứu trước đây về các dẫn xuất 1,3-benzoxazindion cho thấy khả năng kháng khuẩn mạnh với giá trị MIC đạt 2 µg/mL và kháng nấm với giá trị MIC là 16 µg/mL, khẳng định tiềm năng lớn của chúng trong việc phát triển các dược phẩm kháng khuẩn mới, là thành phần hóa học của các dẫn xuất để nâng cao hoạt tính sinh học và mở rộng phổ tác dụng. Do đó, cần phải tiếp tục nghiên cứu, cải tiến và phát triển thêm các dẫn xuất mới nhằm nâng cao hiệu quả điều trị các nhiễm khuẩn. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này nhằm: *Tổng hợp các dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione từ nguyên liệu đầu là acid 5-iodosalicylic, đồng thời, đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất này.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione và khả năng kháng khuẩn của chúng.

* *Nguyên liệu, thiết bị:* Acid 5-iodosalicylic, anilin, 2-cloroanilin, 3-cloroanilin (Across, Bỉ), toluen (Trung Quốc), ethylcloroformat, PCl₃ (Merck, Đức) theo tiêu chuẩn tinh khiết, chất chuẩn Dimethyl sulfoxide (DMSO) 10% dùng trong nuôi cấy.

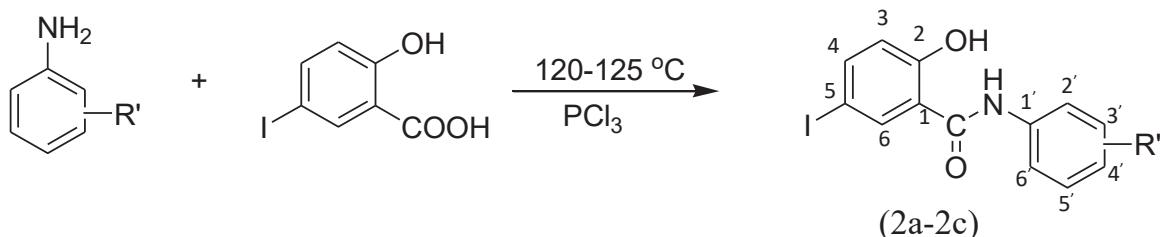
Các môi trường nuôi cấy vi khuẩn: Tryptic Soy Broth (TSB), Tryptic Soy Agar (TSA), Thạch Mueller-Hinton (MHA); các chủng vi khuẩn thử nghiệm: *Escherichia (E.) coli* ATCC 25922, *Pseudomonas (P.) aeruginosa* ATCC 27853, *Streptococcus (S.) faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus (S.) aureus* ATCC 29213, *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) ATCC 43300.

Thiết bị: Bản sắc ký lớp mỏng silicagel GF 254 (hãng Merck - Đức), máy đo nhiệt độ nóng chảy Stuart SMP10 (Cole Palmer, Anh); máy đo phổ UV-VIS Labomed UVD - 3500, máy đo phổ IR Anpha T Bruker (Đức), máy đo phổ MS micrOTOF-Q 10187, máy đo phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR Bruker 500MHz (Thụy Sĩ) và các thiết bị khác.

2. Phương pháp nghiên cứu

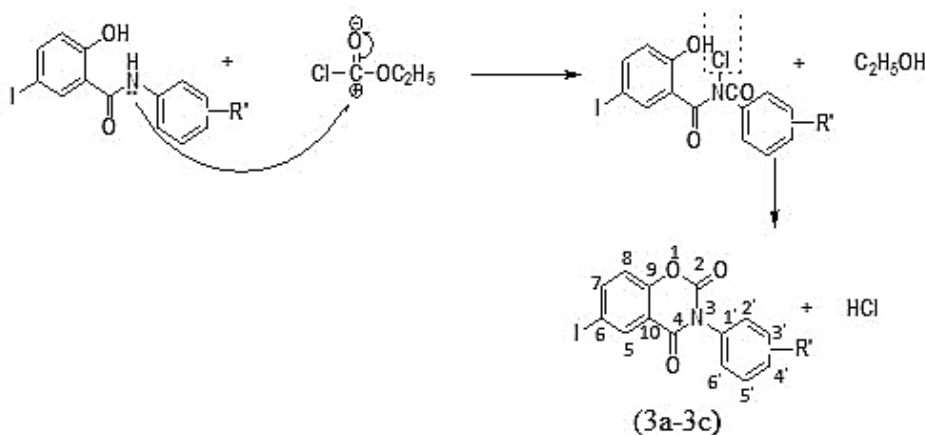
Ba dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là acid 5-iodosalicylic thông qua hai bước:

Bước 1: Tổng hợp dẫn chất 5-iodosalicylanilid (2a-2c).



a: R = H; b: R = 2-Cl; c: R = 3-Cl

Bước 2: Tổng hợp 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3a-3c).



a: R = H; b: R = 2-Cl; c: R = 3-Cl

Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn: Sử dụng phương pháp khuếch tán trong thạch và phương pháp pha loãng để xác định hoạt tính kháng khuẩn song song với chứng âm là dung môi DMSO [5].

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự cho phép và thực hiện theo quy định của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Số liệu nghiên cứu được Trường Đại học Y Dược Cần Thơ cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả tổng hợp hóa học

* Tổng hợp dẫn chất 5-iodosalicylanilid (2a-2c):

Trong bình cầu đáy tròn 250mL, cho vào 13,2g (0,05mol) acid 5-iodosalicylic và 5,56mL (0,05mol) anilin, thêm vào 40 - 45mL toluen, cấm từ khuấy đều trên bếp khuấy từ. Bình cầu được nối với hệ thống sinh hàn (trong đó có bình lắng gạn) và nhiệt kế. Sau đó, thêm vào khoảng 2,5mL PCl_3 (khoảng 0,028mol) vào bình gạn đã được nối vào hệ thống sinh hàn, nhỏ từ từ vào hỗn hợp phản ứng trong bình cầu, khuấy đều trên bếp khuấy từ. Sau khi hết lượng PCl_3 , tiếp tục khuấy đều hỗn hợp và đun nóng. Tiến hành đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120 - 125°C trong vòng 2 - 4 giờ cho đến khi hết hơi khí HCl bay ra. Khi phản ứng kết thúc, để hỗn hợp nguội bớt, sau đó thêm dung dịch NaHCO_3 bão hòa đến pH 9 - 10 (thêm NaHCO_3 ngay sau khi đổ hỗn hợp phản ứng vào, trong khoảng 5 phút, tránh để toluen bay hơi làm mất sản phẩm). Khuấy kỹ hỗn hợp, lọc lấy tủa và rửa tủa bằng nước cất đến pH trung tính. Sau đó, thêm HCl 10% vào dung dịch đến pH 1 - 2, khuấy đều rồi lọc lấy tủa, rửa tủa lần nữa bằng nước cất đến pH trung tính. Cuối cùng, sấy tủa ở nhiệt độ 60°C để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách hòa tan trong ethanol nóng,

tẩy màu bằng than hoạt tính, sau đó kết tinh lại trong ethanol để thu được sản phẩm tinh khiết.

Tiến hành như quy trình đã nêu với 0,05mol 2-cloroanilin và 0,05mol 3-cloroanilin, chúng tôi đã tổng hợp được 3 chất (2a-2c) như sau:

5-iodosalicylanilid (2a):

Hiệu suất: 73,74% (12,5g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong cloroform, aceton, methanol, pyridin. Nhiệt độ nóng chảy 220,8°C. $\text{UV}_{\text{max}}(\text{nm})$: 327,5; 221. IR (cm^{-1}): 3326(ν -OH), 1607(ν -C=O), 820(δ =CH), 617(ν -C-I). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 11,89 (*s*; 1H; NH amid); 10,39 (*s*, 1H, OH phenol); 8,22 (*d*; $J=2$; 1H, H₆); 7,7 (*m*; 3H; H₃; H₄; H₅); 7,34 (*t*; $J=7,75$; 2H; H₂; H₆); 7,14 (*t*; $J=7,5$; 1H; H₄). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 165 (C=O, amid); 157,9 (C₂); 141,6 (C₄); 138 (C₁); 137 (C₆); 128,7 (C₃; C₅); 124 (C₄); 120,9 (C₂; C₆); 120,5 (C₁); 119,9 (C₃); 80,9 (C₅). $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NI}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ $m/z = 362$ (dự kiến), $m/z = 361,9$ (thực tế).

2'-cloro-5-iodosalicylanilid (2b):

Hiệu suất: 85,67% (16g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong cloroform, aceton, methanol, pyridin... Nhiệt độ nóng chảy 211,4°C. $\text{UV}_{\text{max}}(\text{nm})$: 357; 277,5; 221. IR (cm^{-1}): 3221(ν -OH), 1630(ν -

C=O), 822(δ =CH), 704(ν -C-Cl), 617(ν -C-I). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12,22 (*s*; 1H; NH amid); 10,83 (*s*, 1H, OH phenol); 8,37 (*d*; $J=8$; 1H; H_3); 8,28 (*d*; 1H; $J=2$; 1H; H_6); 7,72 (*d-d*; $J=2$, $J=8,5$; 1H; H_4); 7,52 (*d*; $J=8$; 1H; H_4); 7,37 (*t*; $J=7,75$; 1H; H_5); 7,16 (*m*, 1H; H_6); 6,87 (*d*; $J=8,5$; 1H; H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 162,6 (C=O, amid); 156,4 (C_2); 141,8 (C_4); 135 (C_1); 138,6 (C_6); 129,3 (C_5); 127,7 (C_3); 125,5 (C_4); 123,6 (C_2); 122,9 (C_6); 120,4 (C_1); 119,7 (C_3); 81,7 (C_5). $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{NICl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 396,5$ (dự kiến), $m/z = 396$ (thực tế).

3'-cloro-5-iodosalicylanilid (2c):

Hiệu suất: 76,57% (14,3g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong chloroform, aceton, methanol, pyridin... Nhiệt độ nóng chảy 225,5°C. $\text{UV}_{\text{max}}(\text{nm})$: 350,5, 221. IR (cm^{-1}): 3322(ν -OH), 1632(ν -C=O), 848(δ =CH), 698(ν -C-Cl), 617(ν -C-I). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11,63 (*s*; 1H; NH amid); 10,46 (*s*, 1H, OH phenol); 8,14 (*t*; $J=2,75$; 1H; H_6); 7,9 (*s*; 1H; H_2); 7,71 (*d*; $J=8,5$; 1H; H_4); 7,6 (*d*; $J=8$; 1H; H_4); 7,39 (*t*; $J=8$; 1H; H_5); 7,19 (*d*; $J=8$; 1H; H_6); 6,84 (*d*; $J=8,5$; 1H; H_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 165 (C=O, amid); 157,5 (C_2); 141,6 (C_4); 139,5 (C_1); 137 (C_6); 133 (C_3); 130,4 (C_2); 123,8 (C_6); 120,9 (C_1); 120,5 (C_5); 119,8 (C_4); 119,1 (C_3); 80,9 (C_5). $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{NICl}$

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 396,5$ (dự kiến), $m/z = 396$ (thực tế).

Tổng hợp dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[*e*][1,3]oxazine-2,4-dione (3a-3c):

Cân khoảng 16,95g (0,05mol) 5-iodosalicylanilid cho vào bình cầu 250mL, thêm tiếp 20 - 25mL pyridin khuấy đều trên bếp khuấy từ cho đến tan hết. Nồi bình cầu với sinh hàn, nhiệt kế, lắp bình lắng gạn có chứa 15 - 20mL ethylchloroformat vào hệ thống sinh hàn. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá, rồi nhô từ từ ethylchloroformat từ bình lắng gạn vào bình cầu đã được làm lạnh sẵn, khuấy kỹ. Khuấy ở nhiệt độ phòng 15 phút, sau đó đun cách thủy và duy trì nhiệt độ phản ứng khoảng 80 - 90°C trong 2 - 3 giờ. Khi phản ứng kết thúc, để nguội sản phẩm. Cho khoảng 120mL dung dịch HCl 10%, khuấy trộn kỹ thấy kết tủa xuất hiện, lọc và rửa tủa bằng nước cất đến pH trung tính. Lấy tủa thu được và cho vào khoảng 120mL dung dịch NaOH 5%. Sau khi cho NaOH, khuấy đều và lọc tủa. Rửa tủa bằng nước cất cho đến khi pH của dung dịch lọc trở lại trung tính ($\text{pH} \approx 7$). Sau khi đã rửa sạch tủa, sấy tủa ở nhiệt độ 60°C để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách hoà tan trong cồn 96% nóng, tẩy màu và loại tạp bằng than hoạt, làm lạnh dung dịch để sản phẩm kết tinh. Sau đó, lọc lấy tinh thể và thu được sản phẩm tinh khiết.

Áp dụng quy trình đã mô tả, với 0,05mol 2'-cloro-5-iodosalicylanilid và 0,05mol 3'-cloro-5-iodosalicylanilid, chúng tôi đã tổng hợp thành công ba chất (3a-3c) như sau:

Hợp chất 6-iodo-3-phenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3a):

Hiệu suất: 70,70% (12,9g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong cloroform, aceton, methanol, pyridin. Nhiệt độ nóng chảy 231,9°C. $UV_{max}(nm)$: 308,5; 224. IR (cm^{-1}): 1770(ν -C=O), 1698(ν -C=O), 875(ν -C=C), 511(ν -C-I). 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,21 (*d*; 1H; J=2; H₅); 8,15 (*d-d*; 1H; J=2, J=8,5; H₇); 7,52 (*m*; 2H; H₂; H₆); 7,47 (*m*; 1H; H₄); 7,41 (*m*; 2H; H₃; H₅); 7,33 (*d*; 1H; J=8,5; H₈). ^{13}C -NMR (125MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159,5 (C₂); 152,5 (C₄); 147 (C₉); 144,4 (C₇); 135,2 (C₅); 135 (C_{1'}); 129,1 (C_{3'}; C_{5'}); 128,8 (C_{4'}); 128,5 (C_{2'}; C_{6'}); 118,9 (C₈); 117 (C₁₀) 88,7 (C₆). C₁₄H₈O₃NI [M+Na]⁺ m/z = 388 (dự kiến), m/z = 387,9 (thực tế).

Hợp chất 3-(2-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3b):

Hiệu suất: 77,18% (15,42g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong cloroform, aceton, methanol, pyridin... Nhiệt độ nóng chảy 189,9 - 211,4°C. $UV_{max}(nm)$: 313,5, 213,5. IR (cm^{-1}): 1770(ν -C=O), 1699(ν -C=O), 821(ν -C=C), 720(ν -C-

Cl), 532(ν -C-I). 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,27 (*s*; 1H; H₅); 8,21 (*d*; 1H; J=8,5; H₇); 7,69 (*t*; 1H; H₆); 7,64 (*m*; 1H; H₄); 7,55 (*m*; 2H; H₃; H₅); 7,4(*d*; 1H; J=8,5; H₈). ^{13}C -NMR (125MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 158,6 (C₂); 152,2 (C₄); 146,3 (C₉); 145,1 (C₇); 135,3 (C₅); 132,1 (C_{1'}); 131,5 (C_{2'}); 131,1 (C_{3'}); 130,1 (C_{5'}); 129,8 (C_{4'}); 119,7 (C_{6'}); 119,1 (C₈); 116 (C₁₀); 89,4 (C₆). C₁₄H₇O₃NICl [M+Na]⁺ m/z = 422,5 (dự kiến), m/z = 421,9 (thực tế).

Hợp chất 3-(3-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3c):

Hiệu suất: 74,46% (14,87g). Tinh thể hình kim màu trắng không tan trong nước, tan trong cloroform, aceton, methanol, pyridin. Nhiệt độ nóng chảy 225,5 - 241,7°C. $UV_{max}(nm)$: 307. IR (cm^{-1}): 1769(ν -C=O), 1706(ν -C=O), 820(ν -C=C), 706(ν -C-Cl), 526(ν -C-I). 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8,22 (*d*; 1H; J=2; H₅); 8,17 (*d-d*; 1H; J=2, J=8,5; H₇); 7,56 (*m*; 3H; H₄; H₅; H₆); 7,42 (*m*; 1H; H₂); 7,36 (*d*; 1H; J=8,5; H₈). ^{13}C -NMR (125MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159,4 (C₂); 152,2 (C₄); 147 (C₉); 144,8 (C₇); 136,2 (C_{1'}); 135,1 (C₅); 133 (C_{3'}); 130,7 (C_{2'}); 128,6 (C_{6'}); 128,6 (C_{6'}); 127,5 (C_{5'}); 118,8 (C₈); 116,8 (C₁₀); 88,8 (C₆). C₁₄H₇O₃NICl [M+Na]⁺ m/z = 422,5 (dự kiến), m/z = 421,9 (thực tế).

2. Kết quả hoạt tính kháng khuẩn

Kết quả định tính kháng khuẩn với nồng độ các chất thử nghiệm 2 mg/mL được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả định tính khả năng kháng khuẩn của sản phẩm.

Mẫu	Khả năng kháng khuẩn				
	<i>E.coli</i>	<i>P.aeru</i>	<i>S.faecalis</i>	<i>S.aureus</i>	MRSA
3b	+	-	+	+	+
3a	-	-	+	+	+
3c	-	-	+	+	+
Chứng DMSO 10%	-	-	-	-	-

(+: Có xuất hiện vòng kháng khuẩn; -: Không xuất hiện vòng kháng khuẩn)

Kết quả định tính sơ bộ cho thấy cả ba dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione đều cho thấy tác dụng kháng khuẩn hiệu quả đối với *S. aureus*, *S. faecalis* và MRSA (tụ cầu vàng kháng methicillin). Đặc biệt, 3b còn có khả năng kháng được *E. coli* nên tiến hành xác định MIC.

Bảng 2. Kết quả thử MIC của các sản phẩm.

Mẫu	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	<i>E.coli</i>	<i>S.fecalis</i>	<i>S.aureus</i> (MSSA)	<i>S.aureus</i> (MRSA)
3b	> 1024	> 1024	< 2	< 2
3a	> 1024	> 1024	256	256
3c	> 1024	> 1024	< 2	< 2

Từ kết quả trên cho thấy, hợp chất 3b và 3c có khả năng kháng *S.aureus* và MRSA với MIC < 2 $\mu\text{g/mL}$. Những hợp chất này cho thấy khả năng kháng khuẩn khá mạnh (MIC < 2 $\mu\text{g/mL}$), trong khi 3a chỉ kháng hai vi khuẩn này ở MIC 256 $\mu\text{g/mL}$.

BÀN LUẬN

Phản ứng tạo liên kết amid được thực hiện trong toluen ở nhiệt độ 120 - 125°C, tổng hợp thành công 3 dẫn chất salicylanilid (2a, 2b, 2c), thời gian gia nhiệt từ 2 - 4 giờ cho hiệu suất tối ưu. PCl_3 được chọn làm tác nhân acyl hóa vì mạnh và nhanh. Tuy nhiên, nếu quá nhiều PCl_3 sẽ làm sản phẩm keo lại, khó thu hồi.

Phản ứng cộng hợp với ethylchloroformat trong pyridin ở 80 - 90°C tạo thành 3 dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3a, 3b, 3c). Pyridin được chọn vì hòa tan tốt salicylanilid và trợ với tác nhân phản ứng. Ethylchloroformat dễ bay hơi, cần sinh hàn lạnh và làm lạnh hỗn hợp để kiểm soát nhiệt độ khi thêm ethylchloroformat vào.

Trên các chủng vi khuẩn thử nghiệm, cả ba dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione đều thể hiện tác dụng kháng khuẩn hiệu quả đối với *S.aureus*, *S.faecalis* và MRSA. Đặc biệt, hợp chất 3a còn có khả năng kháng *E.coli*. Trong đó, các hợp chất 3b và 3c thể hiện khả năng kháng *S.aureus* và MRSA với MIC < 2 $\mu\text{g/mL}$, điều đó cho thấy chúng có tác dụng kháng khuẩn mạnh. Ngược lại, hợp chất 3a chỉ có thể kháng hai vi khuẩn này với MIC lên đến

256 $\mu\text{g/mL}$. Kết quả kháng khuẩn của các hợp chất này cho thấy sự tương đồng với một số nghiên cứu trước đây, trong đó, các dẫn chất có nhóm iodo và phenyl trong cấu trúc thường có khả năng kháng khuẩn mạnh đối với các vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là *S. aureus* và MRSA [4, 6, 7]. Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra sự hiện diện của nhóm iodo và nhóm phenyl có thể tạo ra hiệu ứng điện tử và steric giúp tăng cường khả năng ức chế vi khuẩn. Nhóm iodo ở vị trí 6 của vòng benzen cùng với các nhóm chức phenyl hoặc chlorophenyl (hợp chất 3b và 3c) đóng vai trò quan trọng trong tăng cường khả năng xâm nhập vào tế bào vi khuẩn và ức chế sự phát triển của chúng [1, 6, 7]. Những thay đổi nhỏ trong cấu trúc như thay thế nhóm phenyl bằng chlorophenyl có thể ảnh hưởng lớn đến hoạt tính kháng khuẩn (như đã thấy ở hợp chất 3b và 3c có MIC thấp hơn nhiều so với 3a).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không sử dụng thuốc đối chứng trong các thử nghiệm kháng khuẩn ban đầu, vì mục tiêu chính là đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất 6-iodophenyl-3Hbenzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione mới tổng hợp. Các thử nghiệm với thuốc đối chứng sẽ được thực hiện trong các giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Tổng hợp và nhận dạng được 3 hợp chất các dẫn chất 6-iodophenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione là 3-(2-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3a), 6-iodo-3phenyl-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3b), 3-(3-chlorophenyl)-6-iodo-3H-benzo[e][1,3]oxazine-2,4-dione (3c). Kết quả đánh giá tác dụng kháng khuẩn cho thấy các chất đều có hoạt tính kháng khuẩn đối với các chủng vi khuẩn thử nghiệm. Đặc biệt, hợp chất 3b và 3c có tác dụng khá tốt với chủng *S.aureus* và MRSA ở MIC < 2 µg/mL.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi để hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Asif M, Imran M. Pharmacological profile of oxazine and its derivatives: A mini review. *International Journal of New Chemistry*. 2020; 7(1):60-73.

2. Moussa Z, Ramanathan M, Al-Masri HT, Ahmed SA. Recent progress in the synthesis of Benzoxazin-4-Ones, applications in N-Directed Ortho-functionalizations, and biological significance. *Molecules*. 2024 Dec 3; 29(23):5710. DOI: 10.3390/

molecules29235710. PMID: 39683871; PMCID: PMC11643898.

3. Yamamoto S, Hashiguchi S, Miki S, Igata Y, Watanabe T, Shiraishi M. Synthesis and biological activity of novel 1,3-Benzoxazine derivatives as K⁺ channel openers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1996; 44(4):734-745.

4. Trương Phương, Trương Thúy Quỳnh, Lê Thị Thanh Thảo. Tổng hợp và thử hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn của một số dẫn chất Benzoxazin từ các Alinin thế. *Tạp chí Dược học*. 2008; 6:14-19.

5. Howe RA, Andrews JM. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 11). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67(12):2783-2784.

6. Jeffrey CK et al. SAR studies of 6-(Arylamino)-4,4-disubstituted-1-methyl-1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ones as nonsteroidal progesterone receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007.

7. Tang Z, Tan Y, Chen H, Wan Y. Benzoxazine: A privileged Scaffold in medicinal chemistry. *Curr Med Chem*. 2023; 30(4):372-389. DOI: 10.2174/0929867329666220705140846. PMID: 35792127.