



DOI:10.22144/ctujos.2024.352

TỔNG HỢP DẪN XUẤT 1,3,4-OXADIAZOLE KẾT HỢP AMINO ACID

Lê Trọng Hiếu, Nguyễn Phạm Xuân Trúc, Nguyễn Thị Mỹ Tiên, Bùi Minh Thi, Huỳnh Nhựt Linh, Nguyễn Trường Giang, Trần Quang Đệ và Bùi Thị Bửu Huệ*

Bộ môn Hóa học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): btbhue@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 31/03/2024

Sửa bài (Revised): 08/06/2024

Duyệt đăng (Accepted): 12/07/2024

Title: Synthesis of hybrid 1,3,4-oxadiazole-amino acid derivatives

Author(s): Le Trong Hieu, Nguyen Pham Xuan Truc, Nguyen Thi My Tien, Bui Minh Thi, Huynh Nhut Linh, Nguyen Truong Giang, Tran Quang De and Bui Thi Bui Hue*

Affiliation(s): Can Tho University

TÓM TẮT

Bài báo này trình bày kết quả thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid từ các tác chất đơn giản trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Năm dẫn xuất mới (6a-e) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất toàn phần 9-22%. Cấu trúc các dẫn xuất này được xác định đầy đủ bằng các phương pháp phổ nghiệm bao gồm HR-MS, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC và HMBC.

Từ khóa: 1,3,4-oxadiazole, amino acid, dị vòng kết hợp, hợp chất dị vòng, tổng hợp hỗ trợ vi sóng

ABSTRACT

This paper reports the design and synthesis of the hybrid 1,3,4-oxadiazole/ α -amino acid derivatives from commercially available starting materials under microwave irradiation conditions. Five novel derivatives (6a-e) were successfully synthesized in 9-22% total yields. The structures of the synthesized compounds were fully determined based on spectroscopic data, including HR-MS, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC and HMBC.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole, amino acid, heterocyclic compounds, hybrid heterocycles, microwave-assisted synthesis

1. GIỚI THIỆU

Hiện nay, ung thư đang là một trong những căn bệnh gây tử vong hàng đầu tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Trong nghiên cứu khám phá và phát triển thuốc kháng ung thư, các hợp chất dị vòng chứa nitrogen được biết là các cấu trúc tiềm năng, trong đó được quan tâm nhiều là dị vòng 1,3,4-oxadiazole (Kumar et al., 2023; Yurttas et al., 2023; Hieu et al., 2024). Mặt khác, việc kết hợp một cấu trúc amino acid/peptide vào tiền chất cũng được biết làm tăng sinh khả dụng, giảm độc tính của thuốc gốc, đồng thời làm chậm quá trình phân hủy thuốc (Tsume et al., 2017; Vale et al., 2018). Dựa trên những hoạt tính sinh học đã được xác nhận của dị vòng 1,3,4-oxadiazole, đặc biệt là hoạt tính kháng ung thư, việc kết hợp cấu trúc này với các amino acid hứa hẹn tạo

ra các phân tử mới có hoạt tính kháng ung thư được tăng cường đồng thời giảm thiểu các tác dụng phụ không mong muốn.

Thông thường các cấu trúc dị vòng được kết hợp với các phân tử amino acid thông qua phản ứng tạo liên kết amide giữa nhóm carboxyl (COOH) và nhóm amino (NH₂). Trong các phản ứng đòi hỏi sự bảo toàn lập thể, các tác nhân ghép cặp thường được sử dụng là TBTU (2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate) (Le et al., 2021), EDCI (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) (Rakesh et al., 2015) hay HATU (hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium) (Pidugu et al., 2016). Bên cạnh đó, CDI (1,1'-carbonyldiimidazole) cũng được biết là tác nhân

ghép cặp tạo liên kết amide phổ biến với nhiều ưu điểm như bảo toàn lập thể, giá thành thấp, tiết kiệm nguyên tử (atom economy) cao theo tiêu chí của tổng hợp hóa học xanh, ít độc hại, đặc biệt có thể áp dụng tổng hợp lượng lớn trong công nghiệp (Verma et al., 2012; Renata et al., 2017). Tuy nhiên, chưa có nhiều báo cáo sử dụng tác nhân CDI trong phản ứng ghép cặp dị vòng và amino acid, nhất là trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Dựa trên những cơ sở đó, bài báo này trình bày kết quả nghiên cứu về thiết kế quy trình tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid, sử dụng tác nhân CDI với sự hỗ trợ của vi sóng.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Vật liệu và thiết bị

Phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC và HMBC được ghi trên máy JEOL 400 MHz và 100 MHz tại Hàn Quốc (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số ghép cặp J tính bằng Hz). Khối phổ (MS) được đo trên máy Agilent 6530 qTOF tại Hàn Quốc. Phổ hồng ngoại FT-IR được đo trên máy JASCO FT/IR 4600 tại Bộ môn Hóa học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ. Phản ứng được thực hiện trên máy vi sóng CEM, bộ môn Vật lý, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ. Sắc ký lớp mỏng (bản nhôm silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) tráng sẵn độ dày 0,2 mm). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,063-0,200 mm (Prolabo). Các hoá chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck, Ấn Độ, Trung Quốc và Việt Nam.

2.2. Tổng hợp

2.2.1. Tổng hợp 2-amino-1,3,4-oxadiazole (**3a-d**)

Dung dịch semicarbazide hydrochloride (278,75 mg, 2,5 mmol) và NaOAc (205 mg, 2,5 mmol) được khuấy trong H₂O (5 mL). Hỗn hợp trên được thêm vào dung dịch aldehyde (**1a-d**, 2,5 mmol) trong MeOH (5 mL). Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 15 phút, dung môi được cô dưới áp suất kém thu được chất trung gian **2a-d**. **2a-d** được hòa tan trong dimethyl sulfoxide (DMSO) (25 mL), K₂CO₃ (1035 mg, 7,5 mmol) và iodine (762 mg, 3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 6-8h (tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng). Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm vào 20 mL dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa, chiết với ethyl acetate (EA) (30 mL \times 3). Dịch chiết hữu cơ lần lượt được rửa với H₂O (10 mL \times 5), dung dịch NaCl bão hòa (20 mL \times 2), sau đó

được làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được cô dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm 2-amino-1,3,4-oxadiazole (**3a-d**) tương ứng.

5-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (**3a**): Chất rắn màu trắng, 476 mg, hiệu suất 76%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,24 (*s*, 2H), 7,06 (*s*, 2H), 3,85 (*s*, 6H, -OCH₃), 3,72 (*s*, 3H, -OCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 163,7, 157,1, 153,3, 139,1, 119,7, 102,2, 60,1, 55,9.

5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (**3b**): Chất rắn màu trắng, 248 mg, hiệu suất 55%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,82-7,87 (*m*, 2H, =CH-), 7,35-7,41 (*m*, 2H, =CH-), 7,26 (*s*, 2H, -NH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 164,4, 163,9, 161,9, 156,6, 127,6, 127,5, 121,1, 116,6, 116,3.

5-(4-Chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (**3c**): Chất rắn màu trắng, 325 mg, hiệu suất 66%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,78-7,81 (*m*, 2H, =CH-), 7,59-7,62 (*m*, 2H, =CH-), 7,32 (*s*, 2H, -NH₂). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 163,9, 156,5, 134,8, 129,3, 126,7, 123,1.

5-(4-Methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine (**3d**): Chất rắn màu trắng, 238 mg, hiệu suất 50%. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,71-7,75 (*m*, 2H, =CH-), 7,14 (*s*, 2H, -NH₂), 7,06-7,10 (*m*, 2H, =CH-), 3,82 (*s*, 3H, -OCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 163,4, 160,7, 157,2, 126,7, 116,8, 114,6, 55,3.

2.2.2. Tổng hợp các dẫn xuất **5a-f**

Hỗn hợp gồm **3a-d** (1,0 mmol), CDI (194,4 mg, 1,2 mmol), *N*-Boc *L*-amino acid **4a-c** (1,2 mmol), DBU (76 mg, 0,5 mmol) trong 0,5 mL tetrahydrofuran (THF) và 0,5 mL DMSO được chiếu vi sóng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 120°C với công suất 150 W và tốc độ khuấy cao. Hỗn hợp sau phản ứng được hòa tan trong 40 mL EA, dịch hữu cơ được rửa lần lượt với 20 mL dung dịch NH₄Cl bão hòa, 20 mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước cất (10 mL \times 2), NaCl bão hòa (10 mL \times 2), làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được cô dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm **5a-f** tương ứng. Dữ liệu phổ nghiệm $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất **5a** và **5f** như sau:

tert-Butyl (S)-(1-oxo-3-phenyl-1-((5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl) amino)propan-2-yl)carbamate (**5a**): Chất rắn màu trắng, 225 mg, hiệu suất 45%. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,37-7,39 (2H), 7,30-7,33 (2H), 7,22-7,28 (3H), 7,19-7,20 (2H), 4,06-4,11 (*m*, 1H, >CH-), 3,88 (*s*, 6H, -OCH₃), 3,75 (*s*, 3H, -OCH₃), 2,99-3,09 (*m*, 1H, -CH₂-), 2,79-2,85 (*m*, 1H, -CH₂-), 1,32 (*s*, 9H, -C(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 173,5, 160,2, 157,0, 155,5, 153,4, 140,2, 138,0, 137,6, 129,2, 129,0, 128,0, 126,4, 126,2, 118,5, 103,2, 78,3, 77,9, 60,2, 56,0, 28,0.

tert-Butyl (S)-2-((5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**5f**): Chất rắn màu trắng, 296 mg, hiệu suất 76%. 11,88 (*brs*, 1H, -NH-), 7,84-7,84 (*m*, 2H, =CH-), 7,14-7,17 (*m*, 2H, =CH-), 4,31-4,35 (*m*, 1H, >CH-), 3,85 (*s*, 3H, -OCH₃), 3,39-3,47 (*m*, 1H, -CH₂-), 3,31-3,34 (*m*, 1H, -CH₂-), 2,17-2,30 (*m*, 1H, -CH₂-), 1,81-1,96 (*m*, 3H, -CH₂-), 1,41 (*s*, 3H, -C(CH₃)₃), 1,33 (*s*, 6H, -C(CH₃)₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 171,3, 170,5, 161,9, 161,8, 160,9, 160,5, 156,9, 153,6, 152,9, 127,8, 115,8, 115,7, 115,0, 114,9, 79,0, 59,9, 59,6, 55,5, 46,7, 46,5, 30,7, 29,9, 28,1, 27,9, 24,0, 23,3.

2.2.3. Tổng hợp các dẫn xuất 6a-e

Các dẫn xuất **5a-e** (0,5 mmol) được thêm vào bình cầu đáy tròn một cổ có chứa sẵn HCl 4N/1,4-dioxane (theo tỉ lệ 10 mL/g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng, tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong 15-30 phút. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc kí lớp mỏng. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch NaHCO₃ bão hòa được thêm vào hỗn hợp. Điều chỉnh pH đến 8. Hỗn hợp được chiết với EA (30 mL × 3). Dịch chiết hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa (10 mL × 2), sau đó được làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được cô dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột silica gel thu được sản phẩm **6a-e** tương ứng. Dữ liệu phổ nghiệm HR-MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR của hợp chất **6a-e** như sau:

(S)-2-Amino-3-phenyl-N-(5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propanamide (**6a**): Chất rắn màu trắng, 122 mg, hiệu suất 61%. Phổ HR-ESI-MS *m/z* cho mảnh ion giả phân tử [M+H]⁺ = 399,1658, tính toán [M+H]⁺ = 399,1668 và [M-H]⁻ = 397,1542, tính toán [M-H]⁻ = 397,1512. Suy ra công thức phân tử là C₂₀H₂₂N₄O₅. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,18 (*brs*, 1H, -NH-), 7,98 (*brs*, 1H, -NH-), 7,20-7,26 (*m*, 7H, =CH-), 4,20-4,23 (*m*, 1H,

>CH-), 3,83 (*s*, 6H, -OCH₃), 3,70 (*s*, 3H, -OCH₃), 2,99-3,35 (*m*, 1H, -CH₂-), 2,78-2,83 (*m*, 1H, -CH₂-). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 163,9, 152,5, 140,1, 136,7, 129,5, 128,0, 126,3, 105,1, 60,04, 59,96, 56,0, 37,0. FT-IR (KBr) *v*_{max} (cm⁻¹): 3194, 2999, 1692, 1581, 1335, 1235, 1124, 744, 698.

(S)-N-(5-(4-Fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**6b**): Chất rắn màu trắng, 96 mg, hiệu suất 70%. Phổ HR-ESI-MS *m/z* cho mảnh ion giả phân tử [M+H]⁺ = 277,1088, tính toán [M+H]⁺ = 277,1101 và [M-H]⁻ = 275,0965, tính toán [M-H]⁻ = 275,0944. Suy ra công thức phân tử là C₁₃H₁₃FN₄O₂. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,00 (*brs*, 1H, -NH-), 10,19 (*brs*, 1H, -NH-), 7,89-7,93 (*m*, 2H, =CH-), 7,27-7,31 (*m*, 2H, =CH-), 4,02-4,14 (*m*, 1H, >CH-), 3,48-3,55 (*m*, 1H, -CH₂-), 3,15-3,21 (*m*, 1H, -CH₂-), 2,02-2,13 (*m*, 1H, -CH₂-), 1,90-1,96 (*m*, 2H, -CH₂-), 1,58-1,67 (*m*, 1H, -CH₂-). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 130,0, 129,9, 129,8, 129,7, 115,3, 115,1, 115,0, 114,8, 49,3, 48,7, 27,5, 27,1, 26,3. FT-IR (KBr) *v*_{max} (cm⁻¹): 3267, 3187, 2988, 2780, 1764, 1673, 1615, 1323, 1231, 940, 760, 715.

(S)-2-Amino-N-(5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanamide (**6c**): Chất rắn màu trắng, 76 mg, hiệu suất 42%. Phổ HR-ESI-MS *m/z* cho mảnh ion giả phân tử [M+H]⁺ = 366,1354, tính toán [M+H]⁺ = 366,1366 và [M-H]⁻ = 364,1242, tính toán [M-H]⁻ = 364,1210. Suy ra công thức phân tử là C₁₉H₁₆FN₅O₂. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,88 (*brs*, 1H, -NH-), 10,17 (*brs*, 1H, -NH-), 7,91 (*dd*, *J*₁ = 8,5, *J*₂ = 5,7, 3H, =CH-), 7,54 (*d*, *J* = 7,8 Hz, 1H, =CH-), 7,31 (*dt*, *J*₁ = 8,7, *J*₂ = 4,7, 3H, =CH-), 7,22 (*brs*, 1H, -NH-), 7,04 (*t*, *J* = 7,3, 1H, =CH-), 6,94 (*t*, *J* = 7,4, 1H, =CH-), 4,26 (1H, >CH-), 3,11 (*dd*, *J*₁ = 14,9, *J*₂ = 4,0, 1H, -CH₂-), 2,96 (*dd*, *J*₁ = 14,9, *J*₂ = 6,6, 1H, -CH₂-). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 165,0, 163,0, 162,5, 135,8, 130,1, 130,0, 127,4, 123,7, 120,7, 118,4, 118,1, 115,1, 114,9, 111,1, 108,8, 59,7, 59,4, 27,1. FT-IR (KBr) *v*_{max} (cm⁻¹): 3220, 3052, 1689, 1611, 1498, 1311, 1232, 903, 841, 747.

(S)-N-(5-(4-Chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide (**6d**): Chất rắn màu trắng, 97 mg, hiệu suất 66%. Phổ HR-ESI-MS *m/z* cho mảnh ion giả phân tử [M+H]⁺ = 293,0778, tính toán [M+H]⁺ = 293,0805 và [M-H]⁻ = 291,0677, tính toán [M-H]⁻ = 291,0649. Suy ra công thức phân tử là C₁₃H₁₃ClN₄O₂. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11,05 (*brs*, 1H, -NH-), 10,22 (*brs*, 1H,

–NH–), 7,86 (*d*, $J = 8,4$, 2H, =CH–), 7,54 (*dd*, $J_1 = 8,0$, $J_2 = 4,4$, 2H, =CH–), 4,00-4,15 (*m*, 1H, >CH–), 3,51 (*dt*, $J_1 = 10,9$, $J_2 = 7,1$, 1H, –CH₂–), 3,17 (*dt*, $J_1 = 11,2$, $J_2 = 6,4$, 1H, –CH₂–), 2,03-2,13 (*m*, 1H, –CH₂–), 1,93 (*quin*, $J_1 = 6,9$, $J_2 = 6,7$, 2H, –CH₂–), 1,57-1,65 (*m*, 1H, –CH₂–). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 129,3, 129,1, 128,4, 128,0, 49,4, 27,1, 26,3. FT-IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3060, 2981, 2895, 2797, 1760, 1679, 1608, 1409, 1093, 941, 746.

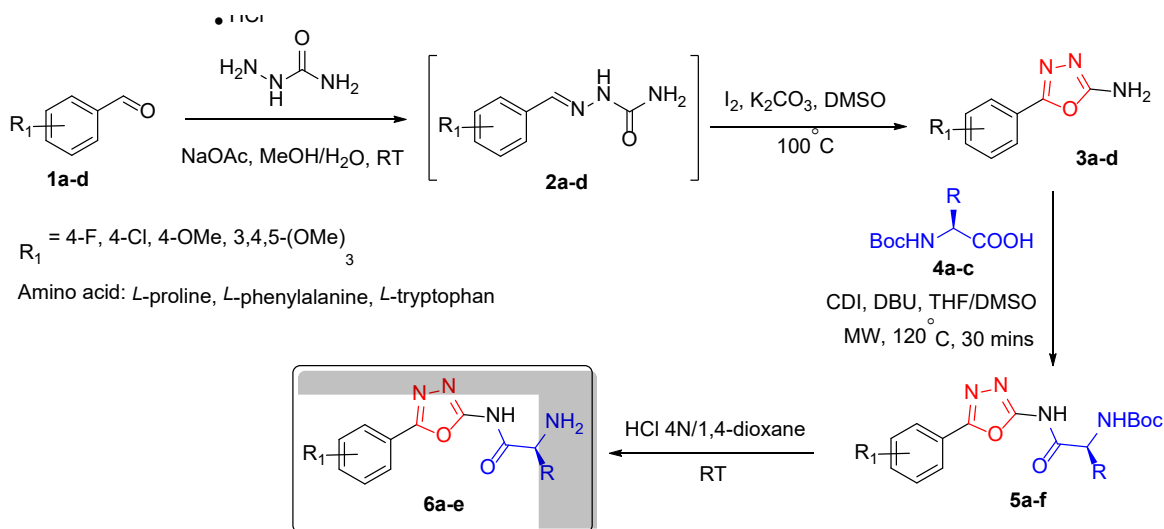
(*S*)-2-Amino-*N*-(5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-phenylpropanamide (**6e**): Chất rắn màu trắng, 106 mg, hiệu suất 65%. Phổ HR-ESI-MS *m/z* cho mảnh ion giả phân tử $[M+H]^+$ = 327,1252, tính toán $[M+H]^+$ = 327,1257 và $[M-H]^-$ = 325,1112, tính toán $[M-H]^-$ = 325,1101. Suy ra công thức phân tử là C₁₇H₁₅FN₄O₂. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,22 (*brs*, 2H, –NH₂), 7,99 (*brs*, 1H, –NH–), 7,93 (*dd*, $J_1 = 8,2$, $J_2 = 5,7$, 2H, =CH–), 7,32 (*t*, $J = 8,7$, 2H, =CH–), 7,19-7,28 (*m*, 5H, =CH–), 4,24 (*t*, $J = 5,3$, 1H, >CH–), 3,01 (*dd*, $J_1 = 14,2$, $J_2 = 4,4$, 1H, –CH₂–), 2,81 (*dd*, $J_1 = 14,1$, $J_2 = 6,4$, 1H, –CH₂–). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 165,0, 163,2, 162,6, 136,6, 130,1, 130,0, 129,5, 128,0, 126,3, 115,2, 115,0, 59,9, 37,0. FT-IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3202, 3061, 3031, 1745, 1694, 1613, 1501, 1311, 1233, 906, 849, 751.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid được trình bày trong Sơ đồ 1. Các cấu trúc khung 1,3,4-oxadiazole **3a-d** mang nhóm amino tự do tại vị trí C-2 được tổng hợp với hiệu suất khá (50-76%) dựa trên quy trình kiểu “one pot” từ tác chất ban đầu là các aldehyde thơm **1a-d** (Niu et al., 2015). Nhóm amino (NH₂) sau đó được ghép cặp với nhóm carboxyl của các amino acid **4a-c**. Nhiều tác nhân ghép cặp được biết có thể xúc tiến quá trình ghép cặp này. Trong công bố trước đây, Dhameliya et al. (2018) đã sử dụng tác nhân CDI trong phản ứng ghép cặp giữa carboxylic acid và phenylamine trong sự hiện diện của DBU. Tuy nhiên, theo phương pháp tổng hợp này cần thực hiện 2 bước riêng biệt, với thời gian thực hiện mỗi bước kéo dài 12 giờ. Trong nghiên cứu này, phản ứng ghép cặp tạo ra các dẫn xuất **5a-f** được thực hiện chỉ trong một bước duy nhất sử dụng tác nhân ghép cặp là CDI và DBU với sự hỗ trợ của vi sóng. Các điều kiện thực hiện phản ứng bao gồm nhiệt độ (80°C, 100°C, 120°C và 140°C),

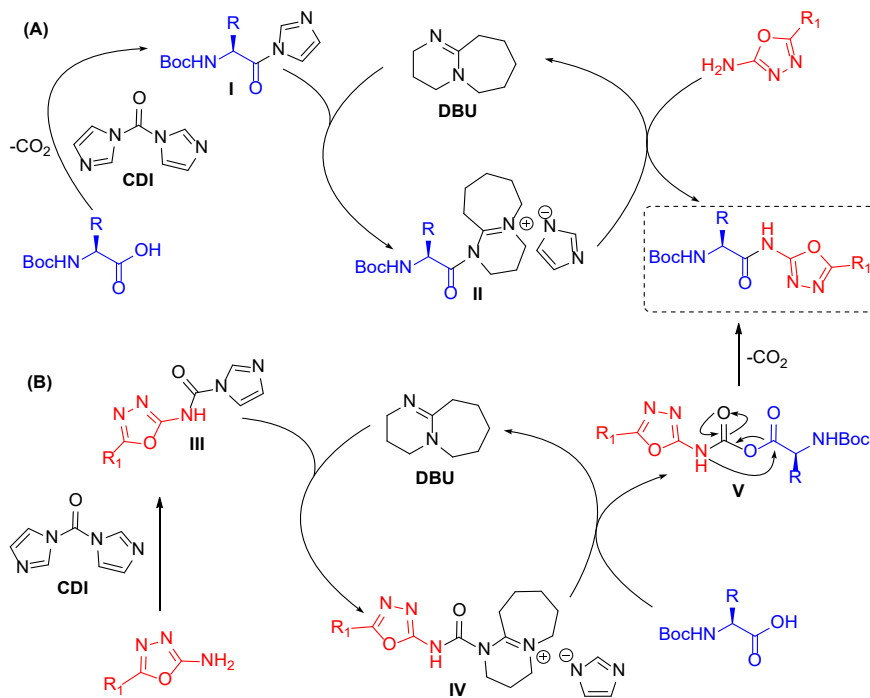
thời gian (15 phút, 30 phút và 40 phút) và dung môi (THF (100%), THF:DMSO = 2:1, THF:DMSO = 1:2, THF:DMSO = 1:1 và DMSO (100%)) được tiến hành khảo sát. Kết quả cho thấy điều kiện thực hiện phản ứng hiệu quả nhất là nhiệt độ 120°C, thời gian 30 phút, hỗn hợp dung môi THF:DMSO = 1:1. Trong điều kiện này, hiệu suất thu được sản phẩm khá (40-76%) (Bảng 1). Trong hầu hết các trường hợp, phản ứng ghép cặp chỉ tạo ra duy nhất sản phẩm đồng thời với tác chất còn dư sau phản ứng (thể hiện qua sắc kí lớp mỏng của hỗn hợp sau phản ứng). Bản chất điện tử của nhóm thế trên vòng benzene tại vị trí C-2 của dị vòng 1,3,4-oxadiazole cũng như chương ngại lập thể tại vị trí C- α của amino acid đều có ảnh hưởng đến hiệu suất của giai đoạn ghép cặp. Sự hiện diện của nhóm thế đẩy điện tử như methoxy (OCH₃) giúp làm tăng tính thân hạch của nhóm amino của hợp phần 1,3,4-oxadiazole, từ đó giúp sự ghép cặp với nhóm carboxyl xảy ra thuận lợi hơn (so sánh hiệu suất tổng hợp **5f** so với **5b-e**). Tuy nhiên, sự hiện diện của đồng thời ba nhóm methoxy (hợp chất **5a**) lại làm giảm hiệu suất tổng hợp, có thể do chương ngại lập thể gây ra bởi các nhóm thế này từ đó ngăn cản sự tiếp cận của các phân tử trong phản ứng. Tương tự, sự giảm hiệu suất tổng hợp tương ứng với sự gia tăng chương ngại lập thể tại vị trí C- α của amino acid cũng được ghi nhận (so sánh hiệu suất tổng hợp **5c** so với các sản phẩm còn lại).

Cơ chế của phản ứng này có thể xảy ra theo hai con đường khác nhau như được trình bày trong Sơ đồ 2. Theo con đường (A), phản ứng decarboxyl hóa diễn ra giữa nhóm carboxyl và CDI tạo ra trung gian acyl imidazole **I**. Phân tử này tiếp tục được hoạt hóa bởi DBU, tạo ra chất trung gian **II** hoạt động hơn. Sau đó phân tử amine tác kích vào tâm thân điện tử của **II**, loại bỏ nhóm xuất (Larrivée-Aboussafy et al., 2010) và hình thành sản phẩm **5a-f**. Theo con đường (B), trung gian carbamoyl imidazole **III** được tạo ra thông qua sự tác kích trực tiếp của amine vào tâm thân điện tử của CDI. Trung gian **III** tiếp tục được hoạt hóa bởi DBU, tạo ra phức hợp hoạt động carbamoyl-DBU **IV** (Sureshbabu et al., 2011). Tiếp theo, nhóm carboxylate của *N*-Boc *L*-amino acid tác kích vào phức hợp **IV**, tạo ra carbamic anhydride **V**. Carbamic anhydride **V** kém bền trong điều kiện phản ứng và tiếp tục bị decarboxyl hóa (Renata et al., 2017) hình thành sản phẩm **5a-f**. Trong cả hai con đường được đề xuất trên, DBU đóng vai trò là chất xúc tác thân hạch, giúp hoạt hóa nhóm carboxyl từ đó hỗ trợ sự tấn công thân hạch của nhóm amino của hợp phần 1,3,4-oxadiazole diễn ra dễ dàng hơn.



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid

Ghi chú: *Boc*: *tert*-butyloxycarbonyl; *DBU*: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; *DMSO*: dimethyl sulfoxide; *THF*: tetrahydrofuran. *MW*: microwave irradiation.



Sơ đồ 2. Cơ chế phản ứng ghép cặp 1,3,4-oxadiazole và *N*-Boc *L*-amino acid, sử dụng CDI và DBU

Bước cuối cùng của quy trình tổng hợp là phản ứng thủy phân giải bảo vệ nhóm Boc sử dụng dung dịch HCl 4N trong dung môi 1,4-dioxane. Trong điều kiện này, phản ứng giải bảo vệ hoàn thành trong khoảng thời gian 15-30 phút, nhanh hơn so với phương pháp sử dụng tác nhân trifluoroacetic acid trong dung môi dichloromethane (16 giờ) (Pidugu et al., 2016). Hiệu suất thu được các sản phẩm **6a-e** khá

tốt (42-70%) (Bảng 1). Kết quả này cho thấy dung dịch HCl 4N trong dung môi 1,4-dioxane tỏ ra khá hiệu quả trong phản ứng giải bảo vệ nhóm Boc tạo sản phẩm cuối cùng là các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole mang amino acid. Nghiên cứu đang được tiếp tục thực hiện đối với hợp chất **5f** cũng như mở rộng tổng hợp thư viện các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp amino acid định hướng kháng ung thư.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất (%)	Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất (%)
5a		45	6a		61
5b		56	6b		70
5c		40	6c		42
5d		51	6d		66
5e		54	6e		65
5f		76			

Cấu trúc của các sản phẩm được xác nhận dựa trên các dữ liệu phổ nghiệm. Đối với hợp chất **6a**, phổ HR-MS cho thấy mảnh ion giả phân tử $[M+H]^+ = 399,1658$ (tính toán cho 399,1668) và $[M-H]^- = 397,1542$ (tính toán cho 397,1512). Suy ra công thức phân tử của **6a** là $C_{20}H_{22}N_4O_5$. Phổ 1H -NMR cho thấy có các tín hiệu δ_H 10,18 (*brs*, 1H, $-NH-$), 7,98 (*brs*, 1H, $-NH-$), 7,20-7,26 (*m*, 7H, $=CH-$), 4,20-4,23 (*m*, 1H, $>CH-$), 3,83 (*s*, 6H, $-OCH_3$), 3,70 (*s*, 3H, $-OCH_3$), 2,99-3,35 (*m*, 1H, $-CH_2-$), 2,78-2,83 (*m*, 1H, $-CH_2-$). Phổ ^{13}C -NMR cho thấy có các tín hiệu δ_C 60,04 ($-OCH_3$), 59,96 ($>CH-$), 56,0 ($-OCH_3$), 37,0 ($-CH_2-$). Dữ liệu phổ HSQC cho thấy tín hiệu carbon xuất hiện tại δ_C 37,0 có tương tác với hai proton δ_H 2,99-3,35 (*m*, 1H) và 2,78-2,83 (*m*, 1H) khẳng định hai proton này cùng gắn trên một carbon. Cặp nguyên tử hydrogen nằm trên nguyên tử carbon gần tâm bất đối xứng được dự đoán là diastereotopic, tức là không tương đương về độ dịch

chuyển hóa học. Dữ liệu phổ HSQC của **6b**, **6c**, **6d**, **6e** cũng cho kết quả tương tự.

Tín hiệu carbon δ_C 164,9 và 162,5 của **6b** được tìm thấy trên phổ HMBC dựa trên tương tác của chúng với các proton δ_H 7,89-7,93 (*m*, 2H, $=CH-$) và 7,27-7,31 (*m*, 2H, $=CH-$). Tương tự, các tín hiệu carbon δ_C 162,3, 135,5 và 133,0 của **6d** cũng được tìm thấy trên phổ HMBC. Tất cả các chất **6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e** đều có phổ HR-MS có tín hiệu của ion giả phân tử tương ứng với công thức hóa học của phân tử hóa chất.

Từ kết quả trên cho thấy tác nhân CDI/DBU kết hợp với điều kiện hỗ trợ vi sóng xúc tiến hiệu quả phản ứng kết nối dị vòng 1,3,4-oxadiazole với amino acid thông qua liên kết amide. Điều kiện này có thể áp dụng cho các aldehyde thơm mang các nhóm thế khác nhau cũng như các amino acid khác nhau để tạo ra thư viện chất mang đặc điểm kết hợp 1,3,4-oxadiazole/amino acid định hướng kháng ung thư. Cả hiệu ứng điện tử và hiệu ứng lập thể của các

nhóm thế gắn trên vòng benzene của các aldehyde thơm đều ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng, theo đó nhóm đẩy điện tử có kích thước nhỏ giúp làm tăng hiệu suất của quá trình ghép cặp. Ngoài ra, amino acid mang nhóm thế có kích thước nhỏ tại vị trí C- α cũng giúp làm tăng hiệu suất phản ứng. Nghiên cứu đang được tiếp tục thực hiện nhằm tổng hợp thư viện chất mang đặc điểm kết hợp 1,3,4-oxadiazole/amino acid, cũng như đánh giá độc tính ở mức độ *in vitro* đối với ba dòng tế bào ung thư phổi (A549), ung thư cổ tử cung (HeLa) và ung thư vú (MCF-7).

4. KẾT LUẬN

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất kết hợp 1,3,4-oxadiazole và α -amino acid đã được xây dựng thành công. Quy trình tổng hợp đơn giản, nhanh chóng và thân thiện với môi trường theo hướng hóa học xanh. Áp dụng với trình này, năm dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole kết hợp α -amino acid mới đã được tổng hợp thành công với hiệu suất toàn phần chấp

nhận được (9-22%). Cấu trúc của các dẫn xuất này đã được xác định đầy đủ bằng các phương pháp phổ nghiệm bao gồm HR-MS, FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HSQC và HMBC. Kết quả nghiên cứu này cung cấp cơ sở khoa học cho việc mở rộng ứng dụng vi sóng trong tổng hợp hữu cơ tại Việt Nam nói chung và tổng hợp thư viện các dẫn xuất dị vòng kết hợp amino acid nói riêng, ứng dụng trong nghiên cứu và phát triển thuốc kháng ung thư.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả Lê Trọng Hiếu được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2023.TS.044.

Phó Giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Trí Tuấn, Bộ môn Vật lý, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ đã hỗ trợ nhóm nghiên cứu sử dụng máy vi sóng CEM.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dhameliya, T. M., Tiwari, R., Banerjee, A., Pancholia, S., Sriram, D., Panda, D., & Chakraborti, A. K. (2018). Benzo[*d*]thiazole-2-carbanilides as new anti-TB chemotypes: Design, synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 364–380. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.049>
- Hieu, T. L., Kiep, M. D., Quy, P. N., Chau, N. M. D., Nhi, A. N., Tai, T. P., Xuyen, T. C. T., Quy, T. K. H., De, Q. T., Hiroyuki, M., & Hue, T. B. (2024). Synthesis and cytotoxicity of quinazolinone based conjugates. *Chem. Pharm. Bull.*, 72, 61–67. <https://doi.org/10.1248/cpb.c23-00674>
- Kumar, D., Navidha, A., Aakash, D., Harsh, K., Hitesh, C., Rakesh, K. M., & Simona, C. (2023). An understanding of mechanism-based approaches for 1,3,4-oxadiazole scaffolds as cytotoxic agents and enzyme inhibitors. *Pharmaceuticals*, 16(2), 254. <https://doi.org/10.3390/ph16020254>
- Larrivée-Aboussafy, C., Jones, B. P., Price, K. E., Hardink, M. A., McLaughlin, R. W., Lillie, B. M., Hawkins, J. M., & Vaidyanathan, R. (2010). DBU catalysis of *N,N'*-carbonyldiimidazole-mediated amidations. *Org. Lett.*, 12(2), 324–327. <https://doi.org/10.1021/ol9026599>
- Le, T. T., Le, P. T. K., Dam, H. T. T., Vo, D. D., & Le, T. T. (2021). Anticancer activity of new 1,2,3-triazole-amino acid conjugates. *Molbank*, M1204. <https://doi.org/10.3390/M1204>
- 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 I_2 -mediated oxidative C–O/C–S bond formation. *J. Org. Chem.*, 80(2), 1018–1024. <https://doi.org/10.1021/jo502518c>
- Pidugu, V. R., Yarla, N. S., Pedada, S. R., Kalle, A. M., & Satya, A. K. (2016). Design and synthesis of novel HDAC8 inhibitory 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles containing glycine and alanine hybrids with anti cancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(21), 5611–5617. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.022>
- Rakesh, K. P., Ramesh, S., Kumar, H. M., Chandan, S., & Gowda, D. C. (2015). Quinazolinones linked amino acids derivatives as a new class of promising antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory agents. *European Journal of Chemistry*, 6(3), 254–260. <http://doi.org/10.5155/eurjchem.6.3.254-260.1233>
- Renata, M. de F., Jean-Simon, S., Camille, M., & Jean-Marc C. (2017). Sequential one pot synthesis of dipeptides through the transient formation of CDI-*N*-protected α -aminoesters. *Adv. Synth. Catal.*, 359, 1–7. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700034>
- Sureshbabu, V. V., & Basavaprabhu. (2011). *N,N'*-carbonyldiimidazole-mediated dbu-catalyzed one-pot synthesis of urea-tethered glycosyl amino acids and glycoconjugates. *Synlett.*

- 8, 1160–1164.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1259958>
- Tsume, Y., Drelich, A. J., Smith, D. E., Amidon, & G. L. (2017). Potential development of tumor-targeted oral anti-cancer prodrugs: amino acid and dipeptide monoester prodrugs of gemcitabine. *Molecules*, 22(8), 1322.
<https://doi.org/10.3390/molecules22081322>
- Vale, N., Ferreira, A., Matos, J., Fresco, P., Gouveia, & M. J. (2018). Amino acids in the development of prodrugs. *Molecules*, 23(9), 2318.
<https://doi.org/10.3390/molecules23092318>
- Verma, S. K., Ghorpade, R., Pratap, A., & Kaushik, M. P. (2012). CDI-mediated monoacylation of symmetrical diamines and selective acylation of primary amines of unsymmetrical diamines. *Green Chem*, 14, 326.
<https://doi.org/10.1039/C1GC16314K>
- Yurtaş, L., Evren, A. E., Kubilay, A., Aksoy, M. O., Temel, H. E., & Akalın, Ç. G. (2023). Synthesis of some new 1,3,4-oxadiazole derivatives and evaluation of their anticancer activity. *ACS Omega*, 8(51), 49311–49326.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.3c07776>