

Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm các dẫn chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng chứa morpholin

Huỳnh Nguyễn Hoài Phương*, Nguyễn Thanh Phúc, Trương Phương, Võ Thị Cẩm Vân

TÓM TẮT

Trong nhiều năm trở lại đây, các hợp chất dị vòng luôn thu hút nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu do hoạt tính sinh học phong phú như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus sốt xuất huyết,... Trong số các dị vòng, cả dị vòng imidazol và morpholin đều có nhiều ứng dụng đáng quan tâm cả trên hoạt tính, dược động học,... Việc xuất hiện cả dị vòng imidazol và morpholin trên cùng 1 cấu trúc có thể góp phần tạo ra những hoạt chất mới với hoạt tính sinh học tiềm năng. Các dẫn chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng (I45DC) chứa morpholin được tổng hợp từ nguyên liệu đầu là 2-methylbenzimidazol theo quy trình 4 bước: oxi hoá cắt mạch dẫn chất 2-methylbenzimidazol, tạo dẫn chất pyrazindion diacid diclorid, amid hoá dẫn chất pyrazindion diacid diclorid, mở vòng pyrazindion bằng tác nhân morpholin. Cấu trúc của các chất này được xác định bằng các phương pháp phổ: IR, MS, NMR. Kết quả cho thấy các dẫn chất đều có độ tinh khiết và cấu trúc phù hợp với dự kiến. Tám dẫn chất I45DC bất đối xứng hoàn toàn mới theo tra cứu trên Scifinder tháng 12/2022 đã được tổng hợp thành công. Hiệu suất của các phản ứng thay đổi từ 23 – 80 % trong đó phản ứng quan trọng là phản ứng cuối cùng cho hiệu suất 23 – 54 % thay đổi tùy vào vị trí các nhóm thế. Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro* được thực hiện trên 5 chủng vi khuẩn và 2 chủng vi nấm bằng phương pháp khuếch tán trên thạch. Tuy các chất tổng hợp không cho hoạt tính trên các chủng vi khuẩn, vi nấm thử nghiệm nhưng các hợp chất này góp phần phong phú ngân hàng dẫn chất tổng hợp.

Từ khóa: 2-methylimidazol-4, 5-dicarboxamid bất đối xứng, morpholin, kháng khuẩn, kháng nấm

Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Liên hệ

Huỳnh Nguyễn Hoài Phương, Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Email: hoaihuynh@ump.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 01-3-2023
- Ngày chấp nhận: 20-12-2023
- Ngày đăng: 14-01-2024

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjet.v6i4.1085>



Bản quyền

© ĐHQG TP.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ĐẶT VẤN ĐỀ

Imidazol-4,5-dicarboxamid (I45DC) được tạo thành thông qua các phản ứng amid hoá 2 nhóm COOH của acid imidazol-4,5-dicarboxylic. Dựa vào các nhóm thế trên liên kết amid thì dẫn chất imidazol-4,5-dicarboxamid có thể chia làm 3 loại: dẫn chất diamid đối xứng (2 nhóm amid giống nhau về cấu tạo), dẫn chất diamid bất đối xứng (2 nhóm amid khác nhau về cấu tạo), dẫn chất diamid oligomer (các I45DC nối với nhau bằng dây nối của các diamin). Trong số các loại hợp chất I45DC, nhóm hợp chất bất đối xứng thu hút được sự quan tâm vì có thể thay đổi các cấu trúc của amid để tạo thành nhiều hợp chất khác nhau. Dẫn chất I45DC bất đối xứng chỉ có thể được tổng hợp thông qua hợp chất trung gian pyrazindion diacid diclorid, tùy vào khả năng phản ứng của các amin để chọn lựa thứ tự phản ứng với mục đích thu được hợp chất bất đối xứng như mong muốn. I45DC là một khung cấu trúc đang được quan tâm nghiên cứu và có nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng¹. Các nghiên cứu cho thấy hợp chất I45DC có khả năng ức chế mạnh các tế bào ung thư^{2,3}, kháng HIV-1⁴, viêm gan C⁵,

virus sốt xuất huyết⁶. Bên cạnh đó, morpholin là một dị vòng được sử dụng nhiều trong lĩnh vực Hoá dược, có khả năng cải thiện dược động học, tăng tác dụng sinh học của các phân tử mang nó⁷. Một số thuốc có cấu trúc chứa dị vòng morpholin đang được điều trị trên lâm sàng với tác dụng dược lý phong phú: kháng khuẩn^{8,9}, kháng nấm^{10,11}, kháng ung thư¹²,... Nghiên cứu này nhằm mục đích tổng hợp các hợp chất mới là dẫn chất I45DC mang nhóm morpholin, làm phong phú ngân hàng dẫn chất tổng hợp và sàng lọc hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất này.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hoá chất

2-Methylbenzimidazol, 2-cloro-4-nitro-anilin, 2,5-dicloroanilin, 3-cloro-4-floroanilin, 3-cloroanilin, 3-cloro-5-methylanilin, 2-nitro-4-methoxyanilin, 2,4,5-tricloroanilin, 3,4-dicloroanilin, bản sắc ký lớp mỏng silica gel GF₂₅₄ từ công ty Merck – Đức; acid sulfuric, hydro peroxid, thionyl clorid, dung môi hữu

Trích dẫn bài báo này: Phương H N H, Phúc N T, Phương T, Vân V T C. Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm các dẫn chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng chứa morpholin. *Sci. Tech. Dev. J. - Eng. Tech.* 2024; 6(4):2060-2072.

co từ các nhà cung cấp Trung Quốc. Tất cả hoá chất được sử dụng mà không cần thêm các bước tinh chế. Các môi trường nuôi cấy vi nấm và vi khuẩn: (1) môi trường tăng sinh gồm: Sabouraud Dextrose Agar (SDA), Tryptic Soy Agar (TSA), (2) môi trường thử nghiệm: Mueller Hinton Agar (MHA). Các môi trường này được cung cấp dưới dạng bột khô, khi sử dụng hòa tan vào nước theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các môi trường thạch phải đun nóng cho thạch tan. Tiệt trùng ở 121 °C, 1 atm. Môi trường đã hấp tiệt trùng nhưng chưa sử dụng được bảo quản trong tủ lạnh ở 2 °C. Các chủng vi nấm *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus niger* ATCC 16404, các chủng vi khuẩn *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC 43300, *Staphylococcus aureus* (MSSA) ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Streptococcus faecalis* ATCC 29212, chất chống dương: amikacin (kháng khuẩn) và ketoconazol (kháng nấm); chất chống âm DMSO 10 %.

Thiết bị

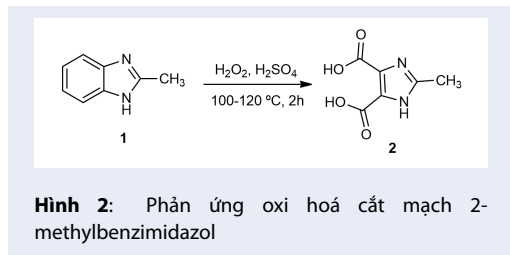
Điểm chảy đo trên máy Stuart SMP10; phổ IR đo trên máy FTIR 8201 PC Shimadzu; phổ khối MS được đo trên máy Shimadzu LCMS 8040; phổ ¹H-NMR được đo trên máy Bruker 400 MHz, 500 MHz, 600 MHz. Một số dụng cụ sử dụng trong phần thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm: nồi hấp tiệt trùng Himaraya HA-240MIV, tủ ẩm Shel lab 2406, máy vortex Labnet VX-200, tủ cấy vô khuẩn, máy đo quang Gene Quant 1300.

Phương pháp tổng hợp

Các dẫn chất 4-(morpholin-4-carbonyl)-*N*-aryl-1*H*-imidazol-5-carboxamid được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là 2-methyl-benzimidazol thông qua 4 bước (Hình 1): (bước 1) oxi hoá cắt mạch 2-methyl-benzimidazol (1) tạo dẫn chất acid 2-methylimidazol-4,5-dicarboxylic (2); (bước 2) dimer hoá hợp chất (2) thu được dẫn chất pyrazindion diacid diclorid (3); (bước 3) amid hoá hợp chất (3) bằng các dẫn chất amin thơm khác nhau để tạo được các dẫn chất (4); (bước 4) dẫn chất (4) phản ứng với amin thứ 2 là morpholin để tạo được các dẫn chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng (5).

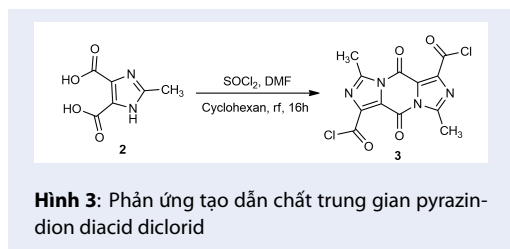
Tổng hợp acid 2-methylimidazol-4,5-dicarboxylic (2) (Hình 2)

Trong bình cầu đáy tròn 250 ml chứa 50 ml acid sulfuric đặc, thêm từ từ 6,6 g (50 mmol) 2-methylbenzimidazol 1. Hỗn hợp được gia nhiệt và khuấy đến tan hoàn toàn. Khi nhiệt độ hỗn hợp đạt đến 70-80 °C (kiểm tra bằng nhiệt kế), nhỏ từ từ cho



đến hết 70 ml (895 mmol) dung dịch hydro peroxid 30 % và duy trì nhiệt độ phản ứng ở 100-105 °C. Tiếp tục lắp hệ thống sinh hàn và gia nhiệt phản ứng đến 110-120 °C trong 2 giờ. Dung dịch sau phản ứng được làm nguội, cho từ từ nước lạnh vào cho đến khi pH khoảng bằng 4, tủa bông trắng xuất hiện được lọc và rửa bằng nước. Sấy khô thu được sản phẩm tinh khiết.

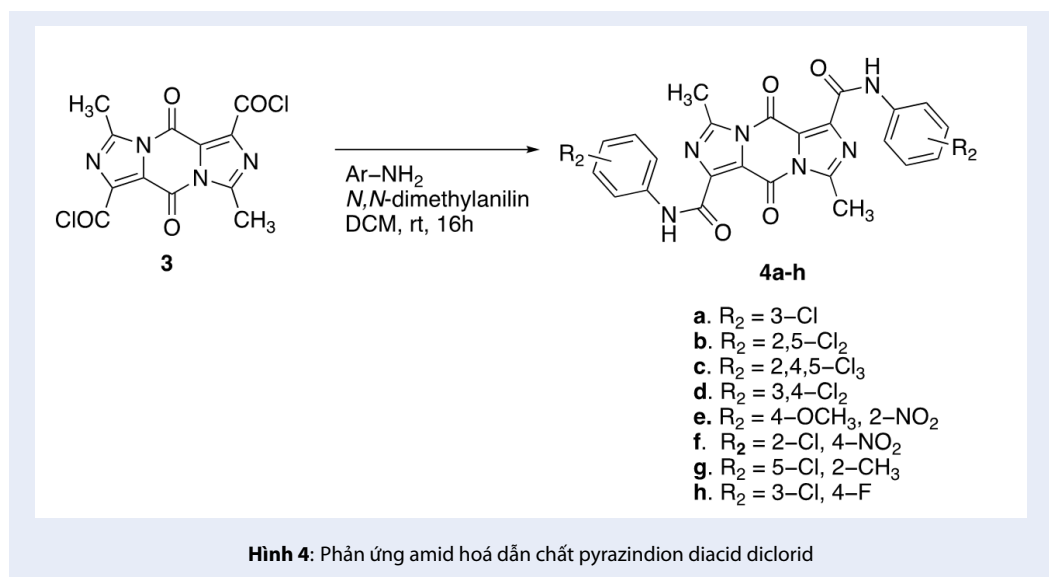
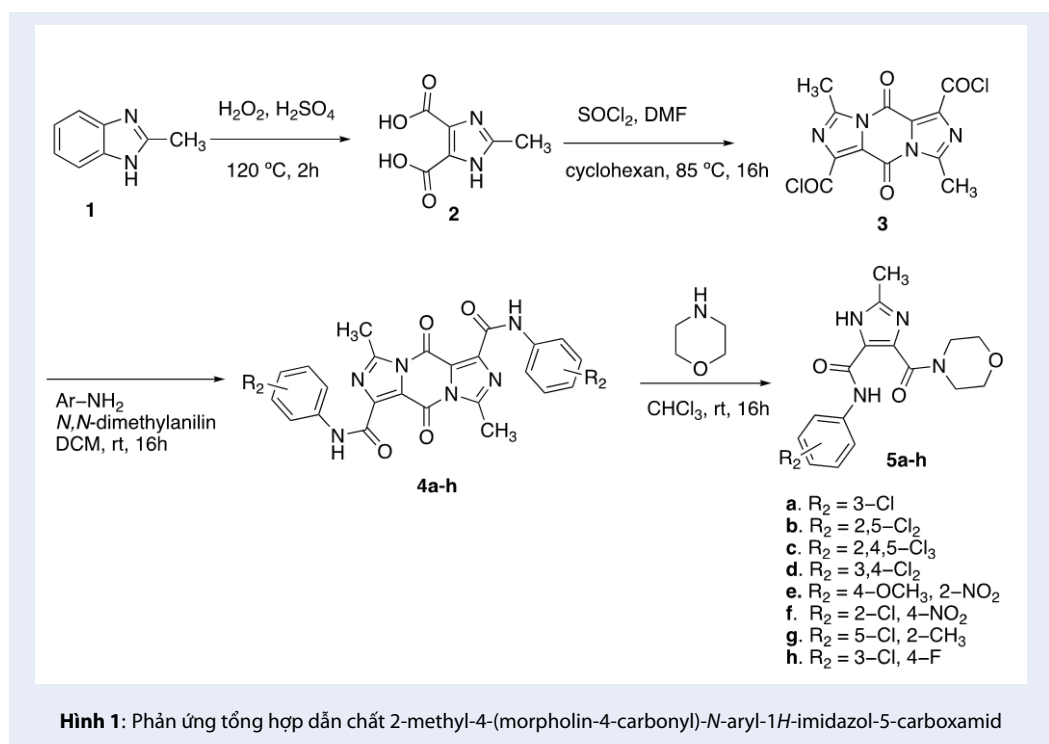
Tổng hợp 3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5,10-dihydrodiimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarbonyl dichlorid (3) (Hình 3)



Trong bình cầu đáy tròn 100 ml, thêm 2,18 g (12,8 mmol) 2, 20 ml cyclohexan, khuấy mạnh để hỗn dịch phân tán đều. Thêm tiếp lần lượt 5,6 ml (76,8 mmol) thionyl clorid, 0,5 ml DME, lắp hệ thống sinh hàn và đun hồi lưu ở 85 °C trong 16 giờ. Sau phản ứng, lọc thu lấy tủa, cho vào bình cầu 100 ml và tiếp tục đun hồi lưu ở 85 °C với 20 ml cyclohexan trong 30 phút. Hỗn dịch được lọc dưới áp suất giảm, phần tủa được rửa với 10 ml cyclohexan để loại hết thionyl clorid. Sấy khô sản phẩm và bảo quản trong lọ kín.

Tổng hợp các chất N¹,N⁶-diaryl-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5,10-dihydrodiimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (4a-h) (Hình 4)

Trong bình cầu đáy tròn 50 ml khô, thêm 1,0 mmol (0,34 g) 3, 6 ml DCM, hỗn dịch được khuấy để phân tán đều và được làm lạnh về 0 °C. Thêm vào bình cầu lần lượt 2,1 mmol (0,26 ml) *N,N*-dimethylanilin, 2,1 mmol dẫn chất anilin. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy trong 3-16 giờ, theo dõi bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng. Sau phản ứng, hỗn hợp được lọc lấy tủa dưới áp suất giảm và tủa được rửa với lần lượt 10 ml DCM,

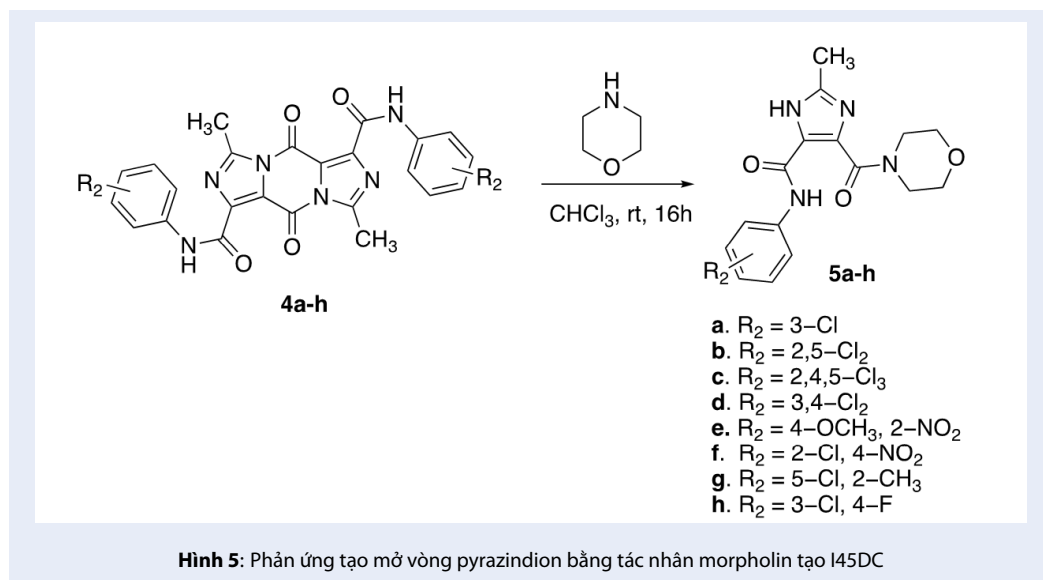


20 ml nước lạnh, 20 ml aceton. Sản phẩm được sấy khô trong tủ sấy.

Tổng hợp các dẫn chất 4-(morpholin-4-carbonyl)-N-aryl-1H-imidazol-5-carboxamid (5a-h) (Hình 5)

Trong bình cầu đáy tròn 50 ml, thêm 1,0 mmol 4a-h và 12 ml cloroform, hỗn hợp được khuấy cho đến khi chất rắn được phân tán đều. Thêm tiếp vào hỗn dịch trên 0,52 ml morpholin (6,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ thường trong 16

giờ. Hỗn hợp sau phản ứng vẫn còn morpholin dư nên dung môi cloroform được loại bằng cách cho bay hơi. Phần rắn còn lại được cho vào một lượng nước, khuấy ở nhiệt độ thường trong vòng 15 phút. Lọc qua giấy lọc thu tủa, để khô. Tủa rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi cloroform – ethylacetat (1 : 1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được gộp lại và đem cô quay. Sấy khô phần cần còn lại thu được sản phẩm tinh khiết tương ứng.



Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Sử dụng phương pháp đục lỗ trên thạch¹³ với các mẫu thử **5a-h**, song song với một đĩa chứng âm chỉ nhỏ dung môi DMSO và một đĩa chứng dương với chất chứng dương là amikacin (kháng khuẩn) và ketoconazol (kháng nấm).

Mẫu thử được hòa tan trong DMSO để đạt nồng độ cuối cùng là 10,24 mg/ml.

Định tính khả năng kháng khuẩn

Vi khuẩn thử nghiệm được cấy trên môi trường thạch TSA, ủ ở 37 °C trong 16 – 24 giờ, sau đó chuyển vào môi trường lỏng, ủ từ 2 – 6 giờ ở 37 °C để hoạt hóa. Chính độ đục bằng nước muối sinh lý sao cho mật độ thu được tương đương với McFarland 0,5, là khoảng 1–2 x 10⁸ CFU/ml. Vi khuẩn này được cấy trên hộp thạch đã được chuẩn bị. Chất thử được nhỏ vào trong lỗ đục trên thạch có đường kính 6mm với lượng 50 μl dung dịch chất thử trong mỗi lỗ. Tiến hành song song với chứng âm DMSO, chứng dương amikacin. Ủ hộp thạch trong tủ ẩm 35 – 37 °C trong 16 - 24 giờ. Lỗ chứng âm không ức chế sự phát triển của vi khuẩn. Chất thử có khả năng kháng khuẩn khi xung quanh lỗ có vòng kháng khuẩn.

Định tính khả năng kháng nấm

Vi nấm thử nghiệm được cấy trên môi trường thạch SDA, ủ ở 30°C trong 48–72 giờ. Chính độ đục nấm bằng nước muối sinh lý, sao cho độ truyền suốt T ở 530 nm từ 65 đến 82 %, tương đương với McFarland 0.5 là khoảng 1–5 x 10⁶ CFU/ml. Pha loãng dịch vi

nấm 10 lần để đạt mật độ khoảng 10⁵ CFU/ml. Chuẩn bị sẵn đĩa thạch có chất thử và đĩa chứng không có chất thử. Cho 1 – 2 μl huyền phù dịch vi nấm lên đĩa để đạt được mật độ vi nấm trên thạch là 10² CFU/ml. Ủ hộp thạch ở 30 °C, 48 giờ. Đặt đĩa thạch trên một bề mặt sẫm màu, không phản xạ ánh sáng, quan sát sự tạo thành khóm của vi nấm thử nghiệm. Kết quả chỉ có giá trị khi vi nấm trong mẫu chứng mọc bình thường.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

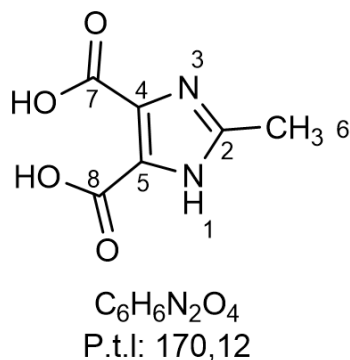
Kết quả tổng hợp hoá học các hợp chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng chứa morpholin

Acid 2-methylimidazol-4,5-dicarboxylic (2) (Hình 6)

Hiệu suất: 79,5 % (6,76 g). Tinh thể hình kim màu vàng đến vàng nâu, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, aceton, cloroform, tan ít trong DME, tan tốt trong dung dịch NaOH 10 %. Nhiệt độ nóng chảy: 255-256 °C (phân hủy). IR (cm⁻¹): 3531,66 (ν O-H acid); 1379,10 (ν C-N). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 2,49 (s, 3H, H₆). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 159,80 (C7 và C8); 146,28 (C2); 128,34 (C4 và C5); 11,68 (C6). C₆H₆N₂O₄ [M-H]⁻ m/z = 169,03 (dự kiến), m/z = 168,75 (thực tế).

3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5,10-dihydrodiimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarbonyl dichlorid (3)

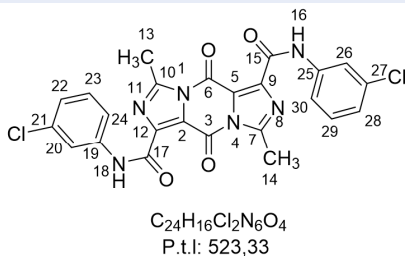
Chất này không bền với ẩm nên chỉ thực hiện đo các phổ có sẵn tại cơ sở. Hiệu suất thô: 83,3 % (1,82g). Bột mịn màu nâu nhạt, không tan trong nước và dung



Hình 6: Cấu trúc acid 2-methylimidazol-4,5-dicarboxylic

môi hữu cơ thông dụng. Nhiệt độ nóng chảy > 300 °C. IR (cm^{-1}): 1757,15 (ν C=O acid clorid); 1344,38 (ν C-N); 758,02 (ν C-Cl).

Các dẫn chất **4a-h** rất khó tan trong các dung môi đo NMR nên không thu được phổ NMR của các chất này. N^1, N^6 -bis(3-clorophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (**4a**) (Hình 7)

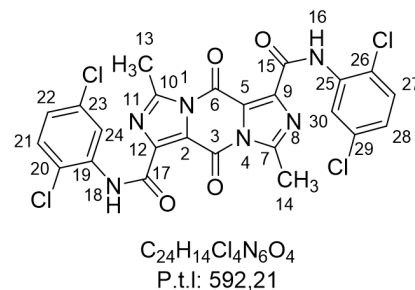


Hình 7: Cấu trúc dẫn chất **4a**

Thời gian phản ứng 3 giờ; Hiệu suất 74,5 % (0,78 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; Nhiệt độ nóng chảy: 239-241 °C (phân hủy); IR (cm^{-1}): 3255,84 (ν N-H amid), 1674,21 (ν C=O amid), 1298,09 (ν C-N amid).

N^1, N^6 -bis(2,5-diclorophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (**4b**) (Hình 8)

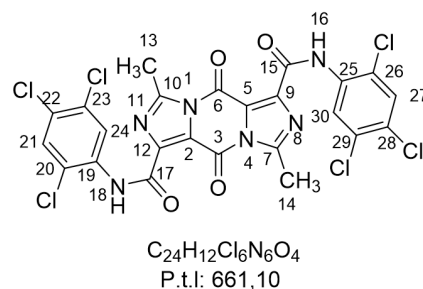
Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 80,2 % (0,95 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; Nhiệt độ nóng chảy: 254-256 °C (phân hủy); IR



Hình 8: Cấu trúc dẫn chất **4b**

(cm^{-1}): 3080,32 (ν N-H amid), 1674,21 (ν C=O amid), 1236,37 (ν C-N amid).

N^1, N^6 -bis(2,4,5-triclorophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (**4c**) (Hình 9)



Hình 9: Cấu trúc dẫn chất **4c**

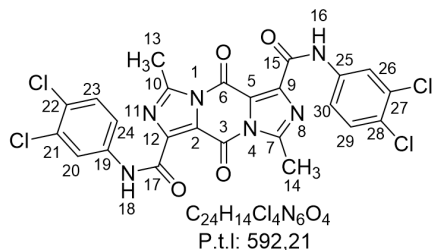
Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 72,6 % (0,96 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; Nhiệt độ nóng chảy: 257-259 °C (phân hủy); IR (cm^{-1}): 3265,49 (ν N-H amid), 1687,71 (ν C=O amid), 1250 (ν C-N amid).

N^1, N^6 -bis(3,4-diclorophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (**4d**) (Hình 10)

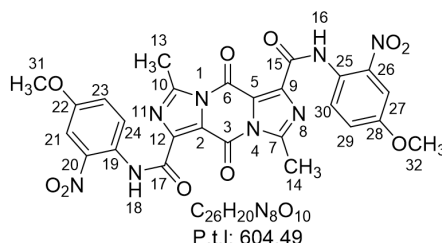
Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 87,0 % (1,03 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; Nhiệt độ nóng chảy: 244-245 °C (phân hủy) IR (cm^{-1}): 3251,98 (ν N-H amid), 1674,21 (ν C=O amid), 1286,52 (ν C-N amid).

N^1, N^6 -bis(4-methoxy-2-nitro-phenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (**4e**) (Hình 11)

Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 89,3 % (1,08 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol



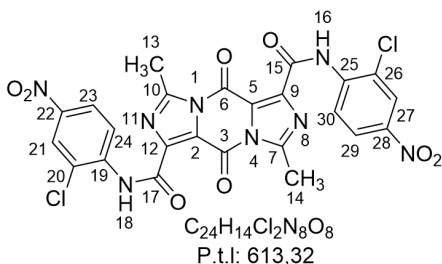
Hình 10: Cấu trúc dẫn chất 4d



Hình 11: Cấu trúc dẫn chất 4e

tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; **Nhiệt độ nóng chảy:** 255-256 °C (phân hủy); IR (cm⁻¹): 3278,99 (ν N-H amid), 1693,50 (ν C=O amid), 1261,45 (ν C-N amid).

N¹,N⁶-bis(2-cloro-4-nitrophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (4f) (Hình 12)

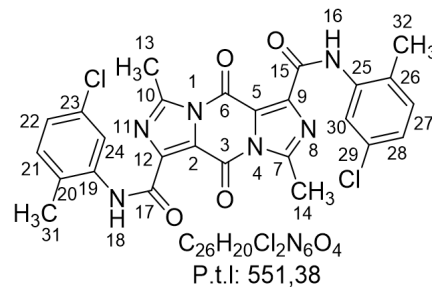


Hình 12: Cấu trúc dẫn chất 4f

Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 67,7 % (0,83 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; **Nhiệt độ nóng chảy:** 255-258 °C (phân hủy); IR (cm⁻¹): 3305,99 (ν N-H amid), 1708,93 (ν C=O amid), 1282,66 (ν C-N amid).

N¹,N⁶-bis(5-cloro-2-methylphenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (4g) (Hình 13)

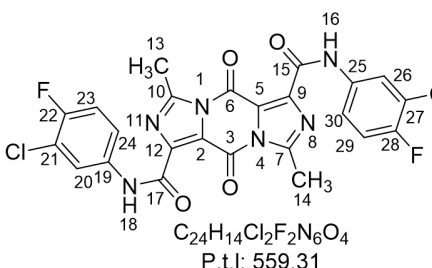
N¹,N⁶-bis(3-cloro-4-florophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (4h) (Hình 14)



Hình 13: Cấu trúc dẫn chất 4g

Thời gian phản ứng 3 giờ; Hiệu suất 93,4 % (1,03 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; **Nhiệt độ nóng chảy:** 257-259 °C (phân hủy) IR (cm⁻¹): 3377,36 (ν N-H amid), 1689,64 (ν C=O amid), 1224,80 (ν C-N amid).

N¹,N⁶-bis(3-cloro-4-florophenyl)-3,8-dimethyl-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pyrazin-1,6-dicarboxamid (4h) (Hình 14)

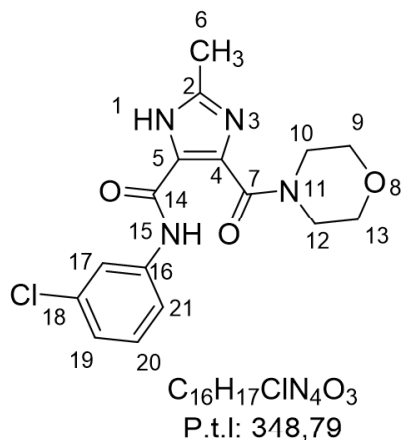


Hình 14: Cấu trúc dẫn chất 4h

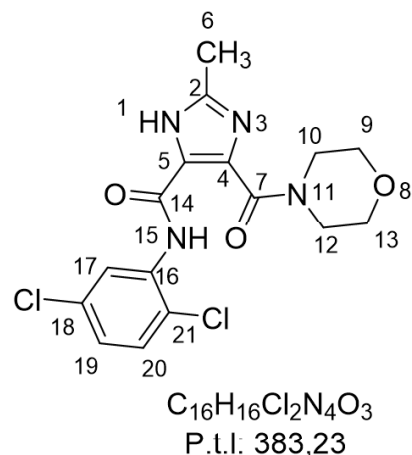
Thời gian phản ứng 16 giờ; Hiệu suất 71,5 % (0,80 g), bột màu vàng, không tan trong nước, ethanol tuyệt đối, cloroform, aceton, tan ít trong DMSO; **Nhiệt độ nóng chảy:** 250-253 °C (phân hủy); IR (cm⁻¹): 3248,13 (ν N-H amid), 1674,21 (ν C=O amid), 1222,87 (ν C-N amid).

N-(3-clorophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5a) (Hình 15)

Hiệu suất 54,5 % (0,38 g), bột màu trắng, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, n-hexan; **Nhiệt độ nóng chảy:** 245-246 °C; R_f: 0,31 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,52 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,76 (DCM-aceton (4:3)); IR



Hình 15: Cấu trúc dẫn chất 5a



Hình 16: Cấu trúc dẫn chất 5b

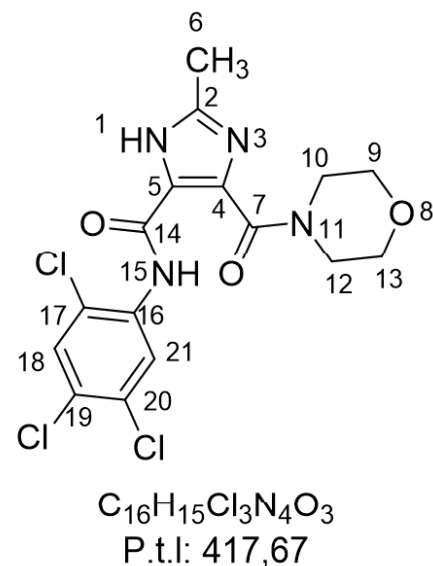
(cm^{-1}): 3236,55 (ν N-H amid), 1651,07 (ν C=O amid), 1286,52 (ν C-N amid); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 12,79 (s, 1H, H15), 10,92 (s, 1H, H1), 7,91 (t, 1H, $^4J = 2$ Hz, H17), 7,53 (dt, 1H, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1$ Hz, H21), 7,27 (t, 1H, $J = 8$ Hz, H20), 7,10 (ddd, 1H, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 2$ Hz, $^4J = 1$ Hz, H19), 4,33 (t, 2H, $J = 5$ Hz, H10), 3,90-3,81 (m, 4H, H9 và H13), 3,77 (t, 2H, $J = 5$ Hz, H12), 2,48 (s, 3H, H6); ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 164,06 (C14); 156,76 (C7); 145,33 (C2); 139,85 (C5); 133,46 (C4); 133,36 (C16); 130,79 (C18); 129,42 (C20); 123,43 (C19); 118,64 (C17); 117,72 (C21); 66,38 (C9); 66,05 (C13); 48,02 (C10); 43,21 (C12); 13,51 (C6); $C_{16}H_{17}ClN_4O_3$ [M-H] $^-$ dự kiến 347,10, thực tế 347,10 m/z.

N-(2,5-dichlorophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5b) (Hình 16)

Hiệu suất 45,66 % (0,35 g), bột màu trắng tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 227-229 °C; R_f : 0,34 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,55 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,79 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3238,48 (ν N-H amid), 1653,00 (ν C=O amid), 1288,45 (ν C-N amid); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$,) δ (ppm): 12,48 (s, 1H, H15), 11,48 (s, 1H, H1), 8,28 (d, 1H, $^4J = 2,5$ Hz, H17), 7,35 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, H20), 7,09 (dd, 1H, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H19), 4,28 (t, $J = 5,0$ Hz, H10), 3,84-3,78 (m, 4H, H9 và H13), 3,76 (t, $J = 5,0$ Hz, H12), 2,44 (s, 3H, H6); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163,84 (C14); 158,07 (C7); 145,40 (C2); 135,99 (C5); 134,87 (C4); 132,57 (C16); 130,44 (C20); 129,38

(C18); 125,52 (C19); 124,12 (C21); 124,03 (C17); 67,29 (C9); 66,93 (C13); 48,34 (C10); 43,57 (C12); 14,06 (C6); $C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_3$ [M-H] $^-$ dự kiến 381,06, thực tế 381,00 m/z.

N-(2,4,5-trichlorophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5c) (Hình 17)

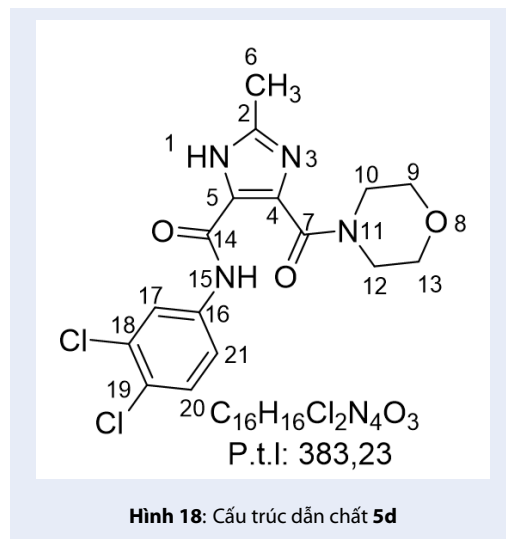


Hình 17: Cấu trúc dẫn chất 5c

Hiệu suất 38,3 % (0,32 g), bột màu trắng, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong

nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 261-263 °C; R_f : 0,35 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,56 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,80 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3342,64 (ν N-H amid), 1645,28 (ν C=O amid), 1288,45 (ν C-N amid); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12,61 (s, 1H, H15), 11,12 (s, 1H, H1), 8,50 (s, 1H, H18), 7,55 (s, 1H, H21), 4,33 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H10), 3,84 (m, 4H, H9 và H13), 3,79 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H12), 2,48 (s, 3H, H2); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163,42 (C14); 157,26 (C7); 145,87 (C2); 135,24 (C5); 134,32 (C4); 130,54 (C16); 129,83 (C19); 128,45 (C20), 126,24 (C18); 123,67 (C17); 123,89 (C21); 66,40 (C9); 66,10 (C13); 47,75 (C10); 42,99 (C12); 13,51 (C6); $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_3$ [M-H] $^-$ dự kiến 415,02, thực tế 415,05 m/z.

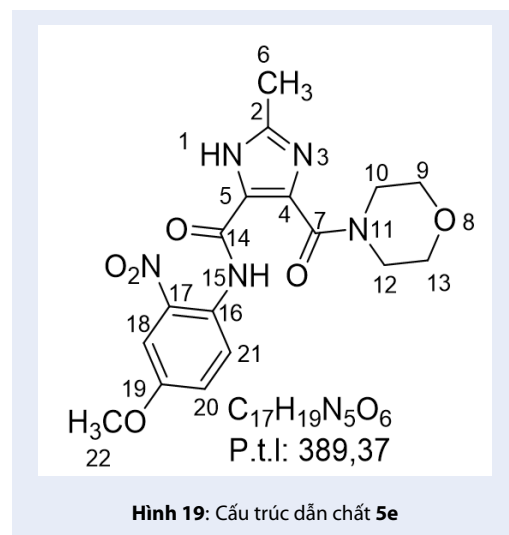
***N*-(3,4-diclorophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5d)** (Hình 18)



Hiệu suất 31,3 % (0,24 g), bột màu trắng, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 261-263 °C; R_f : 0,30 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,53 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,77 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3257,77 (ν N-H amid), 1678,07 (ν C=O amid), 1269,16 (ν C-N amid); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 13,09 (s, 1H, H1), 12,85 (s, 0,7H, H15), 10,26 (s, 0,3H, H15), 8,07 (s, 1H, H17), 7,61-7,50 (m, 2H, H20 và H21), 4,18-3,63 (m, 8H, H9, H10, H12, H13), 2,35 (s, 3H, H6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 164,03 (C14); 160,61 (C14); 160,54 (C7); 156,83 (C7); 145,50 (C2); 144,64 (C2); 139,05 (C5); 138,47 (C5); 133,65 (C4); 131,33 (C16); 131,27 (C4); 131,02 (C18); 130,72 (C16); 130,34

(C18); 129,30 (C17); 127,42 (C17); 125,19 (C19); 124,64 (C19); 121,22 (C21); 120,39 (C21); 120,05 (C20), 119,39 (C20), 66,40 (C9); 66,10 (C13), 65,96 (C9); 65,93 (C13); 48,05 (C10); 42,26 (C12); 13,54 (C6); 13,45 (C6); $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$ [M-H] $^-$ dự kiến 381,06, thực tế 380,89 m/z.

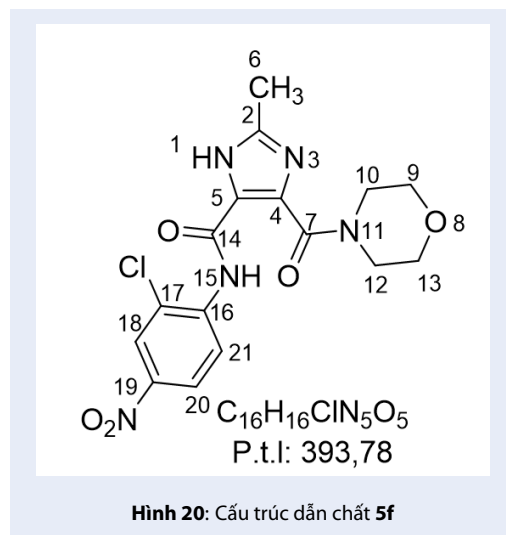
***N*-(4-methoxy-2-nitrophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5e)** (Hình 19)



Hiệu suất 19,3 % (0,15 g), bột màu vàng, tan trong DMSO, tan ít trong cloroform, DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 282-284 °C; R_f : 0,16 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,35 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,65 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3219,19 (ν N-H amid), 1664,57 (ν C=O amid), 1255,66 (ν C-N amid); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 13,13 (s, 0,4H, H1), 12,96 (s, 0,6H, H1), 12,31 (s, 0,4H, H15), 11,12 (s, 0,6H, H15), 8,42 (d, 0,6H, $J = 9,0$ Hz, H21), 7,65 (d, 0,4H, $J = 9,0$ Hz, H21), 7,63 (d, 0,6H, $J = 3,0$ Hz, H18), 7,54 (d, 0,4H, $J = 3,0$ Hz, H18), 7,41 (dd, 0,6H, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J = 5,0$ Hz, H20), 7,35 (dd, 0,4H, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J = 5,0$ Hz, H20), 4,15 (t, 0,7H, $J = 5,0$ Hz, H10), 4,04 (m, 0,8H, H9 và H13), 3,86 (m, 3H, H22), 3,70 (s, 1,3H, H10), 3,67-3,64 (m, 3,2H, H9 và H13), 3,54 (t, 1,2H, $J = 5,0$ Hz, H12), 3,31 (s, 0,8H, H12), 2,37-2,33 (m, 3H, H6); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 160,56 (C14); 160,30 (C14); 159,94 (C7); 159,72 (C7); 156,33 (C19); 154,70 (C19); 145,50 (C2); 144,84 (C2); 138,80 (C17); 138,48 (C17); 134,16 (C5); 130,80 (C5); 128,27 (C4); 127,58 (C4); 127,35 (C16); 126,82 (C21); 124,29 (C21); 123,21 (C16); 122,21 (C20); 120,28 (C20); 109,10 (C18); 108,83 (C18); 66,43 (C9); 66,06 (C9);

66,01 (C13); 65,77 (C13); 59,67 (C22); 55,90 (C22); 47,85 (C10); 46,80 (C10); 43,04 (C12); 41,86 (C12); 13,5 (C6); $C_{17}H_{19}N_5O_6$ [M-H]⁻ dự kiến 388,13, thực tế 388,15 m/z.

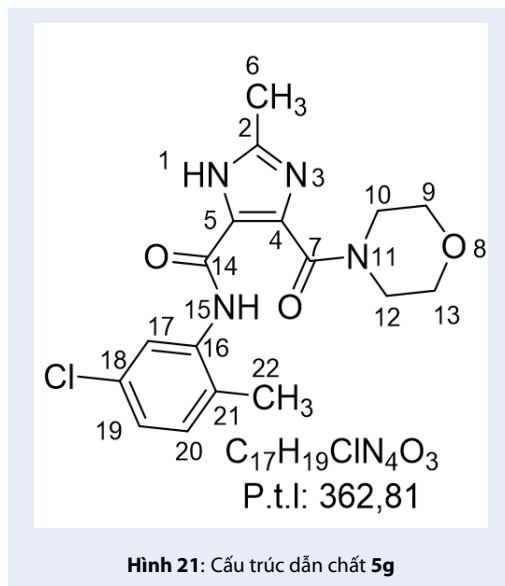
N-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5f)
(Hình 20)



Hiệu suất 33,0 % (0,26 g), bột màu vàng nhạt, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 284-286 °C; R_f : 0,27 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,47 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,79 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3226,91 (ν N-H amid), 1653,00 (ν C=O amid), 1284,59 (ν C-N amid); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12,86 (s, 1H, H15), 10,34 (s, 1H, H1), 8,65 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, H21), 8,36 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H18), 8,18 (dd, 1H, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H20), 4,37 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H10), 3,88-3,82 (m, 4H, H9 và H13), 3,80 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H12), 2,51 (s, 3H, H6); ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163,27 (C14); 157,89 (C7); 144,87 (C2); 143,46 (C19), 141,50 (C5); 135,06 (C4); 129,53 (C16); 125,31 (C17); 124,87 (C18); 122,75 (C21); 122,41 (C20); 67,26 (C9); 66,93 (C13); 48,25 (C10); 43,65 (C12); 14,24 (C6); $C_{16}H_{16}ClN_5O_5$ [M-H]⁻ dự kiến 392,08, thực tế 392,10 m/z.

N-(5-cloro-2-methylphenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5g) (Hình 21)

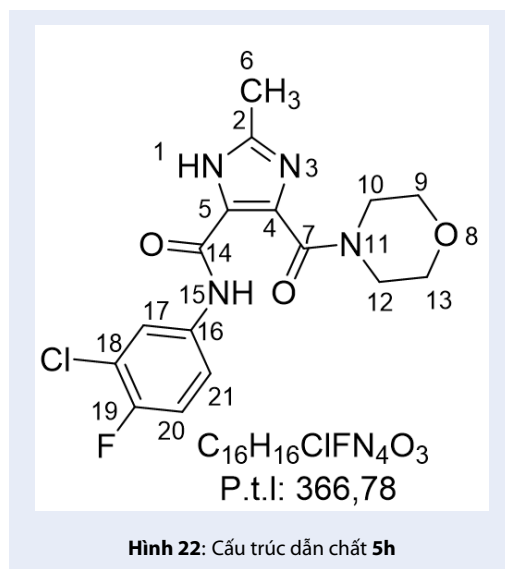
Hiệu suất 56,5 % (0,41 g), bột màu trắng, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 213-215 °C;



R_f : 0,31 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,52 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,79 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3284,77 (ν N-H amid), 1653,00 (ν C=O amid), 1263,37 (ν C-N amid); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12,20 (s, 1H, H15), 11,99 (s, 1H, H1), 8,12 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H17), 7,16 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H20), 7,08 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H19), 4,31 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H10), 3,85-3,79 (m, 4H, H9 và H13), 3,78 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz), 2,45 (s, 3H, H6), 2,41 (s, 3H, H22); ^{13}C -NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 163,75 (C14); 156,95 (C7); 145,32 (C2); 137,78 (C5); 133,54 (C4); 131,84 (C16); 130,16 (C18); 129,17 (C20); 127,10 (C21); 123,61 (C19); 120,90 (C17); 66,40 (C9); 66,08 (C13); 47,82 (C10); 42,97 (C12), 17,48 (C22); 13,50 (C6); $C_{17}H_{19}ClN_4O_3$ [M-H]⁻ dự kiến 361,11, thực tế 361,10 m/z.

N-(3-cloro-4-florophenyl)-2-methyl-4-(morpholin-4-carbonyl)-1H-imidazol-5-carboxamid (5h) (Hình 22)

Hiệu suất 38,2 % (0,28 g), bột màu trắng, tan trong DMSO, cloroform, tan ít trong DCM, ethyl acetat, ethanol tuyệt đối, aceton, không tan trong nước, *n*-hexan; Nhiệt độ nóng chảy: 278-281 °C; R_f : 0,29 (cloroform-ethyl acetat (1:1)), 0,49 (DCM-ethyl acetat (1:3)), 0,77 (DCM-aceton (4:3)); IR (cm^{-1}): 3250,05 (ν N-H amid), 1653,00 (ν C=O amid), 1286,52 (ν C-N amid); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 12,89 (s, 1H, H15), 12,24 (s, 1H, H1), 7,98 (dd, 1H, $^4J_{H17,F19} = 6,5$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H17), 7,49 (ddd, 1H, $^3J = 9,0$ Hz, $^4J_{H21,F19} = 4,25$ Hz, $^4J = 2,5$ Hz, H21), 7,11 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz, H20), 4,34 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, H10), 3,86-3,80 (m, 4H, H9 và H13), 3,77 (t, 2H, H12), 2,47 (s, 3H, H6); $C_{16}H_{16}ClFN_4O_3$ [M-H]⁻ dự kiến 365,09, thực tế 365,10 m/z.



Kết quả định tính hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm

Kết quả định tính kháng khuẩn, kháng nấm với nồng độ các chất thử nghiệm khoảng 10,24 mg/ml được trình bày trong Bảng 1.

Như vậy, cả 8 dẫn chất tổng hợp đều không thể hiện hoạt tính trên các chủng vi khuẩn và vi nấm thử nghiệm.

Bàn luận

Phản ứng oxy hóa cắt mạch 2-methylbenzimidazol với tác nhân oxy hóa là hydro peroxid 30 % cho hiệu suất ở mức cao (80 %). Khảo sát tỉ lệ mol giữa hydro peroxid và 2-methylbenzimidazol cho thấy hiệu suất tốt nhất thu được khi tỉ lệ này là 26:1. Phương pháp tinh chế được sử dụng là rửa sản phẩm ở pH 4 cho hiệu suất cao hơn phương pháp kết tinh lại trong nước. Phản ứng tạo pyrazindion diacid diclorid được tiến hành trong benzen hoặc toluen theo như tài liệu tham khảo⁴. Tuy nhiên trong thực nghiệm, khi sử dụng benzen hay toluen, quá trình tinh chế sản phẩm gặp khó khăn trong do sau phản ứng tạo hỗn hợp hồ nhão, khó lọc. Cyclohexan được chọn thay thế do là dung môi có nhiệt độ sôi tương đương, an toàn hơn toluen và benzen, hiệu suất tương tự nhưng dễ dàng hơn trong quá trình tinh chế sản phẩm. Phản ứng mở vòng pyrazindion sử dụng tác nhân morpholin cho hiệu suất tương đối thấp (19-56 %).

Các dẫn chất **5a-h** được tiến hành xác định phổ ¹H-NMR trong dung môi DMSO-*d*₆, CDCl₃. Đối với các dẫn chất có phổ ¹H-NMR được đo trong dung môi DMSO-*d*₆ peak có độ dịch chuyển hóa học cao nhất là H của nhóm NH trong dị vòng imidazol, còn đối với

các dẫn chất có phổ ¹H-NMR được đo trong dung môi CDCl₃ peak có độ dịch chuyển hóa học cao nhất là H của NH trong liên kết amid^{14,15}. Theo nghiên cứu¹⁶, có thể kết luận rằng trong dung môi CDCl₃, nguyên tử H của NH amid của dẫn chất anilin đang ở trạng thái tham gia tạo liên kết hydro nội phân tử. Liên kết nội phân tử này hình thành bởi H của NH amid với dẫn chất anilin với nguyên tử O trong liên kết amid với morpholin. Đối với các chất đo phổ trong dung môi DMSO-*d*₆ ghi nhận hiện tượng tách peak H của NH amid tỉ lệ 7:3 (**5d**) hay 4:6 (**5e**) trong đó H của NH amid ở trạng thái tạo liên kết hydro nội phân tử có độ dịch chuyển hoá học cao nhất trên phổ ¹H-NMR.

Trên các chủng vi khuẩn và vi nấm thử nghiệm, cả 8 dẫn chất tổng hợp được đều không thể hiện hoạt tính. Tuy nhiên, xét trên phương diện hóa học, nghiên cứu mới chỉ dừng lại ở một số lượng rất hạn chế các dẫn chất imidazol-4,5-dicarboxamid trong khi trên thực tế, việc thay đổi các nhánh thế amin (alkylamin, anilin và dẫn chất, amin dị vòng, amino acid) tạo ra vô số các dẫn chất với cấu trúc và tính chất khác nhau, chưa kể đến các nhóm thế trên nguyên tử nitơ và vị trí số 2 trên nhân imidazol. Do đó, vẫn chưa đủ cơ sở để có thể kết luận về hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của nhóm cấu trúc này.

KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, 8 dẫn chất imidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng đã được tổng hợp thành công từ nguyên liệu đầu là 2-methylbenzimidazol thông qua quy trình 4 bước. Hiệu suất của bước 1, 2 và 3 khá cao, khoảng 70-90 %. Phản ứng mở vòng dẫn chất pyrazindion sử dụng tác nhân amid hoá là morpholin có hiệu suất thấp, từ 19-56 %. Các hợp chất tổng hợp được kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc thông qua các phương pháp như nhiệt độ nóng chảy, phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân và khối phổ. Kết quả phân tích các kết quả phổ cho thấy các hợp chất tổng hợp đều có cấu trúc đúng như dự kiến. Cả 8 dẫn chất này đều là các dẫn chất mới theo tra cứu trên SciFinder vào tháng 12/2022, góp phần làm phong phú thêm ngân hàng dẫn chất tổng hợp. Trên các chủng vi khuẩn, vi nấm thử nghiệm, cả 8 dẫn chất này đều không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này nhận được tài trợ kinh phí của Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh cấp cho nhóm tác giả, đề tài mã số 185/2022/HĐ-ĐHYD.

Bảng 1: Kết quả định tính kháng khuẩn, kháng nấm

Mẫu	MSSA	MRSA	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. faecalis</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
5a	-	-	-	-	-	-	-
5b	-	-	-	-	-	-	-
5c	-	-	-	-	-	-	-
5d	-	-	-	-	-	-	-
5e	-	-	-	-	-	-	-
5f	-	-	-	-	-	-	-
5g	-	-	-	-	-	-	-
5h	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	+	+	+	+	+	NA	NA
Ketoconazol	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
DMSO 10 %	-	-	-	-	-	-	-

Chú thích: “-“ : không xuất hiện vòng kháng khuẩn, kháng nấm
 “+” : có xuất hiện vòng kháng khuẩn, kháng nấm
 NA : không thử nghiệm

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả xin cam đoan không có bất kì xung đột lợi ích nào trong công bố bài báo.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Tác giả Huỳnh Nguyễn Hoài Phương đưa ra ý tưởng và thiết kế thí nghiệm, phân tích, xử lý số liệu, viết bản thảo, chỉnh sửa nội dung và trả lời góp ý. Tác giả Nguyễn Thanh Phúc thực hiện thí nghiệm, phân tích, xử lý số liệu. Tác giả Trương Phương hướng dẫn và hỗ trợ các thí nghiệm. Tác giả Võ Thị Cẩm Vân chủ nhiệm đề tài, đọc và chỉnh sửa nội dung bản thảo. Tất cả các tác giả đọc và duyệt bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Shalini K, Sharma P, Kumar N. Imidazole and its biological activities: review. *Chem. Sin.* 2010;1(3):36-47.
- Ozkay Y, Işıkdağ I, Incesu Z, et al., Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry.* 2010;45(8):3320-3328;PMID: 20451307. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.015>.
- Refaat HM, Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry.* 2010;45(7):2949-2956;PMID: 20399544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.022>.
- Baures PW, Heterocyclics HIV-1 protease inhibitors. *Organic Letters.* 1999;1(2):249-252;PMID: 10822561. Available from: <https://doi.org/10.1021/ol990586y>.
- VanCompernelle SE, Wiznycia AV, Rush JR, et al, Small molecule inhibition of hepatitis C virus E2 binding to CD81. *Virology.* 2004;314(1):371-380;PMID: 14517089. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0042-6822\(03\)00406-9](https://doi.org/10.1016/S0042-6822(03)00406-9).
- Saudi M, Zmurko J, Kaptein S, et al, Synthesis and evaluation of imidazole-4,5-and pyrazine-2,3-dicarboxamide target-

ing dengue and yellow fever virus. *European Journal of Medicinal Chemistry,* 2014;87:529-539;PMID: 25285371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.062>.

- Kourounakis AP, Xanthopoulos D, Tzara A, Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Med. Res. Rev.* 2019;1-44;PMID: 31512284. Available from: <https://doi.org/10.1002/med.21634>.
- Barbachyn MR, Ford CW, Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003;42(18):2010-2023;PMID: 12746812. Available from: <https://doi.org/10.1002/anie.200200528>.
- Tzara A, Xanthopoulos D, Kourounakis AP, Morpholine as a scaffold in medicinal chemistry: An update in synthetic strategies. *Chem. Med. Chem.* 2020;15(5):392-403;PMID: 32017384. Available from: <https://doi.org/10.1002/cmde.201900682>.
- Bardiot D, Thevisen K, De Brucker K, et al. 2-(2-Oxomorpholin-3-yl)-acetamide derivatives as broad-spectrum antifungal agents. *J. Med. Chem.* 2015;15(5):392-403;PMID: 25585716. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm501814x>.
- Jachak GR, Ramesh R, Sant D. G., et al, Silicon incorporated morpholine antifungals: design, synthesis, and biological evaluation, *ACS Med. Chem. Lett.* 2015, 6(11):1111-1116;PMID: 26617963. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00245>.
- Pike GR, Malagu K, Hummersone MG, et al, Optimization of potent and selective dual mTORC1 and mTORC2 inhibitors: the discovery of AZD8055 and AZD2014. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013;23(5):1212-1216;PMID: 23375793. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.019>.
- Howe R, Andrews J, BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 11). *Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012;67 (12):2783-2784;PMID: 23095231. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dks391>.
- Rush JR, Sandstrom SL, Yang J, Davis R, Prakash O, Baures PW, Intramolecular Hydrogen Bond Strength and pKa Determination of N,N-Disubstituted Imidazole-4,5-dicarboxamides. *Organic Letters.* 2005;7(1):135-138;PMID: 15624996. Available from: <https://doi.org/10.1021/ol047812a>.

15. Baures PW, Cashman CR, et al. The influence by substituents on the intermolecular hydrogen-bonding interactions in imidazole-4, 5-dicarboxylic acid derivatives. *Crystal growth & design*. 2006;6(9):2047-2052; Available from: <https://doi.org/10.1021/cg060057i>.
16. Yasuda N, Nakamura A, Tsuboi M, Intramolecular hydrogen bonding in imidazole-4(5)-alkoxycarbonyl-5(4)-carboxamide derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*, 1987;24(2):303-307; Available from: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570240202>.

Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of asymmetric 2-methylimidazole-4,5-dicarboxamide derivatives containing morpholine

Phuong Nguyen Hoai Huynh*, Phuc Thanh Nguyen, Phuong Truong, Cam Van Thi Vo

ABSTRACT

For several years, heterocycles have been attracted the interest of researchers due to their diverse biological activity, such as antibacterial, antifungal, antidengue properties, . . . Imidazole and morpholine are two heterocycles that have interesting application in potency, pharmacokinetics, pharmacodynamics . . . When combined in the same compound, they may generate new compounds with potential bioactivities. Imidazole-4,5-dicarboxamide (I45DC) compounds were synthesized using benzimidazole derivatives as starting material through four-step procedure: oxidation cleavage of 2-methylbenzimidazole, synthesis of pyrazinedione diacid dichloride, amidation of pyrazinedione diacid dichloride, and ring opening pyrazinedione by morpholine. The structures were determined by IR, MS, NMR spectra. The results showed that the derivatives have purity and structure consistent with expectations. Eight asymmetric I45DC compounds were synthesized, all of which were new based on Scifinder in December 2022. The yield of the reactions varies from 23 – 80%, in which the important reaction is the final one with the yield of 23 – 54% varying depending on the position of the substituents. The antibacterial, antifungal, antidengue activities were screened on five bacterial and two fungi strains. However, they did not exhibit activity against tested bacteria and fungi. Nonetheless, the new I45DC compounds help to diversify synthetic compounds.

Key words: asymmetric 2-methylimidazole-4, 5-dicarboxamide, morpholine, antibacterial and antifungal activity

Faculty of Pharmacy, University of
Medicine and Pharmacy at Ho Chi
Minh City

Correspondence

Phuong Nguyen Hoai Huynh, Faculty of
Pharmacy, University of Medicine and
Pharmacy at Ho Chi Minh City

Email: hoaihuonghuynh@ump.edu.vn

History

- Received: 01-3-2023
- Accepted: 20-12-2023
- Published Online: 14-01-2024

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjet.v6i4.1085>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Huynh P N H, Nguyen P T, Truong P, Vo C V T. **Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities of asymmetric 2-methylimidazole-4,5-dicarboxamide derivatives containing morpholine.** *Sci. Tech. Dev. J. – Engineering and Technology* 2023, 6(4):2060-2072.