

TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC MỘT SỐ DẪN XUẤT BENZENESULFONAMIDE CÓ CHỨA DỊ VÒNG BENZOTHIAZOLE

Nguyễn Thị Ngọc Mai¹, Vũ Hồng Nam¹, Dương Thị Ánh Nguyệt²

TÓM TẮT

Ba dẫn xuất benzothiazole aniline 2a, 2b, 2c được tổng hợp thành công từ phản ứng khử hợp chất nitro tương ứng với tác nhân khử Na₂S₂O₄ trong dung môi C₂H₅OH với hiệu suất khoảng 75%. Khi cho 3 benzothiazole aniline 2a, 2b, 2c tác dụng với TsCl thu được 3 dẫn xuất benzenesulfonamide 3a, 3b và 3c với hiệu suất từ 72÷80%. Cấu trúc của 3a, 3b và 3c được xác định chính xác bằng các phương pháp phổ hiện đại là IR, NMR và MS. Bên cạnh đó 3a, 3b và 3c cũng thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên một số chủng vi khuẩn và chủng nấm với giá trị MIC từ 150÷200 µg/ml.

Từ khóa: Benzothiazole aniline, benzenesulfonamide, vi sóng, hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các benzenesulfonamide có hoạt tính sinh học phong phú, trong đó nổi bật là hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định [1] và hoạt tính độc tế bào [2]. Một số lượng lớn các dẫn xuất benzenesulfonamide cho thấy nhiều cơ chế hoạt động chống ung thư, bao gồm ức chế anhydrase carbonic, xáo trộn chu kỳ tế bào ở pha G1, ức chế trùng hợp tubulin, ức chế chức năng của chất hoạt hóa phiên mã NF- κ B [3]. Hơn nữa, một số loại thuốc benzenesulfonamide như pazopanib, belinostat và dabrafenib đã được sử dụng trong điều trị khối u. Pazopanib được biết đến như một chất ức chế tyrosine kinase thụ thể đa mục tiêu mạnh và có chọn lọc, đồng thời đã được phê duyệt cho ung thư biểu mô tế bào thận và sarcoma mô mềm [4]. Belinostat là một chất ức chế histone deacetylase, đã được chỉ định để điều trị ung thư hạch tế bào T ngoại vi. Chất ức chế dabrafenib đã được phê duyệt để điều trị khối u ác tính không thể cắt bỏ hoặc di căn [5]. Tuy nhiên các dẫn xuất benzenesulfonamide có chứa dị vòng benzothiazole lại chưa được nghiên cứu nhiều. Trong bài viết này, phương pháp tổng hợp và xác định cấu trúc của một số benzenesulfonamide có chứa dị vòng benzothiazole đã được trình bày.

2. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU

2.1. Thí nghiệm

2.1.1. Hóa chất và thiết bị

Các dung môi và hóa chất sử dụng để tổng hợp các benzenesulfonamide được mua từ Sigma-Aldrich, Merck Corp, Aladdin, Việt Nam và Trung Quốc. Phổ IR được đo trên

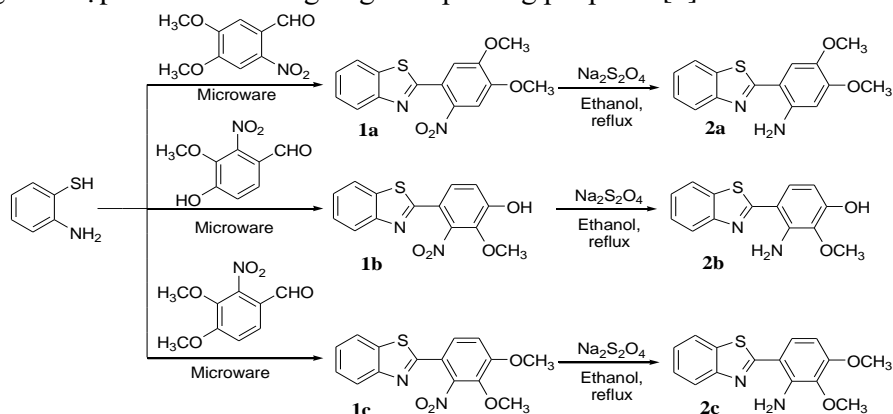
¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức; Email: nguyenthingocmai@hdu.edu.vn

² Sinh viên lớp K23 DHSP Toán, Trường Đại học Hồng Đức

máy FT-IR 4700, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên máy Bruker Avance 500 Hz trong dung môi DMSO- d_6 , độ chuyển dịch hóa học δ , đơn vị ppm; phổ khối lượng (ESI-MS) được đo trên máy LQT Orbitrap XL với nguồn ESI theo phương pháp đo $[M+H]^+$ và $[M-H]^+$ trong dung môi methanol tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Độ chuyển dịch hóa học của các tín hiệu trong phổ NMR được ghi ở đơn vị tương đối ppm. Một số giai đoạn trong quá trình tổng hợp có sử dụng lò vi sóng, nhãn hiệu Elextrolux (sản xuất tại Thái Lan, 2012).

2.1.2. Tổng hợp

Các hợp chất trung gian **1a**, **1b**, **1c**, **2a**, **2b** và **2c** được tổng hợp theo Sơ đồ 1. Các dẫn xuất nitro có chứa dị vòng benzothiazole được tổng hợp theo phương pháp có hỗ chiếu xạ năng lượng vi sóng, không sử dụng xúc tác và dung môi [6], các amine thu được từ phản ứng khử hợp chất nitro tương ứng theo phương pháp của [7].



Sơ đồ 1. Tổng hợp các dẫn xuất của benzothiazole aniline **2a**, **2b** và **2c**

Quy trình chung tổng hợp các hợp chất **1a**, **1b** và **1c**

Aldehyde thơm (2,37 mmol) và 2-aminothiophenol (0,25 ml, 2,37 mmol) được trộn đều trong cốc thủy tinh 100 ml. Hỗn hợp được chiếu xạ bằng lò vi sóng ở chế độ trung bình (400 W) trong khoảng 4-5 phút. Để tránh hiện tượng quá nhiệt trong quá trình phản ứng, mỗi lần quay được thực hiện trong khoảng 30 giây đến 1 phút. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi ethyl acetate/*n*-hexane tỉ lệ 1/2. Sản phẩm sau phản ứng được kết tinh lại trong dung môi ethanol tuyệt đối thu được các dẫn xuất nitro có chứa dị vòng benzothiazole, ký hiệu là **1a**, **1b** và **1c**. Hiệu suất đạt được là 85% - 88%.

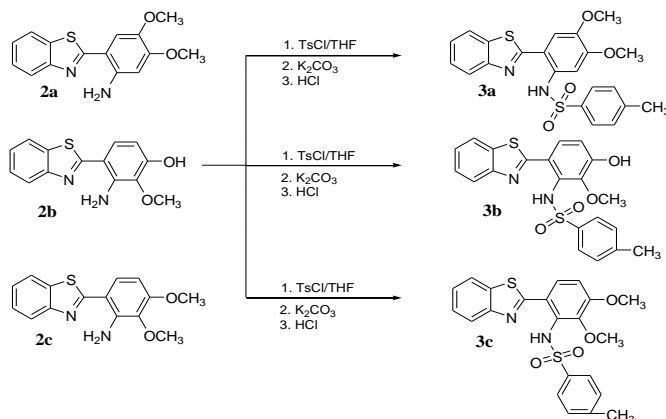
Quy trình chung tổng hợp các benzothiazole aniline **2a**, **2b** và **2c**

$Na_2S_2O_4$ được thêm từ từ vào hỗn hợp **1a** (hoặc **1b**, **1c**, 2 mmol) và ethanol (50 ml) đun hồi lưu (khoảng 80°C - 100°C) trong bình cầu hai cổ 100 ml. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng TLC trong hệ dung môi ethyl acetate/*n*-hexane tỉ lệ 1/2. Hỗn hợp sau phản ứng được lọc nóng trên phễu buchner. Dung dịch sau khi lọc được chưng cất bớt dung môi (1/3 thể tích) rồi được thêm từ từ nước lạnh tới khi lượng chất rắn màu vàng không đổi.

Chất rắn màu vàng được kết tinh lại bằng ethanol tuyệt đối thu được các benzothiazole aniline, ký hiệu là **2a**, **2b** và **2c**. Hiệu suất phản ứng khử đạt 62% ÷ 72%.

Quy trình chung tổng hợp các benzenesulfonamide 3a, 3b và 3c

Các benzenesulfonamide **3a**, **3b**, **3c** được tổng hợp theo Sơ đồ 2 và theo 2 quy trình thực nghiệm khác nhau.



Sơ đồ 2. Sơ đồ tổng hợp các benzenesulfonamide 3a, 3b, 3c

Quy trình 1: Benzothiazole aniline **2a** (hoặc **2b**, **2c**; 1 mmol) được cho vào bình cầu chứa 20 ml DCM có hòa tan 1 mmol TsCl và 1 mmol piridine làm môi trường base. Hỗn hợp phản ứng được khuấy gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 5÷6 giờ, sau đó đổ hỗn hợp vào cốc đựng 100 ml nước đá thấy có chất rắn tách ra. Chất rắn được lọc và kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối thu được các dẫn xuất benzenesulfonamide, ký hiệu là **3a**, **3b** và **3c** với hiệu suất đạt từ 55% ÷ 58% [8].

Quy trình 2: Hợp chất benzenesulfonamide **3a**, **3b**, **3c** được điều chế bằng cách thêm từng giọt TsCl (1,00 g, 5,25 mmol) vào hỗn hợp đang khuấy gồm **2a** hoặc **2b** hoặc **2c** (5,90 mmol) và 10 ml tetrahydrofuran. Tiếp theo là thêm từng giọt dung dịch potassium carbonate 0,59 M (K_2CO_3 10 ml, 5,90 mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi acid hóa bằng HCl 5M, kết tủa trắng được tách ra, lọc chất rắn thu được sản phẩm là sulfonamide thô. Sản phẩm thô được hòa tan trong ethanol nóng và được lọc nóng loại bớt tạp chất rắn. Dịch lọc được để yên trong 24 giờ thu được các tinh thể không màu. Lọc hút chân không các tinh thể không màu và sấy khô thu được các benzenesulfonamide tinh khiết với hiệu suất 72% - 80% [9].

2-(Benzof[d]thiazol-2-yl)-4,5-dimethoxy-benzenesulfonamide (**3a**), hiệu suất: 75%, $t_{nc} = 187$ °C; IR (ν (cm^{-1}): 3474, 3308, 3200 – 2500 (br.), 3006, 2937, 2836, 1625, 1582, 1559, 1526, 1289, 1250, 1174, 1083, 1067, 1015. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 9,37 (s, 1H); 7,99 (d, $J = 7,5$, 3H), 7,92 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,46 (td, $J = 7,0$, 1,0, 1H), 7,35 (td, $J = 7,0$, 1,0, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 167,2; 158,7; 153,52; 148,7; 144,3; 141,7; 137,5; 134,3; 130,5; 130,0; 126,4; 125,0; 124,1; 123,7; 122,3; 122,0; 111,1; 108,8; 56,4; 55,2; 24,3; EI-MS m/z : $[M+H]^+$, 440,9 au.

4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2-methoxy-3-(tosylamino)phenol (**3b**), hiệu suất: 72%, $t_{nc} = 191$ °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 9,78 (s, 1H), 9,38 (s, 1H); 8,01 (d, $J = 6,5$, 3H), 7,92 (d, $J = 6,5$, 1H), 7,46 (td, $J = 6,0$, 1,0, 1H), 7,35 (td, $J = 6,0$, 0,5, 3H), 7,27 (d, $J = 7,0$, 1H), 6,27 (d, $J = 7,5$, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 167,0; 164,23; 153,5; 151,9, 150,9; 148,0; 142,6; 134,5; 129,8; 126,6; 125,4; 124,3; 122,7; 122,2; 121,5; 117,7; 116,7; 116,0; 111,4; 110,7; 55,72; 24,3; EI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$, 426,9 au.

6-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-2,3-dimethoxy-benzenesulfonamide (**3c**), hiệu suất: 80%, $t_{nc} = 184$ °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 9,35 (s, 1H); 8,05 (dd, $J = 7,5$, 0,5 Hz, 3H), 7,96 (dd, $J = 7,5$, 0,5 Hz, 1H), 7,48 (td, $J = 7,5$, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 3H), 7,39 (td, $J = 7,5$, 1,5 Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 167,2; 158,7; 153,52; 148,7; 144,3; 141,7; 137,5; 134,3; 130,5; 130,0; 126,4; 125,0; 124,1; 123,7; 122,3; 122,0; 111,1; 108,8; 56,4; 55,2; 24,3; EI-MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440,9 au.

2.2. Kết quả và thảo luận

2.2.1. Tổng hợp

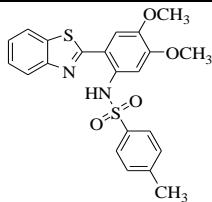
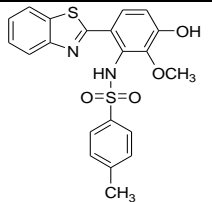
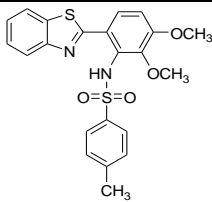
Tổng hợp các dẫn xuất benzothiazole anilin **2a**, **2b** và **2c** được thể hiện trong Sơ đồ 1. Quá trình khử nhóm nitro thành nhóm amine được tối ưu hóa bằng cách sử dụng một số phương pháp khử cổ điển (bảng 1). Tất cả các thí nghiệm đều được thực hiện trong tối đa 20 giờ và được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Các thí nghiệm 1, 3 và 5 xảy ra trong dung môi nước đều phản ứng chậm hoặc không phản ứng do chất phản ứng ít tan trong nước. Đặc biệt, tác nhân khử Fe/ NH_4Cl không thể hiện hoạt tính khử trong trường hợp này vì tính acid của ammonium chloride có thể yếu hơn muối của hợp chất amine tương ứng và amine tự do được tạo thành sau đó bị oxi hóa ngay lập tức dẫn đến dung dịch màu đen như quan sát được. Khi cho Fe/HCl vào thì sản phẩm thu được là muối và chứa sắt. Do đó, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ được chọn làm tác nhân cho phản ứng khử. Ngay khi cho thuốc thử $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ vào (thí nghiệm 5) thì dung dịch sau phản ứng chuyển sang màu đen do ở điều kiện base, aniline tự do được tạo thành và bị oxi hóa bởi oxi trong không khí. Sở dĩ aniline có màu đen là do vòng benzene chứa 3 nhóm nhường electron - OCH_3 , - NH_2 và O^- làm tăng mật độ electron trên vòng benzene nên bị oxi hóa nhanh.

Bảng 1. Tối ưu hóa điều kiện phản ứng khử nhóm nitro

STT	Tác nhân khử	Dung môi	Thời gian (h)	Hiện tượng	Hiệu suất (%)
1	Fe/ NH_4Cl	H_2O	18h, đun hồi lưu	Dung dịch màu đen	0
2	Fe/ NH_4Cl	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	20h, đun hồi lưu	Dung dịch màu đen	0
3	Fe/con. HCl	H_2O	12h, đun hồi lưu	Dung dịch màu vàng	45
4	Fe/con. HCl	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	7h, đun hồi lưu	Dung dịch màu vàng	60 (muối)
5	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4/\text{NaOH}$	H_2O	0,5h, đun hồi lưu	Dung dịch màu đen	0
6	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	7h, đun hồi lưu	Chất rắn vàng vàng	62 (amine tự do)

Trong 2 quy trình tổng hợp các benzenesulfonamide thì quy trình 1 phản ứng xảy ra trong thời gian dài, hiệu suất phản ứng tương đối thấp, chất xúc tác sử dụng không thân thiện với môi trường. Trong khi đó, quy trình 2 thể hiện tính chất ưu việt hơn đó là tránh sử dụng chất xúc tác chuyển pha bằng cách sử dụng THF làm dung môi hòa tan trong nước, tốc độ phản ứng và hiệu suất cũng cao hơn so với quy trình 1, hơn nữa chất xúc tác base được sử dụng cũng thân thiện với môi trường, đáp ứng được yêu cầu tổng hợp hóa học xanh. Kết quả tổng hợp các benzenesulfonamide được trình bày ở bảng 2.

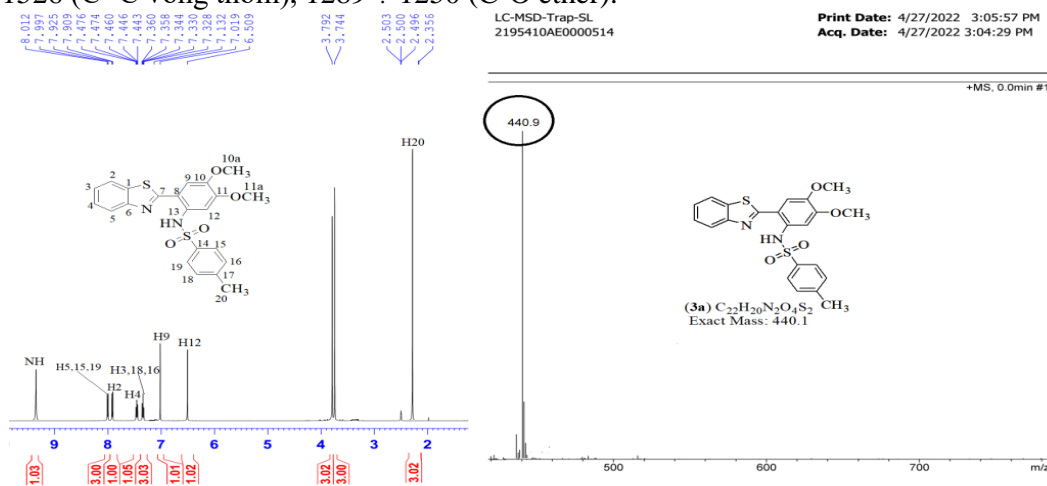
Bảng 2. Kết quả tổng hợp các benzenesulfonamide

STT	1	2	3
Ký hiệu	3a	3b	3c
CTCT			
Trạng thái tồn tại	Tinh thể hình kim màu trắng sữa	Tinh thể hình kim màu trắng sữa	Tinh thể hình kim màu trắng sữa
Nhiệt độ nóng chảy (°C)	187	191	184
Hiệu suất (%)	75	72	80

2.2.2. Cấu trúc

Các chất được xác định cấu trúc một cách chính xác thông qua các phương pháp phổ hiện đại như IR, NMR, MS và quy kết dựa theo [10]. Kết quả phân tích phổ của các chất được trình bày rõ ở mục 2.1.2. Dưới đây chúng tôi trình bày chi tiết kết quả phân tích cấu trúc của hợp chất **3a** được chọn làm chất đại diện.

Phổ IR của **3a** thể hiện đầy đủ các dao động hóa trị đặc trưng của các nhóm chức: IR (ν (cm⁻¹): 3474 ÷ 3200 (NH), 3006 (C-H thơm), 2937 ÷ 2836 (C-H no), 1625 (S=O), 1582 ÷ 1526 (C=C vòng thơm), 1289 ÷ 1250 (C-O ether).



Hình 1. Phổ ¹H NMR và (+)MS của hợp chất 3a

Phổ ^1H NMR thể hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các proton không tương đương của **3a**. Dựa vào độ chuyển dịch hóa học, hình dạng vân phổ và hằng số tách J có thể dễ dàng quy kết các tín hiệu cộng hưởng của các proton **3a** (được đánh số thứ tự như công thức ở hình 1). Cụ thể: Tín hiệu của NH được thể hiện là một vân đơn, cường độ 1H ở $\delta = 9,37$ ppm. Tín hiệu của 2 nhóm $-\text{OCH}_3$ (H10a và H11a) được thể hiện là 2 vân đơn, mỗi vân cường độ 3H ở $\delta = 3,84$ ppm và $\delta = 3,73$ ppm. Tín hiệu của nhóm $-\text{CH}_3$ (H20) cũng được thể hiện là một vân đơn, cường độ 1H ở $\delta = 2,35$ ppm. Các tín hiệu cộng hưởng còn lại là của 10 proton vùng nhân thơm. Tín hiệu của H9 và H12 được thể hiện là 2 vân đơn, mỗi vân cường độ 1H, độ chuyển dịch hóa học lần lượt là $\delta = 7,02$ ppm và $\delta = 6,50$ ppm (do H9 và H12 không có tương tác với các proton nào khác và ở vị trí *ortho* có các nhóm đẩy electron nên độ chuyển dịch hóa học δ là nhỏ nhất trong các proton thơm). Tín hiệu của H5 là một vân đôi, cường độ 1H ở $\delta = 7,99$ ppm (d, $J = 7,5$, 1H), do H5 có tương tác *ortho* mạnh với H4; Tín hiệu của H2 là một vân đôi, cường độ 1H ở $\delta = 7,92$ ppm (d, $J = 8,0$, 1H), do H2 có tương tác *ortho* mạnh với H3, Tín hiệu của H4 được thể hiện là 1 vân ba, cường độ 1H ở $\delta = 7,46$ ppm (td, $J = 7,0$, 1,0, 1H), do H4 có tương tác *ortho* với H3, H5 và tương tác *meta* với H2; Tín hiệu của H3 là một vân ba, cường độ 1H ở $\delta = 7,35$ ppm (td, $J = 7,0$, 1,0, 1H), do H3 có tương tác *ortho* với H2, H4 và tương tác *meta* yếu với H5. Tín hiệu cộng hưởng của H15 và H19 là tương đương nhau về độ chuyển dịch hóa học, cũng được thể hiện là 1 vân đôi, cường độ 2H ở $\delta = 7,99$ ppm (d, $J = 7,5$, 2H); tín hiệu cộng hưởng của H16, H18 là tương đương nhau về độ chuyển dịch hóa học, cũng được thể hiện là 1 vân đôi, cường độ 2H ở $\delta = 7,35$ ppm (td, $J = 7,0$, 1,0, 2H).

Trên phổ ^{13}C NMR của **3a** cũng thể hiện đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các C không tương đương. Có 3 C vùng no là C20 ($\delta = 24,3$ ppm); C10a và C10b ở $\delta = 56,4$ ppm và 55,2; Các tín hiệu còn lại là của 17C không tương đương ở vùng thơm (δ (ppm): 167,2; 158,7; 153,52; 148,7; 144,3; 141,7; 137,5; 134,3; 130,5; 130,0; 126,4; 125,0; 124,1; 123,7; 122,3; 122,0; 111,1; 108,8).

Theo công thức dự kiến, hợp chất **3a** có công thức phân tử là $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ứng với phân tử khối là 440 amu. Trên phổ (+) MS của **3a** thấy có pic ion phân tử $m/z = 440,9$ amu, điều này chứng tỏ công thức dự kiến của **3a** là hoàn toàn phù hợp.

2.2.3. Hoạt tính sinh học

Ba mẫu **3a**, **3b** và **3c** được thử nghiệm hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên 4 chủng vi khuẩn và 4 chủng nấm. Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định **3a**, **3b** và **3c** được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định của 3a, 3b và 3c

TT	Ký hiệu mẫu	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, μl)							
		Vi khuẩn Gr (-)		Vi khuẩn Gr (+)		Nấm mốc		Nấm men	
		<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>A. niger</i>	<i>F. Oxysporum</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>C. albicans</i>
1	Mai_3a	150	-	-	-	-	-	-	150
2	Mai_3b	150	-	-	150	-	-	200	150
3	Mai_3c	-	-	-	200	-	-	-	-

(-): không xác định (không biểu hiện hoạt tính tại nồng độ thử nghiệm)

Kết quả thử nghiệm cho thấy cả 3 mẫu **3a**, **3b** và **3c** đều biểu hiện hoạt tính kháng lại một số chủng vi khuẩn và chủng nấm với giá trị MIC = 150÷200 μ l.

3. KẾT LUẬN

Các benzenesulfonamide có chứa dị vòng benzothiazole **3a**, **3b** và **3c** được tổng hợp từ phản ứng giữa TsCl và amine tương ứng có sử dụng chất xúc tác vô cơ thân thiện môi trường với hiệu suất khá cao từ 72% ÷ 80%. Thông qua các phương pháp phổ hiện đại đã chứng minh cấu trúc của 3 hợp chất **3a**, **3b**, **3c** như dự kiến ban đầu là hoàn toàn chính xác. 3 hợp chất benzenesulfonamide cũng thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định trên một số chủng vi khuẩn và chủng nấm với giá trị MIC = 150÷200 μ g/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ali S. A., Qasir A. J., Saor K. Y. (2009), *Synthesis of some sulfonamide derivatives with expected antibacterial activity*, Iraqi J. Mark. Rec. Cons. Protection, 1, 85-93.
- [2] Ghorab M. M., Bashandy M. S., Alsaid M. S. (2014), *Novel thiophene derivatives with sulphonamides, isoxazole, benzothiazole, quinoline and anthracene moieties as potential anticancer agents*, Acta Pharm. 64, 419-431. 10.2478.
- [3] Alaa A.-M. Abdel-Aziza, Adel S. El-Azaba, Silvia Buab, Alessio Nocentinib, Mohamed A. Abu El-Eninc, Mohammed M. Alanazia, Nawaf A. AlSaifa, Mohamed M. Hefnawya, Claudiu T. Supuran Design (2019), *Synthesis and carbonic anhydrase inhibition activity of benzenesulfonamide-linked novel pyrazoline derivatives*, Bioorganic Chemistry, 87, 425-431.
- [4] Zivi, A; Cerbone, L; Recine, F; Sternberg, CN (2012), *Safety and tolerability of pazopanib in the treatment of renal cell carcinoma*, Expert Opinion on Drug Safety, 11 (5), 851-859.
- [5] Plumb J.A.; Finn P.W., Williams R.J., Bandara M.J.; Romero M.R., Watkins C.J.; La Thangue N.B.; Brown R. (2003), *Pharmacodynamic response and inhibition of growth of human tumor xenografts by the novel histone deacetylase inhibitor PXD101*, Mol. Cancer Ther, 2: 721-728.
- [6] Duong Quoc Hoan, Nguyen My Linh, Phan Thi Hoa, Hoang Thi Nhu Quynh, Vu Thi Anh Tuyet (2018), *Using a domestic microwave oven for synthesis of benzo[d]thiazole derivatives*, Journal of Science of Hnue Natural sci., 63(6), 127-135.
- [7] N. Siddiqui, M. Sarafroz, M. M. Alam, W. Ahsan (2008), *Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of 5-carbomethoxybenzoxazole derivatives*, Acta Pol. Pharm. - Drug Res., 65(4), 449-455.
- [8] De Luca, L., Giacomelli, G. (2008), *An Easy Microwave-Assisted Synthesis of Sulfonamides Directly from Sulfonic Acids*, The Journal of Organic Chemistry, 73(10), 3967-3969.
- [9] Brock A. Stenfors, Richard J. Staples, Shannon M. Biro, Felix N. Ngassa (2020), *Crystal structure of 1-[(4-methylbenzene)sulfonyl]pyrrolidine*, Acta Crystallogr E Crystallogr Commun, 76 (3) 452-455. Published online 2020 Feb 28.
- [10] Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; KiemLe, D. J. (2005), *Spectrometric identification of organic compounds*, John Wiley & Sons, Inc.

SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDY OF SOME DERIVATIVES OF BENZENESULFONAMIDE CONTAINING BENZOTHAZOLE RING

Nguyen Thi Ngoc Mai, Vu Hong Nam, Duong Thi Anh Nguyet

ABSTRACT

Three benzothiazole aniline derivatives, namely 2a, 2b, and 2c, were successfully synthesized through the reduction reaction of nitro compounds using Na₂S₂O₄ as the reducing agent in C₂H₅OH solvent, yielding approximately 75%. Upon reacting three benzothiazole anilines, 2a, 2b, and 2c, with TsCl, three benzenesulfonamide derivatives, 3a, 3b, and 3c, were obtained with an efficiency ranging from 72% to 80%. The structures of 3a, 3b, and 3c were accurately determined using modern spectroscopic methods including IR, NMR, and MS. Furthermore, compounds 3a, 3b, and 3c exhibited antimicrobial activity against certain bacterial and fungal strains, with MIC values ranging from 150 to 200 µg/ml.

Keywords: *Benzothiazole aniline, benzenesulfonamide, microwave, antimicrobial activity.*

* Ngày nộp bài: 11/8/2023; Ngày gửi phản biện: 20/8/2023; Ngày duyệt đăng: 10/12/2023

* Bài báo này là kết quả nghiên cứu từ đề tài NCKH cấp cơ sở (mã số ĐT-2022-02) của Trường Đại học Hồng Đức.