

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT (E)-3-(3,5-DICLORO-2-HYDROXYPHENYL)-1-PHENYLPROP-2-EN-1-ON

Vũ Thị Quỳnh, Kim Ngọc Sơn*

Trường Đại học Lạc Hồng, số 10 Huỳnh Văn Nghệ, Bửu Long, Biên Hòa, Đồng Nai
Tác giả liên hệ: sonkim@lhu.edu.vn

THÔNG TIN BÀI BÁO

Ngày nhận: 10/5/2023
Ngày hoàn thiện: 1/6/2023
Ngày chấp nhận: 7/6/2023
Ngày đăng: 20/9/2023

TỪ KHÓA

(E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on;
Hoạt tính kháng khuẩn;
Chống oxy hóa.

ABSTRACT

Các dẫn chất chalcon có nhiều hoạt tính sinh học như: kháng sốt rét, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng ung thư, chống oxy hóa... Trong nghiên cứu này, 4 dẫn chất chalcon CCA, CC4B, CC4M và CC4H3N được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa 4 dẫn chất của 1-phenylethanone và 3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd với xúc tác NaOH trong dung môi ethanol. Các chất tổng hợp được xác định độ tinh khiết bằng kỹ thuật sắc ký lớp mỏng và nhiệt độ nóng chảy, xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ IR, MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR. Kết quả thử tác dụng kháng khuẩn cho thấy CCA, CC4M, CC4H3N có hoạt tính ức chế trên *S. aureus*. Ngoài ra, CC4H3N còn có hoạt tính trên *P. aeruginosa*. Khảo sát hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp bắt giữ gốc tự do DPPH cho thấy CCA và CC4H3N có hoạt tính yếu.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY TEST OF DERIVATIVES OF (E)-3-(3,5-DICLORO-2-HYDROXYPHENYL)-1-PHENYLPROP-2-EN-1-ONES

Vu Thi Quynh, Kim Ngoc Son*

Lac Hong University, No.10, Huynh Van Nghe St., Bui Long Ward, Bien Hoa, Dong Nai, Vietnam
*Corresponding Author : sonkim@lhu.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: May 10, 2023
Revised: Jun 1, 2023
Accepted: Jun 7, 2023
Published: Sep 20, 2023

KEYWORDS

(E)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenyl prop-2-en-1-ones;
Antibacterial;
Antioxidant activity.

ABSTRACT

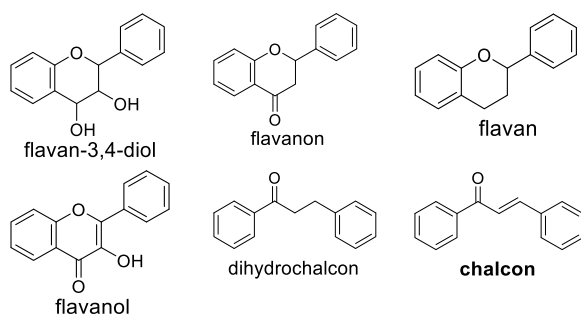
Chalcone derivatives have a wide range of biological activities such as: antimalarial, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, anticancer, antioxidant. In this study, 4 chalcone derivatives CCA, CC4B, CC4M and CC4H3N were synthesized by Claisen-Schmidt condensation reaction between 4 derivatives of 1-phenylethanone and 3,5-dichloro-2-hydroxybenzaldehyde in the presence of NaOH as the catalyst and in ethanol as the solvent. The purity of the synthesized compounds were determined by melting point and thin layer chromatography method. Their chemical structures are identified by some spectroscopic techniques, such as IR, MS and NMR. The antibacterial test results showed that CCA, CC4M, CC4H3N had inhibitory activity on *S. aureus*. In addition, CC4H3N also inhibited *P. aeruginosa*. Investigation of antioxidant activity by DPPH free radical scavenging method showed that CCA and CC4H3N had weak activity.

Doi: <https://doi.org/10.61591/jslhu.15.328>

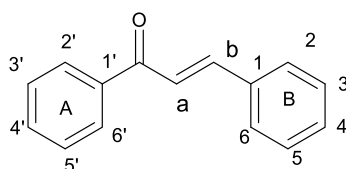
Available online at: <https://js.lhu.edu.vn/index.php/lachong>

1. GIỚI THIỆU

Flavonoid là nhóm hợp chất lớn thường gặp trong thực vật, có khoảng 6500 chất đã được xác định cấu trúc, gồm: euflavonoid, isoflavonoid, neoflavonoid. Chalcon là một nhóm nhỏ trong nhóm euflavonoid (hình 1). Chalcon có cấu tạo diphenyl propan [C6-C3-C6], gồm 2 vòng A và B nối với nhau qua một mạch hở có 3 carbon. Chalcon có số thứ tự của carbon được đánh số bắt đầu từ vòng B (hình 2). Đa số các chalcon tìm thấy trong tự nhiên có vòng A và B đều là nhân benzen [1].



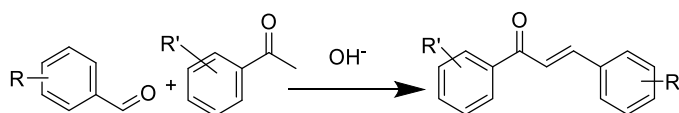
Hình 1. Một số khung cấu trúc của nhóm euflavonoid



Hình 2. Cách đánh số chalcon

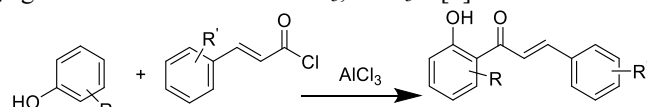
Trong tự nhiên, chalcon được tổng hợp từ thực vật. Một số phương pháp tổng hợp chalcon bằng phản ứng hóa học như ngưng tụ Claisen-Schmidt, acyl hóa Friedel-Crafts, Phản ứng Heck, Phản ứng ghép nối Suzuki... có hay không có sự hỗ trợ của vi sóng, sóng siêu âm...[2]

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt: bản chất là phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn chất của 1-phenylethanon và benzaldehyd, được thực hiện ở nhiệt độ thường hay gia nhiệt trong vòng nhiều giờ, trong môi trường kiềm, chất xúc tác thường sử dụng là NaOH 10-60% hoặc natri ethoxid (C_2H_5ONa), lượng benzaldehyd thường sử dụng nhiều hơn so với tỉ lệ mol (sơ đồ 1). Ngoài ra, các chất xúc tác khác cũng được sử dụng trong những nghiên cứu gần đây như: magne *t*-butoxid, K_2CO_3 , $Ba(OH)_2$ [3].



Sơ đồ 1. Tổng hợp chalcon bằng phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt

Phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts: xúc tác thường sử dụng là các acid Lewis như $AlCl_3$, $FeCl_3$...[4]



Sơ đồ 2. Tổng hợp chalcon bằng phản ứng acyl hóa Friedel-Crafts

Nhiều nghiên cứu cho thấy các dẫn chất chalcon có nhiều hoạt tính sinh học như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng sốt rét, độc tế bào, chống oxy hóa, kháng viêm...

Nhóm tác giả Thanh -Dao Tran và cộng sự (2012) đã tiến hành nghiên cứu tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn (*S. aureus* đề kháng methicillin (MRSA), *S. aureus* nhạy cảm methicillin (MSSA)) của một số dẫn chất chalcon dị vòng. Kết quả cho thấy 5 chất có hoạt tính ức chế mạnh trên chủng vi khuẩn thử nghiệm: p5, p6 (pyridin-2-yl-chalcon); f5, f6 (furan-2-yl-chalcon) và t5 (thiophen-2-yl-chalcon) [5].

Năm 2020, Lagu và cộng sự đã tổng hợp, thử hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm của các dẫn chất trifluoromethoxy chalcon. Kết quả đã tổng hợp được 20 dẫn chất chalcon (A1-A10 và B1-B10). Trong đó, trên *B. subtilis* A3 có MIC = 101 μM , B3 có MIC = 24 μM ; trên *S. aureus* A3 có MIC = 51 μM và B3 có MIC = 48 μM ; trên *C. albicans* A3 có MIC = 50 μM và B3 có MIC = 48 μM [6].

Năm 2021, các dẫn xuất chalcon mới được tổng hợp và đánh giá hoạt tính *in vitro* ức chế vi khuẩn sử dụng phương pháp pha loãng bởi Narwal và cộng sự. Kết quả thử hoạt tính cho thấy một số chất: (*E*)-3-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (MIC_{*P. aeruginosa*} = 1,16 μM); (*E*)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (MIC_{*B. subtilis*} = 1,82 μM và (4*Z*)-4-bromo-1-(4-nitrophenyl)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-on (MIC_{*S. aureus*} = 1,81 μM) có hoạt tính ức chế tốt (chứng dương là cefadroxil) [7].

Từ những cơ sở này, tiến hành nghiên cứu đề tài “**tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học của một số dẫn chất (*E*)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on**” nhằm tạo ra sự đa dạng về cấu trúc cho các hợp chất khung chalcon và tìm kiếm những chất mới có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, chống oxy hóa tốt.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Nguyên liệu dùng tổng hợp

3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd, 1-(4-bromophenyl)ethanon, 1-(4-methoxyphenyl)ethanon, 1-phenylethanon, 1-(3-nitrophenyl)ethanon, 1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)ethanon, NaOH, ethanol, dimethyl sulfoxid (DMSO), dicloromethan (DCM)

Dụng cụ, thiết bị tổng hợp

Bình cầu 2 cổ, bình cô quay, bình lắng gan, nhiệt kế, cá từ, sinh hàn, bếp khuấy từ gia nhiệt, hệ thống lọc áp suất giảm, bể siêu âm, máy cô quay chân không, cân phân tích 4 số lẻ (độ nhạy: 0,1 mg)...

Nguyên liệu thử vi sinh

Các chủng vi khuẩn dùng trong thử nghiệm

E. coli ATCC 25922

P. aeruginosa ATCC 27853

S. aureus ATCC 25923

Chủng nấm men dùng trong thử nghiệm

C. albicans ATCC 10231

Nguyên liệu thử hoạt tính chống oxy hóa

Thuốc thử 2,2-diphenyl-1-(2,4,6-trinitrophenyl)hydrazin-1-yl (DPPH)

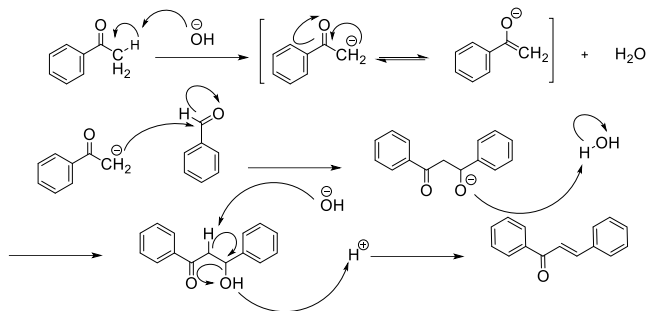
Chứng dương: acid ascorbic

Dung môi pha mẫu: methanol (MeOH)

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on [6]

Bằng phản ứng ngưng tụ **Claisen-Schmidt** giữa 4 dẫn chất 1-phenylethanon và 3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd với xúc tác NaOH trong dung môi ethanol.



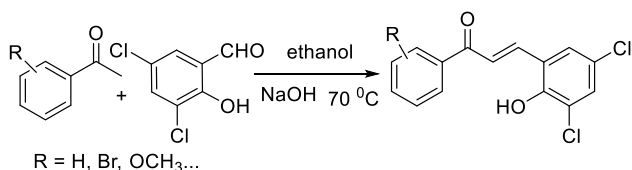
Sơ đồ 3. Cơ chế phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt với xúc tác base

Cơ chế phản ứng: khi sử dụng xúc tác base, có sự tạo thành anion của 1-phenylethanon, sau đó anion này sẽ tấn công vào nhóm carbonyl của benzaldehyd.

Tiến hành: Cho vào bình cầu 2 cổ 100 ml lần lượt 3 mmol dẫn chất của 1-phenylethanon; 3 mmol 3,5-dicloro-2-hydroxybenzaldehyd; 7 ml ethanol. Lắp hệ thống sinh hàn, khuấy từ ở 1200 vòng/phút trong 5 phút cho nguyên liệu tan hoàn toàn. Hòa tan 12 mmol NaOH với 7 ml ethanol trong becher 50 ml rồi cho vào phễu chiết 100 ml. Thêm từ từ NaOH vào bình cầu, đun hồi lưu ở 70-80 °C trong 40 giờ. Để bình cầu nguội, trung hòa dịch phản ứng bằng HCl đậm đặc đến pH = 4 - 5. Làm lạnh, lọc áp suất giảm thu tủa.

Tinh chế

Kết tinh sản phẩm trong n-hexan - dicloromethan (3:1), lọc thu tủa, sấy sản phẩm ở 60 °C trong 8 - 12 giờ.



Sơ đồ 4. Tổng hợp dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

Kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc

Các dẫn chất tổng hợp được đánh giá độ tinh khiết bằng nhiệt độ nóng chảy (t_{nc}) (máy đo điểm chảy KRUSS) và sắc ký lớp mỏng (SKLM) sử dụng bản sắc ký tráng sẵn của Merck với 5 hệ dung môi

- A: n-hexan – dicloromethan (2:1)
- B: n-hexan – dicloromethan (4:1)
- C: n-hexan – ethyl acetat (8:1)
- D: n-hexan – ethyl acetat (4:1)
- E: n-hexan – acetone (2:1)

Xác định cấu trúc hóa học bằng phổ IR (máy FTIR TENSOR 27 BRUKER), phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR (máy NMR BRUKER 600 MHz) và phổ MS (máy SHIMADZU LC/MS).

Phương pháp khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm [8]

Định tính bằng phương pháp khuếch tán trên thạch.

Pha mẫu

Mẫu CC4B, CC4H3N: chuẩn bị 2 eppendorf, cân 5 mg mẫu thử cho vào mỗi eppendorf, thêm lần lượt 1250 µl DMSO/MeOH 10% và 62,5 µl DMSO/MeOH 10% vào các eppendorf để hòa tan.

Mẫu CCA, CC4M: chuẩn bị 2 eppendorf, cân 2,5 mg mẫu thử cho vào mỗi eppendorf, thêm lần lượt 1250 µl DMSO/MeOH 10% và 62,5 µl DMSO/MeOH 10% vào các eppendorf để hòa tan.

Sau đó, lấy 10 µl chất thử cho lên các đĩa giấy lọc (đường kính khoảng 6 mm) để 30 phút cho đĩa giấy lọc bay hơi hết dung môi.

Mẫu chứng âm: Dùng micropipet lấy 10 µl DMSO/MeOH 10% không chứa chất thử, đưa lên đĩa giấy lọc đường kính 6 mm, để yên khoảng 30 phút cho dung môi bay hơi hết.

Mẫu chứng dương: đĩa giấy lọc đường kính 6 mm chứa 30 µg kháng sinh ceftriaxon.

Phương pháp thử hoạt tính chống oxy hóa [9]

Hoạt tính chống oxy hóa được thử theo phương pháp đo quang với thuốc thử DPPH.

Pha dung DPPH 0,5 mM

Cân chính xác 197,2 mg DPPH cho vào bình định mức 100 ml đã bọc giấy bạc với 20 ml MeOH, bổ sung MeOH đến vạch và lắc đều.

Pha mẫu chứng

Cho 1 ml DPPH và 3 ml MeOH vào lọ nâu, ủ trong bóng tối 60 phút.

Pha giai mẫu thử

Cân chính xác 3 mg chất thử cho vào lọ thủy tinh và 3 ml MeOH, lắc đều, ta được dung dịch mẹ. Chuẩn bị 7 lọ nâu cho vào mỗi lọ 1 ml MeOH (riêng lọ 1 không cho 1 ml MeOH). Hút 1 ml dung dịch mẹ cho vào lọ 2, lắc đều. Hút 1 ml từ lọ 2 cho vào lọ 3, lắc đều. Làm tương tự đến lọ 7, hút 1 ml của lọ 7 bỏ đi.

Thêm 2 ml MeOH và 1 ml DPPH vào tất cả các lọ, sau đó đem đi ủ trong bóng tối 60 phút.

Pha giai mẫu chứng dương acid ascorbic 50 µg/ml

Cân chính xác 5 mg acid ascorbic bỏ vào bình định mức 100 ml đã bọc giấy bạc với 20 ml MeOH, cho vào bể siêu âm khoảng 10 phút để acid ascorbic tan hoàn toàn, bổ sung MeOH đến vạch và lắc đều, ta được dung dịch acid ascorbic mẹ. Tiến hành pha loãng tương tự như pha mẫu thử.

Phần trăm hoạt tính bắt giữ gốc tự do DPPH của mẫu thử được tính theo công thức:

% Hoạt tính bắt giữ gốc tự do

$$= [(OD_{chứng} - OD_{thử}) / OD_{chứng}] \times 100$$

Trong đó

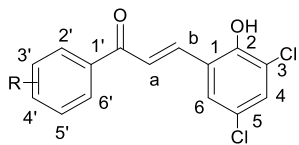
OD: độ hấp thụ đo được ở bước sóng 517 nm.

Cách tính giá trị IC₅₀

Xây dựng phương trình tương quan tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của hoạt tính bắt giữ gốc tự do (%) theo nồng độ chất khảo sát bằng phần mềm Microsoft Excel 2010. Từ phương trình hồi quy tuyến tính y = ax + b xác định được giá trị IC₅₀ (là nồng độ mà tại đó bắt 50% gốc tự do DPPH).

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng hợp dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on

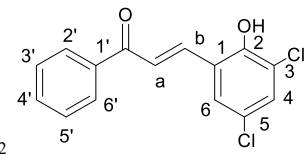


Bảng 1. Cấu trúc các dẫn chất (E)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on và hiệu suất tổng hợp

Ký hiệu dẫn chất	R	Hiệu suất
CCA	H	45%
CC4B	4-bromo	91%
CC4H3N	4-hydroxy, 3-nitro	90%
CC4M	4-methoxy	51%

Các sản phẩm tổng hợp được tinh chế, sấy khô, xác định độ tinh khiết bằng SKLM. Kết quả trên SKLM cho thấy cả 4 sản phẩm đạt độ tinh khiết cao (không hiện 2 vết nguyên liệu trên vết sản phẩm).

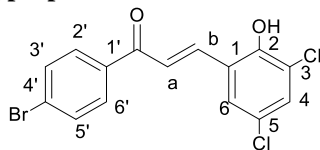
CCA: (E)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on



C₁₅H₁₀Cl₂O₂ Ptl: 293,14

Chất rắn, màu vàng cam, tan trong DMSO, DCM; không tan trong nước, ethanol, acetonitril, methanol, acetone, ethyl acetat, n-hexan. **SKLM:** R_f (hệ dung môi) 0,53 (A); 0,36 (C); 0,49 (E). t_{nc} = 109,5-110,5 °C. **IR** (cm⁻¹) 3250 (OH); 1652 (C=O); 1586 (C=C alken) 1564 (C=C nhân thơm); 849 (C-Cl). **ESI-MS:** [M+H]⁺ = 295,40 (đồng vị ³⁷Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 293,14. **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 10,36 (s, 1H, OH₂); 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 2H, H₂, H₆); 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₄); 8,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_b); 7,99 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_a); 7,68 (t, J = 7,2 Hz, 1H, H₄); 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₆); 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H₃, H₅). **¹³C-NMR** (150 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 189,1 (C=O); 151,2 (C₂); 137,4 (C_b); 136,9 (C₁); 133,3 (C₄); 130,6 (C₄); 128,8 (C₃, C₅); 128,6 (C₂, C₆); 126,2 (C₅); 126,0 (C₃); 124,1 (C₆); 123,7 (C_a); 123,1 (C₁).

CC4B: (E)-1-(4-bromophenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on

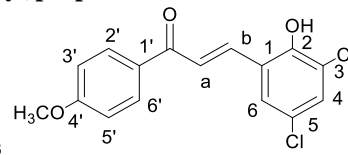


C₁₅H₉BrCl₂O₂ Ptl: 372,04

Chất rắn, màu vàng, tan trong DMSO, DCM, ethyl acetat; không tan trong nước, ethanol, acetonitril, methanol, acetone, n-hexan. **SKLM:** R_f (hệ dung môi) 0,27 (A); 0,43 (D); 0,35 (E). t_{nc} = 250,7-251,4 °C. **IR** (cm⁻¹) 3267 (OH); 1655 (C=O); 1577 (C=C alken); 1562 (C=C nhân thơm); 833 (C-Cl), 633 (C-Br). **ESI-MS:** [M+H]⁺ = 374,51 (đồng vị ³⁷Cl và ⁸¹Br) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 372,04. **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 10,41 (s, 1H, OH₂); 8,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H₂, H₆); 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₄); 8,03 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_b); 7,97 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_a); 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₆). **¹³C-NMR** (150 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 188,2 (C=O); 151,3 (C₂); 137,3 (C_b); 136,4 (C₁); 131,8

(C₄); 130,7 (C₃, C₅); 130,6 (C₂, C₆); 127,5 (C₄); 126,2 (C₅); 126,0 (C₃); 124,1 (C₆); 123,3 (C_a); 123,1 (C₁).

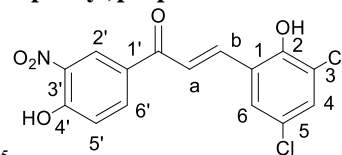
CC4M: (E)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-on



C₁₆H₁₂Cl₂O₃ Ptl: 323,17

Chất rắn, màu vàng, tan trong DMSO, DCM, methanol; không tan trong nước, ethanol, acetonitril, acetone, ethyl acetat, n-hexan. **SKLM:** R_f (hệ dung môi) 0,50 (A); 0,26 (D); 0,49 (E). t_{nc} = 267-268,2 °C. **IR** (cm⁻¹) 3281 (OH); 1643 (C=O); 1602 (C=C alken) 1586 (C=C nhân thơm); 1226 (O-CH₃); 835 (C-Cl). **ESI-MS:** [M+H]⁺ = 325,16 (đồng vị ³⁷Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 323,17. **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 10,36 (s, 1H, OH₂); 8,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H₂, H₆); 8,07 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_b); 7,98 (s, 2H, H₄, H₆); 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_a); 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H₃, H₅); 3,87 (s, 3H, CH₃O). **¹³C-NMR** (150 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 187,3 (C=O); 163,3 (C₄); 151,1 (C₂); 136,1 (C_b); 131,0 (C₄); 130,3 (C₂, C₆); 130,2 (C₅); 126,3 (C₁); 126,1 (C₃); 124,0 (C₆); 123,7 (C_a); 123,2 (C₁); 114,2 (C₃, C₅); 55,6 (CH₃O).

CC4H3N: (E)-3-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)-1-(4-hydroxy-3-nitrophenyl)prop-2-en-1-on



C₁₅H₉Cl₂NO₅ Ptl: 354,14

Chất rắn màu vàng, tan trong DMSO, acetone; kém tan trong DCM, methanol, nước, ethanol, acetonitril, ethyl acetat; không tan trong n-hexan. **SKLM:** R_f (hệ dung môi) 0,27 (A); 0,44 (B); 0,20 (C). t_{nc} = 267,5-268,1 °C. **IR** (cm⁻¹) 3286 (OH); 1660 (C=O); 1592 (C=C alken); 1531 (C=C nhân thơm); 1325 (C-NO₂) 835 (C-Cl). **ESI-MS:** [M-H]⁻ = 353,98 (đồng vị ³⁷Cl) phù hợp khối lượng phân tử dự kiến 354,14. **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 12,00 (s, 1H, OH₄); 10,40 (s, 1H, OH₂); 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₂); 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₄); 8,04 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_b); 8,00 (d, J = 15,6 Hz, 1H, H_a); 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H, H₆); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H₅); 7,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H, H₆). **¹³C-NMR** (150 MHz, DMSO-d₆, δ ppm) 186,0 (C=O); 155,5 (C₄); 151,3 (C₂); 137,4 (C_b); 134,6 (C₃); 134,3 (C₆); 130,7 (C₁); 128,6 (C₄); 128,2 (C₅); 126,1 (C₃); 125,9 (C₆); 124,1 (C₂); 123,1 (C_a); 122,9 (C₅); 119,0 (C₁).

Kết quả kháng khuẩn, kháng nấm

Định tính (bảng 2)

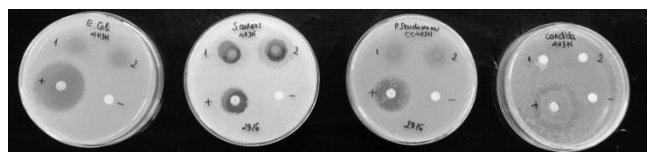
Có 4 sản phẩm tổng hợp cho thấy khả năng kháng khuẩn. Trong đó, 3 chất: CCA, CC4M, CC4H3N đều có hoạt tính trên vi khuẩn *S. aureus*. Ngoài ra CC4H3N còn cho thấy khả năng kháng trên *P. aeruginosa*.



Hình 3. Thử hoạt tính vi sinh hoạt chất CCA



Hình 4. Thử hoạt tính vi sinh hoạt chất CC4B



Hình 5. Thử hoạt tính vi sinh hoạt chất CC4H3N



Hình 6. Thử hoạt tính vi sinh hoạt chất CC4M

Nhận xét

Ảnh hưởng của các nhóm thế trên vòng A lên hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on.

- Nhóm thế 4-methoxy: CC4M có hoạt tính kháng khuẩn yếu trên vi khuẩn tụ cầu gram (+) *S. aureus*.
- Nhóm thế 4-hydroxy-3-nitro: CC4H3N có hoạt tính kháng khuẩn tốt trên vi khuẩn tụ cầu gram (+) *S. aureus* và có hoạt tính yếu trên vi khuẩn gram (-) *P. aeruginosa*.
- Không có nhóm thế: CCA có hoạt tính kháng khuẩn khá trên vi khuẩn tụ cầu gram (+) *S. aureus*.
- Nhóm thế 4-bromo: CC4B không có hoạt tính kháng khuẩn.
- Cả 4 sản phẩm không có hoạt tính kháng nấm *C. albicans*

Bảng 2. Kết quả định tính khả năng kháng khuẩn, kháng nấm

Chất thử Vi sinh	CCA (mm)	CC4H3N (mm)	CC4M (mm)	CC4B (mm)	C. (+) (mm)
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	32
<i>S. aureus</i>	13	16	8	-	18
<i>P. aeruginosa</i>	-	9	-	-	29

Trong đó: C (+) là mẫu chứng dương kháng sinh ceftriaxon

Kết quả đánh giá khả năng bắt giữ gốc tự do DPPH

Kết quả thử nghiệm hoạt tính chống oxy hóa bằng phương pháp DPPH được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thử nghiệm IC₅₀ bằng phương pháp DPPH trên các mẫu

Mẫu thử	Đường tuyến tính	R ²	IC ₅₀ (µg/ml)
CCA	y = 0,1276x + 21,341	0,995	224,60
CC4H3N	y = 0,0704x + 23,16	0,9669	381,25
CC4M	y = 0,0156x + 20,096	0,946	1917,00
CC4B	y = 0,0503x + 18,974	0,9936	616,82
Acid ascorbic	y = 7,1475x + 14,3	0,9927	5,00

Nhận xét:

Kết quả khảo sát cho thấy khả năng chống oxy hóa của 4 sản phẩm tổng hợp rất yếu so với acid ascorbic. Trong đó, CCA có hoạt tính mạnh nhất (IC₅₀= 224,60 µg/ml), thấp hơn 44,92 lần so với acid ascorbic. Tiếp theo là CC4H3N (IC₅₀= 381,25 µg/ml), CC4B (IC₅₀= 616,82 µg/ml) và CC4M (IC₅₀= 1917,00 µg/ml).

4. KẾT LUẬN

Phương pháp tổng hợp các dẫn chất chalcon bằng phản ứng ngưng tụ Claisen - Schmidt được tiến hành đơn giản, sử dụng dung môi ít độc hại (ethanol).

Đề tài đã tổng hợp được 4 dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on. Các sản phẩm tổng hợp được kiểm tra độ tinh khiết, xác định các thông số lí hóa và xác định cấu trúc. Qua kết quả phân tích phổ IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR có thể kết luận các chất tổng hợp được có cấu trúc đúng như dự kiến.

Kết quả thử tác dụng trên các chủng vi sinh cho thấy các chất tổng hợp hầu như không có hoạt tính ức chế trên *E. coli*, *C. albicans*. Trên vi khuẩn *S. aureus*, 3 chất: CCA, CC4M, CC4H3N đều có hoạt tính ức chế tương đối. Ngoài ra, CC4H3N còn có hoạt tính ức chế trên *P. aeruginosa*

Kết quả thử hoạt tính ức chế gốc tự do DPPH cho thấy CCA và CC4H3N có hoạt tính chống oxy hóa rất yếu.

Đề tài đã góp phần tạo ra sự đa dạng về khung cấu trúc chalcon (trên thế giới có rất ít nghiên cứu trên các dẫn chất (E)-3-(3,5-dicloro-2-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on) và sơ bộ đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, chống oxy hóa *in vitro* của các dẫn chất này.

5. LỜI CẢM ƠN

Cảm ơn Trường Đại học Lạc Hồng đã tạo điều kiện, hỗ trợ phòng thí nghiệm, thiết bị, hóa chất và tài trợ kinh phí cho dự án nghiên cứu cấp cơ sở mã số LHU-RF-MP-21-06-04.

Cảm ơn ban biên tập và phản biện Tạp chí Khoa học Lạc Hồng (Journal of science of Lac Hong University) đã góp ý cho bài báo này.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Gil, Eric S.; Couto, Renê O. Flavonoid electrochemistry: a review on the electroanalytical applications. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **2013**, 23.3: 542-558.

[2] Nasir Abbas Bukhari, Syed, et al. Review of methods and various catalysts used for chalcone synthesis. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2013**, 10.1: 73-83.

[3] Climent, M. J., et al. Base catalysis for fine chemicals production: Claisen-Schmidt condensation on zeolites and hydrotalcites for the production of chalcones and flavanones of pharmaceutical interest. *Journal of Catalysis*, **1995**, 151.1: 60-66.

[4] Nasir Abbas Bukhari, Syed; Jasamai, Malina; Jantan, Ibrahim. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). *Mini reviews in medicinal chemistry*, **2012**, 12.13: 1394-1403.

[5] Tran, Thanh-Dao, et al. Synthesis and antibacterial activity of some heterocyclic chalcone analogues alone and in combination with antibiotics. *Molecules* **17.6 (2012)**: 6684-6696.

[6] Lagu, Surendra Babu, et al. "Design, synthesis, and antibacterial and antifungal activities of novel trifluoromethyl and trifluoromethoxy substituted chalcone derivatives." *Pharmaceuticals* **13.11 (2020)**: 375.

[7]. Narwal, Sangeeta, Sanjiv Kumar, and Prabhakar Kumar Verma. "Synthesis and biological activity of new chalcone scaffolds as prospective antimicrobial agents." *Research on Chemical Intermediates* **47.4 (2021)**: 1625-1641.

[8]. Balouiri, Mounyr, Moulay Sadiki, and Saad Koraichi Ibsouda. "Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review." *Journal of pharmaceutical analysis* 6.2 (2016): 71-79.

[9]. Bondet, V., W. Brand-Williams, and C. L. W. T. Berset. "Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH. free radical method." *LWT-Food Science and Technology* 30.6 (1997): 609-615.