ĐIỀU CHẾ VÀ TÍNH CHẤT CỦA 5-(4-AXETAMIDO-2-CLOARYL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-THIOL

NGUYỄN THỊ SƠN, HÀ MINH TÚ, LƯU VĂN BÔI

Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN

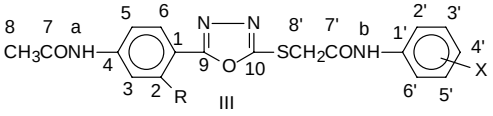
Đến Tòa soạn

Abstract

Thiocarbamoylation 4-acetamido-2-chlorobenzoyl hydrazide by tetramethylthiuram disulphide (TMTD) afforded 5-(4-acetamido-2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole. Reaction of the later with N-α-cloacetanilide derivatives run into two alternative ways. In the alkaline solution 2-arylamino-5-(acetamido-2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole has been isolated, but in the neutral medium 2-(N-carboxamidoarylmethylthio)-5-(4-acetamido-2-chlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole have been obtained as the main product. The structures of the products have been confirmed by the spectroscopic data and the biological activities have been tested.

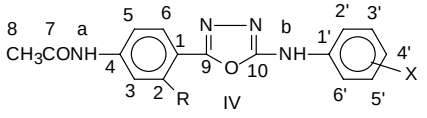
1. MỞ ĐẦU

Theo tài liệu đã được công bố [1 - 4] các hợp chất 2-(N-cacboxamido- arylmetylthio)-5-axetamidoaryl-1,3,4-oxadiazol (III) có phổ hoạt động sinh học rất rộng. Các tác giả [1] đã thử nghiệm gây độc tế bào và chỉ ra rằng, chúng có khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư và virus HIV. Kết quả thử nghiệm hoạt tính chống nấm kháng khuẩn cũng cho thấy các hợp chất này có khả năng diệt khuẩn *Gr-(+)* cao. Các hợp chất III được điều chế bằng phản ứng của các dẫn xuất 5-axetamidophenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II) và các chất N-α-cloaxetanilit thế. Tuy nhiên các chế phẩm III chưa được thử nghiệm lâm sàng để có thể áp dụng vào thực tiễn vì 2 lý do. Một là việc điều chế các dẫn xuất oxadiazol II cho đến gần đây còn gặp khó khăn vì phải dựa trên phản ứng của các hợp chất axetamidobenzoyl hidrazit với các tác nhân độc hại với môi trường là CS_2 và $CSCl_2$. Thứ hai là phản ứng của các hợp chất II với N-α-cloaxetanilit cho hiệu suất sản phẩm III không ổn định. Như chúng tôi đã chứng minh trong các công trình [2 - 4] là phản ứng giữa các hợp chất II với N-α-cloaxetanilit trong điều kiện các tác giả [1] đưa ra (môi trường nước chứa gần 10% NaOH và nhiệt độ 80^{o}C) không tạo thành sản phẩm chính III mà chủ yếu là 2-arylamino-5-(axetamido-2-hyđroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol (IV):



III

R = H, OH, X = 4-CH_3, 4-Br, 4-Cl, 4-CH_3CO, 4-NO_2...



IV

R = H, OH, X = 4-CH_3, 4-Br, 4-Cl, 4-CH_3CO, 4-NO_2...

Để tìm điều kiện thích hợp nhằm điều khiển phản ứng đi theo hướng tạo sản phẩm III cần phải nghiên cứu một cách có hệ thống các yếu tố ảnh hưởng trong đó có hiệu ứng electron. Vì vậy trong công trình này sẽ tiếp tục nghiên cứu điều chế 2-(N-cacboxamidoarylmetylthio)-5-(4-axetamido-2-clophenyl-1,3,4-oxadiazol (III) trên cơ sở phản ứng của 5-(4-axetamido-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với các N-α-clo-axetanilit thế.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất

- TMTD: dùng hoá chất kỹ thuật, được kết tinh lại từ cloroform, T_{nc}, 155 - 156^{o}C ([8], 156^{o}C);
- Axit 4-nitro-2-clobenzoic: dùng hoá chất tinh khiết của hãng Merck;
- Các dẫn xuất anilin, thionyl clorua và các hoá chất khác mua trên thị trường, được tinh chế lại trước khi dùng.

2.2. Thiết bị

- Điểm nóng chảy được đo trên máy STP3 (Anh);
- Phổ hồng ngoại đo trên máy GX của hãng Perkin Elmer (Mỹ), Khoa Hoá học, Trường ĐHKKTN, ĐHQGHN, mẫu được ép viên với KBr;
- Phổ NMR đo trên máy Brucker 500 MHz của Viện Hoá học, Viện KH&CNVN, với chất nội chuẩn

TMS;

- Phổ MS đo trên máy MS Autospec Premier, hãng Micromass Waters của khoa Hoá, trường ĐHKHTN, ĐHQGHN (EI, 70 eV).

2.3. Thực nghiệm

Điều chế 4-axetamido-2-clobenzoyl hidrazit (I)

Hỗn hợp phản ứng gồm (0,077 mol) metyl 4-axetamido-2-clobenzoat và (0,31 mol) hydrazin hydrat 80% và 70ml etanol tuyệt đối được đun hồi lưu cách thuỷ 12 giờ trong bình cầu 250 ml. Kết thúc phản ứng, cất loại bớt dung môi dưới áp suất thấp, sau đó làm lạnh bằng nước đá. Lọc sản phẩm thô trên phễu Bushner. Sấy khô, kết tinh lại trong hỗn hợp etanol+DMF. Hiệu suất (I) đạt 72%, T_{nc}: 147 - 148^oC.

IR: $\nu(NH_2)$: 3440 cm^{-1}; $\nu(NH)$: 3225 cm^{-1}; $\nu(CO)$: 1704 - 1636 cm^{-1}; ^{1}H-NMR: $\delta(CH_3)$: 2,06; $\delta(NH_2)$: 4,45; δ(H-Ar): 7,34 - 7,80; δ(N-H): 9,45 - 10,20 ppm.

Điều chế 5-[(4-axetamido-2-clo)phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II)

Hỗn hợp của (0,0146 mol) chất I và (0,0146 mol) TMTD trong 10 ml DMF được đun hồi lưu cách thuỷ trong 3 – 4 giờ. Kết thúc phản ứng, để nguội, axit hoá hỗn hợp bằng axit HCl 2% đến pH = 3 - 4, lọc lấy kết tủa. Sản phẩm thô được sấy khô rồi đem hoà tan trong dung dịch NaOH 2%, lọc loại bỏ lưu huỳnh không tan. Phần dịch lọc được axit hoá bằng dung dịch HCl 2% tới pH = 3 - 4. Lọc thu kết tủa tách ra trên phễu Bushner. Sấy khô và kết tinh lại trong hỗn hợp etanol+DMF. Hiệu suất **II** đạt 80%, T_{nc}: 251 - 252^oC.

Phản ứng của hợp chất II với các dẫn xuất N-α-cloaxetanilit thế

Hoà tan (0,74 mmol) chất **II** trong 10 ml dung dịch NaOH 1%, và 8 ml dioxan trong bình cầu dung tích 25ml. Nhỏ giọt từ từ 4ml dioxan đã hoà tan một lượng tương đương (1,12 mmol) dẫn xuất N-α-cloaxetanilit vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy trong 2h ở nhiệt độ 60°C. Sau khi phản ứng kết thúc, trung hoà đến pH =5-6 bằng dung dịch HCl 2%. Kết thúc phản ứng, lọc thu sản phẩm thô. Kết tinh lại trong etanol+DMF.

Theo phương pháp này thì có hai loại sản phẩm được tạo thành tuỳ thuộc vào bản chất của nhóm thế trong nhân thơm của N-α-cloaxetanilit. Hiệu suất đạt 50 - 60%.

Sản phẩm không bị thuỷ phân: Với dẫn xuất N-α-cloaxetanilit, nhóm thế là 4-nitro- thì sản phẩm thu được là 2-(N-4-nitrocacboxamidophenylmetylthio)-5-[(4-axetamido-2-clo)phenyl]-1,3,4-oxadiazol**.**
Hiệu suất IIIc = 58%, T_{nc}: 240 - 242^oC.

Sản phẩm bị thuỷ phân. Với các dẫn xuất 4-X-N-α-cloaxetanilit khác (X=H, CH_3, Cl, Br, $COOCH_3$…) các sản phẩm thu được đều bị thuỷ phân có cấu trúc IV như đã trình bày trên phần thảo luận kết quả.

Thực hiện phản ứng trong môi trường trung tính (dung môi dioxan)

Hoà tan (0,74 mmol) chất II trong 10 ml dung dịch NaOH 2%. Điều chỉnh pH đến 5-6 bằng dung dịch HCl 2%, làm lạnh, lọc thu muối natri oxadiazol-2-thiolat kết tủa. Hoà tan muối natri này trong 10 ml dioxan. Cho từ từ một lượng tương đương (1,12 mmol) dẫn xuất N-α-cloaxetanilit vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy và đun ở 70°C trong 2 giờ. Làm lạnh, lọc thu sản phẩm thô, sấy khô và kết tinh lại trong etanol+DMF. Sản phẩm tạo thành từ phương pháp này không bị thuỷ phân. Hiệu suất sản phẩm đạt 55 - 70%.

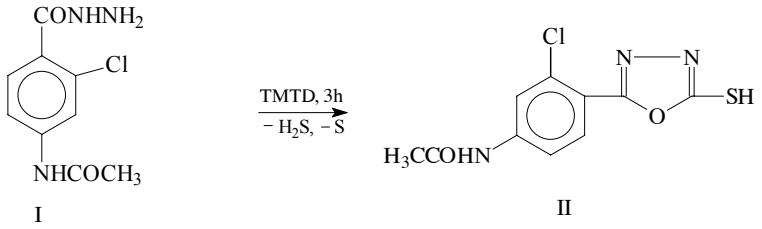
3. THẢO LUẬN KẾT QUẢ

Khác với các phương pháp kinh điển trước đây, khi các dẫn xuất 1,3,4-oxadiazol-2-thiol thường được điều chế từ các hyđrazit tương ứng với các tác nhân độc hại như CS_2 hoặc $CSCl_2$ [4,5], trong công trình này hợp chất 5-(4-axetamido-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (II) được điều chế bằng phương pháp mới thân thiện hơn với môi trường là thiocacbamoyl hoá 4-amino-2-clobenzoyl hyđrazit với tetrametylthiuram đisunfua (TMTD) (sơ đồ 1). Với tỷ lệ mol giữa các tác nhân là 1:1, trong dung môi DMF hoặc dioxan, ở nhiệt độ 100^oC, phản ứng sẽ kết thúc sau 2-3 giờ (hết khí H_2S bay ra, được xác định bằng giấy tẩm $Pb(CH_3COO)_2$ đặt trên miệng sinh hàn) với hiệu suất sản phẩm đạt 80%. Như đã biết, nhóm thế hút electron thường gây khó khăn phản ứng [6], do đó khi thay nhóm OH bằng nguyên tử Cl có thể chờ đợi hiếu suất phản ứng giảm. Tuy nhiên hiệu suất sản phẩm vẫn đạt rất cao (80%), tương đương với hiệu suất thu được từ dẫn xuất 4-amino-2-hyđroxybenzoyl hyđrazit [2 - 4]. Điều đó chứng tỏ clo ảnh hưởng không đáng kể đến tính bazơ của nhóm hyđrazit.

Cấu trúc của sản phẩm oxadiazol-2-thiol II đã được xác định bằng các dự liệu phổ IR, ^{1}H-NMR, MS.

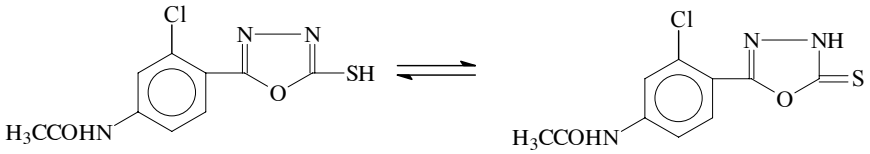
Trên phổ IR, xuất hiện cực đại hấp thụ trong vùng 2600 - 2700 cm^{-1} với cường độ yếu đặc trưng của nhóm SH. Trên phổ ^{1}H-NMR, xuất hiện pic cộng hưởng của proton nhóm SH trong vùng từ trường yếu (14-15 ppm). Điều đó chứng tỏ ở điều

kiện thường sự tautome hóa chủ yếu chuyển dịch về phía tạo thành nhóm thion (xem sơ đồ 2).



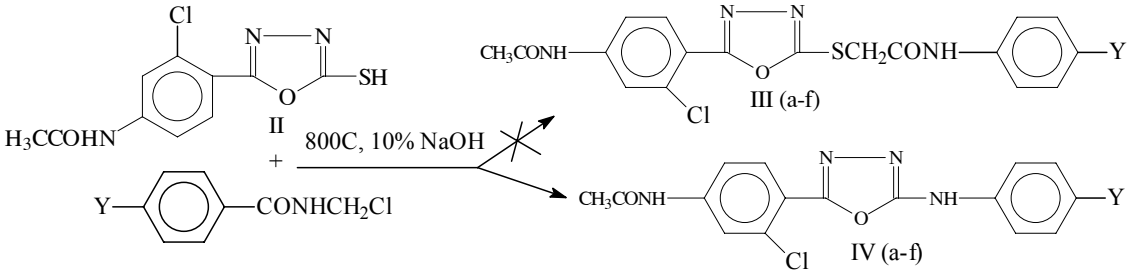
I II

Sơ đồ 1



Sơ đồ 2

Để điều chế các hợp chất III, đã tiến hành phản ứng giữa hợp chất oxadiazol-2-thiol II với các dẫn xuất N-α-cloaxetanilit thế. Do hợp chất II tồn tại dưới dạng thion, nên trong môi trường trung tính phản ứng rất khó xảy ra. Quá trình điều chế phải được tiến hành trong môi trường kiềm. Tuy nhiên khi thực hiện trong các điều kiện nhiệt độ 80^0C và hàm lượng NaOH gần 10% tương tự tài liệu [1], phản ứng giữa hợp chất oxadiazol-2-thiol II với N-α-cloaxetanilit thế không tạo ra sản phẩm III như mong đợi, mà chủ yếu chuyển hóa thành sản phẩm phụ IV, như trên sơ đồ 3.



Y = H(a), CH_3(b), NO_2(c), Cl(d), Br(e), CH_3CO(f)

Sơ đồ 3

Cấu trúc sản phẩm IV(a) đã được khẳng định bằng các dự kiện phổ ^{1}H- và ^{13}C-NMR.

Trên phổ ^{1}H-NMR chỉ xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của các proton đặc trưng cho các nhóm CH_3CO ở 2,08; CHAr ở 7,13-7,64, hai tín hiệu của 2 nhóm NH ở 10,20 và 10,84, không thấy tín hiệu của nhóm SCH_2CO, mà chúng thường xuất hiện ở trong khoảng 4,3 - 4,4 ppm.

Trên phổ ^{13}C-NMR chỉ thấy xuất hiện tín hiệu của 16 cacbon và trên phổ MS pic ion phân tử $[M]^+$ = 328, hoàn toàn ứng với hợp chất IVa. Cơ chế của sự chuyển hóa này đã được chúng tôi tìm ra và công bố trong công trình trước đây [7].

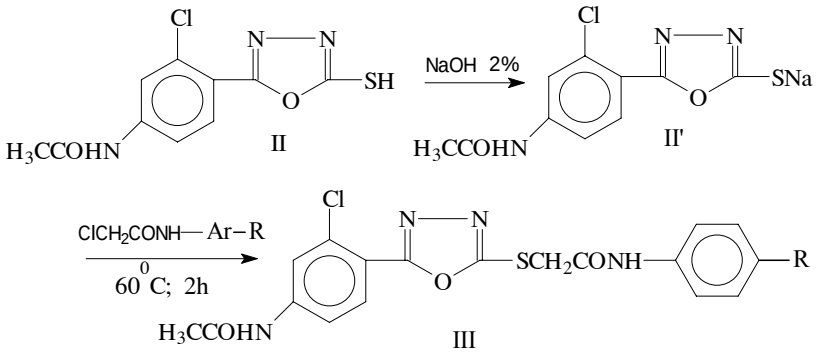
Để thu được các dẫn xuất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-(4-axetamino-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol III(a-f) mong muốn, đã thực hiện phản ứng giữa oxadiazol-2-thiol II với N-α-cloaxetanilit thế đã trong môi trường trung tính theo cách sau. Trước hết hòa tan hợp chất oxadoazol-2-thiol II trong dung dịch NaOH 2%, làm lạnh thu kết tủa oxadiazol-2-thiolat. Sau đó cho thiolat tác dụng với N-α-cloaxetanilit thế trong dioxan (xem sơ đồ 4). Phản ứng được tiến hành ở 60^oC, sau 2 giờ, hiệu suất sản phẩm III đạt từ 60 - 68%.

Cấu trúc của các sản phẩm III(a-f) được xác định bằng các dự kiện phổ IR, ^{1}H-NMR và MS.

Trên phổ hồng ngoại, xuất hiện các cực đại hấp thụ đặc trưng cho các dao động hoá trị $\upsilon_{(NH)}$ = 3260 - 3316 và $\upsilon_{(C=O)}$ = 1666 - 1670 cm^{-1}. Trên phổ ^{1}H-NMR xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của các proton $\delta(CH_3)$ = 2,01 - 2,08, δ(ArH) = 7 - 8, δ(NH) = 10 - 11,00 và đã xuất hiện thêm tín hiệu cộng hưởng của các proton trong nhóm SCH_2CO ở xấp xỉ δ 4,5 ppm (xem bảng 2). Trên phổ MS, tín hiệu pic ion phân tử của các hợp chất tương ứng với phân tử lượng các dẫn xuất III(a-f) (có chứa nhóm SCH_2CO).

Như vậy, bằng cách tiến hành phản ứng trong

môi trường trung tính đã tổng hợp được 6 dẫn xuất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-(4-axetamino-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol III(a-f) mới (xem bảng 1,2).



R=H(a); CH_3(b); NO_2(c); Cl(d); Br(e); $COCH_3$(f)

Sơ đồ 4

Bảng 1: Hiệu suất, một số hằng số hóa lý và phổ IR của các chất tổng hợp được

TT	Hợp chất	H, %)\	$T^0_{nc,}$ ^{0}C	IR(KBr); υ(cm^{-1})
1	II	80	251 - 252	3325 (NH); 2766 (SH); 1658 (C=O)
2	III(a)	65	267 - 269	3313 - 3282 (NH); 1660 (CONH); 1164 (C-O)
3	III(b)	63	232 - 324	3392 - 3261 (NH); 2924 (CH); 1676 (CONH)
4	III(c)	60	240 - 242	3210 - 3390 (NH); 1699 - 1679 (CONH) 1519 (NO_2)
5	III(d)	62	265 - 267	3327 (NH); 1682 – 1671 (CONH); 824 (Cl –Ar)
6	III(e)	65	294 - 296	3313 (NH); 1670 – 1654 (CONH); 827(Br –Ar)
7	III(f)	68	249 - 250	3362 (NH); 1677 (CONH); 1168 (C-O)

Đã tiến hành thử nghiệm hoạt tính sinh học của các hợp chất điều chế được. Kết quả cho thấy hầu hết các hợp chất đều có khả năng kháng nấm kháng khuẩn. Đặc biệt hoạt tính thể hiện mạnh ở khả năng kháng khuẩn *Gr(+)* (xem bảng 3). Phát hiện này có ý nghĩa rất quan trọng và sẽ tiếp tục được tiếp tục nghiên cứu trong tương lai.

Bảng 3: Kết quả thử hoạt tính sinh học của một số hợp chất điều chế được[**]

Kí hiệu mẫu	X	Nồng độ ức chế tối thiểu MIC (μg/ml)							
		Vi khuẩn *Gr(+)*		Vi khuẩn *Gr(-)*		Nấm mốc		Nấm men	
		B.sub.	*S.aur.*	*E.Coli*	*P.acru.*	Asp.nig	*F.oxy*	*C. albi*	*S. cer.*
2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-(4-axetamido-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol									
III(a)	H	(-)	50	(-)	(-)	(-)	50	(-)	(-)
III(b)	*p*-CH_3	50	50	50	(-)	(-)	(-)	(-)	50
III(d)	*p*-Cl	50	(-)	(-)	(-)	50	(-)	(-)	50
III(e)	*p*-Br	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	50	50	50
III(f)	*p*-$COOCH_3$	50	(-)	50	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

[**] Thử nghiệm tại bộ môn Vi sinh-khoa Sinh học - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

4. KẾT LUẬN

- Bằng phản ứng thiocacbamoyl hóa 4-axetamiđo-2-clobenzoyl hyđrazit với TMTD đã điều chế được 5-(4-axetamiddo-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol.

- Trên cơ sở phản ứng của hợp chất oxaddiazol-2-thiol với các N-α-cloaxetanilit đã tổng hợp được 6 hợp chất 2-(N-cacboxamidophenylmetylthio)-5-(4-axetamino-2-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol mới.

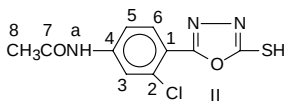
- Cấu trúc của các sản phẩm đã được xác nhận bằng các dữ kiện phổ IR, ^{1}H-NMR và MS.

- Kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy các hợp chất điều chế được thể hiện hoạt tính mạnh ở khả năng kháng khuẩn *Gr-(+)*. Một số hợp chất có khả năng kháng nấm và kháng khuẩn *Gr-(-)*.

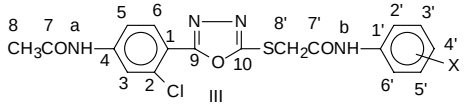
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. H. Sarh, J. J. Bhau. Indian journal of chemistry, Vol. 37B, 180 - 182 (1998).
2. Lưu Văn Bôi, Nguyễn Thị Sơn, Điều chế tính chất của 5-(4-axetamido-2-hidroxiphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol, Hội nghị công nghệ và Hoá học Hữu cơ toàn quốc lần thứ IV, Hà Nội, 12 - 17 (2007).
3. Nguyễn Thị Sơn, Lưu Văn Bôi, Hà Minh Tú, Đào Việt Trung. Tạp chí Hoá học và Ứng dụng, số 9, 45 - 48 (2009).
4. Chatchanok Loetchutinat, François Chau. Chemical and phamaceutical Bulletin, Vol. 51(6), 728 (2003).
5. Feray A., Zuhan T., et al. Turk. J. Chem., Vol. 26, 159 - 169 (2002).
6. Luu Van Boi. Luận án TSKH, Thiocacbamoyl hoá các hợp chất chứa nhóm amin bằng tetrametylthiuram disunfua (tiếng Nga), Moscow, (1999), 363 tr.
7. Nguyễn Thị Sơn, Hà Minh Tú, Lưu Văn Bôi, Nghiên cứu phản ứng giữa 5-(4-axetamiđophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol với N-α-cloaxetanilit, Tạp chí ĐHQG Hà Nội (đã được nhận đăng).
8. M. M. Cliford, G. Lichty. J. Am. Chem. Soc., Vol. 54, 1163 (1932).

Bảng 2: Dữ kiện Phổ ^{1}H-NMR và MS của các chất điều chế được



II



III

X = 4-CH_3, 4-Br, 4-Cl, 4-CH_3CO, 4-NO_2...

TT	Hợp chất	R	^{1}H-NMR [DMSO-d6, δ: ppm; J: Hz]	Ms (EI, 70 eV), m/z (Itd)(%)
1	II		2,10 (s, 3H, H-8); 7,63 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,7, ^{4}J = 2,0); 7,85 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,7); 7,99 (d, 1H, H-3,^{4}J = 2,0); 10,44 (s, 1H, H-a); 14,78 (s, 1H, SH)	269[M]$^+$(100); 237[M-S]$^+$(10); 227 [M-CH_3CO]$^+$(50); 167 [$ClC_6H_3NHCOCH_3$]$^+$ (100); 75 [C_6H_3]$^+$(10)
2	III(a)	H	2,09 (s, 3H, H-8); 4,32 (s, 2H, H-8'); 7,07 (t, 1H, H-4', ^{3}J = 7,8); 7,32(t, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 7,8); 7,57 (d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 7,8); 7,59(dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6, ^{4}J = 1,9); 7,87 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 10,39 (s, 1H, H-b); 10,42 (s, 1H, H-a)	402[M]$^+$ (10); 328[M-SCH_2CO]$^+$ (3); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (10); 236[M-$SCH_2CONHAr$']$^+$ (5); 196 [$CH_3CONHArCO$]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (90);
3	III(b)	*p*-CH_3	2,10 (s, 3H, H-8); 2,25 (s, 3H, H_3C-Ar'); 4,32 (s, 2H, H-8'); 7,12 (d, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 8,3); 7,45 (d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 8,3); 7,60 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6; ^{4}J = 1,9); 7,88 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 10,31 (s, 1H, H-b); 10,42 (s, 1H, H-a)	416[M]$^+$ (25); 342[M-SCH_2CO]$^+$ (8); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (10); 196 [$CH_3CONHArCO$]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (90);
5	III(c)	*p*-NO_2	2,10 (s, 3H, H-8); 4,40 (s, 2H, H-8'); 7,60 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6; ^{4}J = 1,9); 7,83 (d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 9,2); 7,88 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 8,24 (d, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 9,2); 10,42 (s, 1H, H-b); 11,00 (s, 1H, H-a)	447[M]$^+$ (5); 373[M-SCH_2CO] $^+$(10); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (10); 236[M-$SCH_2CONHAr$']$^+$ (10); 196 [$CH_3CONHArCO$]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (90);
6	III(d)	*p*-Cl	2,10 (s, 3H, H-8); 4,34 (s, 2H, H-6); 7,38 (d, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 8,9); 7,60 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6; ^{4}J = 1,9); 7,62 (d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 8,9); 7,88 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 10,41 (s, 1H, H-b); 10,54 (s, 1H, H-a)	436[M]$^+$ (10); 362[M-SCH_2CO]$^+$ (10); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (20); 236[M-$SCH_2CONHAr$']$^+$ (10); 196 [$CH_3CONHArCO$]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (60);
7	III(e)	*p*-Br	2,10 (s, 3H, H-8); 4,34 (s, 2H, H-8'); 7,50 (d, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 8,9) ; 7,60 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6; ^{4}J = 1,9); 7,62 (d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 8,9); 7,88 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 10,41 (s, 1H, H-b); 10,54 (s, 1H, H-a)	482[M]$^+$ (5); 408 [M-SCH_2CO]$^+$ (1); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (15); 236[M-$SCH_2CONHAr$']$^+$ (5); 196 [$CH_3CONHArCO$]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (55);
8	III(f)	*p*-$COCH_3$	2,10 (s, 3H, H-8); 2,50 (s, 3H, H_3C-COAr"); 4,38 (s, 2H, H-8); 7,60 (dd, 1H, H-5, ^{3}J = 8,6; ^{4}J = 1,9); 7,72(d, 2H, H-2', H-6', ^{3}J = 8,8); 7,88 (d, 1H, H-6, ^{3}J = 8,6); 7,94 (d, 2H, H-3', H-5', ^{3}J = 8,8); 8,00 (d, 1H, H-3, ^{4}J = 1,9); 10,41 (s, 1H, H-b); 10,74 (s, 1H, H-a).	444[M]$^+$ (20); 370[M-SCH_2CO]$^+$ (10); 279[M-SCH_2-Ar']$^+$ (10); 236[M-SC H_2 CONHAr']$^+$ (5); 196 [CH_3CO NH ArCO]$^+$ (100); 154[NH_2ArCO]$^+$ (55);

9.

Nguyễn Thị Sơn, Hà Minh Tú, Lưu Văn Bôi*

**Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Sơn, ĐT: 0912140352, email: sonhuco@yahoo.com*