BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

THUYẾT MINH ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ NĂM 2019

TỔNG HỢP, KHẢO SÁT HOẠT TÍNH SINH HỌC MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA BENZO[*d*]THIAZOLE VÀ CHẾ TẠO CHẾ PHẨM KÍCH THÍCH SINH TRƯỞNG THỰC VẬT

MÃ SỐ: B2019-SPH-09

Chủ nhiệm đề tài: **TS. Dương Quốc Hoàn**
Cơ quan chủ trì: **Trường Đại học Sư phạm Hà Nội**

HÀ NỘI, THÁNG 01 - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

THUYẾT MINH ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ NĂM 2019

TỔNG HỢP, KHẢO SÁT HOẠT TÍNH SINH HỌC MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA BENZO[*d*]THIAZOLE VÀ CHẾ TẠO CHẾ PHẨM KÍCH THÍCH SINH TRƯỞNG THỰC VẬT

MÃ SỐ:

Chủ nhiệm đề tài: **TS. Dương Quốc Hoàn**
Cơ quan chủ trì: **Trường Đại học Sư phạm Hà Nội**

HÀ NỘI, THÁNG 01 - 2019

Mẫu 6. Thuyết minh đề tài khoa học và công nghệ cấp bộ

THUYẾT MINH ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP BỘ

1. TÊN ĐỀ TÀI: Tổng hợp, khảo sát hoạt tính sinh học một số dẫn xuất của benzo[*d*]thiazole và chế tạo chế phẩm kích thích sinh trưởng thực vật

2. MÃ SỐ: B2019-SPH-09

3. LĨNH VỰC NGHIÊN CỨU

Khoa học Tự nhiên	x	Khoa học Kỹ thuật và Công nghệ	x
Khoa học Y, dược		Khoa học Nông nghiệp	x
Khoa học Xã hội		Khoa học Nhân văn	

4. LOẠI HÌNH NGHIÊN CỨU

Cơ bản	Ứng dụng	Triển Khai
x		

5. THỜI GIAN THỰC HIỆN 24 **tháng**

Từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 12 năm 2020

6. TỔ CHỨC CHỦ TRÌ ĐỀ TÀI

Tên tổ chức chủ trì: Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Điện thoại: (024) 3.7547823

E-mail:p.hcth@hnue.edu.vn

Địa chỉ: 136 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội

Họ và tên thủ trưởng tổ chức chủ trì: GS.TS. Nguyễn Văn Minh

7. CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI

Họ và tên: Dương Quốc Hoàn — Học vị: Tiến sĩ

Chức danh khoa học: — Năm sinh: 1976

Địa chỉ cơ quan: — Điện thoại di động: 0986-778-213

Điện thoại cơ quan: — Fax:

E-mail: hoandq@hnue.edu.vn

8. NHỮNG THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI				
TT	Họ và tên	Đơn vị công tác và lĩnh vực chuyên môn	Nội dung nghiên cứu cụ thể được giao	Chữ ký
1	TS. Dương Quốc Hoàn	Khoa Hóa học, Trường ĐHSP Hà Nội	Chủ nhiệm đề tài, chủ trì phần tổng hợp dẫn xuất benzo[*d*]thiazole và nghiên cứu cấu trúc, viết báo cáo.	
2	TS. Nguyễn Thị Thu Hiền	Khoa Địa lý, Trường ĐHSP Hà Nội	Thư kí đề tài và viết báo cáo kết quả giai đoạn và báo cáo nhiệm vụ	
3	TS. Đường Khánh Linh	Khoa Hóa học, Trường ĐHSP Hà Nội	Tối ưu hóa quy trình tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole,	
4	TS. Trần Thu Trang	Khoa Hóa học, Trường ĐHSP Hà Nội	Thành viên chính, Tổng hợp một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole, phân tích phổ xác định cấu trúc	
5	ThS. Nguyễn Thị Ngọc Mai	Khoa tự nhiên, ĐH Hồng Đức, Thanh Hóa. Nghiên cứu sinh K38	Thành viên chính, chuyển hóa nhóm este thành các nhóm chức khác, chuyển hóa đồng thời nhóm OH và NH2	
6	ThS. Vũ Thị Ánh Tuyết	Khoa tự nhiên, Trường CĐSP Lạng Sơn	Thành viên chính, chuyển hóa đồng thời nhóm OH và NH2, chuyển hóa nhóm OH thành dẫn xuất ete	
7	TS. Trần Khánh Vân	Khoa Sinh học và Kĩ thuật nông nghiệp, Trường ĐHSP Hà Nội	Thành viên chính, Nghiên cứu kính thích sinh trưởng của thực vật và pha chế chế phẩm	
8	ThS. Nguyễn Thị Hồng Vân	Khoa Hóa học, Trường ĐHSP Hà Nội	Thành viên chính, chọn lọc mẫu, nghiên cứu phổ khối lượng, phổ cộng hưởng từ hạt nhân	
9	CN. Nguyễn Phương Thảo	Khoa Sinh học và Kĩ thuật nông nghiệp, Trường ĐHSP Hà Nội	Thành viên chính, Nghiên cứu kính thích sinh trưởng của thực vật và pha chế chế phẩm	

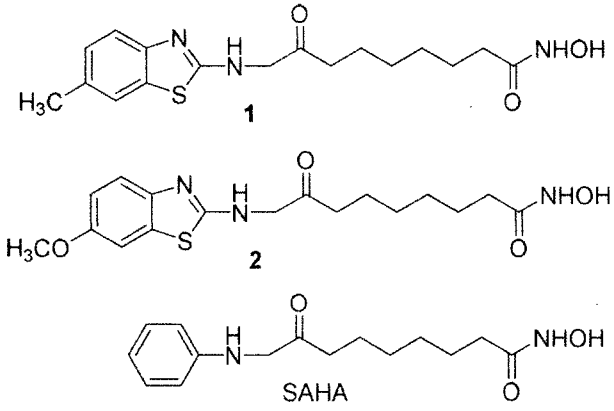
9. ĐƠN VỊ PHỐI HỢP CHÍNH

Tên đơn vị trong và ngoài nước	Nội dung phối hợp nghiên cứu	Họ và tên người đại diện đơn vị

10. TỔNG QUAN TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THUỘC LĨNH VỰC CỦA ĐỀ TÀI Ở TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

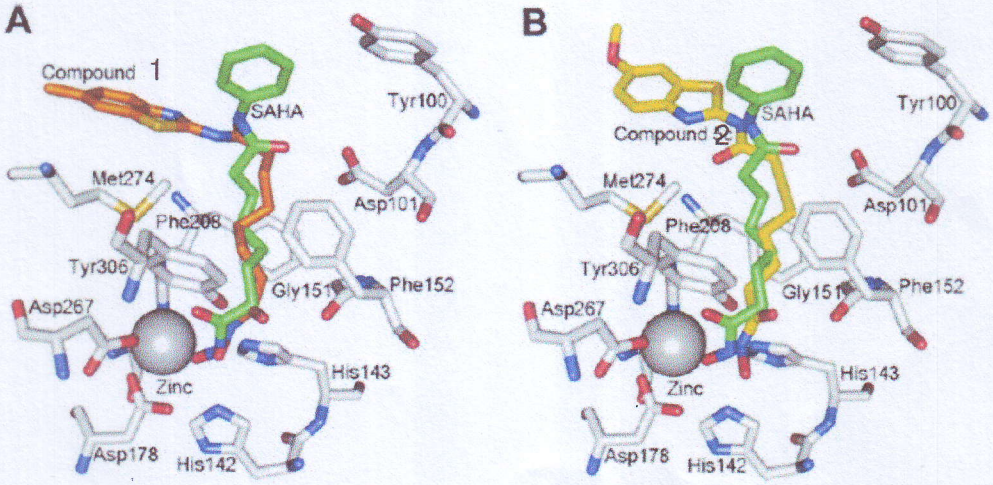
10.1. Trong nước*(phân tích, đánh giá tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài ở Việt Nam, liệt kê danh mục các công trình nghiên cứu, tài liệu có liên quan đến đề tài được trích dẫn khi đánh giá tổng quan)*

Dị vòng benzo[*d*]thiazole lần đầu tiên được nghiên cứu tổng hợp ở Việt Nam vào năm 1995 do PGS. TS Trần Thị Tửu công bố [1]. Tuy nhiên, mãi đến 2009, PGS. TS Hồ Xuân Đậu và cộng sự mới công bố một nghiên cứu về tổng hợp một vài dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole [2]. Tuy nhiên những công trình trên chỉ dừng lại ở tổng hợp và cấu trúc mà chưa quan tâm đến hoạt tính sinh học của chúng. Cho đến năm 2010, dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole được nghiên cứu nhiều hơn cả về số lượng và chất lượng. Ví dụ, nhóm nghiên cứu của GS. Nguyễn Hải Nam (ĐH Dược Hà Nội) đã phát hiện một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole có hoạt tính mạnh với ba dòng tế bào ung thư phổi A549, ung thư vú MCF7-MDR và tế bào ung thư sợi ở người HT1080. Ngoài ra hầu hết các dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole thể hiện kháng khuẩn ở mức trung bình với vi khuẩn Staphyllococcus aureus và một số nấm khác [3]. Năm 2011, GS. Nguyễn Hải Nam và cộng sự tiếp tục phát triển hướng nghiên cứu này khi phát triển dãy dẫn xuất có chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole có nhóm thế ở vị trí 6. Nhóm tác giả đã nghiên cứu tác dụng của chúng trên nhiều dòng tế bào ung thư như: tế bào ung thư phổi A549, ung thư buồng trứng Hela, ung thư vú MCF7. Kết quả cho thấy nồng độ ức chế vào khoảng 0,66 µg/ml. Dãy dẫn xuất này cũng thể hiện hoạt tính kháng nấm Apergillus niger ở mức độ trung bình [4]. Khi nghiên cứu các nhóm thế ở vị trí khác nhau trong nhân dị vòng benzo[*d*]thiazole như vị trí số 2, 4 nhóm nghiên cứu đã khảo sát khả năng kháng ung thư trên các tế bào ung thư phổ biến, kháng khuẩn và kháng nấm. Kết quả của nhóm tác giả thu được cho thấy đây là những dẫn xuất có tiềm năng lớn. Chẳng hạn có 02 dẫn xuất thể hiện hoạt tính kháng nấm A. Niger và F. Oxysporum mạnh. Dẫn xuất có chứa brom thể hiên hoạt tính kháng khuẩn tốt hơn. Về kết quả thử trên các tế bào ung thư A549, HT1080, MCF7-MDR chỉ ra rằng 03 dẫn xuất có kha năng ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư ở mức tốt. IC_{50} của chúng trong khoảng 10,07-13,21µg/ml. Tương tự, dẫn xuất chứa brom đã thể hiện khả năng ức chế tế bào ung thư tốt hơn.



Hình 1. Một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole

Năm 2013, tác giả Oanh và cộng sự đã tổng hợp 12 dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole và thử khả năng ức chế enzym histone deacetylases (HDAC) có so sánh với SAHA-hợp chất được công nhận là thuốc chữa nhiều bệnh ung thư liên quan đến hạch bạch huyết. Từ kết quả nghiên cứu tác giả nhận thấy nhân benzen của SAHA không có tương tác đáng kể với enzym HDAC8, tương tự khi thay nhân benzen bằng dị vòng benzo[*d*]thiazole, dị vòng này có khả năng liên kết với HDAC8 khá yếu và tương đồng như nhân thơm benzen của SAHA. Điều này giúp nghiên cứu cơ chế gây ra hoạt tính sinh học của nhiều dẫn xuất tương tự, Hình 1 và 2 [6].



Hình 2. SAHA và hợp chất 1; 2 tương tác với HDAC8

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Tửu, Hồ Xuân Đậu, Lê Thị Bích (1995), Tổng hợp và nghiên cứu một số dẫn xuất của benzothiazole, Mã số đề tài: B 91-30-06.

2. Hồ Xuân Đậu, Tiêu Tuấn Kiệt,Trần Thị Thư, Ngô Thị Hạnh, (2009) *Tổng hợp nghiên cứu cấu trúc một số dẫn xuất của 1,3-benzothiazole*, Tạp chí khoa học ĐHSP TP. HCM, 18, pp. 152-158.

3. Nam, N.H., Dung, P.T., Thuong, P.T., Hien, T.T. (2010), *Synthesis and Biological Evaluation of A Series of (Benzo[d]thiazol-2- yl)cyclohexanecarboxamid and (benzo[d]thiazol-2-yl) cyclohexane carbo thioamides*, Med. Chem. 6, pp. 159-164.

4. Nguyen, H. N, Phan, T. P., Doan, T. H., Le, H., Tran, T. H., Tran, T.C., Phan, D. C. (2011), *Synthesis and biological activity of some N-(6-substitutedbenzothiazol-2-yl)acrylamides*, Med. Chem. 7, pp. 727-731.

5. Nam N. H., Dung, P.T., Thuong, P.T. (2011), *Synthesis and Biological Evaluation of A Series of 2-(Substitutedphenyl) benzothiazoles*, Med. Chem. 7, pp. 127-134.

6. Oanh, D. T, Hai, H. V, Park, S.H., Kim, H.J., Han, B.W., Kim, H.S., Hong, J.T., Han, S.B., Hue, V.T., Nam, N.H. (2011), *Benzothiazole-containing hydroxamic acids as histone deacetylase inhibitors and antitumor agents*, Bioorg. Med. Chem., 21, pp. 7509-7512.

7. Tung, T.T., Oanh, D.T., Dung, P.T., Hue, V.T., Park. S.H., Han, B.W., Kim, Y., Hong, J.T., Han, S.B., Nam, N.H. (2013), *New Benzothiazole/thiazole-Containing Hydroxamic Acids as Potent Antitumor Agents*, Med. Chem. 9, pp. 1051-1057.

8. Fusi, F., Durante, M., Sgaragli, G., Cuong, N.M., Dung, P.T., Nam, N.H. (2013), *2-Aryl- and 2-amidobenzothiazoles as multifunctional vasodilators on rat artery*, Pharmacology, 714, pp. 178-187.

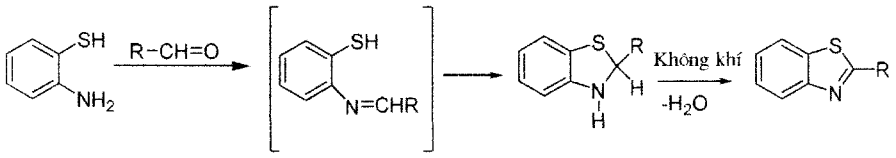
10.2. Ngoài nước*(phân tích, đánh giá tình hình nghiên cứu thuộc lĩnh vực của đề tài trên thế giới, liệt kê danh mục các công trình nghiên cứu, tài liệu có liên quan đến đề tài được trích dẫn khi đánh giá tổng quan)*

1.0 2.1. Tổng quan sơ lược các phản ứng đóng vòng benzo[d]thiazole

Trên thế giới, dị vòng benzo[*d*]thiazole được nghiên cứu tổng hợp rất sớm bởi Hofmann từ axit formic và *o*-aminothiphenol [9]. Sau đó các phương pháp tổng hợp dị vòng này phát triển mạnh mẽ. Trên cơ sở chất phản ứng, các phương pháp tổng hợp được dị vòng benzo[*d*]thiazole được phân loại theo 3 loại phản ứng cơ bản sau:

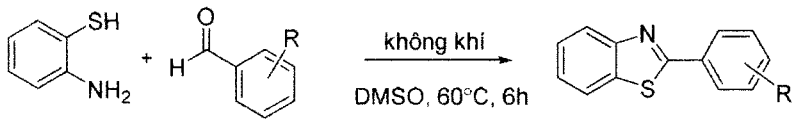
a. Tổng hợp dị vòng benzo[d]thiazole từ o-aminothiphenol

Phản ứng giữa *o*-aminothiophenol và anđehit là phương pháp kinh điển và phổ biến để tổng hợp loại dị vòng này. Ban đầu phản ứng ngưng tụ giữa amin và anđehit tạo thành azometin. Sau đó là phản ứng cộng nucleophin vào nhóm >C=N. Do có mặt oxy của không khí nên nguyên tử hydro dễ dàng bị oxy hóa và kèm theo phản ứng tách nước sinh ra dị vòng benzo[*d*]thiazole. Sơ đồ 1 [10].



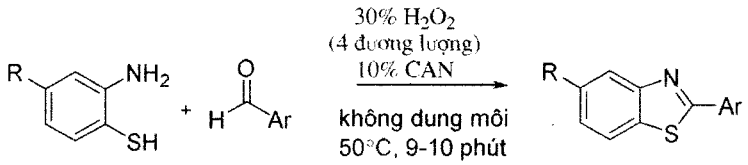
Sơ đồ 1. Cơ chế phản ứng khép vòng benzo[*d*]thiazole

Trên cơ sở phản ứng này, nhiều tác giả thực nghiệm với nhiều điều kiện khác nhau. Hu và cộng sự thực hiện phản ứng trong điều kiện trong không khí, dung môi đimetyl sunfoxit (DMSO) và không có xúc tác. Điều kiện này cho phép nhiều nhóm chức khác tồn tại trong phản ứng và cho hiệu suất tốt từ 61 đến 95 %. Phương pháp này cho phép áp dụng với nhiều dẫn xuất của benzanđehit và các anđehit thơm là dị vòng. Ngoài ra tác giả cũng chứng minh DMSO là dung môi tốt nhất cho loại phản ứng này. Tuy nhiên thời gian phản ứng cần 6 giờ, Sơ đồ 2 [11].



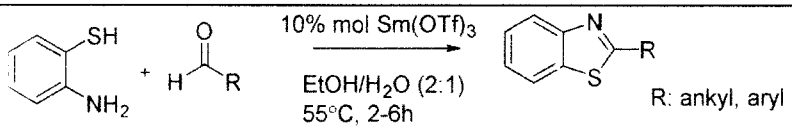
Sơ đồ 2. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và anđehit trong dumg môi DMSO

Một phương pháp khác là dùng tác nhân oxy hóa để khép vòng benzo[*d*]thiazole. Bahrami và cộng sự tiến hành phản ứng bằng hỗn hợp oxy hóa rẻ tiền là nước oxy già và Ceric ammonium nitrate (CAN). Điểm mạnh là không cần dung môi, thời gian ngắn, hiệu suất đạt từ 92 đến 97%, Sơ đồ 3 [13].



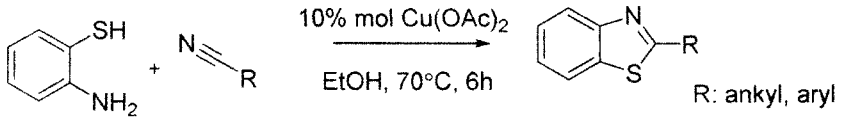
Sơ đồ 3. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và anđehit dùng tác nhân oxy hóa

Nghiên cứu của Gorepatil và các cộng cho thấy samarium triflate là một xúc tác hữu hiệu đã giúp phản ứng xảy ra trong điều kiện nhẹ nhàng trong không khí và hỗn hợp dung môi etanol và nước. Mặc dù hiệu suất từ 72 đến 96 %, nhưng cũng mất từ 2 đến 12 giờ để hoàn thành phản ứng. Điều thú vị là tác giả đã nghiên cứu tái sử dụng xúc tác và cho hiệu suất tương tự như xúc tác mới dùng. Sơ đồ 4 [12].



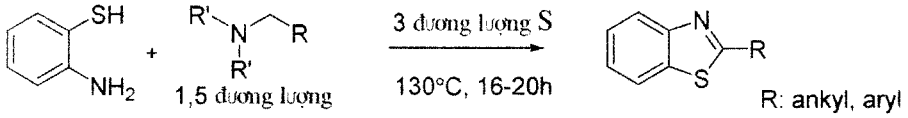
Sơ đồ 4. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và anđehit có xúc tác

Việc nghiên cứu sử dụng xúc tác là kim loại giúp tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole uyển chuyển và phong phú hơn về điều kiện và tác nhân phản ứng. Ví dụ, đồng axetat được Sun và cộng sự dùng làm xúc tác cho phản ứng ngưng tụ giữa *o*-aminothiolphenol và nitrin cho hiệu suất 77-97%. Nhóm tác giả cũng chứng minh dung môi etanol là dung môi tốt nhất cho phản ứng này. Điểm thuận lợi của phản ứng này là điều chế được các dẫn xuất mà nhóm thế "R" là các ankyl. Vì thế phương pháp này đã trở thành một phương pháp hiệu quả tổng hợp dẫn xuất benzo[*d*]thiazole có chứa hợp phần ít phân cực. Điều kiện này cũng cho phép sự có mặt của nhiều nhóm chức khác nhau mà không ảnh hưởng đến hiệu suất cũng như bản chất của các nhóm chức, Sơ đồ 5 [14].



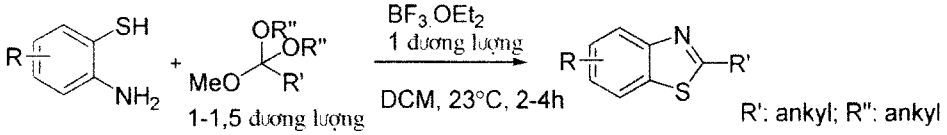
Sơ đồ 5. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và nitrin

Nguyễn và cộng sự đã sử dụng lưu huỳnh để đóng vòng benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiphenol và amin. Tương tự như dùng nitrin ở trên, khi dùng amin có lợi thế tạo thành dẫn xuất chứa benzo[*d*]thiazole chứa "R" là ankyl. Mặc dù phản ứng này cho phép tổng hợp lượng lớn tuy nhiên thời gian phản ứng này dài và phải thực hiện ở nhiệt độ cao và chỉ đạt hiệu suất trung bình từ 43 đến 83%, Sơ đồ 6 [15].



Sơ đồ 6. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và amin

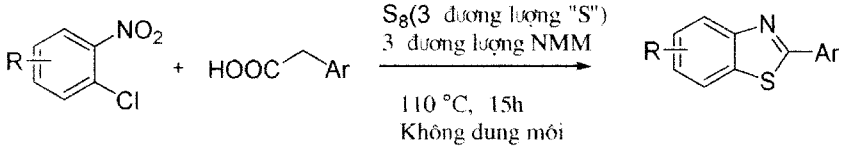
Bastug và cộng sự sử dụng axit Lewis $BF_3.OEt_2$ xúc tác cho phản ứng khép vòng của dẫn xuất anilin với các orthoeste tạo dị vòng benzoxazole, benzo[*d*]thiazole, và benzimidazole. Hiệu suất của phản ứng rất cao khoảng 95% và thực hiện ở ngay nhiệt phòng, Sơ đồ 7 [16].



Sơ đồ 7. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiophenol và orthoeste

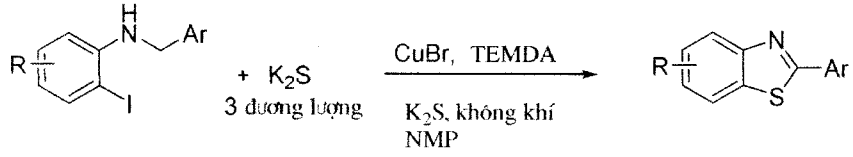
b. Tổng hợp dị vòng benzo[d]thiazole từ o-aminohalogenbenzen

Phản ứng oxy hóa khép vòng tách nhóm cacboxylic giữa *o*-chloronitroaren và axit arylacetic có mặt lưu huỳnh và *N*-methylmorpholine (NMM) theo cơ chế gốc khá thú vị. Tuy nhiên phản ứng cần thời gian dài và nhiệt độ cao, tinh chế khá phức tạp, Sơ đồ 8 [17].



Sơ đồ 8. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ dẫn xuất halogen và axit

Xúc tác đồng giúp hình thành liên kết C-S từ *N*-benzyl-2-iodoanilin và kali sulfit có mặt của *N*-Methylpyrrolidinone (NMP) và Tetramethylethylenediamine (TEMDA). Đồng giúp tạo phản ứng ghép chéo khi phân cắt liên kết C-I và tạo liên kết C-S, Sơ đồ 9[18].

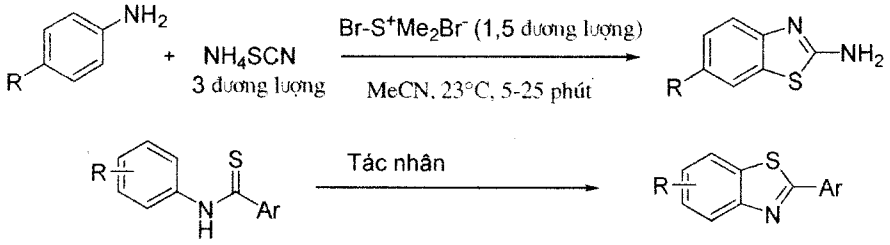


Sơ đồ 9. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ dẫn xuất halogen và K_2S

c. Tổng hợp dị vòng benzo[d]thiazole từ anilin và dẫn xuất thioamit

Không nhiều nhóm nghiên cứu chuyển hóa trực tiếp từ anilin thành dị vòng benzothiazole mà phải qua bước chuyển thành thioamit.

Tuy nhiên Bhalerao và các cộng sự đã sử dụng trực tiếp anilin để tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole bằng cách cho aniline phản ứng với thiocyanat có mặt bromodimethylsulfonium bromide (BDMS) và ammonium thiocyanat. Thực tế bản chất của phương pháp này cũng tạo thành dạng thioamit trong phản ứng nên làm cho phản ứng giảm số bước tiến hành và cho hiệu suất rất cao 88-96% trong khoảng 5- 25 phút, sơ đồ 10 [19].

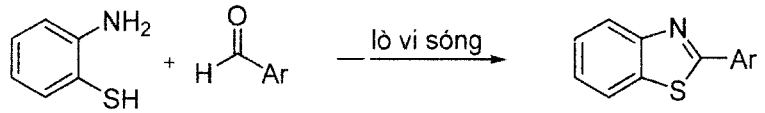


Sơ đồ 10. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole từ dẫn xuất của aniline và dẫn xuất

Nếu chất đầu là thioamit thì bắt buộc các nhà hóa học tổng hợp phải dùng các tác nhân nhằm hoạt hóa liên kết C-H ở vị trí ortho. Zhang và cộng sự đã sử dụng tác nhân kim loại để hoạt hóa liên kết C-H của nhân thơm tạo điều kiện cho phản ứng khép vòng xảy ra với hiệu suất 80-99% [20]. Nhóm nghiên cứu của Bose sử dụng tác nhân oxy hóa DDQ (2.6-dichloro-3.5-dicyano-1,4-benzoquinone) để hoạt hóa liên kết C-H của nhân thơm theo cơ chế gốc [21]. Trong khi trong điều kiện nhẹ nhàng và rất hiệu quả đó là dùng tác nhân hóa trị cao của iod trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ phòng cũng cho hiệu suất cao 85-95% và thời gian ngắn khoảng 15 phút [22]. Sắt clorua kết hợp với natri pesulfat cũng khép được dị vòng benzo[*d*]thiazole hiệu suất cao thông qua phản ứng tạo liên kết C-S từ liên kết C(sp2)-H [23].

d. Tổng hợp dị vòng benzo[d]thiazole có sử dụng lò vi sóng

Gần đây lò vi sóng được sử dụng khá nhiều trong phản ứng đóng vòng benzothiazole do có nhiều lợi ích. Thời gian của phản ứng ngắn hơn rất nhiều, thậm chí chỉ cần vài chục giây. Do khả năng gia nhiệt bất ngờ nên dẫn đến làm tăng tốc độ phản ứng. Đồng thời dùng lò vi sóng hạn chế sự ảnh hưởng của thành bình phản ứng nên làm cho việc làm nóng phản ứng nhanh hơn và tránh được các điểm quá nhiệt dẫn tới các phản ứng phụ. Ngoài ra, kĩ thuật này có thể áp dụng cho nhiều loại phản ứng khác nhau như: tạo dị vòng, chuyển vị [24.25.26]. Trong lĩnh vực tổng hợp dị vòng benzothiazole, kĩ thuật gia nhiệt bằng lò vi sóng tỏ ra hiệu quả. Chẳng hạn, Praveen và các cộng sự đã dùng kĩ thuật lò vi sóng để khép vòng benzo[*d*]thiazole từ *o*-aminothiphenol và anđehit thơm trong 15 phút và hiệu suất đạt cao nhất tới 91%, Sơ đồ 11 [27].

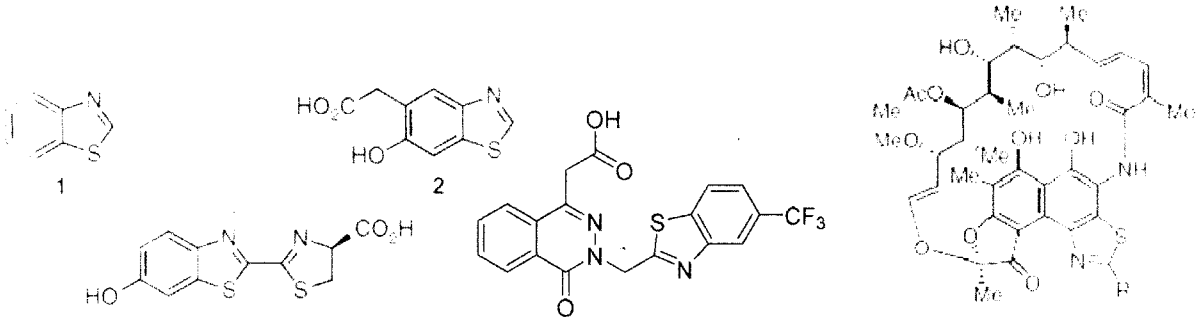


Sơ đồ 11. Tổng hợp benzo[*d*]thiazole có sử dụng kĩ thuật gia nhiệt bằng lò vi sóng

Một số công trình khác cho thấy kĩ thuật này vượt trội chỉ mất 2-3 phút thu được dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole với hiệu suất cao[28,29].

10.2.2. Hoạt tính sinh học của dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole và khả năng kích thích sinh trưởng thực vật

Nhiều dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole được tìm thấy trong thiên nhiên vì thế chúng thường có phổ hoạt tính sinh học phong phú, chọn lọc và thân thiện với cơ thể sống và môi trường. Ví dụ, dị vòng benzothiazole (**1**) lần đầu được tách từ cây Nam việt quất trồng ở Mỹ (*Vaccinium macrocarpon*). Sau đó nhiều công trình công bố tìm thấy dẫn xuất này trong hươu đỏ, *Cervus elaphus* [30], hợp phần dễ bay hơi trong rượu vang [31,32, 33], ngoài ra nó cũng được tìm thấy trong lá trà và có hoạt tính kháng ung thư tốt [34].



Axit 6-hydroxybenzo[*d*]thiazole-5-axetic (**2**) là hợp chất kháng khuẩn có tên C304A hoặc M4582 được tách từ nước lọc của vi khuẩn *Actinosynnema* [35] và *Paecilomyces lilacinus* [36]. Hợp chất này thể hiện khả năng giảm biến chứng ở mắt và dây thần kinh. Trong khi, Luciferin (**3**) chính là chất phát quang sinh học trong ruồi lửa [37]. Hơn nữa đã có những dẫn xuất trở thành thuốc thương mại. Ví dụ, Zopalrestat là thuốc thương mại chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole được dùng chữa bệnh biến chứng do bệnh đái tháo đường gây ra do công ty Takeda Pharmaceutical Co. phát triển [38]. Rifamycin P (**5**) được tách lần đầu tiên trong qúa trình lên men, nó thể hiện hoạt tính kháng sinh tốt và có chọn lọc. Chẳng hạn nó ức chế mạnh vi khuẩn Gr (+) và Gr (-) nhưng lại yếu đối với vi khuẩn gây ra bệnh MAC (*Mycobacterium avium complex*) của những người mắc bệnh HIV [39, 40, 41].

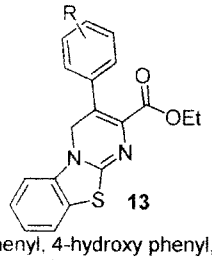
Ngoài nghiên cứu về các dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole có trong thiên nhiên, nhiều nhà hóa học đã nghiên cứu hoạt tính của nhiều dẫn xuất tổng hợp. Sau đây là một số ví dụ được phân loại theo 02 hoạt tính có thời sự và liên quan đến đề tài là: hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm và hoạt tính kích thích sinh trưởng thực vật:

a. Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm

Dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole cũng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm đa dạng. Qua nghiên cứu tài liệu tham khảo, chúng tôi chia dẫn xuất thành 3 loại cấu trúc cơ bản: dị vòng benzo[*d*]thiazole ngưng tụ với dị vòng pyrimiđin; dị vòng benzo[*d*]thiazole có nhóm thế ở vị trí số 2 qua "cầu" nguyên tử nitơ; dị vòng benzo[*d*]thiazole có nhóm thế ở vị trí số 2 qua "cầu"

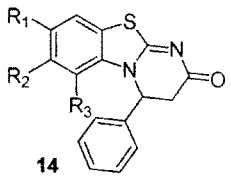
nguyên cacbon.

Dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole ngưng tụ với dị vòng pyrimiđin **13**, **14** và **15** thể hiện hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm mạnh. Ví dụ, Sahu và các cộng sự đã tổng hợp một dãy dẫn xuất **13** sau đó khảo sát hoạt tính kháng khuẩn gram dương và gram âm. Kết quả cho thấy, dãy chất này có hoạt tính kháng khuẩn kém hơn đối chứng khoảng 3 lần nhưng kháng nấm lại tốt hơn đối chứng khoảng 2 lần [48].



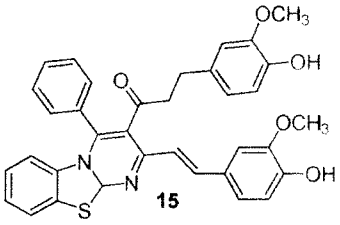
13

R: phenyl, 4-hydroxy phenyl, 4-metoxyphenyl



14

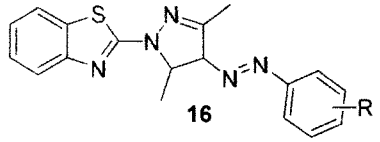
R: H, Cl, NO_2; R_2: H, CH_3, Cl
R_1: H, Cl



15

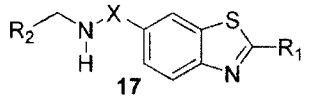
Sharma và cộng sự công bố dãy chất **14** có hoạt tính kháng sinh mạnh hơn đối chứng Chloramphenicol trên hầu hết các dòng vi khuẩn ở nồng độ 25-75µg/ml [49]. Sahu và các cộng sự có ý tưởng ghép hệ dị vòng này với curcumin tạo thành dãy chất **15**. Kết quả thử kháng sinh cho thấy chúng kháng khuẩn, kháng nấm tương đương với đối chứng [50].

Dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole có nhóm thế ở vị trí số 2 qua cầu nitơ tương tự dẫn xuất **16-20** cũng thể hiện kháng khuẩn và nấm tốt. Amir và cộng sự đã nghiên cứu dãy chất **16** khi cầu nitơ là một dị vòng. Kết quả kháng khuẩn đạt mức khá [51]. Sử dụng nghiên cứu lý thuyết để dẫn đường cho tổng hợp các dẫn xuất có hoạt tính, Sheng và cộng sự cho thấy dãy chất **17** cho kết quả kháng khuẩn theo dự đoán khá gần với kết quả thực nghiệm [52].



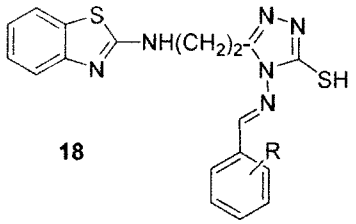
16

R: o-OH, p-OCH3, o-COOH, p-COOH



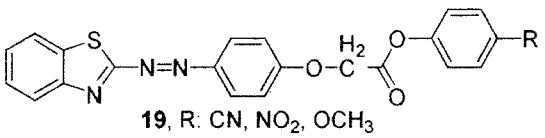
17

X: $(CH_2)NHCO$-, $(CH_2)_3NHCO$-, CH_2CONH
R_1: $NHCOC_6H_{11}$, R_2: $C_{10}H_7$

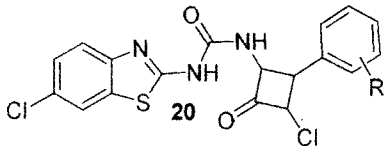


18

R: H, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-OH



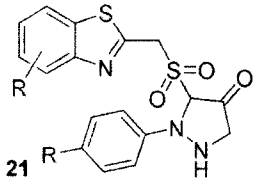
19, R: CN, NO_2, OCH_3



20

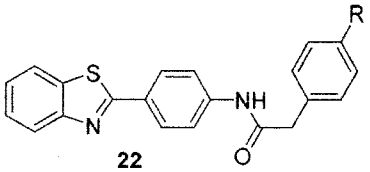
R: phenyl, clophenyl, diclophenyl

Sự hiện diện của bazơ Schiff trong dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole kiểu dãy chất **18** làm tăng hoạt tính kháng khuẩn mà vẫn duy trì được khả năng kháng nấm tốt [53]. Từ kết quả này, Tomi và cộng sự đã thay đổi cầu nitơ ở dạng điazo như dãy hợp chất **19**, kết quả là tất cả các chất thuộc dãy này đều thể hiện kháng khuẩn và nấm tốt hơn đối chứng [54]. Một dãy chất nữa có chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole và xiclobutanon cũng cho kết quả kháng khuẩn kháng nấm tốt hơn đối chứng [55].



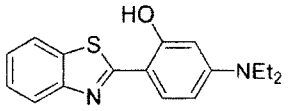
21

R: 4-Cl, 4-Br, 4-F, 4-CH_3, 4-OCH_3



22

R: F, Cl, Br, CH_3, C_2H_5

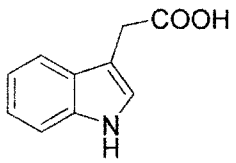


23

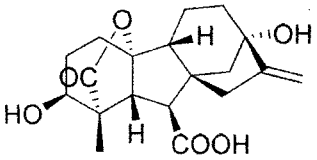
Dãy chất có chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole nhưng cầu nối với phần còn lại của phân tử là nguyên tử cacbon thường thấy trong hợp chất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole trong thiên nhiên. Phần còn lại đó có thể là ankyl như dãy chất **21** hoặc là nhân thơm benzene như dãy **22** và hợp chất **23**. Kết quả nghiên cứu dãy chất **21** và **22** chỉ cho hoạt tính kháng nấm ở mức khá [56,57]. Riêng dãy chất **23** có hoạt tính kháng khuẩn và nấm tốt [58].

b. Kích thích sinh trưởng thực vật

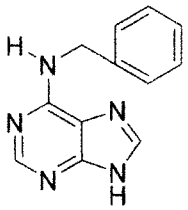
Chất kích thích sinh trưởng thực vật đã được nghiên cứu cuối thế kỉ XIX. Ngày nay nó được ra làm 3 loại: auxin, gibberellins và xitokinin. Năm 1980, Darwin và con trai là Francis đã quan sát sự phát triển hướng về ánh sang khi còn đỉnh. Họ cho rằng, có một tín hiệu nào đó đã được truyền từ đỉnh bao lá mầm xuống miền sinh trưởng của cây mầm làm cho cây phát triển. Sau đó, nhà thực vật học Went đã cho rằng có một tín hiệu hóa học lan truyền từ lá mầm và gọi tín hiệu này là Auxin với nghĩa là "tăng lên". Vào năm 1935, nhà Hóa học Kögl đã tìm ra được hợp chất hữu cơ mà Went gọi là tín hiệu hóa học ở trên là axit 3-indol axetic (AIA, **24**). AIA có tác dụng kích thích dãn dài; tạo rễ; tăng trưởng quả; tạo quả không hạt và kích thích sinh trưởng ống phấn [59]. Bên cạnh việc tìm ra auxin, đầu thế kỉ XX, Nhà bệnh lý học thực vật Kurosawa đã tìm được nguyên nhân của bệnh lúa vốn là do dịch tiết của nấm Gibberella fujiukuroi (Fusarium moniliforme) có chứa hợp chất hữu cơ được gọi là gibberellin có cấu trúc dạng đitecpenoit. Ngày nay đã biết hơn 100 gibberellin, trong đó **GA1** (**25**) là một ví dụ các chất thuộc nhóm này [60]. Gibberellin có khả năng kích thích sinh trưởng dãn dài của thân và lá. Gibberellin có tác dụng khá giống với với AIA. Để nâng cao hiệu quả kích thích sinh trưởng thực vật, người ta dùng phối hợp giữa Gibberellin và AIA. Loại kích thích sinh trưởng thứ 3 là Xitokinin được tìm thấy năm 1955 bởi Skoog và Miller từ chế phẩm AND của tinh dịch các trích. Cho đến năm 2008 có hơn 30 Xitokinin được tìm thấy và benzyadenin (**26**) là một trong chất thuộc gia đình Xitokinin. Xitokinin có tác dụng kích thích sự phân bào với điều kiện có mặt của auxin [61].



axit 3-indolaxetic (AIA), (**24**)

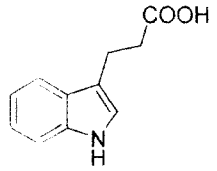


GA1 (25)

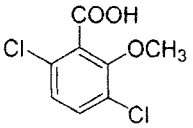


Benzyadenin (**26**)

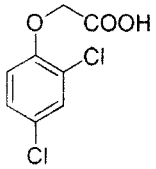
Ngày nay, bên cạnh chế phẩm kích thích sinh trưởng thực vật được chế tạo từ các hóa chất truyền thống trên, nhiều chất điều hòa sinh trưởng thực vật được tổng hợp. Nguồn cảm hứng lớn nhất cho các nhà hóa sinh đó là auxin. Có 07 dạng phổ biến của auxin tổng hợp là dẫn xuất của: indole; axit benzoic; axit clophenoxy axetic; axit picolinic; axit naphthalenyl axetic; axit naphthoxy axetic và quinclorac. Đại diện cho mỗi nhóm chất được liệt kê từ chất số **27** đến **33** [62].



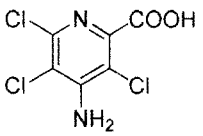
Axit Indole-3-butyric (IBA) (**27**)



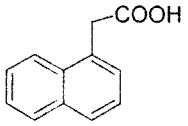
axit 2-metoxy-3,6-diclobenzoic (Dicamba) (**28**)



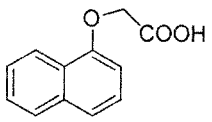
axit 2,4-diclophenoxy axetic (2,4-D) (**29**)



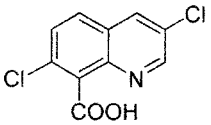
axit 4-amino-3,5,6-triclopicolinic (Picloram) (**30**)



axit α-Naphthalen axetic (α-NAA) (**31**)



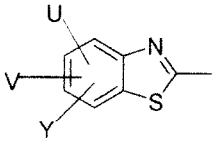
axit α-Naphtho axetic (**32**)



Quinclorac (**33**)

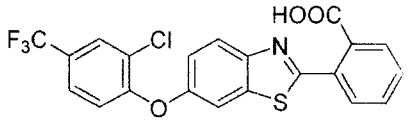
Nhìn chung các auxin tổng hợp có chứa: đồng vòng thơm (benzene, naphthalene); dị vòng thơm (indole, quinolin, pyridine) gốc axit cacboxylic (-COOH) hoặc $-(CH_2)_nCOOH$ hoặc $-O-(CH_2)_nCOOH$. Đây là các nhóm chức quan trọng cho việc thiết kế cấu trúc của hợp chất đích cho đề tài.

Trên thế giới, đã có một số công trình nghiên cứu về hoạt tính kích thích sinh trưởng thực vật của dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole. Năm 1985, Baum và Chen đã nghiên cứa tổng hợp 61 dẫn xuất chứa dị vòng benzothiazole được gọi chung là 2(oxycacbonylxiclic)benzothiazole (**34**). Trong đó U, V, Y là các nhóm thế khác nhau. Kết quả khảo sát kích thích sinh trưởng trên nhiều thực vật khác nhau như lúa mỳ, đậu xanh, đậu mỡ, đậu nành, ngô... Trong đó hợp chất **35** thể hiện khả năng kích thích mạnh lên hầu hết các thực vật [63].



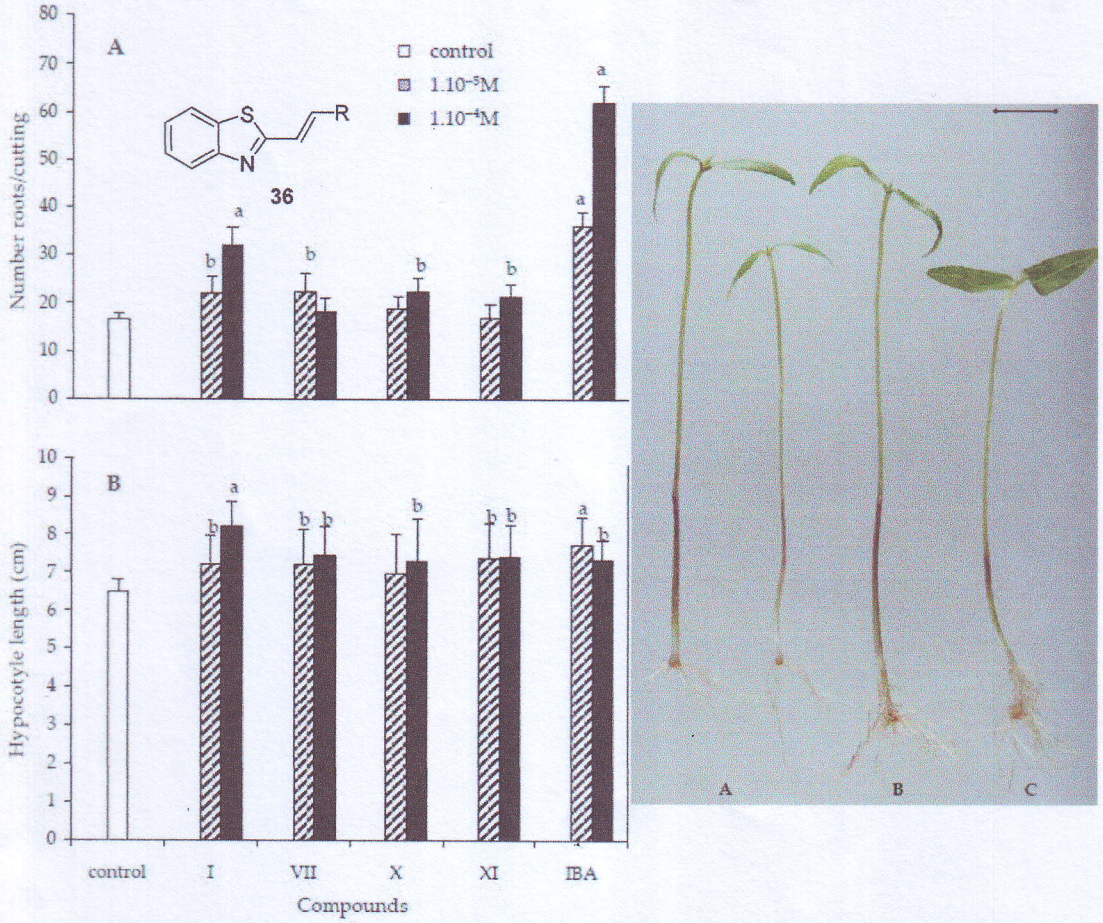
Dị vòng, đồng vòng —COOH

34



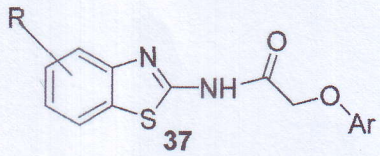
35

Năm 2005, nhóm Šimonová và cộng sự nghiên cứu dãy chất có công thức cấu tạo như dẫn xuất **36** với giống đậu xanh, hình 3 [64]. Kết quả chỉ ra nồng độ thích hợp của dẫn xuất chứa benzo[*d*]thiazole khoảng 10^{-4}M. Ở nồng độ này, sự phát triển của thân và rễ lớn hơn so với đối chứng.



Hình 3. Nảy mầm và phát triển thân, lá mầm và rễ của hạt đậu xanh

Năm 2013, Bendre và cộng sự đã công bố dãy chất **37** có khả năng kích thích sinh trưởng ở nồng độ 1-5 ppm, nhưng ở nồng độ 50-100 ppm lại thể hiện ức chế sự phát triển [65].



37

R = H, 4-CH_3, 6-CH_3, 6-OCH_3

Ar = 2-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Cl,3,5-diMe-Ph

Gần đây nhất, năm 2016, Bargotya và Mathur đã tổng hợp phức chất của kim loại đồng có chứa dị vòng benzothiazole và nhận thấy chúng có tương tác đáng kể vào quá trình nảy mầm và trao đổi chất của cây đậu xanh [66].

TÀI LIỆU THAM KHẢO (2)

9. Hofmann, A. W. (1880), *Uebereine Reihe aromatischer, den Senfölen und Sulfocyanaten isomerer Basen*, Chemische Berichte, 13, 8-22.

10. Mukhopadhyay, C., Arup Datta, A., (2007). *A green method for the synthesis of 2-arylbenzothiazoles*, Heterocycles, 71 (8), 1837-1842.

11. Hu, R., Li, X., Tong, Y., Miao, D., Pan, Q., Jiang, Z., Gan, H., Han, S., (2016). *Catalyst-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles in an Air/DMSO Oxidant System.* Synlett, 27, 1387-1390.

12. Gorepatil, P. B., Mane, Y. D., Ingle, V. S. (2013), *Samarium(III) Triflate as an Efficient and Reusable Catalyst for Facile Synthesis of Benzoxazoles and Benzothiazoles in Aqueous Medium,*

Synlett, 24, 2241-2244.
13. Bahrami, K., Khodaei, M. M., Naali, F. (2008), *Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles*, J. Org. Chem. 2008, 73(17), pp. 6835-7.

14. Sun, Y., Jiang, H., Wu, W., Zeng, W., Wu, X. (2013), *Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles*, Org. Lett., 15, 1598-1601.

15. Nguyen, T. B., Ermolenko, L., Dean, W. A., Al-Mourabit, A. (2012) *Benzazoles from Aliphatic Amines and o-Amino/Mercaptan/Hydroxyanilines: Elemental Sulfur as a Highly Efficient and Traceless Oxidizing Agent*, Org. Lett., 14, 5948-5951.

16. Bastug, G., Eviolitte, C., Markó, I. E. (2012) *Functionalized Orthoesters as Powerful Building Blocks for the Efficient Preparation of Heteroaromatic Bicycles*, Org. Lett., 14, 3502-3505.
17. Guntreddi, T., Vanjari, R., Singh, K. N. (2015), *Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of o-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids*, Org. Lett., 17, 976-978.
18. Zhang, X., Zeng, W., Yang, Y., Huang, H., Liang, Y. (2014) *Copper-Catalyzed Double C-S Bonds Formation via Different Paths: Synthesis of Benzothiazoles from N-Benzyl-2-iodoaniline and Potassium Sulfide*, Org. Lett., 16, 876-879.
19. Bhalerao, D. S., Agamanchi, K. G., (2007) *Efficient and Novel Method for Thiocyanation of Aromatic and Hetero-aromatic Compounds Using Bromodimethylsulfonium Bromide and Ammonium Thiocyanate*, Synlett, 2952-2956.
20. Zhang, G., Liu, C., Yi, H., Meng, Q., Bian, C., Chen, H., Jian, J.-X., Wu, L.-Z., Lei, A. (2015). *External Oxidant-Free Oxidative Cross-Coupling: A Photoredox Cobalt-Catalyzed Aromatic C-H Thiolation for Constructing C-S Bonds*, J. Am. Chem. Soc.,137, 9273-9280.
21. Bose, D. S., Idrees, M., Srikanth, B. (2007), *Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles by DDQ-Promoted Cyclization of Thioformanilides; A Solution-Phase Strategy for Library Synthesis*, Synthesis, 819-823.
22. Wang, J., Zong, Y., Zhang, X., Gao, Y., Li, Z., Yuo, G., Quan, Z., Wang, X., (2014) *Synthesis of N-Benzothiazol-2-yl-amides by an Iron-Catalyzed Oxidative C(sp^2)-H Functionalization*, Synlett, 25, 2143-2148.
23. Bose, D., Idrees, S. M., (2006), *Hypervalent Iodine Mediated Intramolecular Cyclization of Thioformanilides: Expeditious Approach to 2-Substituted Benzothiazoles*, J. Org. Chem., 71, 8261-8263
24. Metaxas, A. C., Meredith, R. J. (1993), *Industrial Microwave heating*, Peter Peregrinus Ltd, London.
25. Loupy, A. (2008), *Microwave in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley- VCH, Weinheim.
26. Majetich, G.; Hicks, *R. Radiat.* Application of commercial microwave ovens to organic synthesis, Tetrahedron Letters. 1986, 27, 4945– 4948.
27. Praveen, C., Nandakumar, heenkumar, D., Muralidharan, Perumal , P. T. (2012), *Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents*, J. Chem. Sci. Vol. 124, No. 3, pp. 609–624.

28. Saroja, N., Laxminarayana, E., Prasad, K. R. S., Shanmukha Kumar, J. V., (2012) *Microwave assisted synthesis of 2-(7-(3-hydroxydiphenylamino)-9,9-diethyl-2- fluorenyl)benzothiazole and 2-(7-(3-hydroxydiphenylamino)-9,9-diethyl-2- fluorenyl)benzoxazoles*, Der Pharma Chemica, 4 (2):690-693.

29. Seijas, J. A., Vázquez-Tato, M. P., Carballido-Reboredo, M. R., Crecente-Campo, J., Romar-López, L., (2007), *Lawesson's Reagent and Microwaves: A New Efficient Access to Benzoxazoles and Benzothiazoles from Carboxylic Acids under Solvent-Free Conditions*, Synlett, 313-316.
30. Baines, D. A., Faulkes, C. G., Tomlinson, A. J., Ning, P. C. Y. K., *US Patent 4 818 535* 1989.
31. Pedrizzi, B., Magno, F., Badocco, D., Nicolini, G., Versini, G. (2007) *Aging effects and grape*

variety dependence on the content of sulfur volatiles in wine, J. Agric. Food Chem., 55. 10880.

32. Bellavia, V., Natangelo, M., Fanelli, R., Rotilio, D. (2000) *Analysis of benzothiazole in Italian wines using headspace solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry*, J. Agric. Food Chem., *48*, 1239.

33. Pérez-Coello, M. S., Sanz, J., Cabezudo, M.D. (1998) *Fermentation of white wines in the presence of wood chips of American and French oak*. Chromatographia, 47, 427.
34. Vitzthum, O. G., Werkhoff, P., Hubert, P., (1975), *Volatile components of roasted cocoa: basic fraction*, J. Agric. Food Chem. 23, 999.
35. Kozasa, T., Suzuki, K., Tsunoda, N., Tanaka, K., Yoneda, T., Hirasawa, M. *Japanese Patent 63030493-A* 1988.
36. Yaginuma, S., Asahi, T., Takada, M., Hayashi, M., Mizuno, K. *Japanese Patent 1181793-A* **1989**
37. Suzuki, N., Goto, T., (1972) *Study on firefly bioluminescence-II identification of oxyluciferin as a product in the bioluminescence of firefly lanterns and in the chemiluminescence of firefly luciferin*, Tetrahedron, 28, 4075.
38. Murata, C. T., Makino, S. Patent EP1876179 A1, 2008.
39. Heifets, L. B.; Iseman, M. D.; Lindholm-Levi, P. J. (1988) *Rifabutin: minimal inhibitory and Bactericidal concentrations for Mycobacterium tuberculosis*, Am. Rev. Respir. Dis., 137, 719-721.
40. Cynamon, M. H. (1985) *Comparative in vitro activities of MDL 473, rifampin, and ansamycin against Mycobacterium intracellular*, Antimicrob. Agents Chemother., 28, 440-444.
41. Dickinson, J. M.; Mitchison, D. A. (1987) *In vitro activity of new rifamycins against rifampicin-resistant M. tuberculosis and MAIS-complex mycobacteria*, Tubercle. 68, 177-182.
42. Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. (2001) *The Discovery of the Potent and Selective Antitumour Agent 2-(4-Amino-3-methylphenyl) benzothiazole (DF 203) and Related Compounds*, Curr. Med. Chem., 8, 203.
43. Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G., (2001) *Antitumor Benzothiazoles: Synthesis and in Vitro Biological Properties of Fluorinated 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles,* J. Med. Chem., 44, 1446.
44. Caleta, I., Kralj, M., Branimir Bertosa, B., Sanja Tomic, S., Pavlovic, G., Pavelic, K., Karminski-Zamola, G. (2009), *Novel Cyano- and Amidinobenzothiazole Derivatives: Synthesis, Antitumor Evaluation, and X-ray and Quantitative Structure, Activity Relationship (QSAR) Analysis*, J. Med. Chem., 52, 1744.
45. Stevens, M. F. G., McCall, C. J., Lelieveld, P., Alexander, P., Richter, A., Davies, D. E. (1994), *Synthesis of polyhydroxylated 2-phenylbenzothiazoles and a comparison of their cytotoxicities and pharmacological properties with Genistein and Quercetin*, J. Med. Chem., 37, 1689-1695.
46. Yoshida, M., Hayakawa, I., Hayashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., Iwasaki, S., Koyama, K., Furukawa, H., Kurakata, S., Sugano, Y. (2005), *Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 3328-3332.
47. Park, Ji-Ae, Lee, J.W., Kim, H. K., Shin, U. C., Lee, K. C., Kim, T. J., Chang, Y., Kim, K. M., Kim, J. Y., Lee, Y. J. (2018) *Radiometallic Complexes of DO3A-Benzothiazole Aniline for Nuclear, Medicine Theranostics*, Mol. Pharmaceutics 15, 1133−1141.
48. Sahu, P. K., Sahu, P. K., Lal, J., Thavaselvam, D. and Agarwal, D. (2012) *A facile green synthesis and in vitro antimicrobial activity 4Hpyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives using aluminum trichloride under solvent free conditions*, Medicinal Chemistry Research, 21 (11), pp. 3826–3834.
49. Sharma, P. K., Kumar, M., Mohan, V. (2010) *Synthesis and antimicrobial activity of 2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-2- ones*, Research on Chemical Intermediates, 36 (8), pp. 985–993.
50. Sahu, P. K., Sahu, P. K., Gupta, S. K., Thavaselvam, D., Agarwal, D. D. (2012) *Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of 4H-pyrimido[2,1-b] benzothiazole, pyrazole and benzylidene*

derivatives of curcumin, European Journal of Medicinal Chemistry, 54, pp. 366–378.
51. Amir, M., Javed, S. A., Zaheen Hassan M., (2012) *Synthesis and antimicrobial activity of pyrazolinones and pyrazoles having benzothiazole moiety*, Medicinal Chemistry Research, 21(7), pp. 1261–1270.
52. Sheng, C., Zhu, J., Zhang, W. (2007), *3D-QSAR and molecular docking studies on benzothiazole derivatives as Candida albicansN-myristoyltransferase inhibitors*, European Journal of Medicinal Chemistry, 42(4) pp. 477–486.
53. Soni, B. S., Ranawat, M., Sharma, R., Bhandari, A., Sharma, S. (2010) *Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents*, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (7), pp. 2938–2942.
54. Tomi, I.H. R., Tomma, J. H., Daraji, A., Al-Dujaili, A. (2015) *Synthesis, characterization and comparative study the microbial activity of some heterocyclic compounds containing oxazole and benzothiazole moieties,* Journal of Saudi Chemical Society, 9(4), 392-398.
55. Gilani, S., Nagarajan, K., Dixit, S. P., Taleuzzaman, M., and Khan, S. A. (2016) *Benzothiazole incorporated thiazolidin-4-ones and azetidin-2-ones derivatives: synthesis and in vitro antimicrobial evaluation*, Arabian Journal of Medicinal Chemistry, 9(2), 1523-1531.
56. Asundaria S. T., Patel, K. C. (2012) *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of thiazole, benzothiazole and pyrimidine derivatives bearing sydnone moieties*, Pharmaceutical Chemistry Journal, 45(12), pp. 725–731.
57. Bolelli, K., Yalcin, I., Ertan-Bolelli, T., (2012) *Synthesis of novel 2-[4-(4-substituedbenzamido/phenyl acetamido)phenyl] benzothiazoles as antimicrobial agents*, Medicinal Chemistry Research, 21(11), 3818–3825.
58. Padalkar, V. S., Borse, B. N., Gupta, V.D., Phatangare, K. R., Patil, V. S., Umape, P. G., Seka, N. (2016) *Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives*, Arabian Journal of Chemistry, 9, 1125-1130.
59. Hohm, T; Preuten, T; Fankhauser, C *(2013). Phototropism: Translating light into directional growth"*. American Journal of Botany. 100 (1): 47–59
60. Silva, A.L.L., Rodrigues, C., Costa, J.L., Machado, M.P., Penha, R.O., Biasi, L.A., Vandenberghe, L.P.S., Soccol, C.R. (2013). *Gibberellic acid fermented extract obtained by solid-state fermentation using citric pulp by Fusarium moniliforme: Influence on Lavandula angustifolia Mill. cultivated in vitro (PDF)*. Pakistan Journal of Botany. 45 (6): 2057–2064.
61. *Sakakibara H (2006). Cytokinins: activity, biosynthesis, and translocation. Annu Rev Plant Biol. 57 (1): 431–49.*
62. Enders, Tara A.; Strader, Lucia C. (2015). *Auxin Activity: Past, present, and Future*. American Journal of Botany. 102 (2): 180–196.
63. Jonathan S. Baum, Pennington; Tsong M. Chen,(1985), *Benzothiazole derivatives for Plant growth and development Modification*, Patent Number: 4,556,411.
64. Šimonová, E., Henselová, M., Zahradník, P., (2005) *Benzothiazole derivatives substituted in position 2as biologically active substances with plant growth regulation activity*. Plant Soil Environ., 51, (11): 496–505.
65. Mahajan, D. P., Bhosale, J. D., Bendre, R. S. (2013), *Synthesis, Characterization and Plant Growth Regulator Activity of Some Substituted 2-Amino Benzothiazole Derivatives*. Journal of Applicable Chemistry, 2 (4): 765-771.
66. Bargotya, S., Mathur, N. (2016), *Synthesis, characterization and plant growth regulatory activity of metal complexes with some bioactive ligands*. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, 5 (11), 945-955.

10.3. Danh mục các công trình đã công bố thuộc lĩnh vực của đề tài của chủ nhiệm và những thành viên tham gia nghiên cứu (*họ và tên tác giả; bài báo; ấn phẩm; các yếu tố về xuất bản*)

Nhóm nghiên cứu và chủ nhiệm đề tài đã có nhiều năm nghiên cứu về tổng hợp, xác định cấu trúc, hoạt tính sinh học của dị vòng và chuyển hóa theo hướng tạo các nhóm chức tương tác được với cấu trúc protein của cơ thể sống [67÷74]. Thành viên trong nhóm cũng có kinh nghiệm về nghiên cứu trong việc nghiên cứu, tổng hợp, cấu trúc dẫn xuất mới từ vanillin [75,76], đồng thời nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng bằng phương pháp lò vi sóng [71] và hoạt tính sinh học của nhiều dẫn xuất chứa các dị vòng khác nhau [77÷80]. Nhóm thành viên có kinh nghiệm nghiên cứu về sinh trưởng thực vật trong điều kiện thường và nhiễm mặn [81÷85]. Chủ nhiệm đề tài đã chủ nhiệm đề 02 tài cấp trường về "*Nghiên cứu tổng hợp và khảo sát hoạt tính sinh học của một vài dẫn xuất chứa benzo[d]thiazole từ vanillin*" *mã số* SPHN16-20TT và "*Sử dụng lò vi sóng gia đình để tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole*", mã số SPHN17-13. Tuy nhiên do thời gian và kinh phí có hạn chúng tôi chưa đề cập đến định hướng ứng dụng của các dẫn xuất chứa dị vòng benzo*[d]*thizole.

a) Của chủ nhiệm đề tài

TÀI LIỆU THAM KHẢO (3)

67. **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., Vol. 63, No. 6, pp. 127-135

68. **Duong, H. Q**.; Sieburth, S. McN. (2018), *Asymmetric Synthesis of Silanediol Inhibitors for the Serine Protease Coagulation Cascade Enzyme FXIa*, J. Org. Chem., 83 (10), 5398–5409.

69. **Duong Quoc Hoan**, Le Ngoc Quan, Vu Thi Thanh Thuy (2017), *Synthesis of some derivatives containing both benzothiazole and benzoxazin-3-one*, J. Sci. HNUE, Chemical and Biological Sci., , 62, 11-17

70. **Duong Quoc Hoan**, Nguyen Thi Lan (2017), *A short, effective protocol for Schiff base synthesis using domestic microwave*, J. Sci. HNUE, Chemical and Biological Sci., 62(10), 3-10.

71. **Duong Quoc Hoan**, Vu Thi Anh Tuyet, Le Thanh Duong, Nguyen Hien (2017), *Preparation Of Some New Benzo[d]Thiazole Derivatives*. Vietnam Journal of Chemistry, International Edition, 55(4), 433-437

72. Nguyen Huu Dinh, Trinh Thi Huan, **Duong Quoc Hoan**, Nguyen Hien, Nguyen Phuong Linh (2015), *Synthesis of some new hydrazones containing furoxan ring from eugenol*, Vietnam J. Chem., 53 (2e1), 69-75

73. **Duong Quoc Hoan** (2014), *Asymmetric synthesis of a new silafuran*, HNUE J. Sci. Chemical and Biological Sci., 59(9), 43-50

74. **Duong Quoc Hoan**, Scott McN. Sieburth (2014), *Asymmetric synthesis of (R)-2-[3-(methoxymethoxy)propyl]-3,3-diphenyl-1-tosyl-1,3-azasilinan-6-one*, HNUE J. Sci. , Chemical and Biological Sci., 59 (9), 3-10

b) Của các thành viên tham gia nghiên cứu

(Những công trình được công bố trong 5 năm gần nhất)

TÀI LIỆU THAM KHẢO (4)

75. Đường Khánh Linh, Brigitte Rousseau, Alain Fradet (2014) *Tổng hợp và nghiên cứu tính chất một số poly(ete-este) từ vanilin*, Tạp chí KH – ĐHSPHN, Số 59 (1A), 2014, 174-179.

76. Vũ Thị Ngọc, Vũ Quốc Trung, **Đường Khánh Linh** (2015) *Tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc của một số dẫn xuất poly(azometin-ete) từ vanilin*. Tạp chí Hóa học, 2015, Tập 53, số 4E2, tr.10-14.

77. Hans Steeneackers, Denis Ermorlat'ev, **Tran Thi Thu Trang**, Bharat Savalia, Upendra K.Sharma, Ami De Weerdt, Anamik Shah, Jozef Vanderleyden, Erik V. Van der Eycken (2014), *Microwave-assisted one-pot synthesis and anti-biofilm activity of 2-amino-1H-imidazole/triazole conjugates*; Organic and Biomolecular Chemistry,12, 3671.

78. Tran Thi Thu Trang, Anatoly Peshkov, Jeroen Jacobs, Luc Van Meervelt, Vsevolod A. Peskov, Erik Van der Eycken (2015) *Post-Ugi carbocyclization/fragmentation sequence for the synthesis of 6,7-dihidro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-5-ones*; Tetrahedron Lett, 56, 2882.

79. Tran Thi Thu Trang, Denis S. Ermolat'ev and Erik Van der Eycken (2015) *Facile and diverse microwave-assisted synthesis of seconday propargylamines in water using CuCl/CuCl$_2$*, Royal Society of Chemistry Advances, 5, 28921.

80. Tran Thi ThuTrang, Lise Dieltjens,Geert Hooyberghs, KaiWaldrant, Denis S.Ermolat'ev, Erik V.Van der Eycken, Hans P.L.Steenackers (2018): *Enhancing the anti-biofilm activity of 5-aryl-2-aminoimidazoles through nature inspired dimerization*, Bioorganic & Medicinal Chemistry. 1470-1480

81. Trần Khánh Vân, Nguyễn Thị Thao, Trần Thị Thanh Huyền, Ảnh hưởng của nguyên tố vi lượng molypđen đến khả năng chịu hạn của một số giống đậu tương ở giai đoạn nảy mầm, Tạp chí Khoa học ĐH QG HN, Chuyên san Khoa học Tự nhiên và Công nghệ Tr 282-291, Tập số 30, số 1S, ISSN 0866- 8612, 2014.

82. Trần Khánh Vân, Nguyễn Thị Thao, Trần Thị Thanh Huyền, (2014) Ảnh hưởng của molypđen đến khả năng chịu hạn của một số giống đậu tương ở giai đoạn cây con. Tạp chí Khoa học và Phát triển. Học viện Nông nghiệp Hà Nội (HUA), 12(7), tr. 1075-1084.

83. Nguyễn Thị Thao, **Trần Khánh Vân** (2017) *Nghiên cứu nồng độ đường gây hạn và động thái enzym amylaza, enzym proteaza trong quá trình nảy mầm của một số giống đậu tương khi gặp stress hạn*. Tạp chí Khoa học ĐH QG HN: Khoa học Tự nhiên và Công nghệ, Tập 33(2S), trang 168-179.

84. Nguyễn Thị Thao, Nguyễn Văn Mã, **Trần Khánh Vân**, (2017) *Nghiên cứu nồng độ NaCl gây mặn, phân nhóm theo khả năng chịu mặn và động thái enzyme amilase, protease ở hạt nảy mầm của các giống đậu tương chịu mặn khác nhau*, Hội thảo khoa học Sinh lý thực vật toàn quốc: "Sinh lý thực vật ứng dụng trong nông nghiệp công nghệ cao", lần thứ 2, NXB Nông nghiệp, ISBN: 987-604-60-2664-8, trang 152-161.

85. Nguyễn Thị Thao, **Trần Khánh Vân** (2018) Động thái hoạt độ enzym catalaza và peroxydazacủa một số giống đậu tương nảy mầm khi gặp stress hạn, mặn, Hội nghị khoa học quốc gia lần thứ 3 về Nghiên cứu và giảng dạy Sinh học ở Việt Nam, Quy Nhơn, Trang 870-877, NXB Khoa học Tự nhiên và Công nghệ.

11. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Một trong những thách thức lớn của Việt Nam là đảm bảo an ninh lương thực. Bởi vì Việt Nam nằm trong nhóm quốc gia bị ảnh hưởng nặng nề của biến đổi khí hậu nên đất canh tác giảm; thiên tai nhiều và ngày càng khắc nghiệt. Mặt khác dân số đông và sắp bước vào giai đoạn dân số già. Theo Tổng cục thống kê, ước tính đến năm 2020, dân số của Việt Nam là gần 100 triệu người nên nhu cầu cần 35,2 triệu tấn thóc và 8 triệu tấn ngô. Mặc dù Việt Nam là nước nông nghiệp, nhưng Việt Nam lại là quốc gia nhập khẩu ngô. Ước tính năm 2016, Việt Nam đã chi ra 1,65 tỷ USD để nhập về 8,5 triệu tấn ngô.

Bên cạnh sự ảnh hưởng tiêu cực của biến đổi khí hậu, kết hợp với khí hậu nhiệt đới, nên virus, vi khuẩn, nấm mốc phát triển mạnh mẽ ở Việt Nam. Vì thế nhiều bệnh nan y đang có chiều hướng lan rộng và trẻ hóa độ tuổi người bệnh. Chẳng hạn, ở Việt Nam có khoảng 126 nghìn ca mắc ung thư mới và có 94 nghìn người chết vì ung thư hàng năm. Độ tuổi mắc bệnh ở Việt Nam trẻ hơn trung bình trung của thế giới là 4-5 tuổi. Bệnh viêm phổi 448 nghìn ca mắc mới, trong khi viêm họng và amidan cấp 378 nghìn ca mắc mới hàng năm.

Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới cho thấy dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole có hoạt tính sinh học phong phú như kháng ung thư, kháng khuẩn và nấm đồng thời chúng cũng có khả năng kích thích sinh trưởng thực vật. Chẳng hạn chúng có khả năng kích thích nảy mầm và sinh

trường cây củ cải đường, cây họ đậu nói riêng, bột mỳ... Riêng ở Việt Nam chưa có công trình nào công bố về khả năng kích thích sinh trưởng thực vật của dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole.

Vì vậy, nghiên cứu cơ bản có định hướng ứng dụng nhằm nâng cao năng suất cây trồng góp phần đảm bảo an ninh lương thực đồng thời tìm những hợp chất có khả năng kháng khuẩn và nấm là vấn đề cấp bách và có ý nghĩa khoa học. Chính vì thế, trong công trình này, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole, khảo sát khả năng kháng khuẩn, kháng nấm và khả năng kích thích nảy mầm sinh trưởng thực vật. Trên cở sở đo chế tạo chế phẩm kích thích sinh trưởng thực vật với hy vọng chế phẩm có nhiều tính năng trong một cấu trúc.

12. MỤC TIÊU ĐỀ TÀI

Xây dựng được quy trình tổng hợp khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và kích thích nảy mầm và sinh trưởng thực vật của một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole. Chế tạo và thử nghiệm được chế phẩm kích thích nảy mầm thực vật.

13. ĐỐI TƯỢNG, PHẠM VI NGHIÊN CỨU

13.1. Đối tượng nghiên cứu

Dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole và 01 giống lúa và 01 giống ngô phổ biến hiện nay

13.2. Phạm vi nghiên cứu

- Nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole
- Xác định cấu trúc của một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole
- Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm của ít nhất 10 dẫn xuất chọn lọc
- Khảo sát khả năng kích thích sinh trưởng ít nhất 01 dẫn xuất chọn lọc từ đó chế tạo chế phẩm quy mô phòng thí nghiệm trên 01 giống lúa và 01 giống ngô đang được sử dụng phổ biến hiện nay

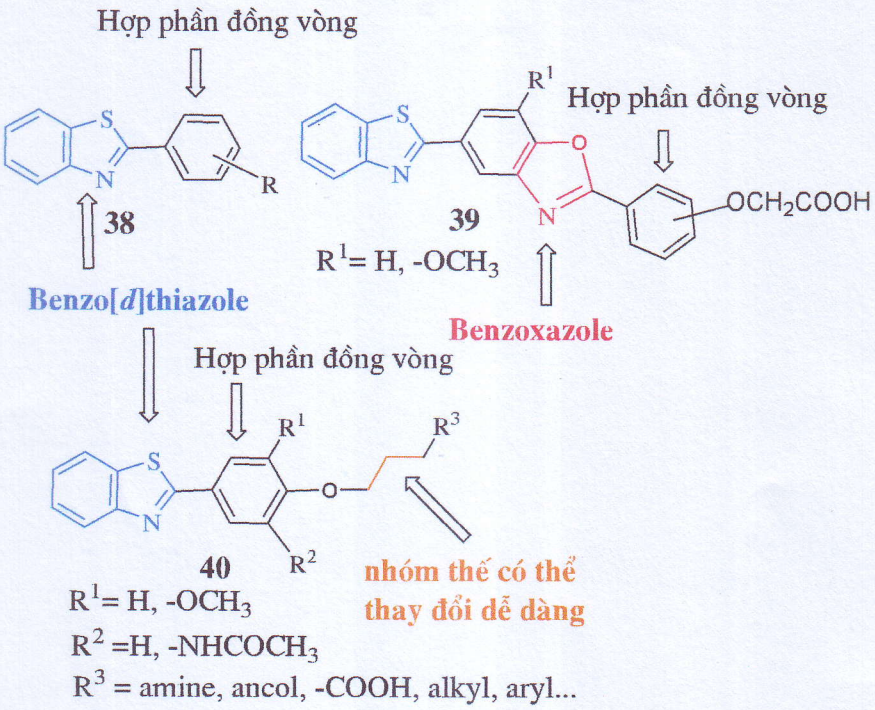
14. CÁCH TIẾP CẬN, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

14.1 Cách tiếp cận

- Tổng quan tài liệu về dị vòng benzo[*d*]thiazole trên cơ sở nội dung cơ bản sau: phương pháp tổng hợp; hoạt tính sinh học; khả năng kích thích sinh trưởng thực vật trong.
- Thiết kế cấu trúc của các dẫn xuất dự kiến sẽ tổng hợp:

Qua phần tổng quan dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole được định hướng theo kiểu auxin. Chúng được chia ra làm 3 loại: Loại tương tự hợp chất **38** có dị vòng là benzothiazole kết hợp hệ đồng vòng là nhân benzene có chứa nhóm R khác nhau như OH, Cl...; loại hợp chất tương tự hợp chất **39** có chứa dị vòng là nhân benzothiazole và benzoxazole kết hợp với hệ đồng vòng nhân benzene có chứa các nhóm thế khác nhau; loại tương tự hợp chất **40** cũng được kết hợp phần dị vòng benzothiazole và đồng vòng là nhân thơm có chứa nhóm $-O-CH_2CO-$ (Hình 4).

- Lựa chọn và tối ưu hóa một vài trong số các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất mong muốn
- Sử dụng các phương pháp phổ hiện đại để xác định cấu trúc của một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole
- Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, nấm để định hướng chọn lọc dẫn xuất nghiên cứu khảo sát khả năng kích thích sinh trưởng thực vật. Trong trường hợp chúng không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn và nấm, dẫn xuất có chứa $-OCH_2COOH$ sẽ được ưu tiên chọn do nó có điểm tương đồng với các auxin tổng hợp (Hình 4). Vì vậy, những dẫn xuất chứa dị vòng benzothiazole sẽ có khả năng kích thích dãn dài của thân, lá và rễ.



Hình 4. Cấu trúc của các dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole

14.2. Phương pháp nghiên cứu

- Sử dụng các phương pháp tổng hợp truyền thống trong hóa học hữu cơ như phản ứng thế, đóng vòng… Kết hợp với các kĩ thuật hiện đại để tăng hiệu suất phản ứng và tiết kiệm chi phí.
- Tiến hành thực nghiệm tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole tại phòng thí nghiệm tổng hợp Hoá hữu cơ, khoa Hoá học - trường ĐHSP Hà Nội và Bộ môn Hóa, Khoa tự nhiên ĐH Hồng Đức.
- Xác định cấu trúc các một số dẫn xuất hoá lý như: phổ khối ESI MS, phổ cộng hưởng từ hạt nhân.
- Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn kháng nấm theo các phương pháp pha loãng nồng độ.
- Khảo sát khả năng kích thích sinh trưởng thực vật tại Khoa Sinh, ĐHSP Hà Nội theo phương pháp pha loãng nồng độ và so sánh vơi đối chứng.

15. NỘI DUNG NGHIÊN CỨU VÀ TIẾN ĐỘ THỰC HIỆN

15.1. Nội dung nghiên cứu (***Mô tả chi tiết những nội dung nghiên cứu của đề tài***)

Nội dung 1: Viết thuyết minh đề tài chi tiết

Nội dung 2:*Tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole*

- Tìm các điều kiện tối ưu để hoàn thiện 01 quy trình tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole.

- Áp dụng quy trình trên để tổng hợp ít nhất 15 dẫn xuất chứa dị vòng benzo*[d]*thiazole sạch, khối lượng mỗi dẫn xuất 100mg-500mg. Quy trình phải đáp ứng yêu cầu về kinh tế và thân thiện với môi trường.

+ Chuyển hóa một số dẫn xuất thành nhiều dẫn xuất chứa dị vòng này

- Chuyển hóa nhóm -OH được nghiên cứu chuyển hóa theo hướng tạo ete.
- Chuyển hóa nhóm $-NO_2$ có thể chuyển thành amin hay amit.
- Chuyển hóa nhóm este thành các nhóm hydroxamic, cacboxylic axit.
- Chuyển hóa đồng thời hai nhóm –OH và $-NH_2$

***Nội dung 3**: Xác định cấu trúc các dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole*

- Lựa chọn các dẫn xuất mới và phù hợp để ghi phổ. ít nhất 15 chất.

- Sử dụng các phương pháp phổ cộng hưởng từ, phổ khối lượng để xác định cấu trúc của chúng

- Phân tích phổ để xác định cấu trúc của ít nhất 15 bộ phổ tướng ứng với ít nhất 15 dẫn xuất

- Viết báo cáo về cấu trúc đã xác định được

***Nội dung 4**: Khao sát khả năng kháng khuẩn kháng nấm*

- Lựa chọn 10 dẫn xuất để thử khả năng kháng khuẩn kháng nấm

- Khảo sát khả ăng kháng khuẩn và nấm dựa trên phương pháp thử truyền thống là pha loãng nồng độ và so sánh với đối chứng

- Phân tích kết quả và viết báo cáo

***Nội dung 5**: Khao sát khả năng kích thích nảy mầm và sinh trưởng thực vật*

- Lựa chọn các dẫn xuất trên cơ sở kết quả kháng khuẩn kháng nấm và cấu trúc gần với kiểu chất kích thích sinh trưởng auxin để thử khả năng kích thích sinh trưởng thực vật. Ít nhất 01 dẫn xuất.

- Chọn giống cây trồng thường được sử dụng hiện nay: 01 giống lúa và 01 giống ngô trong giai đoạn nảy mầm và cây non (15 ngày) trên quy mô PTN (phòng thí nghiệm)

- Tiến hành khảo sát so với đối chứng.

- Nghiên cứu pha chế chế phẩm phục vụ thử nghiệm và tối ưu hóa chế phẩm dự kiến nồng độ $10^{-7} \div 10^{-4}$ M trên cơ sở kết quả về khích thích sinh trưởng thực vật.

***Nội dung 6**: Xử lí kết quả đạt được và công bố trên các tạp chí chuyên ngành*

- Tập hợp số liệu, xử lí số liệu, viết báo khoa học và công bố kết quả nghiên cứu trên các tạp chí chuyên ngành

***Nội dung 7**: Rà soát, hoàn thiện các yêu cầu của đề tài, viết báo cáo*

- Báo cáo toàn văn về đề tài

15.2. Tiến độ thực hiện

STT	Các nội dung, công việc thực hiện	Sản phẩm	Thời gian (bắt đầu-kết thúc)	Người thực hiện
1	***Nội dung 1**: Hoàn thành thuyết minh đề tài chi tiết*	Thuyết minh đề tài được duyệt	01/2019 đến 02/2019	TS. Dương Quốc Hoàn
2	***Nội dung 2**:Tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole*		03/2019 đến 08/2019	
2.1	- Tìm các điều kiện tối ưu để hoàn thiện 01 quy trình tổng hợp dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole.	01 quy trình, quy trình đáp ứng yêu cầu về kinh tế và thân thiện với môi trường	03/2019 đến 05/2018	TS. Đường Khánh Linh
2.2	Áp dụng quy trình trên tổng hợp ít nhất 15 dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole	Ít nhất thu được 15 dẫn xuất sạch đủ điều kiện cho các bước tiếp theo.	05/2019 đến 08/2019	TS. Trần Thị Thu Trang
2.3	- Chuyển hóa một số dẫn xuất thành nhiều dẫn xuất chứa dị vòng vòng này + Chuyển hóa nhóm -OH được nghiên cứu Chuyển hóa theo hướng tạo ete. + Chuyển hóa nhóm –NO2 có thể Chuyển thành amin hay amit + Chuyển hóa nhóm este thành các nhóm hydroxamic, cacboxylic axit + Chuyển hóa đồng thời hai nhóm –OH và $–NH_2$	Khối lượng mỗi dẫn xuất 100mg-500mg.	05/2019 đến 08/2019	Ths. Vũ Thị Ánh Tuyết ThS. Nguyễn Thị Ngọc Mai
3	***Nội dung 3**: Xác định cấu trúc các dẫn xuất chứa dị vòng benzo[d]thiazole*			
3.1	Lựa chọn những mẫu	Chọn được 15 mẫu trở lên	01 tuần của 08/2019	Ths. Nguyễn Thị Hồng Vân
3.2	Sử dụng các phương pháp phổ cộng hưởng từ, phổ khối lượng để xác định cấu trúc của chúng	Ghi phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng	Từ 08/2019 đến 09/2019	Ths. Nguyễn Thị Hồng Vân

3.3	Phân tích phổ để xác định cấu trúc và viết báo cáo	Chứng minh được cấu trúc và 01 báo cáo	Tuần cuối tháng 09/2019	Ths. Vũ Thị Ánh Tuyết
4	***Nội dung 4**: Khảo sát khả năng kháng khuẩn kháng nấm*			
4.1	Lựa chọn các dẫn xuất mới để thử khả năng kháng khuẩn kháng nấm	Chọn được 10 mẫu	Tuần đầu tháng 10/2019	ThS. Nguyễn Hồng Vân
4.2	Khảo sát khả năng kháng khuẩn, nấm	Khảo sát khả năng kháng khuẩn của 20 mẫu	02 tuần tiếp theo của tháng 10/2019 và tháng 11/2019	ThS. Nguyễn Hồng Vân
4.3	Phân tích kết quả và viết báo cáo	01 báo cáo chi tiết về hoạt tính kháng khuẩn, nấm	02 tuần cuối của tháng 11/2019	TS. Dương Quốc Hoàn
5	***Nội dung 5**: Khảo sát khả năng kích thích nảy mầm và sinh trưởng thực vật*			
5.1	Lựa chọn các dẫn xuất trên cơ sở kết quả kháng khuẩn kháng nấm và cấu trúc gần với kiểu chất kích thích sinh trưởng auxin để thử khả năng kích thích sinh trưởng thực vật	Ít nhất 01 dẫn xuất	1-10/12/2019	TS. Dương Quốc Hoàn
5.2	- Chọn giống lúa và ngô thường được sử dụng hiện nay	Giống lúa được chọn sau khi tham khảo chuyên gia nông nghiệp: 01 giống lúa và 01 giống ngô	10-15/12/2019	TS. Trần Khánh Vân
5.3	- Tiến hành khảo sát: Đối chứng và có dẫn xuất nghiên cứu	Báo cáo kết quả khảo sát khả năng kích thích nảy mầm và sinh trưởng với một số giống cây trồng đã chọn	12/2019 đến 2/2020	TS. Trần Khánh Vân CN. Nguyễn Phương Thảo
5.4	- Nghiên cứu pha chế chế phẩm phục vụ thử nghiệm và tối ưu hóa chế phẩm dự kiến nồng độ $10^{-7} \div 10^{-4}$ M... Hội thảo: Đánh giá tổng quan về kết quả của đề tài	01 lít chế phẩm HDGROW.2019	2/2010 Đến 3/2020	TS. Trần Thị Thu Trang TS. Trần Khánh Vân CN. Nguyễn Phương Thảo

6	***Nội dung 6**: Xử lí kết quả đạt được và công bố trên các tạp chí chuyên ngành*	Các bài báo khoa học 01 bài báo quốc tế ISI 01 bài báo trong nước	7/2020 đến 9/2020	TS. Dương Quốc Hoàn
7	***Nội dung 7**: Rà soát, hoàn thiện các yêu cầu của đề tài, viết báo cáo*	Báo cáo toàn văn của đề tài và nghiệm thu thành công	10/2020 đến 12/2020	TS. Nguyễn Thị Thu Hiền và TS. Dương Quốc Hoàn

16. SẢN PHẨM

Stt	Tên sản phẩm	Số lượng	Yêu cầu chất lượng sản phẩm *(mô tả chi tiết chất lượng sản phẩm đạt được như nội dung, hình thức, các chỉ tiêu, thông số kỹ thuật,...)*
I	**Sản phẩm khoa học (Các công trình khoa học sẽ được công bố: sách, bài báo khoa học...)**		
1.1	Bài báo ISI	01	Trong danh sách ISI
1.2	Bài báo KH trong nước	01	Tạp chí có phản biện
1.3	Bộ kết quả khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và kích thích nảy mầm và sinh trưởng thực vật của một số dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole	01	Đảm bảo khoa học và chính xác
II	**Sản phẩm đào tạo (Cử nhân, Thạc sỹ, Tiến sỹ,...)**		
2.1	Thạc sĩ	01	Bảo vệ thành công luận văn theo hướng nghiên cứu của đề tài
2.2			
III	**Sản phẩm ứng dụng**		
3.1	Quy trình tổng hợp dị vòng benzo[*d*]thiazole quy mô PTN	01	Áp dụng tổng hợp được ít nhất 15 dẫn xuất chứa dị vòng benzo[*d*]thiazole (khối lượng >100 mg) và kèm theo bộ phổ xác định cấu trúc. Các sản phẩm tinh khiết.
3.2	Chế phẩm HDGROW.2019	01 lít	chế phẩm có khả năng có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và kích thích sinh trưởng thực vật

17. PHƯƠNG THỨC CHUYỂN GIAO KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ ĐỊA CHỈ ỨNG DỤNG

17.1. Phương thức chuyển giao

- Trung tâm nghiên cứu hệ sinh thái rừng ngập mặn

17.2. Địa chỉ ứng dụng

- Khoa hóa học ĐHSP HN: chuyên đề giảng dạy về hóa học hữu cơ phục vụ cho đào tạo sinh viên, học viên cao học...

- Khoa Sinh học ĐHSP HN: chuyên đề giảng dạy về kích thích sinh trưởng thực vật phục vụ đào tạo sinh viên, học viên cao học...

- Trung tâm nghiên cứu hệ sinh thái rừng ngập mặn, ĐHSP Hà Nội

18. TÁC ĐỘNG VÀ LỢI ÍCH MANG LẠI CỦA KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

18.1. Đối với lĩnh vực giáo dục và đào tạo

- Góp phần nâng cao chất lượng đào tạo cử nhân, thạc sĩ, tiến sĩ hóa học, nâng cao năng lực nghiên cứu của cán bộ, sinh viên khoa Hoá học và khoa Sinh học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

18.2. Đối với lĩnh vực khoa học và công nghệ có liên quan

- Góp phần làm phong phú thêm các dẫn xuất chứa dị vòng benzothiazole về phương pháp tổng hợp cũng như hoạt tính sinh học.

- Định hướng khoa học giải quyết vấn thời sự về biến đổi khí hậu ở Việt Nam

18.3. Đối với phát triển kinh tế-xã hội

- Kết quả nghiên cứu hứa hẹn tìm ra được dẫn xuất vừa có khả năng kháng khuẩn, nấm và kích thích sinh trưởng thực vật có thể sử dụng trong ngông nghiệp.

18.4. Đối với tổ chức chủ trì và các cơ sở ứng dụng kết quả nghiên cứu

- Kết quả nghiên cứu góp phần nâng cao năng lực đào tạo, nghiên cứu của cán bộ trẻ khoa Hoá học và Khoa Sinh học, trường Đại học Sư phạm Hà Nội cùng một số cơ sở đào tạo vào viện nghiên cứu khác.

- Cơ sở ứng dụng kết quả nghiên cứu: việc áp dụng sản phẩm của đề tài là bước đi đầu tiên quan trọng trong việc khảo sát và hướng đến điều chế sản phẩm thương mại. Góp phần đưa các nghiên cứu cơ bản vào ứng dụng thực tế trong ngành nông nghiệp.