

thiazolo[3,2-b]-s-triazol, 5-Phenyl-2,4-dihydro-3-thio-1,2,4-triazol, 2-(2-Hydroxy-3,5-dibromophenyl)-6-oxo-thiazolo[3,2-b]-s-triazol. Cấu trúc của các chất trên đều chứa 1 nhân dị vòng hoặc thiazol hoặc triazol.

Các chất hầu như không tác dụng lên các chủng vi khuẩn thử nghiệm. Isonicotinoylhydrazino-4-oxo-thiazol tác dụng tốt trên *Pseudomonas aeruginosa* với MIC = 2 µg/ml.

Summary

Synthesis and biological testing of 2-substituted thiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial, antifungal agents

*The synthesis, structural elucidation and bioactivities of some 2-substituted thiazole, 1,2,4-triazole, triazolo[3,2-b]-s-triazole derivatives are reported. Chemical structures were confirmed by elemental analysis, IR spectrometry and ¹H NMR. The compounds were screened for in vitro antibacterial and antifungal activities. The results revealed that almost compounds were active against fungi. Four compounds possessing a nucleus of thiazole or 1,2,3-triazole showed good antifungal activities with MIC value of 2-8 µg/ml, matching with that of ketoconazole. Isonicotinoylhydrazino-4-oxo-thiazol had good effect on *Pseudomonas aeruginosa* with MIC= 2 µg/ml.*

Tài liệu tham khảo

1. Shehala I. A., Nasr M. N., El-Subbagh H. I., Gineinah M. M., Kheira S. M., Synthesis and biological testing of certain 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents, *Scientia Pharmaceutica*, **1996**, 64, 133-143.
2. Fahmy H. T.Y, Synthesis and antimicrobial screening of some novel thiazoles, dithiazoles and thiazolypyridines, *Pharmazie*, **1997**, 10, 750-752.
3. Abdelal A. M.M., Kheira S. M.M., Badria F. A., Synthesis of certain 2-substituted-4-substituted methylthiazole derivatives as potential antitumor agents, *Scientia Pharmaceutica*, **1997**, 65, 99-107.
4. Tadao S., Masayuki K., Akihito I. et al., Preparation of 2-thiazolidinylidene-3-oxo-5-arylminothiazol and related compounds as anticancer agents, *U.S. Patent* 5,618,831, **1997**.
5. Trần Thành Đạo, Nguyễn Trần Quốc Dũng, Trương Phương, Tổng hợp một số dẫn chất amid dị vòng của acid salicylic có tác dụng kháng nấm và kháng khuẩn, *Tạp chí Dược học*, **1998** số 11, trang 6-8.
6. Trần Thành Đạo, Nguyễn Đình Nga, Thái Khắc Minh, Võ Văn Thơ, Tổng hợp một số dẫn chất thiazol có tiềm năng kháng nấm và kháng khuẩn, *Tạp chí Dược học*, **2001** số 12, trang 12-15. (AN 2002, 229436).
7. Trần Thành Đạo, Nguyễn Đình Nga, Thái Khắc Minh, Tổng hợp và hoạt tính kháng nấm- kháng khuẩn một số dẫn chất 2-aminothiazol, *Tạp chí Dược học*, **2002** số 5, trang 13-15. (Chemical Abstract 2002, 139, 30192).
8. Murray P. R., Baron E. J., et al., *Manual of Clinical Microbiology*, Washington D.C, ASM Press, **1998**, 1327-1341, 1405-1414.

Nghiên cứu điều chế siêu vi tiểu phân titan dioxyd bằng phương pháp thủy nhiệt

Từ Minh Koóng, Nguyễn Thanh Hải
Lê Thị Thu Hòa, Đào Nguyệt Sương Huyền
Trường Đại học Dược Hà Nội

Đặt vấn đề

Titan dioxyd là một loại vật liệu quan trọng, được sử dụng trong nhiều ngành công nghiệp làm chất tạo màu và cản quang. Trong ngành dược, titan dioxyd được sử dụng làm tá dược màu, chất chắn tia UV, làm trắng da

Mới đây, công nghệ nano phát triển, vật liệu titan dioxyd được nghiên cứu điều chế dưới dạng các siêu vi tiểu phân có kích thước nhỏ hơn 100 nanomet, làm xuất hiện nhiều đặc tính mới. Một trong các tính chất mới là khả năng xúc tác quang

hóa (photocatalyst) của siêu vi tiểu phân titan dioxyd tăng lên đáng kể, làm cho nó có khả năng ức chế sự phát triển của vi sinh vật. Đặc tính này được ứng dụng nhiều trong thực tế, kể cả trong lĩnh vực y dược.

Có nhiều phương pháp sản xuất siêu vi tiểu phân titan dioxyd từ các nguyên liệu và điều kiện khác nhau, trong đó phương pháp tác động nhiệt vào quá trình thủy phân titan tetraclorid trong nước (phương pháp thủy nhiệt - hydrothermal) là một phương pháp phổ biến. Phương pháp này có nhiều

ưu điểm do điều kiện tương đối đơn giản, dễ triển khai qui mô lớn, khả năng ứng dụng cao. Về điều kiện thủy phân, nhiều tác giả đã nghiên cứu vai trò của một số yếu tố như: nồng độ, pH dung dịch titan tetraclohid; nhiệt độ (từ 85 – 220°C) và các tác nhân khác đến đặc tính của sản phẩm thu được. Trên thực tế, theo con đường điều chế khác nhau, có thể thu được siêu vi tiểu phân titan dioxyd dưới dạng khác nhau (dạng rutile, anatase, brookit và dạng đơn phân) và cũng có thể chủ động kiểm soát được kết quả phản ứng nhờ thay đổi điều kiện phản ứng [1, 2, 3].

Mặc dù phương pháp thủy nhiệt có nhiều ưu điểm, nhưng cũng có nhiều khó khăn khi triển khai như thiếu các tài liệu cụ thể, bản thân titan tetraclohid phản ứng và tạo khói rất mãnh liệt khi gặp ẩm, cần thiết phải thiết kế một hệ thống điều chế đặc biệt.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát sự hình thành siêu vi tiểu phân titan dioxyd trong quá trình thủy phân dung dịch titan tetraclohid dưới tác động của nhiệt độ trong hệ thống thí nghiệm tự thiết kế lắp đặt và bước đầu đánh giá ảnh hưởng của chất diện hoạt lên sự hình thành dạng tinh thể, kích thước tiểu phân và sự đồng nhất của các tinh thể. Sản phẩm điều chế sẽ được tiếp tục nghiên cứu về khả năng kim khuẩn và tính chất cản quang.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu

- TiCl_4 tinh khiết hóa học (Trung Quốc)
- TiO_2 thương mại dùng cho mỹ phẩm, đạt tiêu chuẩn USP 28 (Pháp)

- NaOH tinh khiết hóa học (Trung Quốc)
- Nước cất
- Poloxamer 407 (Đức)

Thiết bị

- Bộ dụng cụ thủy tinh
- Máy khuấy từ IKA® RH digital KT/C
- Nồi hấp Hyrayama (Nhật)
- Máy đo pH Metter MP 220 (Thụy Sĩ)
- Máy li tâm Rotima (Đức)
- Kính hiển vi điện tử truyền qua JEM1010 - (JEOL) (Đức)
- Máy đo phổ nhiễu xạ tia X: D8-Advance-Bruker (Đức)
- Máy phân tích nhiệt vi sai DSC131, SETARAM (Pháp)

Phương pháp điều chế siêu vi tiểu phân titan dioxyd

Làm lạnh titan tetraclohid, nhỏ từ từ vào nước đá đang tan, khuấy liên tục bằng máy khuấy từ, bình

phản ứng được thổi nito liên tục và làm lạnh bằng hỗn hợp nước đá - muối ăn để giữ nhiệt độ dung dịch nhỏ hơn 10°C (hình 1). Điều chỉnh pH bằng cách thêm từ từ dung dịch NaOH 2M (nhiệt độ duy trì nhỏ hơn 10°C), lọc dung dịch qua bông thủy tinh. Thủy phân dung dịch thu được ở 121°C (trong 2 giờ) trong nồi hấp để tạo siêu vi tiểu phân titan dioxyd, để lắng 12 giờ, gạn bỏ lớp nước trong, rửa nhiều lần với nước cất bằng cách dùng máy ly tâm ở tốc độ 4.700 vòng/phút đến khi nước rửa trung tính với giấy quì. Sấy mẫu thu được ở 80°C trong 12 giờ [1, 2, 3].

Đánh giá các đặc tính của titan dioxyd điều chế được

Xác định hình dạng và kích thước tinh thể

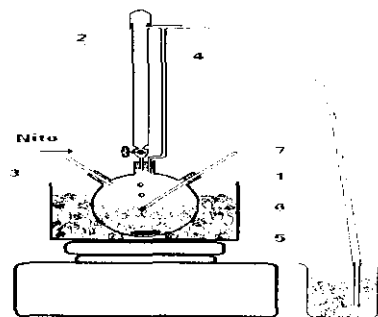
Các mẫu được phân tán trong nước, khuấy siêu âm 1 phút, chụp ảnh bằng kính hiển vi điện tử truyền qua, xác định đặc tính tinh thể và tình trạng kết tinh của mẫu. Sử dụng ảnh chụp, thang phóng đại của kính hiển vi và công cụ "dimension tool" của phần mềm Corel Draw xác định kích thước và phân bố kích thước của các tinh thể thu được theo hướng dẫn của được điển Mỹ, kết quả được tính trung bình trên phép đo kích thước của 200 tinh thể chọn ngẫu nhiên, phân bố kích thước của mẫu được trình bày trên đồ thị biểu diễn mối liên hệ giữa kích thước trung bình và tỷ lệ phần trăm số tiểu phân trong vùng kích thước đó [4].

Phân tích phổ nhiễu xạ tia X

Đo phổ nhiễu xạ tia X (XRD) của các mẫu titan dioxyd điều chế được và mẫu thương mại để đánh giá mức độ kết tinh và tỷ lệ các dạng thù hình của titan dioxyd trong các mẫu. Quét phổ nhiễu xạ tia X từ góc quét từ 10° – 70°, tốc độ quét 0,030°/giây.

Phân tích nhiệt vi sai

Đo giản đồ nhiệt vi sai của mẫu điều chế được và của mẫu thương mại trên thiết bị DSC 131. Lượng mẫu sử dụng từ 3 – 5 mg trong phoi nhôm dập kín, mẫu trắng là phoi nhôm rỗng; tốc độ gia nhiệt 10°C/phút, nhiệt độ quét 50 – 500°C, môi trường khí nito. Giản đồ được sử dụng để đánh giá tình trạng của các mẫu.



Chú thích:

1. Bình cầu 3 cổ chứa nước đá

2. Buret chứa $TiCl_4$
3. Ống dẫn khí nitơ
4. Đường thải nitơ dư để cân áp
5. Máy khuấy từ.
6. Bồn chứa hệ 3 pha đá - nước - muối
7. Nhiệt kế.

Hình 1: Hệ thống bình phản ứng kín điều chế dung dịch $TiCl_4$

Kết quả và nhận xét

Điều chế TiO_2 bằng phương pháp thủy phân $TiCl_4$

Điều chế siêu vi tiểu phân titan dioxyd bằng phương pháp ghi ở mục *Phương pháp điều chế siêu vi tiểu phân titan dioxyd* từ hai loại dung dịch $TiCl_4$ khác nhau.

- Dung dịch 1: dung dịch $TiCl_4$ 2M trong nước, thu được siêu vi tiểu phân TiO_2 gọi là T1
- Dung dịch 2: dung dịch $TiCl_4$ 2M trong dung

dịch Poloxamer 407 2%, thu được mẫu gọi là T2.

Phản ứng điều chế dung dịch titan tetraclohid được tiến hành trong hệ thống bình phản ứng kín miêu tả trên hình 1. Nhờ hệ thống phản ứng này, quá trình điều chế được tiến hành một cách thuận lợi trong điều kiện phòng, loại bỏ được hiện tượng bốc khói mãnh liệt khi gặp ẩm của titan tetraclohid.

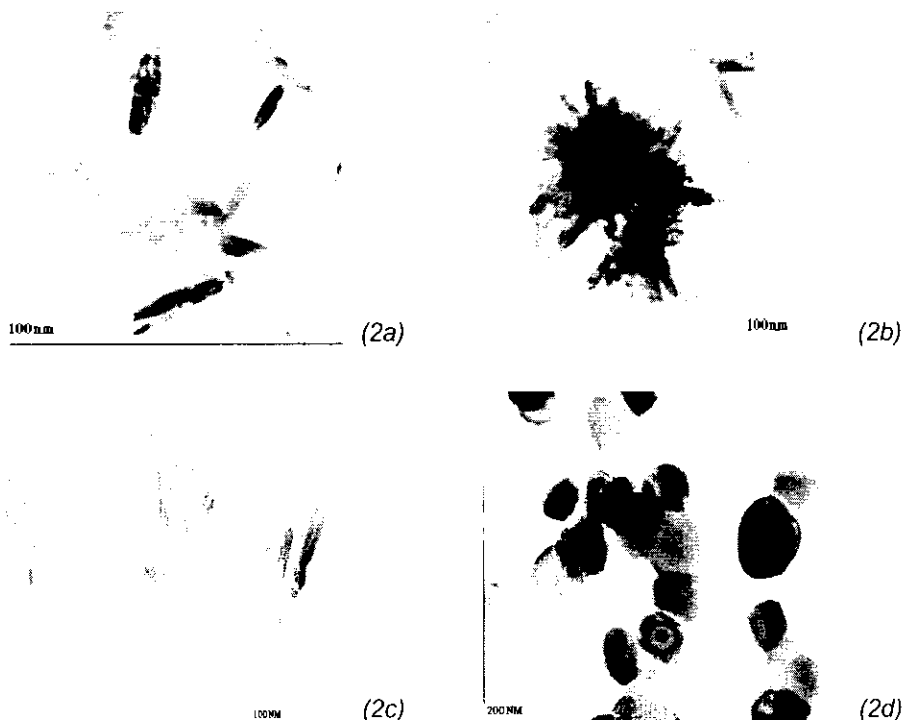
Do điều kiện khách quan, trong nghiên cứu sử dụng thiết bị ly tâm tốc độ thấp trong giai đoạn rửa, một phần sản phẩm theo nước rửa mất đi, vì vậy chưa tính được hiệu suất thực tế điều chế được.

Xác định các đặc tính của titan dioxyd điều chế được

Nghiên cứu đặc tính các mẫu titan dioxyd điều chế được và của mẫu thương mại (T0) bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (hình 2); phương pháp đo phổ nhiễu xạ tia X và phương pháp đo giản đồ nhiệt vi sai.

Các kết quả cho thấy:

- *Dạng thù hình*



Hình 2: Ảnh qua kính hiển vi điện tử truyền qua của titan dioxyd
2a), 2b): mẫu T1; 2c): mẫu T2; 2d): mẫu T0

Kết quả chụp ảnh qua kính hiển vi điện tử quét của các mẫu và phổ nhiễu xạ tia X so với ngân hàng phổ chuẩn cho thấy:

+ Mẫu T1, siêu vi tiểu phân titan dioxyd thu được tồn tại chủ yếu dưới dạng rutile, một phần dưới

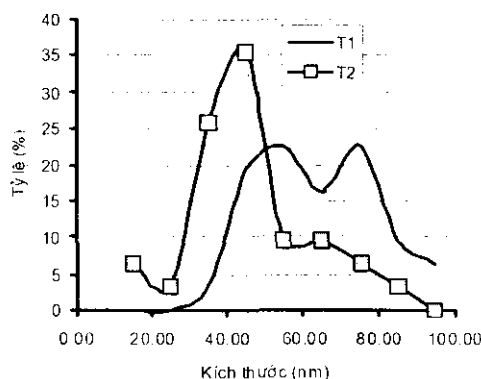
dạng titan dioxyd đơn phân, không thấy sự có mặt dạng brookite. Mẫu T2, tinh thể thu được chủ yếu là dạng rutile, một phần dưới dạng brookite và không thấy có mặt dạng anatase. Các kết quả còn cho thấy, trong mẫu thương mại (T0) các tiểu phân chủ yếu tồn tại dưới dạng anatase.

+ Trong các mẫu siêu vi tiểu phân T1 và T2, ngoài dạng kết tinh, còn tồn tại dạng vô định hình. Điều này thể hiện ở đặc điểm nền ảnh chụp tối và thể hiện ở phổ nhiễu xạ tia X thu được có đường nền nhiễu. Điều này có thể do nhiệt độ thủy phân thấp chưa tạo điều kiện thuận lợi để tạo tinh thể titan dioxyd, kết quả này cũng phù hợp với nhận định của một số tác giả khác^[1-2].

+ Mức độ phân tán của hai mẫu cũng có sự khác biệt, ảnh thu được của mẫu T1 có nhiều cụm siêu vi tiểu phân kết tập lại với nhau (hình 2b), hiện tượng này không có trong ảnh của mẫu T2. Điều này cho thấy sử dụng poloxamer trong quá trình điều chế siêu vi tiểu phân titan dioxyd giúp thu được các tiểu phân dễ phân tán và ít kết tập hơn.

- Kích thước tiểu phân và phân bố kích thước tiểu phân

Hình 3: Phân bố kích thước tiểu phân của mẫu T1, T2



Xác định kích thước tiểu phân của các mẫu cho thấy kích thước tiểu phân trung bình của mẫu T1 là $64 \pm 5,84$ nm, của mẫu T2 là $46,19 \pm 6,15$ nm. Phân bố kích thước của hai mẫu cũng khác nhau, mẫu T2 có phân bố kích thước tập trung chủ yếu trong vùng từ 40 – 50 nm trong khi đó phân bố kích thước của mẫu T1 phân tán hơn (hình 3). Kết quả này bước đầu cho thấy sự có mặt của chất diện hoạt trong dung dịch titan tetraclohid còn có tác dụng làm giảm kích thước của các tiểu phân thu được, đồng thời cũng làm cho kích thước của các tiểu phân đồng nhất hơn.

- Giảm độ phân tích nhiệt vi sai

+ Kết quả phân tích nhiệt vi sai, trong dải nhiệt độ từ 50 – 500°C, cho thấy không có các đỉnh thu nhiệt đặc trưng cho sự nóng chảy hoặc mất nước từ các dạng tinh thể ngậm nước.

+ Trên giản đồ nhiệt của cả 3 mẫu, nhiệt lượng trao đổi không đáng kể, sự trao đổi đó có thể là do sự bay hơi của lượng nước hấp thụ trên tinh thể. Khối lượng mất đi trong quá trình tăng nhiệt độ chỉ

khoảng 1%, cho thấy sấy mẫu điều chế được tại nhiệt độ 80°C theo phương pháp đã làm có thể giúp loại nước tốt.

Kết luận

Bằng phương pháp thủy nhiệt, từ titan tetraclohid, với hệ thống bình phản ứng kín tự thiết kế, đã điều chế được siêu vi tiểu phân titan dioxyd (chủ yếu dưới dạng rutile) có kích thước khoảng 40 – 60 nm. Nghiên cứu các mẫu điều chế được bằng kỹ thuật kính hiển vi điện tử truyền qua, phổ nhiễu xạ tia X và phân tích nhiệt vi sai cho thấy các mẫu có dạng kết tinh hình kim, mức độ kết tinh cao và không có dạng ngậm nước. Đánh giá vai trò của chất diện hoạt đến kích thước tiểu phân, phân bố kích thước và tình trạng phân tán tiểu phân trong mẫu, kết quả bước đầu cho thấy khi sử dụng thêm 2% poloxamer 407 trong dung dịch TiCl_4 thì thu được mẫu titan dioxyd có kích thước tiểu phân nhỏ hơn, phân bố kích thước tiểu phân đồng nhất hơn và giảm tình trạng kết tập các tiểu phân.

Summary

In this study, titanium dioxide nanoparticles were prepared from titanium tetrachloride solution (with or without 2% of poloxamer 407) by hydrothermal method. The nanoparticles were evaluated by transmission electron microscope technics, X – ray diffraction and differential scanning calorimetry analysis. The results showed that almost titanium dioxide nanoparticles are in the rutile crystal form with the size of about 40 – 60 nm. Using of poloxamer 407 as a surfactant in the titanium tetrachloride starting solution in the preparation process could reduce the size of the titanium dioxide nanoparticles and the particle size distribution are more homogeneously.

Tài liệu tham khảo

1. Hengbo Yin et al. Novel synthesis of phase-pure nanoparticulate anatase and rutile TiO_2 using TiCl_4 aqueous solution, *Materials chemistry*, (2002) vol. 12, p. 378 – 383.
2. Humin Cheng et al, Hydrothermal Preparation of Uniform, Nanosize Rutile and Anatase Particle, *Chem. Master.*, (1995) vol. 7, p. 663 – 671.
3. T.R.N.Kutty, R.Vivekanandan, Precipitation of rutile and anatase (TiO_2) fine powders and their conversion to MTiO_3 (M = Ba, Sr, Ca) by the hydrothermal method, *Material Chemistry and Physics*, (1988) vol. 19, p. 533 – 546.
4. United States Pharmacopeial Convention, Inc, *The United States Pharmacopeia – The National Formulary*, Webcom Limited, (2003), p. 2184 – 2186.