



## TỔNG HỢP DẪN XUẤT BENZIMIDAZOLE

Phan Tuyết Nữ, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

### Thông tin chung:

Ngày nhận: 09/08/2016

Ngày chấp nhận: 22/12/2016

### Title:

Synthesis benzimidazole derivatives

### Từ khóa:

Benzimidazole, sodium metabisulfite, o-phenylenediamine, benzylamine

### Keywords:

Benzimidazole, sodium metabisulfite, o-phenylenediamine và benzylamine

### ABSTRACT

Ten benzimidazole derivatives with various substituents (aza, H, Cl, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>) at the C4 and C5 positions on the benzimidazole heterocycles have been successfully synthesized from moderate to excellent yield (41% - 90%). The synthesis made use of a condensation between substituted o-phenylenediamines and benzylamines in the presence of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> as the oxidant. Dimethylsulfoxide (DMSO) proved to be the better solvent than ethanol for this transformation. Reaction time was shortened from 24 hours to 18 hours. 2-(2-Chlorophenyl)-5-nitro-1H-benzimidazole had the best synthetic performance (90%). The structures of these new compounds were confirmed by MS, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra.

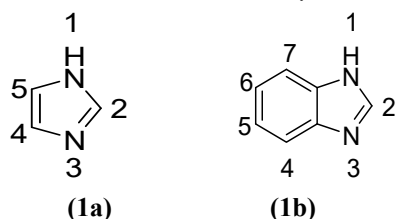
### TÓM TẮT

Mười dẫn xuất benzimidazole mang các nhóm thế khác nhau ở các vị trí số 4 và số 5 trên nhân benzimidazole (aza, -H, -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất 41% - 90% từ sự ngưng tụ giữa các dẫn xuất o-phenylenediamine và benzylamine, sử dụng sodium metabisulfite (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) là tác nhân oxi hóa. Việc sử dụng dung môi dimethylsulfoxide (DMSO) thay cho ethanol giúp tăng hiệu suất tổng hợp cũng như rút ngắn thời gian phản ứng từ 24 giờ xuống còn 18 giờ cho mỗi phản ứng tổng hợp. Hợp chất 2-(2-chlorophenyl)-5-nitro-1H-benzimidazole cho hiệu suất tổng hợp cao nhất (90%). Cấu trúc của các chất tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR.

Trích dẫn: Phan Tuyết Nữ, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ, 2016. Tổng hợp dẫn xuất benzimidazole. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 47a: 107-113.

## 1 GIỚI THIỆU

Benzimidazole là một hợp chất hữu cơ dị vòng thơm. Cấu trúc benzimidazole là sự kết hợp giữa nhân benzene với nhân imidazole ở vị trí số 4 và số 5.



Hình 1: Cấu trúc imidazole (1a) và benzimidazole (1b)

Nhân benzimidazole xuất hiện trong nhiều hợp chất tự nhiên và các dẫn xuất của chúng được đánh giá có nhiều tiềm năng trong lĩnh vực y học (Spasov Alexander Alexeevich, 1999; Yogita Bansal and Om Silakari, 2012). Đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy các dẫn xuất benzimidazole có hoạt tính sinh học đa dạng và phong phú bao gồm: kháng virus, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng oxi hóa, chống đông máu, chống đái tháo đường, đặc biệt là khả năng chống ung thư và chống bệnh tăng huyết áp (Kavitha Achar *et al.*, 2010; Bakr Abdel Wahab *et al.*, 2012; Govinda Rao and Dipankar Chakraborty, 2014;

Mallesappa Noolvi *et al.*, 2014; Ramanpreet Walia *et al.*, 2011). Chính vì thế, quá trình nghiên cứu, tổng hợp các hợp chất mới của benzimidazole có hoạt tính sinh học cao luôn thu hút sự quan tâm của các nhà hóa dược.

Các phương pháp chủ yếu được sử dụng trong tổng hợp khung benzimidazole bao gồm: phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine với acid carboxylic hoặc dẫn xuất của chúng (ester, nitrile, acid anhydride, amide,...) trong môi trường acid (acid hydrochloride đậm đặc, acid polyphosphoric,...). Ngoài ra, phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và aldehyde cũng được tiến hành và mang lại hiệu quả rõ rệt với việc dùng tác nhân oxy hóa phù hợp. Một số tác nhân oxy hóa thường được sử dụng như nitrobenzene, CoBr<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, CuBr<sub>2</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> trong đó đặc biệt hiệu quả là Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Phản ứng ngưng tụ của aldehyde và *o*-phenylenediamine có thể tạo ra các sản phẩm khác nhau. Sản phẩm chính thay đổi tùy theo điều kiện phản ứng và cấu trúc của diamine, aldehyde (Gwynn Ellis, 2008).

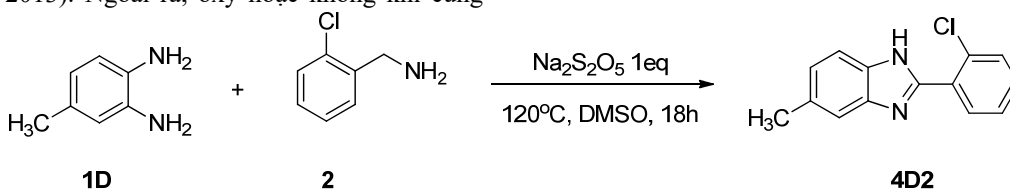
Ngoài sự ngưng tụ với aldehyde thì sự ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine cũng được biết là phương pháp hiệu quả trong tổng hợp vòng benzimidazole. Các chất oxy hóa được sử dụng phổ biến bao gồm các muối của kim loại chuyển tiếp như CuBr<sub>2</sub>. Các dẫn xuất *o*-phenylenediamine, benzylamine mang nhóm thế khác nhau ở vị trí *ortho*, *meta*, *para* đều cho hiệu suất cao khi áp dụng phương pháp này (Tiebo Xiao *et al.*, 2013). Ngoài ra, oxy hoặc không khí cũng

được sử dụng làm tác nhân oxy hóa (Khac Minh Huy Nguyen and Martine Largeron, 2016). Tuy nhiên, chưa có nhiều công bố liên quan đến việc sử dụng Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> làm tác nhân oxy hóa trong phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine.

Trong công bố gần đây (Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015) chúng tôi đã tổng hợp thành công 12 dẫn xuất benzimidazole với hiệu suất khá tốt dựa trên phương pháp ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và các aldehyde tương ứng, dưới sự hỗ trợ của vi sóng, sử dụng các tác nhân oxy hóa là Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Trong số các dẫn xuất benzimidazole tổng hợp được có hai dẫn xuất thể hiện độc tính đối với tế bào ung thư MCF-7 tương đương chất đối chứng dương là Tamoxifen. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành mở rộng hướng tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole nhằm đa dạng hóa các cấu trúc khung benzimidazole ứng dụng trong sàng lọc chất có hoạt tính sinh học, đặc biệt là hoạt tính kháng ung thư. Trong bài báo này, chúng tôi công bố kết quả nghiên cứu về tổng hợp dẫn xuất benzimidazole bằng phương pháp ngưng tụ giữa các dẫn xuất *o*-phenylenediamine với các benzylamine sử dụng tác nhân oxy hóa là Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

## 2 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dẫn xuất khung benzimidazole đã được chúng tôi tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine sử dụng tác nhân oxy hóa là Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> với tác chất là 4-methyl-1,2-benzenediamine **1D** và 2-chlorobenzylamine **2**.



Sơ đồ 1: Phản ứng tổng hợp 4D2

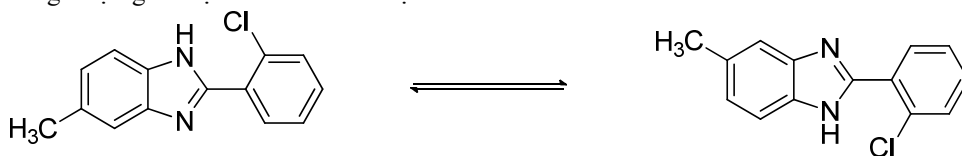
Hợp chất Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> được biết đến như tác nhân xúc tiến sự ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và aldehyde (Gwynn Ellis, 2008). Tuy nhiên, chưa có nhiều công trình công bố việc sử dụng Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> như một tác nhân cần thiết cho phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine trong tổng hợp benzimidazole. Để tìm điều kiện thích hợp cho phản ứng tổng hợp, chúng tôi chọn khảo sát các thông số sau: thay đổi tác nhân oxy hóa (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), tỉ lệ mol tác chất, thời gian và nhiệt độ phản ứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác nhân oxy hóa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tỏ ra hiệu quả hơn so với Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Trong trường hợp sử dụng Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, điều kiện phản ứng thích hợp được lựa chọn như sau: tỉ lệ mol giữa diamine **1D** : benzylamine **2** : Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

= 1 : 2 : 1; nhiệt độ phản ứng là 120°C và thời gian phản ứng là 18 giờ. Với điều kiện phản ứng này, hiệu suất sản phẩm **4D2** đạt 74% (tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexane : EtOAc = 4 : 1).

Phân tích cấu trúc của sản phẩm **4D2**: Phổ MS có tín hiệu peak ion phân tử  $m/z$  [M-H]<sup>+</sup> = 240.9 cho biết **4D2** có M = 242 đvC ứng với công thức phân tử C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>Cl. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp chất **4D2** xuất hiện tín hiệu tại vị trí 12.54 ppm là tín hiệu đặc trưng của proton -NH. Đồng thời 7 proton của hai nhân benzene xuất hiện ở các vị trí 7.89, 7.64, (7.56 – 7.48), (7.44 – 7.34) và (7.15 – 6.98) ppm. Tuy nhiên, tại các vị trí này xuất hiện các tín hiệu gần như trùng nhau cho thấy đây có thể là hai dạng tautomer của nhân benzimidazole. Ngoài ra,

tín hiệu cộng hưởng tại vị trí 2.43 ppm là proton đặc trưng của nhóm  $-\text{CH}_3$ . Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  và phổ DEPT có 22 tín hiệu cộng hưởng. Nếu so với cấu trúc của **4D2** thì có dư số carbon. Trường hợp tương tự cũng được ghi nhận theo đó xác nhận có

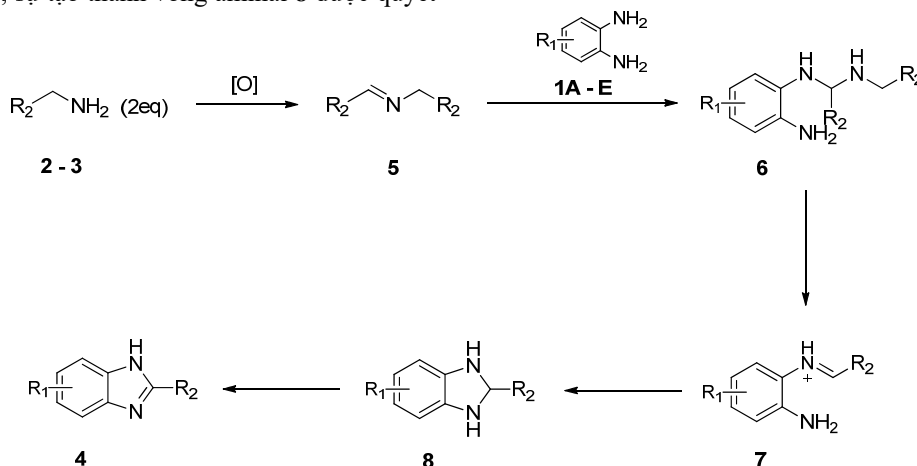
sự tồn tại của hai dạng tautomer của nhân benzimidazole (Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015). Cấu trúc hai dạng tautomer của hợp chất **4D2** được biểu diễn như sau:



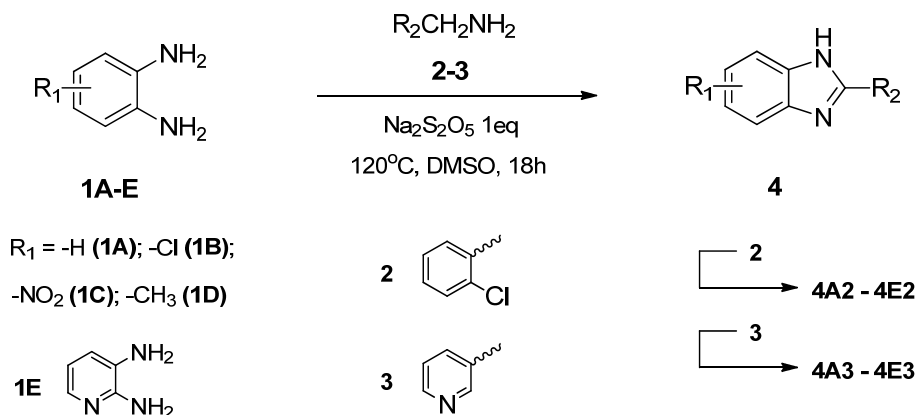
Hình 2: Hai dạng tautomer của sản phẩm **4D2**

Cơ chế của phản ứng được trình bày trong Sơ đồ 2 (Gunaganti Naresh *et al.*, 2014; Khắc Minh Huy Nguyen, 2015; Thanh Bình Nguyen *et al.*, 2013). Benzylamine bị oxy hóa (bằng tác nhân  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) thành benzaldimine rồi chuyển thành *N*-benzylbenzalimine **5**. Tiếp theo, các diamine phản ứng với **5** tạo thành diamine **6**. Sự đóng vòng ngưng tụ tạo aminal **8** thông qua chất trung gian **7** rồi vòng aminal **8** tiếp tục bị oxy hóa bởi tác nhân  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  để tạo thành khung benzimidazole. Theo cơ chế này, sự tạo thành vòng aminal **8** được quyết

định bởi tính thân hạch của nhóm amino trên vòng benzene cũng như tính thân điện tử của cation imminium trong cấu trúc trung gian **7**. Như vậy, bản chất của các nhóm thế  $\text{R}_1$  và  $\text{R}_2$  được dự đoán là sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất hình thành khung benzimidazole. Do đó, khảo sát tiếp theo của chúng tôi là tổng hợp các dẫn xuất *o*-phenylenediamine mang nhóm thế đẩy điện tử ( $\text{CH}_3\dots$ ) hay rút điện tử ( $\text{Cl}$ ,  $\text{NO}_2$  và pyridinediamine...).



Sơ đồ 2: Cơ chế phản ứng ngưng tụ dẫn xuất *o*-phenylenediamine và benzylamine

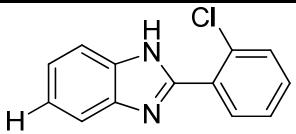
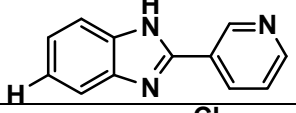
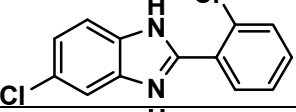
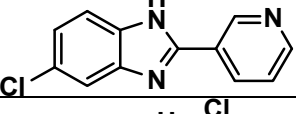
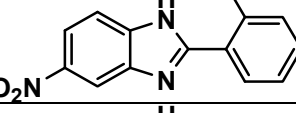
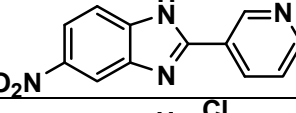
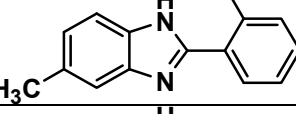
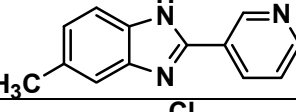
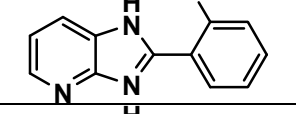
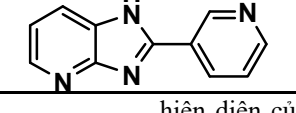


Sơ đồ 3: Phương trình tổng quát tổng hợp dẫn xuất benzimidazole

Áp dụng điều kiện phản ứng thích hợp tìm được ở trên với các dẫn xuất *o*-phenylenediamine

và benzylamine khác nhau đều thu được kết quả tốt và được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1: Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole**

STT	Kí hiệu	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1	4A2		70
2	4A3		72
3	4B2		65
4	4B3		65
5	4C2		90
6	4C3		86
7	4D2		74
8	4D3		72
9	4E2		61
10	4E3		41

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy nhóm thế ở vị trí Cl hay dị nguyên tố N trên arylamine hầu như không ảnh hưởng đáng kể đến phản ứng oxy hóa tạo sản phẩm trung gian imine **5** và do đó không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng. Việc sử dụng các nhóm rút hay đẩy điện tử yếu (Cl hay CH<sub>3</sub>) làm các nhóm thế tại vị trí C5 (hay C6) của vòng benzimidazole không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất phản ứng nhưng nếu sử dụng nhóm rút điện tử mạnh như NO<sub>2</sub> thì thực sự làm tăng hiệu suất phản ứng (**4C2**, **4C3**). Sở dĩ có được điều này là do sự

hiện diện của nhóm NO<sub>2</sub> rút điện tử mạnh sẽ làm tăng tính thân điện tử của cation iminium **7**, vì vậy cũng làm tăng tính hiệu quả phản ứng ghép vòng. Trong khi đó, sự hiện diện của dị nguyên tố N tại vị trí C4 của vòng benzimidazole lại làm giảm hiệu suất phản ứng (**4E2**, **4E3**). Ngoài ra, việc sử dụng DMSO làm dung môi sẽ cho hiệu suất phản ứng tốt hơn nhiều so với trường hợp dùng ethanol bởi vì nhiệt độ sôi của DMSO cao hơn ethanol sẽ thuận lợi hơn cho phản ứng gia nhiệt. Qua kết quả thực nghiệm, hiệu suất tổng hợp đạt từ 41% - 90% trong đó **4C2** cho kết quả tốt nhất 90%,

thời gian gia nhiệt phản ứng giảm được 8 giờ (từ 24 giờ còn 18 giờ).

Các công trình nghiên cứu đã chỉ ra rằng, trong số 7 vị trí trên khung benzimidazole thì các dẫn xuất mang nhóm thế ở các vị trí C1, C2 và/hoặc C5/C6 thường thể hiện hoạt tính sinh học tốt nhất (Yogita and Om, 2012). Nhiều kết quả nghiên cứu cho thấy các dẫn xuất benzimidazole mang nhóm thế ở vị trí C2 thể hiện hoạt tính kháng nhiều dòng tế bào ung thư, đặc biệt nếu các khung này mang thêm nhóm thế chloro (-Cl) hoặc carboxy (-COOH) ở vị trí C5 lại càng có tiềm năng trong kháng ung thư (Afa<sup>et al.</sup>, 2012; Hebe and Elazahabi, 2011). Chính vì vậy, kết quả nghiên cứu này góp phần làm đa dạng và phong phú thêm phương pháp tổng hợp dẫn xuất benzimidazole mang nhóm thế ở vị trí C2, C4, C5 (hoặc C6) có tiềm năng thể hiện hoạt tính sinh học ứng dụng trong phát triển dược phẩm. Tất cả các dẫn xuất tổng hợp được đang được tiến hành đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và độc tính đối với tế bào ung thư, đặc biệt là tế bào ung thư MCF-7. Kết quả sẽ được công bố trong các bài báo tiếp theo.

### 3 THỰC NGHIỆM

#### 3.1 Hóa chất và thiết bị

Các phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và phổ DEPT được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spectrometer tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F<sub>254</sub> - Merck (Đức). Hóa chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck (Đức) và Việt Nam.

#### 3.2 Tổng hợp

*Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole:* Hỗn hợp gồm *o*-phenylenediamine (0.1 mmol), phenylamine (0.2 mmol) và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.1 mmol) trong 1 mL dung môi dimethylsulfoxide (DMSO) được đun hoàn lưu ở 120°C, khuấy từ 600 vòng/phút trong khoảng thời gian được chỉ định. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Chiết hỗn hợp sau phản ứng bằng (3 × 5 mL) ethyl acetate (EtOAc). Lốp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước cất (3 × 15 mL), dung dịch NaCl bão hòa (15 mL) rồi làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô rồi tinh chế bằng sắc ký cột (Hexane : EtOAc = 3 : 1).

*2-(2-Chlorophenyl)-1H-benzimidazole (4A2):* Chất rắn màu vàng, R<sub>f</sub> = 0.6 (Hexane : EtOAc = 1 : 1). Hiệu suất: 70%. Nhiệt độ nóng chảy: 193 - 195°C. IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2924, 1619, 1539,

1440, 1315, 1052, 745. MS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 228.9, [M-H]<sup>-</sup> = 226.9. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δppm): 12.70 (*s*, 1H, -NH), 7.90 (*dd*, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH-), 7.70 (*d*, *J* = 7.5 Hz, 1H, =CH-), 7.65 (*dd*, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH-), 7.57 - 7.50 (*m*, 3H, =CH-); 7.27 - 7.20 (*m*, 2H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 149.0 (>C=), 143.1 (>C=), 134.6 (>C=), 132.1 (-CH=), 131.6 (>C=), 131.2 (-CH=), 130.3 (-CH=), 130.0 (>C=), 127.4 (-CH=), 122.7 (-CH=), 121.7 (-CH=), 119.1 (-CH=), 111.7 (-CH=).

*5-Chloro-2-(2-chlorophenyl)-1H-benzimidazole (4B2):* Chất rắn màu vàng, R<sub>f</sub> = 0.64 (Hexane : EtOAc = 1 : 1). Hiệu suất 65%. Nhiệt độ nóng chảy: 134 - 134°C. IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3076, 1623, 1585, 1445, 1398, 1050, 841, 758, 731. MS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 262.9, [M-H]<sup>-</sup> = 260.9. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δppm): 7.91 (*dd*, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH-), 7.69 (*s*, 1H, =CH-), 7.65 (*t*, *J* = 7.25 Hz, 2H, =CH-), 7.57 - 7.50 (*m*, 2H, =CH-), 7.26 (*dd*, *J* = 2.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 150.4 (>C=), 132.0 (-CH=), 131.5 (>C=), 131.4 (-CH=), 130.3 (-CH=), 129.4 (>C=), 127.4 (-CH=), 126.6 (>C=), 122.5 (-CH=).

*2-(2-Chlorophenyl)-1H-benzimidazol-5-ylamine (4C2):* Chất rắn màu vàng nâu, R<sub>f</sub> = 0.58 (Hexane : EtOAc = 1 : 1). Hiệu suất 90%. Nhiệt độ nóng chảy: 175 - 177°C. IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3061, 2926, 1626, 1597, 1517, 1341, 1052, 818, 733. MS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 273.9, [M-H]<sup>-</sup> = 271.9. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δppm): 8.85 (*d*, *J* = 1.5 Hz, 1H, =CH-), 8.18 (*dd*, *J* = 9.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH-), 7.96 (*dd*, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H, =CH-), 7.82 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 1H, =CH), 7.71 (*dd*, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H, =CH-), 7.63 - 7.60 (*m*, 1H, =CH-), 7.58 - 7.55 (*m*, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 153.6 (>C=), 142.8 (>C=), 132.2 (-CH=), 132.0 (-CH=), 131.7 (>C=), 130.4 (-CH=), 128.8 (>C=), 127.5 (-CH=), 118.0 (-CH=).

*2-(2-Chlorophenyl)-5-methyl-1H-benzimidazole (4D2):* Chất rắn màu vàng nâu, R<sub>f</sub> = 0.68 (Hexane : EtOAc = 1 : 1). Hiệu suất: 74.2%. Nhiệt độ nóng chảy: 232 - 234°C. IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3567, 3052, 2923, 1628, 1542, 1446, 1368, 1050, 802, 757. MS (ESI) *m/z* [M-H]<sup>-</sup> = 240.9. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO, δppm): 12.54 (*d*, *J* = 10.5 Hz, 1H, -NH), 7.89 (*q*, *J* = 4.3 Hz, 1H, =CH-), 7.64 (*t*, *J* = 4.5 Hz, 1H, =CH-); 7.56 - 7.48 (*m*, 3H, =CH-), 7.44 - 7.34 (*t*, 1H, =CH-), 7.15 - 6.98 (*m*, 1H, =CH-), 2.43 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm): 148.8 (>C=),



148.5 (>C=), 143.5 (>C=), 141.3 (>C=), 134.8 (>C=), 132.6 (>C=), 131.9 (-CH=), 131.5(-CH=), 131.0 (-CH=), 130,9 (-CH=); 130.5 (>C=), 130.2 (-CH=), 130.0 (>C=), 21.3 (-CH<sub>3</sub>), 21.2 (-CH<sub>3</sub>) (tautomer).

**2-(2-Chlorophenyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (4E2):** Chất rắn màu vàng nâu,  $R_f = 0.5$  (EtOAc). Hiệu suất: 60.7%. Nhiệt độ nóng chảy: 220 – 222°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 1699, 1652, 1463, 1042, 945, 770, 731. MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 230.0$ ,  $[M-H]^- = 228.0$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 13.38 (12.99) (s, 1H, -NH), 8.39 (s, 1H, =CH-); 8.09 (s, 1H, =CH-), 7.86 (s, 1H, =CH-), 7.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, =CH-), 7.59 – 7.56 (m, 1H, =CH-), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, =CH-), 7.30-7.27 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 151.1 (>C=), 144.1 (-CH=), 134.9 (>C=), 132.1 (-CH=), 131.6 (-CH=), 130.3 (-CH=), 129.9 (>C=), 129.7 (>C=), 127.4 (-CH=), 127.3 (>C=), 126.7 (>C=), 118.1 (-CH=).

**2-Pyridine-3-yl-1H-benzoimidazole (4A3):** Chất rắn màu vàng,  $R_f = 0.3$  (EtOAc). Hiệu suất: 72%. Nhiệt độ nóng chảy: 254 – 256°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3407, 2965, 1624, 1588, 1318, 1094, 962, 892, 798, 741. MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 196.0$ ,  $[M-H]^- = 194.0$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 13.09 (s, 1H, -NH), 9.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, =CH-), 8.68 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH), 8.50 – 8.48 (m, 1H, =CH-), 7.68 – 7.57 (m, 3H, =CH-), 7.24 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 150.4 (-CH=), 148.8 (>C=), 147.4 (-CH=), 133.7 (-CH=), 126.1 (>C=), 123.9 (-CH=), 122.9 (-CH=), 121.9 (-CH=), 119.0 (-CH=), 111.4 (-CH=).

**5-Chloro-2-pyridin-3-yl-1H-benzoimidazole (4B3):** Chất rắn màu vàng nâu,  $R_f = 0.38$  (EtOAc). Hiệu suất: 65.4%. Nhiệt độ nóng chảy: 103 – 105°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3131, 2961, 1624, 1581, 1309, 1055, 803, 703, 628, 596. MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 229.0$ ,  $[M-H]^- = 227.9$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 9.33 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.61 (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.49 – 8.47 (m, 1H, =CH-), 7.69 (s, 1H, =CH-), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, =CH-), 7.59 (q,  $J = 4.3$  Hz, 1H, =CH-), 7.26 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 150.8 (-CH=), 150.3 (>C=), 147.6 (-CH=), 143.4 (-CH=), 133.9 (-CH=), 126.8 (-CH=), 125.7 (>C=), 124.0 (-CH=), 122.8 (-CH=), 122.2 (-CH=).

**5-Nitro-2-pyridin-3-yl-1H-benzoimidazole (4C3):** Chất rắn màu vàng nhạt,  $R_f = 0.36$  (EtOAc).

Hiệu suất: 86%. Nhiệt độ nóng chảy: 290 – 292°C. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3308, 3104, 2925, 1627, 1587, 1476, 1338, 1063, 819, 736. MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 240.9$ ,  $[M-H]^- = 238.9$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 9.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, =CH-), 8.75 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.55 – 8.52 (m, 2H, =CH-), 8.15 (dd,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H, =CH-), 7.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, =CH-), 7.64 (q,  $J = 4.2$  Hz, 1H, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 153.4 (>C=), 151.4 (-CH=), 147.9 (-CH=), 134.3 (-CH=), 142.9 (>C=), 125.1 (>C=), 124.1 (-CH=), 118.1 (-CH=).

**5-Methyl-2-pyridin-3-yl-1H-benzoimidazole (4D3):** Dạng wax màu vàng nâu,  $R_f = 0.35$  (EtOAc). Hiệu suất: 72%. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3039, 2918, 1629, 1578, 1447, 1344, 1034, 802, 703, 628, 600. MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 210$ ,  $[M-H]^- = 208.0$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 12.94 (s, 1H, -NH); 9.32 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, =CH-), 8.66 (dd,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, =CH-), 7.57 (q,  $J = 4.2$  Hz, 1H, =CH-), 6.46 (s, 1H, =CH-), 7.36 (s, 1H, =CH-), 7.06 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H, =CH-), 2.50 – 2.43 (m, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 150.2 (-CH=), 147.3 (-CH=), 133.5 (-CH=), 126.2 (>C=), 123.9 (-CH=), 21.0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

**2-Pyridin-3-yl-1H-imidazo[4,5-b]pyridine (4E3):** Chất rắn màu vàng,  $R_f = 0.54$  (EtOAc : MeOH = 1 : 5). Hiệu suất: 41%. IR  $\nu_{max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ : 3407, 3044, 1572, 1539, 1441, 1319, 1026, 943, 818, 772, 710. MS  $m/z$   $[M+H]^+ = 196.9$ ,  $[M-H]^- = 194.9$ . <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta_{ppm}$ ): 9.39 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.72 (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.56 – 8.53 (m, 1H, =CH-), 8.38 (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H, =CH-), 8.07 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H, =CH-), 7.61 (q,  $J = 4.3$  Hz, =CH-), 7.28 (q,  $J = 4.2$  Hz, =CH-). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{ppm}$ ): 151.0 (-CH=), 150.4 (>C=), 147.7 (-CH=), 144.2 (-CH=), 134.0 (-CH=), 125.7 (>C=), 124.0 (-CH=), 118.3 (-CH=).

#### 4 KẾT LUẬN

Phương pháp ngưng tụ giữa các dẫn xuất o-phenylenediamine và benzylamine sử dụng Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> làm chất oxy hóa thực sự là một phương pháp đơn giản, hiệu quả trong tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole. Dựa trên phương pháp này, 10 dẫn xuất benzimidazole mang các nhóm thế khác nhau ở các vị trí C4 và C5 (hay C6) trên vòng benzimidazole đã được tổng hợp thành công. Cấu trúc của các sản phẩm đã được chứng minh dựa trên các phương pháp phân tích phổ nghiệm hiện đại như IR, MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Asif Husain, Mohd Rashid, Ravinesh Mishra, Shama Parveen, Dong Soo Shin, Deepak. 2012. Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22 (2012), 5438–5444.
- Bakr Abdel-Wahab, Rizk Khidre, Abdelbasset Farahat, Abdel-Aziz Sayed El-Ah, 2012. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehydes: synthesis, reactions and applications. *Arkivoc*. 2012 (1): 211-276.
- Govinda Rao, Dipankar Chakraborty, 2014. Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of Some Potent 2-Substituted Benzimidazole Analogues. *Research Article*. 6 (1): 67-69.
- Gunaganti Naresh, Ruchir Kant and Tadigoppula Narender, 2014. Molecular Iodine Promoted Divergent Synthesis of Benzimidazoles, Benzothiazoles, and 2-Benzyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2,4]thiadiazines. *The Journal of Organic Chemistry*. 79: 3821-3829.
- Gwynn Ellis, 2008. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc.: N.J., U.S.A. 31: 921-942.
- Hebe Elazahabi, 2011. Synthesis, characterization of some benzazoles bearing pyridine moiety: Search for novel anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46: 4025–4034.
- Kavitha Achar, Kallappa Hosamani, Seetharamareddy Harisha, 2010. In – vivo analgesic and anti – inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivative. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45: 2048-2054.
- Khac Minh Huy Nguyen, Martine Langeron, 2016. Catalytic Oxidative Coupling of Primary Amines under Air: A Flexible Route to Benzimidazole Derivatives. *ChemPubSoc Europe*. 1025 – 1032.
- Khac Minh Huy Nguyen, 2015. A Bioinspired Catalytic Aerobic Oxidative C-H Functionalization of Primary Aliphatic Amines: Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles. *ChemPubSoc Europe*. 21: 12606-12610.
- Malleshappa Noolvi, Suresh Agrawal, Harun Patel, Aravind Badiger, Monika Gaba, Azit Zambre, 2014. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activity of novel azetidione-2-one derivatives of 1H-benzimidazole. *Arabian Journal of Chemistry*. 7 (2): 219–226.
- Phạm Cảnh Em, Bùi Thị Bửu Huệ, 2015. Tổng hợp dẫn xuất 2-Benzimidazolyl-4-oxo-4H-quinolizine bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*. 37 (2015): 75-81.
- Ramanpreet Walia, Syeda Farha Naaz, Khalid Iqbal, HS. Lamba, 2011. Benzimidazole derivatives-an overview. *Review Article*. 1 (3): 2231 - 2781.
- Spasov Alexander Alexeevich, 1999. Benzimidazole derivatives: Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties (a review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 33: 232 - 243.
- Tiebo Xiao, Shengwei Xiong, Yang Xie, Xichang Dong and Lei Zhou, 2013. Copper-catalyzed synthesis of benzazoles via aerobic oxidative condensation of o-amino/mercaptan/hydroxyanilines with benzylamines. *Royal Society of Chemistry*. 3: 15592 – 15595.
- Thanh Binh Nguyen, Julie Le Bescont, Ludmila Ermolenko, and Ali Al-Mourabit, 2013. Cobalt and Iron-Catalyzed Redox Condensation of o-Substituted Nitrobenzenes with Alkylamines: A Step- and Redox-Economical Synthesis of Diazaheterocycles. *Organic Letters*. 15: 6218 - 6221.
- Yogita Bansal and Om Silakari, 2012. Therapeutic journey of benzimidazole nucleus: A review. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 20: 6208-6236.