



## TỔNG HỢP DẪN XUẤT 2-BENZIMIDAZOLYL-4-OXO-4H-QUINOLIZINE BẰNG PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ VI SÓNG

Phạm Cảnh Em<sup>1</sup> và Bùi Thị Bửu Huệ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lớp Hóa Dược K37, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup> Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

### Thông tin chung:

Ngày nhận: 04/12/2014

Ngày chấp nhận: 24/04/2015

### Title:

Microwave assisted synthesis of 2-Benzimidazolyl-4-oxo-4H-Quinolizine derivatives

### Từ khóa:

Benzimidazole, tổng hợp có sự hỗ trợ vi sóng, 4-oxo-4H-quinolizine, ortho-phenylenediamine, ortho-nitroaniline

### Keywords:

Benzimidazole, microwave assisted synthesis, 4-oxo-4H-quinolizine, ortho-phenylenediamine, ortho-nitroaniline

### ABSTRACT

A rapid and efficient microwave-assisted synthetic method for the preparation of 2-benzimidazolyl-4-oxo-4H-quinolizine derivatives has been successfully developed. Three 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizine-4-one derivatives were obtained from the reaction between 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde and ortho-phenylenediamine or ortho-nitroaniline derivatives in the presence of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  or  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  as oxidative agents. In all cases, good yields (76-92%) and short reaction time (10 minutes) were observed. The structures of these new 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizine-4-one derivatives were confirmed by  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  and MS spectra

### TÓM TẮT

Phương pháp nhanh chóng và hiệu quả ứng dụng sự hỗ trợ của vi sóng đã được phát triển thành công để tổng hợp các dẫn xuất 2-benzimidazolyl-4-oxo-4H-quinolizine. Bằng phương pháp này, ba dẫn xuất 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizine-4-one đã được tổng hợp từ 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde với các ortho-phenylenediamine hoặc ortho-nitroaniline sử dụng  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  hoặc  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  làm tác nhân oxy hóa. Trong cả ba trường hợp khảo sát đều cho hiệu suất tổng hợp cao (76-92%) và thời gian tổng hợp ngắn (tối đa 10 phút). Cấu trúc của các dẫn xuất 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizine-4-one mới được xác định bằng các phương pháp phổ nghiệm  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và MS.

## 1 GIỚI THIỆU

Quá trình nghiên cứu phát triển các hợp chất tương tác với DNA và protein để điều trị bệnh đã kéo dài hàng thập kỷ. Benzimidazole và các dẫn xuất của nó có khả năng tương tác với DNA trong các rãnh nhỏ. Ngoài ra, các đặc tính về điện từ và không gian (pharmacophore) cùng với các nhóm có thuộc tính hóa lý tương đồng (bioisostere) với nucleotide tự nhiên đã chứng minh hoạt tính sinh học đa dạng của benzimidazole và do đó nhận được sự quan tâm nghiên cứu đặc biệt của các nhà Hóa dược (S. M. Nelson và *ctv.*, 2007).

Nhân benzimidazole xuất hiện rộng rãi trong các hợp chất tự nhiên. Trong lĩnh vực Hóa dược, dẫn xuất benzimidazole được quan tâm nghiên cứu bởi hoạt tính sinh học cao và tiềm năng ứng dụng trong điều chế thuốc của chúng. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã công bố nhiều dẫn xuất benzimidazole có hoạt tính sinh học tiềm năng như: kháng nấm (W. A. Maxwell và *ctv.*, 1971), kháng khuẩn (D. Sharma và *ctv.*, 2009), trị giun sán (A. A. Farahat và *ctv.*, 2011; D. Valdez-Padilla và *ctv.*, 2009), kháng viêm (K. F. Ansari và *ctv.*, 2007; L. Garuti và *ctv.*, 2000), chống co giật (K. F. Ansari và *ctv.*, 2007; A. Chimirri và *ctv.*, 2001),

kháng virus (Y. F. Li và *ctv.*, 2006; H. Banie và *ctv.*, 2007), kháng ung thư (J. Chen và *ctv.*, 2010; A. Abdel-monem và *ctv.*, 2007). Hơn nữa, một số thuốc dùng trong y học là các dẫn xuất benzimidazole như thuốc chống nấm (Carbendazim) (H. Goker và *ctv.*, 2002), thuốc trị giun sán (Mebendazole và Thiabendazole) (G. N. Vazquez và *ctv.*, 2003), thuốc trị loạn tâm thần (Pimozide) (K. J. Spivak và *ctv.*, 1986) và thuốc chống loét dạ dày (Omeprazole) (P. Lindberg và *ctv.*, 1986).

Thông thường có hai hướng nghiên cứu chính để tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole. Thứ nhất, sự ngưng tụ giữa *ortho*-phenylenediamine và acid carboxylic trong môi trường acid thường là HCl hoặc acid polyphosphoric ở nhiệt độ cao. Thứ hai, sự ngưng tụ của *ortho*-phenylenediamine và aldehyde sử dụng một tác nhân oxy hóa. Phương pháp thứ hai cho thấy sự ưu thế hơn về hiệu suất và điều kiện phản ứng. Phản ứng ngưng tụ của *ortho*-phenylenediamine và aldehyde có thể tạo ra các sản phẩm khác nhau. Sản phẩm chính thay đổi tùy theo điều kiện phản ứng và cấu trúc của aldehyde (J. Mann và *ctv.*, 2000; G. P. Ellis và *ctv.*, 2008). Một số tác nhân oxy hóa thường được sử dụng như nitrobenzene, benzofuroxan, MnO<sub>2</sub>, oxone, CuSO<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> trong đó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> là tác nhân hiệu quả nhất, đặc biệt có thể thực hiện với sự hỗ trợ của vi sóng (G. P. Ellis và *ctv.*, 2008). Theo phương pháp này, đầu tiên các aldehyde phản ứng với Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tạo ra sản phẩm cộng. Sau đó, *ortho*-phenylenediamine phản ứng với sản phẩm cộng tạo thành vòng benzimidazole (C. Ochoa và *ctv.*, 1997).

Gần đây, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> cũng được sử dụng thành công trong tổng hợp benzimidazole từ *ortho*-nitroaniline và aldehyde với hiệu suất rất tốt (Donglai Yang và *ctv.*, 2004). Tương tự như Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, tác nhân oxy hóa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> cũng có thể thực hiện với sự hỗ trợ của vi sóng nhằm làm tăng hiệu suất và rút ngắn thời gian phản ứng.

Mục đích của nghiên cứu này là ứng dụng phương pháp tổng hợp hiện đại có sự hỗ trợ của vi sóng để tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole mới có tiềm năng về hoạt tính sinh học, đặc biệt là hoạt tính kháng ung thư và kháng virus.

## 2 THỰC NGHIỆM

### 2.1 Vật liệu 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 Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series

LC/MS/MS Trap Agilent. Các hóa chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F<sub>254</sub> trắng sẵn có độ dày 0,2 mm (Merck). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,040-0,063 mm (Merck).

### 2.2 Tổng hợp

**Tổng hợp 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizin-4-one 4:** Cân NaBH<sub>4</sub> (0,38 g – 10 mmol) vào bình cầu 50 mL đã được sấy khô, đậy kín bình cầu bằng nút cao su, dùng syringe thêm 3 mL ethanol. Khuấy hỗn hợp trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng với tốc độ khuấy 700 vòng/phút khoảng 10 phút. Sau đó, thêm từ từ hỗn hợp chứa ethyl 4-oxo-4H-quinolizine-2-carboxylate **3** (0,217 g – 1 mmol) trong 2 mL ethanol vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được acid hóa bằng dung dịch HCl 1N, chiết sản phẩm bằng EtOAc (3×30 mL), sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết trung tính (pH = 7), tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 1:3) thu được chất rắn màu vàng nhạt (0,1 g - hiệu suất 57%); R<sub>f</sub> = 0,21 (hệ giải ly EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>&MeOD, *δ*ppm): 9,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H, -CH=); 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H, -CH=); 7,38-7,33 (m, 1H, -CH=); 7,05-7,02 (m, 1H, -CH=); 6,80 (s, 1H, -CH=); 6,62 (s, 1H, -CH=); 4,69 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OH). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>&MeOD, *δ*ppm): 158,5 (>C=); 153,6 (>C=); 142,0 (>C=); 129,5 (-CH=); 126,7 (-CH=); 125,3 (-CH=); 115,2 (-CH=); 105,2 (-CH=); 102,1 (-CH=); 62,8 (-CH<sub>2</sub>-).

**Tổng hợp 4-oxo-4H-quinolizin-2-carbaldehyde 5:** Khuấy hỗn hợp gồm MnO<sub>2</sub> (0,87 g – 10 mmol) và 2 mL MeCN trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng với tốc độ khuấy 700 vòng/phút khoảng 15 phút. Thêm từ từ 2-(hydroxymethyl)-4H-quinolizin-4-one **4** (0,175 g – 1 mmol) trong 3 mL MeCN vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết bằng EtOAc (3×30 mL), sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất, sau cùng rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 3:1) thu được sản phẩm là chất rắn kết tinh màu vàng cam (0,09 g, hiệu suất 52%); R<sub>f</sub> = 0,55 (hệ giải ly EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, *δ*ppm): 10,06 (s, 1H, -CHO); 9,19 (d, J =

7,5 Hz, 1H, -CH=); 7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,48 (t,  $J = 7,75$  Hz, 1H, -CH=); 7,17-7,14 (m, 1H, -CH=); 7,09 (s, 1H, -CH=); 6,99 (d, 1H,  $J = 1$  Hz, -CH=).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 192,0 (O=CH-); 158,9 (>CO); 143,3 (=C<); 142,2 (=C<); 130,8 (-CH=); 127,8 (-CH=); 127,0 (-CH=); 116,7 (-CH=); 109,7 (-CH=); 99,9 (-CH=).

**Tổng hợp 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one 6:** Cân hỗn hợp gồm aldehyde 5 (0,173 g – 1 mmol), benzene-1,2-diamine (0,108 g – 1 mmol) và  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (0,19–1 mmol) vào ống nghiệm chuyên dụng của thiết bị vi sóng. Thêm 4 mL hệ dung môi EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) và tiến hành chiếu vi sóng trong thời gian 90 giây ở nhiệt độ 70°C với năng lượng 150 W và tốc độ khuấy cao. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết bằng EtOAc (3×30 mL), sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất, sau cùng rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 1:2) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,224 g, hiệu suất 86%);  $R_f = 0,36$  (hệ giải ly EtOAc). Phổ MS: (m/z) 262,05 [M+H]<sup>+</sup>. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8,97 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, -CH=); 7,70 (s, 1H, -CH=); 7,65 (dd,  $J = 3; 6$  Hz, 2H, -CH=); 7,59 (t,  $J = 7,75$  Hz, 1H, -CH=); 7,21-7,25 (m, 4H, -CH=). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 157,31 (>CO); 149,2 (>C=); 142,7 (>C=); 138,7 (>C=); 131,0 (-CH=); 126,6 (-CH=); 126,3 (-CH=); 122,8 (-CH=); 116,2 (-CH=); 103,4 (-CH=); 100,4 (-CH=).

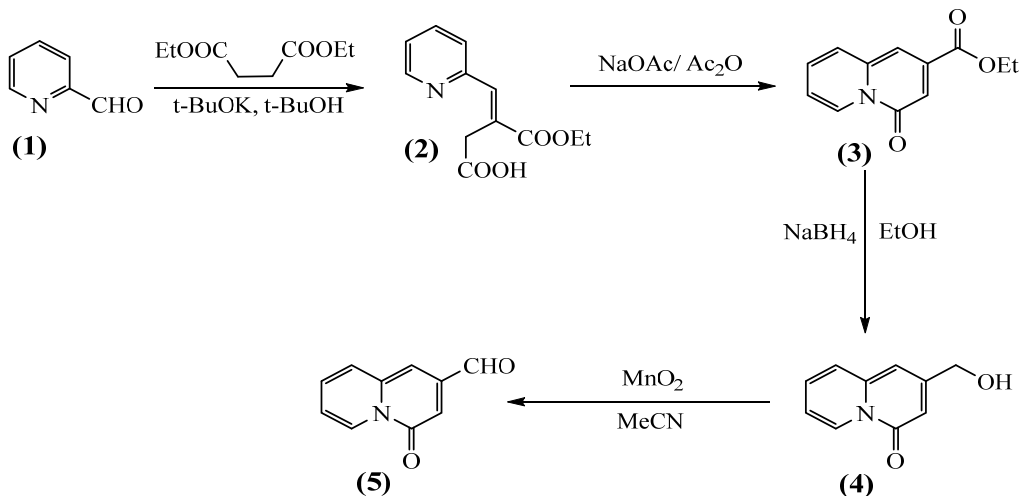
**Tổng hợp 2-(6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one 7:** Cân hỗn hợp gồm aldehyde 5 (0,173 g – 1 mmol), 4-methoxy-2-nitroaniline (0,53 g – 1 mmol) và  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (0,696 g – 4 mmol) vào ống nghiệm chuyên dụng của thiết bị vi sóng. Thêm 4 mL hệ dung môi EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) và tiến hành chiếu vi sóng trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ 70°C với năng lượng 150 W và tốc độ khuấy cao. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng 2 mL NH<sub>4</sub>OH 10% và tiến hành chiết bằng EtOAc (3×30 mL), sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất, sau cùng rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, PE:EtOAc = 1:5) thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,268 g, hiệu suất 92%);  $R_f = 0,28$  (hệ giải ly EtOAc:MeOH = 95:5). Phổ MS: (m/z) 292,08 [M+H]<sup>+</sup>. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 13,10 (s, 1H, -NH-); 8,96

(d,  $J = 6,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,45-7,62 (m, 3H, -CH=); 7,19-7,24 (m, 1H, -CH=); 7,13 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,01 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, -CH=); 6,88 (dd,  $J = 2,5; 8,75$  Hz, 1H, -CH=); 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 157,3 (>CO); 156,9 (>C=); 147,9 (>C=); 144,6 (>C=); 142,6 (>C=); 138,5 (138,4) (>C=); 135,9 (>C=); 131,0 (130,9) (-CH=); 126,6 (126,3) (-CH=); 120,1 (-CH=); 116,0 (-CH=); 113,9 (-CH=); 112,4 (112,1) (-CH=); 103,1 (103,0) (-CH=); 101,3 (94,2) (-CH=); 100,2 (100) (-CH=); 55,5 (-OCH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 2-(6-amino-1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one 8:** Cân hỗn hợp gồm aldehyde 5 (0,173 g – 1 mmol) và  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (0,19 – 1 mmol) vào ống nghiệm chuyên dụng của thiết bị vi sóng. Thêm 4 mL hệ dung môi EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1) và tiến hành chiếu vi sóng trong thời gian 2 phút ở nhiệt độ 80°C với năng lượng 150 W và tốc độ khuấy cao. Sau đó thêm vào 4-nitrobenzene-1,2-diamine (0,153 g – 1 mmol), tiếp tục chiếu xạ vi sóng 10 phút ở nhiệt độ 120°C. Hỗn hợp sau phản ứng được chiết bằng EtOAc (3×30 mL), sau đó rửa lại nhiều lần bằng nước cất, sau cùng rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, EtOAc:MeOH = 95:5) thu được chất rắn kết tinh màu vàng cam (0,21 g, hiệu suất 76%);  $R_f = 0,23$  (hệ giải ly EtOAc:MeOH = 9:1). Phổ MS: (m/z) 277,20 [M+H]<sup>+</sup>. Phổ  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 8,93 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, -CH=); 7,84 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,53-7,57 (m, 2H, -CH=); 7,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 7,16-7,19 (m, 1H, -CH=); 7,08 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, -CH=); 6,94 (s, 1H, -CH=); 6,60 (dd,  $J = 2; 8,5$  Hz, 1H, -CH=); 5,09 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta_{\text{ppm}}$ ): 157,4 (>CO); 142,5 (>C=); 139,0 (>C=); 130,7 (>C=); 126,5 (-CH=); 126,2 (-CH=); 115,8 (-CH=); 102,6 (-CH=); 100,0 (-CH=).

### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong công bố gần đây (Châu Nguyễn Trâm Yên và Bùi Thị Bửu Huệ, 2012), phương pháp tổng hợp 2 bước bao gồm ngưng tụ Stobbe/ghép vòng đã được áp dụng thành công đối với 2-pyridinecarbaldehyde tạo ra cấu trúc khung cơ bản 4-oxo-4H-quinolizine với hiệu suất tổng cộng khoảng 30% (Sơ đồ 1). Từ cấu trúc khung này, nhóm ethyl ester tiếp tục được khử bởi NaBH<sub>4</sub> tạo alcohol 4. Alcohol 4 tiếp tục bị oxy hóa bởi MnO<sub>2</sub> tạo aldehyde 5 với hiệu suất tổng cộng qua 2 bước đạt 29,6%.

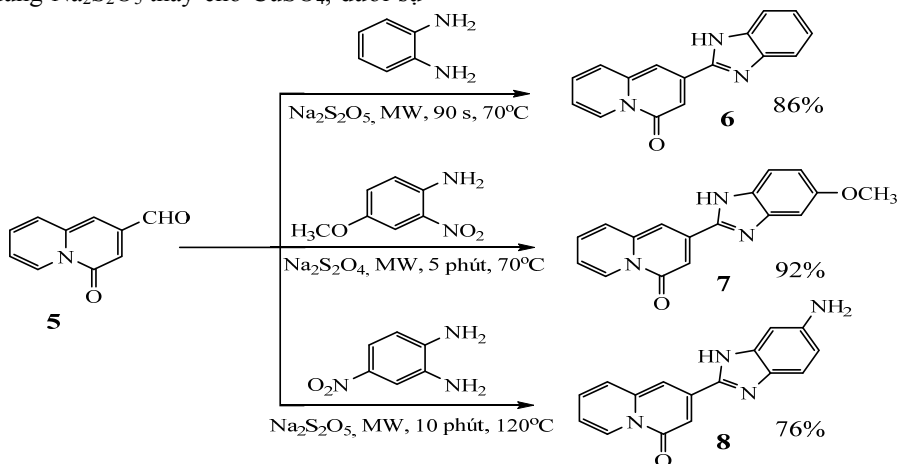


**Sơ đồ 1: Tổng hợp 4-oxo-4H-quinolizine-2-carbaldehyde**

Từ aldehyde **5** đề tài tiến hành khảo sát điều kiện tổng hợp dẫn xuất benzimidazole từ benzenediamine và tác nhân oxy hóa là  $\text{CuSO}_4$ . Kết quả là sau 4-5 giờ đun hoàn lưu cổ điển hỗn hợp phản ứng, sản phẩm **6** được tạo thành với hiệu suất đạt khoảng 50% (tinh chế bằng sắc ký cột silica gel). Để cải thiện điều kiện thực hiện phản ứng cũng như hiệu suất phản ứng, phương pháp tổng hợp dùng vi sóng được thực hiện. Tuy nhiên, mọi điều kiện tổng hợp sử dụng tác nhân oxy hóa là  $\text{CuSO}_4$  đều thất bại. Trong tất cả trường hợp chỉ xảy ra sự phân hủy tác nhân phản ứng. Tuy nhiên, bằng cách dùng  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  thay cho  $\text{CuSO}_4$ , dưới sự

hỗ trợ của vi sóng, dẫn xuất **6** được tạo thành với hiệu suất 86% (nhiệt độ là  $70^\circ\text{C}$  trong thời gian 90 giây).

Áp dụng vi sóng vào phản ứng khử *o*-nitroaniline đã được công bố nhưng đây là lần đầu tiên áp dụng vi sóng tổng hợp dẫn xuất **7** bằng tác nhân  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . Việc sử dụng hệ dung môi  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (9:1) thay cho dung môi  $\text{EtOH}$  để làm tăng độ hòa tan của  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  vào hỗn hợp phản ứng từ đó góp phần tăng hiệu suất phản ứng. Sản phẩm **7** được tạo thành với hiệu suất khá tốt (92%) ở nhiệt độ  $70^\circ\text{C}$  trong thời gian 5 phút (Sơ đồ 2).



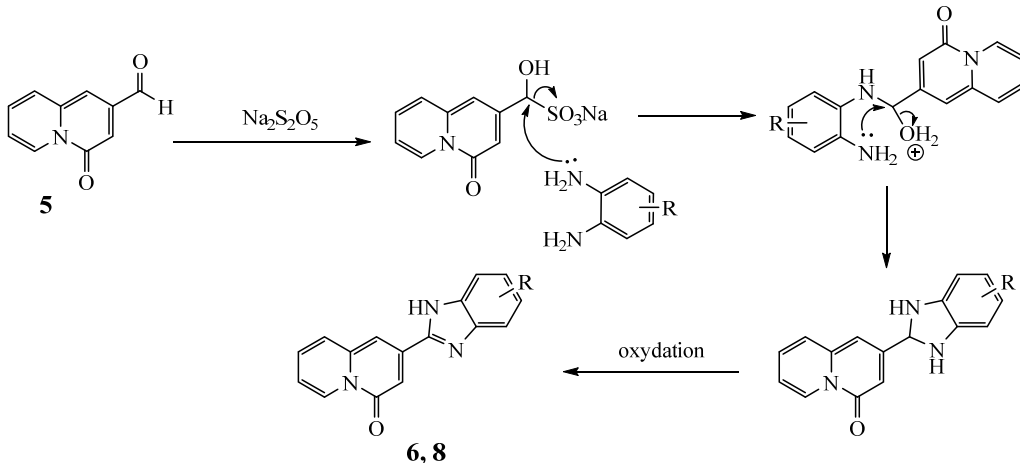
**Sơ đồ 2: Tổng hợp các dẫn xuất 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one**

Phản ứng tổng hợp sản phẩm **8** sử dụng tác nhân oxy hóa  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  tương tự tổng hợp sản phẩm **6**. Nhưng 4-nitrobenzene-1,2-diamine có nhóm rút điện tử  $-\text{NO}_2$  nên tính thân hạch của diamine giảm. Do vậy, phản ứng tổng hợp sản phẩm **8** được tiến

hành qua hai giai đoạn. Đầu tiên, aldehyde **5** phản ứng với  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  tạo ra sản phẩm cộng. Sau đó 4-nitrobenzene-1,2-diamine cho phản ứng với sản phẩm cộng ở nhiệt độ  $120^\circ\text{C}$ . Trong điều kiện này nhóm  $-\text{NO}_2$  hiện diện trong tác chất

4-nitrobenzene-1,2-diamine ban đầu được ghi nhận đã bị khử thành nhóm  $-NH_2$  như trong cấu trúc của tạo sản phẩm **8**. Sự khử nhóm  $-NO_2$  thành nhóm  $-NH_2$  có thể là do có sự tạo thành tác nhân khử  $Na_2S_2O_4$  trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ cao (Donglai Yang và ctv., 2004). Phản ứng này diễn ra khó khăn hơn so với phản ứng tổng hợp sản

phẩm **6**. Do đó, phản ứng cần thực hiện ở nhiệt độ  $120^\circ C$  trong thời gian 10 phút với hiệu suất là 76% (Sơ đồ 2). Cơ chế phản ứng tổng hợp sản phẩm **6** và **8** đều diễn ra theo 2 bước. Đầu tiên, aldehyde **5** phản ứng với  $Na_2S_2O_5$  tạo sản phẩm cộng. Sau đó, dẫn xuất *ortho*-phenylenediamine phản ứng với sản phẩm cộng tạo thành benzimidazole (Sơ đồ 3).

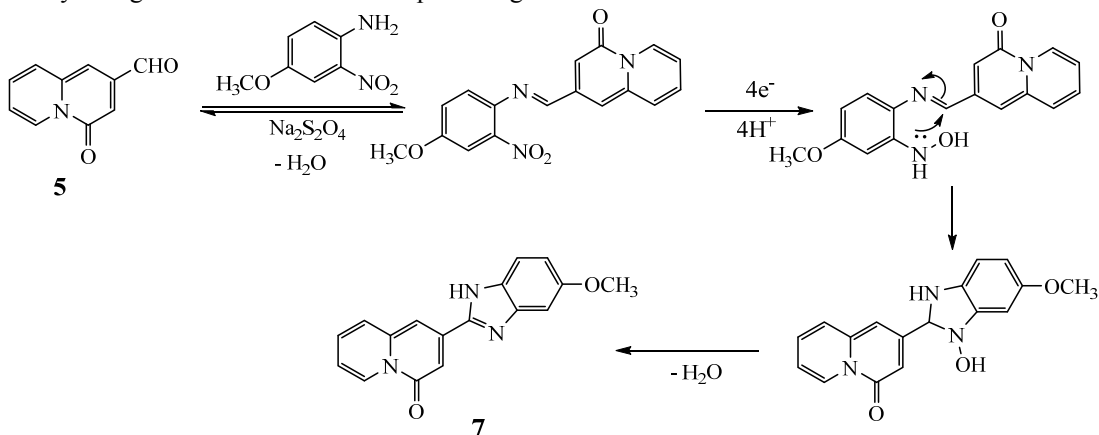


Sơ đồ 3: Cơ chế phản ứng sử dụng tác nhân oxy hóa  $Na_2S_2O_5$

Tùy vào tính thân hạch của nhóm  $-NH_2$  của dẫn xuất *ortho*-phenylenediamine mà thực hiện phản ứng qua 1 bước như tổng hợp sản phẩm **6** hay qua 2 bước như tổng hợp sản phẩm **8**.

Cơ chế phản ứng tổng hợp sản phẩm **7** được trình bày trong Sơ đồ 4. Đầu tiên là phản ứng

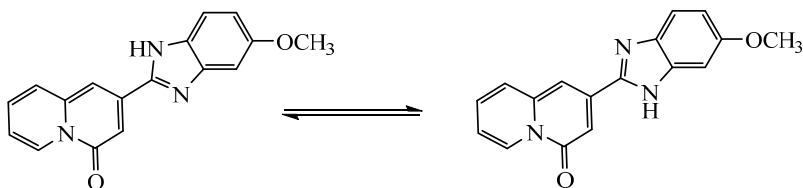
ngưng tụ giữa aldehyde **5** và 4-methoxy-2-nitroaniline tạo thành hợp chất imine tương ứng. Tiếp theo, sự khử nhóm  $-NO_2$  thông qua quá trình nhận 4 electron và  $4 H^+$  tạo ra hợp chất hydroxylamine. Cuối cùng, quá trình vòng hóa và tách nước tạo sản phẩm **7**.



Sơ đồ 4: Cơ chế phản ứng sử dụng tác nhân oxy hóa  $Na_2S_2O_4$

Phổ  $^{13}C$ -NMR của sản phẩm **6** và **8** không đủ tín hiệu carbon chứng tỏ có sự trùng lặp các tín hiệu. Điều này cũng được ghi nhận trong nhiều công bố về tổng hợp benzimidazole (Donglai Yang và ctv., 2004; Yi-Sheng Xu và ctv., 2009; Vyankat A. Sontakke và ctv., 2013). Ngoài ra, phổ  $^{13}C$ -

NMR của hợp chất **7** cho thấy có 23 tín hiệu carbon trong đó có 8 carbon tứ cấp, 15 carbon  $-CH=$  và có 7 cặp tín hiệu carbon gần như trùng nhau cho thấy đây có thể là hai dạng *tautomer* của benzimidazole (E. Marco và ctv., 2005):



#### 4 KẾT LUẬN

Ba dẫn xuất 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-4*H*-quinolizin-4-one mới đã được tổng hợp thành công bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng sử dụng các tác nhân oxy hóa  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  hoặc  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ . Hiệu suất tổng hợp cao cùng với thời gian phản ứng được rút ngắn là những ưu điểm nổi trội của phương pháp tổng hợp hiện đại này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. A. Farahat, E. Paliakov and A. Kumaretal, 2011, "Exploration of larger central ring linkers in furamidine analogues: synthesis and evaluation of their DNA binding, antiparasitic and luorescence properties". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 19, no. 7, pp. 2156–2167.
2. A. Abdel-monem, 2007. *Arch. Pharm. Res.*, 30, 678.
3. A. Chimirri, A. D. Sarro, G. D. Sarro, R. Gitto and M. Zappala, 2001. *Farmaco.*, 56, 821.
4. Châu Nguyễn Trâm Yên và Bùi Thị Bửu Huê, 2012. Tổng hợp dẫn xuất 4-Oxo-4*H*-Quinolizine-2-carboxamide. *Tạp chí Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 50(5A) 105-108.
5. C. Ochoa and J. J. Rodriguez, 1997. *Heterocycl. Chem*, 34, 1053-1055.
6. D. Sharma, B. Narasimhan, P. Kumar and A. Jalbout, 2009. "Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1*H*-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones". *E. J. Medicinal Chemistry*, vol. 44, no. 3, pp. 1119-1127.
7. D. Valdez-Padilla, S. Rodriguez-Morales, A. Hernandez-Cam-pos et al., 2009. "Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-meth-ylbenzimidazole derivatives". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 4, pp. 1724-1730.
8. Donglai Yang, Demosthenes Fokas, Jingzhou Li, Libing Yu and Carmen M. Baldino, 2004. A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from o-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis*, No. 1, pp. 0047-0056.
9. E. Marco, W. Laine, C. Tardy, A. L. Lansiaux, M. Iwao, F. Ishibashi, C. Bailly and F. J. Gago, 2005. *Med. Chem.*, 48, 3796-3807.
10. G. N. Vazquez, L. Yepez, A. H. Camposetal., 2003. "Synthesis and antiparasitic activity of albendazole and mebendazole analogues". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 11, no. 21, pp. 4615-4622.
11. G. P. Ellis, 2008. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc.: N.J., U.S.A., Vol. 31, p 921-942.
12. H. Banie, A. Sinha, R. J. Thomas, J. C. Sircar and M. L. Richards, 2007. "2-phenylimidazopyridines, a new series of golgi compounds with potent antiviral activity". *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 50, no. 24, pp. 5984-5993.
13. H. Goker, C. Kus, D. W. Boykin, S. Yildiz and N. Altanlar, 2002. "Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *Candida* species". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 10, no. 8, pp. 2589-2596.
14. J. Chen, Z. Wang and C. M. Li *et al.*, 2010. "Discovery of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazoles targeting the colchicines binding site in tubulin as potential anticancer agents". *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, no. 20, pp. 7414-7427.
15. J. Mann, A. Baron, Y. Opoku, E. Johansson, G. Parkinson, L. R. Kelland and S. J. Neidle, 2000. *Med. Chem.*, 44, 138-144.
16. K. J. Spivak and Z. Amit, 1986. "Effects of pimozone on appetitive behavior and locomotor activity: dissimilarity of effects when compared to extinction". *Physiology & Behavior*, vol. 36, no. 3, pp. 457-463. L. Garuti, M. Roberti, M. Malagoli, T.

- Rossi and M. Castelli, 2000. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2193.
17. P. Lindberg, P. Nordberg and T. Alminger *et al.*, 1986. "The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole". *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 29, no. 8, pp. 1327-1329.
18. S. M. Nelson, L. R. Ferguson and W. A. Denny, 2007. *Mutat. Res.*, 623, 24-40.
19. Vyankat A. Sontakke, Sougata Ghosh, Pravin P. Lawande, Balu A. Chopade and Vaishali S. Shinde, 2013. A Simple, Efficient Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles Using Silica Supported Periodic Acid Catalyst and Evaluation of anticancer Activity. Volume, Article ID 453682, 7 pages.
20. W. A. Maxwell and G. Brody, 1971. "Antifungal activity of selected benzimidazole compounds". *Applied microbiology*, vol. 21, no. 5, pp. 944-945.
21. Y. F. Li, G. F. Wang and P. L. He *et al.*, 2006. "Synthesis and anti-hepatitis B virus activity of novel benzimidazole derivatives". *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, no. 15, pp. 4790-4794.
22. Yi-Sheng Xu, Cheng-Chu Zeng, Zi-Guo Jiao, Li-Ming Hu and Ru-gang Zhong, 2009. Design, Synthesis and anti-HIV Integrase Evaluation of 4-Oxo-4*H*-Quinolizine-3-carboxylic Acid Derivatives. *Molecules*, 14, 868-883.