



TỔNG HỢP DẪN XUẤT MANG KHUNG KẾT HỢP 1,3,4- OXADIAZOLE/BENZIMIDAZOLE

Nguyễn Thị Kim Huyền, Danh La Đức Thành, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ*

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

*Người chịu trách nhiệm bài viết: Bùi Thị Bửu Huệ (email: btbhue@ctu.edu.vn)

Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 10/04/2019

Ngày nhận bài sửa: 07/05/2019

Ngày duyệt đăng: 30/10/2019

Title:

Synthesis of hybrid 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole derivatives

Từ khóa:

Benzimidazole, phản ứng ghép vòng, 1,3,4-oxadiazole

Keywords:

Benzimidazole, cyclization 1,3,4-oxadiazole

ABSTRACT

Heterocyclic compounds containing 1,3,4-oxadiazole or benzimidazole core substructures have been known to possess diverse bioactivities such as antimicrobial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, anticancer, anti-hypertensive, anti-diabetes and antioxidant and are considered to be important candidates for further development of new medicines. Combination of these two structural features is, therefore, expected to produce more potently bioactive compounds. In this research, a synthetic path way has been successfully developed for the synthesis of hybrid 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole derivatives. The strong points of this synthetic method come from the simpleness, effectiveness, and cheapness and environmental friendliness thank to using non-toxic oxidants including MnO_2 and I_2/K_2CO_3 . Based on this method, four hybrid 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole derivatives were successfully synthesized in good yields (63-67 %).

TÓM TẮT

Các hợp chất dị vòng chứa khung 1,3,4-oxadiazole hay benzimidazole được biết có nhiều hoạt tính sinh học đáng quý như kháng khuẩn, kháng nấm, giảm đau, kháng viêm, kháng virus, kháng ung thư, hạ huyết áp, kháng đái tháo đường và kháng oxy hóa. Chính vì vậy việc kết hợp hai khung cơ bản này hứa hẹn tạo ra các hợp chất mới có tiềm năng về hoạt tính sinh học có thể ứng dụng trong các nghiên cứu phát triển thuốc mới. Trong nghiên cứu này, quy trình tổng hợp khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole và benzimidazole được đề xuất. Ưu điểm của quy trình tổng hợp là tính đơn giản, hiệu quả, sử dụng các tác nhân oxy hóa rẻ tiền, ít độc hại như MnO_2 và I_2/K_2CO_3 . Áp dụng quy trình này, bốn dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất cao (63-67 %).

Trích dẫn: Nguyễn Thị Kim Huyền, Danh La Đức Thành, Mai Văn Hiếu và Bùi Thị Bửu Huệ, 2019. Tổng hợp dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 55(5A): 58-65.

1 GIỚI THIỆU

Hợp chất dị vòng chứa khung 1,3,4-oxadiazole đặc biệt được quan tâm nghiên cứu trong thời gian gần đây do có phổ hoạt tính sinh học khá rộng và

đáng quý như kháng nấm (Kumar and Khokara, 2005), kháng viêm (Kadi *et al.*, 2007), giảm đau (Gilani *et al.*, 2010), kháng co giật (Kashaw *et al.*, 2010), kháng khuẩn (Kumar, 2010) và kháng ung thư (Liu *et al.*, 2012). Một số dẫn xuất của 1,3,4-

oxadiazole có dược tính cao đã được phát triển thành thuốc như raltegravir, furamizole, tiodazosin và nesapadil. Song song đó, dị vòng benzimidazole cũng mang nhiều hoạt tính sinh học quý như kháng viêm, kháng nấm, kháng oxy hóa cũng như khả năng kháng ung thư và luôn cho thấy tiềm năng để nghiên cứu và phát triển (Keri *et al.*, 2015). Do những hoạt tính phong phú và đa dạng của khung 1,3,4-oxadiazole và benzimidazole nên việc kết hợp hai khung này hứa hẹn có thể tạo ra các dẫn xuất mới có hoạt tính sinh học cao, ứng dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc mới.

Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp nên cấu trúc nhân 1,3,4-oxadiazole như phản ứng giữa các alkanedioic acid dihydrazide với carbon disulfide trong KOH/ethanol (Maslat *et al.*, 2002); từ carboxylic acid và benzohydrazide sử dụng tác nhân 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) và triphenylphosphine (Rajapakse *et al.*, 2006); phương pháp ghép vòng diacylhydrazine sử dụng thionyl chloride (Martin and Bruce, 2007). Nhìn chung, các phương pháp này vẫn còn một số hạn chế về điều kiện phản ứng cũng như sử dụng các tác nhân phản ứng có tính độc hại, đắt tiền và chưa thực sự hiệu quả. Bên cạnh đó, cho đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu tổng hợp khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole. Bài báo trình bày kết quả nghiên cứu về phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole.

2 THỰC NGHIỆM

2.1 Vật liệu và thiết bị

Phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ được ghi trên máy Bruker 500 MHz (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số ghép cặp J tính bằng Hz) tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội và trên máy Bruker 600 MHz và máy Bruker 400 MHz tại Nhật Bản. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent. Các hóa chất sử dụng có nguồn gốc Merck (trừ hydrazine hydrate, K_2CO_3 , DMSO và methanol có nguồn gốc Trung Quốc; các dung môi ethyl acetate, hexane, ethanol, dichloromethane có nguồn gốc Việt Nam). Sắc ký lớp mỏng sử dụng bản trắng sẵn 60F₂₅₄ (Merck) độ dày 0.2 mm. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0,040-0,063 mm (Merck).

2.2 Tổng hợp

2.2.1 Tổng hợp 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide

Tổng hợp ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (2): Hòa tan 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**1**) (196,07 mg; 1 mmol) bằng 5 mL EtOH trong bình cầu 25 mL, sau đó thêm oxone (614,74 mg; 1 mmol) vào

hỗn hợp. Phản ứng được đun ở 70°C, tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong thời gian khoảng 12 giờ. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM). Khi phản ứng kết thúc thì trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng HCl 10%, sau đó chiết với EtOAc (3×30 mL). Lớp hữu cơ được rửa nhiều lần với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hex:EtOAc = 5:1) thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng ngà (218,49 mg; hiệu suất 91%), $R_f = 0,28$ (Hex:EtOAc = 5:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2994; 2963; 2935; 2838; 1706; 1591; 1507; 1456; 1414; 1367; 1332; 1254; 1227; 1180; 1132; 991; 761.

Tổng hợp 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (3): Hòa tan ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoate (**2**) (120,05 mg; 0,5 mmol) bằng một lượng vừa đủ EtOH trong bình cầu hai cổ dung tích 10 mL. Sau đó thêm hydrazine hydrate 80% (50 mg; 1 mmol) và đun hoàn lưu ở 80°C trong thời gian khoảng 19 giờ, tốc độ khuấy 600 vòng/phút. Cứ cách 10 giờ đun lại thêm hydrazine hydrate 80% (50 mg; 1 mmol). Theo dõi phản ứng bằng SKLM, khi phản ứng kết thúc sẽ có kết tinh trắng xuất hiện, tiến hành lọc thu kết tinh, rửa lại nhiều lần bằng nước lạnh, thêm dung dịch muối NH_4Cl bão hòa vào phần dung dịch để trung hòa lượng hydrazine hydrate dư. Sản phẩm thu được là chất rắn màu trắng (96,09 mg; hiệu suất 85%), $R_f = 0,18$ (EtOAc). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3373; 3335; 3296; 3196; 3010; 2970; 2939; 2840; 1653; 1614; 1584; 1543; 1504; 1464; 1436; 1414; 1347; 1248; 1234; 1187; 1129; 991. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 9,74 (s, 1H, >NH); 7,14 (s, 2H, 2× >CH-); 4,46 (s, 2H, -NH₂); 3,79 (s, 6H, 2× -OCH₃); 3,68 (s, 3H, -OCH₃). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 165,9; 153,0; 140,2; 128,8; 104,9; 60,5; 56,4.

2.2.2 Tổng hợp dẫn xuất 1H-benzo[d]imidazole-2-carbadehyde

a. Tổng hợp dẫn xuất N-aryl-o-nitroaniline

Phương pháp chung tổng hợp N-aryl-o-nitroaniline (Hb-d)

Hòa tan K_2CO_3 (276 mg; 2 mmol) trong 4 mL nước cất trong bình cầu dung tích 25 mL. Sau đó thêm lần lượt dẫn xuất 1-halo-2-nitrobenzene (1 mmol) và amine tương ứng (1 mmol). Đun hỗn hợp phản ứng ở 100°C, tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong 4-5 giờ. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng SKLM. Sau khi phản ứng kết thúc, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 10% sẽ xuất hiện tinh thể. Lọc, rửa tinh thể nhiều lần bằng nước lạnh, sấy khô thu được sản phẩm tương ứng.

N-Benzyl-2-nitro-4-(trifluoromethyl)aniline

(Hb): tinh thể màu vàng cam (281,28 mg; hiệu suất 95%), $R_f = 0,4$ (Hex:EtOAc = 9:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3381; 3100; 3028; 2866; 1645; 1578; 1339; 1255; 1148; 1115; 912; 696. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8,66 (s, 1H, >NH); 8,50 (s, 1H, >CH-); 7,55-7,58 (m, 1H, >CH-); 7,33-7,41 (m, 5H, >CH-); 6,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, >CH-); 4,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 146,7; 136,3; 132,2; 131,3; 129,1; 128,1; 127,0; 124,9; 122,2; 118,0; 117,7; 114,9; 47,2.

N-(2-Chlorobenzyl)-2-nitroaniline (Hc): tinh thể màu vàng cam (254,19 mg; hiệu suất 97%), $R_f = 0,48$ (Hex:EtOAc = 9:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3388; 3082; 2925; 1615; 1568; 1511; 1439; 1417; 1348; 1288; 1243; 1153; 1036; 748. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8,47 (s, 1H, >NH); 8,21 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1H, >CH-); 7,23-7,46 (m, 5H, >CH-); 6,67-6,75 (m, 2H, >CH-); 4,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 145,1; 136,3; 129,8; 128,9; 128,3; 127,2; 126,9; 116,0; 114,0; 44,7.

N-(2-Chlorobenzyl)-2-nitro-4-

(trifluoromethyl)aniline (Hd): tinh thể màu vàng (303,64 mg; hiệu suất 92%), $R_f = 0,46$ (Hex:EtOAc = 9:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3385; 3101; 1640; 1574; 1534; 1436; 1415; 1333; 1258; 1233; 1148; 1116; 1054; 749. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ ppm): 8,69 (s, 1H, >NH); 8,51 (s, 1H, >CH-); 7,89 (dd, $J_1 = 1,6$, $J_2 = 8,8$, 1H, >CH-); 7,44-7,46 (m, 1H, >CH-); 7,26-7,32 (m, 3H, >CH-); 6,86 (d, $J = 9,2$, 1H, >CH-); 4,70 (d, $J = 6,0$, 2H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 146,6; 133,7; 133,3; 132,3; 131,4; 130,0; 129,4; 128,4; 127,4; 125,0; 125,0; 114,8; 102,4; 44,9.

b. Tổng hợp dẫn xuất N¹-aryl-o-phenyldiamine

Phương pháp chung tổng hợp N¹-aryl-o-phenyldiamine (4b-d)

Hòa tan hoàn toàn hợp chất **Hb**; **Hc** hay **Hd** (0,5 mmol) bằng 5 mL MeOH trong bình cầu dung tích 25 mL; sau đó thêm muối $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (192,5 mg; 2,5 mmol) vào hỗn hợp và để bình cầu chứa hỗn hợp vào chậu nước đá; thêm từ từ Zn (162,5 mg; 2,5 mmol) vào hỗn hợp; khuấy hỗn hợp với tốc độ khuấy 600 vòng/phút trong khoảng thời gian 4-5 giờ; theo dõi tiến trình phản ứng bằng SKLM. Sau khi phản ứng kết thúc, tiến hành lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ Zn dư, thu dịch lọc, cô đuổi MeOH; thêm nước để hòa tan muối $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, sau đó chiết với EtOAc (3×30 mL). Lọc hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm

thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hex:EtOAc = 5:1) thu được sản phẩm tương ứng.

N¹-Benzyl-4-(trifluoromethyl)benzene-1,2-diamine (4b): tinh thể màu đỏ nâu (99,79 mg; hiệu suất 75%), $R_f = 0,33$ (Hex:EtOAc = 5:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3407; 3295; 2924; 1606; 1530; 1447; 1329; 1300; 1226; 1143; 1101; 754.

N¹-(2-Chlorobenzyl)benzene-1,2-diamine (4c): tinh thể màu nâu (98,63 mg; hiệu suất 85%), $R_f = 0,46$ (Hex:EtOAc = 5:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3417; 3351; 3058; 2923; 1625; 1595; 1509; 1445; 1273; 1037; 743.

N¹-(2-Chlorobenzyl)-4-(trifluoromethyl)benzene-1,2-diamine (4d): tinh thể màu đỏ nâu (109,52 mg; hiệu suất 73%), $R_f = 0,32$ (Hex:EtOAc = 5:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3414; 3341; 2917; 2847; 1624; 1528; 1442; 1336; 1224; 1107; 919; 879; 809; 753; 681; 606.

c. Tổng hợp dẫn xuất (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol

Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất (1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (5a-d)

Cân lần lượt hợp chất **4a** (1,2-phenylenediamine); **4b**; **4c** hay **4d** (0,2 mmol) và acid glycolic (30,4 mg; 0,4 mmol) vào bình cầu 10 mL, tiếp tục thêm 1 mL dung dịch HCl 4N vào hỗn hợp; đun hỗn hợp ở 120°C, tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong khoảng thời gian 4-7 giờ; khi phản ứng kết thúc, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaOH 10%, sau đó chiết bằng EtOAc (3×20 mL). Lọc hữu cơ được rửa với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 , lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm tương ứng.

(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (5a): tinh thể màu trắng (23,78 mg; hiệu suất 80%), $R_f = 0,18$ (EtOAc). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3249; 3067; 2927; 2783; 1621; 2783; 1621; 1453; 1438; 1409; 1369; 1307; 1211; 1207; 1042; 1014; 995; 980; 837; 740; 654. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7,55 (s, 2H, >CH-); 7,19 (s, 2H, >CH-); 4,85 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$).

(1-Benzyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (5b): tinh thể màu đỏ nhạt (39,79 mg; hiệu suất 65%), $R_f = 0,29$ (Hex:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3172; 2961; 2926; 2855; 1627; 1497; 1455; 1408; 1332; 1203; 1170; 1154; 1102; 1052; 929; 808; 722. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 7,98 (s, 1H, >CH-); 7,6 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, >CH-); 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, >CH-); 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, >CH-); 7,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,2 (d, $J = 7,8$ Hz,

2H, >CH-); 5,91 (t, $J = 6$, 1H, -OH); 5,62 (s, 2H, -CH₂-); 4,77 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H, -CH₂-OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 156,4; 141,3; 137,6; 136,3; 128,7; 127,7; 126,9; 125,8; 124,0; 122,8; 122,6; 119,2; 119,1; 116,4; 116,3; 116,2; 111,7; 56,5; 46,8.

(1-(2-Chlorobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (5c): tinh thể màu cam nhạt (42,99 mg; hiệu suất 79%), $R_f = 0,30$ (Hex:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3141; 3063; 2926; 2850; 1463; 1445; 1417; 1342; 1257; 1240; 1201; 1044; 1011; 862; 769; 748; 710. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,26 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,22-7,17 (m, 3H, >CH-); 6,55 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 5,72 (s, 1H, -CH₂-OH); 5,63 (s, 2H, -CH₂-); 4,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H, -CH₂-OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 154,3; 141,9; 135,5; 134,4; 131,7; 129,7; 129,4; 127,7; 127,6; 122,9; 122,2; 119,5; 110,5; 56,9; 44,7.

(1-(2-Chlorobenzyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (5d): tinh thể màu trắng ngà (40,81 mg, hiệu suất 60%), $R_f = 0,38$ (Hex:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3268; 2927; 2855; 1630; 1458; 1406; 1326; 1226; 1153; 1119; 1051; 1038; 926; 808; 762; 676. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8,02 (s, 1H, >CH-); 7,53-7,51 (m, 3H, >CH-); 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 6,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 5,83 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, -OH); 5,7 (s, 2H, -CH₂-); 4,73 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H, -CH₂-OH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 157,1; 141,8; 138,2; 134,0; 132,0; 130,0; 129,8; 128,1; 127,9; 126,3; 124,5; 123,3; 120,0; 119,9; 117,0; 111,9; 57,1; 45,4.

d. Tổng hợp dẫn xuất 1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde

Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất 1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde (6a-d)

Hòa tan hợp chất **5a**; **5b**; **5c** hay **5d** (0,1 mmol) bằng 3,5 mL hỗn hợp dung môi DCM:MeOH (6:1) trong bình cầu 10 mL; sau đó thêm MnO₂ đã được hoạt hóa (87 mg; 1 mmol) vào dung dịch phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy khoảng 20 giờ, tốc độ khuấy 600 vòng/phút; theo dõi tiến trình phản ứng bằng SKLM; sau khi phản ứng kết thúc, lọc loại bỏ MnO₂ dư, cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hex:EtOAc = 2:1) thu được sản phẩm tương ứng.

1H-Benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde (6a): tinh thể màu trắng (13,14 mg; hiệu suất 90%), $R_f = 0,65$ (Hex:EtOAc = 1:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹):

3433; 2925; 2854; 2723; 1653; 1522; 1462; 1429; 1160; 1090; 1057; 730. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,96 (s, 1H, -CH=O); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, >CH-); 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H, >CH-); 7,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H, >CH-); 7,34 (t, $J = 8$ Hz, 1H, >CH-).

1-Benzyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde (6b): tinh thể màu trắng (28,89 mg; hiệu suất 95%), $R_f = 0,72$ (Hex:EtOAc = 2:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3047; 3026; 2924; 2879; 1703; 1466; 1406; 1358; 1342; 1327; 1228; 1154; 1117; 1052; 812; 716. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,11 (s, 1H, -CH=O); 8,33 (s, 1H, >CH-); 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, >CH-); 7,78 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H, >CH-); 7,33-7,30 (m, 2H, >CH-); 7,28-7,25 (m, 1H, >CH-); 7,21-7,19 (m, 2H, >CH-); 5,93 (s, 2H, -CH₂-).

1-(2-Chlorobenzyl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde (6c): tinh thể màu trắng (24,04 mg; hiệu suất 89%), $R_f = 0,75$ (Hex:EtOAc = 2:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3062; 2924; 2860; 1700; 1462; 1440; 1412; 1353; 1329; 1043; 847; 749. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,01 (s, 1H, -CH=O); 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, >CH-); 7,59 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, >CH-); 7,47 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,42 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,29 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 7,16 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 6,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, >CH-); 5,94 (s, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 185,1 (-CH=O); 145,9; 142,0; 136,1; 133,9; 131,4; 129,5; 129,2; 127,6; 126,9; 124,2; 121,8; 111,7; 45,4.

1-(2-Chlorobenzyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehyde (6d): tinh thể màu trắng (30,42 mg; hiệu suất 90%), $R_f = 0,61$ (Hex:EtOAc = 2:1). FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2926; 2854; 1704; 1627; 1486; 1460; 1446; 1404; 1343; 1327; 1224; 1159; 1122; 1051; 1042; 927; 811; 743. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,06 (s, 1H, -CH=O); 8,33 (s, 1H, >CH-); 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, >CH-); 7,78 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 9$ Hz, 1H, >CH-); 7,54 (dd, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H, >CH-); 7,33-7,30 (m, 1H, >CH-); 7,19-7,16 (m, 1H, >CH-); 6,49 (dd, $J_1 = 1$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 1H, >CH-); 5,99 (s, 2H, -CH₂-).

2.2.3 Tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole

Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole (7a-d)

Cân 3,4,5-trimethoxybenzohydrazide (**3**) (11,305 mg; 0,05 mmol) và hợp chất **6a**; **6b**; **6c** hay **6d** (0,05 mmol) vào bình cầu 10 mL, sau đó thêm 2 mL EtOH; đun hoàn lưu hỗn hợp phản ứng ở 70°C,

tốc độ khuấy 700 vòng/phút trong khoảng 4-9 giờ. Khi phản ứng kết thúc, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm imine tương ứng (**1a-d**) và được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Tiếp tục cho lần lượt hợp chất **1a**; **1b**; **1c** hay **1d** (0,05 mmol), I₂ (38,1 mg; 0,15 mmol) và K₂CO₃ (34,5 mg; 0,25 mmol) vào bình cầu 10 mL, sau đó thêm 0,5 mL DMSO; đun hỗn hợp phản ứng ở 100°C tốc độ khuấy 800 vòng/phút trong khoảng thời gian 4-8 giờ; sau khi phản ứng kết thúc thêm 2 mL dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa I₂ dư sẽ thấy xuất hiện tinh thể màu trắng; lọc thu tinh thể, làm khô, tinh chế bằng sàng sắc ký cột silica gel (Hex:EtOAc = 1:1) thu được sản phẩm (**7a-d**) tương ứng.

2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (7a): tinh thể màu trắng (14,26 mg; hiệu suất 81%), R_f = 0,38 (Hex:EtOAc = 1:1). Mp = 215-217°C. FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3459; 3162; 3122; 2941; 1595; 1557; 1498; 1460; 1417; 1328; 1240; 1132; 1000; 744. MS (ESI) m/z 352,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,73 (s, 2H, >CH-); 7,41 (s, 2H, >CH-); 7,37-7,35 (m, 2H, >CH-); 3,95 (s, 6H, 2×-OCH₃); 3,79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 164,4; 157,7; 153,5; 141,0; 137,1; 118,0; 104,3; 60,3; 56,2.

2-(1-Benzyl-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (7b): tinh thể màu trắng (22,19 mg; hiệu suất 87%), R_f = 0,47 (Hex:EtOAc = 1:1). Mp = 189-191°C. FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2925; 2848; 1594; 1547; 1494; 1460; 1416; 1336; 1234; 1162; 1121; 719. MS (ESI) m/z 511,0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,31 (s, 1H, >CH-); 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H, >CH-); 7,75 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 1H, >CH-); 7,35 (s, 2H, >CH-); 7,34-7,31 (m, 2H, >CH-); 7,28-7,26 (m, 2H, >CH-); 6,18 (s, 2H, -CH₂-); 3,91 (s, 6H, 2×-OCH₃); 3,79 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 164,6; 156,9; 153,5; 141,6; 141,2; 139,6; 137,9; 136,1; 128,7; 127,7; 126,8; 124,6; 121,5; 118,1; 117,6; 113,1; 104,4; 60,3; 56,2; 48,2.

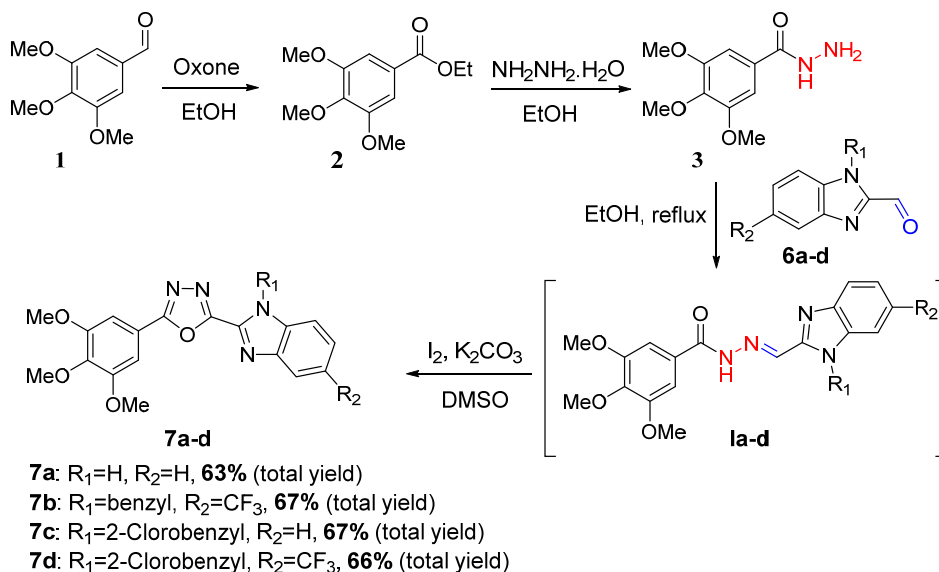
2-(1-(2-Chlorobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-

oxadiazole (7c): tinh thể màu trắng (21,19 mg; hiệu suất 89%), R_f = 0,54 (Hex:EtOAc = 1:1). Mp = 204-202°C. FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3009; 2966; 2933; 1594; 1495; 1453; 1415; 1259; 1126; 1042; 1001; 801; 738. MS (ESI) m/z 476,7 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7,95-7,93 (m, 1H, >CH-); 7,64-7,62 (m, 1H, >CH-); 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H, >CH-); 7,45-7,42 (m, 2H, >CH-); 7,32 (s, 3H, >CH-); 7,17 (t, 1H, J = 7,5 Hz, >CH-); 6,5 (d, J = 7,5 Hz, 1H, >CH-); 6,17 (s, 2H, -CH₂-); 3,91 (s, 6H, 2×-OCH₃); 3,78 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 164,2; 157,2; 153,5; 142,2; 141,1; 137,5; 135,9; 133,9; 131,5; 129,5; 129,1; 127,6; 126,6; 125,4; 123,8; 120,6; 117,7; 111,4; 104,3; 60,2; 56,2; 46,3.

2-(1-(2-Chlorobenzyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (7d): tinh thể màu trắng (23,13 mg; hiệu suất 85%), R_f = 0,61 (Hex:EtOAc = 1:1). Mp = 207-209°C. FT-IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3036; 2943; 2859; 1594; 1549; 1493; 1449; 1420; 1329; 1234; 1167; 1126; 1044. MS (ESI) m/z 545,0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8,35 (s, 1H, >CH-); 7,89 (d, J = 8.5 Hz, 1H, >CH-); 7,76 (dd, J₁ = 1,5 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 1H, >CH-); 7,57 (dd, J₁ = 1 Hz, J₂ = 7 Hz, 1H, >CH-); 7,34-7,31 (m, 3H, >CH-); 7,19-7,16 (m, 1H, >CH-); 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H, >CH-); 6,23 (s, 2H, -CH₂-); 3,91 (s, 6H, 2×-OCH₃); 3,78 (s, 3H, -OCH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 164,3; 156,4; 153,3; 141,7; 141,4; 139,7; 137,7; 133,0; 131,3; 129,2; 128,9; 127,2; 126,7; 121,2; 117,9; 117,8; 117,2; 112,4; 104,9; 59,9; 56,2; 46,5.

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

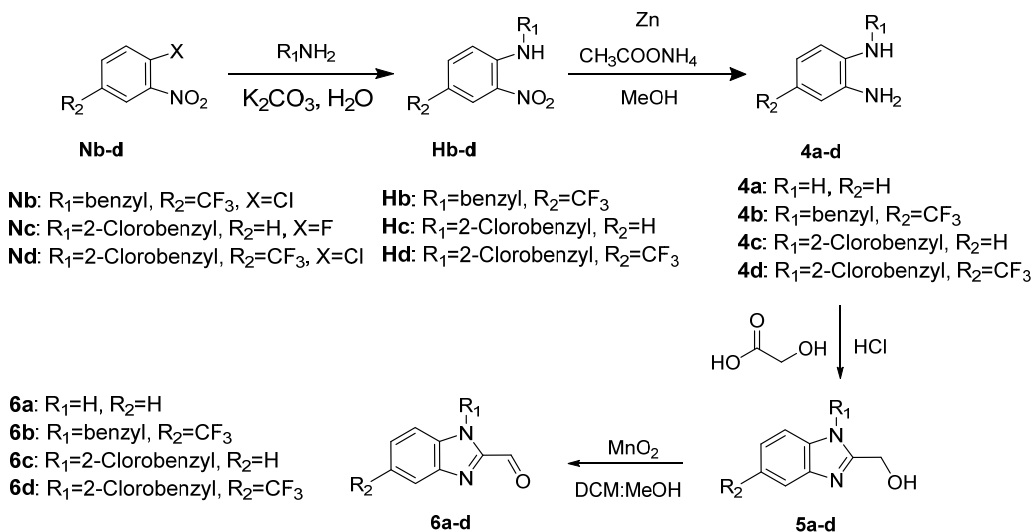
Quy trình tổng hợp các dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole được trình bày trong Hình 1. Theo quy trình này, sự ghép vòng tạo khung 1,3,4-oxadiazole được thực hiện bằng phản ứng giữa dẫn xuất benzimidazole-2-carbadehyde (**6a-d**) với hydrazide (**3**) sử dụng tác nhân I₂ trong môi trường kiềm yếu K₂CO₃. Chất trung gian hydrazide (**3**) được tổng hợp từ tác chất ban đầu là 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**1**). Đầu tiên nhóm formyl được oxy hóa bởi tác nhân oxone trong dung môi ethanol tạo thành ethyl ester (**2**) tương ứng. Tiếp theo nhóm ethyl ester sẽ bị amino giải bởi hydrazine tạo chất trung gian hydrazide (**3**).



Hình 1: Quy trình tổng hợp dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole

Chất trung gian tiếp theo cần thiết trong quy trình tổng hợp các dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole (Hình 1) là các dẫn xuất benzimidazole-2-carbadehyde (**6a-d**). Các dẫn xuất này được tổng hợp từ tác chất ban đầu là những dẫn xuất 1-halo-2-nitrobenzene (**Nb-d**) và những amine tương ứng tạo những dẫn xuất *N*-aryl-*o*-nitroaniline (**Hb-d**) (Hình 2). Phản ứng thuộc loại thế thân hạch S_NAr. Phản ứng có ưu điểm là thời gian phản ứng nhanh, điều kiện phản ứng êm dịu, sử dụng dung môi là nước thân thiện với môi trường, sản phẩm tạo thành có thể sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần phải trải qua giai đoạn tinh chế. Hiệu suất tổng hợp của cả ba dẫn xuất **Hb-d** đều đạt trên 90%. Tiếp theo, nhóm nitro (NO₂) trên các nhân thơm của các dẫn xuất **Hb-d** được khử

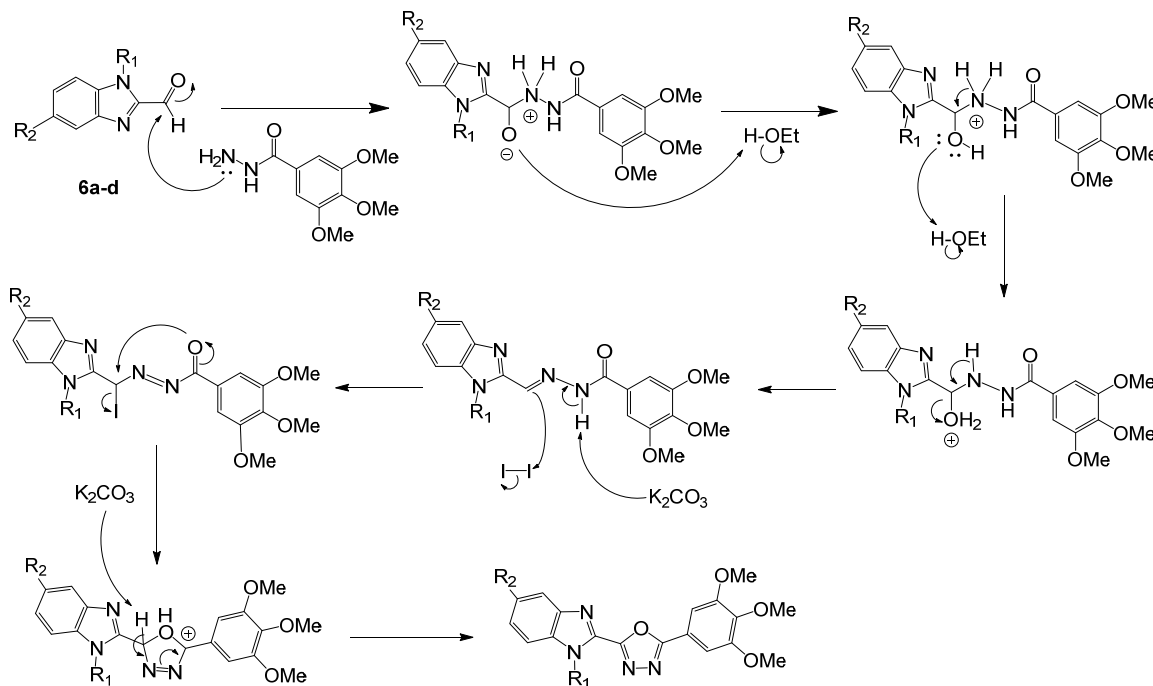
thành nhóm amine sử dụng tác nhân khử là kẽm (Zn) tạo ra những dẫn xuất *N*'-aryl-*o*-phenyldiamine (**4b-d**) tương ứng. Điều kiện thực hiện phản ứng khá êm dịu, hiệu suất tạo sản phẩm tốt (73-85%). Để tạo thành khung benzimidazole, các dẫn xuất **4a-d** được cho ngưng tụ với acid glycolic trong môi trường acid (HCl) tạo thành các dẫn xuất (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol (**5a-d**) tương ứng với hiệu suất khá tốt (60-89%). Cuối cùng, oxy hóa nhóm hydroxy tự do bởi MnO₂ tạo các chất trung gian benzimidazole-2-carbadehyde (**6a-d**) với hiệu suất phản ứng khoảng 90%. Nhìn chung tất cả các bước trong quy trình tổng hợp các chất trung gian (**6a-d**) đều khá dễ dàng, sử dụng các tác nhân rẻ tiền, dễ tìm và đặc biệt các điều kiện phản ứng đơn giản phù hợp cho việc thực hiện phản ứng ở quy mô lớn.



Hình 2: Quy trình tổng hợp chất trung gian benzimidazole-2-carbadehyde (6a-d)

Để tổng hợp các dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole, đầu tiên tác chất hydrazide (3) được cho ngưng tụ với các benzimidazole-2-carbadehyde (6a-d) tạo thành các imine tương ứng (1a-d) (Hình 2). Các imine trung

gian (1a-d) được tiếp tục xử lý với tác nhân I_2/K_2CO_3 trong dung môi DMSO. Trong điều kiện này sự ghép vòng tạo khung 1,3,4-oxadiazole diễn ra hiệu quả với hiệu suất các sản phẩm khá tốt (63-67%). Cơ chế phản ứng tạo khung 1,3,4-oxadiazole được trình bày trong Hình 3.



Hình 3: Cơ chế phản ứng ngưng tụ/oxy hóa tạo khung 1,3,4-oxadiazole

Để tạo khung 1,3,4-oxadiazole, các nghiên cứu trước đây thường sử dụng các tác nhân độc hại với môi trường như thionyl chloride (Martin and Bruce, 2007). Trong nghiên cứu này, phương pháp tốt hơn, đơn giản, thân thiện với môi trường hơn và đạt hiệu suất tốt hơn đã được xây dựng bao gồm việc sử dụng tác nhân I_2 để thực hiện phản ứng ghép vòng tạo khung 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole đồng thời sử dụng dung môi H_2O và tác nhân oxy hóa MnO_2 thân thiện với môi trường. Các dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole/benzimidazole (7a-d) tổng hợp được hứa hẹn mang nhiều hoạt tính sinh học tốt. Nghiên cứu nhằm đánh giá hoạt tính kháng virus, đặc biệt là kháng virus Zika của các dẫn xuất này đang tiếp tục được thực hiện và sẽ được công bố trong thời gian tới.

4 KẾT LUẬN

Đề tài đã xây dựng thành công phương pháp tổng hợp dẫn xuất mang khung kết hợp 1,3,4-oxadiazole và benzimidazole bằng cách sử dụng tác nhân đóng vòng I_2/K_2CO_3 . Áp dụng phương pháp này, bốn dẫn xuất 1,3,4-oxadiazole/ benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất tốt. Kết quả nghiên cứu này cung cấp cơ sở khoa học cho nghiên cứu tiếp

theo nhằm phát triển các tác nhân mới ứng dụng trong tổng hợp Hóa Dược.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Gilani, S.J., Khan, S.A. and Siddiqui, N., 2010. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 20(16): 4762-4765.

Kadi, A.A., El-Brollosy, N.R., Al-Deeb, O.A., Habib, E.E., Ibrahim, T.M. and El-Emam, A.A., 2007. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 2-(1-adamantyl)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles and 2-(1-adamantylamino)-5-substituted-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 42(2): 235-242.

Kashaw, S.K., Gupta, V., Kashaw, V., Mishra, P., Stables, J.P. and Jain, N.K., 2010. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4-substituted) phenyl]-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4 (3H)-ones. *Medicinal Chemistry Research*. 19(3): 250-261.

Keri, R.S., Hiremathad, A., Budagumpi, S. and Nagaraja, B.M., 2015. Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based

- Medicinal Chemistry. Chemical Biology & Drug Design. 86(1): 19-65.
- Kumar, R. and Khokara, S.L., 2005. Chemistry and common synthetic route of 1,3,4-oxadiazole: an important heterocyclic moiety in medicinal chemistry. International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences. 2: 224-230.
- Kumar, S., 2010. Anodic synthesis, spectral characterization and antimicrobial activity of novel 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles. Journal of the Chilean Chemical Society. 55(1): 126-129.
- Liu, K., Lu, X., Zhang, H.J., Sun, J. and Zhu, H.L., 2012. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-(benzylthio)-5-aryloxadiazole derivatives as anti-tumor agents. European Journal of Medicinal Chemistry. 47: 473-478.
- Martin, P. J. and Bruce, D. W., 2007. Hydrogen-bonded oxadiazole mesogens. Liquid Crystals. 34(6): 767-774.
- Maslat, A.O., Abussaud, M., Tashtoush, H. and AL-Talib, M., 2002. Synthesis, antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4-oxadiazole derivatives. Polish Journal of Pharmacology. 54(1): 55-59.
- Rajapakse, H.A., Zhu, H., Young, M.B. and Mott, B.T., 2006. A mild and efficient one pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from carboxylic acids and acyl hydrazides. Tetrahedron letters. 47(28): 4827-4830.