

DOI:10.22144/ctujos.2023.227

## TỔNG HỢP DẪN XUẤT BENZIMIDAZOLE TRONG ĐIỀU KIỆN KHÔNG DUNG MÔI

Hồng Vinh Quang<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thạch Thảo<sup>2</sup>, Mai Thị Kiều Trang<sup>2</sup>, Phan Tuyết Nử<sup>1</sup>, Lê Thị Xuân Lộc<sup>1</sup>, Trần Quang Đệ<sup>3</sup> và Bùi Thị Bửu Huệ<sup>\*</sup>

<sup>1</sup>Học viên cao học ngành Hóa Hữu cơ, Đại học Cần Thơ

<sup>2</sup>Sinh viên ngành Hóa dược, Đại học Cần Thơ

<sup>3</sup>Khoa Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ

<sup>\*</sup>Tác giả liên hệ (Corresponding author): [btbhue@ctu.edu.vn](mailto:btbhue@ctu.edu.vn)

### Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 14/07/2023

Sửa bài (Revised): 12/08/2023

Duyệt đăng (Accepted): 17/08/2023

**Title:** Synthesis of benzimidazole derivatives under solvent-free conditions

**Author(s):** Hong Vinh Quang, Nguyen Thi Thach Thao, Mai Thi Kieu Trang, Phan Tuyet Nu, Le Thi Xuan Loc, Tran Quang De and Bui Thi Bui Hue\*

**Affiliation(s):** Can Tho University

### TÓM TẮT

Benzimidazole và các dẫn xuất của chúng được xem là khung sườn quan trọng trong các ngành công nghiệp dược phẩm, phẩm nhuộm, hóa chất nông nghiệp và vật liệu. Do đó, việc nghiên cứu phát triển phương pháp tổng hợp dị vòng benzimidazole luôn được các nhà khoa học quan tâm, đặc biệt là hướng tới hóa học xanh. Trong nghiên cứu này, quy trình tổng hợp dẫn xuất benzimidazole trong điều kiện không dung môi đã được thực hiện với ưu điểm là sử dụng chất oxi hóa  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  rẻ tiền và thân thiện môi trường, không sử dụng dung môi hữu cơ và thời gian phản ứng ngắn. Áp dụng quy trình trên, mười dẫn xuất benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt (51-85%).

**Từ khóa:** Benzimidazole, hóa học xanh, sodium metabisulfite, tổng hợp hữu cơ không dung môi

### ABSTRACT

Benzimidazole and their derivatives are known as important frameworks in the pharmaceutical, dye, agrochemical, and materials industries. Therefore, the development of an efficient synthetic method to obtain the benzimidazole heterocycle has always been of interest to scientists, especially focusing on green organic synthesis. In this study, the synthetic method of benzimidazole derivatives under solvent-free conditions was successfully developed. This method is highlighted by solvent-free reaction conditions and short reaction time with the use of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  as an inexpensive and environmentally friendly oxidizing agent. Applying the above procedure, ten benzimidazole derivatives were successfully synthesized in rather good yields (51-85%).

**Keywords:** Benzimidazole, green chemistry, sodium metabisulfite, solvent-free organic synthesis

## 1. GIỚI THIỆU

Trong những năm gần đây, các hợp chất dị vòng luôn nhận được sự quan tâm đặc biệt của các nhà khoa học trên thế giới trong nghiên cứu và phát triển thuốc. Một trong số đó là dị vòng benzimidazole. Đây là khung sườn quan trọng trong thiết kế và tổng hợp các loại thuốc mới do có phổ hoạt tính sinh học rộng như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng oxi hóa, kháng ung thư, điều trị đái tháo đường và hạ huyết áp (Bui et al., 2016; Baldisserotto et al., 2020; Morcoss et al., 2020).

Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp dị vòng benzimidazole như phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine với carboxylic acid, dẫn xuất carboxylic acid (nitrile, acid chloride, othorester) hoặc aldehyde (Tandon & Kumar, 2004; Wang et al., 2007; Bahrami et al., 2010). Gần đây, phương pháp tổng hợp dị vòng benzimidazole thông qua phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine cũng đã được công bố (Nguyen et al., 2013; Naresh & Narender, 2014; Nữ và ctv., 2016; Sharma et al., 2017). Tuy nhiên, những phương pháp này cũng có một số hạn chế như sử dụng dung môi hữu cơ, chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, hóa chất đắt tiền và thời gian phản ứng kéo dài.

Trong hóa học hiện đại, các nhà khoa học đang hướng tới các quy trình tổng hợp xanh theo đó không sử dụng kim loại nặng, quý hiếm, độc hại làm tác nhân phản ứng, tổng hợp không sử dụng dung môi hữu cơ độc hại và đắt tiền, tránh sử dụng hóa chất tác động đến môi trường,... Trên cơ sở đó, bài báo này trình bày kết quả nghiên cứu về thiết kế quy trình tổng hợp dẫn xuất benzimidazole trong điều kiện không dung môi, sử dụng tác nhân oxi hóa là sodium metabisulfite, một muối vô cơ có giá thành thấp, ít độc và thân thiện môi trường.

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Vật liệu và thiết bị

Phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR được ghi trên máy JEOL 400 MHz và 100 MHz (độ dịch chuyển hóa học  $\delta$  được tính theo ppm, hằng số ghép cặp  $J$  tính bằng Hz). Khối phổ (MS) được đo trên máy Agilent 6530 qTOF. Sắc ký lớp mỏng (bản nhôm silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merk) tráng sẵn độ dày 0,2 mm). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,040-0,063 mm (Himedia).

### 2.2. Tổng hợp dẫn xuất benzimidazole

Phương pháp chung tổng hợp dẫn xuất benzimidazole: Trong ống nghiệm dung tích 10 mL chứa *o*-phenylenediamine (0,1 mmol, 1 eq.), sodium

metabisulfite (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) (38 mg, 0,2 mmol, 2 eq.) và các dẫn xuất benzylamine tương ứng (0,3 mmol, 3eq.). Hỗn hợp được đậy kín và khuấy với tốc độ 700 vòng/phút ở 140°C trong 1,5 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được làm nguội ở nhiệt độ phòng, thêm 2 mL nước vào hỗn hợp và sản phẩm được chiết bằng ethyl acetate (3×3 mL). Lớp hữu cơ được rửa nhiều lần với dung dịch NaCl bão hòa (3×3 mL), sau đó được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> khan. Dung môi được cô dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm benzimidazole tương ứng (**3a-j**). Cấu trúc của các sản phẩm được xác nhận dựa trên các dữ liệu phổ nghiệm bao gồm HRMS, <sup>1</sup>H-NMR và so sánh với các dữ liệu đã được công bố (Nữ và ctv., 2016; Lộc, 2017).

**2-Phenyl-1H-benzo[d]imidazole (3a):** Chất rắn màu trắng (14,79 mg, hiệu suất 76%).  $R_f = 0,38$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 295-297°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 195,0914$  tính toán  $[M+H]^+ = 195,0922$  và  $[M-H]^- = 193,0774$  tính toán  $[M-H]^- = 193,0766$ . Suy ra công thức phân tử là C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12,93 (s, 1H, -NH-), 8,20-8,18 (m, 2H, >CH-), 7,68 (d,  $J = 7,2$ , 1H, >CH-), 7,58-7,48 (m, 4H, >CH-), 7,25-7,18 (m, 2H, >CH-). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 151,1, 143,7, 134,9, 130,1, 129,8, 128,9, 126,3, 122,4, 121,6, 118,8, 111,2.

**2-(*p*-Tolyl)-1H-benzo[d]imidazole (3b):** Chất rắn màu trắng (10,65 mg, hiệu suất 51%).  $R_f = 0,35$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 279-281°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 209,1045$  tính toán  $[M+H]^+ = 209,1079$  và  $[M-H]^- = 207,0928$  tính toán  $[M-H]^- = 207,0922$ . Suy ra công thức phân tử là C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 12,84 (s, 1H, -NH-), 8,08 (d,  $J = 8,0$ , 2H, >CH-), 7,65 (dd,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 1,2$ , 1H, >CH-), 7,52 (dd,  $J_1 = 6,8$ ,  $J_2 = 1,6$ , 1H, >CH-), 7,36 (d,  $J = 7,6$ , 2H, >CH-), 7,23-7,16 (m, 2H, >CH-), 2,38 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 151,3, 143,7, 139,5, 134,8, 129,4, 127,3, 126,3, 122,2, 121,5, 118,6, 111,1, 20,9.

**2-(4-Methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazole (3c):** Chất rắn màu trắng (12,12 mg, hiệu suất 54%).  $R_f = 0,33$  (Hex:EtOAc = 1:1). Nhiệt độ nóng chảy: 227-229°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 225,1110$  tính toán  $[M+H]^+ = 225,1028$  và  $[M-H]^- = 223,0884$  tính toán  $[M-H]^-$

= 223,0871. Suy ra công thức phân tử là  $C_{14}H_{12}N_2O$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12,76 (s, 1H,  $-NH-$ ), 8,12 (d,  $J = 9,2$ , 2H,  $>CH-$ ), 7,62 (dd,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,50 (dd,  $J_1 = 6,6$ ,  $J_2 = 1,8$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,21-7,17 (m, 2H,  $>CH-$ ), 7,12 (d,  $J = 8,8$ , 2H,  $>CH-$ ), 3,84 (s, 3H,  $-OCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 160,5, 151,2, 143,8, 134,9, 127,9, 122,6, 122,0, 121,3, 118,4, 114,3, 110,9, 55,2.

2-(2-Chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazole

**(3d)**: Chất rắn màu trắng (12,31 mg, hiệu suất 54%).  $R_f = 0,36$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 231-233°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 229,0519$  tính toán  $[M+H]^+ = 229,0533$  và  $[M-H]^- = 227,0386$  tính toán  $[M-H]^- = 227,0376$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{13}H_9ClN_2$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12,74 (s, 1H,  $-NH-$ ), 7,92-7,90 (m, 1H,  $>CH-$ ), 7,71 (d,  $J = 7,6$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,67-7,65 (m, 1H,  $>CH-$ ), 7,57 (d,  $J = 7,2$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,55 (td,  $J_1 = 7,6$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,52 (td,  $J_1 = 7,2$ ,  $J_2 = 1,6$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,28-7,21 (m, 2H,  $>CH-$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 149,0, 143,1, 134,5, 132,0, 131,5, 131,1, 130,3, 129,9, 127,3, 122,6, 121,6, 119,0, 111,6.

2-(Pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole **(3e)**:

Chất rắn màu trắng (11,41 mg, hiệu suất 59%).  $R_f = 0,20$  (EtOAc = 100%). Nhiệt độ nóng chảy: 254-256°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 196,0868$  tính toán  $[M+H]^+ = 196,0875$  và  $[M-H]^- = 194,0732$  tính toán  $[M-H]^- = 194,0718$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{12}H_9N_3$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13,13 (s, 1H,  $-NH-$ ), 9,37 (dd,  $J_1 = 2,4$ ,  $J_2 = 0,8$ , 1H,  $>CH-$ ), 8,69 (dd,  $J_1 = 5,0$ ,  $J_2 = 1,4$ , 1H,  $>CH-$ ), 8,51 (dt,  $J_1 = 8,0$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,66 (s, 2H,  $>CH-$ ), 7,60 (ddd,  $J_1 = 8,0$ ,  $J_2 = 4,8$ ,  $J_3 = 0,8$ ), 7,27-7,23 (m, 2H,  $>CH-$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 150,4, 148,8, 147,4, 133,7, 126,1, 123,9, 122,3.

5-Chloro-2-phenyl-1H-benzo[d]imidazole **(3f)**:

Chất rắn màu trắng (19,42 mg, hiệu suất 85%).  $R_f = 0,35$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 210-212°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 229,0540$  tính toán  $[M+H]^+ = 229,0533$  và  $[M-H]^- = 227,0394$  tính toán  $[M-H]^- = 227,0376$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{13}H_9ClN_2$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13,14 (s, 1H,  $-NH-$ ), 8,20-8,16 (m, 2H,  $>CH-$ ), 7,66-7,51 (m, 5H,  $>CH-$ ), 7,24 (dd,  $J_1 = 8,4$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 152,5, 130,1, 129,6, 128,9, 126,5, 122,3.

5-Chloro-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole

**(3g)**: Chất rắn màu trắng (15,10 mg, hiệu suất 62%).  $R_f = 0,42$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 238-240°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 243,0688$  tính toán  $[M+H]^+ = 243,0689$  và  $[M-H]^- = 241,0548$  tính toán  $[M-H]^- = 241,0533$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{14}H_{11}ClN_2$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12,99 (s, 1H,  $-NH-$ ), 8,02 (d,  $J = 8,0$ , 2H,  $>CH-$ ), 7,54 (s, 2H,  $>CH-$ ), 7,33 (d,  $J = 7,6$ , 2H,  $>CH-$ ), 7,17 (dd,  $J_1 = 8,8$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ), 2,34 (s, 3H,  $-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 152,7, 139,9, 129,5, 126,9, 126,4, 122,1, 20,9.

5-Chloro-2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazole

**(3h)**: Chất rắn màu trắng (19,61 mg, hiệu suất 76%).  $R_f = 0,39$  (Hex:EtOAc = 1:1). Nhiệt độ nóng chảy: 183-185°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 259,0621$  tính toán  $[M+H]^+ = 259,0638$  và  $[M-H]^- = 257,0498$  tính toán  $[M-H]^- = 257,0482$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{14}H_{11}ClN_2O$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12,96 (s, 1H,  $-NH-$ ), 8,12 (d,  $J = 8,8$ , 2H,  $>CH-$ ), 7,68-7,62 (m, 1H,  $>CH-$ ), 7,52-7,50 (m, 1H,  $>CH-$ ), 7,20 (d,  $J = 6,8$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,13 (d,  $J = 8,8$ , 2H,  $>CH-$ ), 3,85 (s, 3H,  $-OCH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 160,8, 152,9, 152,6, 144,8, 142,5, 133,7, 128,1, 126,0, 125,7, 122,1, 121,9, 119,6, 117,8, 114,3, 112,2, 110,7, 55,3.

5-Chloro-2-(2-chlorophenyl)-1H-benzo[d]imidazole

**(3i)**: Chất rắn màu trắng (17,55 mg, hiệu suất 67%).  $R_f = 0,42$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 120-122°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 263,0143$  tính toán  $[M+H]^+ = 263,0143$  và  $[M-H]^- = 260,0998$  tính toán  $[M-H]^- = 260,0973$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{13}H_8Cl_2N_2$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 12,93 (s, 1H,  $-NH-$ ), 7,93-7,90 (m, 2H,  $>CH-$ ), 7,70-7,64 (m, 3H,  $>CH-$ ), 7,57 (td,  $J_1 = 7,6$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,53 (td,  $J_1 = 7,6$ ,  $J_2 = 1,6$ , 1H,  $>CH-$ ), 7,28 (dd,  $J_1 = 8,8$ ,  $J_2 = 2,0$ , 1H,  $>CH-$ ).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 150,4, 132,0, 131,5, 131,4, 130,3, 129,3, 127,4, 122,5.

5-Chloro-2-(pyridin-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole

**(3j)**: Chất rắn màu trắng (16,12 mg, hiệu suất 70%).  $R_f = 0,25$  (Hex:EtOAc = 2:1). Nhiệt độ nóng chảy: 103-105°C. Phổ HR-ESI-MS  $m/z$ : Cho mảnh ion giả phân tử  $[M+H]^+ = 230,0520$  tính toán  $[M+H]^+ = 230,0485$  và  $[M-H]^- = 228,0342$  tính toán  $[M-H]^- = 228,0328$ . Suy ra công thức phân tử là  $C_{12}H_8ClN_3$ .  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13,33 (s,

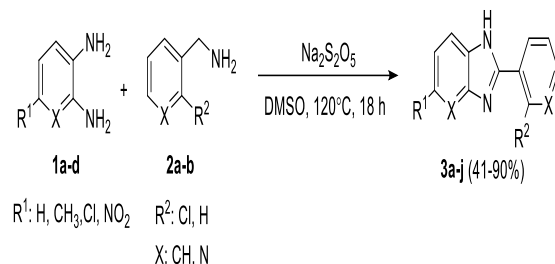
1H, -NH-), 9,35 (*dd*,  $J_1 = 2,4$ ,  $J_2 = 0,8$ , 1H, >CH-), 8,71 (*dd*,  $J_1 = 4,8$ ,  $J_2 = 1,6$ , 1H, >CH-), 8,50 (*dt*,  $J_1 = 8,8$ ,  $J_2 = 2,0$ , >CH-), 7,69-7,66 (*m*, 2H, >CH-), 7,61 (*ddd*,  $J_1 = 8,0$ ,  $J_2 = 4,8$ ,  $J_3 = 0,8$ , 1H, >CH-), 7,27 (*dd*,  $J_1 = 8,4$ ,  $J_2 = 1,6$ , 1H, >CH-). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 150,8, 150,2, 147,5, 133,8, 125,6, 124,0, 122,7.

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

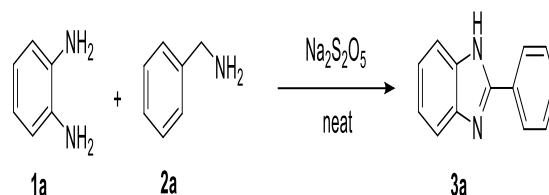
Theo công bố trước đây của Nữ và ctv. (2016) và Lộc (2017), sodium metabisulfite là tác nhân oxy hóa hiệu quả xúc tiến phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine tạo ra khung benzimidazole (Sơ đồ 1). Áp dụng phương pháp này, mười dẫn xuất benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất thu được là khá tốt (41-90%). Tuy nhiên, phương pháp tổng hợp này có hạn chế là phải sử dụng dung môi hữu cơ là dimethylsulfoxide (DMSO) và thời gian phản ứng còn tương đối dài (18 giờ). Nhằm cải thiện quy trình tổng hợp khung benzimidazole theo hướng hóa học xanh, điều kiện tổng hợp không sử dụng dung môi (*neat*) được nghiên cứu.

Để thiết lập điều kiện tổng hợp, phản ứng giữa *o*-phenylenediamine **1a** và benzylamine **2a** được sử dụng làm mô hình khảo sát (Sơ đồ 2). Bước đầu các phản ứng được thực hiện ở 120°C (Nữ và ctv., 2016) trong khoảng thời gian 2 giờ sử dụng các tỉ lệ đương lượng khác nhau giữa **1a**, **2a** và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (Bảng 1, STT 1-6). Kết quả thu được cho thấy lượng chất oxy hóa sodium metabisulfite có ảnh hưởng đến hiệu suất của phản ứng. Khi cố định lượng benzylamine

là 3 đương lượng (eq.) và tăng lượng chất oxy hóa (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) từ 1 eq. đến 2 eq. thì hiệu suất của sản phẩm thu được cũng tăng dần và đạt cao nhất là 63% ứng với việc sử dụng 2 eq. chất oxy hóa (Bảng 1, STT 6). Trong khi đó, hiệu suất sản phẩm giảm khi lượng benzylamine là 2 eq. và tăng lượng oxy hóa từ 1,5 eq. đến 2 eq. (Bảng 1, STT 2-3). Từ kết quả này cho thấy, tỉ lệ đương lượng giữa (1a):(2a):Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tốt nhất là 1:3:2 khi thực hiện phản ứng ở 120°C trong khoảng thời gian 2 giờ.



Sơ đồ 1. Tổng hợp dẫn xuất benzimidazole sử dụng dung môi hữu cơ



Sơ đồ 2. Phản ứng *o*-phenylenediamine và benzylamine

Bảng 1. Khảo sát điều kiện tổng hợp dẫn xuất benzimidazole

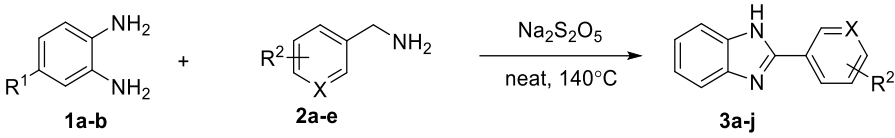
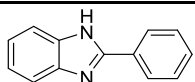
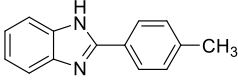
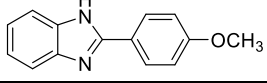
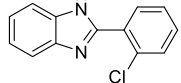
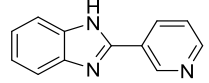
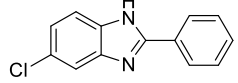
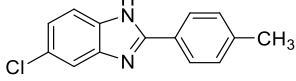
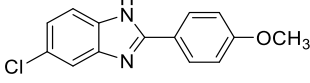
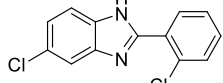
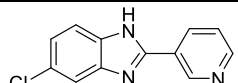
STT	(1a) (eq.)	(2a) (eq.)	Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (eq.)	Thời gian (h)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất 3a (%)
1	1	2	1	2	120	H = 40%
2	1	2	1,5	2	120	H = 41%
3	1	2	2	2	120	H = 39%
4	1	3	1	2	120	H = 43%
5	1	3	1,5	2	120	H = 59%
6	1	3	2	2	120	H = 63%
7	1	3	2	2	130	H = 68%
8	1	3	2	1,5	140	H = 76%
9	1	3	2	1,5	150	H = 74%

Tiếp theo, nhiệt độ phản ứng được khảo sát, theo đó phản ứng được thực hiện với tỉ lệ đương lượng của các chất phản ứng như trên nhưng thay đổi nhiệt độ từ 120°C đến 150°C (Bảng 1, STT 7-9). Kết quả cho thấy khi tăng nhiệt độ từ 120°C đến 140°C, sản phẩm thu được với hiệu suất tăng từ 63 đến 76% và

thời gian phản ứng giảm từ 2 giờ xuống 1,5 giờ. Tuy nhiên, khi tăng nhiệt độ lên 150°C thì hiệu suất của phản ứng giảm chỉ còn 74%. Từ các dữ liệu trên cho thấy, thực hiện phản ứng ở nhiệt độ 140°C là phù hợp nhất, tương ứng với hiệu suất đạt được là 76%. Từ kết quả khảo sát cho thấy, điều kiện tổng hợp dẫn xuất benzimidazole tốt nhất là sử dụng benzylamine

(3 eq.), sodium metabisulfite (2 eq.) và nhiệt độ phản ứng ở 140°C trong khoảng thời gian 1,5 giờ (Bảng 1, STT 8).

**Bảng 2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole**

				
STT	Ký hiệu	Sản phẩm	Hiệu suất (%) <sup>a</sup>	
			Tổng hợp sử dụng dung môi DMSO <sup>b</sup>	Tổng hợp không dung môi <sup>c</sup>
1	<b>3a</b>		80%	76%
2	<b>3b</b>		81%	51%
3	<b>3c</b>		83%	54%
4	<b>3d</b>		70%	54%
5	<b>3e</b>		72%	59%
6	<b>3f</b>		83%	85%
7	<b>3g</b>		-	62%
8	<b>3h</b>		86%	76%
9	<b>3i</b>		65%	67%
10	<b>3j</b>		65%	70%

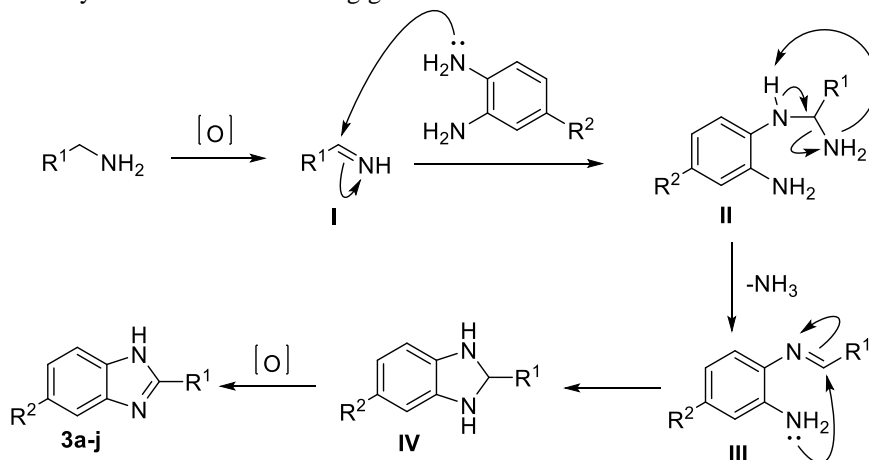
Ghi chú: <sup>a</sup>Hiệu suất sản phẩm thu được sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silica gel.

<sup>b</sup>Tổng hợp sử dụng dung môi hữu cơ (DMSO): tỉ lệ mol (1):(2):Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> = 1:2:1, nhiệt độ: 120°C, thời gian: 18 giờ (Nữ và ctv., 2016 và Lộc, 2017).

<sup>c</sup>Tổng hợp không dung môi: tỉ lệ mol (1):(2):Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> = 1:3:2, nhiệt độ: 140°C, thời gian: 1,5 giờ.

(-) Phản ứng không được thực hiện.

Cơ chế của phản ứng được trình bày trong Sơ đồ 3 (Sharma et al., 2017). Đầu tiên, dẫn xuất benzylamine bị oxi hóa bằng sodium metabisulfate tạo ra imine (**I**), tiếp theo chất thân hạch (**1a**) sẽ tấn công vào tâm carbon của imine (**I**) tạo ra diamine (**II**) và chất trung gian này sau đó loại phân tử ammonia (NH<sub>3</sub>) tạo ra chất trung gian (**III**). Sự đóng vòng nội phân tử xảy ra hình thành chất trung gian



Sơ đồ 3. Cơ chế của phản ứng ngưng tụ benzimidazole

Tất cả các phản ứng đều được thực hiện trong điều kiện không dung môi, điều này cho thấy tính linh hoạt và hiệu quả của quy trình phản ứng. Các dẫn xuất 2-arylbenzimidazole với các nhóm thế khác nhau đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt (51-85%) và thời gian phản ứng ngắn (1,5 giờ). Trong đó, các diamine mang nhóm thế chloro (-Cl) cho thấy khả năng phản ứng tốt nhất với hiệu suất tốt (62-85%). Đặc biệt, hợp chất (**3f**) mang nhóm thế phenyl ở vị trí số 2 của vòng benzimidazole cho hiệu suất cao nhất (85%). Kết quả này có thể được giải thích theo cơ chế trong Sơ đồ 3, theo đó các nhóm thế R<sup>1</sup> và R<sup>2</sup> sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình phản ứng. Kết quả trong Bảng 2 (STT 1-4) cho thấy sự hiện diện của cả nhóm thế rút điện tử như -Cl (hợp chất **3d**) hay đẩy điện tử như -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> (hợp chất **3b**, **3c**) trên nhân thơm của benzylamine đều không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất phản ứng và tất cả đều làm giảm hiệu suất so với trường hợp không mang nhóm thế (hợp chất **3a**). Tuy nhiên, sự hiện diện của nhóm -Cl trên nhân thơm của tác chất diamine thực sự làm tăng hiệu suất phản ứng (so sánh hiệu suất tổng hợp của **3a** với **3f**, giữa **3b** với **3g**, giữa **3c** với **3h**, giữa **3d** với **3i**, giữa **3e** với **3j**). Nguyên nhân là do sự hiện

(**IV**) và cuối cùng là quá trình oxi hóa bởi Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> tạo thành khung benzimidazole.

Dựa trên điều kiện tổng hợp tốt nhất tìm được (Bảng 1, STT 8), chín dẫn xuất benzimidazole (**3b-j**) mang các nhóm thế khác nhau đã được tổng hợp thành công. Kết quả đã được trình bày trong Bảng 2.

diện của nhóm rút điện tử như -Cl giúp làm tăng hoạt tính của imine trung gian (**III**) từ đó sự đóng vòng nội phân tử diễn ra dễ dàng hơn (Sơ đồ 3). So với phương pháp cũ sử dụng dung môi hữu cơ (DMSO) thì hiệu suất sản phẩm thu được nhìn chung không thay đổi nhiều ngoại trừ các trường hợp (**3b-e**) nhưng ưu điểm nổi bật của phương pháp mới là rút ngắn thời gian phản ứng (từ 18 giờ xuống còn 1,5 giờ) và không sử dụng dung môi hữu cơ.

#### 4. KẾT LUẬN

Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole đã được xây dựng thành công dựa trên phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và benzylamine sử dụng chất oxi hóa sodium metabisulfite trong điều kiện không dung môi. Điều kiện tổng hợp đơn giản, nhanh chóng, hiệu quả và thân thiện với môi trường theo hướng hóa học xanh. Áp dụng quy trình này, mười dẫn xuất benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt (51-85%). Kết quả nghiên cứu này cung cấp cơ sở khoa học cho việc mở rộng tổng hợp thư viện các dẫn xuất benzimidazole phục vụ nghiên cứu sàng lọc nhằm phát hiện các hoạt chất ứng dụng trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Nejati, A. (2010). Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles. *Green Chemistry*, 12(7), 1237-1241. <https://doi.org/10.1039/C000047G>
- Baldisserotto, A., Demurtas, M., Lampronti, I., Tacchini, M., Moi, D., Balboni, G., Pacifico, S., Vertuani, S., Manfredini, S., & Onnis, V. (2020). Synthesis and evaluation of antioxidant and antiproliferative activity of 2-arylbenzimidazoles. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103396. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103396>
- Bui, H. T. B., Ha, Q. T. K., Oh, W. K., Vo, D. D., Chau, Y. N. T., Tu, C. T. K., Pham, E. C., Tran, P. T., Tran, L. T., & Mai, H. V. (2016). Microwave assisted synthesis and cytotoxic activity evaluations of new benzimidazole derivatives. *Tetrahedron Letters*, 57(8), 887-891. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.042>
- Lộc, L. T. X. (2017). *Nghiên cứu phương pháp tổng hợp benzimidazole* (luận văn thạc sĩ). Đại học Cần Thơ.
- Morcoss, M. M., El Shima, M. N., Ibrahim, R. A., Abdel-Rahman, H. M., Abdel-Aziz, M., & Abou El-Ella, D. A. (2020). Design, synthesis, mechanistic studies and in silico ADME predictions of benzimidazole derivatives as novel antifungal agents. *Bioorganic Chemistry*, 101, 103956. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103956>
- Naresh, G., Kant, R., & Narender, T. (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(9), 3821-3829. <https://doi.org/10.1021/jo5000797>
- Nguyen, B. T., Ermolenko, L., & Al-Mourabit, A. (2013). Selective autoxidation of benzylamines: application to the synthesis of some nitrogen heterocycles. *Green chemistry*, 15(10), 2713-2717. <https://doi.org/10.1039/C3GC41186A>
- Nữ, P. T., Hiếu, M. V., & Huê, B. T. H. (2016). Tổng hợp dẫn xuất benzimidazole. *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, 47, 107-113. <https://doi.org/10.22144/ctu.jvn.2016.607>
- Sharma, R., Abdullaha, M., & Bharate, S. B. (2017). Metal-Free Ionic-Liquid-Mediated Synthesis of Benzimidazoles and Quinazolin-4(3H)-ones from Benzylamines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 6(10), 1370-1374. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201700214>
- Tandon, V. K., & Kumar, M. (2004). BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines. *Tetrahedron Letters*, 45(21), 4185-4187. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.117>
- Wang, R., Lu, X. X., Yu, X. Q., Shi, L., & Sun, Y. (2007). Acid-catalyzed solvent-free synthesis of 2-arylbenzimidazoles under microwave irradiation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 266(1-2), 198-201. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.04.071>