

Tổng hợp và khảo sát hoạt tính chống oxy-hoá của một số dẫn chất *N*-alkyl/arylbenzimidazol

Phạm Hoàng Duy Nguyễn¹, Nguyễn Xuân Tú²
Huỳnh Văn Thống^{2*}, Nguyễn Việt Dũng³

¹Khoa Dược – Trường Đại học Công nghệ TP. Hồ Chí Minh

²Khoa Dược – Trường Đại học Lạc Hồng

³Khoa Dược – Trường Đại học Buôn Ma Thuột

Summary

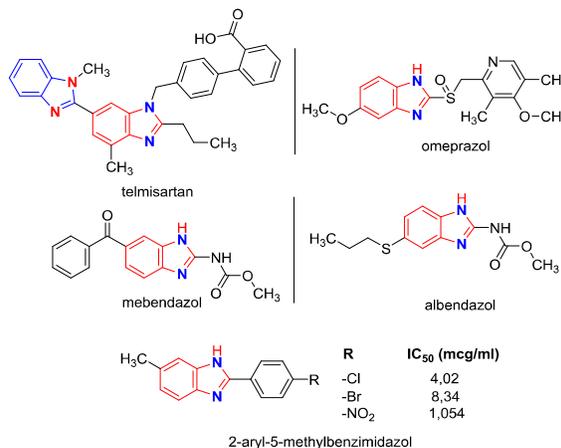
The benzimidazole derivatives are synthesized from benzene-1,2-diamine derivatives, aldehydes and alkyl/aryl-chloride derivatives through 2 stages. A compound 2-arylbenzimidazole was obtained from the reaction between benzene-1,2-diamine and benzaldehyde. The 2-arylbenzimidazole derivatives was alkylation or arylation by K_2CO_3 agent in acetone to form the *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazole derivatives and obtained 11 derivatives, which are tautomer isomers. The obtained derivatives are refined, determining the structure and physicochemical properties by thin layer chromatography, melting point, UV, IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR and MS. The synthetic derivatives have been assessed for antioxidant activity by their ability to collect free radicals DPPH. The results showed that synthesized benzimidazole derivatives had weak free radical inhibitory capacity with ascorbic acid reference compound in test.

Keywords: Benzimidazole, 2-arylbenzimidazole, *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazole, antioxidant activity.

Đặt vấn đề

Các dẫn chất chứa dị vòng benzimidazol đang được nghiên cứu rộng rãi bởi các hoạt tính sinh học đa dạng như: kháng ung thư [1], chống tăng huyết áp [2], kháng khuẩn [3], kháng nấm [4],... Trong đó, có nhiều hoạt chất đã được sử dụng làm thuốc như: telmisartan (chống tăng huyết áp), mebendazol và albendazol (trị giun sán ký sinh), nhóm thuốc PPI như omeprazol (trị viêm loét dạ dày tá tràng),...

Nilima Karmaker và CS. đã tổng hợp các dẫn chất 2-aryl-5-methylbenzimidazol, các dẫn chất được thử hoạt tính chống oxy hoá bằng thử nghiệm dọn gốc tự do DPPH, kết quả cho thấy các dẫn chất có hoạt tính chống oxy hoá đáng kể với giá trị IC_{50} là 1,054 – 19,05 $\mu g/ml$ so với chất đối chiếu BHT (26,96 $\mu g/ml$) [5] (hình 1).



Hình 1. Một số dẫn chất benzimidazol với hoạt tính sinh học đã được nghiên cứu

Với các tác dụng dược lý quan trọng như trên cùng với nhiều hoạt chất đã được chứng minh và sử dụng làm thuốc trong lâm sàng, các dẫn chất chứa nhân benzimidazol đã và đang được các nhà khoa học trên khắp thế giới quan tâm nghiên cứu. Ở Việt Nam, các đề tài nghiên cứu về benzimidazol ngày càng nhiều, đặc biệt trên ứng dụng độc tế bào của các dẫn

Chịu trách nhiệm: Huỳnh Văn Thống

Email: thonghuynh@lhu.edu.vn

Ngày nhận: 08/3/2021

Ngày phản biện: 12/4/2021

Ngày duyệt bài: 22/7/2021

chất này [6, 7]. Cùng với xu hướng nghiên cứu trên, đề tài này thực hiện khảo sát xây dựng quy trình tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học một số dẫn chất *N*-alkyl/arylbenzimidazol để tìm các chất mục tiêu, có hoạt tính chống oxy hóa mạnh, ít tác dụng phụ cũng như khảo sát các hoạt tính sinh học đa dạng khác.

Đối tượng, nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Các dẫn chất ngưng tụ chứa dị vòng benzimidazol và đánh giá hoạt tính chống oxy-hoá của các dẫn chất tổng hợp.

Nguyên liệu tổng hợp và thử hoạt tính chống oxy-hoá: 4 - bromobenzen - 1,2 - diamin (Merck), 4 - methylbenzen - 1,2 - diamin (Merck), 4 - nitrobenzen - 1,2 - diamin (Merck), 4 - bromobenzaldehyd (Trung Quốc), 2 - clorobenzyl clorid (Merck), allyl bromid (Trung Quốc), natri metabisulfid (Merck), kali carbonat (Merck), aceton (Merck), cloroform (Trung Quốc), cồn tuyệt đối (Việt Nam), ethyl acetat (Trung Quốc), *n*-hexan (Trung Quốc), silica gel 0.2-1 mm (Merck), 1,1 - diphenyl - 2 - picrylhydrazyl (Merck), methanol (Merck).

Nguyên liệu dùng xác định độ tinh khiết

Bản mỏng tráng sẵn Kieselgel 60 F₂₅₄ của Hãng Merck.

Các hệ dung môi sử dụng:

Hệ A: *n*-hexan – ethyl acetat (8:1);

Hệ B: *n*-hexan – cloroform – ethyl acetat (8:1:1);

Hệ C: *n*-hexan – ethyl acetat (4:1);

Hệ D: *n*-hexan – cloroform – ethyl acetat (4:5:1).

Dụng cụ và trang thiết bị

- Bình khai triển sắc kí, mao quản, máy đo nhiệt độ nóng chảy Kruss M5000;

- Máy đo quang phổ tử ngoại Thermo UV-Vis Evolution 350;

- Máy đo quang phổ hồng ngoại IR: IRAffinity-1S (SHIMADZU);

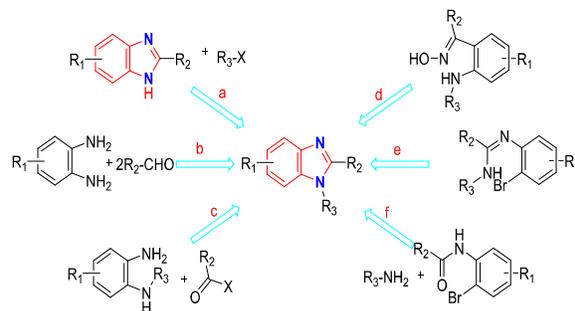
- Máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance III 500 MHz;

- Máy khối phổ MSQ Plus DAD.

Phương pháp nghiên cứu

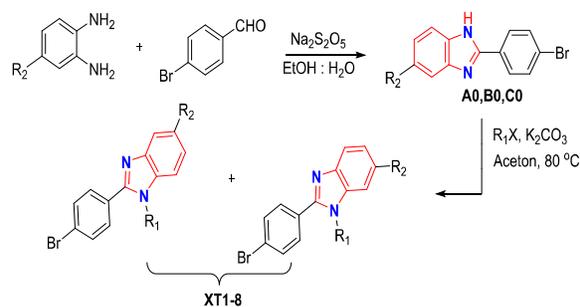
Các dẫn chất benzimidazol có thể được tổng hợp từ nhiều phương pháp khác nhau (sơ đồ 1). Trong nghiên cứu này, các dẫn chất dùng để khảo sát hoạt tính sinh học được tổng hợp qua 2 giai đoạn. Giai đoạn một đi từ nguyên liệu là các dẫn chất benzen-1,2-diamin và aldehyd thơm bằng chuỗi phản ứng ngưng tụ tạo vòng benzimidazol, sau đó các dị vòng

2-arylbenzimidazol tiếp tục được thế *N*-alkyl/aryl để tạo các dẫn chất cuối cùng theo sơ đồ 2.

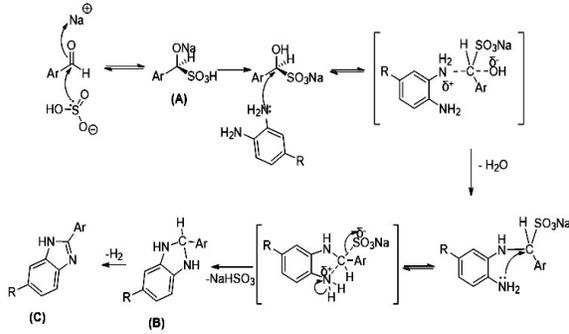


Sơ đồ 1. Tổng hợp các dẫn chất *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol (Trong sơ đồ 1, tổng hợp các dẫn chất *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol từ 2-arylbenzimidazol theo nhánh a hoặc qua 1 bước từ benzen-1,2-diamin như nhánh b là những phương pháp cổ điển, còn d, e, f là những phương pháp hiện đại hơn [8])

Giai đoạn một được thực hiện bằng phản ứng cộng tách theo cơ chế sau (sơ đồ 3). Aldehyd thơm sẽ tạo ra sản phẩm cộng (A). Sau đó benzen-1,2-diamin phản ứng với sản phẩm cộng ở nhiệt độ cao tạo thành benzimidazol trung gian (B), cuối cùng (B) bị oxy hóa thành benzimidazol (C). Nên dùng dư aldehyd vì lượng dư tồn tại dạng cộng hợp với natri bisulfid để loại bỏ bằng sắc ký cột. Tuy nhiên, nếu dư nhiều sẽ tạo ra sản phẩm 2 lần thế và làm giảm hiệu suất phản ứng. Tỷ lệ sử dụng benzen-1,2-diamin : aldehyd : metabisulfid (1 : 1,1 : 1,1) cho hiệu suất tốt.

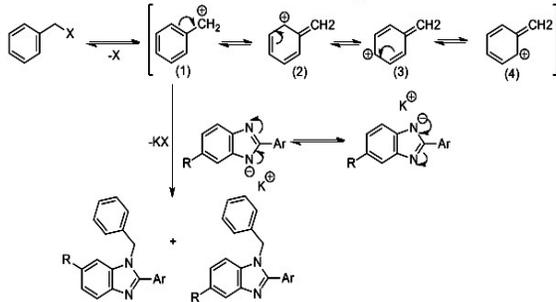


Sơ đồ 2. Quy trình 2 giai đoạn tổng hợp các dẫn chất benzimidazol trong nghiên cứu



Sơ đồ 3. Cơ chế phản ứng tổng hợp 2-arylbenzimidazol

Giai đoạn 2 sử dụng phản ứng thế theo cơ chế sau (sơ đồ 4). Phản ứng xảy ra theo cơ chế thế ái nhân đơn phân tử (SN₁) gồm có hai bước, trong đó bước chậm là bước quyết định tốc độ phản ứng.



Sơ đồ 4. Cơ chế phản ứng thế N-alkyl/aryl

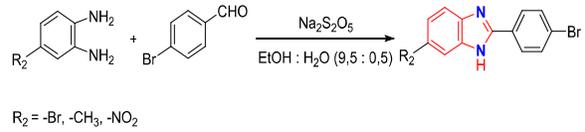
Các dẫn chất tổng hợp sau đó được xác định tính chất lý hóa và cấu trúc phân tử bằng các phương pháp: phương pháp xác định điểm nóng chảy, phương pháp sắc kí, phương pháp xác định phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phương pháp đo khối phổ,... Và khảo sát hoạt tính chống oxy-hoá bằng phương pháp nhật góc tự do DPPH.

Thực nghiệm, kết quả và bàn luận

Thực nghiệm

Tổng hợp dẫn chất 2-arylbenzimidazol (A0, B0, C0)

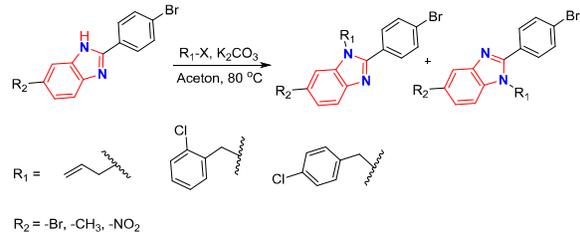
Hòa tan 10 mmol benzen-1,2-diamin và một lượng tương ứng 4-bromobenzaldehyd, natri metabisulfid với 100 ml dung môi EtOH : H₂O (9,5 : 0,5) trong bình cầu 2 cổ. Đun hồi lưu hỗn hợp ở trong khoảng nhiệt độ từ 50 - 60 °C, phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột (sơ đồ 5), hiệu suất 86%.



Sơ đồ 5. Phản ứng tổng hợp dẫn chất 2-arylbenzimidazol

Tổng hợp dẫn chất N-alkyl/arylbenzimidazol (XT1 - 8)

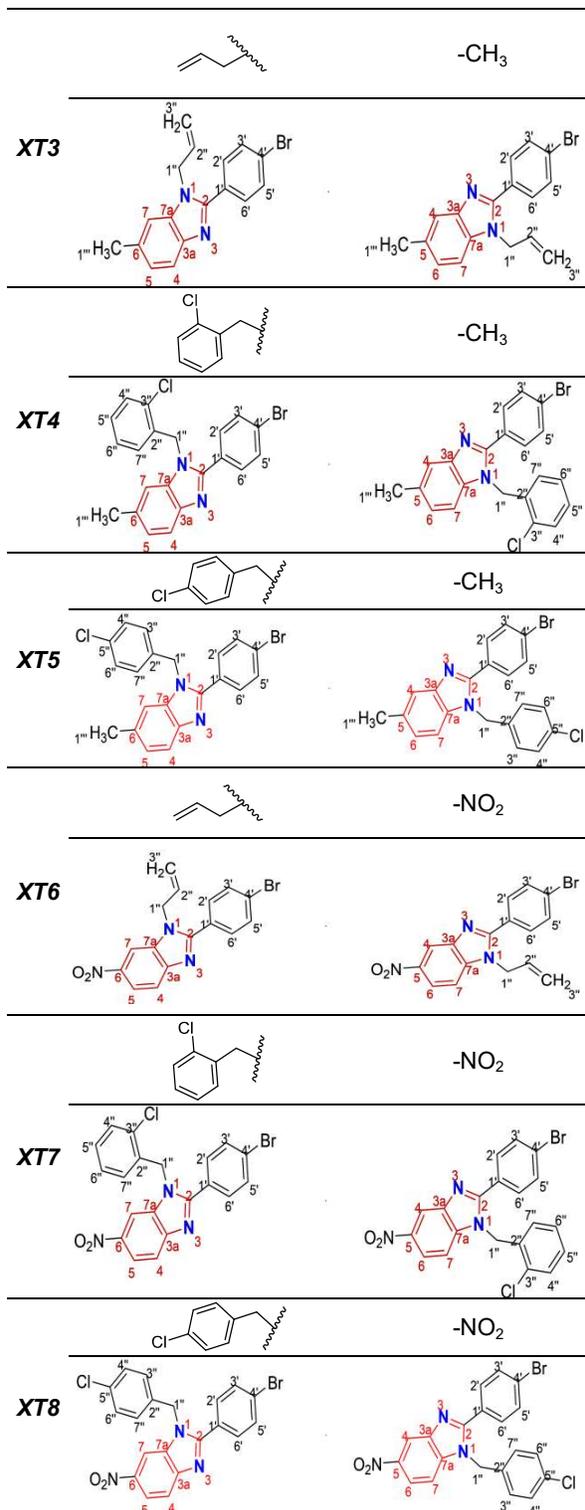
Hòa tan 1 mmol 2-arylbenzimidazol và một lượng tương ứng alkyl/aryl halogenid, K₂CO₃ (tỷ lệ mol 2-arylbenzimidazol : alkyl/aryl halogenid : K₂CO₃ là 1 : 1,1 : 1,1) với 10 ml acetone trong bình cầu 2 cổ. Đun hồi lưu hỗn hợp ở trong khoảng nhiệt độ từ 50 - 60 °C, phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc kí lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc kí cột (sơ đồ 6), hiệu suất từ 51-91%.



Sơ đồ 6. Phản ứng tổng hợp dẫn chất N-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol

Bảng 1. Các dẫn chất ngưng tụ N-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol

Dẫn chất	R ₁	R ₂
XT1		-Br
XT2		-Br



Thử nghiệm hoạt tính chống oxy-hóa

Hoạt tính chống oxy hóa của mẫu được xác định thông qua phản ứng trung hoà gốc tự do (DPPH). Phản ứng được tiến hành theo phương pháp của Shela và cộng sự (2003). Mẫu thử được pha loãng theo giai mẫu 10 nồng độ. Dung dịch DPPH được pha loãng với methanol thành nồng độ 0,5 mM. Ủ mẫu với DPPH 30 phút trong điều kiện không ánh sáng. Hoạt tính chống oxy hóa được khảo sát thông qua giá trị OD đo ở 517 nm bằng máy quang phổ Thermo **UV-Vis** Evolution 350.

Đánh giá kết quả

Tỷ lệ chống oxy hóa được tính theo công thức:

$$\% \text{Hoạt tính chống oxy hóa} = \frac{OD_{\text{chứng}} - OD_{\text{thử}}}{OD_{\text{chứng}}} \times 100\%$$

OD_{chứng} là độ hấp thu của mẫu chứng

OD_{thử} là độ hấp thu của mẫu thử

Nồng độ IC₅₀ (mg/mL) của mẫu sẽ được suy ra từ phương trình hồi quy tuyến tính khảo sát được. Kết quả thử nghiệm hoạt tính chống oxy-hóa của các mẫu thử sẽ được đánh giá với chất đối chiếu là acid ascorbic, được xác định theo quy trình tương tự.

Kết quả và bàn luận

Thực nghiệm

Tổng hợp dẫn chất 5(6)-bromo-2-(4-bromophenyl)-1H-benzimidazol (A0)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 86%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,20; B – 0,20; C – 0,53. Nhiệt độ nóng chảy 220,9 °C. **IR** (ν cm⁻¹): 1622,13 (C=N); 1598,99 (C=C); 590,22 (C-Br). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 13,19 (s, 1H, H_{1-tautomer}); 13,14 (s, 1H, H_{1-tautomer}); 8,1 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{2&6'}); 7,86 (s, 1H, H_{4-tautomer}); 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{3&5'}); 7,69 (s, 1H, H_{7-tautomer}); 7,62 (d, J = 9 Hz, 1H, H_{4-tautomer}); 7,5 (s, 1H, H_{7-tautomer}); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H₆); 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H, H₅). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 151,58 (C₂); 151,25 (C₂); 145,15 (C_{3a}); 142,78 (C_{7a}); 136,24 (C_{7a}); 134,09 (C_{3a}); 132,00 (C_{3&5'}); 128,83 (C_{1'}); 128,48 (C_{2&6'}); 125,42 (C₆); 124,85 (C₅); 123,67 (C_{4'}); 121,28 (C₄); 120,62 (C₇); 114,95 (C₅); 114,63 (C₆); 114,00 (C₇); 113,18 (C₄). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 350,99, kết quả **ESI – MS** tìm thấy

phù hợp với dự kiến là 350,92.

Tổng hợp dẫn chất 2 - (4-bromophenyl) - 5(6) - methyl - 1H - benzimidazol (B0)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 91%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): D – 0,39; B – 0,18; C – 0,31. Nhiệt độ nóng chảy 233,4 °C. **IR** (ν cm^{-1}) 1627,92 (C=N); 1598,99 (C=C); 597,93 (C-Br). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 12,84 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{-tautomer}}$); 12,80 (s, 1H, $\text{H}_{1\text{-tautomer}}$); 8,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $\text{H}_{2\&6}$); 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3\&5}$); 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,45 (s, 1H, $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,31 (s, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,06 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H_6); 7,02 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H, H_5); 2,43 (s, 3H, $\text{H}_{1''\text{-tautomer}}$); 2,41 (s, 3H, $\text{H}_{1''\text{-tautomer}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 150,06 (C_2); 149,67 (C_2); 144,08 (C_{3a}); 141,86 (C_{7a}); 135,25 (C_1); 133,02 (C_5); 132,14 (C_6); 131,87 ($\text{C}_{3\&5}$); 130,76 (C_{7a}); 129,51 (C_{3a}); 128,22 ($\text{C}_{2\&6}$); 128,16 ($\text{C}_{2\&6}$); 124,22 (C_6); 123,41 (C_5); 123,00 (C_4); 122,93 (C_4); 118,64 (C_4); 118,51 (C_7); 111,06 (C_4); 110,89 (C_7); 21,33 ($\text{C}_{1''}$); 21,22 ($\text{C}_{1''}$). **ESI – MS**, m/z: $([\text{M}+\text{H}]^+)$ = 287,08, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 287,02.

Tổng hợp dẫn chất 2 - (4-bromophenyl) - 5(6) - nitro - 1H - benzimidazol (C0)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 91%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,04; D – 0,29; C – 0,21. Nhiệt độ nóng chảy 271,2 °C. **IR** (ν cm^{-1}) 1595,13 (C=C); 1323,17 (C- NO_2); 607,58 (C-Br). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 8,49 (s, 1H, H_4); 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_2 và H_6); 8,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_6); 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_3 và H_5); 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_7). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 150,1 (C_2); 149,7 (C_2); 144,1 (C_{7a}); 141,9 (C_{3a}); 135,2 (C_1); 133,0 (C_1); 132,1 (C_3 , C_5); 131,9 (C_3 , C_5); 130,8 (C_5); 129,5 (C_5); 128,2 (C_2 , C_6); 128,2 (C_2 , C_6); 124,2 (C_6); 123,4 (C_6); 123,0 (C_4); 122,9 (C_4); 118,6 (C_7); 118,5 (C_7); 111,1 (C_4); 110,9 (C_4); 21,3 ($\text{C}_{1''}$); 21,2 ($\text{C}_{1''}$). **ESI – MS**, m/z: $([\text{M}+\text{H}]^+)$ = 315,96, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 315,97.

Tổng hợp 1 - allyl - 5(6) - bromo - 2 - (4-

bromophenyl) - 1H - benzimidazol (XT1)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 91%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,40 (0,44); B – 0,37 (0,42); C – 0,80 (0,83). Nhiệt độ nóng chảy = 130,3 °C. **IR** (ν cm^{-1}) 1643,35 (C=N); 1595,13 (C=C); 588,29 (C-Br). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,82 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,78 (dt, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H, $\text{H}_{2\&6}$); 7,72 (dt, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 2H, $\text{H}_{3\&5}$); 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,44 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, H_6); 7,41 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, H_5); 6,05 (m, 1H, $\text{H}_{2''}$); 5,21 (dd, $J_1 = 10,5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3''\text{-tautomer}}$); 4,94 (m, 2H, $\text{H}_{1''}$); 4,87 (m, 2H, $\text{H}_{3''\text{-tautomer}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 153,14 (C_2); 152,82 (C_2); 143,81 (C_{3a}); 141,51 (C_{3a}); 137,05 (C_{7a}); 134,98 (C_{7a}); 133,10 ($\text{C}_{2''}$); 133,02 ($\text{C}_{2''}$); 131,80 ($\text{C}_{3\&5}$); 130,90 ($\text{C}_{2\&6}$); 130,87 ($\text{C}_{2\&6}$); 128,74 (C_1); 128,70 (C_1); 125,42 (C_5); 125,25 (C_6); 123,78 (C_4); 123,72 (C_4); 121,62 (C_4); 120,94 (C_7); 116,73 (C_6); 116,64 (C_5); 115,10 (C_7); 114,50 (C_4); 113,87 ($\text{C}_{3''}$); 112,90 ($\text{C}_{3''}$); 46,71 ($\text{C}_{1''}$); 46,61 ($\text{C}_{1''}$). **ESI – MS**, m/z: $([\text{M}+\text{H}]^+)$ = 390,90, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 390,95.

Tổng hợp 5(6)-bromo-2-(4-bromophenyl)-1-(2-clorophenyl)-1H-benzimidazol (XT2)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 51%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,38 (0,48); B – 0,41 (0,51); C – 0,78 (0,87). Nhiệt độ nóng chảy = 156,9 °C. **IR** (ν cm^{-1}) 1604,70 (C=N); 1568,13 (C=C); 569,00 (C-Br). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 7,96 (d, $J = 1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,77 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,71 (t, $J = 8$ Hz, 3H, $\text{H}_{2\&6}$ và $\text{H}_{4\text{-tautomer}}$); 7,59 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3\&5}$); 7,49 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 2H, H_6 và H_5); 7,42 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H, H_4); 7,41 (d, $J = 6$ Hz, 1H, $\text{H}_{7\text{-tautomer}}$); 7,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H_5); 7,22 (m, 1H, H_7); 6,62 (m, 1H, H_6); 5,62 (s, 2H, $\text{H}_{1''}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125 MHz, DMSO – d_6 , δ ppm): 153,4 (C_2); 153,1 (C_2); 143,9 (C_{7a}); 141,2 (C_{3a}); 137,2 ($\text{C}_{2''}$); 136,4 (C_5); 136,4 (C_5); 135,1 (C_1); 131,8 (C_3 , C_5); 131,8 (C_3 , C_5); 131,0 (C_2 , C_6); 131,0 (C_2 , C_6); 128,8

(C₆); 127,6 (C₆); 126,0 (C_{4''}, C_{6''}); 126,0 (C_{4''}, C_{6''}); 125,6 (C_{3''}, C_{7''}); 125,4 (C_{3''}, C_{7''}); 123,8 (C_{5''}); 123,7 (C_{5''}); 121,7 (C₄); 121,0 (C₄); 115,2 (C₇); 114,6 (C₇); 114,0 (C₄); 113,0 (C₄); 46,7 (C_{1''}); 46,6 (C_{1''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 474,86, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 474,92.

Tổng hợp 1-allyl-2-(4-bromophenyl)-5(6)-methyl-1H-benzimidazol (XT3)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 82%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,31; B – 0,4; C – 0,49. Nhiệt độ nóng chảy = 94,6 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1622,13 (C=N); 1587,42 (C=C). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,74 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1 Hz, 2H, H_{2'} & 6'); 7,69 (dd, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 1 Hz, 2H, H_{3'&5'}); 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H, H₄-tautomer); 7,49 (s, 1H, H₄-tautomer); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H₇-tautomer); 7,3 (s, 1H, H₇-tautomer); 7,1 (d, J = 9 Hz, 1H, H₆); 7,08 (d, J = 9 Hz, 1H, H₅); 6,04 (m, 1H, H_{2''}); 5,18 (m, 2H, H_{3''}-tautomer); 4,87 (m, 2H, H_{1''}); 4,83 (m, 2H, H_{3''}-tautomer); 2,44 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer); 2,42 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 327,14, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 327,05.

Tổng hợp 2 - (4-bromophenyl) - 1 - (2-clorobenzyl) - 5(6) - methyl - 1H - benzimidazol (XT4)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 57%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,30; B – 0,45; C – 0,58. Nhiệt độ nóng chảy = 138,8 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1570,06 (C=C); 599,86 (C-Br). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,7 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 4,5 Hz, 2H, H_{2'&6'}); 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H, H₄-tautomer); 7,58 (t, J = 8,5 Hz, 2H, H_{3'&5'}); 7,52 (m, 2H, H₄-tautomer và H_{4''}); 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H_{5''}); 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H₇-tautomer); 7,21 (m, 2H, H₇-tautomer và H_{7''}); 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H, H₆); 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H, H₅); 6,57 (t, J = 9 Hz, 1H, H_{6''}); 5,58 (s, 2H, H_{1''}-tautomer); 5,56 (s, 2H, H_{1''}-tautomer); 2,43 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer); 2,39 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 152,19 (C₂); 151,76 (C₂); 142,89 (C_{7a}); 140,72 (C_{3a}); 136,19 (C_{3a}); 134,04 (C_{2''}); 133,89 (C_{2''}); 132,62 (C_{3''}); 131,77 (C_{3'&5'}); 131,62 (C_{7a}); 131,32 (C₅); 131,25 (C₆); 130,72 (C_{2'&6'}); 130,63 (C_{2'&6'}); 129,68 (C_{7''});

129,66 (C_{7''}); 129,32 (C_{1'}); 129,24 (C_{1'}); 127,75 (C_{4''}); 127,68 (C_{4''}); 127,24 (C₆); 126,99 (C₅); 124,49 (C₄); 124,09 (C₇); 123,42 (C_{5''}); 123,38 (C_{6''}); 119,14 (C_{4'}); 119,06 (C_{4'}); 110,49 (C₇); 45,81 (C_{1''}); 45,69 (C_{1''}); 21,36 (C_{1'''}); 21,11 (C_{1'''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 411,05, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 411,03.

Tổng hợp 2 - (4-bromophenyl) - 1 - (4-clorobenzyl) - 5(6) - methyl - 1H - benzimidazol (XT5)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 46%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): A – 0,20; B – 0,39; C – 0,51. Nhiệt độ nóng chảy = 153,1 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1620,21 (C=N); 1597,06 (C=C); 597,93 (C-Br). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 7,7 (m, 2H, H_{2'&6'}); 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H₄-tautomer); 7,62 (t, J = 8 Hz, 2H, H_{3' & 5'}); 7,52 (s, 1H, H₄-tautomer); 7,34 (m, 3H, H_{4'' & 6''} và H₇-tautomer); 7,28 (s, 1H, H₇-tautomer); 7,08 (m, 2H, H₆ và H₅); 6,99 (dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 5,5 Hz, 2H, H_{3''&7''}); 5,55 (s, 2H, H_{1''}-tautomer); 5,54 (s, 2H, H_{1''}-tautomer); 2,42 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer); 2,39 (s, 3H, H_{1'''}-tautomer). **¹³C-NMR** (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 151,96 (C₂); 151,57 (C₂); 142,94 (C_{3a}); 140,77 (C_{7a}); 136,14 (C_{3a}); 135,88 (C_{2''}); 135,86 (C_{2''}); 134,01 (C_{7a}); 132,48 (C₆); 132,04 (C₅); 131,77 (C_{3'&5'}); 131,69 (C_{5''}); 131,55 (C_{5''}); 130,88 (C_{2' & 6'}); 130,81 (C_{2' & 6'}); 129,28 (C_{1'}); 129,27 (C_{1'}); 128,78 (C_{3'' & 7''}); 128,73 (C_{3'' & 7''}); 127,91 (C_{4'' & 6''}); 127,83 (C_{4'' & 6''}); 124,40 (C₆); 124,01 (C₅); 123,40 (C₄); 123,34 (C₇); 119,07 (C_{4'}); 119,00 (C₄); 110,60 (C₇); 46,84 (C_{1''}); 46,70 (C_{1''}); 21,40 (C_{1'''}); 21,11 (C_{1'''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 410,96, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 411,03.

Tổng hợp 1-allyl-2-(4-bromophenyl)-5(6)-nitro-1H-benzimidazol (XT6)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 82%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): D – 0,40; B – 0,21; C – 0,29 (0,35). Nhiệt độ nóng chảy = 150, 1 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1589,34 (C=C); 503,42 (C-Br). **¹H-NMR** (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 8,58 (s, 1H, H₄-tautomer); 8,55 (s, 1H, H₇-tautomer); 8,2 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H, H₆); 8,16 (dd, J₁ = 9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H, H₅); 7,89 (d, J = 9 Hz, 1H, H₄-tautomer); 7,77 (m, 5H, H_{2' & 6'}, H_{3' & 5'} và

H_{7-tautomer}); 6,07 (m, 1H, H_{2''}); 5,22 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H, H_{3''-tautomer}); 5,10 (d, $J = 4$ Hz, 2H, H_{1''-tautomer}); 5,02 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, H_{1''-tautomer}); 4,89 (dd, $J_1 = 17$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, 2H, H_{3''-tautomer}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 156,91 (C₂); 155,83 (C₂); 146,91 (C_{3a}); 143,19 (C₅); 142,89 (C₆); 141,57 (C_{7a}); 140,21 (C_{7a}); 135,26 (C_{3a}); 133,00 (C_{2''}); 132,74 (C_{2''}); 131,94 (C_{3'&5'}); 131,92 (C_{3'&5'}); 131,04 (C_{2'&6'}); 131,00 (C_{2'&6'}); 128,16 (C_{1'}); 128,15 (C_{1'}); 124,47 (C_{4'}); 124,32 (C_{4'}); 119,58 (C₅); 118,30 (C₆); 117,96 (C_{3''}); 117,02 (C_{3''}); 116,89 (C₄); 115,36 (C₄); 111,69 (C₇); 108,08 (C₇); 47,05 (C_{1''}); 46,98 (C_{1''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 357,76, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 358,02.

Tổng hợp 2-(4-bromophenyl)-1-(2-clorobenzyl)-5(6)-nitro-1H-benzimidazol (XT7)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 59%. **TLC**: R_f (hệ dung môi): D – 0,42 (0,51); B – 0,20 (0,26); C – 0,46 (0,53). Nhiệt độ nóng chảy = 176,3 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1616,35 (C=N); 1591,27 (C=C); 1330,88 (C-NO₂). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 8,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_{4-tautomer}); 8,54 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_{7-tautomer}); 8,2 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, H₆); 8,18 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, H₅); 7,96 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H_{4-tautomer}); 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{2'&6'}); 7,7 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H_{7-tautomer}); 7,65 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, 2H, H_{3'&5'}); 7,5 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H, H_{4''}); 7,32 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H_{5''}); 7,22 (tdd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, $J_3 = 1,5$ Hz, 1H, H_{7''}); 6,72 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_{6''}); 5,79 (s, 2H, H_{1''-tautomer}); 5,71 (s, 2H, H_{1''-tautomer}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 157,34 (C₂); 156,25 (C₂); 146,93 (C_{3a}); 143,36 (C₅); 143,11 (C₆); 141,70 (C_{7a}); 140,34 (C_{7a}); 135,51 (C_{3a}); 133,29 (C_{2''}); 133,06 (C_{2''}); 131,93 (C_{3'&5'}); 131,51 (C_{3''}); 131,47 (C_{3''}); 130,92 (C_{2'&6'}); 129,78 (C_{7''}); 129,62 (C_{1'}); 129,59 (C_{1'}); 128,19 (C_{4''}); 127,77 (C_{5''}); 127,58 (C_{5''}); 124,50 (C_{6''}); 124,36 (C_{6''}); 119,82 (C₄); 118,59 (C₆); 118,17 (C₅); 115,54 (C₄); 111,76 (C₇); 108,19 (C₇); 46,47 (C_{1''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 441,96, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 442,00.

Tổng hợp 2-(4-bromophenyl)-1-(4-clorobenzyl)-5(6)-nitro-1H-benzimidazol (XT8)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng,

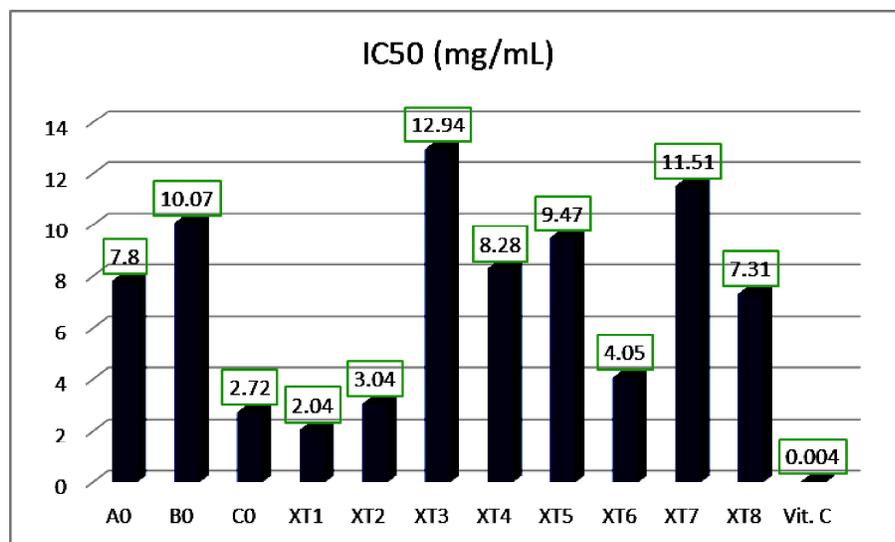
không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 48%. Sắc ký lớp mỏng: R_f (hệ dung môi): D – 0,39; B – 0,13; C – 0,44. Nhiệt độ nóng chảy = 150,2 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1618,28 (C=N); 1595,13 (C=C); 1330,88 (C-NO₂). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 8,62 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_{4-tautomer}); 8,58 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H_{7-tautomer}); 8,19 (dd, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H₆); 8,17 (dd, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H, H₅); 7,93 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H_{4-tautomer}); 7,73 (m, 5H, H_{2' & 6'}, H_{3' & 5'} và H_{7-tautomer}); 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{4'' & 6''}); 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{3'' & 7''}). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO – d₆, δ ppm): 157,12 (C₂); 156,02 (C₂); 146,96 (C_{3a}); 143,34 (C₅); 143,10 (C₆); 141,71 (C_{7a}); 140,23 (C_{7a}); 135,40 (C_{3a}); 135,21 (C_{2''}); 135,03 (C_{2''}); 132,34 (C_{5''}); 132,29 (C_{5''}); 131,97 (C_{3' & 5'}); 131,11 (C_{2' & 6'}); 131,08 (C_{2' & 6'}); 130,35 (C_{1'}); 128,85 (C_{3'' & 7''}); 128,06 (C_{4'' & 6''}); 128,04 (C_{4'' & 6''}); 124,51 (C₄); 124,37 (C₄); 119,75 (C₄); 118,54 (C₆); 118,16 (C₅); 115,49 (C₄); 111,79 (C₇); 108,15 (C₇); 47,32 (C_{1''}); 47,19 (C_{1''}). **ESI – MS**, m/z: ([M+H]⁺) = 439,72, kết quả **ESI – MS** tìm thấy phù hợp với dự kiến là 439,98.

Kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá

Bảng 2. Kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá của các dẫn chất tổng hợp

Code	IC ₅₀ (mg/mL)
A0	7,80
B0	10,07
C0	2,72
XT1	2,04
XT2	3,04
XT3	12,94
XT4	8,28
XT5	9,47
XT6	4,05
XT7	11,51
XT8	7,31
Vit. C	0,004

Từ kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá trên cho thấy các dẫn chất chứa nhân benzimidazol đã tổng hợp có khả năng thu gom các gốc tự do DPPH tương đối yếu so với chất đối chiếu là acid ascorbic trong thử nghiệm.



Hình 2. Hoạt tính chống oxy-hoá của các dẫn chất tổng hợp

Kết luận

Nghiên cứu này đã tổng hợp được 11 dẫn chất chứa nhân benzimidazol đều là các đồng phân tautomer của nhau với 8 dẫn chất thể *N*-alkyl/aryl cuối cùng. Các dẫn chất trên đều được tinh chế và xác định cấu trúc với các phương pháp hiện đại, tiên tiến. Kết quả cho thấy các dẫn chất đều tinh khiết và có cấu trúc phù hợp với công thức dự kiến. Về kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá cho thấy các dẫn chất chứa nhân benzimidazol đã tổng hợp vẫn còn rất yếu so với chất đối chiếu là acid ascorbic trong thử nghiệm. Để đánh giá khả năng chống oxy-hoá của các dẫn chất benzimidazol, cũng như để tìm các chất mục tiêu, có hoạt tính sinh học mạnh cần tiếp tục nghiên cứu trên các dẫn chất khác.

Tài liệu tham khảo

1. Amira S. Abd El-Ail, Fatma A. F. Ragab, Asmaa A. Magd El-Din. et al. (2013), "Design, synthesis and anticancer evaluation of some selected Schiff bases derived from benzimidazole derivative", *Global Journal of Pharmacology*, 7 (2), pp. 143-152.
2. Sharma M. C. et al. (2010), "Synthesis of 2 - substituted - 5 - nitro - 1 [2 - (1H - tetrazol - 4 - yl) methyl] - 1H - benzoimidazole with biological evaluation of blood pressure measured by invasive method and tail - cuff method", *Journal of Optoelectronics and Biomedical Materials.*, 2 (2), pp. 45-58.
3. Zygmunt K. et al. (2002), "Synthesis,

antiprotozoal and antibacterial activity of nitro - and halogeno - substituted benzimidazole derivatives", *Acta Biochimica Polonica*, 49 (1), pp. 185-195.

4. Sener E., Yalcin I., Temiz O. et al. (1997), "Synthesis and structure - activity relationships of some 2,5 - disubstituted benzoxaxoles and benzimidazoles as antimicrobial agents", *Europe PubMed Central.*, 52 (2), pp. 99-103.

5. Nilima Karmaker, Dilshad Noor Lira, Biplab Kumar Das et al. (2018), "Synthesis and antioxidant activity of some novel benzimidazole derivatives", *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.*, 16 (2), pp. 245-249.

6. Trương Phương, Lê Thị Thùy Trang, Ngô Duy Túy Hà (2020), "Synthesis and evaluation the cytotoxic effects of 5-methoxybenzimidazole-2-thiones derivatives", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 24 (3), tr. 32-40.

7. Ngô Duy Túy Hà, Ngô Quang Trường, Đỗ Thị Hồng Tươi, Nguyễn Lê Thanh Tuyền, Trương Phương (2020), "Tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất 5 - nitrobenzimidazol - 2 - thion", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 24 (3), tr. 24-31.

8. Luisa C. R. Carvalho, Eduarda Fernandes, M. Manuel B. Marques (2011), "Developments towards regioselective synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles", *Chemistry A European Journal*, 17 (45), pp. 12544-12555.