

TỔNG HỢP DẪN XUẤT N-(3-MORPHOLINOPROPYL)BENZIMIDAZOLE

Lê Đức Anh, Phùng Văn Bình, Lê Trọng Hiếu, Nguyễn Quốc Châu Thanh và Bùi Thị Bửu Huệ¹
Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

Thông tin chung:

Ngày nhận: 09/08/2016

Ngày chấp nhận: 28/04/2017

Title:

Synthesis of N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole derivatives

Từ khóa:

Benzimidazole, N-alkylbenzimidazole, sodium hydrosulfite

Keywords:

Benzimidazole, N-alkylbenzimidazole, sodium hydrosulfite

ABSTRACT

A one-step synthetic pathway of N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole has been developed including in situ reduction/cyclization of N-alkyl-o-nitroanilines and aldehydes using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ as the reducing agent. Based on this method, ten new N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole derivatives have been successfully synthesized in moderate to excellent yields (42-91%). The structures of these new compounds were fully confirmed by various spectroscopic methods such as MS, IR, $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$.

TÓM TẮT

Phương pháp một bước đơn giản gồm sự khử/đóng vòng *in situ* các N-alkyl-o-nitroaniline và các aldehyde tương ứng tạo ra dẫn xuất N-alkylbenzimidazole sử dụng tác nhân oxy hóa là $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Dựa trên phương pháp này, mười dẫn xuất mới N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole đã tổng hợp thành công với hiệu suất từ 42-91%. Cấu trúc của các dẫn xuất được xác nhận bằng các phương pháp phổ nghiệm hiện đại như MS, IR, $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$.

Trích dẫn: Lê Đức Anh, Phùng Văn Bình, Lê Trọng Hiếu, Nguyễn Quốc Châu Thanh và Bùi Thị Bửu Huệ, 2017. Tổng hợp dẫn xuất N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 49a: 84-92.

1 GIỚI THIỆU

Benzimidazole là hợp chất dị vòng, một thành phần cấu trúc của vitamin B12. Benzimidazole đã và đang được nghiên cứu nhiều kể cả trong và ngoài nước. Nhiều công trình nghiên cứu được công bố cho thấy cấu trúc benzimidazole thể hiện nhiều hoạt tính sinh học như kháng viêm, kháng nấm, kháng oxi hóa cũng như khả năng kháng ung thư (Geeta Yadav và Swastika Ganguly, 2014). Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp cấu trúc benzimidazole như ngưng tụ giữa hợp chất o-phenylenediamine với benzylamine (Khac Minh Huy Nguyen, 2015; Gunaganti *et al.*, 2014; Thanh Bình Nguyen *et al.*, 2013), với aldehyde (Hue T. B. Bui *et al.*, 2015; Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015; Siva Panda và Subhash Jain, 2011; Xiangming *et al.*, 2007; Kiumars *et al.*, 2006), acid

carboxylic hay acid chloride (Harjyoti Thakuria và Gopal Das, 2008; Shweta Sharma *et al.*, 2008; Rui *et al.*, 2006; Vishnu Tandon và Manoj Kumar, 2004). Các phản ứng này sử dụng nhiều tác nhân phản ứng khác nhau như I_2 , CoCl_2 , CuSO_4 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{H}_2\text{O}_2/\text{HCl}$. Ngoài ra, sự khử *in situ*/đóng vòng giữa o-nitroaniline với aldehyde sử dụng tác nhân khử $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ cũng được biết là phương pháp hiệu quả để tổng hợp khung N-H benzimidazole (Shinichi *et al.*, 2011; D. Yang *et al.*, 2005). Tuy nhiên, chưa có nhiều công trình nghiên cứu liên quan đến việc áp dụng phương pháp này để tổng hợp dẫn xuất N-alkyl benzimidazole.

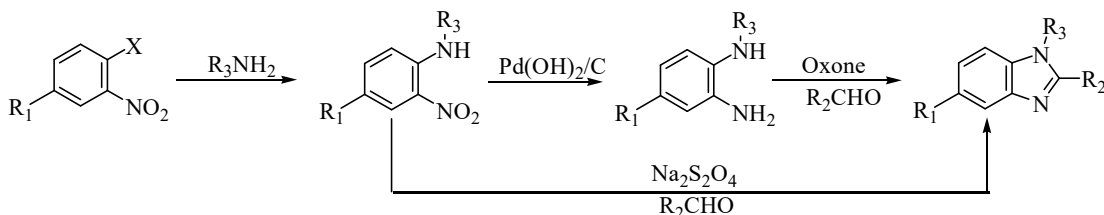
Trong nghiên cứu này, các dẫn xuất N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole được tổng hợp từ sự ngưng tụ giữa các dẫn xuất N-3-morpholinopropyl-o-nitroaniline và các arenecarbaldehyde sử dụng sodium hydrosulfite

($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) làm tác nhân oxy hóa-khử. Các dẫn xuất *N*-(3-morpholinopropyl)benzimidazole tổng hợp được sẽ là những ứng viên tiềm năng trong nghiên cứu phát triển thuốc kháng ung thư.

2 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Năm 2012, James và Pierre (James R. Gillard

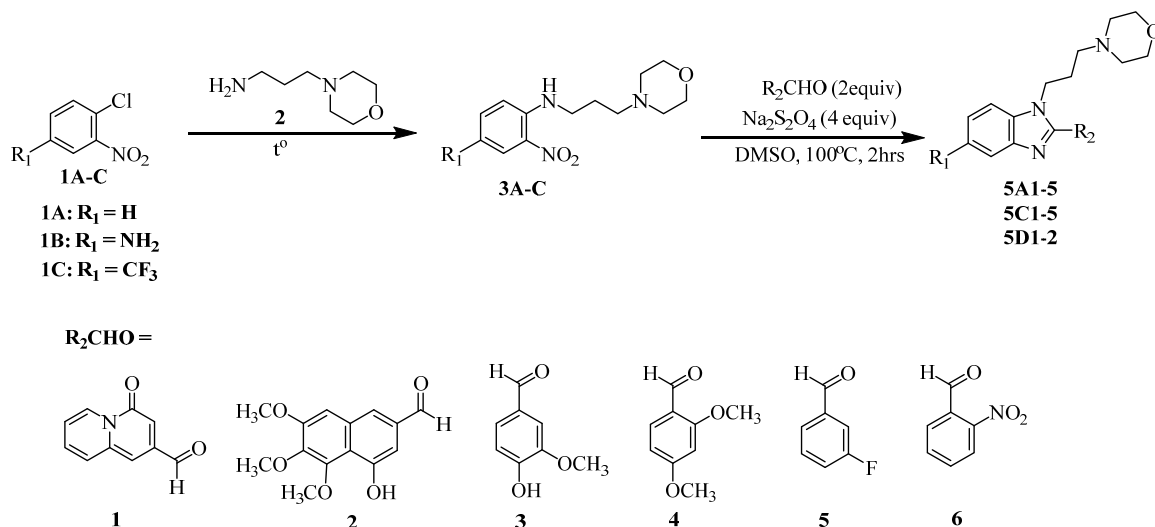
và Pierre L. Beaulieu, 2012) đã đưa ra hướng tổng hợp *N*-alkylbenzimidazole từ sự ngưng tụ giữa *N*-alkyl-*o*-nitroaniline các aldehyde sử dụng oxone làm tác nhân oxy hóa cho giai đoạn ghép vòng (Hình 1). Theo phương pháp này, cần giai đoạn riêng biệt để khử các *o*-halogenonitrobenzene tạo tác nhân *N*-alkyl-*o*-nitroaniline cần thiết cho giai đoạn ghép vòng.



Hình 1: Quy trình tổng hợp của Gillardand và hướng tổng hợp một giai đoạn khử /đóng vòng *in situ*

Sodium hydrosulfite, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ được biết đến như một tác nhân vừa đóng vai trò oxi hóa vừa đóng vai trò khử. Trong nghiên cứu trước đây, chúng tôi đã áp dụng thành công phương pháp ngưng tụ khử/đóng vòng *in situ* giữa *o*-nitroaniline và các aldehyde tương ứng sử dụng tác nhân oxy hóa/khử $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015; Hue Thi Bui Bui *et al.*, 2015). Dựa trên phương pháp này, mười hai dẫn xuất *N*-H

benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt, trong đó có 2 dẫn xuất thể hiện độc tính đối với tế bào ung thư MCF-7 tốt tương đương chất đối chứng dương Tamoxifen. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục áp dụng phương pháp tổng hợp này để tổng hợp các dẫn xuất *N*-alkylbenzimidazole. Quy trình tổng hợp được trình bày trong Hình 2.



Hình 2: Quy trình tổng hợp *N*-(3-morpholinopropyl)benzimidazole

Các tác chất *N*-alkyl-*o*-nitroaniline được điều chế bằng phản ứng thế thân hạch $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ giữa 3-morpholinopropylamine và các *o*-chloronitrobenzene tương ứng. Phản ứng được thực hiện khá dễ dàng trong điều kiện không dung môi. Ba dẫn xuất *N*-3-morpholypropyl-*o*-nitroaniline **3A-C** được tổng hợp thành công. Hiệu suất tốt nhất (94%) đạt được khi vòng benzene mang nhóm rút điện tử mạnh như NO_2 và rất kém trong trường hợp mang nhóm đẩy điện tử như NH_2 (3%). Điều này

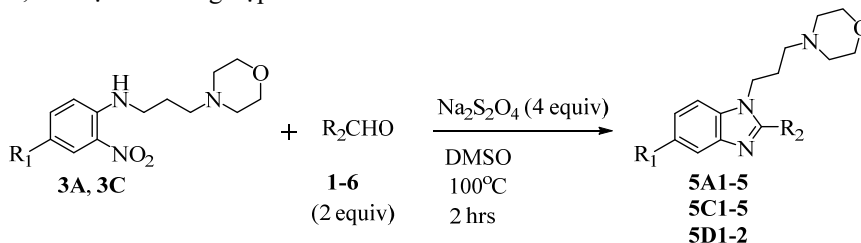
hoàn toàn phù hợp với lý thuyết bởi các nhóm rút điện tử ở vị trí *ortho*- hay *para*- so với nhóm xuất sẽ làm tăng khả năng thế thân hạch $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ của dẫn xuất arene.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **3A** cho thấy có tín hiệu cộng hưởng tại vị trí 8.3 ppm là tín hiệu của proton của nhóm NH ; 4 tín hiệu cộng hưởng tại vị trí 8.05, (7.51-7.54), 7.06 và (6.65-6.68) ppm là các tín hiệu của các proton của vòng benzene và các tín

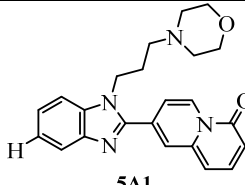
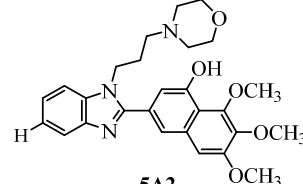
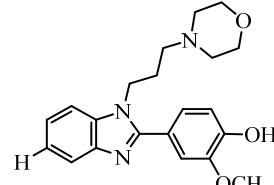
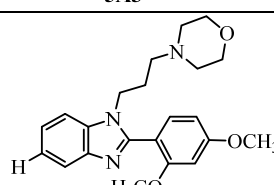
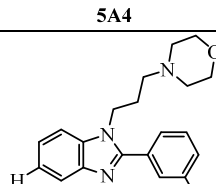
hiệu đặc trưng của nhánh *N*-morpholinopropyl xuất hiện tại các vị trí 3.60, 3.39, 2.37 và (1.75-1.81) ppm. Các dữ liệu này cho thấy đã tổng hợp thành công dẫn xuất *N*-morpholinopropyl-*o*-nitroaniline **3A**. Tương tự, các dữ liệu phổ ¹H-NMR cũng xác nhận sự thế thân hạch vào nhân benzene đã được thực hiện thành công tạo thành dẫn xuất *N*-morpholinopropyl-*o*-nitroaniline **3B** và **3C** tương ứng. Tuy nhiên, do hiệu suất tổng hợp dẫn xuất **3B**

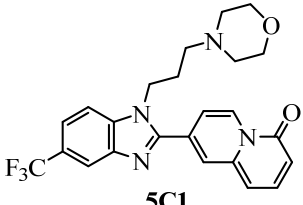
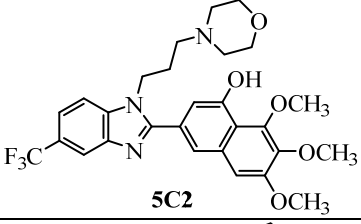
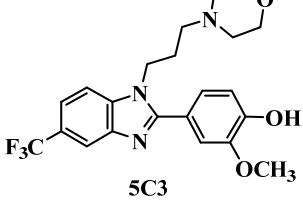
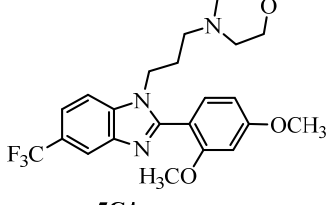
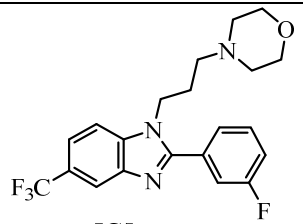
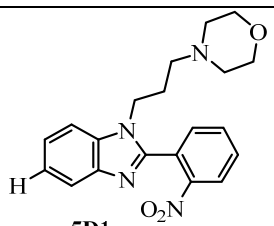
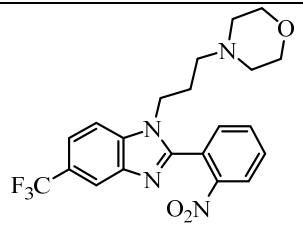
kém nên chúng tôi không sử dụng dẫn xuất này trong quy trình tổng hợp tiếp theo.

Từ hai tác chất ban đầu là **3A** và **3C** vừa tổng hợp được, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tìm điều kiện tốt nhất để tổng hợp khung benzimidazole từ sự ngưng tụ giữa các *o*-nitroaniline này với các aldehyde tương ứng, sử dụng tác nhân oxy hóa/khử là Na₂S₂O₄. Kết quả được trình bày trong Bảng 1.



Bảng 1: Điều kiện tổng hợp dẫn xuất *N*-(3-morpholinopropyl)benzimidazole

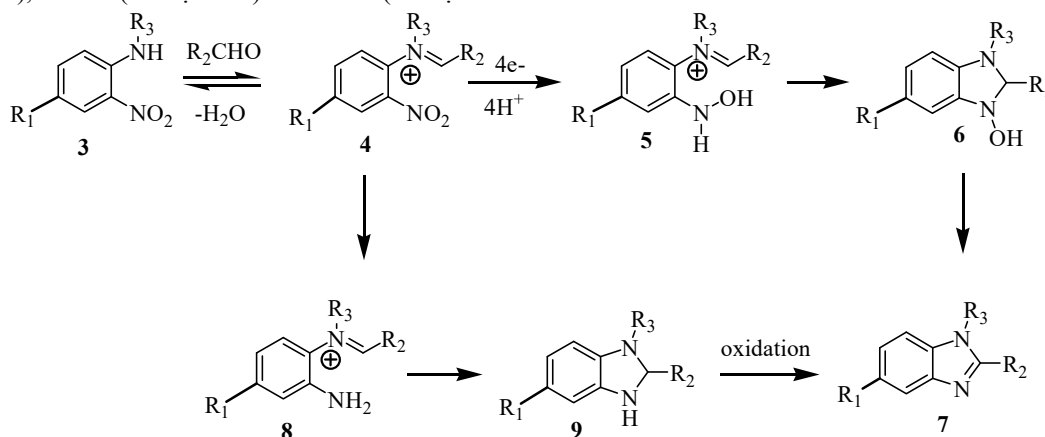
STT	<i>N</i> -Alkyl- <i>o</i> -nitroaniline	Aldehyde	Sản phẩm	Hiệu suất
1	3A	1	 5A1	48.2%
2	3A	2	 5A2	51%
3	3A	3	 5A3	82%
4	3A	4	 5A4	76%
5	3A	5	 5A5	78%

6	3C	1	 <p style="text-align: center;">5C1</p>	42%
7	3C	2	 <p style="text-align: center;">5C2</p>	71%
8	3C	3	 <p style="text-align: center;">5C3</p>	91%
9	3C	4	 <p style="text-align: center;">5C4</p>	82%
10	3C	5	 <p style="text-align: center;">5C5</p>	78%
11	3A	6	 <p style="text-align: center;">5D1</p>	0%
12	3C	6	 <p style="text-align: center;">5D2</p>	0%

Hợp chất **5A1** có phổ MS cho thấy có sự hiện diện của peak ion phân tử m/z $[M+H]^+ = 389.0$ suy ra khối lượng phân tử của hợp chất **5A1** là 388.0 phù hợp với công thức $C_{23}H_{24}N_4O_2$. Phổ 1H -NMR cho thấy có 10 tín hiệu cộng hưởng tại các vị trí 9.17, 7.85, 7.59, 7.50, 7.44, (7.32-7.37), 7.19, (7.09-7.12) và 6.90 ppm là tín hiệu của các proton của vòng benzimidazole và vòng quinolizine, không còn tín hiệu proton của nhóm CHO, cho thấy phản ứng đóng vòng benzimidazole đã thực hiện thành công. Các dữ liệu phổ ^{13}C -NMR và phổ DEPT cũng xác nhận sự tạo thành của sản phẩm mong muốn **5A1**. Tương tự, cấu trúc các dẫn xuất benzimidazole **5A2-5** (thứ tự 1-5), **5C1-5** (thứ tự 6-10) và **5D1-2** (thứ tự 11-

12, Bảng 1) đều được xác nhận dựa trên các dữ liệu phổ nghiệm bao gồm MS, IR, 1H -NMR và ^{13}C -NMR.

Cơ chế của phản ứng tổng hợp benzimidazole được đề nghị như trong Hình 3. Theo đó, đầu tiên là phản ứng ngưng tụ giữa nhóm amine với aldehyde tạo ra chất trung gian iminium **4**. Tiếp theo là sự khử nhóm NO_2 bởi $Na_2S_2O_4$ tạo thành hydroxylamine **5**. Sự ghép vòng xảy ra tạo chất trung gian **6** và cuối cùng là sự tách nước tạo ra sản phẩm benzimidazole **7**. Sản phẩm khử của giai đoạn khử nhóm NO_2 cũng có thể là amine tự do trong hợp chất **8** tiếp theo là sự ghép vòng và sự oxy hóa tạo vòng benzimidazole mong muốn.



Hình 3: Cơ chế phản ứng đóng vòng benzimidazole

Như vậy, sự hiện diện của nhóm R_1 có thể ảnh hưởng đến khả năng khử của nhóm NO_2 cũng như bản chất nhóm R_2 có thể ảnh hưởng tính hiệu quả của phản ứng ghép vòng cũng như phản ứng oxy hóa hay tách nước tiếp theo.

Từ kết quả trong Bảng 1 cho thấy, nhìn chung trường hợp nhóm R_2 là các nhị vòng thơm (4-oxo-4*H*-quinolizinyll hay naphthalenyl, thứ tự 1, 2, 6 và 7) đều cho hiệu suất thấp hơn so với trường hợp R_2 là các gốc aryl đơn giản. Điều này có thể giải thích do chương ngại lập thể gây ra bởi các nhị vòng này. Trong trường hợp R_2 là các gốc aryl, sự hiện diện của các nhóm thế như OH, OCH_3 hay F trên vòng benzene không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất phản ứng. Tuy nhiên, khi nhóm thế là NO_2 thì hầu như không có sản phẩm được tạo thành. Điều này có thể do có sự tạo liên kết hydro nội phân tử giữa nhóm NO_2 với nhóm amine trong **9** hoặc nhóm hydroxyl trong **6** làm cho quá trình oxy hóa **9** hay tách nước của **6** gặp khó khăn. Cuối cùng, mặc dù sự hiện diện của nhóm CF_3 giúp phản ứng thế thân hạch tạo *N*-morpholinopropyl-*o*-nitroaniline thuận lợi hơn (**3C** so với **3A**) nhưng

hầu như không ảnh hưởng nhiều đến giai đoạn tạo sản phẩm benzimidazole.

Từ kết quả nghiên cứu này cho thấy $Na_2S_2O_4$ không chỉ tỏ ra hiệu quả trong việc xúc tiến sự ngưng tụ giữa *o*-nitroaniline mà cả các *N*-alkyl-*o*-nitroaniline với các aldehyde tạo ra khung *N*-alkylbenzimidazole với cấu trúc đa dạng. Các dẫn xuất benzimidazole này hứa hẹn mang những hoạt tính sinh học quý như kháng khuẩn, kháng nấm và đặc biệt là kháng ung thư. Nghiên cứu nhằm đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn xuất benzimidazole tổng hợp được đang được tiếp tục thực hiện và sẽ được công bố trong thời gian tới.

3 THỰC NGHIỆM

Các phổ 1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT được đo bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spetrometer (độ dịch chuyển hóa học ở được tính theo ppm, hằng số tương tác J tính bằng Hz) 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, sắc ký bản mỏng (bản nhôm silica gel 60 F₂₅₄ tráng sẵn độ dày 0.2 mm) có nguồn gốc từ Merck.

Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0.040-0.063 mm (Merck). Dung môi có nguồn gốc Việt Nam.

Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất N-(3-morpholinopropyl)-2-nitroaniline: Cho hỗn hợp gồm 3-morpholinopropylamine (1 mmol) và 1-chloro-2-nitrobenzene (1 mmol) vào bình cầu dung tích 10 mL. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí N₂, ở 100°C trong 2 giờ. Sau phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng ethyl acetate (EtOAc) (3 × 30 mL). Lốp hữu cơ được rửa lần lượt với nước (3 × 30 mL), dung dịch NaCl bão hòa (3 × 30 mL), làm khan bằng Na₂SO₄ và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel sử dụng dung môi giải ly là EtOAc thu được sản phẩm N-(3-morpholinopropyl)-2-nitroaniline tương ứng.

N-(3-Morpholinopropyl)-2-nitrobenzenamine (3A): chất lỏng màu cam, R_f = 0.28 (EtOAc), hiệu suất 41%. IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3380, 3281, 3085, 2950, 2855, 2811, 1617, 1570, 1510, 1464, 1351, 1266, 1154, 1117, 1069, 743. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.34 (t, J = 5 Hz, 1H, NH), 8.05 (dd, J = 2.5; 8.5 Hz, 1H, CH), 7.51-7.54 (m, 1H, CH), 7.06 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 6.65-6.68 (m, 1H, CH), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H, OCH₂), 3.39 (q, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.37 (q, J = 6.2 Hz, 6H, NCH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂).

N-1-(3-Morpholinopropyl)-2-nitrobenzene-1,4-diamine (3B): chất lỏng màu tím đen, R_f = 0.28 (EtOAc), hiệu suất 3%, ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 (t, J = 5.25 Hz, 1H, NH), 7.23 (d, J = 3 Hz, 1H, CH), 7.01 (dd, J = 3; 8.5 Hz, 1H, CH), 6.89 (d, J = 9 Hz, 1H, CH), 3.59 (t, J = 4.75 Hz, 4H, OCH₂), 3.31 (q, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.36 (t, J = 6.5 Hz, 6H, NCH₂), 1.75 (q, J = 6.5, 2H, CH₂).

4-(Trifluoromethyl)-N-(3-morpholinopropyl)-2-nitrobenzenamine (3C): chất lỏng màu vàng, R_f = 0.15 (EtOAc), hiệu suất 94%. IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3376, 3259, 3096, 2952, 2860, 2814, 1635, 1573, 1535, 1438, 1267, 1238, 1154, 1115, 1078, 865, 816. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H, NH), 8.28 (d, J = 1 Hz, 1H, CH), 7.75 (dd, J = 2.5; 9 Hz, 1H, CH), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H, CH), 3.59 (t, J = 4.75 Hz, 4H, OCH₂), 3.45 (q, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.37 (q, J = 6.5 Hz, 6H, NCH₂), 1.75-1.81 (m, 2H, CH₂).

Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole: Cho hỗn hợp gồm dẫn xuất N-(3-morpholinopropyl)-2-nitroaniline (1 mmol), aldehyde (2 mmol) và Na₂S₂O₄ (4 mmol) vào bình cầu dung tích 10 mL. Thêm dung môi DMSO (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí N₂ ở 100°C trong

2 giờ. Sau phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lốp hữu cơ được rửa lần lượt với nước (3 × 30 mL), dung dịch NaCl bão hòa (3 × 30 mL), làm khan bằng Na₂SO₄ và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silica gel sử dụng dung môi giải ly là EtOAc:Methanol = 9:1 thu được sản phẩm N-(3-morpholinopropyl)benzimidazole tương ứng.

8-(1-(3-Morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one (5A1): chất rắn màu xanh đen, R_f = 0.18 (EtOAc:Methanol = 9:1), hiệu suất 48%. MS (ESI) m/z 389.0 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.85 (dd, J = 2.5; 7 Hz, 1H, CH), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H, CH), 7.50 (dd, J = 1.5; 7 Hz, 1H, CH), 7.44 (t, J = 8.75 Hz, 1H, CH), 7.32-7.37 (m, 2H, CH), 7.19 (s, 1H, CH), 7.09-7.12 (m, 1H, CH), 6.90 (d, J = 1.5 Hz, 1H, CH), 4.51 (t, J = 7, 25 Hz, 2H, NCH₂), 3.60 (t, J = 4.5 Hz, 4H, OCH₂), 2.32 (s, 4H, NCH₂), 2.27 (t, J = 6.75 Hz, 2H, NCH₂), 2.00 (t, J = 7, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.1 (>C=O), 150.8 (>C=), 143.0 (>C=), 142.7 (>C=), 140.0 (>C=), 136.0 (>C=), 130.6 (-CH=), 127.5 (-CH=), 125.9 (-CH=), 123.6 (-CH=), 122.9 (-CH=), 120.4 (-CH=), 115.9 (-CH=), 110.5 (-CH=), 107.6 (-CH=), 104.0 (-CH=), 66.7 (-OCH₂-), 55.2 (>N-CH₂-), 53.5 (>N-CH₂-), 42.8 (-CH₂-N<), 26.5 (-CH₂-).

6,7,8-Trimethoxy-3-(1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalen-1-ol (5A2): là chất rắn màu vàng, R_f = 0.38 (EtOAc), hiệu suất 51%. IR ν_{max} (KBr) cm⁻¹: 3363, 2933, 2852, 1614, 1576, 1458, 1260, 1154, 1110, 789, 745. MS (ESI) m/z 478.1 [M+H]⁺, MS (ESI) m/z 476.2 [M+H]⁻. Mp: 220 – 222°C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H, OH), 7.66 (q, J = 6.3 Hz, 3H, CH), 7.29 (t, J = 8 Hz, 2H, CH), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.02 (s, 1H, CH), 4.44 (t, J = 7 Hz, 2H, NCH₂), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (s, 4H, OCH₂), 2.11 (t, J = 10.5 Hz, 6H, NCH₂), 1.80 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO) δ 153.5 (>C=), 153.1 (>C=), 152.9 (>C=), 148.2 (>C=), 142.7 (>C=), 141.1 (>C=), 135.7 (>C=), 132.3 (>C=), 128.3 (>C=), 122.3 (-CH=), 121.9 (-CH=), 119.1 (-CH=), 118.7 (-CH=), 113.7 (>C=), 110.9 (-CH=), 108.4 (-CH=), 104.2 (-CH=), 65.9 (-OCH₂-), 62.3 (-OCH₃), 60.9 (-OCH₃), 55.8 (-OCH₃), 54.7 (>N-CH₂-), 53.0 (>N-CH₂-), 42.1 (-CH₂-N<), 27.7 (-CH₂-).

2-Methoxy-4-(1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (5A3): là chất rắn màu trắng, R_f = (EtOAc), hiệu suất 81%. IR ν_{max}

(KBr) cm^{-1} : 2951, 2914, 2850, 1596, 1498, 1465, 1312, 1271, 1176, 1119, 1032. MS (ESI) m/z 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS (ESI) m/z 366.0 $[\text{M}+\text{H}]$. Mp: 240 – 242 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (q, $J = 3$ Hz, 1H, CH), 7.42 (q, $J = 3$ Hz, 1H, CH), 7.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.27 – 7.32 (m, 2H, CH), 7.17 (dd, $J = 1.5$; 8 Hz, 1H, CH), 7.01 (d, $J = 18$ Hz, 1H, CH), 4.36 (t, $J = 7, 5$ Hz, 2H, NCH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (t, $J = 4.25$ Hz, 4H, OCH_2), 2.29 (s, 4H, NCH_2), 2.25 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, NCH_2), 1.89-1.95 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 153.7 ($>\text{C}=\text{O}$), 147.3 ($>\text{C}=\text{O}$), 147.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 143.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 135.8 ($>\text{C}=\text{O}$), 122.6 ($>\text{C}=\text{O}$), 122.5 ($-\text{CH}=\text{O}$), 122.4 ($-\text{CH}=\text{O}$), 122.2 ($-\text{CH}=\text{O}$), 119.8 ($-\text{CH}=\text{O}$), 114.5 ($-\text{CH}=\text{O}$), 112.4 ($-\text{CH}=\text{O}$), 110.0 ($-\text{CH}=\text{O}$), 66.9 ($-\text{OCH}_2-$), 56.2 ($-\text{OCH}_3$), 55.4 ($>\text{N-CH}_2-$), 53.6 ($>\text{N-CH}_2-$), 42.7 ($-\text{CH}_2-\text{N}<$), 26.6 ($-\text{CH}_2-$).

2-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazole (5A4): là chất lỏng màu vàng, $R_f = 0.13$ (EtOAc), hiệu suất 76%. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3054, 2953, 2850, 2811, 1614, 1580, 1534, 1457, 1388, 1279, 1209, 1160, 1116, 1030, 833, 747. MS (ESI) m/z 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH), 7.24 (t, $J = 7.5$; 7.5 Hz, 1H, CH), 7.19 (t, $J = 7.5$; 7.5 Hz, 1H, CH), 6.75 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CH), 6.68 (dd, $J = 3:8.5$ Hz, 1H, CH), 4.07 (t, $J = 7, 25$ Hz, 2H, NCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.41 (t, $J = 4$ Hz, 4H, OCH_2), 2.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 6H, NCH_2), 1.64-1.69 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 162.1 ($>\text{C}=\text{O}$), 158.3 ($>\text{C}=\text{O}$), 151.2 ($>\text{C}=\text{O}$), 142.8 ($>\text{C}=\text{O}$), 135.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 132.6 ($-\text{CH}=\text{O}$), 121.9 ($-\text{CH}=\text{O}$), 121.3 ($-\text{CH}=\text{O}$), 118.9 ($-\text{CH}=\text{O}$), 112.2 ($>\text{C}=\text{O}$), 110.4 ($-\text{CH}=\text{O}$), 105.4 ($-\text{CH}=\text{O}$), 98.5 ($-\text{CH}=\text{O}$), 66.1 ($-\text{OCH}_2-$), 55.6 ($-\text{OCH}_3$), 55.5 ($-\text{OCH}_3$), 54.7 ($>\text{N-CH}_2-$), 52.9 ($>\text{N-CH}_2-$), 41.5 ($-\text{CH}_2-\text{N}<$), 25.7 ($-\text{CH}_2-$).

2-(3-Fluorophenyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazole (5A5): là chất rắn màu lục nhạt, $R_f = 0.38$ (EtOAc), hiệu suất 78%, MS (ESI) m/z 340.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.84 (m, 1H, CH), 7.53 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.44 – 7.51 (m, 3H, CH), 7.29-7.33 (m, 2H, CH), 7.19-7.23 (m, 1H, CH), 4.38 (t, $J = 7, 25$ Hz, 2H, NCH_2), 3.61 (t, $J = 4.75$ Hz, 4H, OCH_2), 2.28 (s, 4H, NCH_2), 2.23 (t, $J = 6.75$ Hz, 2H, NCH_2), 1.89-1.95 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (161.7) ($>\text{C}=\text{O}$), 152.2 ($>\text{C}=\text{O}$), 143.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 135.7 ($>\text{C}=\text{O}$), 132.8 (132.7) ($>\text{C}=\text{O}$), 130.5 (130.4) ($-\text{CH}=\text{O}$), 125.1 (125.0) ($-\text{CH}=\text{O}$), 123.1 ($-\text{CH}=\text{O}$), 122.6 ($-\text{CH}=\text{O}$), 120.1 ($-\text{CH}=\text{O}$), 116.8 (116.7) ($-\text{CH}=\text{O}$), 116.5 (116.4) ($-\text{CH}=\text{O}$), 110.2

($-\text{CH}=\text{O}$), 66.8 ($-\text{OCH}_2-$), 55.1 ($>\text{N-CH}_2-$), 53.5 ($>\text{N-CH}_2-$), 42.6 ($-\text{CH}_2-\text{N}<$), 26.4 ($-\text{CH}_2-$).

8-(5-(Trifluoromethyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-quinolizin-4-one (5C1): là chất lỏng màu vàng, $R_f = 0.15$ (EtOAc:Me = 9:1), hiệu suất 42%. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3440, 2923, 2854, 1731, 1656, 1628, 1569, 1505, 1456, 1331, 1260, 1116. MS (ESI) m/z 457.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH), 8.13 (s, 1H, CH), 7.62 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH), 7.49 (t, $J = 7.75$ Hz, 1H, CH), 7.15 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH), 6.88 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 4.55 (t, $J = 7, 25$ Hz, 2H, NCH_2), 3.65 (d, $J = 8$ Hz, 4H, OCH_2), 2.40 (s, 4H, NCH_2), 2.35 (s, 2H, NCH_2), 2.04 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 158.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 152.8 ($>\text{C}=\text{O}$), 142.9 ($>\text{C}=\text{O}$), 142.4 ($>\text{C}=\text{O}$), 139.3 ($>\text{C}=\text{O}$), 130.9 ($-\text{CH}=\text{O}$), 127.6 ($-\text{CH}=\text{O}$), 126.0 ($-\text{CH}=\text{O}$), 120.5 ($>\text{C}=\text{O}$), 118.2 ($-\text{CH}=\text{O}$), 118.2 ($-\text{CH}=\text{O}$), 116.2 ($-\text{CH}=\text{O}$), 111.0 ($-\text{CH}=\text{O}$), 107.4 ($-\text{CH}=\text{O}$), 103.8 ($-\text{CH}=\text{O}$), 120.5 ($-\text{CH}=\text{O}$), 89.7 ($>\text{C}=\text{O}$), 66.4 ($-\text{OCH}_2-$), 55.0 ($>\text{N-CH}_2-$), 53.4 ($>\text{N-CH}_2-$), 44.0 ($-\text{CH}_2-\text{N}<$), 26.3 ($-\text{CH}_2-$).

3-(5-(Trifluoromethyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8-trimethoxynaphthalen-1-ol (5C2): chất rắn màu nâu, $R_f = 0.5$ (EtOAc), hiệu suất 71%. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 3353, 2940, 2853, 2816, 1616, 1578, 1472, 1331, 1256, 1155, 1111, 1024, 919, 883, 868, 808. MS (ESI) m/z 546.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS (ESI) m/z 544.3 $[\text{M}+\text{H}]$. Mp: 78-80°C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H, OH), 8.10 (s, 1H, CH), 7.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.55 (s, 2H, CH), 7.03 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.00 (s, 1H, CH), 4.48 (t, $J = 7.25$ Hz, 2H, NCH_2), 4.19 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (d, $J = 3$ Hz, 6H, OCH_3), 3.54 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, OCH_2), 2.23 (t, $J = 7$ Hz, 6H, NCH_2), 1.88-1.94 (m, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 150.8 ($>\text{C}=\text{O}$), 149.5 ($>\text{C}=\text{O}$), 148.9 ($>\text{C}=\text{O}$), 143.4 ($>\text{C}=\text{O}$), 137.8 ($>\text{C}=\text{O}$), 136.1 ($>\text{C}=\text{O}$), 133.1 ($>\text{C}=\text{O}$), 127.6 ($>\text{C}=\text{O}$), 123.6 ($>\text{C}=\text{O}$), 120.0 ($>\text{C}=\text{O}$), 114.8 ($-\text{CH}=\text{O}$), 112.9 ($-\text{CH}=\text{O}$), 108.6 ($>\text{C}=\text{O}$), 105.7 ($-\text{CH}=\text{O}$), 103.5 ($-\text{CH}=\text{O}$), 99.2 ($-\text{CH}=\text{O}$), 62.0 ($-\text{OCH}_2-$), 57.7 ($-\text{OCH}_3$), 56.6 ($-\text{OCH}_3$), 51.2 ($-\text{OCH}_3$), 50.3 ($>\text{N-CH}_2-$), 48.7 ($>\text{N-CH}_2-$), 38.1 ($-\text{CH}_2-\text{N}<$), 21.6 ($-\text{CH}_2-$).

4-(5-(Trifluoromethyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methoxyphenol (5C3): chất rắn màu trắng, $R_f = 0.08$ (EtOAc:Hex = 1:1), hiệu suất 91%. IR ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 2952, 2826, 1621, 1599, 1534, 1485, 1429, 1328, 1277, 1227, 1152, 1112, 1046, 853, 817. MS (ESI) m/z 436.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS (ESI) m/z 434.1 $[\text{M}+\text{H}]$. Mp: 186-188°C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H, CH), 7.51-7.55 (m,

2H, CH), 7.31 (d, $J = 2$ Hz, 1H, CH), 7.18 (dd, $J = 2$; 8.5 Hz, 1H, CH), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 4.42 (t, $J = 7$, 25 Hz, 2H, NCH₂), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (s, 4H, OCH₂), 2.29 (q, $J = 9.5$ Hz, 6H, NCH₂), 1.93 (t, $J = 7$, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.6 (>C=), 146.8 (146.2) (>C=), 141.3 (>C=), 136.7 (>C=), 124.9 (>C=), 123.8 (>C=), 122.7 (>C=), 121.1 (-CH=), 120.6 (>C=), 118.4 (-CH=), 116.4 (116.3) (-CH=), 113.7 (-CH=), 111.3 (-CH=), 109.3 (-CH=), 65.6 (-OCH₂-), 55.1 (-OCH₃), 54.2 (>N-CH₂-), 52.4 (>N-CH₂-), 41.8 (-CH₂-N<), 29.9 (-CH₂-).

5-(Trifluoromethyl)-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazole (5C4): là chất rắn màu vàng, $R_f = 0.35$ (EtOAc), hiệu suất 82%. IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 2947, 2815, 1616, 1578, 1536, 1466, 1436, 1330, 1211, 1158, 1117, 1029, 880, 844, 803. MS (ESI) m/z 449.7 [M+H]⁺. Mp: 112-114°C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H, CH), 7.52 (s, 2H, CH), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH), 7.26 (s, 1H, CH), 6.62 (dd, $J = 2$; 8.5 Hz, 1H, CH), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 4.18 (t, $J = 7$, 75 Hz, 2H, NCH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H, OCH₂), 2.23 (s, 4H, NCH₂), 2.18 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H, NCH₂), 1.80 (t, $J = 7$, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (>C=), 158.6 (>C=), 153.8 (>C=), 142.7 (>C=), 137.3 (>C=), 132.8 (-CH=), 126.0 (>C=), 124.5 (124.2, 123.9) (>C<), 119.2 (119.1) (-CH=), 117.5 (117.4) (-CH=), 112.0 (>C=), 110.2 (-CH=), 105.2 (-CH=), 98.8 (-CH=), 66.8 (-OCH₂-), 55.7 (-OCH₃), 55.6 (-OCH₃), 55.2 (>N-CH₂-), 53.4 (>N-CH₂-), 42.4 (-CH₂-N<), 26.1 (-CH₂-).

5-(Trifluoromethyl)-2-(3-fluorophenyl)-1-(3-morpholinopropyl)-1H-benzo[d]imidazole (5C5): là chất rắn màu vàng, $R_f = 0.4$ (EtOAc), hiệu suất 88%. IR ν_{\max} (KBr) cm⁻¹: 3066, 2957, 2859, 2807, 1615, 1589, 1436, 1331, 1264, 1224, 1151, 1113, 1049, 883, 860, 822, 786. MS (ESI) m/z 408.0 [M+H]⁺. Mp: 120-122°C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H, CH), 7.52 – 7.58 (m, 4H, CH), 7.49 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H, CH), 7.23-7.27 (m, 1H, CH), 4.43 (t, $J = 7$, 25 Hz, 2H, NCH₂), 3.61 (t, $J = 4$ Hz, 4H, OCH₂), 2.28 (s, 4H, NCH₂), 2.44 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, NCH₂), 1.89-1.95 (m, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.7 (161.8) (>C=), 154.1 (154.0) (>C=), 142.5 (>C=), 137.7 (>C=), 132.1 (132.0) (>C=), 130.7 (130.6) (-CH=), 125.1 (125.0) (-CH=), 125.9 (125.3, 124.8) (>C<), 123.7 (-CH=), 119.89 (119.86, 119.83) (-CH=), 117.89 (117.86, 117.83) (-CH=), 116.6 (116.4) (-CH=), 110.7 (-CH=), 66.7 (-OCH₂-), 55.0 (>N-

CH₂-), 53.5 (>N-CH₂-), 42.8 (-CH₂-N<), 26.3 (-CH₂-).

4 KẾT LUẬN

Quá trình một bước bao gồm sự khử/ghép vòng *in situ* các *N*-(3-morpholinopropyl)-*o*-nitroaniline với các aldehyde trong sự hiện diện của Na₂S₂O₄ thực sự là phương pháp hiệu quả trong tổng hợp các dẫn xuất *N*-alkylbenzimidazole. Theo phương pháp này mười dẫn xuất *N*-(3-morpholinopropyl) benzimidazole mang các nhóm thế khác nhau trên vòng benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt. Kết quả nghiên cứu này bổ sung thêm phương pháp tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole vốn được biết có nhiều hoạt tính sinh học quý và là những ứng viên tiềm năng trong nghiên cứu phát triển thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- D. Yang, D. Forkas, J. Li, L. Yu and C. M. Baldino, 2005. Benzimidazole derivatives: A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis*, 2005, 47-56.
- Geeta Yadav and Swastika Ganguly, 2014. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A Mini-Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97: 419-443.
- Gunaganti Naresh, Ruchir Kant and Tadigoppula Narender, 2014. Molecular Iodine Promoted Divergent Synthesis of Benzimidazoles, Benzothiazoles, and 2-Benzyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*e*][1,2,4]thiadiazines. *The Journal of Organic Chemistry*, 79: 3821-3829.
- Harjyoti Thakuria and Gopal Das, 2008. An expeditious one-pot solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives. *ARKIVOC*, volume 2008, 15, 321-328.
- Hue Thi Buu Bui, Quy Thi Kim Ha, Won Keun Oh, Duy Duc Vo, Yen Nguyen Tram Chau, Cuc Thi Kim Tu, Em Canh Pham, Phuong Thao Tran, Loan Thi Tran and Hieu Van Mai, 2015. Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole. *Tetrahedron Letters*, 57 (8): 887-891.
- Hue T.B. Bui, Duy D. Vo, Yen N. T. Chau, Cuc T. K. Tu, Hieu V. Mai, Kiet V. Truong, 2015, Facile Synthesis of 4-oxo-4*H*-quinolizine-2-carboxamide derivatives, *Synthetic Communication*, 45: 2861-2868.
- James R. Gillard and Pierre L. Beaulieu, 2012. Oxone-Mediated Synthesis of Benzimidazoles from 1,2-Phenylenediamines and Aldehydes: Preparation of 2-(4-Cyano-Phenyl)-1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-Ethyl]-1*H*-Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Ethyl Ester. *Organic Syntheses*, 89: 131-142.

- Khac Minh Huy Nguyen, 2015. A Bioinspired Catalytic Aerobic Oxidative C-H Functionalization of Primary Aliphatic Amines: Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles. *ChemPubSoc Europe*, 21: 12606 – 12610.
- Kiumars Bahrami, Mohammad Mehdi Khodaei and Iman Kaviani, 2006. A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Synthesis*, 4: 0647-0550.
- Mohan Lakshmi Punna Rao Alapati, Sridhar Rao Abburi, Saratchandra Babu Mukkamala and M. Krishnaji Rao, 2015. A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles from 3-Diaminoarene and Aryl Aldehydes. *Synthetic Communication*, 45 (21): 2436-2443.
- Phạm Cảnh Em, Bùi Thị Bửu Huệ, 2015. Tổng hợp dẫn xuất 2-Benzimidazolyl-4-oxo-4H-quinolizine bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ*, 37 (2015): 75-81.
- Rui Wang, Xiao-xia Lu, Xiao-qi Yu, Lin Shi and Yong Sun, 2006. Acid-catalyzed solvent-free synthesis of 2-arylbenzimidazoles under microwave irradiation. *Journal of Molecular Catalysis*, 266: 198–201.
- Shinichi Oda, Hideki Shimizu, Yasunori Aoyama, Tatsuo Ueki, Sumio Shimizu, Hiroshi Osato and Yoshiyuki Takeuchi, 2011. Development of Safe One-Pot Synthesis of *N*-1- and *C*-2-Substituted Benzimidazole via Reductive Cyclization of *o*-Nitroarylamine Using Na₂S₂O₄. *Organic Process Research & Development*, 16: 96–101.
- Shweta Sharma, Saloni Gangal and Abdul Rauf, 2008. Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their in vitro antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 1751-1757.
- Siva S. Panda and Subhash C. Jain, 2011. Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles in Water. *Synthetic Organic Chemistry*, 41: 729-735.
- Thanh Binh Nguyen, Ludmila Ermolenko and Ali Al-Mourabit, 2013, *Green Chemistry*, 15: 2713-2717.
- Vishnu K. Tandon and Manoj Kumar, 2004. BF₃·Et₂O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines. *Tetrahedron Letters*, 45: 4185–4187.
- Xiangming Han, Huiqiang Ma and Yulu Wang, 2007. A Simple and Efficient Synthesis of 2-Aryl-Substituted Benzimidazoles. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 44 (6): 863–865.