

Nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole

Nguyễn Thị Thúy Hồng, Đinh Thị Thanh Tâm

Viện Kỹ thuật Công nghệ cao NTT, Đại học Nguyễn Tất Thành
ntthong@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole được tạo thành qua phản ứng ngưng tụ giữa o-phenyldiamine (hoặc o-aminophenol) với các dẫn xuất amino của benzoic acid, sử dụng polyphosphoric axit kết hợp với một lượng POCl₃ (Phosphoryl chloride) nhằm giảm thời gian, tăng hiệu suất phản ứng. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được xác nhận qua phổ hồng ngoại khả kiến IR, phổ khối lượng GC-MS và phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H, ¹³C-NMR.

Nhận 02.05.2018
Được duyệt 23.05.2018
Công bố 19.06.2018

Từ khóa
benzimidazole, benzoxazole,
dẫn xuất amino

© 2018 Journal of Science and Technology - NTTU

1. Đặt vấn đề

Các dẫn xuất benzimidazole và benzoxazole có hoạt tính sinh học cao, có tiềm năng sử dụng trong điều chế thuốc. Nhiều công trình nghiên cứu trên thế đã công bố các hoạt tính sinh học của dẫn xuất benzimidazole và benzoxazole như kháng nấm, kháng khuẩn, chống lại tế bào ung thư[1-2]. Hơn nữa, các dẫn xuất của benzimidazole và benzoxazole đều có tính chất phát quang, có thể ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau như y học, sinh học, photo[3-7].

Trong số các hướng nghiên cứu hiện nay, phương pháp tổng hợp dẫn xuất của benzimidazole và benzoxazole phổ biến nhất là phương pháp ngưng tụ giữa o-phenyldiamine (hoặc o-aminophenol) với các dẫn xuất amino của benzoic acid. Nhóm tác giả Ying-Hung So năm 1997[8], đã tiến hành nghiên cứu quá trình tổng hợp dẫn xuất của benzimidazole và benzoxazole chỉ sử dụng polyphosphoric axit. Nhưng nhược điểm của phản ứng này là cần nhiệt độ cao, thời gian phản ứng kéo dài... Phương pháp này còn được sử dụng cho đến ngày nay

Trong khi đó nhóm tác giả Simonian năm 1996[9] đã tiến hành phản ứng điều chế dẫn xuất benzimidazole và benzoxazole trong điều kiện chỉ sử dụng POCl₃ (Phosphoryl chloride). Tuy nhiên tỉ lệ giữa chất ban đầu: xúc tác POCl₃ lớn, thời gian phản ứng dài và hiệu suất phản ứng không cao. Vì vậy, mục đích của nghiên cứu này là tìm ra phương pháp tổng hợp dẫn xuất của benzimidazole và benzoxazole mới, khắc phục nhược điểm của các phương pháp ngưng tụ trước

đó như giảm thời gian phản ứng, tăng hiệu suất bằng cách sử dụng hỗn hợp PPA và xúc tác POCl₃.

2. Thực nghiệm

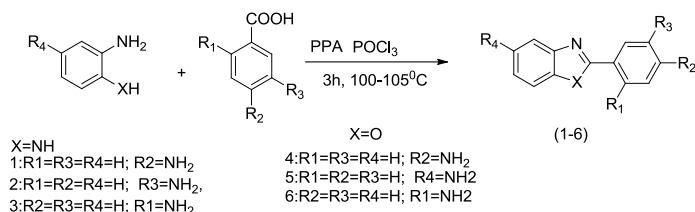
2.1 Vật liệu và thiết bị

Kiểm tra kết thúc phản ứng và độ sạch của chất thu được bằng sắc kí bản mỏng, sử dụng bản nhôm Sorbfil PTLC-P-A và máy đo UV Silufol UV-254. Phổ ¹H và ¹³C được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AC-300 và Bruker Avante III 400. Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy MP50 (Mettler Toledo). Phổ FT-IR được đo trên máy Spectrum BX II nền KBr. Phổ khả kiến được đo trên máy Specord 250A spectrometer. Phổ GC-MS được đo trên máy Agilent 7890A GC và detector Agilent 5975C.

2.2 Tổng hợp

Tổng hợp các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole: Hỗn hợp 0.01 mol o-phenyldiamino (hoặc o-aminophenol), 0.01 mol aminobenzoic axit, 2g polyphosphoric axit (PPA), 3ml POCl₃, đun trong bể dầu ở nhiệt độ 80-90°C trong thời gian 30 phút. Sau đó nâng nhiệt độ lên 100-105°C và giữ trong thời gian 1,5 giờ. Sau khi hạ nhiệt độ đưa về nhiệt độ phòng, thì tách chất bằng cách cho 100ml nước vào hỗn hợp chất phản ứng, thu được kết tủa, lọc kết tủa, rửa bằng Na₂CO₃, sau đó rửa bằng DMF.

Các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole được tổng hợp theo sơ đồ 1

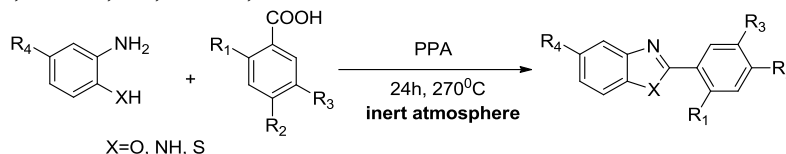


Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole

4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline (1) : Nhiệt độ nóng chảy 160-162°C. Hiệu suất phản ứng 89%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3336 (NH₂) 1605 (C=N) **GC-MS** (25,492 min.) [M^+] $m/z=209$ (100%), 187(6,9), 118(13), 104(14), 91(9,4), 78(5,6), 63(7,8). **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 5,82 (s. 2H, NH₂), 7,93-7,96 (d. 2H, J= 7,8 Hz), 7,75-7,77 (d. 2H, J= 6 Hz), 7,09-7,12 (m. 2H), 6,61-6,64 (d. 2H, J= 8,4 Hz), 7,17 (s. 1H, NH).. **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 165,49, 152,35, 151,34, 141,35, 129,52, 126,87, 124,5, 121,88 , 119,96, 112,6

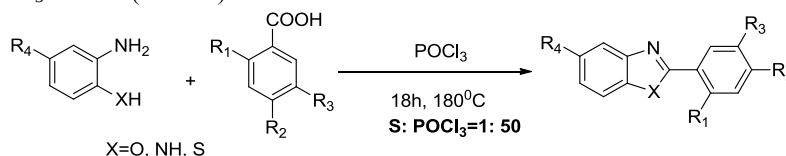
3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline (2) : Nhiệt độ nóng chảy 154-156°C. Hiệu suất phản ứng 78%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3249 (NH₂) 1540 (C=N) **GC-MS** (25,126 min.) [M^+] $m/z=209$ (100%), 182(21), 164(2), 143(4), 118(10), 91(9,4), 65(6) **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 7,84-7,89 (t. 1H), 7,62-7,74 (m. 2H), 7,49-7,54 (m. 2H), 7,45 (s. 1H), 7,29-7,31 (d. 1H, J= 6 Hz), 6,68-6,71 (d. 1H J= 9 Hz), 5,3-5,34 (m. 3H, NH₂, NH). **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 166,5, 152, 149, 143,7, 130,6, 128,86, 121,45-121,8, 118,7, 115,57, 114, 111,9.

2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline (3) : Nhiệt độ nóng chảy 130-134°C. Hiệu suất phản ứng 50%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3124 (NH₂) 1507 (C=N) **GC-MS** (24,063 min.) [M^+] $m/z=209$ (100%), 181(14,3), 143(5,4), 118(5), 104(10,7), 91(7,3), 78(4,5), 65(7,1) **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 8,62 (m. 1H, NH), 8,87 (m. 1H, NH-không liên kết), 7,86 (d. 1H, J= 9 Hz), 7,57-7,64 (m. 2H), 7,50-7,52 (t. 1H), 7,31-7,34 (t. 1H), 7,14-7,21 (t. 2H), 6,83-6,86 (d. 1H, J= 9 Hz), 5,35 (s. 2H, NH₂). **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 153, 147, 143, 134, 131, 128 , 127, 121-123, 118, 115-116, 111.



Sơ đồ 2. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole chỉ sử dụng PPA

Hay đối với phản ứng ngưng tụ chỉ sử dụng POCl₃ [9] thì phản ứng cũng cần nhiệt độ cao 180°C, thời gian kéo dài 18 giờ và tỉ lệ giữa chất ban đầu:POCl₃ là 1:50 (sơ đồ 3)



Sơ đồ 3. Sơ đồ tổng hợp dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole chỉ sử dụng POCl₃

Trong phản ứng ngưng tụ mới, chúng tôi sử dụng cả PPA và POCl₃, phản ứng đã có nhiều ưu điểm như thời gian phản ứng nhanh khoảng 3 giờ, nhiệt độ thấp từ 100-105°C, không dùng khí trơ và tỉ lệ giữa chất ban đầu:POCl₃ là 1:1,5.

4-(benzo[d]oxazol-2-yl)aniline (4) : Nhiệt độ nóng chảy 115-117°C. Hiệu suất phản ứng 80%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3249 (NH₂) 1540 (C=N) 1230 (C-O-C) **GC-MS** (25,126 min.) [M^+] $m/z=210$ (100%), 181(11), 154(5,6), 118(11), 105(7,4), 91(11), 77(3), 63(13) **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 7,85-7,87 (d. 2H J= 6 Hz), 7,50-7,64 (m. 2H), 7,32-7,5 (m. 2H), 6,70-6,72 (d. 2H, J= 6 Hz), 6,02 (s. 2H, NH₂). **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 163,5, 152,4, 149,8, 141,9, 128,9, 124,3, 123,99, 118,65, 113,5 , 112,6, 110,2.

3-(benzo[d]oxazol-2-yl)aniline (5) : Nhiệt độ nóng chảy 190-192°C. Hiệu suất phản ứng 80%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3171 (NH₂) 1684 (C=N) 1250 (C-O-C) **GC-MS** (22,033 min.) [M^+] $m/z=210$ (100%), 183(10), 169(2), 154(4), 140(2), 118(10), 92(12), 77(2), 63(13) **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 7,74-7,76 (d. 2H, J= 6 Hz), 7,38-7,44 (m. 3H), 7,32-7,35 (d. 1H, J= 9 Hz), 7,2-7,25 (t. 1H), 6,78-6,81 (d. 1H, J= 9 Hz), 5,5 (s. 2H, NH₂). **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 167, 150, 149,3, 141,5, 129,7, 126,7, 125,2, 124,7, 119,6, 117,2, 114,5, 111,9 , 110,7.

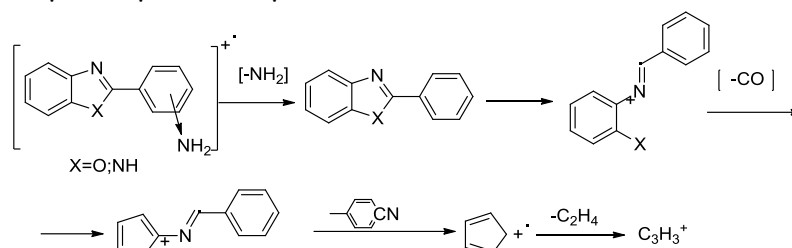
2-(benzo[d]oxazol-2-yl)aniline (6): Nhiệt độ nóng chảy 150-153°C. Hiệu suất phản ứng 50%. **FTIR** (KBr) cm^{-1} 3093 (NH₂) 1684 (C=N) 1200 (C-O-C) **GC-MS** (21,287 min.) [M^+] $m/z=210$ (100%), 181(26), 164(6), 118(7), 105(8), 91(10), 63(8) **NMR** ¹H, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 7,91-7,93 (d. 2H, J= 6 Hz), 7,75 (m. 1H), 7,56-7,58 (t. 1H), 7,49 (m. 1H), 7,40-7,42 (m. 2H), 6,89-6,92 (d. 1H, J= 9 Hz), 5,13 (s. 2H, NH₂). **NMR** ¹³C, **DMCO-d₆**, δ , ppm.: 163, 152 , 148 , 142, 133-135, 125-128, 121, 116, 110, 106.

3. Kết quả và thảo luận

Theo sơ đồ 1, quy trình tổng hợp các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole sử dụng phương pháp ngưng tụ, trong PPA, và sử dụng chất xúc tác POCl₃. Như đã nêu ở trên, khi phản ứng ngưng tụ chỉ sử dụng PPA [8], thì nhược điểm của phản ứng này là nhiệt độ phản ứng cao đến 200°C, thời gian kéo dài đến 24 giờ và cần sử dụng khí trơ (sơ đồ 2).

Cấu trúc phân tử các amino được chứng minh bằng phương pháp phổ khối lượng GC-MS. Các cấu trúc amino của benzimidazole và benzoxazole phân rã phân tử thỏa mãn theo đúng lý thuyết. Trước tiên, chúng đánh mất mảnh vỡ amino, tiếp theo là mảnh vỡ – CO, và nhóm –CN (sơ đồ 4).

Các mảnh vỡ còn lại phụ thuộc vào đặc điểm và vị trí của nhóm thế.

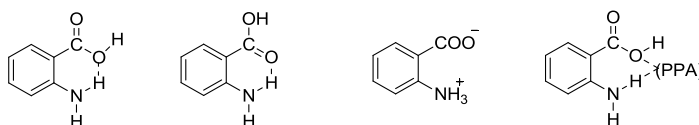


Sơ đồ 4. Sơ đồ phân rã phân tử amino của benzimidazole và benzoxazole trong GC-MS

Chúng tôi xác định các thành phần nguyên tố của các ion trên cơ sở của các đỉnh đồng vị. Theo lý thuyết, nếu cấu trúc phân tử có chứa nitơ thì loại nguyên tố là $M+1$, nếu cấu trúc chứa oxi thì loại nguyên tố là $M+2$. Trong các dẫn xuất amino của benzimidazole có chứa 3 nguyên tử nitơ, thì theo nguyên tắc, loại nguyên tố sẽ là $M+3$. Và trong các dẫn xuất amino của benzoxazole có chứa 2 nguyên tử nitơ, và 1 nguyên tử oxi, nên loại nguyên tố sẽ là $M+4$. Khi phân tích cấu trúc phân tử

các dẫn xuất amino thu được, chúng tôi nhận thấy tất cả các dẫn xuất đều thỏa mãn lý thuyết.

Dẫn xuất số 3 và 6 có hiệu suất phản ứng thấp, chúng tôi dự đoán có thể là do sự hình thành liên kết hidro nội phân tử (sơ đồ 5), hoặc trong phân tử của dẫn xuất 3 có hidro di động ở vị trí vòng imidazole, dẫn đến dễ dàng sắp xếp lại và do đó làm phức tạp quá trình thu được dạng amino tinh khiết (sơ đồ 6)



Sơ đồ 5. Quá trình hình thành liên kết hidro nội phân tử



Sơ đồ 6. Hiện tượng sắp xếp lại hidro ở vị trí vòng imidazole

Bên cạnh việc phân tích phổ khối lượng GCMS, khi tiến hành phân tích phổ hồng ngoại, các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole đều xuất hiện pic hấp phụ nằm trong khoảng $3100-3400\text{cm}^{-1}$, đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm $-\text{NH}_2$, pic hấp phụ nằm trong khoảng $1500-1700\text{cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết $\text{C}=\text{N}$. Thêm vào đó, các dẫn xuất amino của benzoxazole có xuất hiện pic hấp phụ nằm trong khoảng $1200-1270\text{cm}^{-1}$ đặc trưng cho nhóm $\text{C}-\text{O}-\text{C}$.

Khi phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ của các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole, đều thấy xuất hiện tín hiệu cộng hưởng nằm trong khoảng $5.0-6.0$ ppm (dạng mũi đơn) là proton đặc trưng cho nhóm $-\text{NH}_2$. Bên cạnh đó, ở các dẫn xuất amin của benzimidazole, dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của dẫn xuất 1 còn xuất hiện tín hiệu cộng hưởng $7,17\text{ppm}$ (mũi đơn), của dẫn xuất 2: $5,3\text{ppm}$ (mũi chập với nhóm $-\text{NH}_2$), của dẫn

xuất 3: $8,62$ (mũi chập với các proton của nhóm $-\text{CH}$ của vòng aren) là các proton của nhóm NH của vòng imidazole. Dữ liệu phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole có tín hiệu cộng hưởng nằm trong khoảng $160-170\text{ppm}$ là cacbon đặc trưng của cacbon ở vị trí 2 của vòng benzimidazole và benzoxazole, chứng tỏ sự hình thành vòng benzimidazole và benzoxazole trong phản ứng ngưng tụ.

4. Kết luận

Các dẫn xuất amino của benzimidazole và benzoxazole đã được tổng hợp thành công bằng phương pháp ngưng tụ, sử dụng PPA và xúc tác POCl_3 . Hiệu suất tổng hợp cao cùng với thời gian phản ứng được rút ngắn, không sử dụng khí trơ, tỉ lệ chất ban đầu: xúc tác $\text{POCl}_3 = 1: 1,5$ là những ưu điểm nổi trội của phương pháp tổng hợp mới này.

Tài liệu tham khảo

1. D. Sharma, B. Narasimhan, P. Kumar and A. Jalbout. "Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1Hbenzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-ylmethanones". *E. J. Medicinal Chemistry*, vol. 44, no. 3, 2009, pp. 1119-1127.
2. Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, Tổng hợp dẫn xuất 2-benzimidazolyl-4-oxo-4h-quinolizine bằng phương pháp hỗ trợ vi sóng, Phần A: Khoa học Tự nhiên, Công nghệ và Môi trường: 37 (2015): 75-81
3. Pierre G. Photographic chemistry, part 4 [D. Liu Trans.]. Beijing: Chinese Film Press; 1984
4. Li Q, Lin GL, Peng BX, Li ZX. Synthesis, characterization and photographic properties of some new styryl cyanine dyes. *Dyes Pigments* 1998;38:211
5. Preston PN. Commercial applications of benzimidazoles, Benzimidazoles and congeneric tricyclic compounds, part 2. New York: John Wiley; 1980 [chapter 10], p. 531
6. Sreena K, Ratheesh R, Rachana M, Poornima M, Shyni C, Synthesis and Anthelmintic Activity of Benzimidazole Derivatives, *HYGEIA*, 2009, Vol.1, No.1., p. 21-22
7. Prem Shankar Misra, P. Shanmugasundaram, Rakhi Chaudhary and M. Vijey Anandhi. Synthesis of 2-phenyl benzimidazole derivatives and their schiff bases as possible antimicrobial agents. *RJC*, 2010 Vol.3, No.1, p51-54
8. Ying-Hung So and Jerry P. Heeschen, Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 3552-3561
9. Simonian and el at. Synthesis derivative of benzimidazole and benzoxazole using phosphoryl chloride, patent 20.03.1996

Synthesis of amino-derivative of benzimidazole and benzoxazole

Nguyen Thi Thuy Hong¹, Dinh Thi Thanh Tam¹

¹NTT Institute of High Technology, Nguyen Tat Thanh University
ntthong@ntt.edu.vn

Abstract The condensation reaction between o-phenylenediamine (or o-aminophenol) with amino-derivatives of benzoic acid, using polyphosphoric acid with POCl₃ (Phosphoryl chloride), which allows reaction has high yield, short time reaction. The structures of these compounds were identified by IR, GC-MS and ¹H, ¹³C-NMR spectra.

Keywords benzimidazole, benzoxazole, amino-derivative