



DOI:10.22144/ctu.jvn.2017.147

## TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH ĐỐI VỚI TẾ BÀO CỦA MỘT SỐ DẪN XUẤT NAPHTHALENYL-BENZIMIDAZOLE

Phùng Văn Bình, Lê Trọng Hiếu, Nguyễn Thị Ngọc Yến, Ngô Thị Cẩm Tuyết và Bùi Thị Bửu Huệ

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

### Thông tin chung:

Ngày nhận bài: 08/06/2017

Ngày nhận bài sửa: 19/06/2017

Ngày duyệt đăng: 29/11/2017

### Title:

Synthesis and cytotoxicity evaluation of naphthalenyl-benzimidazole derivatives

### Từ khóa:

Benzimidazole, naphthalene, o-nitroaniline, o-phenyldiamine, Stobbe condensation

### Keywords:

Benzimidazole, naphthalene, o-nitroaniline, o-phenyldiamine, Stobbe condensation

### ABSTRACT

Benzimidazoles and their derivatives play an important role in medical field with many pharmacological activities such as antiinflammatory, antimicrobial, antiviral, antidiabetic and anticancer activity. In this study, four naphthalenyl-benzimidazole derivatives have been successfully synthesized in good yield through a five-step sequence starting from 2,5-dimethoxybenzaldehyde. The synthesis made use of the Stobbe condensation followed by cyclization to afford the ethyl 4-acetoxy-5,8-dimethoxy-2-naphthoate core. The ethyl ester moiety was then further converted into the corresponding aldehyde which was then condensed with o-phenylenediamine and o-nitroaniline derivatives under different conditions to provide 2-naphthalyl-1H-benzimidazole derivatives. The structures of these new compounds were fully confirmed by various spectroscopic methods such as MS, IR, <sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR. Cytotoxicity evaluation of two derivatives named 5,8-dimethoxy-3-(5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalene-1-ol (**6a**) and 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (**7a**) showed that these two compounds possess weak activity against Mouse skin B16 melanoma cell line.

### TÓM TẮT

Benzimidazole và các dẫn xuất của chúng đóng vai trò quan trọng trong lĩnh vực y học với nhiều hoạt tính dược lý như kháng viêm, kháng khuẩn, kháng virus, chống đái tháo đường và kháng ung thư. Trong nghiên cứu này, bốn dẫn xuất naphthalene-benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất tốt qua năm bước bắt đầu từ 2,5-dimethoxybenzaldehyde. Phương pháp tổng hợp sử dụng phản ứng ngưng tụ Stobbe, sau đó đóng vòng tạo khung sườn ethyl-4-acetoxy-5,8-dimethoxy-2-naphthoate. Chuyển hóa nhóm chức ethyl ester thành nhóm aldehyde, sau đó ngưng tụ với các dẫn xuất o-phenyldiamine và o-nitroaniline trong những điều kiện khác nhau để tạo thành các dẫn xuất 2-naphthalyl-1H-benzimidazole tương ứng. Cấu trúc của các hợp chất này được xác nhận đầy đủ bằng một số phương pháp quang phổ như phổ MS, IR, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR. Kết quả đánh giá độc tính đối với tế bào ung thư cho thấy hai dẫn xuất 5,8-dimethoxy-3-(5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalene-1-ol (**6a**) và 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (**7a**) thể hiện độc tính yếu đối với dòng tế bào ung thư da ác tính Mouse skin B16 melanoma.

Trích dẫn: Phùng Văn Bình, Lê Trọng Hiếu, Nguyễn Thị Ngọc Yến, Ngô Thị Cẩm Tuyết và Bùi Thị Bửu Huệ, 2017. Tổng hợp và đánh giá độc tính đối với tế bào của một số dẫn xuất naphthalenyl-benzimidazole. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ. 53a: 108-117.

## 1 GIỚI THIỆU

Nhân benzimidazole là khung sườn cơ bản của nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học, đây còn là một thành phần cấu trúc của vitamin B12. Các công trình nghiên cứu về dẫn xuất benzimidazole cho thấy hợp chất này có tác dụng kháng viêm, kháng khuẩn (Sharma *et al.*, 2009), trị giun sán (Valdez-Padilla *et al.*, 2009; Farahat *et al.*, 2011), kháng nấm (Maxwell *et al.*, 1971), giảm huyết áp, chống co giật (Chimirri *et al.*, 2001), kháng ung thư (Abdel, 2007; Chen *et al.*, 2010). Benzimidazole và các dẫn xuất của nó có khả năng tương tác với DNA trong các rãnh nhỏ. Ngoài ra, đặc tính về điện tử và không gian (pharmacophore) cùng với các nhóm có thuộc tính hóa lý tương đồng (bioisostere) với nucleotide tự nhiên đã chứng minh hoạt tính sinh học đa dạng của benzimidazole. Bởi vì tầm quan trọng của dẫn xuất benzimidazole, các phương pháp để tổng hợp chúng đã trở thành trọng tâm nghiên cứu của các nhà hóa học hữu cơ.

Có nhiều phương pháp khác nhau để tổng hợp nên cấu trúc nhân benzimidazole như sự ngưng tụ giữa hợp chất *o*-phenylenediamine với benzylamine (Nguyen *et al.*, 2013; Gunaganti Naresh *et al.*, 2014; Khắc Minh Huy Nguyen, 2015), với aldehyde (Kiumars Bahrami *et al.*, 2006; Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015; Hue Thi Bui Bui *et al.*, 2016), với acid carboxylic hay acid chloride (Rui Wang *et al.*, 2006; Harjyoti Thakuria and Gopal Das, 2008; Shweta Sharma *et al.*, 2008). Tuy nhiên, phương pháp đi từ sự ngưng tụ giữa các dẫn xuất diamine với các aldehyde sử dụng tác nhân oxy hóa để ghép vòng tạo dẫn xuất benzimidazole cho thấy sự ưu thế hơn về hiệu suất cũng như điều kiện phản ứng. Một số tác nhân oxy hóa thường được sử dụng như nitrobenzene, benzofuroxan, MnO<sub>2</sub>, oxone, CuSO<sub>4</sub>, NaHSO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, trong đó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> là tác nhân hiệu quả nhất (Ellis *et al.*, 2008). Ngoài ra, sự khử/đông vòng *in situ* giữa *o*-nitroaniline với aldehyde sử dụng tác nhân oxy hóa khử Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> cũng được biết là phương pháp hiệu quả để tổng hợp khung N-H benzimidazole (Yang *et al.*, 2005; Shinichi Oda *et al.*, 2011).

Trong nghiên cứu này, các dẫn xuất 2-naphthalyl-1H-benzimidazole được tổng hợp từ sự ngưng tụ giữa các dẫn xuất *o*-phenyldiamine và *o*-nitroaniline với dẫn xuất 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde trong dung môi DMSO với sự hiện diện của các tác nhân oxy hóa như Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Các dẫn xuất 2-naphthalyl-1H-benzimidazole tổng hợp được sẽ là

những ứng viên đầy tiềm năng trong việc nghiên cứu phát triển thuốc kháng ung thư.

## 2 THỰC NGHIỆM

### 2.1 Vật liệu và thiết bị

Các phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và DEPT được đo bằng máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spectrometer (độ dịch chuyển hóa học δ 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 F<sub>254</sub> tráng sẵn độ dày 0,2 mm) và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ 0,040-0,063 mm (Merck). Dung môi tetrahydrofuran (THF) được chưng cất lại và trữ trong erlene có chứa hạt hút ẩm (molecular sieve) và đậy kín bằng septum. Thí nghiệm đánh giá độc tính đối với dòng tế bào ung thư Mouse skin B16 melanoma được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Biomolecular Engineering, Kyoto Institute of Technology (KIT, Nhật Bản).

### 2.2 Tổng hợp

**Tổng hợp (E)-4-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-(ethoxycarbonyl)but-3-enoic acid (2a):** Thêm từ từ dung dịch gồm 2,5-dimethoxybenzaldehyde (**1a**) (1,66 g - 10 mmol) và diethyl succinate (3,48 g - 20 mmol) trong 20 mL *t*-BuOH vào bình cầu đáy tròn chứa *t*-BuOK (2,8 g - 50 mmol) trong 40 mL *t*-BuOH. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 45 °C trong môi trường khí N<sub>2</sub> trong thời gian 4 giờ. Tiến hành cô đuổi dung môi ở 45 °C để đuổi hoàn toàn dung môi *t*-BuOH. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng dung dịch CH<sub>3</sub>COOH 15 % (40 mL) đến pH = 5, sau đó chiết với ethyl acetate (EtOAc) (3 × 30 mL). Pha hữu cơ được rửa nhiều lần bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 3 : 1) thu được chất rắn kết tinh màu trắng (2,39 g, hiệu suất 81 %). R<sub>f</sub> = 0,37 (Hex : EtOAc = 1 : 2). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 7,77 (s, 1H, =CH-); 6,95 - 7,01 (m, *J* = 9,0 Hz, 2H, =CH-); 6,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, =CH-); 4,19 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H, -OCH<sub>2</sub>-); 3,75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,34 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 172,3 (>C=); 166,7 (>C=); 152,5 (>C=); 151,5 (>C=); 136,4 (=CH); 126,8 (>C=); 123,8 (>C=); 115,5 (=CH-); 114,8 (=CH-); 112,3 (=CH-); 60,7 (-OCH<sub>2</sub>-); 55,9 (-OCH<sub>3</sub>); 55,4 (-OCH<sub>3</sub>); 33,8 (-CH<sub>2</sub>-); 14,1 (-CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp ethyl-4-acetoxy-5,8-dimethoxy-2-naphthoate (3a):** Khuấy hỗn hợp gồm (2a) (0,294 g - 1 mmol), NaOAc (0,082 g - 1 mmol) và Ac<sub>2</sub>O (0,8 mL - 8 mmol) trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ 130 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa đến khi ngừng sủi bọt khí CO<sub>2</sub>, chiết với EtOAc (3 × 30 mL), tiếp tục rửa dịch chiết với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 5 : 1) thu được tinh thể màu trắng (0,305 g, hiệu suất 96 %). R<sub>f</sub> = 0,68 (Hex : EtOAc = 1 : 2). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 8,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H, =CH-); 7,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H, =CH-); 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H, =CH-); 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H, =CH-); 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 3,96 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,33 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 170,1 (>C=); 165,4 (>C=); 150,0 (>C=); 148,8 (>C=); 147,0 (>C=); 127,3 (>C=); 127,1 (>C=); 122,4 (=CH-); 121,6 (>C=); 119,2 (=CH-); 110,0 (=CH-); 106,5 (=CH-); 61,6 (-OCH<sub>2</sub>-); 57,0 (OCH<sub>3</sub>); 56,5 (-OCH<sub>3</sub>); 21,1 (-CH<sub>3</sub>); 14,6 (-CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 3-(hydroxymethyl)-5,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (4a):** Khuấy LiAlH<sub>4</sub> (0,152 g - 4 mmol) trong 15 mL THF trong một bình cầu dung tích 100 mL trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ -10 °C trong thời gian 10 phút với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Sau đó, dùng syringe thêm từ từ dung dịch chứa ethyl-acetoxy-5,8-dimethoxy-2-naphthalene (3a) (0,318 g - 1 mmol) trong 5 mL THF vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -10 °C trong thời gian 3 giờ trong môi trường khí N<sub>2</sub>. Sau phản ứng, thêm từ từ nước lạnh vào đến khi hết sủi bọt khí. Acid hóa hỗn hợp này bằng dung dịch HCl 1M đến pH = 1. Tiến hành chiết với EtOAc (3 × 30 mL), rửa lại nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết trung tính pH = 7, tiếp tục rửa với nước muối bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 3 : 1) thu được tinh thể màu trắng (0,182 g, hiệu suất 78 %). R<sub>f</sub> = 0,44 (Hex : EtOAc = 1 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 9,44 (s, 1H, -OH); 7,55 (d, J = 1,0 Hz, =CH-); 6,78 (t, J = 3,3 Hz, 3H, =CH-); 5,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H, -OH); 4,57 (d, J = 6,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 3,97 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 153,8 (>C=); 149,6 (>C=); 149,2 (>C=); 141,7 (>C=); 127,5 (>C=); 114,0 (>C=); 109,5 (=CH-); 109,3 (=CH-); 104,0 (=CH-); 103,4 (=CH-); 62,9 (-CH<sub>2</sub>-); 56,3 (-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (-OCH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde (5a):** Hỗn hợp gồm pyridinium chlorochromate (PCC) (0,645 g - 3 mmol), celite (0,839 g - 3,9 mmol) trong 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> được khuấy trong môi trường khí N<sub>2</sub> ở nhiệt độ -20 °C khoảng 15 phút với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Sau đó, dùng syringe thêm từ từ dung dịch chứa hợp chất

3-(hydroxymethyl)-5,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (4a) (0,234 g - 1 mmol) trong 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vào hỗn hợp trên. Tiếp tục khuấy hỗn hợp trên ở -20 °C trong thời gian 40 phút trong môi trường khí N<sub>2</sub>. Sau phản ứng, thêm vào hỗn hợp Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> khan (10 mg). Tiếp tục khuấy hỗn hợp thêm 10 phút nữa. Lọc bỏ chất rắn và tiến hành chiết với EtOAc (3 × 30 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa vài lần bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 4 : 1) thu được tinh thể màu vàng (0,09 g, hiệu suất 39 %). R<sub>f</sub> = 0,63 (Hex : EtOAc = 1 : 1). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 10,05 (s, 1H, -CHO); 9,76 (s, 1H, -OH); 8,21 (d, J = 1,0 Hz, 1H, =CH-); 7,13 (d, J = 1,5 Hz, 1H, =CH-); 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H, =CH-); 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H, =CH-); 3,99 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 193,0 (>C=); 155,0 (>C=); 150,1 (>C=); 149,5 (>C=); 134,6 (>C=); 126,9 (>C=); 119,1 (=CH-); 118,0 (>C=); 108,4 (=CH-); 106,1 (=CH-); 105,8 (=CH-); 56,7 (-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (-OCH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 5,8-dimethoxy-3-(5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalene-1-ol (6a):** Khuấy hỗn hợp gồm (5a) (0,232 g - 1 mmol); 4-methylbenzene-1,2-diamine (0,244 g - 2 mmol) và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,380 g - 2 mmol) trong DMSO (2 mL) trong môi trường khí N<sub>2</sub> với tốc độ khuấy 700 vòng/phút ở 100 °C trong thời gian 90 phút. Cô đuổi dung môi sau phản ứng ở 75 °C để đuổi hoàn toàn dung môi DMSO. Hỗn hợp thu được sẽ được hòa tan trong nước và chiết với EtOAc (3 × 30 mL), rửa bằng nước cất và sau cùng rửa với dung dịch NaCl bão hòa. Thu lấy dịch chiết hữu cơ, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô là chất lỏng màu vàng nhạt. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 4 : 1), thu được chất rắn kết tinh màu trắng (0,273 g, hiệu suất 82 %). R<sub>f</sub> = 0,76 (EtOAc). IR ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3350; 2922; 2835; 1715; 1617; 1559; 1445; 1384; 1255; 1108; 1054; 800. MS (ESI) m/z 335,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 12,88 (s, 1H, -NH-); 12,84 (s, 1H, -NH-); 9,64 (s, 2H, -OH); 8,42 (d, J = 2,5 Hz, 2H, =CH-); 7,61 (s, 2H, =CH-); 7,54 (d, J = 8,0 Hz,

$^1\text{H}$ , =CH-); 7,46 (s, 1H, =CH-); 7,40 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, =CH-); 7,31 (s, 1H, =CH-); 7,06 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, =CH-); 7,02 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, =CH-); 6,93 (q,  $J = 8,5$  Hz, 4H, =CH-); 4,01 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>); 2,43 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 154,5 (>C=); 151,0 (>C=); 150,6 (>C=); 150,0 (>C=); 149,6 (>C=); 144,2 (>C=); 135,4 (>C=); 133,2 (>C=); 131,9 (>C=); 128,7 (>C=); 128,6 (>C=); 127,6 (>C=); 123,3 (=CH-); 118,6 (=CH-); 118,4 (=CH-); 115,4 (>C=); 111,1 (=CH-); 110,9 (=CH-); 110,8 (=CH-); 110,7 (=CH-); 108,4 (=CH-); 105,3 (=CH-); 105,0 (=CH-); 56,5 (-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (-OCH<sub>3</sub>); 21,4 (-CH<sub>3</sub>); 21,3 (-CH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (7a):** Lần lượt cho vào bình cầu 2 cổ đáy tròn dung tích 10 mL hỗn hợp gồm (5a) (0,232 g - 1 mmol), benzene-1,2-diamine (0,216 g - 2 mmol) và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,380 g - 2 mmol). Thêm tiếp vào khoảng 2 mL dung môi DMSO và khuấy đến tan. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong môi trường khí N<sub>2</sub> với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Sau thời gian 90 phút, cô đuổi dung môi ở nhiệt độ 75 °C để loại bỏ hoàn toàn dung môi phản ứng. Tiến hành chiết với EtOAc (3 × 30 mL), lớp hữu cơ sau đó lần lượt được rửa với nước cất và dung dịch NaCl bão hòa. Dịch chiết hữu cơ được gom lại, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô là chất lỏng màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 3 : 1), thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,252 g, hiệu suất 79 %).  $R_f = 0,61$  (EtOAc). IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3380; 2927; 1711; 1615; 1542; 1414; 1255; 1147; 1081; 1052; 1013; 926; 748. MS (ESI)  $m/z$  321,0 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 13,02 (s, 1H, -NH-); 9,66 (s, 1H, -OH); 8,47 (s, 1H, =CH-); 7,68 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, =CH-); 7,64 (s, 1H, =CH-); 7,54 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, =CH-); 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, =CH-); 6,95 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H, =CH-); 4,02 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 154,5 (>C=); 151,1 (>C=); 149,6 (>C=); 149,5 (>C=); 135,1 (>C=); 128,5 (>C=); 127,6 (>C=); 126,8 (>C=); 122,6 (=CH-); 121,7 (=CH); 118,9 (=CH-); 115,5 (>C=); 111,3 (=CH-); 110,9 (=CH-); 108,4 (=CH-); 105,4 (=CH-); 105,0 (=CH-); 56,5 (-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (-OCH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 5,8-dimethoxy-3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalene-1-ol (8a):** Lần lượt cho vào bình cầu 2 cổ đáy tròn dung tích 10 mL hỗn hợp gồm các chất (5a) (0,232 g - 1 mmol), 4-nitrobenzene-1,2-diamine (0,306 g - 2 mmol) và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,380 g - 2 mmol). Cho tiếp

vào khoảng 2 mL dung môi DMSO và khuấy cho tan. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 120 °C trong môi trường khí N<sub>2</sub> với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Sau thời gian 120 phút, cô đuổi dung môi để loại bỏ hoàn toàn dung môi DMSO trong quá trình thực hiện phản ứng. Tiến hành chiết với EtOAc (3 × 30 mL), lớp hữu cơ lần lượt được rửa với nước cất và dung dịch NaCl bão hòa. Dịch chiết hữu cơ được gom lại, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô là chất lỏng màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 3 : 1), thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,277 g, hiệu suất 76 %).  $R_f = 0,41$  (Hex : EtOAc = 1 : 1). IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3333; 2937; 1613; 1580; 1484; 1338; 1254; 1083; 1026; 847; 739. MS (ESI)  $m/z$  366,0 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 13,70 (s, 1H, -NH-); 9,72 (s, 1H, -OH); 8,56 (s, 1H, =CH-); 8,50 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H, =CH-); 8,36 (s, 1H, =CH-); 8,13 (s, 1H, =CH-); 7,85 (s, 1H, =CH-); 7,71 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H, =CH-); 7,64 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, =CH-); 6,97 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, =CH-).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 154,7 (>C=); 149,7 (>C=); 149,5 (>C=); 127,5 (>C=); 127,2 (>C=); 118,3 (=CH-); 116,0 (>C=); 111,9 (=CH-); 111,8 (=CH-); 108,3 (=CH-); 106,1 (=CH-); 105,3 (=CH-); 56,5 (-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (-OCH<sub>3</sub>).

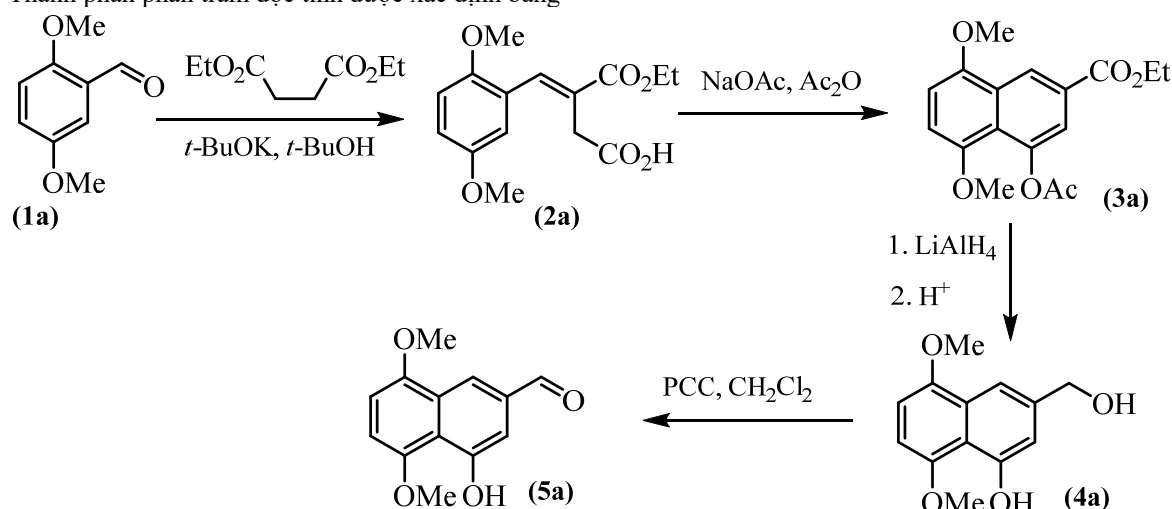
**Tổng hợp 5,8-dimethoxy-3-(5-methoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)naphthalene-1-ol (9a):** Cân hỗn hợp gồm (5a) (0,232 g - 1 mmol), 4-methoxy-2-nitroaniline (0,336 g - 2 mmol) và Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (0,696 g - 4 mmol) vào bình cầu 2 cổ đáy tròn dung tích 10 mL. Cho thêm vào hỗn hợp trên khoảng 2 mL DMSO và khuấy đến tan. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 120 °C trong môi trường khí N<sub>2</sub> với tốc độ khuấy 700 vòng/phút. Sau đó, cô quay đuổi hoàn toàn dung môi DMSO. Hỗn hợp thu được sẽ được chiết với EtOAc (3 × 30 mL), lớp hữu cơ lần lượt được rửa với nước cất và dung dịch NaCl bão hòa. Dịch chiết hữu cơ được gom lại, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, lọc và cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô là chất lỏng màu vàng nâu. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (silica gel, Hex : EtOAc = 2 : 1), thu được chất rắn kết tinh màu vàng (0,325 g, hiệu suất 93 %).  $R_f = 0,31$  (Hex:EtOAc = 1:1). IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3345; 2940; 1618; 1580; 1485; 1265; 1158; 1085; 1026; 819. MS (ESI)  $m/z$  351,0 [M+H]<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 9,64 (s, 1H, -OH); 8,40 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, =CH-); 7,58 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H, =CH-); 7,50 (s, 1H, =CH-); 7,09 (s, 1H, =CH-); 6,93 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H, =CH-); 6,84 (dd, 1H, =CH-); 4,00 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,97 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>).

**Đánh giá độc tính đối với tế bào ung thư Mouse skin B16 melanoma:** Dòng tế bào Mouse skin B16 melanoma được nuôi cấy trong môi trường E-MEM chứa 10 % FBS, 1 % streptomycin và penicillin. Tế bào được nuôi cấy trong đĩa 96 giếng với mật độ 2.104 tế bào/100  $\mu$ L/giếng trong thời gian 24 giờ, ủ ở nhiệt độ 37 °C và 5 % CO<sub>2</sub>. Sau đó mẫu thử nồng độ 100  $\mu$ g/mL được thêm vào và ủ tiếp 48 giờ. Tế bào sau khi xử lý được rửa sạch với PBS, thêm 10  $\mu$ L WST-8 và 100  $\mu$ L môi trường rồi ủ tiếp tục trong 2 giờ. Sau đó tiến hành đo mật độ quang ở bước sóng 450 nm. Đối chứng âm là 0,5 % DMSO (xem như tỉ lệ sống 100 %). Thành phần phần trăm của tế bào sống sót được biểu thị cho độc tính của các chất. Khi độc tính càng cao thì số lượng tế bào sống sót càng thấp. Thành phần phần trăm độc tính được xác định bằng

cách so sánh độ hấp thụ ở giếng thử nghiệm với độ hấp thụ ở giếng đối chứng. Thí nghiệm được lặp lại 3 lần, kết quả được biểu diễn bằng giá trị trung bình  $\pm$  SD (Standard deviation).

### 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phản ứng ngưng tụ Stobbe được biết có độ chọn lọc lập thể cao, trong đó sản phẩm olefin tạo thành ưu tiên có cấu hình *E* (Hans Stobbe, 1899). Phản ứng ngưng tụ Stobbe đối với các aldehyde thơm tiếp theo đó là sự ghép vòng được biết như là một phương pháp hiệu quả để tổng hợp các dẫn xuất trung gian 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde (**5a**) đã được tổng hợp thành công theo quy trình được trình bày trong Sơ đồ 1.



Sơ đồ 1: Tổng hợp chất trung gian 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde

Xuất phát từ tác chất ban đầu là 2,5-dimethoxybenzaldehyde (**1a**), phản ứng ngưng tụ Stobbe với diethyl succinate đã được thực hiện thành công bằng cách sử dụng base mạnh là *t*-BuOK để tạo alkene (**2a**). Cấu trúc của alkene (**2a**) được xác nhận trên các dữ liệu phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và phổ DEPT. Theo đó cho thấy trong phổ <sup>1</sup>H-NMR có tín hiệu cộng hưởng tại vị trí 7,77 ppm (mũi đơn) là proton đặc trưng của liên kết đôi >C=CH-, đồng thời xuất hiện tín hiệu dạng mũi bốn tại vị trí 4,19 ppm (*J* = 7,0 Hz) và tín hiệu dạng mũi ba tại vị trí 1,25 ppm (*J* = 7,0 Hz) là những proton đặc trưng của nhóm ethyl ester (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) và không còn tín hiệu cộng hưởng của nhóm -CHO cho thấy phản ứng đã được thực hiện thành công. Phổ <sup>13</sup>C-NMR kết hợp với DEPT cho thấy sự hiện diện của 15 carbon bao gồm 6 carbon tứ cấp, 4 carbon nhóm =CH- ở các vị trí

136,4; 115,5; 114,8 và 112,3 ppm, 2 nhóm -CH<sub>2</sub>-, 2 nhóm -OCH<sub>3</sub> và 1 nhóm -CH<sub>3</sub>.

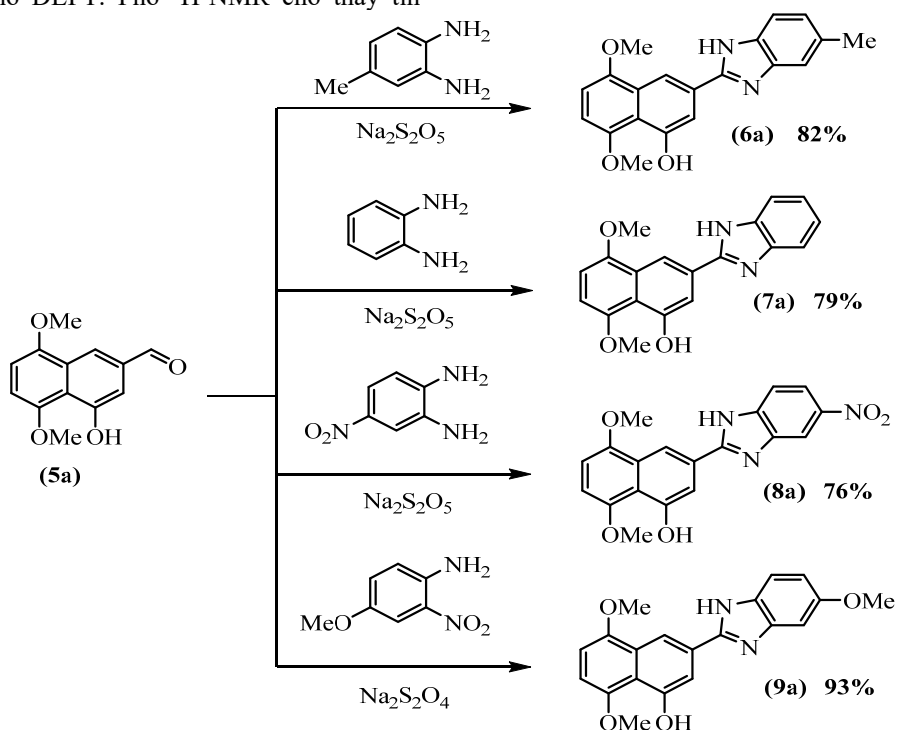
Sản phẩm (**2a**) được tiếp tục thực hiện phản ứng ghép vòng sử dụng acetic anhydride (Ac<sub>2</sub>O) làm tác nhân acyl hóa để tạo dẫn xuất trung gian (**3a**). Phản ứng đạt hiệu suất rất cao (96 %). Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho thấy có sự xuất hiện của 2 tín hiệu cộng hưởng đặc trưng của nhóm ethyl ester (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) tại các vị trí 4,37 và 1,35 ppm có cùng hằng số ghép *J* = 7,0 Hz. Tín hiệu đặc trưng của proton nhóm -OCH<sub>3</sub> ở các vị trí 3,96 và 3,85 ppm. Ngoài ra, còn xuất hiện 4 tín hiệu cộng hưởng ở các vị trí 8,70; 7,57; 7,07 và 7,02 ppm là những proton của vòng naphthalene. Phổ <sup>13</sup>C-NMR kết hợp với DEPT cho thấy hợp chất này có tổng cộng 17 carbon bao gồm 8 carbon tứ cấp, 4 carbon nhóm =CH-, 1 nhóm -CH<sub>2</sub>-, 2 nhóm -OCH<sub>3</sub> và 2 nhóm -CH<sub>3</sub>. Các kết quả phổ nghiệm trên xác nhận sản phẩm thu được sau giai đoạn ghép vòng chất (**2a**)

chính là sản phẩm trung gian (**3a**) mang khung sườn naphthalene.

Để thu được aldehyde (**5a**), đầu tiên nhóm ethyl ester (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) trong cấu trúc của của sản phẩm (**3a**) được khử thành nhóm hydroxyl tương ứng. Phản ứng sử dụng tác nhân khử là LiAlH<sub>4</sub> ở nhiệt độ -10 °C trong dung môi THF. Cấu trúc của alcohol (**4a**) được xác định dựa vào dữ liệu phổ <sup>1</sup>H-NMR. Theo đó nhận thấy không còn sự hiện diện của nhóm ethyl ester (-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) mà thay vào đó là sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở vị trí 5,24 ppm (mũi ba) là tín hiệu đặc trưng của nhóm -OH gắn với -CH<sub>2</sub>- và có 1 tín hiệu ở vị trí 9,44 ppm (mũi đơn) là đặc trưng của nhóm -OH gắn với vòng naphthalene; bên cạnh đó cũng xuất hiện 2 tín hiệu mũi đơn lần lượt tại các vị trí 3,97 và 3,89 ppm là các proton của nhóm -OCH<sub>3</sub>; đồng thời có 4 tín hiệu cộng hưởng ở các vị trí 8,70; 7,57; 7,07 và 7,02 ppm là các tín hiệu của các proton của vòng naphthalene.

Tiếp theo, alcohol (**4a**) được oxy hóa sử dụng tác nhân oxy hóa là PCC. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ khoảng -20°C. Bột celite được thêm vào hỗn hợp phản ứng để giữ muối chromium, giúp quá trình lọc sau phản ứng dễ dàng và tránh sản phẩm bị lẫn các muối chromium, từ đó góp phần cải thiện hiệu quả phản ứng. Cấu trúc sản phẩm (**5a**) được xác định dựa vào phương pháp phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR và phổ DEPT. Phổ <sup>1</sup>H-NMR cho thấy tín

hiệu cộng hưởng của nhóm -CH<sub>2</sub>OH ở hợp chất (**4a**) đã biến mất và thay vào đó là sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng mới của nhóm -CHO (mũi đơn) tại vị trí 10,05 ppm. Điều này cho thấy phản ứng oxy hóa alcohol bậc 1 ở hợp chất (**4a**) thành nhóm aldehyde trong hợp chất (**5a**) đã được thực hiện thành công. Các tín hiệu proton của nhóm -OCH<sub>3</sub> (mũi đơn) xuất hiện ở các vị trí 3,99 và 3,96 ppm; bên cạnh đó cũng có tín hiệu proton của -OH (vòng naphthalene) (mũi đơn) tại vị trí 9,76 ppm; ngoài ra còn có tín hiệu cộng hưởng của các proton ở vòng naphthalene lần lượt tại các vị trí 8,21; 7,13; 7,11 và 7,01 ppm. Phổ <sup>13</sup>C-NMR kết hợp với DEPT cho thấy sự hiện diện của 13 carbon. Trong đó, tín hiệu carbon của nhóm -CH<sub>2</sub>OH đã mất, thay vào đó là tín hiệu của nhóm CHO tại vị trí 193,0 ppm. Đồng thời còn quan sát được 12 tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho 12 carbon bao gồm 6 carbon tứ cấp tại các vị trí 155,0; 150,1; 149,5; 134,6; 126,9 và 118,0 ppm và 4 nhóm =CH- lần lượt ở các vị trí 119,1; 108,4; 106,1 và 105,8 ppm. Ngoài ra còn có 2 tín hiệu cộng hưởng đặc trưng cho 2 carbon của nhóm -OCH<sub>3</sub> ở các vị trí 56,7 và 55,9 ppm. Kết hợp các dữ liệu phổ nghiệm cho thấy dẫn xuất 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde (**5a**) đã được tổng hợp thành công thông qua phản ứng oxy hóa. Dẫn xuất này là một tiền chất quan trọng cho việc thực hiện phản ứng ghép vòng tạo các dẫn xuất benzimidazole tiếp theo.

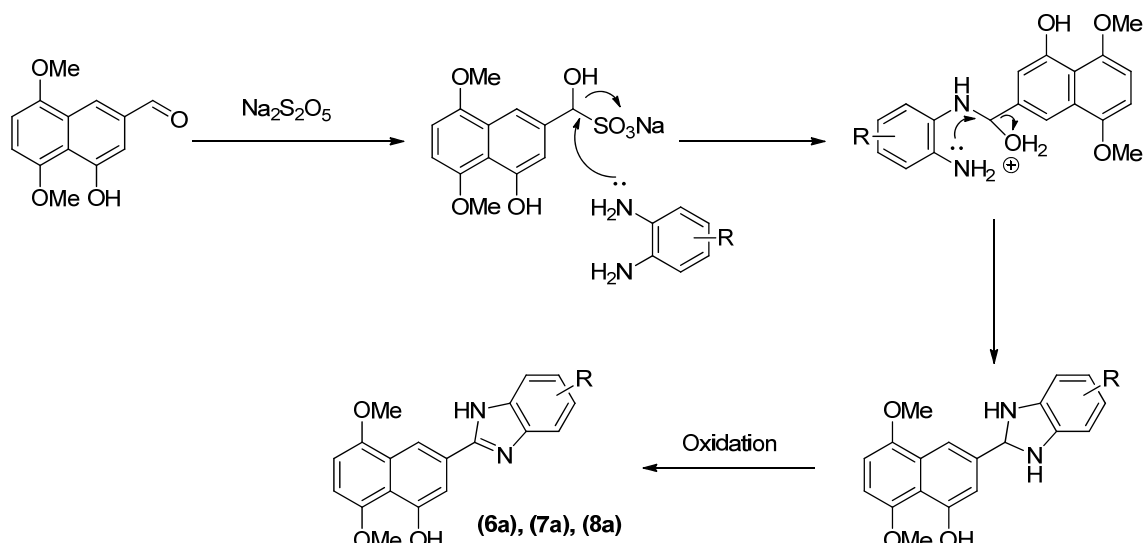


Sơ đồ 2: Tổng hợp các dẫn xuất naphthalene-benzimidazole

Với tiền chất aldehyde (**5a**) đã được tổng hợp thành công, điều kiện tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole tiếp tục được nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy, tác nhân oxy hóa CuSO<sub>4</sub> rất kém hiệu quả, dẫn xuất benzimidazole (**7a**) được tạo thành với hiệu suất rất thấp (khoảng 10 %). Phần lớn tác chất aldehyde (**5a**) bị phân hủy trong quá trình phản ứng. Tuy nhiên, bằng cách dùng tác nhân Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> thay cho CuSO<sub>4</sub>, sản phẩm (**7a**) thu được với hiệu suất khá cao (79 %). Chính vì thế mà Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> được chọn là tác nhân phản ứng tốt nhất cho việc tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole tương tự như (**7a**). Trong một công bố gần đây (Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015), các dẫn xuất 2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-4*H*quinolizin-4-one được tổng hợp thành công với hiệu suất khá tốt sử dụng hệ dung môi EtOH : H<sub>2</sub>O = 9 : 1 trong điều kiện vi sóng. Áp dụng điều kiện này cho việc tổng hợp các dẫn xuất 2-naphthalyl-

1*H*-benzimidazole trong điều kiện gia nhiệt cổ điển thì nhận thấy phản ứng xảy ra rất chậm, lượng sản phẩm tạo thành rất ít. Nguyên nhân có thể là do hệ dung môi phản ứng này có nhiệt độ sôi thấp không phù hợp cho phản ứng. Chính vì vậy, một số hệ dung môi khác được khảo sát bao gồm DMF; H<sub>2</sub>O; toluene : DMSO = 2 : 1; DMSO và *t*-BuOH. Kết quả cho thấy dung môi DMSO cho hiệu suất tốt nhất. Áp dụng các điều kiện tổng hợp này, bốn dẫn xuất benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất rất tốt (Sơ đồ 2).

Cơ chế của phản ứng tổng hợp các sản phẩm (**6a**), (**7a**) và (**8a**) hoàn toàn tương tự nhau và đều diễn ra theo 2 bước. Bước đầu tiên là quá trình phản ứng giữa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> và aldehyde (**5a**) để tạo ra sản phẩm cộng trung gian. Sau đó, dẫn xuất *o*-phenyldiamine phản ứng với sản phẩm cộng để tạo thành dẫn xuất benzimidazole (Sơ đồ 3).



Sơ đồ 3: Cơ chế phản ứng sử dụng tác nhân oxy hóa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

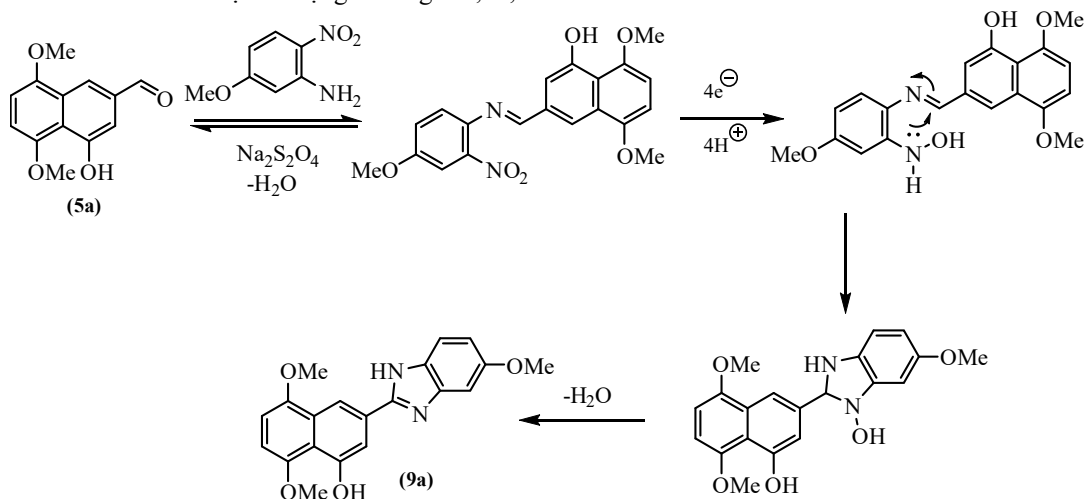
Từ cơ chế trên có thể nhận thấy tính hiệu quả của phản ứng ngưng tụ giữa aldehyde (**5a**) và các diamine phụ thuộc nhiều vào tính thân hạch của hai nhóm amine trên vòng benzene. Nếu trên vòng benzene có sự hiện diện của các nhóm đẩy điện tử như -OCH<sub>3</sub>, -OH, -CH<sub>3</sub>,... sẽ làm tăng tính thân hạch của các nhóm amine và do đó làm tăng hiệu suất của quá trình ngưng tụ. Ngược lại, sự hiện diện của các nhóm rút điện tử như -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CN,... dẫn đến làm giảm hoạt các nhóm amine và do đó sự ngưng tụ diễn ra khó khăn hơn, sản phẩm benzimidazole tạo thành sẽ có hiệu suất kém hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết quả thu được từ quá trình tổng hợp ba dẫn xuất benzimidazole (**6a**), (**7a**) và (**8a**) trong Sơ đồ 2.

Sự ngưng tụ giữa *o*-nitroaniline và aldehyde sử dụng tác nhân Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> được biết cũng là một phương pháp hiệu quả trong tổng hợp khung benzimidazole (Phạm Cảnh Em và Bùi Thị Bửu Huệ, 2015). Sử dụng phương pháp này, dẫn xuất benzimidazole (**9a**) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất rất cao (93 %). Cơ chế của phản ứng tổng hợp (**9a**) được đề nghị như trong Sơ đồ 4. Theo đó, đầu tiên là phản ứng ngưng tụ giữa nhóm amine với aldehyde tạo ra chất trung gian imine tương ứng. Tiếp theo là sự khử nhóm NO<sub>2</sub> bởi Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> tạo thành hydroxylamine. Sự ghép vòng xảy ra tạo chất trung gian và cuối cùng là sự tách nước tạo ra sản phẩm benzimidazole (**9a**).

Cấu trúc của các sản phẩm benzimidazole được xác nhận dựa trên các dữ liệu phổ MS, FT-IR và

NMR. Phổ <sup>1</sup>H-NMR của 4 dẫn xuất 2-naphthalyl-1H-benzimidazole (6a-9a) đều cho thấy sự hiện diện của proton nhóm -NH-, đặc trưng của benzimidazole ở các vị trí cộng hưởng 12,84;

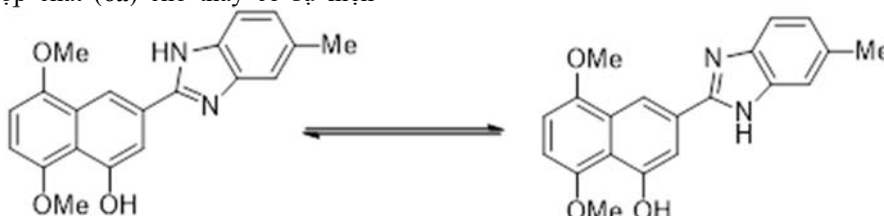
12,88; 13,02 và 13,70 ppm. Các phổ <sup>13</sup>C-NMR, DEPT và MS cũng góp phần xác nhận cấu trúc chính xác của 4 dẫn xuất này.



Sơ đồ 4: Cơ chế phản ứng sử dụng tác nhân oxy hóa Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

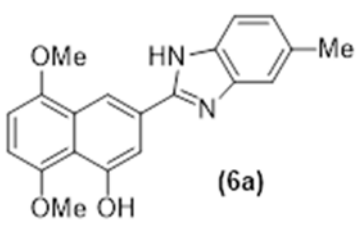
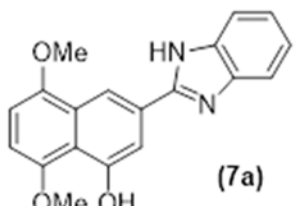
Phổ <sup>13</sup>C-NMR của sản phẩm (8a) không đủ tín hiệu carbon chứng tỏ có sự trùng lặp các tín hiệu. Điều này cũng được ghi nhận trong nhiều công bố về tổng hợp dẫn xuất benzimidazole (Yi-Sheng Xu *et al.*, 2009; Vyankat *et al.*, 2013). Ngoài ra, phổ <sup>13</sup>C-NMR của hợp chất (6a) cho thấy có sự hiện

diện của 27 carbon bao gồm 13 carbon tứ cấp, 10 carbon =CH-, 2 carbon -CH<sub>3</sub> và 2 carbon -OCH<sub>3</sub>. Đặc biệt, có 6 cặp tín hiệu carbon vòng và 1 cặp tín hiệu -CH<sub>3</sub> gần như trùng nhau cho thấy đây có thể là hai dạng *tautomer* của benzimidazole (Marco *et al.*, 2005) (Hình 1).



Hình 1: Hai dạng tautomer của sản phẩm (6a)

Bảng 1: Kết quả thử nghiệm độc tính tế bào

Hợp chất	Tỉ lệ sống (%)
 <p>(6a)</p>	62,7 ± 3.5
 <p>(7a)</p>	70,9 ± 5.2



Dựa trên một vài công bố về hoạt tính sinh học của các dẫn xuất benzimidazole, độc tính đối với tế bào ung thư Mouse skin B16 melanoma được tiến hành đánh giá trên hai hợp chất (6a) và (7a). Kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Từ đây cho thấy hai hợp chất (6a) và (7a) thể hiện độc tính yếu đối với dòng tế bào ung thư ác tính (Mouse skin B16 melanoma). Nghiên cứu theo hướng tổng hợp nhiều dẫn xuất mới mang khung kết hợp naphthalene và benzimidazole cũng như đánh giá độc tính đối với dòng tế bào ung thư khác như dòng tế bào ung thư vú MFC-7 đang tiếp tục được thực hiện.

#### 4 KẾT LUẬN

Từ tác chất ban đầu 2,5-dimethoxybenzaldehyde, thông qua quy trình tổng hợp gồm bốn bước, tiền chất 4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-naphthaldehyde (5a) đã được tổng hợp thành công với hiệu suất toàn bộ quá trình đạt 24 %. Bằng việc sử dụng các tác nhân oxy hóa  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  và  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ , bốn dẫn xuất mang khung kết hợp naphthalene và benzimidazole đã được tổng hợp thành công với hiệu suất rất tốt. Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học cho thấy các dẫn xuất benzimidazole mang khung sườn naphthalene mới này thể hiện độc tính yếu đối với dòng tế bào ung thư ác tính (Mouse skin B16 melanoma).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

Abdel, A.A.M., 2007. Benzimidazole condensed ring systems: New synthesis and antineoplastic activity of substituted 3, 4-dihydro-and 1, 2, 3, 4-tetrahydro-benzo [4, 5] imidazo [1, 2-a] pyrinnidine derivatives. Archives of Pharmacal Research, 30(6): 678-684.

Chen, J., Wang, Z. and Li, C. M. et al., 2010. Discovery of novel 2-aryl-4-benzoylimidazoles targeting the colchicines binding site in tubulin as potential anticancer agents. Journal of Medicinal Chemistry, (53)20: 7414-7427.

Chimirri, A., De Sarro, A., De Sarro, G., Gitto, R. and Zappala, M., 2001. Synthesis and anticonvulsant properties of 2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo [1,2-a] benzimidazol-1-one derivatives. Il Farmaco, 56(11): 821-826.

Ellis, G. P., 2008. In Chemistry of Heterocyclic Compounds. John Wiley & Sons, Inc.: N. J., U.S.A., 31, 921-942.

Farahat, A. A., Paliakov E. and Kumaretal, A., 2011. Exploration of larger central ring linkers in furamide analogues: synthesis and evaluation of their DNA binding, antiparasitic and luorescence properties. Bioorganic & Medicinal Chemistry, (19)7: 2156-2167.

Gunaganti Naresh, Ruchir Kant and Tadigoppula Narender, 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, 3821-3829.

Hans Stobbe, 1899, Ann., 308, 89.

Harjyoti Thakuria and Gopal Das, 2008. An expeditious one-pot solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives. ARKIVOC, 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, 2016. Microwave Assisted Synthesis and Cytotoxic Activity Evaluations of New Benzimidazole. Tetrahedron Letters, 57(8): 887-891.

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.

Marco, E., Laine, W., Tardy, C., Lansiaux, A. L., Iwao, M., Ishibashi, F., Bailly, C. and Gago, F. J., 2005. Med. Chem., 48, 3796-3807.

Maxwell, W. A. and Brody, G., 1971. Antifungal activity of selected benzimidazole compounds. Applied microbiology, (21) 5: 944-945.

Nguyen, T.B., Ermolenko, L. and Al-Mourabit, A., 2013. Selective autoxidation of benzylamines: application to the synthesis of some nitrogen heterocycles. Green Chemistry, 15(10): 2713-2717.

Phạm Cảnh Em và 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: 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.

Sharma, D., Narasimhan, B., Kumarrand P. and Jalbout, A., 2009. Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-ylmethanones. E. J. Medicinal Chemistry, (44)3: 1119-1127.

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  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ . 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.
- Valdez-Padilla, D., Rodriguez-Morales, S. and Hernandez-Cam-pos, A., 2009. Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (17)4: 1724-1730.
- Vyankat A. Sontakke, Sougata Ghosh, Pravin P. Lawande, Balu A. Chopade and Vaishali S. Shinde, 2013. A simple, efficient synthesis of 2-aryl benzimidazoles using silica supported periodic acid catalyst and evaluation of anticancer activity. *ISRN Organic Chemistry*, Volume 2013, Article ID 453682. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/453682>.
- Yang, D., Forkas, D., Li, J., Yu, L. and Baldino, C. M., 2005. Benzimidazole derivatives: A Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis*, 47-56.
- Yi-Sheng Xu, Cheng-Chu Zeng, Zi-Guo Jiao, Li-Ming Hu and Ru-gang Zhong, 2009. Design, Synthesis and anti-HIV Integrase Evaluation of 4-Oxo-4*H*-Quinolizine-3-carboxylic Acid Derivatives. *Molecules*, 14, 868-883.