



TỔNG HỢP VÀ KHẢO SÁT HOẠT TÍNH CHỐNG OXY-HOÁ CỦA MỘT SỐ DẪN CHẤT CHỨA NHÂN BENZIMIDAZOL

SYNTHESIS AND ANTIOXIDANT ACTIVITY STUDIES OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Nguyễn Xuân Tú¹, Huỳnh Văn Thống^{2,a}, Hoàng Minh Luân³^{1,2,3}Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Biên Hoà, Đồng Nai, Việt Nam^athonghuynh@lhu.edu.vn

TÓM TẮT. Các dẫn chất benzimidazol được tổng hợp qua 2 giai đoạn. Tổng hợp 2-arylbenzimidazol từ nguyên liệu đầu là dẫn chất benzen-1,2-diamin và benzaldehyd. Dẫn chất 2-arylbenzimidazol được alkyl/aryl hóa tạo dẫn chất *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol với tác nhân K₂CO₃ trong aceton thu được 8 dẫn chất. Các dẫn chất thu được đều được tinh chế, xác định cấu trúc, tính chất lý hóa bằng các phương pháp sắc kí lớp mỏng, nhiệt độ nóng chảy và các phổ IR, UV, MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR. Các dẫn chất tổng hợp đã được đánh giá hoạt tính chống oxy-hoá bằng khả năng thu gom các gốc tự do DPPH, kết quả cho thấy 2 dẫn chất A0-1 (IC₅₀ = 3,18 µg/mL) và A3 (IC₅₀ = 5,00 µg/mL) có khả năng ức chế các gốc tự do tương tự với chất đối chiếu là acid ascorbic trong thử nghiệm.

ABSTRACT. The benzimidazole derivatives are synthesized 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 K₂CO₃ agent in acetone to form the *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazole derivatives and obtained 8 derivatives. The obtained derivatives are refined, determining the structure and physicochemical properties by thin layer chromatography, melting points, and the analysis of IR, UV, MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR spectra. The synthetic derivatives have been assessed for antioxidant activity by their ability to collect free radicals DPPH. The results showed that 2 derivatives A0-1 (IC₅₀ = 3.18 µg / mL) and A3 (IC₅₀ = 5.00 µg / mL) had similar free radical inhibitory capacity with ascorbic acid reference compound in test.

TỪ KHOÁ: Benzimidazol, 2-arylbenzimidazol, *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazol, hoạt tính chống oxy-hoá

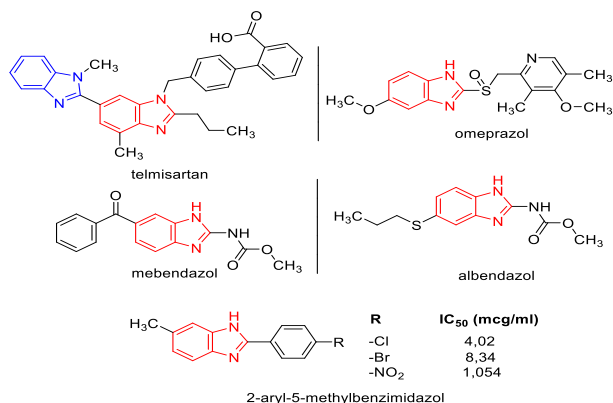
KEYWORDS: Benzimidazole, 2-arylbenzimidazole, *N*-alkyl/aryl-2-arylbenzimidazole, antioxidant activity

1. GIỚI THIỆU

Dẫn chất chứa khung dị vòng benzimidazol đang được nghiên cứu rộng rãi do có nhiều hoạt tính sinh học đa dạng như: kháng ung thư [1], chống tăng huyết áp [2], kháng khuẩn [3], kháng nấm [4],...

Có một số hoạt chất chứa dị vòng benzimidazol 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 cộng sự 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 hóa đáng kể với giá trị IC₅₀ là 1,054 – 19,05 µg/ml so với chất đối chiếu BHT (26,96 µg/ml) [5]. (Hình 1).



Hình 1. Một số dẫn chất benzimidazol với hoạt tính sinh học đã được báo cáo

Với các tác dụng dược lý quan trọng như trên, các dẫn chất chứa nhân benzimidazol đã và đang được quan tâm nghiên cứu tìm ra những dẫn chất có hoạt tính sinh học mạnh, ít tác dụng phụ cũng như khảo sát các hoạt tính sinh học đa dạng khác.

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 các dẫn chất tổng hợp để tìm các chất mục tiêu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 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 dùng tổng hợp và xác định độ tinh khiết

4-bromobenzen-1,2-diamin (Merck), 4-methylbenzen-1,2-diamin (Merck), 2-clorobenzyl clorid (Merck), allyl bromid (Trung Quốc), benzyl bromid (Trung Quốc), natri metabisulfit (Merck), kali carbonat (Merck), aceton (Merck), cloroform (Trung Quốc), cồn tuyệt đối (Việt Nam), ethyl acetat (Trung Quốc), *n*-hexan (Trung Quốc).

Các hệ dung môi sắc ký 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)

Received: January 30th, 2021

Accepted: May 19th, 2021

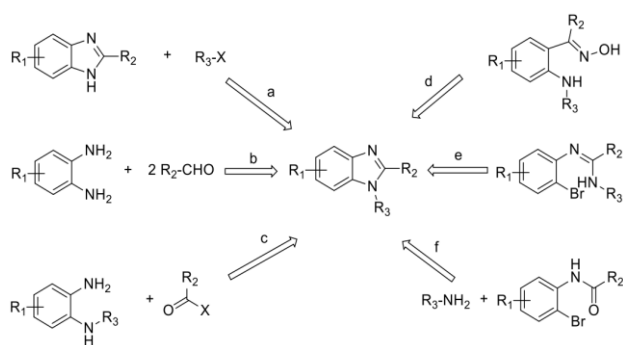
*Corresponding Author

Email: thonghuynh@lhu.edu.vn

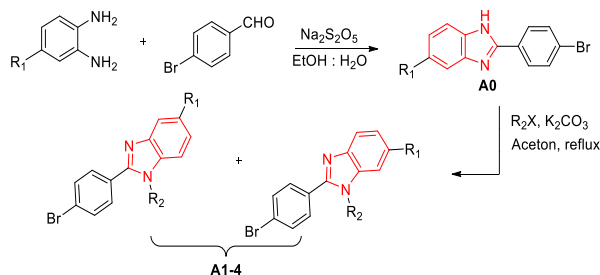
3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Các dẫn chất benzimidazol 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.

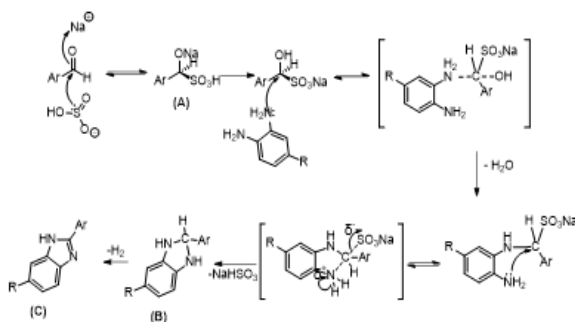
Giai đoạn một được thực hiện bằng phản ứng cộng tách theo cơ chế sau (Sơ đồ 3). Aldehyd thơm sẽ tạo ra sản phẩm cộng (A). Sau đó benzen-1,2-diamin phản ứng với sản phẩm cộng ở nhiệt độ cao tạo thành benzimidazolin trung gian (B), cuối cùng (B) bị oxy hóa thành benzimidazol (C). Nên dùng dư aldehyd vì lượng dư tồn tại dạng cộng hợp với natri bisulfite 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 : metabisulfit (1 : 1,01 : 1,01) cho hiệu suất tốt.



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[6])



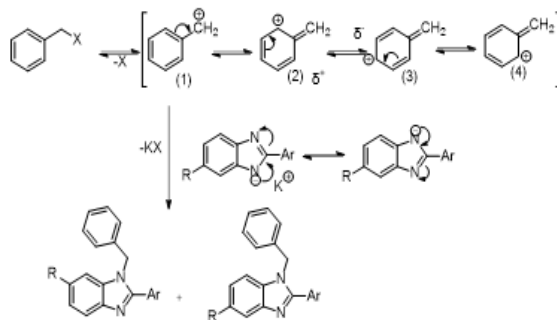
Sơ đồ 2. Quy trình 2 giai đoạn tổng hợp các dẫn chất benzimidazol trong nghiên cứu



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



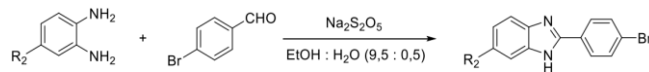
Sơ đồ 4. Cơ chế phản ứng thế *N*-alkyl/aryl

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 ký, phương pháp xác định phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phương pháp đo khối phổ,... Và khảo sát hoạt tính chống oxy-hóa bằng phương pháp trung hòa gốc tự do DPPH.

4. THỰC NGHIỆM

Tổng hợp dẫn chất 2-arylbenzimidazol (A0)

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

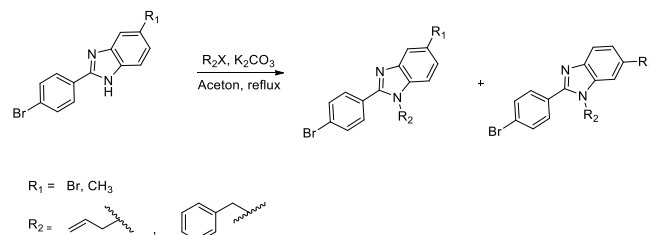


R₂ = Br, CH₃, NO₂

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

Tổng hợp dẫn chất *N*-alkyl/arylbenzimidazol (A1-4)

Hòa tan 1 mmol 2-arylbenzimidazol, một lượng tương ứng alkyl/aryl halogenid và 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, phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (Sơ đồ 6), hiệu suất từ 51-91%.



R₁ = Br, CH₃

R₂ = ...

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
A1	-Br	
A2	-Br	
A3	-CH ₃	
A4	-CH ₃	

Thử nghiệm hoạt tính chống oxy-hóa

Hoạt tính chống oxy hóa của mẫu được xác định thông qua phản ứng trung hòa 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 thụ của mẫu chứng

OD_{thử} là độ hấp thụ của mẫu thử

5. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

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

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Sắc ký lớp mỏng: **R_f** (hệ dung môi): A – 0,2; B – 0,2; C – 0,525. **Nhiệt độ nóng chảy** 220,9 °C. **IR** (v cm⁻¹) 1622,1 (C=N); 1599,0 (C=C); 590,2 (C-Br). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 13,15 (s, 1H, H₁); 8,1 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₂, H₆); 7,86 (s, 1H, H₄); 7,77 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₃, H₅); 7,70 (s, 1H, H₇); 7,62 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H₄); 7,50 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H₇); 7,40-7,30 (m, 1H, H₅, H₆). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO, δ ppm): 151,6 (C₂); 151,3 (C₂); 145,1 (C_{7a}); 142,8 (C_{3a}); 136,2 (C₁); 134,1 (C₁); 132,0 (C₃, C₅); 128,8 (C₂, C₆); 128,5 (C₂, C₆); 125,4 (C₆); 124,9 (C₆); 123,7 (C₄); 121,3 (C₄); 120,6 (C₄); 114,9 (C₇); 114,0 (C₅); 113,2 (C₅). **ESI – MS**, m/z = [M+H]⁺ tìm thấy 350,99 ([M+H]⁺ dự kiến 350,91).

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

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Sắc ký lớp mỏng: **R_f** (hệ dung môi): A – 0,11; B – 0,18; C – 0,305. **Nhiệt độ nóng chảy** 233,4 °C. **IR** (v cm⁻¹) 1627,9 (C=N); 1599,0 (C=C); 597,9 (C-Br). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 12,84 (s, 1H, H₁); 12,80 (s, 1H, H₁); 8,09 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₃, H₅); 7,74 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₂, H₆); 7,53 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H₆); 7,5 (s, 1H, H₇); 7,41 (d, 1H, *J* = 8 Hz, H₅); 7,31 (s, 1H, H₄); 7,03 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, *J* = 18,5 Hz, H₅, H₆); 2,5-2,4 (m, 3H, H_{methyl}). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO, δ ppm): 150,1 (C₂); 149,7 (C₂); 144,1 (C_{7a}); 141,9 (C_{3a}); 135,2 (C₁); 133,0 (C₁); 132,1 (C₃, C₅); 131,9 (C₃, C₅); 130,8 (C₅); 129,5 (C₅); 128,2 (C₂, C₆); 128,2 (C₂, C₆); 124,2 (C₆); 123,4 (C₆); 123,0 (C₄); 122,9 (C₄); 118,6 (C₇); 118,5 (C₇); 111,1 (C₄); 110,9 (C₄); 21,3 (C_{methyl}); 21,2 (C_{methyl}). **ESI – MS**, m/z = [M+H]⁺ tìm thấy 287,08 ([M+H]⁺ dự kiến 287,02).

Tổng hợp 1-allyl-5(6)-bromo-2-(4-bromophenyl)-1H-benzimidazol (A1)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 91%. Sắc ký lớp mỏng: **R_f** (hệ dung môi): A – 0,4 (0,44); B – 0,37 (0,42); C – 0,8 (0,83). **Nhiệt độ nóng chảy** = 130,3 °C. **IR** (v cm⁻¹) 1643,4 (C=N); 1595,1 (C=C); 588,3 (C-Br). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 7,91 (d, 2H, *J* = 1,5 Hz, H₇); 7,81 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz, H₄); 7,77 (d, 4H, *J* = 8,5 Hz, H₂, H₆); 7,72 (d, 4H, *J* = 7 Hz, H₃, H₅); 7,67 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, 2H, H₇); 7,53 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H₄); 7,44 (dd, 2H, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8,5 Hz, H₆); 7,40 (dd, 1H, *J* = 2 Hz, *J* = 8,5 Hz, H₅); 6,08-5,99 (m, 2H, H₂); 5,21 (d, 2H, *J* = 10,5 Hz, H₃); 4,93-4,92 (m, 4H, H₁); 4,86 (dd, 2H, *J* = 1 Hz, *J* = 17 Hz, H₃). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO, δ ppm): 153,1 (C₂); 152,8 (C₂); 143,8 (C_{3a}); 141,5 (C_{3a}); 137,1 (C_{7a}); 135,0 (C_{7a}); 133,1 (C₂); 133,0 (C₂); 131,8 (C₃, C₅); 130,9 (C₂, C₆); 130,9 (C₂, C₆); 128,7 (C₁); 128,7 (C₁); 125,4 (C₅); 125,3 (C₅); 123,8 (C₄); 123,7 (C₄); 121,6 (C₄); 120,9 (C₇); 116,7 (C₆); 116,6 (C₆); 115,1 (C₇); 114,5 (C₄); 113,9 (C₃); 112,9 (C₃); 46,7 (C₁); 46,6 (C₁). **ESI – MS**, m/z = [M+H]⁺ tìm thấy 390,90 ([M+H]⁺ dự kiến 390,94).

Tổng hợp 5(6)-bromo-2-(4-bromophenyl)-1-benzyl-1H-benzimidazol (A2)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong aceton, DMSO. Hiệu suất 87%. Sắc ký lớp mỏng: **R_f** (hệ dung môi): A – 0,37 (0,44); B – 0,36 (0,43); C – 0,73 (0,79). **Nhiệt độ nóng chảy** = 156,8 °C. **IR** (v cm⁻¹) 1604,8 (C=N); 1566,2 (C=C); 584,4 (C-Br). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 7,94 (s, 1H, H₄); 7,95 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H₇); 7,34-7,67 (m, 4H, H₂, H₆, H₃, H₅); 7,48

(d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H₆); 7,43 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz, H₅); 7,30-7,244 (m, 3H, H_{4''}, H_{5''}, H_{6''}); 6,97 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H_{3''}, H_{7''}); 5,60 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz, H_{1''}). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 153,4 (C₂); 153,1 (C₂); 143,9 (C_{7a}); 141,2 (C_{3a}); 137,2 (C_{2''}); 136,4 (C₅); 136,4 (C₅); 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]⁺ tìm thấy 440,91 ([M+H]⁺ dự kiến 440,96).

Tổng hợp 1-allyl-2-(4-bromophenyl)-5(6)-methyl-1H-benzimidazol (A3)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong acetone, DMSO. Hiệu suất 82%. Sắc ký lớp mỏng: **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) 1622,1 (C=N); 1587,4 (C=C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 7,74 (dd, 4H, $J = 1$ Hz, $J = 8,5$ Hz, H_{2'}, H_{6'}); 7,69 (dd, 4H, $J = 1$ Hz, $J = 8,5$ Hz, H_{3'}, H_{5'}); 7,58 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₄); 7,49 (s, 1H, H₇); 7,39 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₇); 7,31 (s, 1H, H₄); 7,11-7,01 (m, 2H, H₆); 6,01-6,00 (m, 2H, H_{2''}); 5,20-5,12 (m, 2H, H_{3''}); 4,88-4,83 (m, 4H, H_{1''}); 2,50 (dd, 3H, $J = 1,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H_{7a}); 2,43 (d, 3H, $J = 8$ Hz, H_{methyl}). **ESI – MS**, m/z = [M+H]⁺ tìm thấy 327,14 ([M+H]⁺ dự kiến 327,05).

Tổng hợp 1-benzyl-2-(4-bromophenyl)-5(6)-methyl-1H-benzimidazol (A4)

Chất rắn, màu trắng hay gần như trắng, không tan trong nước, tan trong EtOH, dễ tan trong acetone, DMSO. Hiệu suất 85%. Sắc ký lớp mỏng: **R_f** (hệ dung môi): A – 0,3; B – 0,39; C – 0,49. **Nhiệt độ nóng chảy** = 165,5 °C. **IR** (ν cm⁻¹) 1616,4 (C=N); 1564,3 (C=C); 599,9 (C-Br). ¹H NMR (500 MHz, DMSO, δ ppm) : 7,72-7,69 (m, 2H, H_{3'}, H_{5'}); 7,67-7,64 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}); 7,61 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₅, H₆); 7,52 (s, 1H, H₄); 7,34 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H₅, H₆); 7,30-7,22 (m, 3H, H_{4''}, H_{5''}, H_{6''}); 7,10-7,06 (m, 1H, H₇); 6,99-6,96 (m, 2H, H_{3''}, H_{7''}); 5,56 (s, 2H, H_{1''}); 2,42 (s, 3H, H_{methyl}); 2,39 (s, 3H, H_{methyl}). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO, δ ppm): 151,6 (C₂); 142,9 (C_{7a}); 140,7 (C_{3a}); 136,9 (C_{2''}); 136,3 (C_{2''}); 134,1 (C₅); 132,4 (C₅); 131,7 (C_{3'}, C_{5'}); 131,4 (C_{3'}, C_{5'}); 130,9 (C_{2'}, C_{6'}); 130,8 (C_{2'}, C_{6'}); 129,4 (C_{1'}); 128,8 (C_{4''}, C_{6''}); 128,7 (C_{4''}, C_{6''}); 127,4 (C_{5''}); 126,0 (C_{3''}, C_{7''}); 125,9 (C_{3''}, C_{7''}); 124,3 (C₆); 123,9 (C₆); 123,3 (C₄); 123,3 (C₄); 119,0 (C₇); 118,9 (C₇); 110,7 (C₄); 47,4 (C_{1''}); 47,3 (C_{methyl}); 21,4 (C_{methyl}); 21,1 (C_{1''}). **ESI – MS**, m/z = [M+H]⁺ tìm thấy 376,97 ([M+H]⁺ dự kiến 377,07).

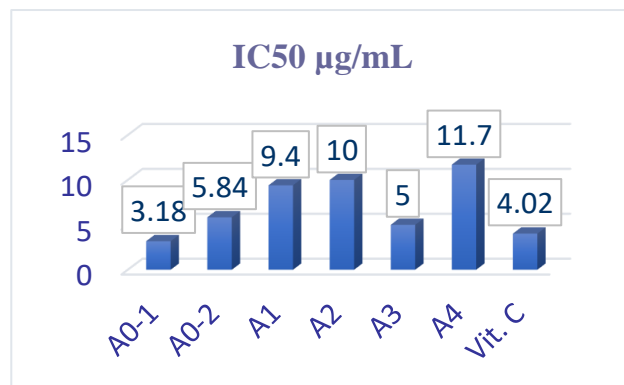
Kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá

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

Code	IC ₅₀ (µg/mL)
A0-1	3,18
A0-2	5,84
A1	9,40
A2	10,0
A3	5,00
A4	11,7
Vit. C	4,02

Từ kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá trên cho thấy các dẫn chất đã tổng hợp chứa nhân benzimidazol có khả năng trung

hòa các gốc tự do DPPH từ trung bình đến tốt, đặc biệt có 2 dẫn chất A0-1 (IC₅₀ = 3,18 µg/mL) và A3 (IC₅₀ = 5,00 µg/mL) có khả năng ức chế các gốc tự do tương tự với chất đối chiếu là acid ascorbic trong thử nghiệm.



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

6. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này đã tổng hợp được 6 dẫn chất chứa nhân benzimidazol đều là các đồng phân tautomer của nhau với 4 dẫn chất thế 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. Kết quả thử hoạt tính chống oxy-hoá cho thấy các dẫn chất chứa nhân benzimidazol là những dẫn chất tiềm năng.

7. LỜI CẢM ƠN

Cảm ơn Đại học Lạc Hồng đã tài trợ kinh phí cho dự án nghiên cứu cấp cơ sở mã số LHU-RF-MP-18-02-12.

8. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Amira S. Abd El-All, Fatma A.F. Ragab, Asmaa A. Magd El-Din. et al. Design, synthesis and anticancer evaluation of some selected Schiff bases derived from benzimidazole derivative. *Global Journal of Pharmacology*. **2013**, 7 (2), 143-152.
- [2] Sharma M.C. et al. Synthesis of 2-substituted-5-nitro-1[2-(1H-tetrazol-4-yl)methyl]-1H-benzimidazole with biological evaluation of blood pressure measured by invasive method and tail-cuff method. *Journal of Optoelectronics and Biomedical*. **2010**, 2 (2), 45-58.
- [3] Zygmunt K. et al. Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Acta biochimica polonica*. **2002**, 49 (1), 185-195.
- [4] Ankara University. Synthesis and structure-activity relationships of some 2,5-disubstituted benzoxazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents. *IL Farmaco*. **1997**, 52 (2), 99-103.
- [5] Nilima Karmaker, Dilshad Noor Lira, Biplab Kumar Das et al. Synthesis and Antioxidant Activity of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Dept. Pharma. Bangladesh, Dhaka Univ., Dhaka-1000, Nov. 04, 2017*.
- [6] Lusa C. R. Carvalho, Eduarda Fernandes, M. Manuel B. Marques. Developments Towards Regioselective Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles. *Chemistry–A European Journal*. **2011**, 17 (45), 12544-12555.