

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA [(BENZIMIDAZOL-2-YL)SULFANYL]ACETAMIDE

NGUYỄN TIẾN CÔNG*, PHẠM XUÂN PHÚ**

TÓM TẮT

1H-Benzimidazole-2-thiol hay 2-mercaptobenzimidazole được tạo thành qua phản ứng giữa ortho-phenylenediamine và carbon disulfide khi có mặt potassium hydroxide. 2-Mercaptobenzimidazole được chuyển hóa lần lượt thành bốn dẫn xuất của [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide qua phản ứng với các chloroacetamide tương ứng. Cấu trúc của các hợp chất tổng hợp được xác nhận qua phổ IR và ¹H-NMR. Các amide thu được không thể hiện hoạt tính kháng vi sinh vật kiểm định.

Từ khóa: 2-mercaptobenzimidazole, [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide.

ABSTRACT

Synthesizing some derivatives of [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide

The reaction of ortho-phenylenediamine with carbon disulfide in the presence of potassium hydroxide creates 1H-benzimidazole-2-thiol or 2-mercaptobenzimidazole. This compound is converted to four [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide derivatives through the reactions with chloroacetamides, respectively. The structures of these compounds were identified by IR and ¹H-NMR spectra. These acetamides were not found to have antimicrobial activities.

Keywords: 2-mercaptobenzimidazole, [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide.

1. Đặt vấn đề

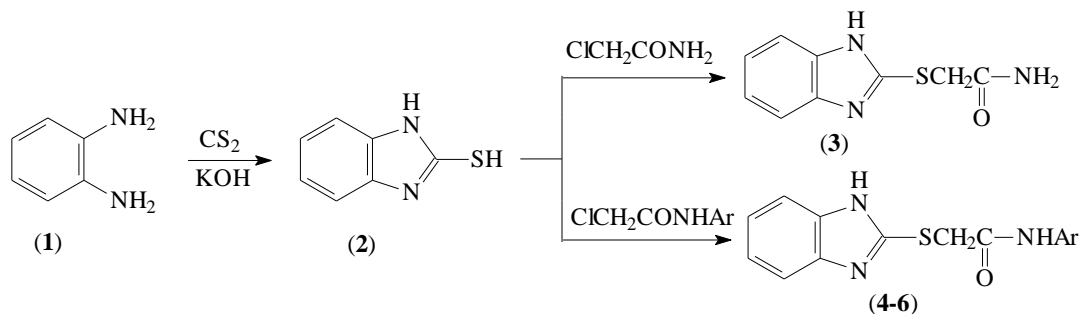
Các dẫn xuất của 2-mercaptobenzimidazole là một trong các nhóm dẫn xuất quan trọng nhất của dị vòng benzimidazole. Đây là nhóm các hợp chất đã được thấy có hoạt tính sinh học hết sức phong phú như kháng khuẩn, kháng nấm, kháng histamine, làm giảm đau, ... [3]. Các amide cũng được nhiều tác giả quan tâm do hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm [1], kháng viêm, giảm đau [5] hay khả năng diệt giun sán [7], ... của chúng. Trong đó, các amide là dẫn xuất của 2-mercaptobenzimidazole gần đây đã được tổng hợp và nghiên cứu về khả năng chống co giật [2]; kháng khuẩn, kháng viêm [6] hay kháng khuẩn, kháng nấm [8].

* TS, Trường Đại học Sư phạm TPHCM

** SV, Trường Đại học Sư phạm TPHCM

2. Thực nghiệm

Các hợp chất [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây:



(4): Ar = 4-CH₃C₆H₄, (5): Ar = C₆H₅, (6): Ar = 4-NO₂C₆H₄

Tổng hợp 2-Mercaptobenzimidazole (2): Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng gồm 10,8 g *ortho*-phenylenediamine cùng 5,65 g KOH, 7,67 g CS₂, 100 ml ethanol 96% và 15 ml nước trong 3 giờ. Sau đó, thêm 1,5 g than hoạt tính và đun sôi trong khoảng 10 phút rồi lọc bỏ than hoạt tính. Dung dịch qua lọc được thêm vào 100 ml nước ấm rồi đun tới nhiệt độ 60-70 °C. Vừa khuấy vừa acid hóa dung dịch trên bằng acid acetic loãng. Để nguội, lọc lấy sản phẩm rồi mang kết tinh lại bằng nước nóng thu được những tinh thể màu trắng, nóng chảy ở 303-305 °C (303-304 °C [6]). Hiệu suất 65%.

Tổng hợp các dẫn xuất của [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide: Cho 1,5 g (0,01 mol) (2) cùng với 1,38 g K₂CO₃ (0,01 mol) và 15 ml acetone vào một bình cầu dung tích 100 ml. Thêm 0,01 mol chloroacetamide tương ứng. Khuấy liên tục và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3,0 giờ. Để nguội, lọc bỏ phần không tan, rồi vừa khuấy vừa đổ nước lọc vào cốc nước lạnh. Lọc lấy kết tủa đem kết tinh lại trong ethanol. Kết quả tổng hợp được biểu diễn ở bảng 1.

Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy SMP3 tại Phòng Thí nghiệm Hóa hữu cơ, Khoa Hóa, Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh. Phổ hồng ngoại được ghi trên máy Shimadzu FTIR 8400S dưới dạng viên nén KBr, được thực hiện tại Khoa Hóa, Trường Đại học Sư phạm TP HCM. Phổ ¹H-NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz trong dung môi DMSO được thực hiện tại Phòng Phổ cộng hưởng từ hạt nhân, Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội hoặc Phòng Phân tích Trung tâm, Trường ĐHKH Tự nhiên, ĐHQG Thành phố Hồ Chí Minh.

Các chất được tiến hành thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm tại Phòng thử hoạt tính sinh học, Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội.

3. Kết quả và thảo luận

Dị vòng 2-mercaptobenzimidazole được tổng hợp từ *ortho*-phenylenediamine và carbon disulfide theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu [4]. Sản phẩm thu được có nhiệt độ nóng chảy phù hợp với số liệu mà tài liệu [6] đã mô tả. Dữ liệu phổ IR và phổ $^1\text{H-NMR}$ của (2) tương đối phù hợp với liệu phổ IR và phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất 2-mercaptobenzimidazole đã được công bố trong [9]. Trên phổ IR của (2) xuất hiện pic hấp thụ ở 2567 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết S-H; trong khi đó, ở 3156 cm^{-1} lại xuất hiện pic hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H, đồng thời ở 1259 cm^{-1} xuất hiện pic hấp thụ ứng với dao động hóa trị của liên kết C=S. Điều đó chứng tỏ rằng hợp chất 2-mercaptobenzimidazole tồn tại dưới cả hai dạng hổ biến thiol và thion. Phổ $^1\text{H-NMR}$ cũng cho thấy (2) tồn tại dưới hai dạng hổ biến đó: trên phổ chỉ xuất hiện hai tín hiệu, một tín hiệu *singlet* ở 12,51 ppm ứng với hai proton trong các nhóm S-H và N-H; tín hiệu thứ hai (*multiplet*) ở 7,12 ppm với cường độ gấp hai lần tín hiệu ở 12,51 ppm ứng với bốn proton ở vòng thơm. Rõ ràng, với cấu trúc thiol thì các proton trong vòng thơm là không tương đương và sẽ cho bốn tín hiệu khác nhau. Trong khi đó, với cấu trúc thion, chúng tạo thành hai bộ tín hiệu ứng với hai nhóm proton tương đương và mỗi tín hiệu sẽ xuất hiện dưới dạng *doublet*. Sự chuyển đổi liên tục giữa hai cấu trúc thiol và thion làm cho các proton không còn ứng với một trạng thái cố định và cho tín hiệu ở dạng *multiplet*.

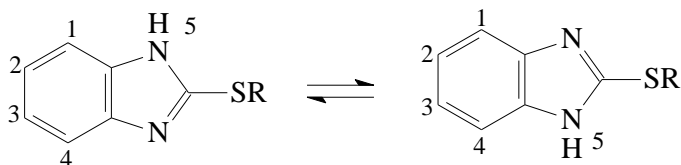
Không chỉ khác về mặt cấu tạo, các amide được chúng tôi tổng hợp theo phương pháp khác với phương pháp tổng hợp các hợp chất [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide mà tài liệu [6] đã mô tả. Trong tài liệu [4], các hợp chất [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide được điều chế bằng cách cho 1,3-thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3-(2*H*)-one tác dụng với các amine khác nhau. Tuy nhiên, trong điều kiện của mình, chúng tôi thực hiện phản ứng thế nucleophile giữa (2) với các chloroacetamide để tạo thành các hợp chất amide thế chứa dị vòng 2-mercaptobenzimidazole. Do nguyên tử lưu huỳnh có tính nucleophile mạnh, nguyên tử chlorine ở gần nhóm $>\text{C}=\text{O}$ rút electron, hơn nữa phản ứng được thực hiện trong dung môi acetone là dung môi phân cực phi proton (thuận lợi cho phản ứng $\text{S}_{\text{N}}2$) nên các phản ứng đều xảy ra dễ dàng. Kết quả tổng hợp được biểu diễn ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp và một số hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide

Hợp chất	t _{nc} (°C)	Hiệu suất (%)	Phổ IR (ν, cm ⁻¹)				
			N-H	C-H thơm	C-H no	C=O	C=C, C=N
(3)	207-9	62	3372 3184	3076	2960 2860	1670	1620
(4)	204-5	66	3185	3030	2976 2883	1662	1612
(5)	198-9	54	3368	3010	2965 2805	1674	1596
(6)	210-1	73	3267	3022	2876	1678	1624

Trên phổ IR của các amide, ngoài sự xuất hiện pic hấp thụ mạnh ở gần 1670 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C=O, các pic hấp thụ ở vùng 2805-2965 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết Csp³-H cũng là dấu hiệu dễ nhận xác nhận sự tạo thành của sản phẩm. Các pic hấp thụ tiêu biểu trên phổ hồng ngoại của các amide được dẫn ra ở bảng 1.

Cấu trúc của các hợp chất [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide được xác nhận qua phổ ¹H-NMR của chúng. Với các amide thể (4)-(6), proton trong nhóm amide cho tín hiệu *singlet* ở 10,10-10,52 ppm. Trong khi đó – giống như đặc trưng về phổ của các amide không thể khác [4] – ở amide (3) có sự liên hợp giữa nhóm NH₂ và nhóm C=O làm cho liên kết C–N mang một phần đặc tính của liên kết đôi, vì thế hai proton trong nhóm NH₂ trở nên không tương đương, cho tín hiệu lần lượt ở 7,48 và 7,37 ppm. Các proton trong nhóm metylen (H⁶) cho tín hiệu *singlet* với cường độ tương đối bằng 2 ở 4,00-4,34 ppm. Sự chuyển đổi qua lại giữa các cấu trúc:

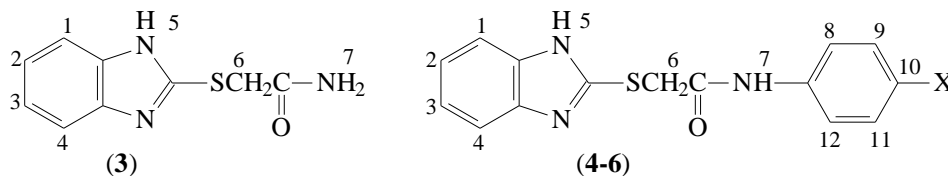


làm cho H¹ có cùng độ chuyển dịch với H⁴, H² có cùng độ chuyển dịch với H³ đồng thời tín hiệu của các proton này mất đi nét tinh tế có được do tương tác *spin-spin*. Trên phổ ¹H-NMR, các proton này tạo thành 2 bộ tín hiệu, thường ở dạng tù, rộng (*broad*) hoặc ở dạng *multiplet*.

Tín hiệu trên phổ ¹H-NMR của các hợp chất amide (3)-(6) được tóm tắt ở bảng 2.

Bảng 2. Tín hiệu trên phổ $^1\text{H-NMR}$

của các [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide (δ , ppm và J , Hz)



Hợp chất	X	H ^{1,4}	H ^{2,3}	H ⁵	H ⁶	H ⁷	H ^{8,12}	H ^{9,11}
(3)	-	7,70 (br), 7,22 (br)	7,11 (m)	12,56 (s)	4,00 (s)	7,48 (br), 7,37 (br)	-	-
(4)	CH ₃	7,46 (br)	7,11 (m)	12,63 (s)	4,25 (s)	10,39 (s)	7,46 (d, $J = 9,0$)	7,11 (d, $J = 9,0$)
(5)	H	7,46 (br)	7,13 (m)	12,67 (s)	4,28 (s)	10,52 (s)	7,59 (d, $J = 8,0$)	7,31 (m)
(6)	NO ₂	7,44 (br)	7,13 (m)	12,66 (s)	4,34 (s)	10,10 (s)	7,83 (d, $J = 8,5$)	7,23 (d, $J = 8,5$)

Ghi chú: Trong hợp chất (4), nhóm CH₃ ở vị trí 10 cho tín hiệu singlet ở 2,24 ppm, trong hợp chất (5), H¹⁰ cho tín hiệu triplet ($J = 8,0$ Hz) ở 7,05 ppm.

Các amide (3)-(6) đã được thử thăm dò hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm đối với các chủng vi khuẩn Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus fermentum*; vi khuẩn Gram (-): *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* và nấm *Candida albican*. Tuy nhiên, trong điều kiện thử nghiệm, các hợp chất amide đều không thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của các vi sinh vật khảo sát ở các nồng độ dưới 128 $\mu\text{g/ml}$.

4. Kết luận

Đã tổng hợp được [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide cùng ba amide *N*-thế qua phản ứng của 2-mercaptobenzimidazole với các chloroacetamide tương ứng. Cấu trúc của các amide đã được xác nhận qua phổ IR và phổ $^1\text{H-NMR}$. Các hợp chất [(benzimidazol-2-yl)sulfanyl]acetamide mà chúng tôi tổng hợp được không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm với các chủng vi sinh vật khảo sát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Sơn, Hà Minh Tú, Lưu Văn Bôi (2011), “Điều chế và tính chất của 5-(4-axetamido-2-cloaryl)-1,3,4-oxadiazol-2-thiol”, *Tạp chí Hóa học*, T.47, số 2A, tr. 25-30.
2. K. Anandarajagopal, Ravi N. Tiwari, K.G. Bothara, J. Anbu Jeba Sunilson, C. Dineshkumar, P. Promwicht (2010), “2-Mercaptobenzimidazole derivatives: Synthesis and anticonvulsant activity”, *Advances in Applied Science Research*, Vol.1, No. 2, pp. 132-138.
3. Asif Husain, M.M. Varshney, Mohd Rashid, Ravinesh Mishra, Afroz Akhter (2011), “Benzimidazole: A valuable insight into the recent advances and biological activities”, *Journal of Pharmacy Research*, Vol. 4, No. 2, pp. 413-419.
4. Donald L. Pavia, Gary M. Lampman, George S. Kriz, Introduction to spectroscopy (Third edition), Brooks/Cole Thomson Learning, pp. 152-153.
5. Mohammad Amir, Khalid Saifullah, Wasim Akhter (2011), “Design, synthesis and pharmacological evaluation of 1,3,4-oxadiazole derivatives of aryl acetic acid as anti-inflammatory and analgesic agents”, *Indian Journal of Chemistry*, Vol. 50B, August, pp. 1107-1111.
6. V. Mohan Goud, N. Sreenivasulu, Avanapu Srinivasa Rao, Srinivas Chigiri (2011), “Synthesis, antimicrobial and pharmacological evaluation of substituted novel benzimidazoles”, *Der Pharma Chemica*, Vol. 3, No. 1, pp. 446-452.
7. Ramesh Sawant, Deepali Kawade (2011), “Synthesis and biological evaluation of some novel 2-phenylbenzimidazole-1-acetamide derivatives as potential anthelmintic agents”, *Acta Pharm.*, No. 61, pp. 353-361.
8. Zafer Asim Kaplancikli, Gülhan Turan-Zitouni, Gilbert Revial, Kiyomet Guven (2004), “Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 2-[(Benzoxazole/benzimidazole-2-yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles”, *Archives of Pharmacal Research*, Vol. 27, No.11, pp. 1081-1085.
9. http://sdfs.riodb.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 06-6-2013; ngày phản biện đánh giá: 18-6-2013;
ngày chấp nhận đăng: 21-6-2013)