

## Bài báo nghiên cứu

**DES ĐIỀU CHẾ TỪ ACID *p*-TOLUENESULFONIC  
XÚC TÁC CHỌN LỌC HIỆU QUẢ PHẢN ỨNG TỔNG HỢP  
DẪN XUẤT BENZIMIDAZOLE TRONG ĐIỀU KIỆN KHÔNG DUNG MÔI***Phan Thái Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Trường Hải<sup>2</sup>,**Nguyễn Tiến Công<sup>1</sup>, Trần Hoàng Phương<sup>2</sup>, Phạm Đức Dũng<sup>1\*</sup>*<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam\*Tác giả liên hệ: Phạm Đức Dũng – Email: [dungpd@hcmue.edu.vn](mailto:dungpd@hcmue.edu.vn)

Ngày nhận bài: 01-8-2022; ngày nhận bài sửa: 18-9-2022; ngày duyệt đăng: 27-9-2022

**TÓM TẮT**

Kết quả nghiên cứu phổ hồng ngoại của DES điều chế cho thấy có sự hình thành tương tác liên kết hydrogen liên phân tử giữa *L*-proline và acid *para*-toluenesulfonic. Điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất thu được sau khi khảo sát: nhiệt độ phản ứng 80°C, thời gian phản ứng 120 phút, tỉ lệ benzaldehyde:*o*-phenylenediamine=2:1 (mmol) và lượng xúc tác sử dụng là 30% mol so với *o*-phenylenediamine. Xúc tác điều chế có thể sử dụng 4 lần mà không thay đổi hoạt tính đáng kể sau mỗi lần sử dụng. Các nhóm thế halogen làm giảm hiệu suất phản ứng trong khi những nhóm thế cho điện tử không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole. DES điều chế cũng cho thấy sự chọn lọc khi ưu đãi hình thành sản phẩm benzimidazole thế hai lần so với benzimidazole thế một lần.

**Từ khóa:** dẫn xuất benzimidazole; deep eutectic solvent; acid *p*-toluenesulfonic; tái sử dụng

**1. Giới thiệu**

Dẫn xuất benzimidazole thu hút sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu hữu cơ vì phạm vi ứng dụng rộng của chúng về sinh học và dược phẩm như kháng vi khuẩn (Ozkay et al., 2010), kháng virus (Miller et al., 2010), kháng ung thư (Algul et al., 2012), kháng viêm (Boiani et al., 2005)... Do sở hữu nhiều ứng dụng quan trọng, nhiều nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất benzimidazole đã được phát triển. Phương pháp tổng hợp phổ biến nhất liên quan đến sự ngưng tụ của arylenediamine với một acid carboxylic hoặc dẫn xuất của acid carboxylic dưới điều kiện phản ứng khử nước khắc nghiệt (Dudd et al., 2003). Một phương pháp khác là sự ngưng tụ của aldehyde với arylenediamine (Moghaddam et al., 2006). Một số phương pháp tổng hợp benzimidazole đã được thực hiện như acid chlorosulfonic

---

*Cite this article as:* Phan Thai Son, Nguyen Truong Hai, Nguyen Tien Cong, Tran Hoang Phuong, & Pham Duc Dung (2022). Des prepared from *p*-toluenesulfonic acid catalyzed efficiently selective benzimidazole derivatives synthesis under solvent-free condition. *Ho Chi Minh City University of Education Journal of Science*, 19(11), 1779-1788.

(Shitole et al., 2016), sử dụng  $I_2$  hóa trị cao như chất oxy hóa (Du et al., 2007), acid oxalic (Kokare et al., 2007),  $H_2O_2/HCl$  (Bahrami et al., 2007),  $TiCl_4$  (Nagawade et al., 2007), PPA (Lu et al., 2002),  $SOCl_2/SiO_2$  (Alloum et al., 2003), acid sulfathamic (Zhang et al., 2007) và zeolite (Majid et al., 2006). Tuy nhiên, những phương pháp này tồn tại một số nhược điểm như hiệu suất thấp, sử dụng xúc tác đắt tiền, thời gian phản ứng dài, điều kiện thực hiện phản ứng khó khăn và không có khả năng tái sử dụng. Do đó, nghiên cứu xúc tác hiệu quả hơn cho tổng hợp các dẫn xuất benzimidazole về thao tác thực hiện đơn giản, hoá chất rẻ tiền và đặc biệt có khả năng tái sử dụng đang được quan tâm nhiều. Hiện nay, chất lỏng ion sử dụng làm môi trường phản ứng và chất xúc tác là giải pháp để giải quyết vấn đề thực hiện phản ứng không dung môi, vấn đề thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Chất lỏng ion có những ưu điểm như áp suất hơi không đáng kể, có thể tái chế, hòa tan nhiều chất nền hữu cơ và vô cơ (Hallett et al., 2011). Deep eutectic solvent (DES) được xem như chất lỏng ion thế hệ mới sở hữu nhiều ưu điểm thân thiện với môi trường như điều chế dễ dàng, không độc hại, áp suất hơi thấp, có thể thu hồi và tái sử dụng dễ dàng (Abbott et al., 2011).

Các amino acid sở hữu nhóm amino và carboxylic thường được nghiên cứu sử dụng để điều chế DES do chi phí thấp và không độc hại (Li et al., 2021). Acid *p*-toluenesulfonic thường được sử dụng xúc tác trong các chuyển hoá hữu cơ do không độc, rẻ tiền, bền trong môi trường không khí, thao tác dễ dàng và có tính acid mạnh (Reddy et al., 2014). Dựa trên kết quả đã nghiên cứu sử dụng hiệu quả DES được điều chế từ acid *p*-toluenesulfonic (PTSA) và *L*-proline (Nguyễn et al., 2021), bài báo này chúng tôi thực hiện tổng hợp dẫn xuất benzimidazole sử dụng xúc tác DES được điều chế từ *L*-proline và acid *p*-toluenesulfonic trong điều kiện không dung môi.

## 2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Vật liệu

*L*-proline 99% (HiMedia), acid *p*-toluenesulfonic monohydrate 98,5% (Sigma-Aldrich), *o*-phenylenediamine 99% (HiMedia), benzaldehyde 99%, 4-methylbenzaldehyde 97%, 4-fluorobenzaldehyde 98%, 4-chlorobenzaldehyde 97%, 4-bromobenzaldehyde 98% (Sigma-Aldrich). Silica gel 230–400, TLC (silicagel 60 F<sub>254</sub>, Merck), ethyl acetate, *n*-hexane (Trung Quốc). Tất cả hóa chất đều được sử dụng sau khi nhận mà không cần tinh chế lại.

### 2.2. Thiết bị

Phản ứng được thực hiện trên máy khuấy từ điều nhiệt IKA-RET. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân được thực hiện trên máy Bruker Avance II 500MHz tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh. Phương pháp đo phổ hồng ngoại (IR) được thực hiện trên máy Jasco tại Trường Đại học Sư phạm Thành phố Hồ Chí Minh, kỹ thuật đo ATR. Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy Buchi tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

### 2.3. Quy trình điều chế xúc tác

*L*-proline (5 mmol, 0,575 g) và PTSA.H<sub>2</sub>O (5 mmol, 0,950 g) được thêm vào bình cầu 50 mL. Hỗn hợp được đun tại 80°C đến khi thu được dung dịch đồng nhất (thời gian đun là 1 h). Sản phẩm sau đó được bảo quản trong bình hút ẩm (Hao et al., 2017). Ký hiệu xúc tác Pro-PTSA.

### 2.4. Quy trình tổng hợp dẫn xuất benzimidazole

Bình cầu 25 mL được thêm vào hỗn hợp benzaldehyde (2 mmol, 0,212 g), *o*-phenylenediamine (2 mmol, 0,216 g) và xúc tác Pro-PTSA (0,6 mmol, 0,172 g). Hỗn hợp được đun khuấy từ tại nhiệt độ 80°C trong thời gian 120 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, 1 mL nước và 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> được thêm vào, chiết thu hồi lớp nước chứa xúc tác. Lớp hữu cơ sau khi chiết được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, bay hơi dung môi dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Thực hiện sắc ký cột sản phẩm thô với hệ dung môi *n*-hexane-ethyl acetate (7:3, v/v) thu được sản phẩm tinh khiết.

### 2.5. Xác định cấu trúc sản phẩm

**4a** Chất rắn màu trắng, m.p. 293-295°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 8,23 (*dd*, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,60 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,47 – 7,54 (*m*, 3H), 7,21 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 151,5, 132,7, 129,7, 129,5, 128,8, 128,4, 126,5, 122,2 ppm.

**4b** Chất rắn màu trắng, m.p. 295-297°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 8,24 (*d*, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,64 (*m*, 4H), 7,24 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 150,3, 135,1, 131,1, 129,4, 129,0, 128,7, 128,1, 122,3 ppm.

**4c** Chất rắn màu trắng, m.p. 255-257°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 8,18 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (*br*, 2H), 7,24 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 150,4, 132,0, 131,9, 131,1, 129,8, 128,3, 123,4, 122,5 ppm.

**4d** Chất rắn màu trắng, m.p. 248-250°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 8,29 (*dd*, *J* = 9,0 Hz, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,62 (*br*, 2H), 7,32 (*t*, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 163,7 (*J* = 246,4 Hz), 150,6, 128,8 (*J* = 8,6 Hz), 127,1 (*J* = 3,1 Hz), 122,3, 115,8 (*J* = 22,0 Hz) ppm.

**4e** Chất rắn màu trắng, m.p. 225-227°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 8,13 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,36 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (*dd*, *J* = 6,0 Hz, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,42 (*s*, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 151,6, 139,9, 129,6, 129,5, 129,0, 127,8, 126,5, 122,1, 20,5 ppm.

**5a** Chất rắn màu trắng, m.p. 133-134°C. <sup>1</sup>H-NMR δ<sub>H</sub> (500 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 7,75 – 7,77 (*m*, 2H), 7,73 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (*d*, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,50 (*d*, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (*d*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,32 (*m*, 5H), 7,09 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,61 (*s*, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR δ<sub>C</sub> (125 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): 153,7, 143,5, 137,2, 136,4, 130,8, 129,6, 129,2, 128,8, 128,6, 127,5, 126,2, 122,6, 122,1, 119,6, 110,8, 47,9 ppm.

**5b** Chất rắn màu trắng, m.p. 137-139°C.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ): 7,79 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,76 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,57 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,37 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (*m*, 2H), 7,13 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,65 (*s*, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ): 152,5, 143,4, 136,3, 136,0, 135,4, 132,9, 130,9, 129,4, 128,9, 128,9, 128,0, 123,0, 122,5, 119,8, 110,8, 47,3 ppm.

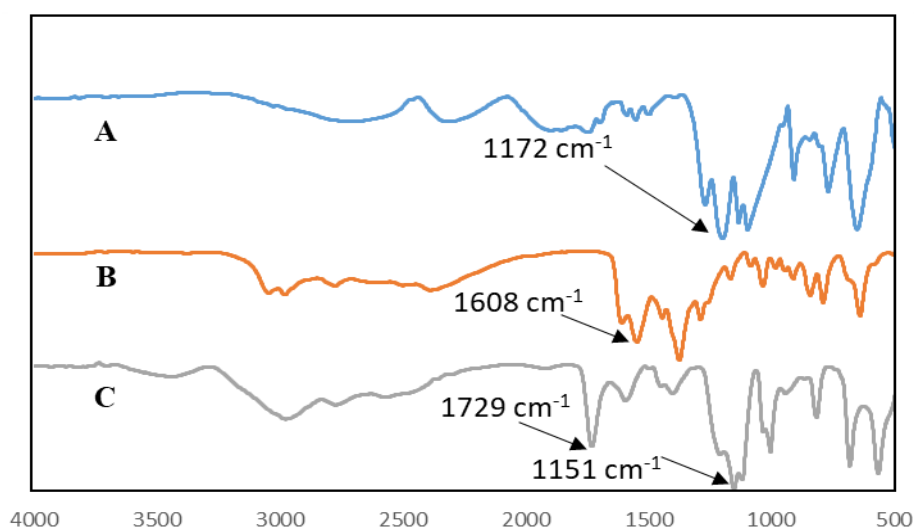
**5c** Chất rắn màu trắng, m.p. 160-162°C.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ): 7,76 (*d*,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,72 (*s*, 4H), 7,52 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,42 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 – 7,32 (*m*, 2H), 7,07 (*d*,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,63 (*s*, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ): 152,6, 143,3, 136,4, 136,3, 131,9, 131,1, 129,7, 128,3, 123,8, 123,1, 122,5, 120,9, 119,7, 115,2, 110,8, 47,3 ppm.

**5d** Chất rắn màu trắng, m.p. 110-112°C.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ): 7,82 (*dd*,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 5,5$  Hz, 2H), 7,75 (*dd*,  $J = 7,0$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,43 (*dd*,  $J = 7,0$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,26 – 7,33 (*m*, 4H), 7,13 – 7,16 (*m*, 2H), 7,09 (*t*,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 5,62 (*s*, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ): 163,8 ( $J = 182,5$  Hz), 161,9 (176,3 Hz), 152,7, 143,4, 136,2, 133,2 ( $J = 2,5$  Hz), 131,6, 131,5 ( $J = 8,8$  Hz), 128,2 ( $J = 8,8$  Hz), 127,2 ( $J = 2,5$  Hz), 122,5 ( $J = 62,3$  Hz), 119,7, 115,6 ( $J = 21,3$  Hz), 115,5 ( $J = 22,5$  Hz), 110,7, 47,2 ppm.

**5e** Chất rắn màu trắng, m.p. 126-128°C.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta_{\text{H}}$  (500 MHz, acetone- $d_6$ ): 7,73 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,37 (*d*,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,34 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,21-7,28 (*m*, 2H), 7,14 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,00 (*d*,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 5,57 (*s*, 2H), 2,42 (*s*, 3H), 2,29 (*s*, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$   $\delta_{\text{C}}$  (125 MHz, acetone- $d_6$ ): 153,8, 143,5, 139,7, 137,1, 136,3, 134,2, 129,4, 129,2, 129,2, 127,9, 126,1, 122,4, 122,0, 119,5, 110,8, 47,6, 20,4, 20,1 ppm.

### 3. Kết quả và thảo luận

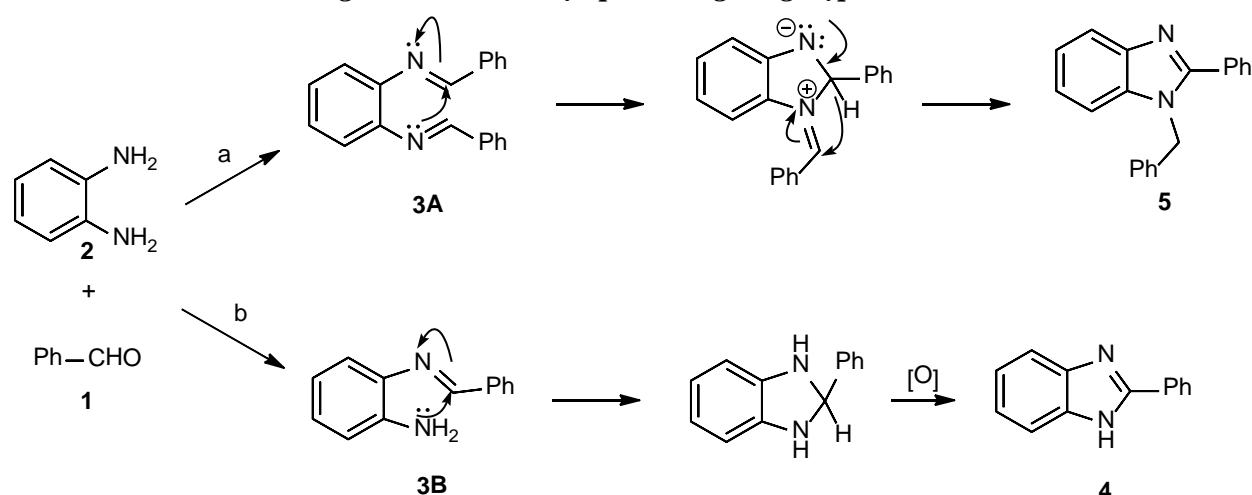
#### 3.1. Phân tích tính chất của xúc tác



Hình 1. Phổ IR các mẫu: A: PTSA; B: L-Proline; C: Pro-PTSA

DES điều chế từ *L*-proline và PTSA được nghiên cứu sự hình thành liên kết hydrogen liên phân tử dựa trên phổ IR (Hình 1). Hợp chất PTSA đặc trưng dao động của nhóm SO<sub>2</sub>H tại 1172 cm<sup>-1</sup> và hợp chất *L*-proline đặc trưng dao động nhóm >C=O tại 1608 cm<sup>-1</sup>. Phổ IR của DES cho thấy dao động của nhóm SO<sub>2</sub>H dịch về số sóng thấp hơn (1151 cm<sup>-1</sup>) và dao động của nhóm >C=O dịch về số sóng cao hơn (1729 cm<sup>-1</sup>). Kết quả sự thay đổi số sóng này cho thấy sự hình thành liên kết hydrogen liên phân tử giữa *L*-proline và PTSA (Hao et al., 2017).

### 3.2. Khảo sát ảnh hưởng của các điều kiện phản ứng tổng hợp dẫn xuất benzimidazole



#### Sơ đồ 1. Cơ chế hình thành hai sản phẩm benzimidazole

Phản ứng tổng hợp dẫn xuất benzimidazole được thực hiện giữa hai thành phần benzaldehyde và *o*-phenylenediamine (tỉ lệ mol 1:1) sử dụng xúc tác DES điều chế từ *L*-proline và PTSA trong điều kiện không dung môi. Phản ứng tạo thành 2 sản phẩm benzimidazole mang 1 nhóm thế phenyl (sản phẩm 4) và benzimidazole mang 2 nhóm thế phenyl (sản phẩm 5). Cơ chế hình thành sản phẩm benzimidazole xảy ra theo 2 hướng: Hướng a xảy ra qua trung gian imine 3A hình thành giữa một đương lượng *o*-phenylenediamine và hai đương lượng benzaldehyde, sau đó đóng vòng trung gian thu được sản phẩm 5. Hướng b xảy ra qua trung gian imine 3B hình thành giữa một đương lượng *o*-phenylenediamine và một đương lượng benzaldehyde, sau đó đóng vòng, oxi hoá thu được sản phẩm 4 (Sơ đồ 1) (Kumar et al., 2014). Xúc tác sử dụng được điều chế từ PTSA có tính acid mạnh giúp quá trình hình thành trung gian imine và đóng vòng dễ dàng, ngoài ra PTSA còn thể hiện tính oxi hoá thúc đẩy quá trình hình thành sản phẩm 4.

Điều kiện thực hiện phản ứng ban đầu khi thực hiện nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng: Thời gian 60 phút, nhiệt độ 50°C, lượng xúc tác sử dụng 30% mol (so với *o*-phenylenediamine), tỉ lệ 1:2=1:1 (mmol). Khảo sát thời gian thực hiện phản ứng cho thấy khi gia tăng thời gian phản ứng thì hiệu suất tạo thành sản phẩm cũng gia tăng tương ứng do trung gian imine chưa đóng vòng hoàn toàn trong thời gian phản ứng ngắn, tuy nhiên, khi thời gian phản ứng trên 120 phút thì hiệu suất tạo thành sản phẩm không đổi (Bảng, thí

nghiệm 4). Nhiệt độ thực hiện phản ứng tốt nhất là 80°C, khi thực hiện phản ứng tại nhiệt độ cao hơn 80°C thì hiệu suất vẫn không thay đổi (Bảng 1, thí nghiệm 8,9). Phản ứng xảy ra tốt tại nhiệt độ cao do quá trình hình thành trung gian **3A** và **3B** cần sự khử nước, tuy nhiên nhiệt độ cao hơn 80°C không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng do xúc tác DES có tính acid mạnh nên sự khử nước xảy ra hoàn toàn tại 80°C. Phản ứng tạo thành sản phẩm với hiệu suất thấp khi không sử dụng xúc tác (Bảng 1, thí nghiệm 10). Lượng xúc tác tốt nhất cho phản ứng tổng hợp dẫn xuất benzimidazole là 30% mol (so với *o*-phenylenediamine) (Bảng 1, thí nghiệm 8), gia tăng lượng xúc tác sử dụng không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng (Bảng 1, thí nghiệm 12).

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp benzimidazole

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Lượng xúc tác (% mol)	1:2 (mmol)	Sản phẩm 4 (mg)	Sản phẩm 5 (mg)	Hiệu suất 4 (%) <sup>a</sup>	Hiệu suất 5 (%) <sup>a</sup>
1	50	60	30	1:1	100	108	26	38
2	50	90	30	1:1	84	140	22	49
3	50	120	30	1:1	110	176	28	62
4	50	180	30	1:1	105	168	27	59
5	40	120	30	1:1	95	112	24	39
6	60	120	30	1:1	113	194	29	68
7	70	120	30	1:1	126	203	32	71
8	80	120	30	1:1	132	216	34	76
9	90	120	30	1:1	130	222	34	78
10	80	120	-	1:1	57	32	15	11
11	80	120	20	1:1	119	205	31	72
12	80	120	40	1:1	125	227	32	80
13	80	120	30	1,5:1	62	362	16	85
14	80	120	30	2:1	43	501	11	88
15	80	120	30	2,5:1	46	505	12	89
16 <sup>b</sup>	80	120	30	2:1	28	82	7	14
17 <sup>c</sup>	80	120	30	2:1	38	404	10	71

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập tính theo benzaldehyde

<sup>b</sup> Sử dụng xúc tác *L*-proline

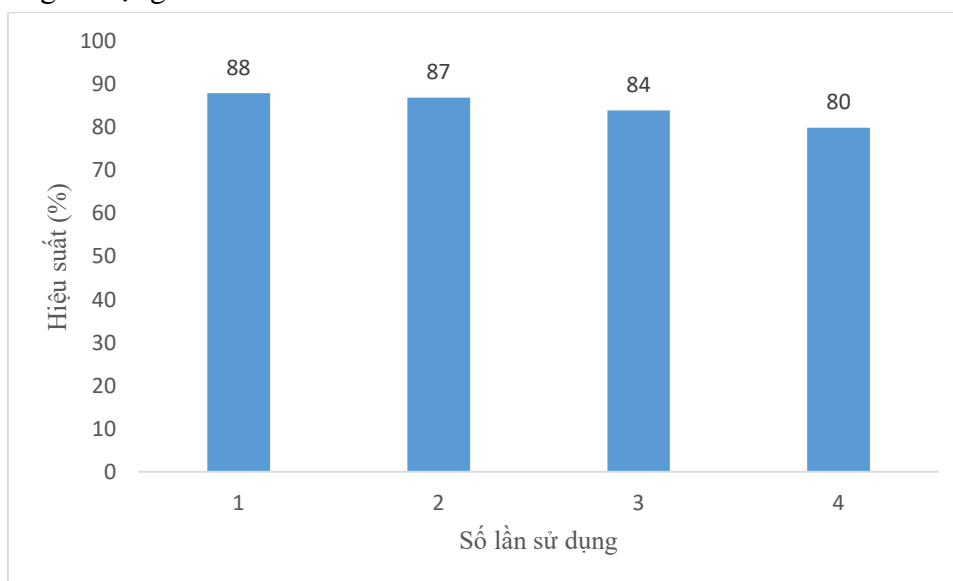
<sup>c</sup> Sử dụng xúc tác PTSA

Kết quả nghiên cứu tỉ lệ tạo thành **4** và **5** cho thấy sản phẩm **4** và **5** tạo thành với tỉ lệ tương đương nhau khi sử dụng tỉ lệ **1:2**=1:1 (mmol) với thời gian phản ứng 60 phút (Bảng 1, thí nghiệm 1), khi tăng thời gian phản ứng thì lượng sản phẩm **5** tăng dần trong khi **4** giữ nguyên không đổi (Bảng 1, thí nghiệm 2,3). Khi tiến hành phản ứng trong 60 phút thì trung gian imine **3A** của sản phẩm **5** còn nhiều (quan sát TLC), vì vậy, khi tăng thời gian phản ứng thì lượng sản phẩm **5** hình thành thêm. Nhiệt độ phản ứng ảnh hưởng đến tỉ lệ tạo thành của **4** và **5**, nhiệt độ càng cao thì lượng sản phẩm **5** tạo thành càng nhiều (Bảng 1, thí nghiệm 6-8) do nhiệt độ cao giúp quá trình tạo thành trung gian **3A** và đóng vòng thuận lợi hơn. Lượng xúc tác sử dụng không ảnh hưởng đến tỉ lệ tạo thành giữa **4** và **5**. Tỉ lệ giữa

benzaldehyde và *o*-phenylenediamine ảnh hưởng rất lớn đến tỉ lệ tạo thành giữa **4** và **5**, khi sử dụng lượng thừa benzaldehyde thì lượng sản phẩm **5** tạo thành vượt trội so với sản phẩm **4** (Bảng 1, thí nghiệm 13,14) vì lượng thừa benzaldehyde sẽ thúc đẩy sự hình thành trung gian **3A** nhanh hơn. *L*-proline không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng, khi sử dụng trực tiếp PTSA thì hiệu suất phản ứng tạo thành thấp hơn so với khi sử dụng DES điều chế từ PTSA (Bảng 1, thí nghiệm 16,17). Kết quả này cho thấy xúc tác DES điều chế từ PTSA sử dụng tổng hợp dẫn xuất benzimidazole hiệu quả hơn sử dụng trực tiếp PTSA.

### 3.3. Nghiên cứu khả năng tái sử dụng xúc tác

DES sau khi sử dụng được thu hồi, rửa lại bằng  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , bay hơi nước dưới áp suất thấp thu được xúc tác thu hồi và bảo quản trong bình hút ẩm cho lần sử dụng tiếp theo. Điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất đã nghiên cứu được áp dụng cho quá trình khảo sát khả năng tái sử dụng của xúc tác. Kết quả Hình 2 cho thấy xúc tác đã điều chế có khả năng tái sử dụng tốt với hiệu suất tổng hợp thay đổi không đáng kể sau 4 lần sử dụng. Kết quả này cho thấy ưu điểm vượt trội của xúc tác DES so với những phương pháp nghiên cứu đã công bố khác như nhiệt độ phản ứng thấp, không sử dụng dung môi, hiệu suất cao, thời gian thực hiện phản ứng được rút ngắn, quy trình xử lý sau khi kết thúc phản ứng đơn giản và xúc tác có khả năng sử dụng nhiều lần.



\*Hiệu suất được tính theo sản phẩm **5**

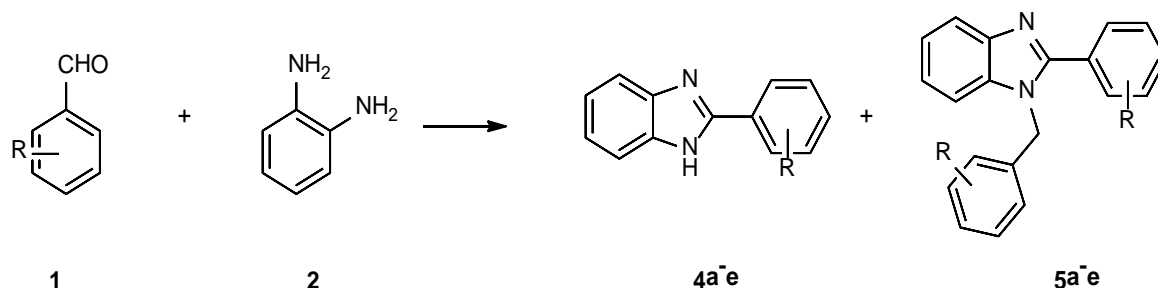
Hình 2. Kết quả nghiên cứu tái sử dụng xúc tác

### 3.4. Tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole

Điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp benzimidazole tốt nhất khi sử dụng benzaldehyde được sử dụng nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole khác khi thay benzaldehyde thành những dẫn xuất mang các nhóm thế tại vị trí *para*. Kết quả Bảng 2 cho thấy các nhóm thế halogen gắn trên benzaldehyde làm giảm hiệu suất phản ứng, đặc biệt khi sử dụng 4-fluorobenzaldehyde hiệu suất thu được giảm đáng kể. Nhóm thế methyl không

ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất tạo thành sản phẩm. Các nhóm thế không ảnh hưởng đến sự chọn lọc tạo thành sản phẩm **5** của các dẫn xuất benzimidazole.

**Bảng 2.** Kết quả tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole



Kí hiệu	Aldehyde	Sản phẩm 4 (mg)	Sản phẩm 5 (mg)	Hiệu suất 4 (%) <sup>a</sup>	Hiệu suất 5 (%) <sup>a</sup>
a	Benzaldehyde	43	501	11	88
b	4-Chlorobenzaldehyde	41	564	9	80
c	4-Bromolbenzaldehyde	49	681	9	77
d	4-Fluorobenzaldehyde	25	435	6	68
e	4-Methylbenzaldehyde	46	518	11	83

<sup>a</sup> Hiệu suất cô lập tính theo aldehyde

#### 4. Kết luận

DES được điều chế từ *L*-proline và acid *p*-toluenesulfonic xúc tác hiệu quả phản ứng tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole trong điều kiện không dung môi với sự chọn lọc sản phẩm cao. Ngoài ra, DES cũng cho thấy sự gia tăng khả năng xúc tác của acid *p*-toluenesulfonic so với sử dụng trực tiếp acid này. Xúc tác điều chế đã chứng minh điểm mạnh so với những nghiên cứu khác là thực hiện phản ứng êm dịu hơn với thời gian phản ứng ngắn và có khả năng tái sử dụng tốt. Kết quả nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất benzimidazole khác cho thấy các nhóm thế halogen trên benzaldehyde làm giảm hiệu suất tạo thành sản phẩm, đặc biệt nhóm thế fluoro trên benzaldehyde giảm mạnh hiệu suất tạo thành sản phẩm trong khi nhóm thế methyl không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất tổng hợp benzimidazole. Bên cạnh đó, các nhóm thế gắn trên benzaldehyde không ảnh hưởng đến sự chọn lọc tạo thành sản phẩm **5** của các dẫn xuất benzimidazole.

- ❖ **Tuyên bố về quyền lợi:** Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi.
- ❖ **Lời cảm ơn:** Nghiên cứu được tài trợ bởi chương trình nghiên cứu cơ bản của Bộ Giáo dục và Đào tạo với mã số B2020-SPS-06.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Abbott, A. P., Barron, J. C., Frisch, G., Gurman, S., Ryder, K. S., & Silva, F. A. (2011). Double layer effects on metal nucleation in deep eutectic solvents. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *13*, 10224-10231.
- Algul, O., Karabulut, A., Canacankatan, N., Gorur, A., Sucu, N., & Vezir, O. (2012). Apoptotic and anti-angiogenic effects of benzimidazole compounds: relationship with oxidative stress mediated ischemia/reperfusion injury in rat hind limb. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, *11*(3), 267-275.
- Alloum, A. B., Bougrin, K., & Soufiaoui M. (2003). Synthèse chimiosélective des benzimidazoles sur silice traitée par le chlorure du thionyle. *Tetrahedron Lett.*, *44*, 5935-5937.
- Bahrami, K., Khodaei, M. M., & Kaviani, I. (2007). A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Synthesis*, *4*, 547-550.
- Boiani, M., & González, M. (2005). Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *5*, 409-424.
- Du, L. H., & Wang, Y. G. (2007). A Rapid and Efficient Synthesis of Benzimidazoles Using Hypervalent Iodine as Oxidant. *Synthesis*, *5*, 675-678.
- Dudd, L. M., Venardou, E., Garcia, V. E., Licence, P., Blake, A. J., Wilson, C., & Poliakoff, M. (2003). Synthesis of benzimidazoles in high-temperature water. *Green Chem.*, *5*, 187-192.
- Hallett, J. P., & Welton, T. (2011). Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. *Chem. Rev.*, *111*, 3508-3576.
- Hao, L., Wang, M., Shan, W., Deng, C., Ren, W., Shi, Z., & Lü, H. (2017). L-proline-based deep eutectic solvents (DESs) for deep catalytic oxidative desulfurization (ODS) of diesel. *J. Hazard Mater.*, *339*, 216-222.
- Kokare, N. D., Sangshetti, J. N., & Shinde, D. B. (2007). One-Pot Efficient Synthesis of 2-Aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles and 2,4,5-Triaryl-1H-imidazoles Using Oxalic Acid Catalyst. *Synthesis*, *18*, 2829-2834.
- Kumar, B., Cumbal, L., & Smita, K. (2014). Ultrasound Promoted and SiO<sub>2</sub>/CCl<sub>3</sub>COOH Mediated Synthesis of 2-Aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazole Derivatives in Aqueous Media: An Eco-Friendly Approach. *J. Chem. Sci.*, *126*(6), 1831-1840.
- Li, M. L. Y., Hu, F., Ren, H., & Duan, E. (2021). Amino Acid-Based Natural Deep Eutectic Solvents for Extraction of Phenolic Compounds from Aqueous Environments. *Processes*, *9*, 1716.
- Lu, J., Yang, B., & Bai Y. (2002). Microwave irradiation synthesis of 2-substituted benzimidazoles using ppa as a catalyst under solvent-free conditions. *Synth Comm.*, *32*, 3703-3709.
- Majid, M. H., Mahmood, T., Amir, N. A., & Bagher, M. (2006). Zeolites. Efficient and Eco-friendly Catalysts for the Synthesis of Benzimidazoles. *Monatsh Chem.*, *137*, 175-179.
- Miller, J. F., Turner, E. M., Gudmundsson, K. S., Jenkinson, S., Spaltenstein, A., Thomson, M., & Wheelan, P. (2010). Novel N-substituted benzimidazole CXCR4 antagonists as potential anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *20*, 2125-2128.
- Moghaddam, F. M., Bardajee, G. R., Ismaili, H., & Taimoory S. M. D. (2006). Facile and Efficient One-Pot Protocol for the Synthesis of Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives using Molecular Iodine as Catalyst. *Synth. Commun.*, *36*, 2543-2548.

- Nagawade, R. R., & Shinde, D. B. (2007).  $\text{TiCl}_4$  Promoted synthesis of benzimidazole derivatives. *Indian Journal of Chem* 46b, 349-351.
- Nguyen, H. T., & Pham, D. D. (2021). Tổng hợp sản xuất pyrano[3,2-c]quinoline dùng xúc tác điều chế từ L-proline và acid p-toluenesulfonic [Synthesis of pyrano[3,2-c]quinoline derivatives using catalyst prepared from L-proline and p-toluenesulfonic acid]. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*, 5(3), 1275-1283.
- Ozkay, Y., Tunali, Y., Karaca, H., & Isikdag I. (2010). Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazones moiety. *Eur J Med Chem*, 45(8), 3293-3298.
- Reddy, M. V., Oh, J., & Jeong, Y. T. (2014). p-Toluenesulfonic acid-catalyzed one-pot synthesis of 2-amino-4-substituted-1,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo [1,2-a]pyrimidine-3-carbonitriles under neat conditions. *C. R. Chimie*, 17, 484-489.
- Shitole, N. V., Niraldwad, K. S., Shingate, B. B., & Shingare M. S. (2016). Synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles using chlorosulfonic acid at room temperature. *Arabian Journal of Chemistry*, 9(1), S858-S860.
- Zhang, Z. H., Li, T. S., & Li J. J. (2007). A Highly Effective Sulfamic Acid/Methanol Catalytic System for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives at Room Temperature. *Monatsh Chem*, 138, 89-94.

**DES PREPARED FROM P-TOLUENESULFONIC ACID CATALYZED EFFICIENTLY  
SELECTIVE BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES SYNTHESIS  
UNDER SOLVENT-FREE CONDITION**

*Phan Thai Son*<sup>1</sup>, *Nguyen Truong Hai*<sup>2</sup>,  
*Nguyen Tien Cong*<sup>1</sup>, *Tran Hoang Phuong*<sup>2</sup>, *Pham Duc Dung*<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Ho Chi Minh City University of Education, Vietnam

<sup>2</sup>University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

\*Corresponding author: Pham Duc Dung – Email: dungpd@hcmue.edu.vn

Received: August 01, 2022; Revised: September 18, 2022; Accepted: September 27, 2022

**ABSTRACT**

The results of IR determined hydrogen bonding between L-proline and para-toluenesulfonic acid. The reaction conditions were investigated, including reaction temperature, reaction time, amount of catalyst, and the mole ratio of benzaldehyde and o-phenylenediamine. The best reaction conditions were obtained: reaction temperature of 80°C, a reaction time of 120 minutes, the mole ratio of benzaldehyde:o-phenylenediamine=2:1 (mmol), and the amount of used catalyst is 30% mole in the proportion of o-phenylenediamine. The results of the reusability of the catalyst showed that DES could be used four times without significantly decreasing catalytic activity after each use. Benzimidazole derivatives synthesis showed that halogen substituents reduced the reaction yields, while methyl substituents did not affect the reaction yield. In addition, the prepared DES also showed selectivity in favor of forming a disubstituted benzimidazole synthesis over monosubstituted benzimidazole synthesis.

**Keywords:** benzimidazole derivatives; deep eutectic solvent; p-toluenesulfonic acid; reusability