

nguy cơ làm bí da, gây mụn. Bên cạnh đó, vitamin E ngoài tác dụng dưỡng ẩm da còn có tác dụng chống lão hóa, tăng cường trẻ hóa làn da. Kết quả đánh giá *in vitro* và *in vivo* cho thấy vùng da thoa được bôi kem mất nước ít hơn nhiều so với vùng da không bôi kem. Phương pháp đo độ ẩm da sử dụng trong nghiên cứu này tương tự một số công trình nghiên cứu đã công bố. Việc xác định hàm lượng nước trong da bằng thiết bị dựa trên nguyên tắc tụ điện có độ chính xác cao và dễ sử dụng [2,3].

### Kết luận

Nhóm nghiên cứu đã bào chế được kem bôi da dựa trên sự kết hợp các thành phần dưỡng ẩm da theo các cơ chế hút ẩm, khóa ẩm và làm mềm da (bảng 6). Sản phẩm có thể chất đẹp, dễ bôi thành lớp mỏng trên da, bám dính tốt, thấm tốt, hoàn toàn không kích ứng da, cung cấp nước và lưu giữ nước trên da tốt trong vòng 4 giờ theo dõi trên thỏ.

### Tài liệu tham khảo

1. Bonté F. (2011), "Skin moisturization mechanisms: New data", *Annales Pharmaceutiques Françaises*, Vol 69, pp. 135-14.

2. Huang T. (2008), "A device for skin moisture and environment humidity detection", *Sensors and Actuators B*, pp. 206–212.

3. Hamed Saja H. (2012), "Construction, in vitro and in vivo evaluation of an in-house conductance meter for measurement of skin hydration", *Medical Engineering & Physics*, 34 (10), pp. 1471-1476.

4. Hou H. (2012), "Moisture absorption and retention properties, and activity in alleviating skin photodamage of collagen polypeptide from marine fish skin", *Food Chemistry*, 135, pp. 1432–1439.

5. Michalun M. V. (2015), "Milady skin care and cosmetic ingredients dictionary", *Cengage Learning*, pp. 12-21.

6. Vaz S. (2019), "Evaluation of the biocompatibility and skin hydration potential of vitamin E loaded lipid nanosystems formulations: *In vitro* and human *in vivo* studies", *Colloids and surface B*, 179, pp. 2420249.

7. Wang Y. (2018), "Study on the development of wax emulsion with liquid crystal structure and its moisturizing and frictional interactions with skin", *Colloids and surface B*, 171, pp. 335 – 342.

(Ngày nhận bài: 03/7/2020 - Ngày phản biện: 20/7/2020 - Ngày duyệt đăng: 18/9/2020)

# Tổng hợp các tác nhân tiềm năng kháng nấm 1,5-diaryl-1H-imidazol

Đoàn Quốc Hoài Nam<sup>1</sup>, Ngô Hoàng Việt<sup>2</sup>, Trương Ngọc Tuyền<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Y Dược, Đại học Văn Lang

<sup>2</sup>Khoa Dược, ĐH. Y Dược TP. Hồ Chí Minh

\*E-mail: truongtuyen@ump.edu.vn

### Summary

*As antifungal activity of heterocyclic 1H-imidazole, inclusive of 1,5-diaryl-1H-imidazole derivatives, is increasingly concerned, 1,5-diaryl-1H-imidazole derivatives were prepared by two synthetical pathways: One by condensation reaction of imines and p-tosylmethyl isocyanide (TosMIC), in which imine derivatives were synthesized to serve as intermediate products, and the other by oxidation of 1,5-diaryl-1H-imidazole derivatives with methylthio substituent. Thereby, 16 imine derivatives and 23 derivatives of 1,5-diaryl-1H-imidazole were obtained and structurally defined. These compounds would be subjected to future studies on evaluation of their antifungal activity.*

**Keywords:** Imine, 1,5-diaryl-1H-imidazole, TosMIC, heterocyclic ring, antifungal.

### Đặt vấn đề

Khí hậu nhiệt đới gió mùa ở Việt Nam là điều kiện thích hợp cho bệnh nấm da phát triển. Các thuốc trị nấm da thực tế không nhiều, chủ yếu thuộc nhóm azol (ketoconazol, clotrimazol, miconazol,...) và gần đây là terbinafin. Với các lựa chọn điều trị hạn chế, việc sử dụng thuốc lặp lại và chưa hợp lý là nguyên nhân

dẫn đến tái phát và phát triển các chủng nấm kháng thuốc<sup>[1]</sup>. Hoạt tính kháng nấm của dị vòng 1H-imidazol, một dị vòng quan trọng và có mặt trong nhiều hoạt chất ứng dụng trong lâm sàng như ketoconazol (kháng nấm), mebendazol (diệt giun sán)...<sup>[2]</sup>, cho đến nay vẫn rất được quan tâm phát triển, trong đó có các dẫn chất 1,5-diaryl-1H-imidazol<sup>[3]</sup>. Với mong muốn tìm ra hoạt chất kháng nấm mới, nghiên cứu

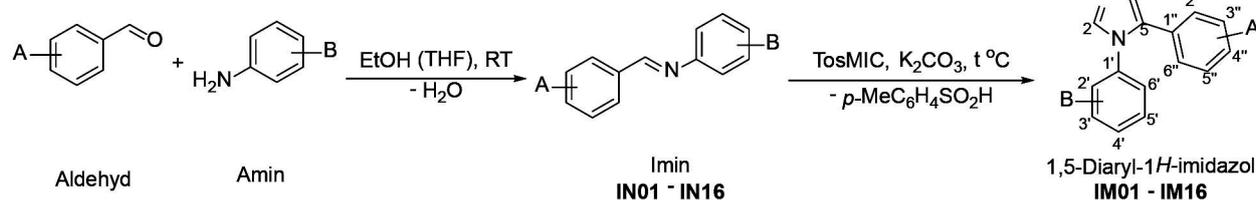
đã thực hiện tổng hợp các dẫn chất 1,5-diaryl-1H-imidazol làm nguyên liệu cho các đánh giá hoạt tính kháng nấm sau này.

## Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

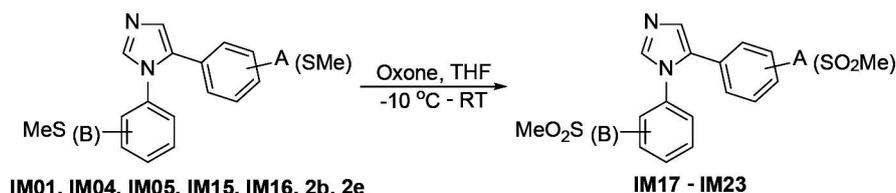
### Nguyên liệu và thiết bị

Hóa chất, dung môi được sử dụng trực tiếp không tinh chế thêm (các hãng Merck, Sigma-Aldrich, Fischer Scientific, AK Scientific). Sắc ký lớp mỏng (**SKLM**) sử dụng bản nhôm silica gel 60 F<sub>254</sub> độ dày 0,2 mm (Hãng Merck). Sắc ký cột (**SKC**) sử dụng silica gel cỡ hạt 0,040 - 0,063 mm (Hãng Merck). Điểm chảy (mp) được đo bằng máy Sanyo-Gallenkamp.

**A**



**B**



Hình 1. (A) Phản ứng ngưng tụ các dẫn chất imin với TosMIC;

(B) Phản ứng oxy hóa các dẫn chất methylthio bằng oxone, với các dẫn chất **2b** và **2e** đã được trình bày trước đây<sup>[4]</sup>

### Phản ứng tổng hợp các dẫn chất 1,5-diaryl-1H-imidazol

**Phản ứng ngưng tụ các dẫn chất imin với TosMIC:** Các dẫn chất imin với *p*-tosylmethyl isocyanid (TosMIC; 1,0 - 1,5 equiv.), xúc tác là K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 - 3,0 equiv.) được hòa tan trong hệ dung môi MeOH – DME (dimethoxyethan) (2 : 1; 150 mL) ở môi trường khí trơ (Ar hoặc N<sub>2</sub>). Đun hồi lưu phản ứng qua đêm<sup>[4]</sup>. Hỗn hợp sau đó được cô quay, chiết sản phẩm bằng ethyl acetat (EA), lắc với dung dịch NaCl bão hòa, rồi làm khan bằng MgSO<sub>4</sub>. Cô quay dịch chiết được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng kết tinh lại hoặc **SKC** với hệ dung môi thích hợp. Sấy ở 60 °C và cân tính hiệu suất.

**Phản ứng oxy hóa các dẫn chất methylthioaryl-1H-imidazol:** Các dẫn chất 1H-imidazol có nhóm methylthio (MeS-) được hòa tan trong THF rồi làm lạnh về khoảng -10 °C. Thêm từ từ dung dịch oxone (2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 2,5 equiv.) trong nước rồi tăng dần nhiệt độ đến RT, nhóm MeS- sẽ bị oxy hóa thành nhóm methylsulfonyl (MeSO<sub>2</sub>-). Kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp bằng nước đá và chiết với

Phổ hồng ngoại được đo bằng máy **FT-IR** 8101 Shimadzu. Phổ **<sup>1</sup>H-NMR** đo bằng máy Bruker AC 200 MHz và 500 MHz.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Tổng hợp các dẫn chất imin từ aldehyd và amin

Hòa tan aldehyd ở nhiệt độ phòng (RT) bằng lượng vừa đủ EtOH hoặc THF nếu aldehyd khó tan. Sau đó, thêm amin tương ứng vào, tua xuất hiện ngay hoặc sau 5 - 30 phút. Kiểm tra phản ứng bằng **SKLM**. Tinh chế sản phẩm thô bằng kết tinh lại trong dung môi thích hợp. Sấy ở 60 °C và cân, tính hiệu suất.

dicloromethan (DCM). Dịch chiết được rửa với NaCl bão hòa, làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cô quay thu sản phẩm thô<sup>[5]</sup>. Tinh chế sản phẩm thô bằng kết tinh lại trong EA. Sấy ở 60 °C và cân tính hiệu suất.

### Kết quả và bàn luận

#### Tổng hợp các dẫn chất imin

Đã tổng hợp được 16 imin (**IN01 - IN16**) với hiệu suất 50 – 96 %. Các imin này được định tính sơ bộ bằng điểm chảy, **SKLM** và phổ **FT-IR** (Không trình bày dữ liệu).

#### Tổng hợp các dẫn chất 1,5-diaryl-1H-imidazol

**Phản ứng ngưng tụ các dẫn chất imin với TosMIC:** Đã tổng hợp được 16 dẫn chất imidazol (**IM01 - IM16**) với hiệu suất từ thấp đến cao và từ nghiên cứu trước đó<sup>[4]</sup> rút ra được một số nhận xét. Với nhóm *p*-methylthioaryl gắn trên N của imin tương ứng (*p*-MeS-Ar-N=), nhóm hút điện tử (O<sub>2</sub>N-, Cl- hay Br-) trên aryl còn lại càng mạnh thì hiệu suất càng tăng, như nhóm *p*-O<sub>2</sub>N- (**2e**, 66 %) cho hiệu suất cao hơn nhóm *m*-O<sub>2</sub>N- (**2c**, 12 %), hoặc trường hợp có 2 nhóm 2,4-diCl- (**IM01**, 33 %) hay 3,4-diCl-

(**IM03**, 83 %) cho hiệu suất cao hơn 1 nhóm *p*-Cl– (**IM02**, 7,5 %). Với nhóm *p*-methylthioaryl gắn trên C của imin tương ứng (*p*-MeS–Ar–CH=), các halogen trên aryl còn lại cho hiệu suất ở mức trung bình, tuy nhiên sự thay đổi hiệu suất không tương ứng với hiệu ứng của các halogen. Với các dị vòng gắn trên N của imin tương ứng, pyridin hút điện tử cộng thêm các nhóm hút 5-Cl– (**2i**, 65 %) cho hiệu suất cao hơn pyridin không có nhóm hút (**2g**, 35 %); trái lại thiazol (**2h**, 10 %) với khả năng hút điện tử kém hơn dẫn đến cho hiệu suất thấp hơn hai trường hợp trên. Thời gian thực hiện phản ứng không ảnh hưởng nhiều đến hiệu suất [4]. Kéo dài thời gian phản ứng làm TosMIC bị phân hủy và độ tan kém của một số imin trong hệ dung môi MeOH - DME cũng khiến phản ứng xảy ra với hiệu suất thấp.

**Phản ứng oxi hóa các dẫn chất methylthioaryl-1H-imidazol:** Đã tổng hợp được 07 dẫn chất (**IM17** - **IM23**) với hiệu suất cao. Trong đó, **IM22** và **IM23** được tổng hợp từ các dẫn chất 1H-imidazol **2b** và **2e** tương ứng đã được trình bày trước đây [4]. Sự thay đổi vị trí của nhóm *p*-MeS– trên từng nhóm aryl (vị trí 1 hoặc 5) đều cho hiệu suất cao (90 – 98 %). Các nhóm hút điện tử mạnh như *p*-O<sub>2</sub>N–, 2,4 -diCl–, *o*-F– hay *m*-F– (8 - 14 giờ) cần thời gian phản ứng dài hơn so với các nhóm hút điện tử yếu như *p*-Cl– hay *p*-Br– (3,5 - 5 giờ).

Các dẫn chất này được xác định cấu trúc bằng điểm chảy, **SKLM**, phổ **FT-IR**, **MS**, **<sup>1</sup>H-NMR** và **<sup>13</sup>C-NMR** đều cho thấy phù hợp với công thức dự đoán.

**5-(2,4-Diclorophenyl)-1-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM01):** Tinh thể hình vảy, vàng nhạt. Hiệu suất 34 %. Mp 135-137 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2920 (MeS); 1598,9 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 335,0177; tìm thấy: 335,0029. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7,37 (d, 1H, *J* = 2 Hz, H<sub>2</sub>); 7,37 (d, 1H, *J* = 2 Hz, H<sub>4</sub>); 7,24 (d, 1H, *J* = 0,5 Hz, H<sub>3</sub>); 7,20 - 7,15 (m, 3H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>5</sub>); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>6</sub>); 7,01 - 6,99 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 2,46 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 138,9; 138,5; 135,8; 135,2; 132,9; 131,5; 130,6; 129,4; 128,2; 127,6; 125,8; 124,4; 122,7; 15,9.

**5-(4-Clorophenyl)-1-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM02):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 7,5 %. Mp 132 - 133 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2900 (MeS); 1542 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 301,0566; tìm thấy: 301,0438. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7,71 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 7,27 - 7,23 (m, 5H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7,10 - 7,09 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 2,51 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR**

(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 138,4; 138,1; 135,5; 134,0; 131,4; 131,0; 129,5; 129,1; 127,5; 124,3; 122,4; 15,8.

**5-(3,4-Diclorophenyl)-1-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM03):** Tinh thể không màu. Hiệu suất 83 %. Mp 151 - 152 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2918 (MeS); 1600,8 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 335,0177; tìm thấy: 335,0150. **<sup>1</sup>H-NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 7,69 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 7,34 - 7,27 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>), 7,30 (s, 1H, H<sub>4</sub>), 7,41 - 7,07 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>), 6,88 (dd, *J* = 2,2, 8,4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2,52 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm) 140,6; 140,2; 133,5; 133,4; 132,4; 131,4; 131,1; 130,3; 130,1; 127,8; 127,7; 126,6; 16,1.

**1-(4-Clorophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM04):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 25 %. Mp 133 - 134 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2920,0 (MeS); 1544,9 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 301,0566; tìm thấy: 301,0415. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7,94 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H<sub>2</sub>); 7,54 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7,24 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H<sub>4</sub>); 7,20 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,07 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 2,45 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 139,2; 138,5; 135,8; 133,9; 133,1; 129,5; 129,0; 127,6; 127,2; 122,7; 121,3; 15,6.

**1-(4-Bromophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM05):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 33 %. Mp 158 - 159 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2920,0 (MeS); 1537,2 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 345,0061; tìm thấy: 345,0104. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 7,94 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H<sub>2</sub>); 7,67 (d, 2H, *J* = 9 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,24 - 7,23 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7,20 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7,07 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 2,44 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 139,1; 138,4; 135,7; 134,1; 133,6; 129,0; 128,3; 127,1; 124,2; 123,2; 122,1; 15,5.

**1-(4-Fluorophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM06):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 33 %. Mp 119 - 120 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 2920,0 (MeS); 1604,7 (C=N). **MS** (ESI, m/z): C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 285,0861; tìm thấy: 285,0792. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 7,91 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H<sub>2</sub>); 7,33 - 7,31 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7,23 (d, 1H, *J* = 1 Hz, H<sub>4</sub>); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 2,44 (s, 3H, H<sub>Me</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 162,2; 139,3; 138,9; 135,2; 133,4; 130,6; 128,5; 127,4; 123,1; 122,6; 116,3; 16,0.

**1-(4-Iodophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM07):** Tinh thể hình kim, không màu.

Hiệu suất 22 %. Mp 175 - 176 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2918,1 (MeS); 1539,1 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 392,9923; tìm thấy: 392,9781.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7,92 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,82 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,23 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,20 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,08 - 7,06 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 2,45 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 139,6; 138,2; 137,9; 135,4; 134,8; 128,4; 128,1; 127,2; 124,8; 122,5; 98,8; 15,9.

**5-(2,4-Dichlorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol (IM08)**: Tinh thể hình khối, không màu. Hiệu suất 60 %. Mp 171 - 172 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1558,4 (C=N); 1593,1 ( $\text{NO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_2\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 334,0150; tìm thấy: 334,0023.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,25 - 8,22 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,94 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,39 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,30-7,25 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 147,5; 142,6; 139,5; 135,8; 135,2; 134,0; 131,2; 130,3; 128,4; 127,8; 124,6; 122,5; 122,3.

**5-(4-Bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-1H-imidazol (IM09)**: Tinh thể hình khối, nâu nhạt. Hiệu suất 40 %. Mp 169 - 170 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1544,9 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClBrN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 332,9794; tìm thấy: 332,9644.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,76 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,43 - 7,38 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,29 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,12 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 6,99 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 138,9; 136,2; 133,5; 133,3; 132,4; 132,1; 129,5; 128,4; 123,1; 122,5; 121,9.

**1,5-Di(4-bromophenyl)-1H-imidazol (IM10)**: Tinh thể hình khối, không màu. Hiệu suất 30 %. Mp 175 - 176 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1546,8 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 378,9362; tìm thấy: 378,9127.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,69 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,54 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,41 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,26 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,05 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 6,99 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 138,5; 136,2; 134,6; 132,8; 132,4; 132,0; 128,9; 124,1; 123,4; 122,5; 122,2.

**5-(4-Bromophenyl)-1-(p-tolyl)-1H-imidazol (IM11)**: Tinh thể khối, vàng nhạt. Hiệu suất 8 %. Mp 145 - 146 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2922,0 (Me); 1544,9 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 313,0341; tìm thấy: 313,0206.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,70 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,38 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,27 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,21 (d, 2H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,06 (d, 2H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,00

(d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 2,39 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 138,6; 137,9; 135,2; 132,8; 132,4; 132,2; 130,1; 128,4; 123,7; 123,5; 122,4; 21,4.

**5-(4-Bromophenyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-imidazol (IM12)**: Tinh thể hình khối, nâu nhạt. Hiệu suất 50 %. Mp 117 - 118 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1514,0 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 317,0090; tìm thấy: 317,0267.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,70 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,40 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,27 (d, 1H,  $J = 0,5$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,18 - 7,09 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 6,98 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 162,3; 138,9; 135,4; 132,3; 132,1; 131,5; 128,6; 123,0; 122,8; 122,5; 116,8.

**1-(4-Bromophenyl)-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1H-imidazol (IM13)**: Tinh thể hình kim, vàng nhạt. Hiệu suất 5 %. Mp 182 - 183 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2817,8 (MeO); 1550,7 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 359,0396; tìm thấy: 359,0267.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,75 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,44 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,22 (d, 1H,  $J = 0,5$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,03 - 6,99 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ); 6,91 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz, 8,5 Hz,  $\text{H}_6$ ); 6,77 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz, 8 Hz,  $\text{H}_4$ ); 3,82 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 152,4; 149,1; 139,2; 135,1; 134,7; 133,6; 132,2; 123,9; 123,7; 122,8; 122,3; 119,8; 115,9; 60,6; 58,9.

**5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol (IM14)**: Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 8 %. Mp 170 - 171 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2942,2 (MeO); 1598,9 (C=N); 1515,9 ( $\text{NO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 326,1141; tìm thấy: 326,1020.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,20 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,88 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,26 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,08 (t, 1H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}_5$ ); 6,96 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz, 8 Hz,  $\text{H}_6$ ); 6,88 (dd, 1H,  $J = 1,5$  Hz, 8 Hz,  $\text{H}_4$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ); 3,45 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{MeO}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 152,5; 148,1; 147,8; 141,2; 138,9; 135,5; 125,3; 123,9; 122,4; 122,2; 122,0; 118,9; 115,2; 60,6; 59,1.

**1-(2-Fluorophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM15)**: Tinh thể vàng. Hiệu suất 63 %. Mp 94 - 95 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1513,8 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  dự kiến: 285,0861; tìm thấy: 285,0780.  **$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,65 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,41-7,34 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ); 7,22-7,20 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,18 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,13 - 7,01 (m, 5H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 2,43 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ).  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 158,4; 139,2; 138,9; 136,5; 130,1; 129,5; 127,8; 127,6; 125,6; 123,6; 123,0; 122,4; 115,9; 15,8.

**1-(3-Fluorophenyl)-5-(4-methylthiophenyl)-1H-imidazol (IM16):** Tinh thể không màu. Hiệu suất 85 %. Mp 143 - 144 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1512,9 (C=N). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 285,0861; tìm thấy: 285,0586. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,68 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ), 7,42 - 7,31 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 7,23 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7,16-6,90 (m, 7H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), 2,45 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) 165,9; 160,9; 139,3; 139,1; 131,6; 129,7; 129,1; 126,8; 122,0; 116,1; 115,7; 114,0; 113,5; 16,0.

**5-(2,4-Diclorophenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM17):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 90 %. Mp 117 - 118 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2916,2 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1595,0 (C=N); 1301,9 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 367,0075; tìm thấy: 366,9915. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,05 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,97 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,42 (d, 1H,  $J = 2$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,34 - 7,29 (m, 4H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,27 (s, 1H,  $\text{H}_3$ ); 3,09 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141,2; 140,5; 139,6; 135,8; 135,2; 133,9; 131,5; 130,8; 129,1; 128,4; 127,1; 122,9; 122,5; 50,1.

**1-(4-Clorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM18):** Tinh thể không màu. Hiệu suất 95 %. Mp 198 - 190 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2920,0 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1600,8 (C=N); 1309,6 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 333,0465; tìm thấy: 333,0231. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,05 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,86 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,57 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,46 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,39 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,36 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 3,21 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141,4; 138,9; 137,8; 135,1; 133,9; 133,5; 129,8; 128,5; 128,2; 121,9; 121,3; 49,8.

**1-(4-Bromophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM19):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 92 %. Mp 201 - 202 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2918,1 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1598,9 (C=N); 1311,5 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 376,9960; tìm thấy: 376,9840. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,05 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 7,86 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,71 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,46 (s, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,39 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,29 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 3,21 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 141,3; 138,9; 137,9; 135,7; 134,8; 132,4; 128,9; 128,4; 125,1; 122,9; 122,5; 48,7.

**1-(2-Fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM20):** Tinh thể không màu. Hiệu suất 95 %. Mp 219 - 220 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2908,5 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1600,8 (C=N); 1301,9 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 317,0760;

tìm thấy: 317,0537. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,82 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,75 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,48-7,44 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,43 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,32 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,29 - 7,21 (m, 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 3,03 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 158,1; 141,5; 138,6; 137,9; 135,6; 129,2; 128,9; 128,4; 125,9; 123,6; 123,0; 122,6; 115,9; 51,3.

**1-(3-Fluorophenyl)-5-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM21):** Tinh thể không màu. Hiệu suất 98 %. Mp 157 - 158 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2910,4 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1596,9 (C=N); 1301,9 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 317,0760; tìm thấy: 317,0524. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,85 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,80 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,45 - 7,40 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,33 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,17 (dt, 1H,  $J = 2$  Hz, 8,25 Hz,  $\text{H}_5$ ); 6,99 (d, 1H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 6,95 (d, 1H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 3,05 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 163,7; 141,3; 139,5; 138,4; 138,0; 135,7; 131,4; 128,9; 128,2; 122,6; 117,3; 114,8; 108,1; 49,9.

**5-(4-Bromophenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-imidazol (IM22):** Tinh thể hình kim, không màu. Hiệu suất 96 %. Mp 207 - 209 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2923,9 ( $\text{MeSO}_2$ ); 1595,0 (C=N); 1301,9 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 376,9960; tìm thấy: 376,9712. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,09 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_2$ ); 8,02 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,54 (dd, 4H,  $J = 2,5$  Hz, 8,5 Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,34 (d, 1H,  $J = 1$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7,11 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 3,27 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 140,8; 140,3; 138,9; 134,9; 132,4; 132,1; 129,6; 128,5; 123,2; 123,1; 122,8; 48,6.

**1-(4-Methylsulfonylphenyl)-5-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol (IM23):** Tinh thể hình kim, vàng. Hiệu suất 97 %. Mp 187 - 188 °C. **FT-IR** (KBr,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1596,9 (C=N); 1334,6 ( $\text{NO}_2$ ); 1309,6 ( $\text{SO}_2$ ). **MS** (ESI, m/z):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  [M+H]<sup>+</sup> dự kiến: 344,0705; tìm thấy: 344,0617. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,18 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 8,06 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 7,82 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 7,47 (s, 1H,  $\text{H}_4$ ); 7,41 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ); 7,30 (d, 2H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ); 3,13 (s, 3H,  $\text{H}_{\text{Me}}$ ). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 147,8; 140,6; 140,3; 139,2; 137,9; 135,4; 129,8; 126,1; 124,5; 122,9; 122,5; 54,6.

## Kết luận và đề nghị

Nghiên cứu đã tổng hợp 16 dẫn chất imin trung gian, từ đó tổng hợp và xác định cấu trúc thành công 23 dẫn chất 1,5-diaryl-1H-imidazol, gồm 16 dẫn chất từ phản ứng ngưng tụ các dẫn chất imin với TosMIC và 7 dẫn chất từ phản ứng oxy hóa nhóm methylthio

bằng oxon. Trong tương lai, các dẫn chất này sẽ là nguyên liệu cho các thử nghiệm đánh giá hoạt tính kháng nấm cũng như các hoạt tính sinh học khác. Bên cạnh đó, với phương pháp tổng hợp tiềm năng, cấu trúc của các dẫn chất 1,5-diaryl-1*H*-imidazol hứa hẹn tiếp tục được mở rộng với sự đa dạng hóa các nguyên liệu aldehyd hay amin được sử dụng.

### Tài liệu tham khảo

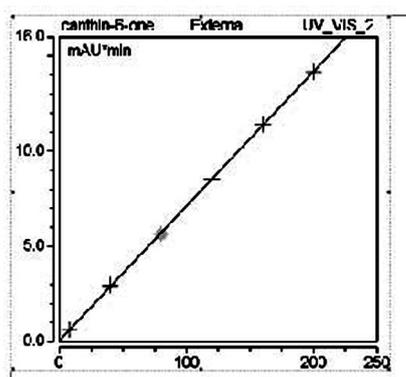
1. Samanta, I., S. Bandyopadhyay (2020), Chapter 11 - Antifungal resistance, in *Antimicrobial Resistance in Agriculture*, edited by I. Samanta and S. Bandyopadhyay, pp. 107-119, Academic Press.
2. Gaba, M., C. Mohan (2016), "Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles:

Recent advances and future directions", *Med. Chem. Res.*, 25 (2), pp. 173-210, <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>.

3. Bolous M., N. Arumugam, A. I. Almansour, et al. (2019), "Broad-spectrum antifungal activity of spirooxindolo-pyrrolidine tethered indole/imidazole hybrid heterocycles against fungal pathogens", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 29 (16), pp. 2059-2063, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.07.022>.
4. Tuyền, T. N., T. H. Dũng (2013), "Tổng hợp các dẫn xuất 3 vòng có chứa nhân imidazol", *Tạp chí Dược học*, 53 (6), tr. 34-37,
5. Yu, B., A.-H. Liu, L.-N. He, et al. (2012), "Catalyst-free approach for solvent-dependent selective oxidation of organic sulfides with oxone", *Green Chem.*, 14 (4), pp. 957-962, <https://doi.org/10.1039/C2GC00027J>.

(Ngày nhận bài: 21/7/2020 - Ngày phản biện: 04/8/2020 - Ngày duyệt đăng: 18/9/2020)

## Nghiên cứu chiết xuất... (Tiếp theo trang 39)



Hình 6. Đường chuẩn định lượng canthin-6-on

### Kết luận

Hợp chất canthin-6-on đã được phân lập từ rễ cây bá bệnh, xác định cấu trúc và xác định độ tinh khiết bằng HPLC. Kết quả nghiên cứu đã thu được hợp chất có độ tinh khiết cao (99,1%). Nghiên cứu đã sử dụng hợp chất phân lập được để xây dựng phương pháp định tính, định lượng canthin-6-on bằng phương pháp HPLC. Ứng dụng phương pháp để định tính và định lượng canthin-6-on trong mẫu dược liệu bá bệnh cho kết quả phân tích tốt.

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Học viện KH và CN, Viện Hàn lâm KH và CN Việt Nam (mã số đề tài GUST.STS.ĐT2017-HH01).

### Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Tất Lợi (2000), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Y học Hà Nội, tr. 412-413.
2. Hou Wen-bin, XiaoXue-feng, Guo Wei, Zhang Tie-jun (2011), "Advances in studies on chemistry, pharmacological effect, and pharmacokinetics of *Eurycoma longifolia*",

*Chinese Herbal Medicines*, 3 (3), pp. 186-195.

3. Bashir Mohammed Abubakar, Faezah Mohd Salleh, Alina Wagiran (2017), "Chemical composition of *Eurycoma longifolia* (Tongkat Ali) and the quality control of its herbal medicinal products", *J. of Applied Sci.*, 17 (7), pp. 324-338.
4. T. K. Lim (2016), *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*, Springer, Vol 11, pp. 250-276.
5. Shaheed Ur Rehman, Kevin Choe, Hye Hyun Yoo (2016), "Review on a Traditional Herbal Medicine, *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali): Its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology", *Molecules*, 21 (3), pp. 331.
6. Jiangkun Dai, Na Li, Junru Wang, Uwe Schneider (2016), "Fruitful decades for canthin-6-ones from 1952 to 2015: biosynthesis, chemistry, and biological activities", *Molecules*, 21 (4), pp. 493.
7. Bettarini, F., Borgonovi, G. E., Fiorani, T., Gagliardi, I., Caprioli, V., Massardo, P., Chapya, A. (1993), "Antiparasitic compounds from east african plants: isolation and biological activity of anonaine, matricarianol, canthin-6-one and caryophyllene oxide", *Inter. J. of Tropical Insect Sci.*, 14 (01), pp. 93-99.
8. Heron F. Vieira Torquato, Antonio C. Ribeiro-Filho, Marcus V. Buri, Roberto T. Araújo Júnior, Renata Pimenta, José Salvador R.de Oliveira,Valdir C. Filho, Antonio Macho, Edgar J. Paredes-Gamero, Domingos T. de Oliveira Martins (2017), "Canthin-6-one induces cell death, cell cycle arrest and differentiation in human myeloid leukemia cells", *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1861 (4), pp. 958-967.
9. Lopez C., Pastrana M., Rios A., Cogollo A., Pabon A. Huberine (2018), "A new canthin-6-one alkaloid from the bark of *Picrolemma huberi*", *Molecules*, 23, E934.

(Ngày nhận bài: 21/7/2020 - Ngày phản biện: 10/8/2020 - Ngày duyệt đăng: 18/9/2020)