

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ Y TẾ

**NGÔ DUY TÚY HÀ**

**TỔNG HỢP VÀ THỬ TÁC DỤNG SINH HỌC  
CỦA CÁC DỊ VÒNG 1*H*-BENZO(*d*) IMIDAZOL-  
2(3*H*)-THION QUA TRUNG GIAN DẪN CHẤT  
THIOURE**

Ngành : **HÓA DƯỢC**

Mã số : 62720403

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**TP. Hồ Chí Minh, năm 2021**

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS. TS. Trương Phương  
2. PGS. TS. Trần Cát Đông

Phản biện 1: .....

Phản biện 2 .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh  
vào hồi      giờ      ngày      tháng      năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Khung cấu trúc benzimidazol-2-thion được nghiên cứu nhiều trong những năm gần đây với các tác dụng sinh học phong phú, đa dạng: gây độc tế bào, chống động kinh, trị đái tháo đường, kháng viêm, giảm đau, kháng khuẩn, kháng nấm, chống ký sinh trùng, chống khô u, chống oxy hóa, chống trầm cảm và ức chế tiết acid dạ dày.

Nhằm tiếp bước những kết quả trên, góp phần tạo cơ sở cho việc phát triển thuốc kháng sinh, kháng nấm và kháng ung thư mới, đề tài “Tổng hợp và thử tác dụng sinh học của các dị vòng 1*H*-Benzo(*d*) imidazol-2(*3H*)-thion qua trung gian dẫn chất thioure” được tiến hành với những mục tiêu:

1. Từ các dẫn chất 1,2-diaminobenzen, tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các benzimidazol-2-thion.

2. Tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các dẫn chất alkyl và acyl của các benzimidazol-2-thion.

3. Thử hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn và hoạt tính độc tế bào của các chất tổng hợp được. Docking trên một vài đích tác động để sơ bộ tìm hiểu cơ chế tác động của các chất có hoạt tính.

### 2. Tính cấp thiết của đề tài

Các bệnh nhiễm khuẩn với các chủng vi khuẩn nguy hiểm kháng kháng sinh, nhiễm nấm và ung thư đang mối lo ngại lớn, đe dọa sức khỏe con người. Việc nghiên cứu tìm kiếm những nhóm thuốc kháng khuẩn, kháng nấm và kháng ung thư mới đang là một vấn đề cấp thiết của ngành dược.

### 3. Những đóng góp mới của luận án

Đã tổng hợp và xác định cấu trúc của 49 sản phẩm. Theo dữ liệu tra trên SciFinder ngày 27/1/2022, trong số 49 chất tổng hợp được có 17 chất mới.

Đã tìm ra một phương pháp mới trong tổng hợp các benzimidazol-2-thion, thực hiện bằng cách đun chảy các 1,2-diaminobenzen với thioure, không dùng dung môi. Tìm ra và so sánh hiệu quả các phương pháp alkyl hóa các benzimidazol-2-thion. Tìm ra quy luật thế alkyl hoặc acyl trên các vị trí trên vòng benzimidazol-2-thion.

Đã khảo sát tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, kháng tế bào của các chất tổng hợp, thực hiện khảo sát các cơ chế tác động ở mức độ phân tử kháng vi khuẩn MRSA và tìm ra các mối liên quan về cấu trúc – tác dụng của chúng.

### 4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 160 trang: mở đầu 2 trang, tổng quan 39 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang, kết quả nghiên cứu 65 trang, bản luận 24 trang; kết luận và kiến nghị 4 trang. Luận án có 23 bảng và biểu đồ, 55 sơ đồ, 16 hình, và 143 tài liệu tham khảo.

## Chương 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Benzimidazol-2-thion

Benzimidazol-2-thion là một dẫn chất của benzimidazol, cấu tạo bởi khung benzimidazol liên kết với một nhóm thion (=S) ở vị trí carbon số 2.

### 1.2. Xúc tác chuyển pha

Chất xúc tác trong các phản ứng dị pha rất quan trọng vì nếu thiếu các chất xúc tác này, các phản ứng dị pha chỉ diễn ra tại giao diện giữa các pha, phản ứng thường chậm hoặc không hiệu quả. Xúc tác chuyển pha được dùng hiệu quả để alkyl hóa các benzimidazol-2-thion tại *S* và/hoặc *N*.

### 1.3. Tác dụng sinh học của benzimidazol-2-thion

Khung benzimidazol-2-thion được chứng minh có nhiều tác dụng: kháng nấm, kháng khuẩn, diệt kí sinh trùng, độc tế bào, chống động kinh, trị đái tháo đường, kháng viêm, giảm đau, kháng histamin, chống loét dạ dày.

### 1.4. Xác định cấu trúc và kiểm nghiệm

Xác định cấu trúc và kiểm nghiệm các chất thử nghiệm bằng các phương pháp xác định nhiệt độ nóng chảy, phương pháp sắc ký, phương pháp quang phổ IR, quang phổ UV, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), khối phổ.

### 1.5. Xác định hoạt tính sinh học của chất tổng hợp

Hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm được xác định bằng các phương pháp pha loãng và khuếch tán trên bản thạch. Hoạt tính gây độc tế bào của các chất thử nghiệm có thể được xác định thông qua phương pháp MTT.

### 1.6. Docking *in silico* và giải thích cơ chế tác động ở mức độ phân tử

Bằng cách sàng lọc ảo cơ sở dữ liệu phân tử nhỏ, có thể xác định các chất ức chế tiềm năng mới trên mục tiêu quan tâm hoặc ngược lại, tìm đích tác động cho các phân tử chất thể hiện tốt trong thực nghiệm. Năng lượng gắn kết  $\Delta G_{\text{dock}}$  (kcal/ mol) được sử dụng để xếp hạng các chất thử nghiệm, giá trị này càng âm thì năng lực gắn kết của phối tử và protein đích càng tốt.

## Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

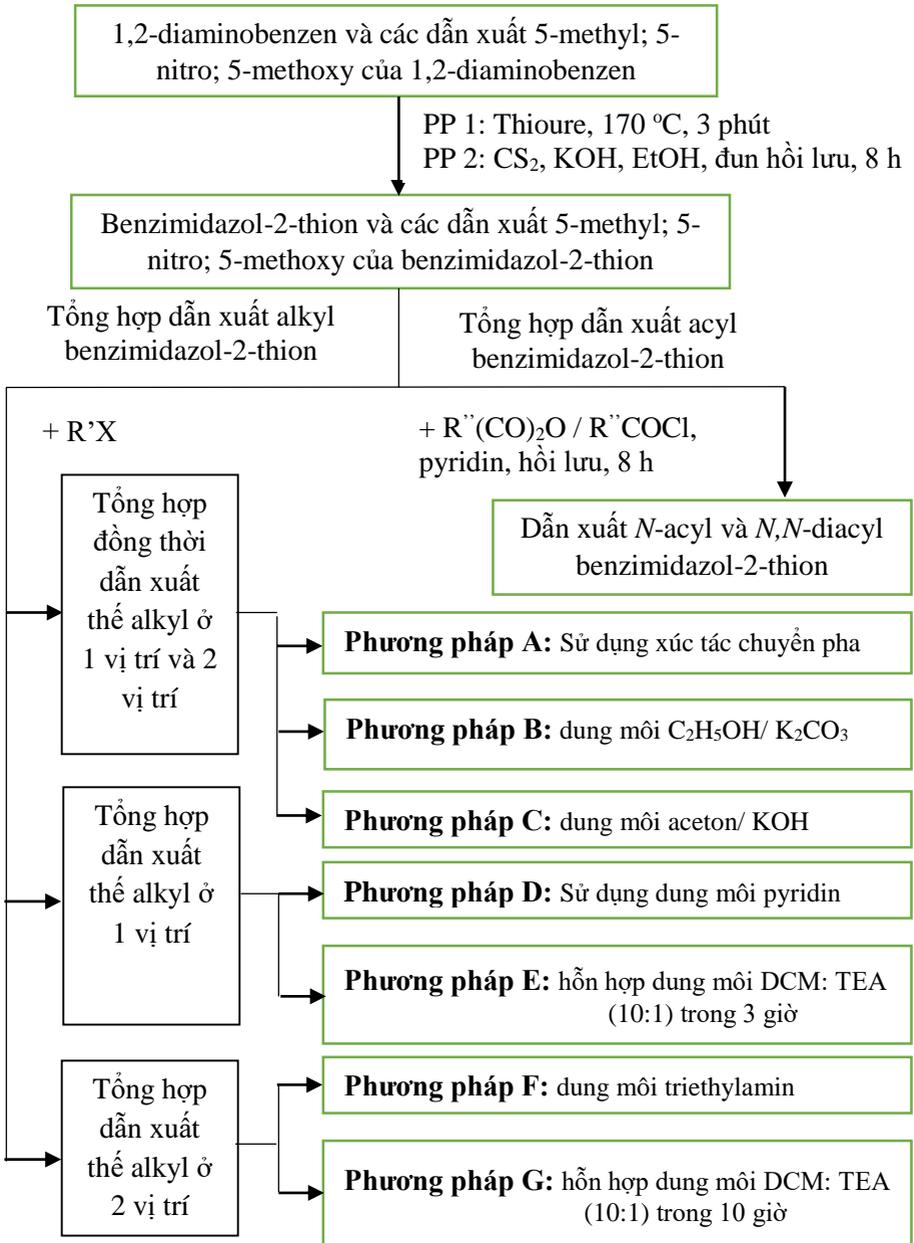
Benzimidazol-2-thion và các dẫn xuất *S*-alkyl, *N,S*-dialkyl, *N*-acyl và *N,N*-diacyl của benzimidazol-2-thion.

5-methylbenzimidazol-2-thion và các dẫn xuất *S*-alkyl, *N,S*-dialkyl, *N,N*-dialkyl, *N*-acyl và *N,N*-diacyl của 5-methylbenzimidazol-2-thion.

5-nitrobenzimidazol-2-thion và các dẫn xuất *S*-alkyl, *N,S*-dialkyl, *N*-acyl và *N,N*-diacyl của 5-nitrobenzimidazol-2-thion.

5-methoxybenzimidazol-2-thion và các dẫn xuất *S*-alkyl, *N,S*-dialkyl, *N*-alkyl, *N,N*-dialkyl, *N*-acyl và *N,N*-diacyl của 5-methoxybenzimidazol-2-thion.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu



Sơ đồ 2.3. Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất benzimidazol-2-thion

Kiểm nghiệm sản phẩm bằng sắc ký lớp mỏng, các phương pháp phổ UV, IR, MS,  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Định tính khả năng kháng khuẩn, kháng nấm của các chất thử nghiệm bằng phương pháp khuếch tán trong thạch. Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với vi khuẩn và vi nấm thử nghiệm bằng phương pháp pha loãng bán định lượng. Khảo sát độc tính tế bào được thực hiện trung tâm Khoa học Công nghệ Dược Sài Gòn, Đại học Y dược TPHCM. Đánh giá tỉ lệ tế bào sống bằng phương pháp MTT.

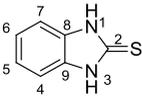
Thực hiện docking phân tử các chất cho tác dụng kháng MRSA với phần mềm AutodockVina 1.1.2. Cấu trúc 3 chiều (3D) của các đích tác động kháng MRSA được tải từ ngân hàng dữ liệu protein (PDB), sử dụng công cụ Autodock Tool 1.5 để xóa các phân tử nước, thêm hydro, tích điện và cuối cùng các cấu trúc đích tác động đại phân tử được lưu ở dạng \*.pdbqt. Kết quả docking được đánh giá bởi năng lượng gắn kết  $\Delta G_{\text{dock}}$  (kcal/mol) và sự tương tác giữa phối tử với các acid amin trong khoang gắn kết.

## Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các benzimidazol-2-thion

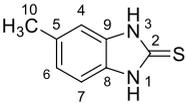
Tổng hợp được 4 sản phẩm (thứ tự từ 1 – 4).

#### 1. (2a): Benzimidazol-2-thion



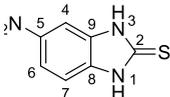
Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 12,49 (s, 2H, -NH, H1 và H3); 7,14-7,09 (m, 2H, H4 và H7); 7,11-7,07 (m, 2H, H5 và H6).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 168,2 (C2, C=S), 132,2 (C8 và C9), 122,3 (C4 và C7), 109,5 (C5 và C6). MS:  $m/z = 149,20$   $[\text{M-H}]^-$

#### 2. (2b): 5- methylbenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 12,37 (s, 2H, H1 và H3), 7,01 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 6,94 (s, 1H, H4), 6,92 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 2,33 (s, 3H, H10). Phổ  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 167,8 (C2), 132,4 (C9), 131,6 (C8), 130,2 (C5), 123,1 (C6), 109,5 (C4), 109,0 (C7), 20,9 (C10, CH<sub>3</sub>). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M+H}]^+$  (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>S)<sup>+</sup> = 165,2367; giá trị đo được là 165,0464.

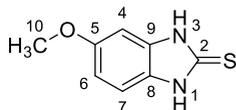
#### 3. (2c): 5-nitrobenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,12 (s, 1H, H3); 13,03 (s, 1H, H1); 8,07 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,88 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 7,29 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 171,8 (C2), 142,6 (C5), 137,3 (C8), 132,2 (C9), 118,9 (C7), 109,2 (C4), 104,6 (C6). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}-\text{H}]^- (\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S})^- = 194,1918$ , giá trị đo được là 194,0017.

#### 4. (2d): 5-methoxybenzimidazol-2-thion



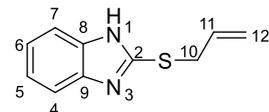
Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 12,38 (s, 1H, H3); 12,34 (s, 1H, H1); 7,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 6,72 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 6,67 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 3,74 (s, 3H, H10);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 167,8 (C2); 155,7 (C5);

133,0 (C9); 126,3 (C7); 109,9 (C8); 109,7 (C6); 94,4 (C4); 55,5 (C10); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+ (\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{OS})^+ = 181,2361$ ;  $[\text{M}-\text{H}]^- (\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{OS})^- = 179,2202$ , giá trị đo được là 181,0506 và 179,0675.

### 3.1. Tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các dẫn chất alkyl và acyl của các benzimidazol-2-thion

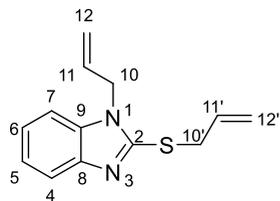
Tổng hợp được 35 dẫn xuất alkyl benzimidazol-2-thion (thứ tự từ 5 – 39).

#### 5. (3aa) 2-(allylthio)benzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 12,50 (s, 1H, -NH); 7,43 (s, 2H, H4 và H7); 7,13-7,10 (m, 2H, H5 và H6); 6,04-5,96 (m, 1H, H11); 5,33-5,29 (m, 1H, H12a, trans); 5,10 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, H12b, cis); 3,95 (dt,  $J = 7$  Hz, 2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 149,3 (C2, C-S); 133,7 (C8 và C9); 121,3 (C4 và C7); 118,0 (C5, C6, C11 và C12); 33,8 (C10). MS:  $m/z = 191,44$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 6. (3aa') 1-allyl-2-(allylthio)benzimidazol

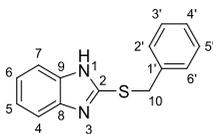


Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,57-7,56 (m, 1H, H5); 7,45-7,43 (m, 1H, H6); 7,18-7,16 (m, 2H, H4 và H7); 6,04-5,91 (m, 2H, H11 và H11'); 5,32 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, H12 trans); 5,18 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, H12 cis); 5,12 (d, 1H,  $J = 10$  Hz, H12' cis), 4,96 (d,  $J = 17$  Hz, 1H, H12' trans); 4,79 (d,  $J = 4$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10); 4,00 (d, 2H,  $J = 7$  Hz,

-CH<sub>2</sub>, H10').  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 150,6 (C2, C-S); 147,9 (C9); 135,9 (C8); 133,5 (C5); 132,3 (C6); 121,6 (C4); 121,5 (C7); 118,3 (C11'); 117,7 (C11); 117,2 (C12'); 109,7 (C12); 45,5 (C10); 34,5 (C10'). MS:  $m/z = 231,36$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

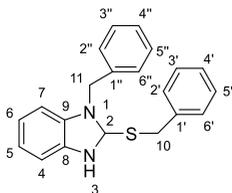
#### 7. (3ab) 2-(benzylthio)benzimidazol

Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,48 (s, 2H, H4 và H7); 7,38-7,36 (m, 2H, H2' và H6'); 7,30-7,26 (m, 2H, H3' và H5'); 7,26-7,23



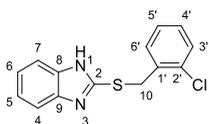
(m, 1H, H4'); 7,22-7,19 (m, 2H, H5 và H6); 4,49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 151,1 (C2, C-S); 138,3 (C1'); 129,9 (C8 và C9, C4 và C7); 129,6 (C2' và C6', C3' và C5'); 128,6 (C5 và C6); 123,5 (C4'), 38,0 (C10). MS: m/z = 241,21 [M+H]<sup>+</sup>.

### 8. (3ab') 1-benzyl-2-(benzylthio)-benzimidazol



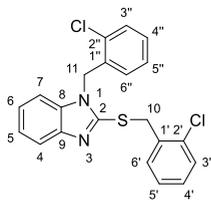
Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H4); 7,34-7,32 (m, 2H, H5 và H6); 7,29-7,22 (m, 8H, H2' và H6', H3' và H5', H2'' và H6'', H3'' và H5''); 7,19 (m, 1H, H7); 7,03-7,01 (m, 2H, H4' và H4''); 5,29 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10); 4,52 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H11). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 152,5 (C2, C-S); 144,2 (C9); 138,3 (C1''); 137,3 (C1'); 136,9 (C8); 130,0 (C3' và C5''); 129,8 (C3'' và C5''); 129,7 (C2' và C6'); 128,9 (C4''); 128,8 (C4'); 127,9 (C2'' và C6''); 123,9 (C6); 123,6 (C5); 118,8 (C7); 111,2 (C4); 38,8 (C10 và C11). MS: m/z = 331,21 [M+H]<sup>+</sup>.

### 9. (3ac) 2-[(2-clorobenzyl)thio]-benzimidazol

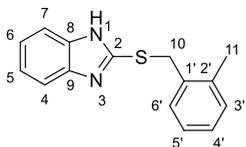


Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 7,49 (s, 2H, H4 và H7); 7,41 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz, 1H, H3'); 7,38 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, H6'); 7,26-7,23 (m, 1H, H4'); 7,21 (dd, *J* = 5,5 Hz, 3,5 Hz, 2H, H5 và H6); 7,18-7,15 (m, 1H, H5'); 4,60 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 150,6 (C2, C-S); 136,1 (C8 và C9); 135,2 (C1'); 132,0 (C2' và C5'); 130,8 (C3' và C4'); 130,4 (C5 và C6) 128,2 (C4 và C7); 123,6 (C6'); 36,0 (C10). MS: m/z = 275,17 [M+H]<sup>+</sup>.

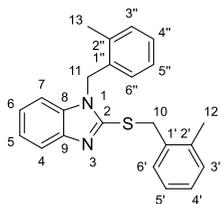
### 10. (3ac') 1-(2-clorobenzyl)-2-[(2-clorobenzyl)thio]-benzimidazol



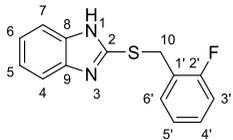
Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 7,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H4); 7,45 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz, 1H, H7); 7,37 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz, 1H, H3''); 7,35 (dd, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, H3'); 7,31-7,24 (m, 3H, H6, H5, H4''); 7,23-7,22 (m, 2H, H5' và H6'); 7,16 (td, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, H4'); 7,06 (td, *J* = 7,5 Hz, 1 Hz, 1H, H5''); 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H6''); 5,40 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H11); 4,63 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>, H10). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 144,1 (C2, C-S); 137,0 (C8); 135,9 (C1''); 135,3 (C9), 134,5 (C1'); 133,5 (C3'); 132,2 (C3''); 130,9 (C6' và C6''); 130,8 (C2''); 130,7 (C2'); 130,3 (C5'); 128,5 (C4' và C4''); 128,2 (C5''); 124,3 (C6); 123,9 (C5); 119,2 (C7); 111,1 (C4); 46,2 (C11); 37,0 (C10). MS: m/z = 400,12 [M+H]<sup>+</sup>.

**11. (3ad)** 2-[(2-methylbenzyl)thio]-benzimidazol

Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,45 (s, 2H, H4 và H7); 7,38 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H6 $'$ ); 7,21-7,16 (m, 2H, H5 và H6); 7,14 -7,12 (m, 3H, H3 $'$ , H4 $'$  và H5 $'$ ); 4,57 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10); 2,39 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ , H11).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 149,6 (C2, C-S); 136,6 (C1 $'$ ); 134,9 (C2 $'$ ); 130,3 (C8 và C9); 129,7 (C3 $'$  và C6 $'$ ); 127,6 (C4 $'$  và C5 $'$ ); 126,0 (C5 và C6); 121,3 (C4 và C7); 33,6 (C10); 18,7 (C11). MS:  $m/z = 253,51$  [M-H] $^-$ .

**12. (3ad')** 1-(2-methylbenzyl)-2-[(2-methylbenzyl)thio]- benzimidazol

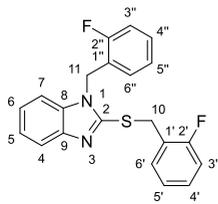
Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,65 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H7); 7,35 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H4); 7,30 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H3 $'$ ); 7,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H5 và H6); 7,18 (d,  $J = 4$ , 2H, H6 $'$  và H6 $'$ ); 7,15-7,08 (m, 3H, H5 $'$ , H4 $'$  và H5 $'$ ); 6,99 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H4 $'$ ); 6,30 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H3 $'$ ); 5,33 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H11); 4,60 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10); 2,33 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ , H13); 2,32 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ , H12).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 151,4 (C2, C-S); 142,9 (C1 $'$ ); 136,6 (C9); 136,3 (C1 $'$ ); 135,2 (C2 $'$ ); 134,5 (C2 $'$ ) 134,0 (C8); 130,2 (C3 $'$ ); 130,2 (C3 $'$ ); 129,8 (C6 $'$ ); 127,8 (C6 $'$ ), 127,2 (C5 $'$ ); 126,0 (C5 $'$  và C4 $'$ ); 124,9 (C4 $'$ ); 121,8 (C6); 121,7 (C5); 117,8 (C4); 109,8 (C7) 44,8 (C11); 34,4 (C10); 18,7 (C13), 18,6 (C12). MS:  $m/z = 359,29$  [M+H] $^+$ .

**13. (3ae)** 2-[(2-fluorobenzyl)thio]-benzimidazol

Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 12,57 (s, 1H,  $-\text{NH}$ ); 7,52 (td,  $J = 7$  Hz, 1,5 Hz, 2H, H4 và H7); 7,35 - 7,31 (m, 2H, H3 $'$  và H4 $'$ ); 7,20 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 8,5 Hz, 1H, H5 $'$ ); 7,14 - 7,11 (m, 3H, H5, H6 và H6 $'$ ), 4,58 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 161,3 (C2 $'$ , C-F); 159,4 (C2, C-S); 149,1 (C9); 131,2 (C8); 131,1 (C6 $'$ ); 129,7 (C5 $'$ ); 129,7 (C1 $'$ ); 124,5 (C5); 124,5 (C6); 124,4 (C4 $'$ ); 121,5 (C3 $'$ ); 115,5 (C7); 115,3 (C4); 28,8 (C10). MS:  $m/z = 259,40$  [M+H] $^+$ .

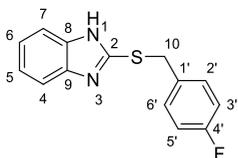
**14. (3ae')** 1-(2-fluorobenzyl)2-[(2-fluorobenzyl)thio]benzimidazol

Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,62 (dd,  $J = 8$  Hz, 2 Hz, 1H, H7); 7,50 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H3 $'$ ); 7,44 (dd,  $J = 6,5$  Hz, 2 Hz, 1H, H3 $'$ ); 7,35 - 7,31 (m, 2H, H4 $'$  và H4 $'$ ); 7,23 -7,16 (m, 4H, H5 $'$ , H5 $'$ , H6 $'$ , H6 $'$ ); 7,11 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H4); 7,07 (td,  $J = 7,5$  Hz, 0,5 Hz, 1H, H6); 6,87-6,85 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H5); 5,41 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H11);



4,62 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 161,6 (C-F, C2''); 159,2 (C-F, C2''); 150,7 (C2, C-S); 142,8 (C9); 136,2 (C8); 131,3 (C3''); 130,0 (C4''); 128,9 (C3'), 128,9 (C6''); 124,7 (C6'); 124,6 (C4'); 124,5 (C1''); 124,1 (C1'); 123,1 (C5''); 122,0 (C5'); 117,9 (C5 và C6); 115,5 (C4); 109,8 (C7); 41,0 (C11); 29,6 (C10). MS:  $m/z = 367,13 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

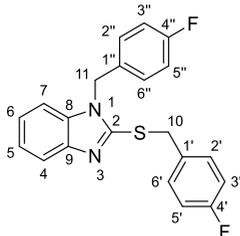
### 15. (3af) 2-[(4-fluorobenzyl)thio]-benzimidazol



Ph $\hat{\text{o}}$  NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,52 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H2'); 7,45 (dd,  $J = 5$  Hz, 3 Hz, 2H, H4 và H7); 7,32 (q,  $J = 7$  Hz, 1H, H6'); 7,20 (t,  $J = 9,5$  Hz, 1H, H5); 7,14-7,12 (m, 3H, H6, H3' và H5'); 4,58 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 161,3 (C4', C-F); 149,1 (C2, C-S);

131,2 (C8 và C9); 129,7 (C1'); 124,5 (C4, C7, C3' và C5'), 121,4 (C2' và C6'); 115,4 (C5 và C6); 28,8 (C10). MS:  $m/z = 259,40 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

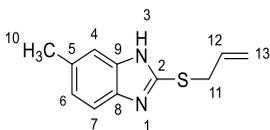
### 16. (3af') 1-(4-fluorobenzyl)2-[(4-fluorobenzyl)thio]benzimidazol



Ph $\hat{\text{o}}$  NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,62 (dd,  $J = 7$  Hz, 2 Hz, 1H, H7); 7,50 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H4); 7,45 (dd,  $J = 7$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 7,35 - 7,31 (m, 2H, H2' và H2''); 7,23-7,16 (m, 4H, H3' và H5', H3'' và H5''); 7,12 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, H6'); 7,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H5); 6,81 (td,  $J = 6,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H6''); 5,41 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H11); 4,62 (s, 2H,  $-\text{CH}_2$ , H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$

ppm): 162,0 (C4'', C-F); 159,0 (C4', C-F); 150,7 (C2, C-S); 142,8 (C9); 136,2 (C8); 131,2 (C1'); 129,9 (C6); 128,8 (C1''); 128,8 (C2' và C2''); 124,4 (C5); 122,9 (C4); 121,9 (C3' và C5''); 117,9 (C6' và C6''); 115,5 (C3'' và C5''); 109,8 (C7); 41,0 (C11); 29,6 (C10). MS:  $m/z = 367,14 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

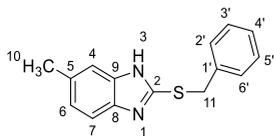
### 17. (3ba) 2-(allylthio)-5-methylbenzimidazol



Ph $\hat{\text{o}}$  NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 7,27 (s, 1H, H4), 7,03 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1H, H7), 6,21 - 5,94 (m, 1H, H12), 5,24 (dd,  $J = 17$  Hz, 1 Hz, 1H, H13a, H trans), 5,08 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, H13b- H cis), 3,86 (d,  $J =$

6,5 Hz, 2H, H11), 2,44 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 170,4 (C2), 150,2 (C9), 141,2 (C8), 134,5 (C12), 133,4 (C5), 124,8 (C6), 118,6 (C13), 114,5 (C4 và C7), 36,5 (C11), 21,61 (C10). MS:  $m/z = 205,61$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

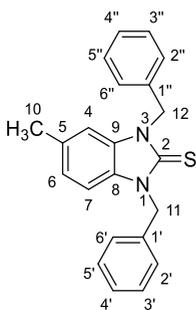
**18. (3bb)** 2-(benzylthio)-5-methylbenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,36 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 7,34 – 7,32 (m, 2H, H2' và H6'), 7,28 – 7,25 (m, 2H, H3' và H5'), 7,25 – 7,20 (m, 2H, H4 và H4'), 7,03 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H7), 4,45 (s, 2H, H11), 2,43 (s, 3H, H10);

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 150,4 (C2), 138 (C8 và C9), 133,5 (C1'), 129,9 (C3' và C5'), 129,6 (C2' và C6'), 128,6 (C5 và C4'), 124,9 (C6), 114,5 (C4 và C7), 38,2 (C11), 21,6 (C10). MS:  $m/z = 253,3$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

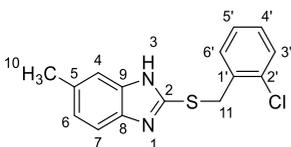
**19. (3bb')** 1,3-dibenzyl-5-methylbenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,37 – 7,32 (m, 4H, H2', H6', H2'' và H6''), 7,32 – 7,26 (m, 4H, H3', H5', H3'' và H5''), 7,29 – 7,23 (m, 2H, H4' và H4''), 6,92 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 6,91 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 6,86 (s, 1H, H4), 5,61 (s, 4H, H11 và H12), 2,32 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 135,8 (C2), 135,3 (C9), 132,3 (C5), 130,1 (C6), 128,8 (C3' và C5'), 128,8 (C3'' và C5''), 127,8 (C2' và C2''), 127,8 (C6' và C6''), 127,5 (C1' và C1''), 127,4

(C4' và C4''), 124,1 (C8), 110,0 (C4), 109,4 (C7), 48,6 (C11, (CH<sub>2</sub>)), 48,5 (C12 – (CH<sub>2</sub>)), 21,5 (C10 (CH<sub>3</sub>)). MS:  $m/z = 345,35$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

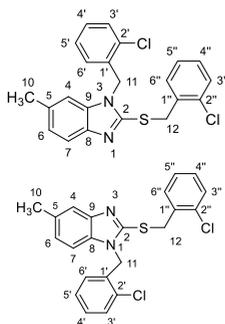
**20. (3bc)** 2-[(2'-clorobenzyl)thio]-5-methylbenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,37 (td,  $J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H, H4' và H5'), 7,33 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H6'), 7,27 (s, 1H, H4), 7,21 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H6), 7,13 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H7), 7,03 (ddd,  $J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 0,5 Hz, 1H, H3'), 4,55 (s, 2H,

H11), 2,43 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 149,8 (C2), 136,2 (C9), 135,1 (C8), 133,5 (C5), 132,0 (C1' và C2'), 130,7 (C3' và C5'), 130,3 (C4' và C6'), 128,2 (C4), 125,0 (C6), 114,7 (C7), 36,2 (C11), 21,6 (C10). MS:  $m/z = 287,30$  và  $289,09$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

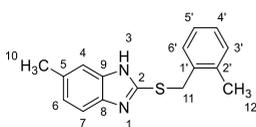
**21. (3bc')** Hỗn hợp hai đồng phân giữa 1-(2-clorobenzyl)-2[(2-clorobenzyl)thio]-5-methylbenzimidazol và 2[(2-clorobenzyl)thio]-3-(2-clorobenzyl)-5-methylbenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,65 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 7,57 (s, 1H, H4), 7,48 – 7,45 (m, 2H, H nhân thơm), 7,38 – 7,35 (m, 2H, H nhân thơm), 7,33 (d,  $J = 8$  Hz, 2H, H nhân thơm), 7,24 – 7,14 (m, 4H, H nhân thơm), 7,13 – 7,10 (m, 2H, H nhân thơm), 7,07 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H nhân thơm), 7,06 - 6,93 (m, 4H, H nhân thơm), 6,86 (s, 1H, H nhân thơm), 6,43 (td,  $J = 6,5$  Hz, 1 Hz, 2H, H nhân thơm), 5,27 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ , H11), 4,71 (d, 4H,  $\text{CH}_2$ , H12), 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , H10), 2,38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , H10).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 151,2 (C2), 150,7 (C2), 143,8 (C nhân thơm), 141,7 (C nhân thơm), 136,4 (C nhân thơm), 134,9 (C nhân thơm), 134,9 (C nhân thơm), 134,4 (C nhân thơm), 134,2 (C nhân thơm), 133,2 (C nhân thơm), 133,1 (C nhân thơm), 132,6 (C nhân thơm), 132,3 (C nhân thơm), 132,3 (C nhân thơm), 132,1 (C nhân thơm), 131,3 (C nhân thơm), 129,7 (C nhân thơm), 129,6 (C nhân thơm), 129,2 (C nhân thơm), 128,9 (C nhân thơm), 128,9 (C nhân thơm), 127,3 (C nhân thơm), 127,2 (C nhân thơm), 127,1 (C nhân thơm), 118,6 (C nhân thơm), 118,2 (C nhân thơm), 109,3 (C nhân thơm), 108,8 (C nhân thơm), 45,1 ( $\text{CH}_2$ ), 44,9 ( $\text{CH}_2$ ), 35,4 ( $\text{CH}_2$ ), 35,4 ( $\text{CH}_2$ ), 21,7 ( $\text{CH}_3$ ), 21,6 ( $\text{CH}_3$ ). MS:  $m/z = 413,16$ ; 415,16 và 417,07 [ $\text{M-H}$ ] $^-$ .

**22. (3bd)** 2-[(2'-methylbenzyl)thio]-5-methylbenzimidazol

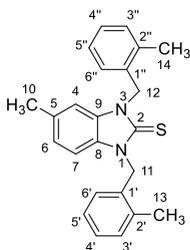


Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,37 (br, 1H, H6), 7,27 (br, 1H, H4), 7,21 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H3'), 7,18 – 7,13 (m, 2H, H5' và H6'), 7,07 – 7,03 (m, 2H, H7 và H4'), 4,48 (s, 2H, H11), 2,44 (s, 3H, H10), 2,41 (s, 3H, H12).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 138,1 (C2), 135,6 (C1' và C9), 131,6 (C2' và C5), 130,8 (C3' và C6'), 129,0 (C4' và C5'), 127,2 (C4 và C6), 124,9 (C7 và C8), 36,6 (C11), 21,6 (C10), 19,2 (C12). MS:  $m/z = 267,25$  [ $\text{M-H}$ ] $^-$ .

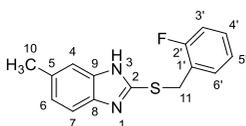
**23. (3bd')** 1,3-bis(2-methylbenzyl)-5-methylbenzimidazol-2-thion

Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,25 – 7,16 (m, 4H, H3' và H3'', H5' và H5''), 7,09 (t,  $J = 7$  Hz, 2H, H6' và H6''), 6,89 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 6,85 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H7), 6,80 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, H4' và H4''), 6,73 (s, 1H, H4), 5,62 (s, 2H, H11), 5,61 (s, 2H, H12), 2,46 (s, 3H, H13), 2,43 (s, 3H, H14), 2,30 (s, 3H, H10).



$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170,9 (C2, C=S), 135,6 (C1'), 135,4 (C1''), 133,3 (C9), 133,3 (C8), 133,2 (C2'), 132,5 (C2''), 130,6 (C5), 130,6 (C6), 130,3 (C3''), 127,6 (C3'), 127,5 (C4), 126,4 (C4'), 126,3 (C4''), 126,3 (C5'), 126,0 (C5''), 124,1 (C6'), 110,0 (C6''), 109,5 (C7), 47,0 ( $\text{CH}_2$ , C11), 46,7 ( $\text{CH}_2$ , C12), 21,4 ( $\text{CH}_3$ , C13), 19,4 ( $\text{CH}_3$ , C14), 19,4 ( $\text{CH}_3$ , C10). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$ ) $^+$  = 373,5364; giá trị đo được là 373,2174.

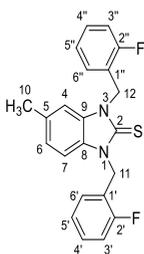
#### 24. (3be) 2-(2-(2-fluorobenzyl)thio)-5-methylbenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 7,32 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H6), 7,29 – 7,24 (m, 2H, H4' và H5'), 7,09 – 7,06 (m, 1H, H3'), 7,05 – 7,02 (m, 2H, H4 và H6'), 4,48 (s, 2H, H11), 2,44 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 163,2 (C2'), 161,2 (C2), 149,8 (C9),

132,0 (C8), 130,8 (C5), 130,8 (C7), 125,7 (C1'), 125,6 (C6), 125,4 (C6'), 125,4 (C5'), 125,0 (C3'), 116,5 (C4'), 116,3 (C4), 31,6 (C11), 21,6 (C10). MS:  $m/z = 273,23$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

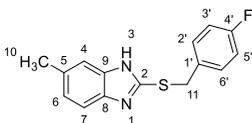
#### 25. (3be') 1,3-bis(2-fluorobenzyl)-5-methylbenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,37 – 7,32 (m, 2H, H3' và H3''), 7,27 – 7,23 (m, 2H, H4' và H4''), 7,12 – 7,08 (m, 2H, H5' và H5''), 7,07 – 7,01 (m, 3H, H4 và H7 và H6), 6,95 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, H6' và H6''), 5,67 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ , H11 và H12), 2,35 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171,0 (C2, C=S), 161,4 (C2'), 159,4 (C2''), 133,6 (C9), 132,0 (C8), 129,8 (C5), 129,8 (C1'), 129,8 (C1''), 129,6 (C6), 129,6 (C6'), 129,5 (C6''), 124,6 (C4'), 124,4 (C4''), 122,9 (C4), 115,5 (C5'), 115,3 (C5''), 109,8 (C7), 109,2 (C3'), 109,1 (C3''), 41,6 ( $\text{CH}_2$ , C11), 41,5 ( $\text{CH}_2$ , C12), 21,5 ( $\text{CH}_3$ , C10). MS:

$m/z = 381,10$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 26. (3bf) 2-[(4-fluorobenzyl)thio]-5-methylbenzimidazol

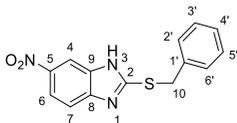


Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 7,37 – 7,34 (m, 3H, H6 và H3' và H5'), 7,27 (s, 1H, H4), 7,04 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 1Hz, 1H, H7), 7,01 – 6,97 (m, 2H, H2' và H6'), 4,44 (s, 2H, H11), 2,44 (s, 3H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 164,6

(C4'), 162,7 (C2), 150,1 (C9), 134,6 (C8), 134,6 (C6), 131,8 (C5), 131,7 (C2' và C6'), 125,1 (C5), 116,4 (C3' và C5'), 116,2 (C4 và C7), 37,4 (C11), 21,6 (C10). MS:  $m/z = 271,30$  [M-H]<sup>-</sup>.

**27. (3cb)**

## 2-(benzylthio)-5-nitrobenzimidazol

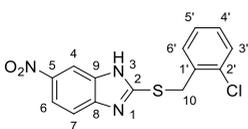


Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 8,30 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 8,07 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,49 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H7); 7,43-7,40 (m, 2H, H2' H6'); 7,30-7,27 (m, 2H, H3' H5'); 7,25-7,22 (m, 1H, H4'); 4,57 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 157,5 (C2); 150,0 (C8); 144,5 (C5); 137,8 (C9); 130,0 (C3', C5'); 129,7 (C2', C6'); 128,8 (C1'); 125,5 (C4'); 119,0 (C6); 114,2 (C7); 111,5 (C4); 37,3 (C10). MS:  $m/z = 284,38$  [M-H]<sup>-</sup>.

MeOD, δ ppm): 157,5 (C2); 150,0 (C8); 144,5 (C5); 137,8 (C9); 130,0 (C3', C5'); 129,7 (C2', C6'); 128,8 (C1'); 125,5 (C4'); 119,0 (C6); 114,2 (C7); 111,5 (C4); 37,3 (C10). MS:  $m/z = 284,38$  [M-H]<sup>-</sup>.

**28. (3cc)**

## 2-[(2'-clorobenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol

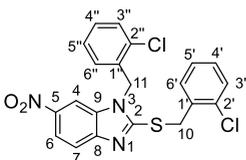


Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 8,39 (s, 1H, H4); 8,15 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,55 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 2 Hz, 2H, H4' và H5'); 7,43 (dd,  $J = 8$  Hz, 1 Hz, 1H, H7); 7,28 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H3'); 7,23 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 1H, H6'); 4,72

(s, 2H, C10). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 144,6 (C2); 135,7 (C8); 135,3 (C5); 132,3 (C9, C1'); 130,8 (C3', C5'); 130,6 (C2', C6' và C4'); 128,3 (C6 và C7); 119,1 (C4); 35,2 (C10). Giá trị tính toán cho [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl)<sup>-</sup> = 318,7602, giá trị đo được là 318,0128.

**29. (3cc')**

## 3-(2-clorobenzyl)-2-[(2-clorobenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol

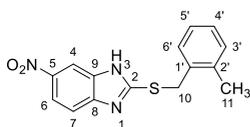


Phổ NMR: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD, δ ppm): 8,30 (s, 1H, H4); 8,06 (dt,  $J = 8,5$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,52 - 7,45 (m, 3H, H7, H3', H3''); 7,37 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H, H6', H6''); 7,28 - 7,26 (m, 2H, H5', H5''); 7,24 - 7,17 (m, 2H, H4', H4''); 4,69 (s, 2H, H11, N-CH<sub>2</sub>); 4,67 (s, 2H, H10, S-CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, MeOD, δ ppm): 144,4 (C2); 140,6 (C8); 136,6

(C5); 135,5 (C9); 135,2 (C1''); 135,1 (C6', C4'); 132,2 (C2', C5'); 132,2 (C2'', C6''); 131,1 (C3''); 130,7 (C5''); 130,5 (C3'); 128,4 (C1'); 128,2 (C4''); 119,0 (C6); 114,2 (C7); 111,6 (C4); 44,2 (C11); 35,2 (C10). Giá trị tính toán cho [M-H]<sup>-</sup> (C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S)<sup>-</sup> = 443,3286, giá trị đo được là 443,4003.

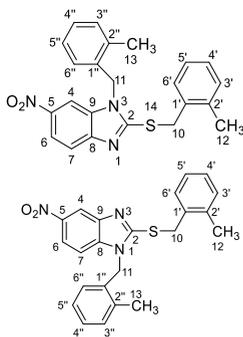
**30. (3cd)**

## 2-[(2-methylbenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 8,38 (s, 1H, H4); 8,15 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,58 (d,  $J = 10$  Hz, 1H, H7); 7,35 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H3'); 7,22-7,18 (m, 2H, H4' và H5'); 7,12 (td,  $J = 7,5$  Hz, 2 Hz, 1H, H6'); 4,64 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 144,6 (C2); 138,2 (C8); 135,1 (C5); 131,7 (C1', C9); 131,0 (C3' và C5'); 129,3 (C2', C6' và C4'); 127,33 (C6 và C7); 119,1 (C4); 35,2 (C10); 19,2 (C11). Giá trị tính toán cho  $[\text{M-H}]^-$  (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S) = 298,3416, giá trị đo được là 298,0667.

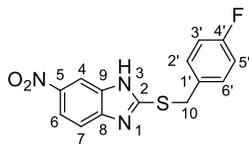
**31. (3cd')** 1-(2-methylbenzyl)-2-[(2-methylbenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol và 3-(2-methylbenzyl)-2-[(2-methylbenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 8,64 (s, 1H, H4); 8,18 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H nhân thơm); 8,06 (dd,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 1H, H nhân thơm); 7,96 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H nhân thơm); 7,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H nhân thơm); 7,37 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H nhân thơm); 7,25 - 7,17 (m, 8H, H nhân thơm); 7,14 - 7,12 (m, 2H, H nhân thơm); 7,08-7,04 (m, 2H, H nhân thơm); 7,02 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H nhân thơm); 6,54 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 3,5 Hz, 2H, H nhân thơm); 5,26 (d, 4H, 4H-CH<sub>2</sub>, H10); 4,72 và 4,70 (s, 4H, 4H-CH<sub>2</sub>, H11); 2,43 và 2,41 (s, 6H, H12, CH<sub>3</sub>); 2,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 158,7 (C2); 157,0 (C2); 147,7 (C nhân thơm); 143,7 (C nhân thơm); 143,0 (C nhân thơm); 142,9 (C nhân thơm); 140,5 (C nhân thơm); 137,2 (C nhân thơm); 137,2 (C nhân thơm); 135,7 (C nhân thơm); 135,3 (C nhân thơm); 135,3 (C nhân thơm); 133,5 (C nhân thơm); 133,3 (C nhân thơm); 132,1 (C nhân thơm); 131,9 (C nhân thơm); 130,9 (C nhân thơm); 130,8 (C nhân thơm); 130,7 (C nhân thơm); 130,7 (C nhân thơm); 130,3 (C nhân thơm); 128,4 (C nhân thơm); 128,4 (C nhân thơm); 128,3 (C nhân thơm); 128,3 (C nhân thơm); 126,7 (C nhân thơm); 126,6 (C nhân thơm); 126,4 (C nhân thơm); 126,3 (C nhân thơm); 125,9 (C nhân thơm); 125,6 (C nhân thơm); 118,5 (C nhân thơm); 118,2 (C nhân thơm); 118,0 (C nhân thơm); 114,7 (C nhân thơm); 109,9 (C nhân thơm); 105,9 (C nhân thơm); 46,3 (CH<sub>2</sub>); 46,2 (CH<sub>2</sub>); 35,6 (CH<sub>2</sub>); 19,2 (CH<sub>3</sub>); 19,1 (CH<sub>3</sub>). MS:  $m/z = 404,23$   $[\text{M+H}]^+$ .

**32. (3cf)** 2-[(4-fluorobenzyl)thio]-5-nitrobenzimidazol

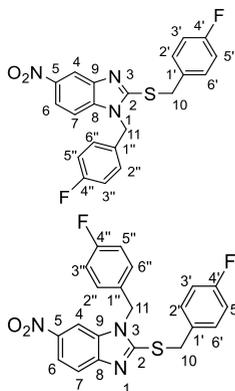
Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, MeOD,  $\delta$  ppm): 8,37 (s, 1H, H4); 8,14 (ddd,



$J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 0,5 Hz, 1H, H6); 7,56 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 7,47 (dt,  $J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H, H2', H6'); 7,03 (td,  $J = 7$  Hz, 2 Hz, 2H, H3', H5'); 4,59 (s, 2H, H10).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 162,4 (C4'); 160,5 (C2); 155,8 (C8); 155,3 (C5); 142,2 (C9); 133,6 (C1'); 133,5 (C2'); 131,0 (C6'); 130,9 (C6); 117,5 (C7); 115,4 (C3', C5'); 115,2 (C4); 34,1 (C10). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}$ ) = 302,3054, giá trị đo được là 302,0336.

### 33. (3cf<sup>+</sup>)

1-(4-fluorobenzyl)-2-[(4-fluorobenzylthio)-5-nitrobenzimidazol và 3-(4-fluorobenzyl)-2-[(4-fluorobenzyl)-thio]-5-nitrobenzimidazol

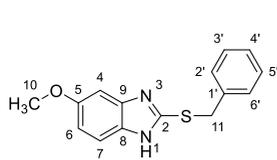


Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 8,55 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, H7); 8,46 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H4); 8,12 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H nhân thơm); 8,11 (dd,  $J = 4$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H nhân thơm); 7,74 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H nhân thơm); 7,75 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H nhân thơm); 7,53 - 7,50 (m, 4H, H nhân thơm); 7,22 - 7,18 (m, 4H, H nhân thơm); 7,16 - 7,12 (m, 8H, H nhân thơm); 5,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,68 và 4,67 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 162,5 (C4'); 160,6 (C4''); 157,9 (C2); 147,37 (C nhân thơm); 142,9 (C nhân thơm); 142,3 (C nhân thơm); 142,1 (C nhân thơm); 140,6 (C nhân thơm); 133,1 (C nhân thơm); 131,8 (C nhân thơm); 131,7 (C nhân thơm); 131,1 (C nhân thơm); 131,1 (C nhân thơm); 131,1 (C nhân thơm); 129,3 (C nhân thơm); 129,2 (C nhân thơm); 117,9 (C nhân thơm); 117,8 (C nhân thơm); 115,7 (C nhân thơm); 115,5 (C nhân thơm); 115,4 (C nhân thơm); 115,4 (C nhân thơm); 115,2 (C nhân thơm); 115,2 (C nhân thơm); 113,5 (C nhân thơm); 110,2 (C nhân thơm); 106,5 (C nhân thơm); 46,4 (C11); 46,3 (C11); 35,0 (C10); 34,9 (C10). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_2$ ) = 412,4348, giá trị đo được là 412,0961.

### 34. (3db)

2-(benzylthio)-5-methoxybenzimidazol

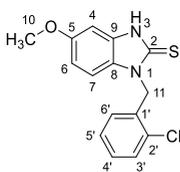
Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,53 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 7,46 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H, H2', H6'); 7,31 (td,  $J = 8$  Hz, 1Hz, 2H, H3', H5'); 7,27 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, H4'); 7,10 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 7,01 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 4,78 (s, 2H, H11); 3,82 (s, 3H, H10);



$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157,1 (C5); 147,8 (C2); 136,2 (C9); 134,8 (C1'); 128,8 (C8); 128,7 (C3' và C5'); 128,5 (C2' và C6'); 127,8 (C4'); 114,2 (C7); 113,9 (C6); 96,0 (C4); 55,7 (C10); 36,4 (C11); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ ) $^+$  = 271,3593, giá trị đo được là 271,0939.

### 35. (3dc)

#### 1-(2-chlorobenzyl)-5-methoxybenzimidazol-2-thion

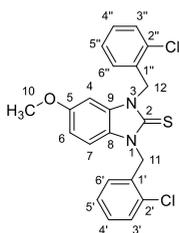


Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 8,44 (dd,  $J$  = 8 Hz, 1,5 Hz, 1H, H3'); 8,39 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, H7); 8,32 (dd,  $J$  = 8 Hz, 1,5 Hz, 1H, H6'); 8,17 (td,  $J$  = 7,5 Hz, 2 Hz, 1H, H4'); 8,11 (td,  $J$  = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, H5'); 7,95 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H, H4); 7,87 (dd,  $J$  = 9 Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 5,68 (s, 2H, H11); 4,66 (s, 3H, H10);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,

DMSO,  $\delta$  ppm): 157,3 (C5); 146,9 (C2); 134,5 (C1'); 133,6 (C9); 133,3 (C8); 131,2 (C2'); 130,1 (C3'); 129,8 (C4'); 128,2 (C6'); 127,6 (C7); 114,4 (C5''); 114,3 (C6); 96,0 (C4); 55,8 (C10); 35,1 (C11); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{OS}$ ) $^+$  = 305,8045, giá trị đo được là 305,0490.

### 36. (3dc')

#### 1,3-di(2-chlorobenzyl)-5-methoxy-benzimidazol-2-thion

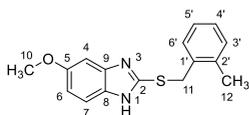


Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,56 (ddd,  $J$  = 8 Hz, 3,5 Hz, 1,5 Hz, 2H, H3', H3''); 7,36-7,32 (m, 2H, H4', H4''); 7,29-7,24 (m, 2H, H5', H5''); 7,20 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H, H7); 6,99 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H, H4); 6,85 (dd,  $J$  = 9 Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 6,78 (td,  $J$  = 9 Hz, 1 Hz, 2H, H6', H6''); 5,68 (s, 2H, H11); 5,66 (s, 2H, H12); 3,72 (s, 3H, H10);  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 169,8 (C2); 156,7 (C5); 133,1 (C9); 133,0 (C2'); 132,5 (C2'');

; 131,8 (C8); 131,7 (C6' và C6''); 129,5 (C1'); 129,1 (C3' và C3''); 129,0 (C1''); 127,5 (C5'); 127,4 (C5''); 127,3 (C4'); 125,63 (C4''); 110,4 (C7); 110,4 (C6); 95,5 (C4); 55,8 (C10); 45,4 (C11); 45,3 (C12), MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ) $^+$  = 430,3729, giá trị đo được là 429,0593.

### 37. (3dd)

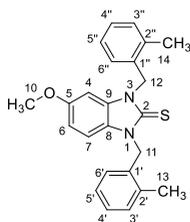
#### 2-[(2-methylbenzyl)thio]-5-methoxybenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,57 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H, H3'); 7,36 (d,  $J$  = 7 Hz, 1H, H7); 7,23-7,19 (m, 2H, H4', H5'); 7,13 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H, H4); 7,10 (dd,  $J$  = 7 Hz, 2 Hz, 1H, H6); 7,05 (dd,  $J$  = 9 Hz, 2,5 Hz, 1H, H6'); 4,79 (s, 2H, H11); 3,83 (s, 3H,

H10); 2,41 (s, 3H, H12);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 157,3 (C5); 147,6 (C2); 136,9 (C1'); 133,2 (C9); 130,6 (C2'); 129,7 (C8 và C3'); 128,4 (C6' và C4'); 126,2 (C5'); 114,3 (C7); 114,1 (C6); 96,0 (C4); 55,8 (C10); 35,5 (C11); 18,7 (C12); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M-H}]^- (\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS})^- = 283,3701$ , giá trị đo được là 283,0918.

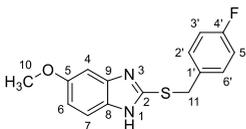
**38. (3dd')** 1,3-di(2-methylbenzyl)-5-methoxybenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,27 - 7,24 (m, 2H, H6'' và H7); 7,18 (tdd,  $J = 7,5$  Hz, 3 Hz, 1 Hz, 2H, H3' và H3''); 7,20 - 7,17 (m, 3H, H5', H5'' và H6'); 6,84 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 6,80 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 6,62 (ddd,  $J = 8$  Hz, 3 Hz, 1,5 Hz, 2H, H4' và H4''); 5,59 (s, 2H, H11); 5,58 (s, 2H, H12); 3,68 (s, 3H, H10); 2,43 (s, 3H, H13); 2,42 (s, 3H, H14);

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 170,2 (C2); 156,9 (C5); 135,9 (C9); 135,9 (C1' và C1''); 134,3 (C8); 133,2 (C2' và C2''); 130,8 (C3' và C3''); 127,6 (C7); 126,4 (C4' và C4''); 126,3 (C5'); 125,8 (C6'); 125,7 (C5''); 111,1 (C6''); 110,4 (C6); 96,2 (C4); 56,2 (C10); 46,2 (C11); 46,2 (C12); 19,4 (C13 và C14). MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M+H}]^+ (\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OS})^+ = 389,5358$ , giá trị đo được là 389,1581.

**39. (3df)** 2-[(4-fluorobenzyl)thio]-5-methoxybenzimidazol



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 7,56 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 7,52 (dt,  $J = 9$  Hz, 2 Hz, 2H, H2' và H6'); 7,17 - 7,13 (m, 2H, H3' và H5'); 7,11 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H4); 7,04 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 4,80 (s, 2H, H11); 3,82 (s, 3H, H10);

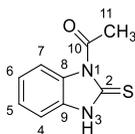
$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 162,6 (C4'); 160,7 (C5); 157,4 (C2); 147,5 (C9); 134,2 (C1'); 132,5 (C8); 131,0 (C2'); 130,9 (C6'); 127,8 (C7); 115,6 (C3'); 115,5 (C5'); 114,4 (C6); 95,9 (C4); 55,8 (C10); 35,8 (C11); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M+H}]^+ (\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{OS})^+ = 289,3497$ ,  $[\text{M-H}]^- (\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{OS})^- = 287,3338$ ; giá trị đo được lần lượt là 289,0794 và 287,0634.

**3.2.2. Tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các dẫn xuất acyl benzimidazol - 2- thion**

Tổng hợp được 10 sản phẩm từ phản ứng acyl hóa (theo thứ tự từ 40– 49).

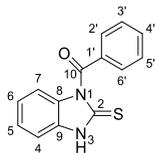
**40. (3ag)** 1-acetylbenzimidazol-2-thion

Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,29 (s, 1H, -NH, H3); 8,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H4); 7,31 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H6); 7,24 (td,  $J = 7,5$  Hz, 1 Hz, 1H, H5); 7,19 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7); 3,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



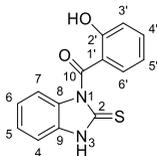
$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 173,8 (C=O, C10); 132,8 (C8); 132,7 (C9); 124,6 (C4); 124,0 (C6); 110,9 (C5); 110,2 (C7); 28,5 (C11). MS:  $m/z = 191,68$  [M-H] $^-$ .

#### 41. (3ah) 1-benzoylbenzimidazol-2-thion



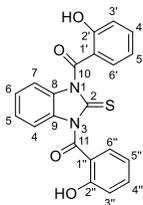
Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,19 (s; 1H; -NH, H3); 7,84 (dd;  $J = 8$  Hz; 1,5 Hz, 2H; H2' và H6'); 7,72 (t;  $J = 7,5$  Hz; 1H; H3'); 7,54 (t;  $J = 8$  Hz; 2H; H5 và H6); 7,31 – 7,27 (m; 3H; H5', H4 và H7); 7,21 (td;  $J = 7$  Hz; 2 Hz, 1H, H4').  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 169,4 (C=O, C10); 169,2 (C=S, C2); 134,4 (C1'); 132,4 (C8), 131,8 (C9); 131,5 (C4'); 130,5 (C3' và C5'); 128,8 (C2' và C6'); 124,5 (C6); 123,1 (C5); 111,4 (C4); 110,1 (C7); MS:  $m/z = 253,30$  [M-H] $^-$ .

#### 42. (3ai) 1-salicyloylbenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,36 (d;  $J = 7,5$  Hz; 1H; H6'); 8,33 (d;  $J = 7,5$  Hz; 1H; H4); 7,82 (t,  $J = 8,5$  Hz; 1H; H4'); 7,72 (d,  $J = 8$  Hz; 1H; H7); 7,55 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H; H3'); 7,50 (tt;  $J = 7,5$  Hz, 8 Hz, 2H; H5 và H6); 7,38 (t;  $J = 7,5$  Hz, 1H; H5').  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):  $\delta - 156,4$  (C=O, C10); 153,3 (C=S, C2); 151,0 (C-OH, C2'); 139,4 (C4); 136,7 (C7); 128,7 (C6); 128,2 (C1'); 126,1 (C8); 125,5 (C9); 123,8 (C6'); 119,1 (C3'); 117,4 (C4'); 115,0 (C5'); 114,2 (C5). MS: có mảnh  $[\text{M}_{3\text{ai}} - \text{O} - \text{OH} + \text{H}]^+ = 237,42$ .

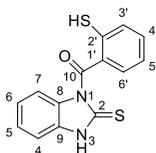
#### 43. (3ai') 1,3-disalicyloylbenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,15 (dd;  $J = 7,5$  Hz, 1 Hz, 2H; H6' và H6''); 8,07 (dd;  $J = 6$  Hz ; 3,5 Hz, 2H; H4 và H7); 7,53 (td;  $J = 8,5$  Hz, 1,5 Hz, 2H; H4' và H4''); 7,30 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H; H5 và H6); 7,22 (dd;  $J = 6$  Hz, 3 Hz, 2H; H5' và H5''); 6,83 (d;  $J = 8$  Hz; 2H; H3' và H3'').  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm):  $\delta$  : 157,7 (2 C=O, C10 và C11); 151,6 (C=S, C2); 135,9 (2 C-OH, C2' và C2''); 129,7 (C6' và C6''); 128,6 (C4 và C7); 125,2 (C5, C6 và C8, C9); 124,4 (C4' và C4''); 118,1 (C1' và C1''); 117,0 (C5' và C5''); 114,2 (C3' và C3''); MS:  $[\text{M}_{3\text{ai}'} - \text{OH} - \text{OH} + \text{H}]^+ = 356,74$ .

#### 44. (3aj) 1-thiosalicyloylbenzimidazol-2-thion

Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO;  $\delta$  ppm): 8,54 (dd;  $J = 8$  Hz; 1 Hz, 1H; H6'); 8,52 (dd;  $J = 8$  Hz; 1 Hz, 1H; H4); 7,92 (dd;  $J = 8$  Hz; 1 Hz, 1H; H7); 7,87 (td;  $J = 7$  Hz; 1,5 Hz, 1H; H4'); 7,76 (dd;  $J = 8,5$  Hz; 0,5 Hz, 1H; H3'); 7,67 (td;  $J = 8$  Hz; 1 Hz, 1H; H5'); 7,51 (td;  $J = 7,5$  Hz; 1 Hz, 1H; H6);



7,47 (td;  $J = 8$  Hz; 1 Hz, 1H; H5).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 159,4 (C=O, C10); 146,7 (C=S, C2); 142,2 (C2'); 134,3 (C7); 131,8 (C4); 131,6 (C8); 130,6 (C9); 127,4 (C1'); 126,5 (C6'); 125,7 (C4'); 123,8 (C3'); 122,5 (C5'); 118,1 (C6); 115,6 (C5); MS: có mảnh  $[\text{M}_{3\text{air}} - \text{SH} + \text{H}]^+ = 253,41$ .

#### 45. (3bg)

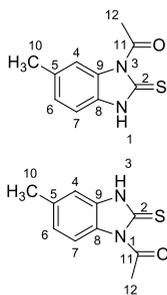
1-acetyl-5-methylbenzimidazol-2-thion và 3-acetyl-5-methylbenzimidazol-2-thion

Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): (3bg A):

10,67 (br, 1H, N-H), 8,04 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H7), 7,05 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 6,97 (s, 1H, H4), 3,11 (s, 3H, H12), 2,41 (s, 3H, H10); (3bg B): 10,67 (br, 1H, N-H), 8,00 (s, 1H, H4), 7,10 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 7,05 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H6), 3,12 (s, 3H, H12), 2,42 (s, 3H, H10).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): (3bg A): 172,1 (C11), 170,3 (C2), 136,0 (C8), 131,6 (C9), 129,4 (C5), 126,5 (C6), 116,7 (C4), 109,4 (C7), 28,4 (C12), 21,7 (C10); (3bg B): 171,9 (C11),

170,3 (C2), 134,5 (C9), 130,5 (C8), 128,3 (C6), 125,2 (C5), 116,2 (C7), 108,7 (C4), 28,4 (C12), 21,4 (C10). MS: 229,06  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .



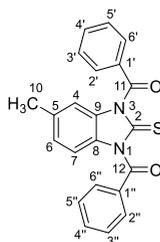
#### 46. (3bh')

1,3-dibenzoyl-5-methylbenzimidazol-2-thion

Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,93 – 7,89 (m, 4H, H2' và H6' và H2'' và H6''), 7,66 – 7,62 (m, 2H, H4' và H4''), 7,51 – 7,47 (m, 4H, H3' và H5' và H3'' và H5''), 7,24 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, H7), 7,17 (t,  $J = 0,5$  Hz, 1H, H4), 7,09 (dt,  $J = 8$  Hz, 0,5 Hz, 1H, H6), 2,40 (s, 3H, H10).

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170,1 (C2), 169,0 (C11), 168,9 (C12), 135,4 (C5), 134,6 (C1'), 134,4 (C1''), 132,5 (C4'), 132,4 (C4''), 131,6 (C9), 130,8 (C3' và C5'), 130,7 (C3'' và C5''), 129,5 (C8), 128,9 (C2' và C6'), 128,9

(C2'' và C6''), 125,9 (C6), 112,1 (C7), 111,7 (C4), 21,5 (C10). MS:  $m/z = 373,26$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

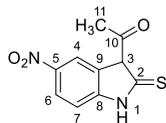


#### 47. (3cg)

3(acetyl)-5-nitrobenzimidazol

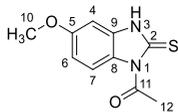
Phổ NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,78 (s, 1H, H1); 8,73 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H4); 8,20 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 7,30 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 2,98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , H11).  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 172,6 (C10); 171,8 (C2); 142,9 (C5); 136,3 (C9); 130,6 (C8);

121,8 (C7); 110,8 (C6); 109,3 (C4); 27,9 (C11). MS:  $m/z = 236,35$   $[\text{M} - \text{H}]^-$ .



**48. (3dg)**

1-acetyl-5-methoxy-benzimidazol-2-thion

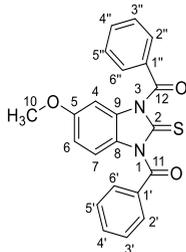


Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 13,19 (s, 1H, H3); 7,90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 6,80 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 6,67 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H4); 3,77 (s, 3H, H10); 2,97 (s, 3H, H12);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO,  $\delta$  ppm): 171,6 (C11); 169,9 (C5); 157,2 (C2); 132,0 (C9);

124,7 (C8); 116,4 (C7); 109,9 (C6); 94,2 (C4); 55,4 (C10); 27,8 (C12); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ) $^+$  = 223,2730;  $[\text{M}-\text{H}]^-$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ) $^-$  = 221,2571, giá trị đo được lần lượt là 223,0440 và 221,0392.

**49. (3dh')**

1,3-dibenzoyl-5-methoxybenzimidazol-2-thion



Phổ NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7,92 - 7,89 (m, 4H, H2'', H6'', H2', H6'); 7,66 - 7,61 (m, 2H, H4', H4''); 7,51 - 7,47 (m, 4H, H3'', H5'', H3', H5'); 7,30 (d,  $J = 9$  Hz, 1H, H7); 6,90 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H, H4); 6,85 (dd,  $J = 9$  Hz, 2,5 Hz, 1H, H6); 3,79 (s, 3H, H10);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 170,19 (C2); 168,9 (C11); 168,9 (C12); 157,9 (C5); 134,6 (C9); 132,53 (C1''); 132,4 (C1'); 132,3 (C2'' và C6''); 130,7 (C2' và C6'); 130,6 (C3' và C5'); 128,9 (C3'' và C5''); 128,8 (C9); 127,7 (C4' và 4'');

125,4 (C7); 112,8 (C8); 112,1 (C6); 97,1 (C4); 55,9 (C10); MS: Giá trị tính toán cho  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ) $^+$  = 389,4495; giá trị đo được là 389,0935.

**3.3. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và độc tính tế bào**

Khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của 49 sản phẩm tổng hợp được trên 2 chủng vi khuẩn Gram (-): *Escherichia coli* ATCC 25922 (*E.c*) và *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (*Ps.*); 2 chủng vi khuẩn Gram (+): *Staphylococcus aureus* đề kháng methicilin (MRSA) ATCC 43300 và *Streptococcus faecalis* ATCC 29212 (*St.*); nấm men *Candida albicans* ATCC 10231 (*C.a*); 3 chủng nấm sợi *Trichophyton mentagrophytes* (*T.m*), *Trichophyton rubrum* (*T.r*) và *Microsporium gypseum* (*M.g*), dung môi DMSO được dùng làm chứng âm, chứng dương trong thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn là ofloxacin, thử nghiệm kháng MRSA là ceftarolin và trong thử nghiệm hoạt tính kháng nấm là clotrimazol.

**Bảng 3.11.** MIC kháng khuẩn kháng nấm của các chất thử nghiệm (mM)

TT	Chất thử	MIC (mM)							
		<i>E.c</i>	<i>Ps.</i>	MRSA	<i>St.</i>	<i>C.a</i>	<i>T. m</i>	<i>T. r</i>	<i>M. g</i>
1.	2b	-	-	1,56	-	-	-	-	-
2.	2c	1,31	-	0,66	-	0,33	-	-	-
3.	2d	5,68	-	5,68	5,68	5,68	-	-	-

TT	Chất thử	MIC (mM)							
		<i>E.c</i>	<i>Ps.</i>	MRSA	<i>St.</i>	<i>C.a</i>	<i>T. m</i>	<i>T. r</i>	<i>M. g</i>
4.	3bb	-	-	-	-	2,01	-	-	-
5.	3bd	-	-	-	-	3,82	-	-	-
6.	3bf	3,76	-	1,88	-	1,88	-	-	-
7.	3cb	3,59	-	0,11	-	0,11	-	-	-
8.	3cc	-	-	0,80	-	0,80	-	-	-
9.	3cc'	2,30	-	0,07	-	0,14	-	-	-
10.	3cd	0,43	-	0,11	-	0,11	0,11	0,05	0,11
11.	3cd'	-	-	0,08	-	1,27	-	-	-
12.	3cf	-	-	-	-	-	0,11	0,05	0,11
13.	3cf'	-	-	-	-	-	0,16	0,08	0,16
14.	3db	3,79	-	0,24	0,47	1,89	-	-	-
15.	3dc	0,84	-	0,21	0,42	1,68	-	-	-
16.	3dc'	2,38	-	0,07	0,15	1,19	-	-	-
17.	3dd	3,60	-	0,90	0,45	3,60	-	-	-
18.	3dd'	0,66	-	0,02	0,04	0,16	-	-	-
19.	3df	3,55	-	0,22	0,44	1,78	-	-	-
20.	3dg	4,61	-	0,29	0,58	4,61	0,29	0,29	0,58
21.	3dh'	2,64	-	0,16	0,33	2,64	-	-	-
22.	(**)	0,062	0,5	0,5					
23.	(***)			0,0365					
24.	(****)						0,37	0,37	0,74

Ghi chú:

(\*\*): Ofloxacin; (\*\*\*) : Ceftarolin; (\*\*\*\*): Clotrimazol

(-) : âm tính trong thử nghiệm định tính, MIC dãy từ 256 – 0,5 µg/ml.

Thử nghiệm độc tế bào tiến hành trên 49 chất tổng hợp được, trên các dòng tế bào: HEPG2 (tế bào ung thư gan người), RD (tế bào ung thư cơ vân người), MDA-MB-231 (tế bào ung thư vú người), LLC-PK1 (tế bào thận heo) được hoạt hóa và nuôi cấy tại viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh, chúng dương là paclitaxel.

**Bảng 3.12.** Kết quả thử độc tính tế bào của các chất thử nghiệm (đã loại bỏ những dẫn chất không có tác dụng trên cả 4 dòng tế bào thử nghiệm ( $IC_{50} > 100 \mu M$ ))

STT	Chất thử	$IC_{50}$ (µM)			
		HEPG2	RD	MDA	LLCPK1
1.	2a	>100	96,03	>100	>100
2.	2d	>100	27,29	43,05	>100

STT	Chất thử	IC <sub>50</sub> (μM)			
		HEPG2	RD	MDA	LLCPK1
3.	3aa'	80,67	70,19	>100	>100
4.	3ab	99,17	77,02	86,94	>100
5.	3ac	79,9	66,5	91,94	>100
6.	3ad	48,9	37,67	37,8	80,41
7.	3ae'	94,23	95,75	>100	>100
8.	3af'	>100	>100	54,73	>100
9.	3ah	59,00	44,59	45,15	>100
10.	3ai	78,51	77,36	94,31	>100
11.	3bb	82,05	37,89	89,19	>100
12.	3bb'	43,14	30,96	75,29	>100
13.	3bc	35,04	20,67	58,5	>100
14.	3bc'	84,64	56,16		>100
15.	3bd	47,9	22,2	90,67	>100
16.	3be'	31,05	36,31	40,10	>100
17.	3bg	>100	27,42	>100	>100
18.	3cd	>100	83,14	>100	>100
19.	3cd'	>100	91,43	>100	>100
20.	3cf	>100	92,68	>100	>100
21.	3db	>100	38,15	>100	>100
22.	3dc'	>100	27,29	-	58,3
23.	3dd	27,7	50,0	18,66	97,56
24.	3dd'	48,48	10,71	21,56	88,57
25.	3df	>100	53,01	80,45	>100
26.	Paclitaxel	10,62	5,74	7,52	2,21

### 3.4. Sự gắn kết của các chất có tác dụng sinh học tiềm năng trên các mục tiêu tác động trên mô hình docking phân tử

Để giải thích cơ chế tác động kháng vi khuẩn MRSA ở mức độ phân tử, thực hiện kết quả docking *in silico* của 18 dẫn chất thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt trên vi khuẩn MRSA *in vitro*, giải thích sự tương quan tương đối giữa MIC các chất thử nghiệm và năng lượng gắn kết  $\Delta G_{dock}$ , phân tích mối

liên quan cấu trúc - tác dụng (SAR) và mối liên quan định lượng cấu trúc - tác dụng (QSAR) của các dẫn chất có tác dụng tốt trên MRSA.

**Bảng 3.13.** Kết quả docking trên các đích tác động ở vi khuẩn *Staphylococcus aureus*

Dẫn chất	MIC <i>in vitro</i> trên MRSA (mM)	$\Delta G_{\text{dock}}$ (kcal/mol)				
		ADN gyrase	To. IV	PBP2a (allosteric)	R. 50S	R.30S
2b	1,56	-6,4	-6,0	-5,3	-6,4	-5,8
2c	0,66	-6,9	-7,0	-5,5	-6,9	-6,1
2d	5,68	-5,5	-6,3	-5,2	-6,5	-5,9
3bf	1,88	-7,2	-7,5	-7,4	-7,4	-6,6
3cb	0,11	-7,6	-7,7	-7,1	-7,2	-6,7
3cc	0,80	-7,9	-8,0	-7,3	-7,4	-6,9
3cc'	<b>0,07</b>	<b>-8,5</b>	<b>-8,6</b>	<b>-8,3</b>	-7,7	-7,3
3cd	0,11	-7,9	-8,0	-7,4	-7,5	-6,8
3cd'-1	<b>0,08</b>	<b>-8,2</b>	-7,7	<b>-8,2</b>	-8,0	-6,1
3cd'-2	<b>0,08</b>	<b>-8,6</b>	-7,7	<b>-8,4</b>	-7,8	-6,0
3db	0,24	-7,2	-7,3	-6,6	-7,1	-6,5
3dc	0,21	-7,5	-7,1	-6,6	-7,3	-7,0
3dc'	<b>0,07</b>	<b>-8,5</b>	<b>-8,7</b>	-7,3	-7,9	-6,7
3dd	0,90	-7,6	-7,4	-7,2	-7,4	-6,6
3dd'	<b>0,02</b>	<b>-8,5</b>	<b>-8,3</b>	-7,1	<b>-8,7</b>	-6,5
3df	0,22	-7,3	-7,6	-7,0	-7,4	-7,0
3dg	0,29	-6,7	-6,8	-5,7	-7,2	-6,3
3dh'	<b>0,16</b>	<b>-8,7</b>	<b>-8,9</b>	-7,4	<b>-8,7</b>	-7,6
Ofloxacin	0,50	-8,9	-8,9			
Ligand đồng kết tinh		Moxifloxacin -9,0	Hợp chất ID-130 -8,8	Ceftarolin -7,7	Radezolid -8,8	Tetracyclin -8,1

Kết quả: 18 dẫn chất đều dock thành công vào các mục tiêu ADN gyrase, topoisomerase IV, vị trí allosteric của PBP2a, ribosom 50S, ribosom 30S với  $\Delta G_{\text{dock}}$  âm và có sự tương quan tương đối giữa MIC của 18 chất nghiên cứu và năng lượng gắn kết  $\Delta G_{\text{dock}}$  trên ADN gyrase và topoisomerase IV.

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Tổng hợp, kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc các benzimidazol-2-thion

Các dẫn xuất benzimidazol-2-thion được tổng hợp dễ dàng từ phương pháp đun chảy với thioure hoặc bằng phương pháp sử dụng CS<sub>2</sub> với các dẫn xuất 1,2-diaminobenzen tương ứng.

Phản ứng thế alkyl ưu tiên trên S trước, sau đó mới vào N với đa số trường hợp, có thể vì S có tính ái nhân mạnh hơn N nên phản ứng ưu tiên thế vào S, sau đó, còn dư mới thế đến N. Phản ứng acyl thế ưu tiên vị trí N cho thế 1 lần, N, N cho thế 2 lần: đúng với các chất tổng hợp được, không có ngoại lệ.

Kết quả kiểm nghiệm cho thấy các chất tổng hợp được có cấu trúc đúng như dự đoán ban đầu.

### 4.3. Thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và độc tế bào

4.3.1. Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và liên quan cấu trúc, tác dụng

So sánh giữa 4 chất bezimidazol-2-thion 2a, 2b, 2c và 2d thì hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của 2c (chứa nhóm nitro) có vẻ tốt nhất với MIC trên MRSA là 0,66 mM, MIC trên *C. albicans* là 0,33 mM. Tuy việc thêm nhóm thế vào sản phẩm 2a có tăng hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm nhưng không đáng kể, việc thêm nhóm thế alkyl vào sản phẩm 2b có tăng khả năng kháng nấm *C. albicans*. Việc gắn các nhóm thế làm tăng tác dụng kháng nấm, kháng khuẩn trên 2c, đặc biệt lưu ý với nhóm thế có chứa nhóm methyl hoặc fluor. Sản phẩm 2d cho tác dụng kháng khuẩn trên *E. coli*, MRSA, *Streptococcus faecalis* và *C. albican* với MIC cao (5,68 mM), khi gắn thêm các nhóm thế vào sản phẩm này, MIC các chất có nhóm thế thay đổi rõ rệt, trên MRSA với MIC từ 0,02 đến 0,29 mM, trên *Streptococcus faecalis* với MIC từ 0,04 đến 0,58 mM, MIC từ 0,16 đến 4,61 mM trên *C. albican* và 1 sản phẩm thế acyl có tác dụng tốt trên các dòng nấm sợi thử nghiệm.

4.3.2. Hoạt tính kháng tế bào và liên quan cấu trúc, tác dụng

Có 15 chất ức chế dòng tế bào ung thư HEPG2 *in vitro* với giá trị IC<sub>50</sub> các chất thử nghiệm từ 27,7 μM (IC<sub>50</sub> của paclitaxel là 10,62 μM). Có đến 24/49 chất thử nghiệm có tác dụng trên dòng tế bào ung thư RD, giá trị IC<sub>50</sub> các chất thử nghiệm từ 10,71 μM (IC<sub>50</sub> của paclitaxel là 5,74 μM). Dòng tế bào ung thư MDA bị ức chế bởi 15/49 chất thử nghiệm, giá trị IC<sub>50</sub> các chất thử nghiệm từ 18,66 μM (IC<sub>50</sub> của paclitaxel là 7,52 μM).

Có 4 chất thử nghiệm ức chế dòng tế bào thường LLCPK1 là 3ad, 3dc', 3dd và 3dd' với IC<sub>50</sub> từ 58,3 đến 97,56 μM, trong khi ở nồng độ 2,21 μM, chúng dương paclitaxel đã ức chế dòng tế bào này.

### 4.4. Giải thích cơ chế tác động kháng vi khuẩn MRSA ở mức độ phân tử

Mối liên quan cấu trúc - tác dụng (SAR) kháng MRSA của các dẫn chất được thể hiện qua nhóm thế  $-OCH_3$ ,  $-NO_2$  có thể nhận liên kết hydro từ đích tác động, làm tăng tác dụng; các nguyên tử N và S tạo liên kết hydro; vòng benzimidazol và nhóm thế chứa vòng thơm trên cả 2 vị trí làm giảm MIC do tạo tương tác kỵ nước ( $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ -anion,  $\pi$ -alkyl) với đích tác động và nhóm thế  $-CH_3$ ,  $-Cl$  trên vị trí ortho của nhân thơm làm tăng tác dụng kháng MRSA do làm tăng tính thân dầu của phân tử và định hướng không gian. Mô hình tương quan định lượng cấu trúc - tác dụng (QSAR) được đánh giá là đạt với  $R^2 = 0,82$ ;  $RMSE = 0,26$ ;  $R^2_{LOO} = 0,60$  và  $RMSE = 0,39$ .

Một số dẫn chất có tiềm năng gắn kết tốt trên 2 enzym mục tiêu ADN gyrase và topoisomerase IV là **3cc'**, hỗn hợp **3cd'**, **3dc'**, **3dd'** và **3dh'**; trên ribosom 50S, 2 dẫn chất đáng chú ý là **3dd'** và **3dh'** cho  $\Delta G_{dock}$  tương đương radezolid; không có dẫn chất nào docking trên ribosom 30S cho kết quả tốt hơn tetracyclin; trên PBP2a, tại vị trí allosteric, **3cc'** và **3cd'** cho  $\Delta G_{dock}$  tốt hơn cả kháng sinh ceftarolin. Đây có thể là cơ chế hỗ trợ để các dẫn chất này tác dụng tốt hơn trên MRSA và cần nghiên cứu thêm.

## KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### KẾT LUẬN

Tổng hợp hóa học: đã tổng hợp được 49 sản phẩm, trong đó có 17 chất mới (theo dữ liệu tra trên SciFinder ngày 27/1/2022). Các hợp chất tổng hợp được đều được kiểm nghiệm để định tính, xác định cấu trúc và độ tinh khiết.

Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm và kháng tế bào: 4 chất thử nghiệm kháng *E. coli*; có 12 chất kháng MRSA; 8 chất kháng *Strep. faecalis*; 5 chất kháng *C. albicans*; có 4 chất kháng *T. menta-grophytes*, *T. rubrum* và *M. gypseum*; 15 chất thử nghiệm kháng tế bào ung thư HEPG2; 24 chất kháng tế bào ung thư RD; và 15 chất kháng tế bào ung thư MDA và 4 chất thử nghiệm ức chế dòng tế bào thường LLCPK1. Đã thực hiện khảo sát các cơ chế tác động ở mức độ phân tử các dẫn chất benzimidazol-2-thion kháng vi khuẩn MRSA và tìm ra các mối liên quan về cấu trúc – tác dụng của chúng.

### KIẾN NGHỊ

Do khuôn khổ của luận án đặt mục tiêu là nghiên cứu cơ bản nên đề tài tạm ngưng ở giai đoạn tổng hợp, khảo sát và phát hiện một số chất có tiềm năng kháng khuẩn, kháng nấm và kháng tế bào ung thư.

Nếu có điều kiện, chúng tôi mong muốn đề tài tiếp tục được phát triển theo hướng khảo sát các cơ chế tác động ở mức độ phân tử ở các tác dụng kháng các vi khuẩn (khác MRSA), các vi nấm và tế bào ung thư đã có kết quả *in vitro*. Ngoài ra, nên khảo sát thêm một số tác dụng sinh học khác của khung benzimidazol-2-thion, góp phần tạo cơ sở cho việc phát triển các thuốc mới thuộc nhóm cấu trúc này.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA  
TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Ngô Duy Túy Hà, Hà Văn Huỳnh Anh, Trương Đỗ Quyên, Trương Phương (2018), “Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất imin-thioure”, *Tạp chí Dược Học*, **58** (503), tr. 38 – 42.
2. Ha Ngo Duy Tuy, Tien Le Tho, Phuong Truong, “Synthesis and evaluation of benzimidazole-2-thione’s acyl derivatives as potential antimicrobial agents”, *2<sup>nd</sup> International conference of Pharmacy and health sciences – 10 -12 September*, Ipoh, Perak, Malaysia, pp. 44.
3. Ngô Duy Túy Hà, Lê Duy Tiến, Trương Phương (2018), “Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các dẫn chất phenylpyridinylthioure”, *Tạp chí Dược Học*, **58** (509), tr. 28 – 32, 87.
4. Ngô Duy Túy Hà, Lê Thọ Tiên, Trương Phương (2019), “Tổng hợp và thử hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn của các dẫn xuất acyl benzimidazol-2-thion”, *Tạp chí Dược Học*, **59** (513), tr. 66 – 70.
5. Ngô Duy Túy Hà, Nguyễn Đỗ Minh Tiến, Trương Phương (2019), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số dẫn chất alkyl-benzimidazol”, *Tạp chí Dược Học*, **59** (514), tr. 63 – 69.
6. Ngô Duy Túy Hà, Trần Quang Phương Nam, Trương Phương, Nguyễn Ngọc Đan Thùy (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của một số dẫn chất 5-methylbenzimidazol-2-thion”, *Tạp chí Dược Học*, **60** (528), tr. 57-64.
7. Ngô Duy Túy Hà, Ngô Quang Trường, Trương Phương, Đặng Thị Loan (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn của một số dẫn chất 5-nitrobenzimidazol-2-thion”, *Tạp chí Dược Học*, **60** (529), tr. 38-44.
8. Trần Quang Phương Nam, Ngô Duy Túy Hà, Trương Phương, Nguyễn Ngọc Đan Thùy (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất 5-methylbenzimidazol-2-thion”, *Tạp Chí Y Học TP.HCM*, **24** (3), tr. 8-16.
9. Ngô Duy Túy Hà, Ngô Quang Trường, Đỗ Thị Hồng Tươi, Nguyễn Lê Thanh Tuyền, Trương Phương (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất 5-nitrobenzimidazol-2-thion”, *Tạp Chí Y Học TP.HCM*, **24** (3), tr. 24-31.
10. Trương Phương, Lê Thị Thùy Trang, Ngô Duy Túy Hà (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất 5-methoxybenzimidazol-2-thion”, *Tạp Chí Y Học TP.HCM*, **24** (3), tr. 32-40.
11. Ngô Duy Túy Hà, Trương Phương, Đặng Hoàng Minh, Lê Hoàng Phương Linh, Trương Đỗ Quyên (2020), “Tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào của một số dẫn chất benzimidazol-2-thion”, *Tạp chí Dược Học*, **10** (6), tr. 147 – 155.

