

Một phương pháp mới tổng hợp các dẫn chất 2-Benzothiazol từ các 2-Aminothiophenol và Acetophenon

New Method of 2-Substituted Benzothiazole Synthesis from 2-Aminothiophenol Derivatives and
Acetophenone

Nguyễn Lê Anh^{1,2}, Đoàn Hồng Vân³, Ngô Quốc Anh^{1,2*}

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam

²Học viện Khoa học Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam

³Trường Đại học Bách khoa Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam

*Email: ngoqanh@ich.vast.vn

Tóm tắt

Hợp chất benzothiazole là một trong những hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học thú vị. Các phương pháp tổng hợp đã được nghiên cứu trước đây đều thực hiện với những điều kiện phức tạp như trong môi trường axit mạnh, nhiệt độ cao hoặc với các xúc tác đắt tiền và qua nhiều bước phản ứng. Trong nghiên cứu này, bài báo đã báo cáo một phương pháp tổng hợp benzothiazole mới trong một bước phản ứng dưới điều kiện không dung môi, không chất xúc tác kim loại, sử dụng những nguyên liệu ban đầu có giá thành thấp. Khả năng tham gia phản ứng của các dẫn chất 2-aminothiophenol khác nhau đã được khảo sát và sản phẩm thu được với hiệu suất từ khá tới tuyệt vời. Chúng tôi đã tổng hợp được 7 dẫn xuất của benzothiazole có hiệu suất tốt dưới điều kiện êm dịu.

Từ khóa: 1,3-benzothiazoles, 2-aminothiophenol, lưu huỳnh, acetophenone.

Abstract

Benzothiazole is one of the compounds with many interesting biological activities. The previously studied synthetic methods have been carried out under complex conditions such as strong acidic, high temperature, or expensive catalysts and undergo many reaction steps. In this study, we report a new method of synthesizing benzothiazole in one-step reaction under free-solvent and free-metal catalysts, using low-cost raw materials. The reactivity of various 2-aminothiophenol derivatives has been investigated and the product has obtained reach moderate to excellent yields. We have successfully synthesized seven derivatives of benzothiazole with good yield under mild conditions.

Keywords: 1,3 benzothiazoles, 2-aminothiophenol, sulfur, acetophenon.

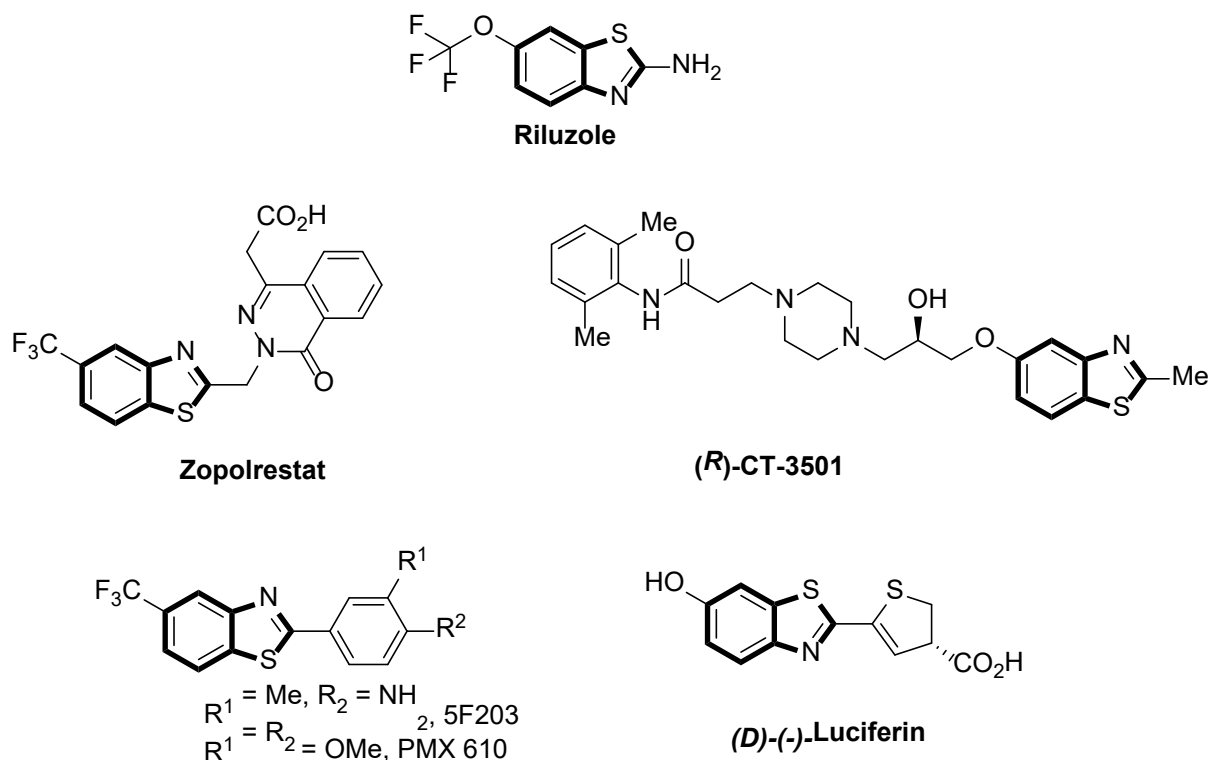
1. Mở đầu

Nhân thom benzothiazole có trong nhiều phân tử có hoạt tính sinh học như zopolrestat (dùng trong điều trị tiểu đường) [1-6]. Vào những năm 1950, một số 2-aminobenzothiazoles được nghiên cứu chuyên sâu như thuốc giãn cơ trung tâm. Riluzole (6-trifluoromethoxy-2-benzothiazolamine, PK-26124, RP-25279, Rilutek) đã được tìm thấy để can thiệp vào dẫn truyền thần kinh glutamate [1]. Sau đó, các dẫn xuất của benzothiazole đã được nghiên cứu rộng rãi và được phát hiện có khả năng phản ứng hóa học đa dạng và có hoạt tính sinh học phổ rộng. Chất ức chế quá trình oxy hoá axit béo (R)-CVT-3501 [1], cùng với chất chống ung bướu 5F203 [1] và PMX 610 (Hình 1) [1]. Trước đây, 1,3-benzothiazol thường được tổng hợp từ phản ứng ngưng tụ giữa o-amino/hydroxy/mercaptan aniline và acid carboxylic như acid clohydric, nitrile, imidate, orthoester, anhydride, lactone... [2,5,6] trong điều kiện nhiệt độ cao và sử dụng xúc tác axit mạnh [3,4]. Mặt khác, có thể sử dụng aldehyde trong điều kiện

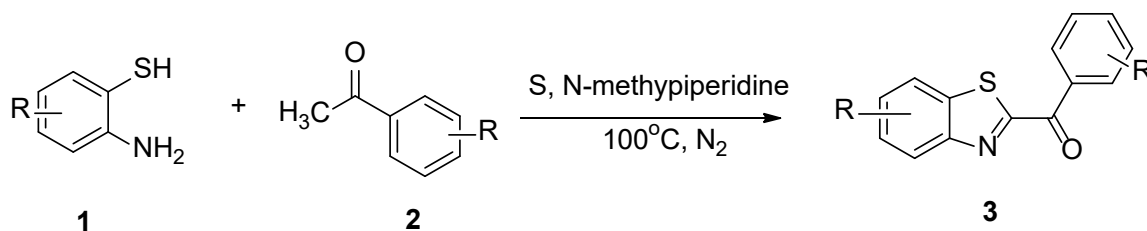
oxy hóa để tổng hợp nhân 1,3-benzothiazol [7-16]. Tuy nhiên, các công bố trước đây trong lĩnh vực này của các nhóm nghiên cứu thường phải sử dụng xúc tác và chất oxy hoá đắt tiền, có cấu trúc phức tạp, đòi hỏi áp suất cao, nhiệt độ cao hoặc dưới điều kiện sóng vi ba. Phản ứng kiểu Willgerodt-Kindler với tác nhân oxy hóa lưu huỳnh được phát triển để ngưng tụ đồng vòng oxy hóa và được áp dụng để tổng hợp các 2-benzoxazol từ o-aminophenol và xeton [17]. Gần đây, các hợp chất benzothiazole được tổng hợp từ o-aminothiophenol với andehit/xeton/axit/acyl clorua và đồng vòng với thioamide hoặc carbon dioxide [18]. Trong nghiên cứu này chúng tôi công bố một phương pháp mới đơn giản để tổng hợp các dẫn chất khung 1,3-benzothiazol đi từ các dẫn chất của o-aminothiophenol và acetophenon.

2. Thực nghiệm

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR (500 MHz) và ¹³C-NMR (125 MHz) được đo trên máy Avance 500 (Bruker, CHLB Đức). Phổ IR được đo trên máy Impact-410-Nicolet. Phổ MS được đo trên máy SCIEX-X500R-QTOF-LC/MS. Các thiết bị trên là của Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.



Hình 1. Các hợp chất chứa khung benzothiazol có tác dụng sinh học



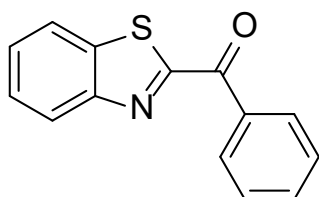
Sơ đồ 1. Tổng hợp các dẫn chất 2-benzothiazol từ các 2-Aminothiophenol và acetophenon

2.1. Quy trình chung

Tổng hợp các hợp chất 3a-3g theo Sơ đồ 1. Hỗn hợp 2-Aminothiophenol 1 (1 mmol), acetophenone 2 (1-1.2 mmol), lưu huỳnh (S) (3 mmol), N-methylpiperidine (4 mmol) được đun ở 100°C trong 16 giờ dưới điều kiện khí nitơ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được tách bằng cột silicagel với hệ dung môi Hexan:EtOAc (v:v) (95:5).

3. Kết quả và thảo luận

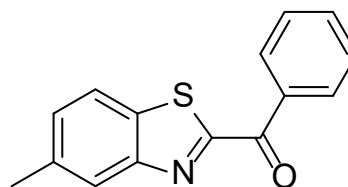
3.1. Tổng hợp chất 2-Benzoylbenzothiazol (3a).



Hiệu suất 80%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,58-8,53 (m, 2H); 8,25-8,21 (m, 1H); 8,01-7,98 (m, 1H); 7,68-7,62 (m, 1H); 7,60-7,49 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$

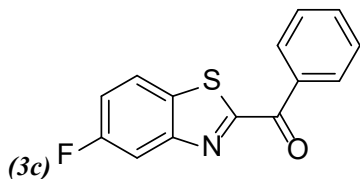
(75 MHz; CDCl_3) δ 185,5; 154,1; 137,2; 135,2; 134,1; 131,5; 128,7; 127,8; 127,7; 127,1; 125,9; 122,4.

3.2. Tổng hợp (5-Methylbenzothiazol-2-yl) (phenyl)methanone (3b).



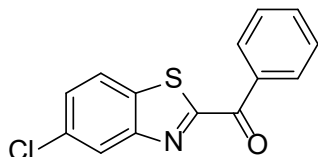
Hiệu suất 61%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,54-8,51 (m, 2H); 8,03 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H); 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,68-7,63 (m, 1H); 7,57-7,52 (m, 2H); 7,36 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H); 2,53 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 185,7; 167,4; 154,6; 137,4; 135,3; 134,4; 134,1; 131,5; 129,8; 128,7; 125,7; 121,9; 21,8.

3.3. Tổng hợp (5-Fluorobenzothiazol-2-yl) (phenyl)methanone



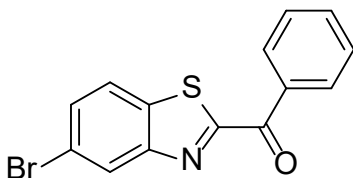
Hiệu suất: 66%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,54-8,51 (m, 2H); 7,94 (dd, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H); 7,89 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H); 7,69-7,64 (m, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,35-7,28 (m, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185,2; 169,7; 162,2 (d, $J = 245$ Hz); 154,9 (d, $J = 9,9$ Hz); 134,9; 134,3; 132,8; 131,5; 128,7; 123,3 (d, $J = 9,9$ Hz); 117,1 (d, $J = 25,6$ Hz); 111,4 (d, $J = 23,3$ Hz).

3.4. Tổng hợp (5-Chlorobenzothiazol-2-yl) (phenyl)methanone (3d)



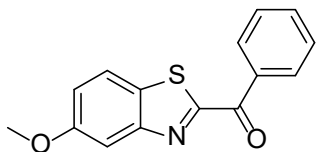
Hiệu suất 65%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,54-8,51 (m, 2H); 8,22 (s, 1H); 7,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,67-7,64 (m, 1H); 7,57-7,49 (m, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185,1; 169,1; 154,8; 135,4; 134,9; 134,3; 133,2; 131,5; 128,8; 128,4; 125,4; 123,2.

3.5. Tổng hợp (5-Bromobenzothiazol-2-yl) (phenyl)methanone (3e)



Hiệu suất 61%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,55-8,52 (m, 2H); 8,39 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); 7,69-7,61 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185,1; 168,9; 155,1; 135,9; 134,9; 134,3; 131,5; 131,0; 128,8; 128,6; 123,5; 120,7.

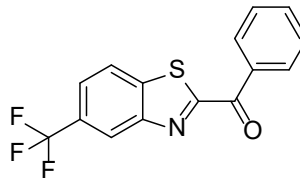
3.6. Tổng hợp (5-Methoxybenzothiazol-2-yl) (phenyl)methanone (3f)



Hiệu suất 66%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,53-8,50 (m, 2H); 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,67-7,62 (m, 2H); 7,56-7,51 (m, 2H); 7,18 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz,

1H); 3,90 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 185,5; 168,3; 159,7; 155,5; 135,3; 134,0; 131,5; 129,6; 128,7; 122,6; 119,2; 106,8; 55,9.

3.7. Tổng hợp Phenyl (5-(trifluoromethyl) benzothiazol-2-yl)methanone (3g)



Hiệu suất 62%. ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD}+\text{CDCl}_3$) δ 8,58-8,53 (m, 3H); 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,76 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H); 7,71-7,66 (m, 1H); 7,59-7,54 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{MeOD}+\text{CDCl}_3$) δ 184,9; 169,5; 153,5; 140,3; 134,7; 134,5; 131,5; 129,9 (q, $J = 33,1$ Hz); 128,8; 124,1 (q, $J = 271$ Hz); 124,0 (q, $J = 3,0$ Hz); 123,2; 123,1 (q, $J = 3,7$ Hz).

Tổng hợp các hợp chất benzothiazole từ 2-aminothiophenol và acetophenone theo phương pháp này vẫn chưa được công bố. Các phương pháp trước đây [9-11] đều thực hiện dưới điều kiện phức tạp, đòi hỏi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ cao với các hóa chất đắt tiền. Gần đây, các 2-arylbzothiazoles được tổng hợp bằng cách đun nóng o-halonitrobenzenes, acetophenones, lưu huỳnh nguyên tố và N-metylmorpholin, trong đó lưu huỳnh đóng vai trò là một nucleophile và chất điều hòa oxy hóa khử [19]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một phương pháp tổng hợp benzothiazole mới trong một bước phản ứng dưới điều kiện không dung môi, không chất xúc tác kim loại, sử dụng những nguyên liệu ban đầu có giá thành thấp. Khả năng tham gia phản ứng của các dẫn chất aminothiophenol khác nhau đã được khảo sát và sản phẩm thu được với hiệu suất từ khá tới tuyệt vời. Hợp chất 3a có hiệu suất cao nhất (80%) bởi không có các nhóm thế cồng kềnh nào về mặt không gian, dẫn tới phản ứng diễn ra thuận lợi hơn so với các phản ứng khác. Các dẫn xuất có chứa halogen (3c, 3d, 3e, 3g) cho hiệu suất khá.

4. Kết luận.

Chúng tôi đã phát triển một phương pháp mới tổng hợp benzothiazole từ 2-aminothiophenol và acetophenone trong một bước phản ứng dưới điều kiện đơn giản như không dung môi, không chất xúc tác kim loại, sử dụng các chất ban đầu rẻ tiền và dễ kiếm như acetophenone, lưu huỳnh. Nghiên cứu đã tổng hợp được 7 dẫn xuất benzothiazole với hiệu suất tốt (tính theo acetophenone) dưới điều kiện êm dịu. Nhờ vào phương pháp tổng hợp này của chúng tôi, các nghiên cứu để tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học lý thú có chứa khung benzothiazole sẽ được thực hiện một cách đơn giản hơn. Việc nghiên cứu và đưa ra cơ chế phản ứng sẽ được công bố trong các nghiên cứu tiếp theo.

Lời cảm ơn

Tác giả trân trọng cảm ơn Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam đã tài trợ kinh phí để thực hiện công trình này (KHCBBH.01/18-20).

Tài liệu tham khảo

- [1] M. Feng, B. Tang, S. H. Liang and X. Jiang. Sulfur containing scaffolds in drugs: synthesis and application in medicinal chemistry. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16, (2016), 1200.
- [2] C. Lamberth, H. Walter, F. K. Murphy, L. Quaranta, R. Beaudagnies, S. Trah, A. Jeanguenata and F. Cederbaum. Synthesis and Antiviral Activity of Novel α -Aminophosphorus Containing Benzofuran Moiety. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 190, (2015), 1225.
- [3] D. J. Parker, H. A. Jones, S. Petcher, L. Cervini, J. M. Griffin, R. Akhtar and T. Hasell. Low cost and renewable sulfur-polymers by inverse vulcanisation, and their potential for mercury capture. *J. Mater. Chem. A*, Q8 (2017).
<https://doi.org/10.1039/C6TA09862B>;
- [4] M. J. H. Worthington, R. L. Kucer and J. M. Chalker. Green chemistry and polymers made from sulfur. *Green Chem.*, 19, (2017), 2748.
- [5] T. B. Nguyen. Recent advances in organic reactions involving elemental sulfur. *Adv. Synth. Catal.*, 359, (2017), 1066.
- [6] T. B. Nguyen. Elemental Sulfur and Molecular Iodine as Efficient Tools for Carbon-Nitrogen Bond Formation through Redox Reactions. *Asian J. Org. Chem.*, 6, (2017), 477.
<https://doi.org/10.1002/ajoc.201700011>.
- [7] D. L. Priebbenow and C. Bolm. Recent advances in the Willgerodt–Kindler reaction. *Chem. Soc.Rev.*, 42, (2013), 7870.
- [8] Z. Puterova, A. Krutosikova and D. Vegh. Gewald reaction: synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes. *ARKIVOC*, (2010), 209.
- [9] F. Asinger. Optisch aktives 2-Phenyl-3,4-dimethyl-morpholin. *Angew. Chem.*, 68, (1956), 413.
- [10] F. Asinger. Prüfung und Verarbeitung von Arzneidrogen. *Angew. Chem.*, 68, (1956), 377.
- [11] I. Schlemminger, H. Janknecht, W. Maison, W. Saak and J. Martens. Synthesis of the first enantiomerically pure 3-thiazolines via Asinger reaction. *Tetrahedron Lett.*, 41, (2000), 7289.
- [12] T. B. Nguyen, L. Ermolenko and A. Al-Mourabit. Nitro-Methyl Redox Coupling: Efficient Approach to 2-Hetarylbenzothiazoles from 2-Halonitroarene, Methylhetarene, and Elemental Sulfur. *Org. Lett.*, 15, (2013), 4218.
- [13] T. B. Nguyen, P. Retailleau, L. Ermolenko and A. Al-Mourabit. Elemental Sulfur Disproportionation in the Redox Condensation Reaction between o-Halonitrobenzenes and Benzylamines. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 53, (2014), 13808.
- [14] T. B. Nguyen, K. Pasturaud, L. Ermolenko and A. Al-Mourabit. Concise Access to 2-Aroylbenzothiazoles by Redox Condensation Reaction between o-Halonitrobenzenes, Acetophenones, and Elemental Sulfur. *Org. Lett.*, 17, (2015), 2562.
- [15] T. Guntreddi, R. Vanjari and K. N. Singh. Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of o-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids. *Org. Lett.*, 17, (2015), 976.
- [16] Y. Tong, Q. Pan, Z. Jiang, D. Miao, X. Shi and S. Han. A simple approach to benzothiazoles from 2-chloronitrobenzene, elemental sulfur, and aliphatic amine under solvent-free and catalyst-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 55, (2014), 5499.
- [17] T. B. Nguyen, P. Retailleau. Elemental sulfur-promoted oxidative rearranging coupling between o-aminophenols and ketones: a synthesis of 2-alkyl benzoxazoles under mild conditions. *Organic Letter*. 19, (2017), 3887.
- [18] Gao, X.; Liu, J.; Zuo, X.; Feng, X.; Gao, Y. Recent Advances in Synthesis of Benzothiazole Compounds Related to Green Chemistry. *Molecules*, 25, (2020), 1675.
- [19] Thanh Binh Nguyen, Karine Pasturaud, Ludmila Ermolenko, and Ali Al-Mourabit. Concise Access to 2-Aroylbenzothiazoles by Redox Condensation Reaction between o-Halonitrobenzenes, Acetophenones, and Elemental Sulfur. *Organic Letter* 17, (2015), 2562.