JST: Engineering and Technology for Sustainable Development
Volume 31, Issue 1, March 2021, 037-040

Nghiên cứu phương pháp mới để tổng hợp các 2-arylbenzoxazole từ dẫn xuất của 2-Aminophenol và Benzaldehyde sử dụng lưu huỳnh làm tác nhân oxi hóa

New Method of 2-Arylbenzoxazole Synthesis from 2-Aminophenol Derivatives and Benzaldehyde Using Sulfur as an Oxidant

Nguyễn Lê Anh[1,2], Đặng Thái Duy[1], Nguyễn Thanh Bình[3*], Ngô Quốc Anh[1,2*]

[1]Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam
[2]Học viện Khoa học Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam
[3]Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301,
Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, France
**Email: ngoqanh@ich.vast.vn*

Tóm tắt

Trước đây, việc tổng hợp các 2-arylbenzoxazole cần điều kiện axit mạnh, đun nóng kéo dài ở nhiệt độ cao và một lượng đáng kể chất xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền/độc hại. Một nhược điểm lớn của việc sử dụng oxy làm chất oxy hóa là nguy cơ nổ của các chất hữu cơ dễ cháy. Hơn nữa, do trạng thái khí của nó, việc kiểm soát chính xác lượng oxy được sử dụng trong phản ứng là không thể thực hiện được. Trong nghiên cứu này, lưu huỳnh (S8) được tìm thấy như một chất oxy hóa hiệu quả trong phản ứng ngưng tụ oxy hóa giữa 2-aminophenol với benzaldehyd để thu được các 2-arylbenzoxazole. Với sự có mặt của Na_2S làm chất xúc tác và DMSO như một chất phụ gia, các phản ứng cho hiệu suất tốt chỉ trong một bước ở điều kiện êm dịu.

Từ khóa: Lưu huỳnh, Na_2S, 2-arylbenzoxazole, ngưng tụ oxi hóa.

Abstract

In previous studies, the synthesis of 2-arylbenzoxazole derivatives required strongly acidic conditions, prolonged heating at high temperatures, and significant amounts of expensive/toxic transition metal catalysts. A major drawback of using oxygen as an oxidant is the risk of the explosion of flammable organic substrates. Moreover, due to its gaseous state, exact stoichiometric control of oxygen amounts used in the reaction is not readily possible. Therefore, new methods of mellow conditions with eco-friendly agents are targeted by our team. In this study, sulfur (S8) is found as an effective oxidizer in the oxidation reaction condensation between 2-aminophenols with benzaldehydes to obtain different 2-arylbenzoxazole. In the presence of Na_2S as catalysts and DMSO as an additive, the reactions give good yield in only one step in mild condition.

Keywords: Sulfur, Na_2S, 2-arylbenzoxazole. oxidative condensation

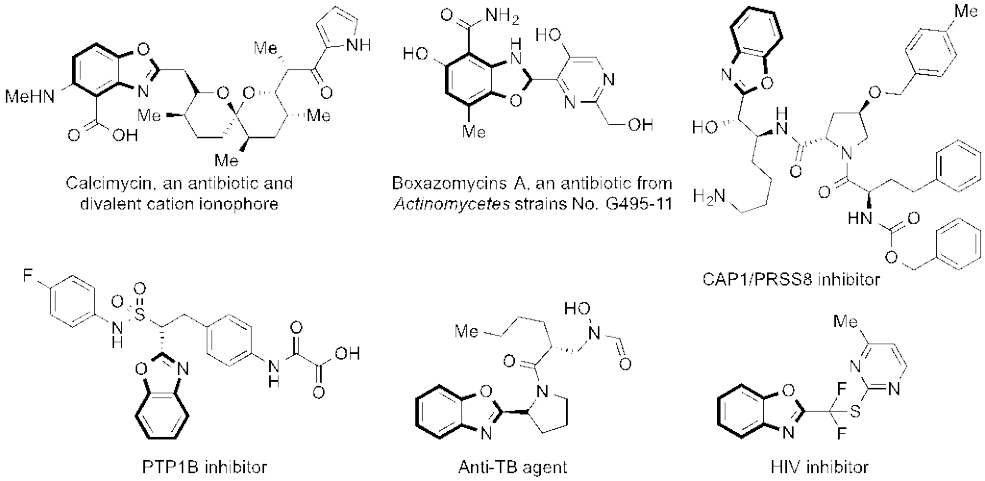
1. Mở đầu.

Nhân thơm benzoxazole có trong nhiều phân tử có hoạt tính sinh học như calcimycin (dùng trong kháng khuẩn) [1-4], chất kháng khuẩn boaomycins A được phân lập từ *Actinomycete* (Hình 1). Các nghiên cứu trước đây để tổng hợp các dẫn xuất của thường bao gồm ngưng tụ 2-aminophenol với axit cacboxylic [3-4] hoặc dẫn xuất [5-6] trong điều kiện không oxy hóa hoặc với ancol [7-8], amin [9-10], ketone [11], aldehydes [12-15], methylarenes [16] hoặc các hợp chất liên quan [17] với sự có mặt của chất oxy hóa hoặc ở nhiệt độ cao [18-19]. Tuy nhiên, hầu hết các phương pháp tổng hợp truyền thống đều cần điều kiện axit mạnh, nhiệt độ cao và một lượng chất xúc tác đáng kể [14] (bao gồm cả chất xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền/độc hại) [5,7,13,15-16,18-21] cũng như thuốc thử và dung môi độc hại [3,4, 8,12,16]. Mặc dù quá trình oxy hóa sử dụng oxi [12,15,20-21] là phổ biến và thân thiện với môi trường. Tuy nhiên, nhược điểm lớn nhất trong phương pháp sử dụng oxi làm chất oxi hóa dễ gây cháy nổ, khó áp dụng cho các phản ứng quy mô lớn đặc biệt trong điều kiện phản ứng áp suất cao.

Để giải quyết vấn đề này, việc sử dụng các chất oxy hóa thay thế khác có thể tránh được các nhược điểm đã nêu ở trên để thực hiện một cách có chọn lọc mong đợi, đặc biệt là cho các sản phẩm quy mô lớn.

Trong các nghiên cứu của chúng tôi gần đây, việc sử dụng nguyên tố lưu huỳnh như một chất oxi hóa êm dịu đã đạt được những kết quả đáng quan tâm [22-27].

ISSN: 2734-9381
https://doi.org/10.51316/jst.148.etsd.2021.31.1.8
Received: June 23, 2020; accepted: October 16, 2020



Hình 1. Các hợp chất benzoxazole tự nhiên và tổng hợp

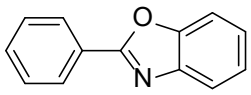
2. Thực nghiệm

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H-NMR (500 MHz) và 13C-NMR (125 MHz) được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân 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.

2.1. Quy trình chung

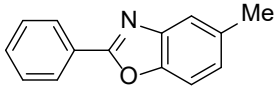
Hỗn hợp 2-aminophenol 1 (1,0 mmol), aldehyde (1,1 mmol), S (1,0 mmol, 32 mg), $Na_2S,5H_2O$) (0,1 mmol, 17 mg) và DMSO (0,1 mL, 1,5 mmol) đun nóng ở 70°C trong 16 h. Kết thúc phản ứng, sản phẩm thu được bằng cách tinh chế với cột sắc ký silica gel với hệ dung môi n-Hexan:EtOAc (v:v) (95:5).

2.2.1. Tổng hợp chất 2-phenylbenzoxazole (3aa).[12]



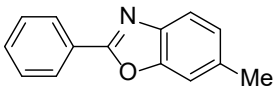
(140 mg, 72%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29-8,25 (m, 2H); 7,80-7,77 (m, 1H); 7,61-7,55 (m, 1H); 7,54-7,52 (m, 3H); 7,38-7,34 (m, 2H).

2.2.2. Tổng hợp 5-methyl-2-phenylbenzoxazole (3ab). [12]



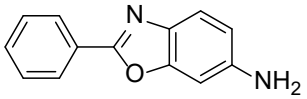
(153 mg, 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26-8,24 (m, 2H); 7,57-7,56 (m, 1H); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,46-7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,17-7,16 (dd, J = 8,2 1,1 Hz, 1H); 2,49 (s, 3H).

2.2.3. Tổng hợp 6-methyl-2-phenylbenzoxazole (3ac). [12]



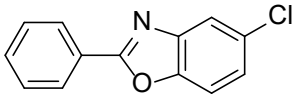
(188 mg, 90%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26-8,23 (m, 2H); 7,66-7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,54-7,51 (m, 3H); 7,40-7,39 (m, 1H); 7,19-7,17 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H).

2.2.4. Tổng hợp 2-phenylbenzoxazol-6-amine (3ad). [12]



(151 mg, 72%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26-8,24 (m, 2H); 7,71-7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,61-7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,57-7,53 (m, 3H); 7,37-7,34 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H).

2.2.5. Tổng hợp 5-chloro-2-phenylbenzoxazole (3ae). [12]



(176 mg, 77%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25-8,24 (m, 2H); 7,76-7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 7,57-7,50 (m, 4H); 7,34-7,32 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H).

3. Kết quả và thảo luận.

Ban đầu, phản ứng giữa benzadehyde 1a, 2-aminophenol 2a và lưu huỳnh nguyên tố được chọn làm phản ứng mẫu để tối ưu hóa như được tóm tắt trong Bảng 1. Sự kết hợp giữa DMSO và lưu huỳnh nguyên tố đã được chứng minh là một tác nhân hoạt hóa tuyệt vời để thực hiện một loạt phản ứng khác nhau trên liên kết C-H [28]. Mặc dù đây là phản ứng không sử dụng dung môi, một lượng nhỏ DMSO thêm vào sẽ góp phần làm cho sự khuấy trộn dễ dàng hơn. Thí nghiệm mô hình được thực hiện ở 80 °C trong trường hợp không có phụ gia nào dẫn đến không có sản phẩm dự kiến 3aa (mục 1).

Bảng 1. Khảo sát các điều kiện của phản ứng của 1a với 2a để tạo thành 3aa

Số thứ tự	Phụ gia	$Na_2S.5H_2O$ (eq.)	T (ºC)	Hiệu suất (%)
1	-	0,1	80	-
2	DMSO (1,5 eq)	0,1	80	69
3	**DMSO (1,5 eq)**	0,1	**70**	**72**
4	DMSO (1,5 eq)	0,1	90	67
5	DMSO (1,5 eq)	0,1	60	-
6	DMSO (3,0 eq)	0,1	70	62
7	DMSO (0,75 eq)	0,1	70	65
8	DMF (1,5 eq)	0,1	70	-
9	DMAc (1,5 eq)	0,1	70	-

Hình 2. Tổng hợp các 2-arylbenzoxazole từ dẫn xuất của 2-Aminophenol và benzaldehyde

Tuy nhiên, với sự hiện diện của DMSO (0,1 mL, 1,5 đương lượng), các chất ban đầu đã được tiêu thụ hoàn toàn, sản phẩm mong muốn 3aa được tinh chế đạt hiệu suất 69% (mục 2). Kiểm tra thêm các nhiệt độ khác (mục 3-4) cho thấy phản ứng được thực hiện tốt nhất ở 70°C (mục 3). Mặc dù sự thay đổi về số lượng DMSO không dẫn đến bất kỳ sự cải thiện nào (mục 6-7), vai trò quan trọng của DMSO đã được chứng minh rõ ràng khi các chất phụ gia khác như DMF hoặc N, N-dimethylacetamide (DMAc) (mục 8-9) không thành công thúc đẩy sự liên kết oxy hóa. Cuối cùng, các điều kiện phản ứng tốt nhất đã được chọn như được chỉ ra trong mục 3. Trong các phản ứng đã thực hiện, chúng tôi nhận thấy rằng phản ứng 3ac với nhóm thế Me trong vòng thơm cho hiệu suất cao nhất (90%). Điều này được giải thích do Me là nhóm có hiệu ứng đẩy electron, do đó nó làm tăng tính nucleophil của nhóm OH và làm cho phản ứng diễn ra thuận lợi hơn.

4. Kết luận

Chúng tôi đã phát triển một phương pháp mới đơn giản và hiệu quả để tổng hợp các 2-arylbenzoxazole từ 2-aminophenol và aldehyde bằng cách sử dụng lưu huỳnh nguyên tố và hệ xúc tác $Na_2S \bullet 5H_2O$/DMSO. Phương pháp này của chúng tôi đã khắc phục được một số nhược điểm của các nghiên cứu trước đó như chỉ thực hiện phản ứng trong một bước, sử dụng chất ban đầu đơn giản, rẻ tiền, thân thiện với môi trường và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thấp 70ºC so với các phương pháp trước đây thường thực hiện ở nhiệt độ 100ºC đến 150ºC. Nhờ thực hiện phản ứng tại điều kiện êm dịu hơn nên các nghiên cứu tiếp theo, chúng tôi sẽ tiến hành tổng hợp một số thuốc có chứa khung benzoxazole như funoxaprofen, benoxaprofen được sử dụng như thuốc kháng viêm không chứa steroid.

Lời cảm ơn

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

Tài liệu tham khảo

[1] Yeh, V. Iyengar, R. Five-membered Rings with Two Heteroatoms, each with their Fused Carbocyclic Derivatives. In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, (2008).

[2] Ram, V. J Sethi, S. Nath, M. Pratap, R. Five-Membered Heterocycles. In The Chemistry of Heterocycles Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered Heterocycles; Elsevier, (2019), 149-478.

[3] Kangani, C. O. Kelley, D. E. Day, B. W. One pot direct synthesis of oxazolines, benzoxazoles, and oxadiazoles from carboxylic acids using the Deoxo-Fluor reagent. Tetrahedron Lett., 47, (2006), 6497-6499.

[4] Wang, Y. Sarris, K. Sauer, D. R. Djuric, S. W. A. A simple and efficient one step synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles from carboxylic acids. Tetrahedron Lett., 47, (2006), 4823-4826.

[5] Tan, H. Pan, C. Xu, Y. Wang, H. Pan, Y. Synthesis of benzoxazoles by the copper triflate catalysed reaction of nitriles and o-aminophenols. J. Chem. Res., 36, (2012), 370-373.

[6] Kumar, D. Rudrawar, S. Chakraborti, A. K. One-pot synthesis of 2-substituted benzoxazoles directly from carboxylic acids. Australian J. Chem., 61, (2008), 881-887.

[7] Yu, J. Xu, J. Lu, M. Copper-catalyzed highly efficient aerobic oxidative synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles from aromatic alcohols under solvent-free conditions in open air at room temperature. App. Organomet. Chem. 27, (2013), 606-610.

[8] Shi, Xinkang Guo, Junmei Liu, Jianping Ye, Mingde Xu, Q. Unexpectedly Simple Synthesis of Benzazoles by tBuONa-Catalyzed Direct Aerobic Oxidative Cyclocondensation of o-Thio/Hydroxy/Aminoanilines with Alcohols under Air. Chem. Eur. J., 21, (2015), 9988-9993.

[9] Nguyen, T. B. Ermolenko, L. Dean, W. A. Almourabit, A. Benzazoles from Aliphatic Amines and o-Amino/Mercaptan/Hydroxyanilines: Elemental Sulfur as a Highly Efficient and Traceless Oxidizing Agent. Org. Lett., 14, (2012), 5948-5951.

[10] Endo, Y. Bäckvall, J.-E. Biomimetic Oxidative Coupling of Benzylamines and 2-Aminophenols: Synthesis of Benzoxazoles. Chem. Eur. J., 18, (2012), 13609-13613.

[11] Nguyen, T. B. Retailleau, P. Elemental Sulfur-Promoted Oxidative Rearranging Coupling between o-Aminophenols and Ketones: A Synthesis of 2-Alkyl benzoxazoles under Mild Conditions. Org. Lett., 19, (2017), 3887-3891.

[12] Cho, Y. Lee, C; Ha, D. Cheon, C. Cyanide as a Powerful Catalyst for Facile Preparation of 2-Substituted Benzoxazoles via Aerobic Oxidation. Adv. Synth. Catal., 354, (2012), 2992-2996.

[13] Chen, G. Shen, H.; Zhang, L. Li, H. Lan, R. Chen, B. Li, J. Hu, Q., One-pot Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles Promoted by Copper Acetate Monohydrate. Lett. Org. Chem. 11, (2014), 180-187.

[14] Chang, W. Sun, Y. Huang, Y. One-pot green synthesis of benzoxazole derivatives through molecular sieve-catalyzed oxidative cyclization reaction. Heteroatom Chem., 28, (2017), 21360.

[15] Karimian, A. Mohammadzadeh K., Roya Kargar Beidokhti, H. Magnetic Co-doped NiFe2O4 Nanocomposite: A Heterogeneous and Recyclable Catalyst for the One-Pot Synthesis of Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles under Solvent-Free Conditions. J. Chinese Chem. Soc., 64, (2017), 1316-1325.

[16] Gu, L. Jin, C. Guo, J. Zhang, L. Wang, W. A novel strategy for the construction of substituted benzoxazoles via a tandem oxidative process. Chem. Commun., 49, (2013), 10968-10970.

[17] Nguyen, T. B. Nguyen, L. P. A. Nguyen, T. T. T. Sulfur-Catalyzed Oxidative Coupling of Dibenzyl Disulfides with Amines: Access to Thioamides and Aza Heterocycles. Adv. Synth. Catal., 361, (2019), 1787-1791.

[18] Tang, L. Guo, X. Yang, Y. Zha, Z. Wang, Z. Gold nanoparticles supported on titanium dioxide: an efficient catalyst for highly selective synthesis of benzoxazoles and benzimidazoles. Chem. Commun., 50, (2014), 6145-6148.

[19] Khalafi-Nezhad, A. Panahi, F. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Benzoxazoles Using Acceptorless Dehydrogenative Coupling Reaction of Primary Alcohols with 2-Aminophenol under Heterogeneous Conditions. ACS Catalysis., 4, (2014), 1686-1692.

[20] He, Jian Lin, Fu Yang, Xufang Wang, Di Tan, Xiaohua Zhang, S. Sustainable synthesis of 2-arylbenzoxazoles over a cobalt-based nanocomposite catalyst. Org Proc. Res. Dev., 20, (2016), 1093-1096.

[21] Fan, X. He, Y. Wang, Y. Zhang, X. Wang, An Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles via RuCl3·3H2O Catalyzed Tandem Reactions in Ionic Liquid. J. Chinese J. Chem., 29, (2011), 773-777.

[22] Nguyen, T. B., Recent Advances in Organic Reactions Involving Elemental Sulfur. Adv. Synth. Catal. 359, (2017), 1106.

[23] Nguyen, T. B., Asian J. Org. Chem., 6, (2017), 477.

[24] Nguyen, T. B., Retailleau, P. Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy. Org. Lett., 19, (2017), 3879.

[25] Nguyen, L. A., Ngo, Q. A., Retalleau, P. Nguyen, T., Elemental sulfur as a polyvalent reagent in redox condensation with o-chloronitrobenzenes and benzaldehydes: three-component access to 2-arylbenzothiazoles. Green Chem. 19, (2017), 4289.

[26] Nguyen, T. B., Retailleau, P. Elemental Sulfur as Reaction Medium for the Synthesis of Fused Nitrogen Heterocycles by Oxidative Coupling between Cycloalkanones and Nitrogen Nucleophiles. Adv. Synth. Catal. 359, (2017), 3843.

[27] Nguyen, T. B., Nguyen, L. A., Retailleau P. Strategy for Contiguous Tetramination of Cyclohexanones with o-Phenylenediamines with Elemental Sulfur and DMSO. Org. Lett. 21, (2019), 6570.

[28] Nguyen, T. B., Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles via Reactions Involving Elemental Sulfur. Advance Synthesis & Catalysis (2020). https://doi.org/10.1002/adsc.202000535