

Một phương pháp mới tổng hợp các dẫn chất 2-Benzoxazole từ các 2-Nitrophenol và Aldehyde

A New Method for the Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from 2-Nitrophenol Derivatives and Aldehydes

Nguyễn Lê Anh^{1,2}, Trần Thị Yến¹, 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

*Email: ngoquanh@ich.vast.vn

Tóm tắt

Hợp chất benzoxazole là một trong những hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học thú vị. Các phương pháp truyền thống thường thực hiện dưới điều kiện phức tạp như cần acid mạnh, xúc tác kim loại đắt tiền, đòi hỏi áp suất cao, nhiệt độ cao và dưới điều kiện chiếu xạ vi ba. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã báo cáo một phương pháp tổng hợp benzoxazole mới sử dụng hệ xúc tác oxy hóa khử đi từ FeCl₃.6H₂O, lưu huỳnh. Đây là một hệ xúc tác phù hợp, hiệu quả, sẵn có và thân thiện với môi trường cho các phản ứng oxi hóa khử ngưng tụ chỉ với một bước ở 100 °C. Áp dụng phương pháp mới này, chúng tôi đã tổng hợp được 8 dẫn xuất 2-arylbenzoxazole với hiệu suất cao (tính theo 2-nitrophenol). Nghiên cứu này là một bước tiến quan trọng trong việc tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học chứa khung benzoxazole từ các nguyên liệu đầu sẵn có đơn giản chỉ qua một bước phản ứng.

Từ khóa: 2-arylbenzoxazole, 2-nitrophenol, lưu huỳnh, aldehyde, FeCl₃.6H₂O.

Abstract

Benzoxazole derivatives are one of the compounds with many interesting biological activities. Conventional methods are often performed under complex conditions using strong acids, expensive metal catalysts, requiring high pressure, high temperature, and under microwave irradiation. In this study, we reported a new method of benzoxazole synthesis with redox catalyst using FeCl₃.6H₂O and sulfur. This is a suitable, efficient, readily available and environmentally friendly catalyst system for redox and condensation reactions in one step at 100 °C. Applying this new method, we have synthesized eight 2-arylbenzoxazole derivatives with high yields (calculated according to 2-nitrophenol). This research is an important step forward in the synthesis of biologically active compounds containing the benzoxazole framework from readily available starting materials in a single reaction.

Keywords: 2-arylbenzoxazole, 2-nitrophenol, sulfur, aldehyde, FeCl₃.6H₂O.

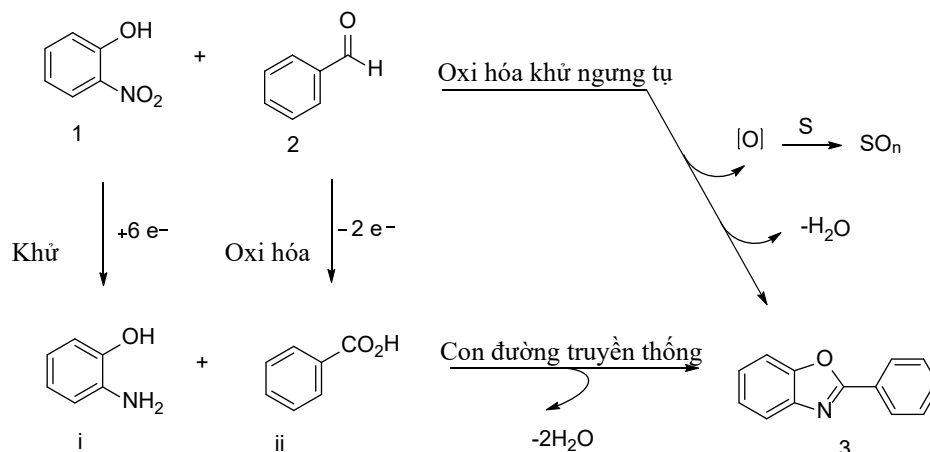
1. Mở đầu

Các hợp chất có nhân benzoxazole được biết đến như là một hợp chất có hoạt tính sinh học thú vị như kháng nấm, kháng khuẩn, kháng HIV [1-2]. Một số chất có nhân benzoxazole đã được thương mại hóa như fenoxaprop dùng để diệt cỏ [3].

Trước đây, benzoxazole thường được tổng hợp từ phản ứng ngưng tụ giữa *o*-hydroxyaniline và axit cacboxylic. Điều kiện phản ứng ngưng tụ tách loại nước thường là nhiệt độ cao và sử dụng xúc tác axit mạnh. Các dẫn xuất của axit cacboxylic cũng được sử dụng như acid chloride, nitrile, imidate, orthoester, anhydride, lactone...[4]. Mặt khác, aldehyde có thể được sử dụng cùng các chất oxy hóa khác nhau, chẳng hạn như nitrobenzene, benzoquinone, sodium metabisulfite, oxit thủy ngân, chì tetraacetate, iốt, đồng(II) acetate, và không khí được sử dụng cho mục đích này [4]. Tuy nhiên, các nghiên cứu vẫn sử dụng

xúc tác và chất oxy hóa đắt tiền, có cấu trúc phức tạp, đòi hỏi áp suất cao, nhiệt độ cao và dưới điều kiện chiếu xạ vi ba [5]. Mặt khác, tổng hợp các dẫn xuất của benzoxazole thường đi theo con đường truyền thống không trải qua quá trình oxi hóa khử (sơ đồ 1). Các chất ban đầu i và ii ngưng tụ để tổng hợp nên các hợp chất benzoxazole 3. Trong một hướng tiếp cận mới, anillin i có thể được điều chế từ 1 thông qua phản ứng khử cần 6e⁻, trong khi acid ii có thể thu được bằng cách oxi hóa các dẫn xuất của ii ở trạng thái oxi hóa thấp hơn. Trong khi ii chỉ có thể cung cấp 2e⁻, nếu sử dụng lượng dư ii để bù đắp số e bị thiếu sẽ dẫn tới các sản phẩm phụ không mong muốn. Một con đường đi từ phản ứng giữa 1 và 2 đã được chúng tôi nghiên cứu trong công bố này.

Hiện nay, hệ thống sắt-lưu huỳnh đang được xem là một hệ xúc tác đầy hứa hẹn cho quá trình oxy hóa - khử - ngưng tụ [6-11]. Lưu huỳnh nguyên tố với sự có mặt của lượng xúc tác FeCl₃.6H₂O đã được sử



Sơ đồ 1. Các con đường tổng hợp khung benzoxazole

dùng làm xúc tác để thúc đẩy phản ứng oxy hóa khử ngưng tụ giữa o-nitrophenol với arylacetonitril trong phản ứng tổng hợp benzoxazole. Lưu huỳnh nguyên tố đóng vai trò như chất khử xianua [12].

Trong nghiên cứu này, phản ứng tổng hợp benzoxazole sử dụng kết hợp lưu huỳnh và FeCl₃.6H₂O đã diễn ra với chỉ một bước, không sinh ra các sản phẩm phụ không mong muốn đã thu được sản phẩm benzoxazole mong muốn với hiệu suất cao.

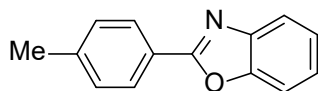
2. Thực nghiệm

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

2.1. Quy trình chung

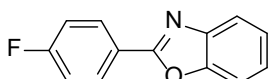
Tổng hợp các hợp chất 3a-3h theo sơ đồ 2. Hỗn hợp 2-nitrophenol 1 (1 mmol), aldehyde 2 (1 - 1.2 mol), lưu huỳnh (S) (3 mmol), FeCl₃.6H₂O (10 mol %), N-methylpiperidine (4 mmol) được đun ở 100°C trong 16 giờ dưới điều kiện khí nitơ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được tách bằng cột silica gel với hệ dung môi Hexan:EtOAc (v:v) (95:5).

2.1.1. Tổng hợp chất 2-(p-tolyl)benzoxazole (3a) [15]



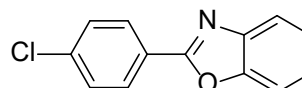
Hiệu suất 70%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17-8,14 (m, 2H); 7,78-7,74 (m, 1H); 7,58-7,56 (m, 1H); 7,35-7,32 (m, 4H); 2,45 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163,2; 150,6; 142,1; 142,0; 129,5; 127,8; 124,9; 124,7; 124,6; 119,9; 110,4; 21,6.

2.1.2. Tổng hợp 2-(4-fluorophenyl)benzoxazole (3b) [15]



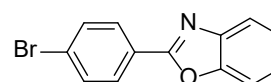
Hiệu suất 75%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29-8,25 (m, 2H); 7,78- 7,75 (m, 1H); 7,60-7,56 (m, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,24-7,20 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 164,9 (d, J = 251,5 Hz); 162,3; 150,8; 141,9; 129,8 (d, J = 8,9 Hz); 125,1; 124,8; 123,5; 120,1; 116,1 (d, J = 22,1 Hz); 110,5.

2.1.3. Tổng hợp 2-(4-chlorophenyl)benzoxazole (3c) [15]



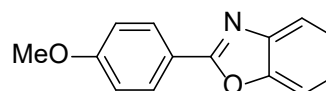
Hiệu suất: 76%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21-8,19 (m, 2H); 7,78-7,76 (m, 1H); 7,59-7,57 (m, 1H); 7,52-7,50 (m, 2H); 7,39-7,35 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162,0; 150,9; 142,1; 137,8; 129,4; 128,9; 125,6; 125,5; 124,8; 120,3; 110,7.

2.1.4. Tổng hợp 2-(4-bromophenyl)benzoxazole (3d) [15]



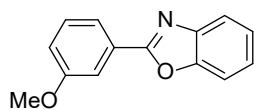
Hiệu suất 85%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,54-8,12 (m, 2H); 7,79-7,77 (m, 1H); 7,68-7,66 (m, 2H); 7,59-7,58 (m, 1H); 7,39-7,35 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162,2; 150,7; 141,9; 132,4; 129,0; 126,2; 126,0; 125,6; 124,8; 120,0; 110,7.

2.1.5. Tổng hợp 2-(4-methoxyphenyl)benzoxazole (3e)



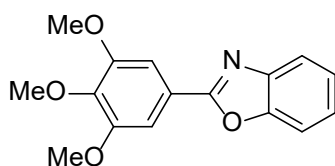
Hiệu suất 80%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,21-8,19 (m, 2H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,56-7,54 (m, 1H); 7,35-7,30 (m, 2H); 7,04-7,02 (m, 2H); 3,89 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 58,1; 111,4; 113,5; 120,2; 121,7; 125,5; 126,6; 128,8; 140,0; 140,5; 162,2; 165,6.

2.1.6. Tổng hợp 2-(3-methoxyphenyl)benzoxazole (3f) [16]



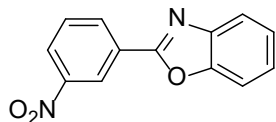
Hiệu suất 87%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,85 (m, 1H); 7,80-7,77 (m, 2H); 7,61-7,57 (m, 1H); 7,45-7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,38-7,34 (m, 2H); 7,10-7,08 (m, 1H); 3,92 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 163,0; 160,1; 150,9; 142,1; 130,2; 128,5; 125,3; 124,7; 120,3; 120,2; 118,4; 111,9; 110,7; 55,5.

2.1.7. Tổng hợp 2-(3,4,5 trimethoxyphenyl) benzoxazole (3g) [16]



Hiệu suất 85%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,80 (m, 1H); 7,61-7,59 (m, 1H); 7,57 (s, 2H); 7,40-7,37 (m, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,95 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3) 109,4; 115,6; 120,0; 125,1; 126,7; 127,1; 127,4; 128,2; 136,1; 139,3; 142,0; 148,5; 160,5.

2.1.8. Tổng hợp 2-(3-nitrophenyl)benzoxazole (3h) [16]



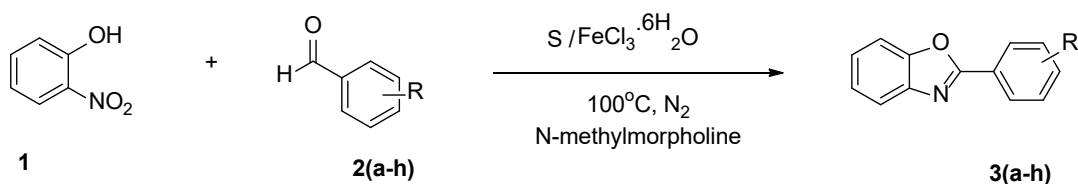
Hiệu suất 82%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,11-9,10 (m, 1H); 8,61-8,59 (m, 1H); 8,40-8,38 (m, 1H); 7,83-7,82 (m, 1H); 7,75-7,72 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 7,65-7,63 (m, 1H); 7,44-7,41 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 160,5; 150,9; 148,8; 141,8; 133,1; 130,3; 129,0; 126,2; 125,9; 125,3; 122,6; 120,7; 110,9.

3. Kết quả và thảo luận

Gần đây, tổng hợp 2-arylbenzoxazole từ *o*-nitrophenol và alcol benzylic sử dụng chất xúc tác 1,1'-bis (diphenylphosphino)ferrocene (dppf) đã được báo cáo [13]. Tuy nhiên, việc sử dụng chất xúc tác

dppf trọng lượng phân tử lớn khiến cho phản ứng rất khó có ứng dụng thực tế. Việc sử dụng nguyên tố lưu huỳnh có thể khắc phục được các yếu tố như trọng lượng phân tử thấp, ngoài ra, lưu huỳnh còn là nguyên tố đa điện tích do vậy việc cho và nhận điện tử sẽ dễ dàng hơn. Hệ thống oxi hóa khử sắt-lưu huỳnh là một trong những hệ xúc tác đóng vai trò vô cùng quan trọng trong quá trình chuyển điện tử trong tế bào sinh vật để xúc tác cho quá trình oxy hóa-khử. Hệ sắt-lưu huỳnh hoạt động như tụ điện, tích trữ và giải phóng các electron và xúc tác cho các phản ứng trao đổi chất [14].

Hệ xúc tác sắt-lưu huỳnh đã được sử dụng như một hệ oxi hóa khử cho phản ứng tổng hợp benzoxazole [10,12]. Tuy nhiên việc tổng hợp các hợp chất benzoxazole từ 2-nitrophenol và aldehyde theo phương pháp này vẫn chưa được công bố. Khả năng tham gia phản ứng của các dẫn xuất aldehyde khác nhau đã được khảo sát và sản phẩm thu được với hiệu suất từ khá tới tốt. Các nhóm thế trên nhân thơm của các dẫn xuất aldehyde như đẩy điện tử (Me, OMe - 3a, 3e, 3f, 3g) và hút điện tử (NO_2 - 3h) [16] đều thực hiện được ở điều kiện phản ứng này với hiệu suất cao từ 70 đến 87%. Trong đó hợp chất 3f cho hiệu suất cao nhất 87%. Phản ứng cũng thực hiện thành công với các nhóm thế trên aldehyde là các halogen như Cl, Br, F ở vị trí *para* (3b-3d) [15] cho hiệu suất cao từ 75 đến 85%. Trong đó hợp chất 3d cho hiệu suất cao nhất 85%. Để xác định cấu trúc của các dẫn xuất 2-arylbenzoxazole, chất 3a được chọn làm đại diện chứng minh các đặc điểm cấu trúc bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H -NMR và ^{13}C -NMR. Kết quả cho thấy trên phổ ^1H của hợp chất 3a cho thấy các tín hiệu cộng hưởng của các proton được thể hiện như sau: tín hiệu cộng hưởng ở vùng trường thấp dạng multiplet 8,17-8,14 ppm của 2H ở vị trí H_9 và H_{12} , tín hiệu tại 7,78-7,76 ppm ở vị trí H_4 , tín hiệu tại 7,58-7,56 ppm ở vị trí H_5 , tín hiệu tại 7,35-7,32 ppm ở vị trí H_3 , H_6 , H_{10} , H_{11} , tín hiệu singlet tại 2,45 ppm của nhóm Me. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất 3a cho đầy đủ tín hiệu C trong đó: tín hiệu tại 163,2 ở vị trí C_1 , 150,6 ở vị trí C_2 , 142,1 ở vị trí C_7 , 142,0 ở vị trí C_8 , 129,5 ở vị trí C_{13} , 127,8 ở vị trí C_9 , C_{12} , 124,9 ở vị trí C_{10} , C_{11} , 124,7 ở vị trí C_3 , 124,6 ở vị trí C_6 , 119,9 ở vị trí C_4 , 110,4 ở vị trí C_5 , 21,6 ở vị trí C của nhóm CH_3 . Như vậy cấu trúc hợp chất 3a phù hợp với các tín hiệu thu được bằng phương pháp phổ ^1H -NMR, ^{13}C -NMR.



Sơ đồ 2: Phương pháp tổng hợp các hợp chất 2-arylbenzoxazole

4. Kết luận

Chúng tôi đã báo cáo một phương pháp oxy hóa khử ngưng tụ mới tổng hợp benzoxazole từ 2-nitrophenol và aldehyde trong một bước phản ứng dưới điều kiện không dung môi, sử dụng hệ xúc tác oxy hóa khử sắt-lưu huỳnh đi từ FeCl₃.6H₂O, lưu huỳnh. Áp dụng phương pháp mới này, chúng tôi đã tổng hợp được 8 dẫn xuất 2-arylbenzoxazole với hiệu suất cao (tính theo 2-nitrophenol). Phương pháp mới này là một bước tiến quan trọng trong việc tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học chứa khung benzoxazole từ các nguyên liệu đầu sẵn có đơn giản chỉ qua một bước phản ứng. 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. (KHCBHH.01/18-20).

Tài liệu tham khảo

- [1] Khaled R. A. Abdellatif, Noha H., Amin Asma, A. Mohammed., Synthesis of some benzoxazole derivatives and their anti-inflammatory evaluation, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(4), (2016), 1253-1261.
- [2] D.D. Kumar, R. Jacob, B. Renolds, M. Kerwin, Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1. *Bioorg. Med. Chem.* 10 (12), (2002) 3997-4004. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00327-9](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00327-9)
- [3] I.H. Hall, N.J. Peaty, J.R. Henry, J. Easmon, G. Heinisch, G. Purshinger, Investigations on the mechanism of action of the novel antitumor agents 2-benzothiazolyl, 2-benzoxazolyl, and 2-benzimidazolyl hydrazones derived from 2-acetylpyridine, *Arch. Pharm.*, 332 (4), (1999), 115-123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4184\(19994\)332:4<115::AID-ARDP115>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4184(19994)332:4<115::AID-ARDP115>3.0.CO;2-G)
- [4] S. Rajasekhar, B. Maiti, K. Chanda, A decade update on benzoxazoles, a privileged scaffold in synthetic organic chemistry, *Synlett* 28, (2017), 521-541. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588671>
- [5] Y. Riadiad, R. Mamouni, R. Azzaloua, M. E. Haddad, S. Routier, G. Guillaumet, S. Lazar, An efficient and reusable heterogeneous catalyst animal bone meal for facile synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles, *Tetrahedron Lett.* 52, (2011), 3492. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.04.121>
- [6] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Almourabit, Sodium sulfide: a sustainable solution for unbalanced redox condensation reaction between o-nitroanilines and alcohols catalyzed by an iron-sulfur system, *Synthesis*, 47, (2015), 1741. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380134>
- [7] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, M. Corbin, A. Almourabit, Fe/S-catalyzed decarboxylative redox condensation of arylacetic acids with nitroarenes, *Org. Chem. Front.* 1, (2014), 1157. <https://doi.org/10.1039/C4QO00221K>
- [8] T. B. Nguyen, P. Retailleau, A. Almourabit, A simple and straightforward approach to quinoxalines by iron/sulfur-catalyzed redox condensation of o-nitroanilines and phenethylamines, *Org. Lett.* 15, (2013), 5238. <https://doi.org/10.1021/ol402435c>
- [9] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Almourabit, Nitro-methyl redox coupling: efficient approach to 2-hetarylbenzothiazoles from 2-halonitroarene, methylhetarene, and elemental sulfur, *Org. Lett.* 15, (2013), 4218. <https://doi.org/10.1021/ol401944a>
- [10] T. B. Nguyen, L. Ermolenko, A. Almourabit, Iron sulfide catalyzed redox/condensation cascade reaction between 2-amino/hydroxy nitrobenzenes and activated methyl groups: a straightforward atom economical approach to 2-hetaryl-benzimidazoles and -benzoxazoles, *J. Am. Chem. Soc.* 135, (2013), 118. <https://doi.org/10.1021/ja311780a>
- [11] W. Kong, B. Li, X. Xu, Q. Song, Fe-catalyzed aerobic oxidative C-CN bond cleavage of arylacetonitriles leading to various esters, *J. Org. Chem.* 81, (2016), 8436. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01594>
- [12] Nguyen, T. B., Cheung-Lung, Iron-catalyzed sulfur-promoted decyanative redox condensation of o-nitrophenols and arylacetonitriles: an unprecedented route to 2-arylbenzoxazoles, *J. Eur. J. Org. Chem.* 3, (2018), 5815. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701607>
- [13] Wu, M., Hu, X., Liu, J., Liao, Y., & Deng, G.-J. Iron catalyzed 2-arylbenzoxazole formation from o-nitrophenols and benzylic alcohols. *Organic Letters* 14, (2012), 2722-2725. <https://doi.org/10.1021/ol300937z>
- [14] H Beinert 1, R H Holm, E Münck. Iron-sulfur clusters: nature's modular, multipurpose structures. *Science* 277, (1997), 653-659. <https://doi.org/10.1126/science.277.5326.653>
- [15] Mingyue Wu, Xiong Hu, Juan Liu, Yunfeng Liao, Guo-Jun Deng. Iron-catalyzed 2-arylbenzoxazole formation from o-nitrophenols and benzylic alcohols. *Org. Lett.* 14, (2012), 2722-2725. <https://doi.org/10.1021/ol300937z>
- [16] Francesco Ferlin, Mitchell K. van der Hulst, Daniela Lanarib, Luigi Vaccaro. Continuous flow/waste-minimized synthesis of benzoxazoles catalysed by heterogeneous manganese systems. *Green Chem.*, 21, (2019), 5298-5305. <https://doi.org/10.1039/C9GC01641D>