

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phạm Thị Làn

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA
BENZAZOLE SỬ DỤNG PHẢN ỨNG OXY HÓA KHỬ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HỌC HỮU CƠ

Hà Nội - 2025

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Phạm Thị Làn

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA
BENZAZOLE SỬ DỤNG PHẢN ỨNG OXY HÓA KHỬ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 8 44 01 14

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC
TS. Nguyễn Lê Anh**

Nguyễn Lê Anh
Nguyễn Lê Anh

Hà Nội - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu dưới sự hướng dẫn khoa học của TS. Nguyễn Lê Anh. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn chịu trách nhiệm trước pháp luật.

Tác giả luận văn



Phạm Thị Làn

LỜI CẢM ƠN

Đề tài: “Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất của benzazole sử dụng phản ứng oxy hóa khử” được thực hiện ở Phòng thí nghiệm tại Học Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến TS. Nguyễn Lê Anh đã giao đề tài, hướng dẫn tận tình, cùng với sự quan tâm và hỗ trợ quý báu giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn đến các anh chị đồng nghiệp tại Học Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã luôn chỉ bảo, động viên và tạo điều kiện thuận lợi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn Ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, các phòng chức năng và các thầy cô tại Học viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận văn.

Cuối cùng, tôi vô cùng biết ơn gia đình và bạn bè đã luôn bên cạnh ủng hộ và động viên tôi trong suốt thời gian hoàn thiện luận văn.

Luận văn được thực hiện với sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài độc lập cấp Viện Hàn Lâm mã số: NCXS 01.02/24-26.

Dù đã cố gắng hết sức để thực hiện đề tài, nhưng do còn hạn chế về kiến thức và kinh nghiệm, luận văn này chắc chắn không tránh khỏi thiếu sót. Tôi rất mong nhận được sự góp ý quý báu từ quý thầy cô và các bạn để luận văn được hoàn thiện hơn.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, tháng 5 năm 2025

Tác giả luận văn



Phạm Thị Làn

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN.....	iii
DANH MỤC CÁC BẢNG	iv
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ.....	v
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	vi
MỞ ĐẦU	1
1. Lý do chọn đề tài.....	1
2. Mục tiêu của nghiên cứu	2
3. Phương pháp nghiên cứu	2
4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu	2
5. Nội dung nghiên cứu.....	2
6. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài	2
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU	3
1.1. BENZAZOLE.....	3
1.2. CÁC DẪN XUẤT CỦA BENZAZOLE CHỨA KHUNG BENZOTHIAZOLE.....	3
1.2.1. Giới thiệu chung	3
1.2.2. Phương pháp tổng hợp	4
CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM	13
2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ.....	13
2.1.1. Hóa chất.....	13
2.1.2. Thiết bị.....	14
2.2. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỘ SẠCH VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC CỦA SẢN PHẨM	14
2.2.1. Sắc ký bản mỏng.....	14
2.2.2. Sắc ký cột.....	14
2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc	15

2.3. QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT BENZAZOLE CÓ KHUNG BENZOTHIAZOLE.....	15
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	22
3.1. TỐI ƯU HÓA QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP BENZOTHIAZOLE	22
3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT BENZOTHIAZOLE BẰNG ĐIỀU KIỆN TỐI ƯU TRÊN	26
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	31
KẾT LUẬN.....	31
KIẾN NGHỊ.....	32
TÀI LIỆU THAM KHẢO	33
PHỤ LỤC	42

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
^1H -NMR	^1H -Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
^{13}C -NMR	^{13}C - Nuclear Magnetic Resonance	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon
δ (ppm)	parts per million	Độ dịch chuyển hóa học
J (Hz)	Hertz	Hằng số tương tác
s	singlet	
d	doublet	
dd	double doublet	
t	triplet	
br	broad singlet	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
DMF	Dimethylformamide	
CDCl_3	Deuterated chloroform	
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
EtOAc	Ethyl acetate	
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	
DMAc	<i>N,N</i> -dimethyl-acetamide	
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine	
PhCl	Chlorobenzene	
TBAI	Tetrabutylammonium iodide	

DANH MỤC CÁC BẢNG

<i>Bảng 2.1.</i> Công thức hóa học, danh pháp, xuất xứ hóa chất thực nghiệm	13
<i>Bảng 3.1.</i> Khảo sát các chất phụ gia	23
<i>Bảng 3.2.</i> Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp benzothiazole với sự có mặt của <i>N</i> -methylpyrrolidine	24

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

<i>Hình 1.1.</i> Một số hợp chất dị vòng khung benzazole	3
<i>Hình 1.2.</i> Cấu trúc benzothiazole.....	3
<i>Hình 3.3.</i> Cấu tạo hợp chất 43a	15
<i>Hình 3.4.</i> Cấu tạo hợp chất 43b	16
<i>Hình 3.5.</i> Cấu tạo hợp chất 43c	16
<i>Hình 3.6.</i> Cấu tạo hợp chất 43d	17
<i>Hình 3.7.</i> Cấu tạo hợp chất 43e	17
<i>Hình 3.8.</i> Cấu tạo hợp chất 43m	18
<i>Hình 3.9.</i> Cấu tạo hợp chất 43n	18
<i>Hình 3.10.</i> Cấu tạo hợp chất 43o	19
<i>Hình 3.11.</i> Cấu tạo hợp chất 43p	19
<i>Hình 3.12.</i> Cấu tạo hợp chất 43q	19
<i>Hình 3.13.</i> Cấu tạo hợp chất 43r	20
<i>Hình 3.14.</i> Cấu tạo hợp chất 43s	20
<i>Hình 3.15.</i> Cấu tạo hợp chất 43t	21
<i>Hình 3.1.</i> Khảo sát nhiệt độ phản ứng tổng hợp benzothiazole	25
<i>Hình 3.2.</i> Các dẫn xuất benzoxazole từ 43a đến 43t	26
<i>Hình 3.16.</i> Phổ ^1H của hợp chất 43a	27
<i>Hình 3.17.</i> Phổ ^{13}C của hợp chất 43a	28

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

<i>Sơ đồ 1.1.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde [62]	4
<i>Sơ đồ 1.2.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde [63]	5
<i>Sơ đồ 1.3.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với acid [62]	5
<i>Sơ đồ 1.5.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng tạo vòng của thioformaniline với chất xúc tác khác nhau [62]	6
<i>Sơ đồ 1.6.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole đi từ aniline [68]	7
<i>Sơ đồ 1.10.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole sử dụng iodine từ amine và 2-mercaptoaniline [71]	8
<i>Sơ đồ 1.11.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ việc ngưng tụ và tạo vòng của amide với o-aminothiophenol [71]	9
<i>Sơ đồ 1.12.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ o -amino(thio)phenol và aldehyde [73]	9
<i>Sơ đồ 1.13.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ 2-aminothiophenol và aryl aldehyde [74]	10
<i>Sơ đồ 1.14.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ 2-aminothiophenol và aldehyde [75]	10
<i>Sơ đồ 1.15.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ 2-aminobenzenethiols và acetophenones [76]	11
<i>Sơ đồ 1.16.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ isocyanide và acyl peroxide [77]	11
<i>Sơ đồ 1.17.</i> Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ 2-haloaniline [85]	12
<i>Sơ đồ 3.1.</i> Sơ đồ chung tổng hợp dẫn xuất benzothiazole	23
<i>Sơ đồ 3.2.</i> Cơ chế đề xuất cho phản ứng tổng hợp benzothiazole	30

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Các dẫn xuất benzazole được biết đến là một trong những hợp chất có cấu trúc dị vòng quan trọng được ưu tiên nhất trong hóa dược với các đặc điểm sinh học nổi tiếng.

Các dẫn xuất 1,3-benzazole được nghiên cứu tìm ra một số hoạt tính như chống ung thư, kháng khuẩn [1] và nấm mốc,...

Benzimidazole và các dẫn xuất của chúng được xem là hợp chất quan trọng trong các ngành nông nghiệp, công nghiệp dược phẩm, phẩm nhuộm, hóa chất và vật liệu. Các dị vòng benzimidazole được tìm ra nhiều hoạt tính sinh học như kháng vi-rút, kháng khuẩn [2-5], có tác dụng diệt giun sán, chống HIV [6], chống viêm [7], chống nấm [8] chống ung thư [9-11], chống co giật, chống sốt rét, chống đái tháo đường, chống lao, chống oxy hóa và hạ huyết áp.

Hơn nữa, dị vòng benzothiazole là một khung sườn quan trọng đã được nghiên cứu rộng rãi và nhiều dẫn xuất được tìm thấy có tác dụng kháng khuẩn [12, 13], kháng nấm [14], chống ung thư [15-18], chống bệnh Alzheimer [19], thuốc chống viêm, thuốc chống HIV thuốc chống co giật, thuốc chống oxy hóa, thuốc chống lao [20], thuốc chống tiểu đường [21], thuốc chống trầm cảm [22], thuốc chống tăng huyết áp và thuốc chống sốt rét [23].

Ngoài ra, các dẫn xuất benzoxazole sở hữu nhiều hoạt động sinh học như chống khối u [24], chống lao [25], chống nấm, kháng khuẩn [25, 26], chống tăng huyết áp, kháng vi-rút, kháng hormone [27] và tác nhân phóng xạ [28].

Do đó có tiềm năng ứng dụng trong nhiều lĩnh vực nghiên cứu. Các phương pháp truyền thống đều cần điều kiện axit mạnh, nhiệt độ cao và một lượng chất xúc tác đáng kể [29] (bao gồm cả chất xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền/độc hại) [30-32] cũng như thuốc thử và dung môi độc hại [32]. Mặc dù quá trình oxy hóa sử dụng oxygen [32, 33] là phổ biến và thân thiện với môi trường nhưng nhược điểm lớn nhất trong phương pháp sử dụng chất oxy hóa là oxygen là dễ gây cháy nổ, quy mô áp dụng cho các phản ứng nhỏ và đòi hỏi điều kiện phản ứng với 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 nên nghiên cứu phản ứng oxy hóa - khử tổng hợp các dẫn xuất của benzazole là hướng nghiên cứu đầy triển vọng và có tính khả thi cao.

Với những lí do trên, em lựa chọn đề tài: “*Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất của benzazole sử dụng phản ứng oxy hóa khử*”.

2. Mục tiêu của nghiên cứu

- Tìm ra phương pháp tổng hợp các dẫn xuất có khung benzazole.
- Tổng hợp các dẫn xuất có khung benzazole.

3. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp phổ nghiên cứu cấu trúc phân tử như HRMS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, DEPT, HMQC, HMBC.

- Các phương pháp sắc kí như: TLC, HPLC, GC-MS, LC-MS sẽ được sử dụng để tinh chế và tìm hiểu phản ứng.

4. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Tổng hợp các dị vòng benzazole bằng phản ứng oxy hóa khử giữa amino/hydroxy/mercaptan aniline và một cơ chất mang tính khử.

5. Nội dung nghiên cứu

Sử dụng phản ứng oxy hoá ghép cặp giữa một *bis-nucleophile* (ví dụ như *o*-amino/hydroxy/mercaptan aniline) và một cơ chất mang tính khử nhằm thu được sản phẩm ngưng tụ dị vòng (ví dụ như các benzazole).

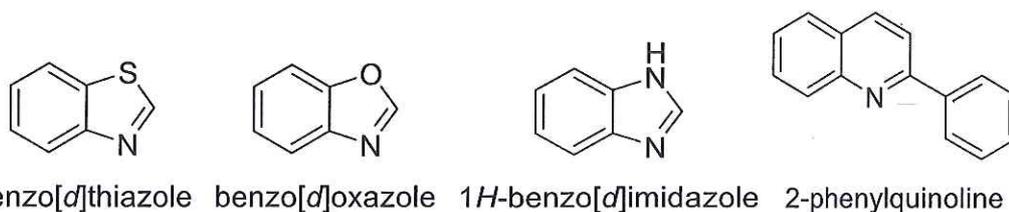
6. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài

Nghiên cứu này nhằm tổng hợp các dị vòng benzazole bằng phản ứng oxy hóa khử giữa amino/hydroxy/mercaptan aniline và một cơ chất mang tính khử. Những hiểu biết từ nghiên cứu này giúp cho ngành hoá dược phát triển được nhiều loại thuốc có hoạt tính sinh học đáng quan tâm. Do đó, đề tài luận văn vừa mang tính khoa học, vừa mang tính thực tiễn.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. BENZAZOLE

Benzazole là một hợp chất hữu cơ dị vòng thơm, có cấu trúc chính bao gồm một vòng benzene (C_6H_6) và vòng azole. Hầu hết các hợp chất có hoạt tính dược lý được báo cáo đều chứa một dị vòng như một phần không thể thiếu trong cấu trúc của chúng. Các hợp chất dị vòng benzazole, chẳng hạn như indole, benzothiazole, triazole, quinoline là những thành phần quan trọng của nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học.



benzo[d]thiazole benzo[d]oxazole 1H-benzo[d]imidazole 2-phenylquinoline

Hình 1.1. Một số hợp chất dị vòng khung benzazole

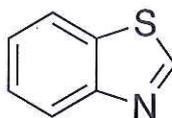
Tầm quan trọng của các dẫn xuất benzazole như là tác nhân chống tăng sinh đã được ghi nhận rộng rãi [34-38].

Trong khuôn khổ luận văn này, chúng tôi tập trung nghiên cứu các Phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của benzazole chứa khung benzothiazole.

1.2. CÁC DẪN XUẤT CỦA BENZAZOLE CHỨA KHUNG BENZOTHIAZOLE

1.2.1. Giới thiệu chung

Benzothiazole và các dẫn xuất của nó chủ yếu được sử dụng trong hóa học công nghiệp và dược phẩm. Một số hợp chất benzothiazole có tác dụng trong việc điều trị bệnh về tim mạch, kháng vi khuẩn [39-41], kháng nấm [42, 43], kháng virus [44], chống tiểu đường [39, 45, 46], điều trị bệnh động kinh [47, 48], chống ung thư [39, 49-51], chống giun sán [52], chống oxy hóa [53, 54], chống viêm, giảm đau [55].



Hình 1.2. Cấu trúc benzothiazole

Một số dẫn xuất benzothiazole có tác dụng kháng khuẩn [56, 57] và kháng nấm, đặc biệt là trong các ứng dụng y tế như: Dùng trong điều trị nấm và các bệnh lý ngoài da [58].

Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng các dẫn xuất benzothiazole có khả năng chống lại virus [59], chống sán [60].

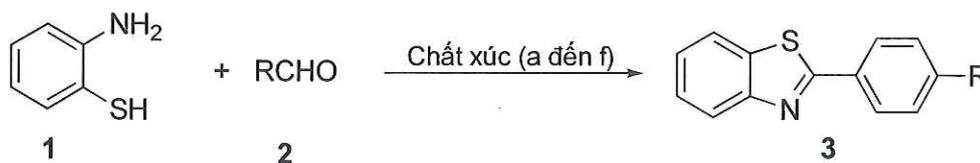
Một số dẫn xuất benzothiazole có khả năng ức chế các enzyme tham gia vào quá trình phát triển của tế bào ung thư [15, 61].

1.2.2. Phương pháp tổng hợp

Các phương pháp cổ điển tổng hợp dẫn xuất benzothiazole đều liên quan đến phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde, acyl chloride, acid carboxylic hoặc ester, nitriles. Các phương pháp khác được sử dụng cũng được sử dụng, phổ biến nhất là Pd/ Cu/ Mn/ chloranil xúc tác tạo vòng với o-halothioformanilides. Dưới đây là một vài phương pháp thông thường tổng hợp dẫn xuất của benzothiazole.

* Tổng hợp benzothiazole bằng cách ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde

Năm 2009, nhà khoa học Umesh R.Pratap và các cộng sự đã tổng hợp rất thành dẫn xuất benzothiazole **3** thông qua phản ứng tổng hợp dẫn xuất của 2-benzothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde. Xúc tác phản ứng này sắp xếp theo thứ tự từ a tới f [62].



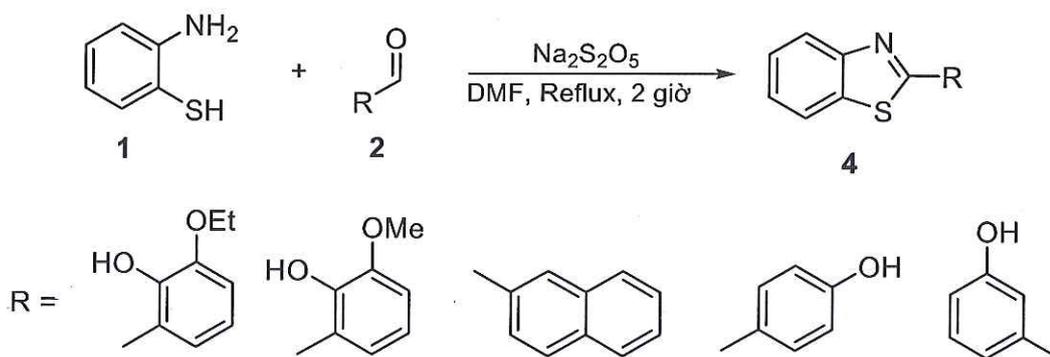
Sơ đồ 1.1. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde [62]

- a. Montmorillonite, SiO₂/ Graphite; Lò vi sóng, p-TsOH
- b. Diethyl bromophosphonate/ tert-Butuy hypochlorite; acetonitrile
- c. Cerium ammonium nitrate
- d. H₂O₂/ HCl trong ethanol

e. AcOH/ không khí; Lò vi sóng/ Đốt nóng bằng nhiệt.

f. Men bánh, Dichloro methane.

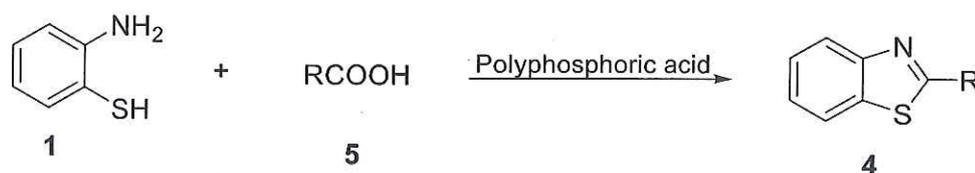
Phương pháp này cũng được nhà khoa học Khan và các cộng sự tổng hợp các dẫn xuất benzothiazole 4 từ 2-aminethiophenol với aldehyde thơm trong (DMF) và ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) khi đun sôi trong 2 giờ, năng suất cao [63].



Sơ đồ 1.2. Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với aldehyde [63]

*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách ngưng tụ của o-aminothiophenol với acid**

Năm 2011, Sukhbir L. Khokra và các cộng sự tổng hợp thành công dẫn xuất bezothiazole 4 qua tổng hợp dẫn xuất của 2-benzothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với các acid thơm với xúc tác là polyphosphoric acid. Phương pháp này khá tốt khi tổng hợp các dẫn xuất của 2-benzothiazole và đem lại hiệu suất cao [64-66].

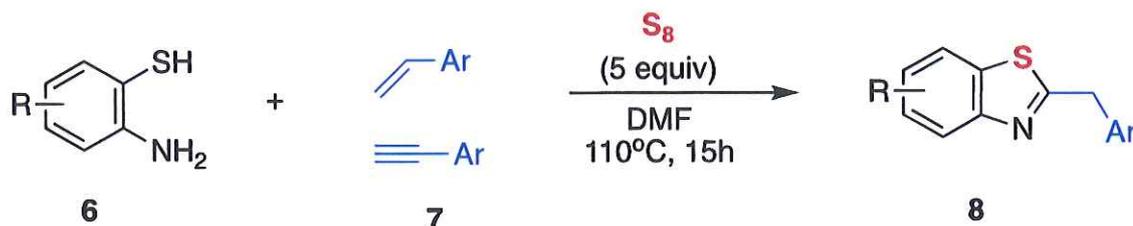


Sơ đồ 1.3. Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng ngưng tụ của o-aminothiophenol với acid [62]

*** Tổng hợp benzothiazole từ o-aminothiophenol với styren hoặc phenylacetylene và sulfur**

Năm 2017, Yafeng Liu và cộng sự đã tổng hợp thành công các dẫn xuất benzothiazole 8 sử dụng 2-aminothiophenol và arylacetylene hoặc styrene.

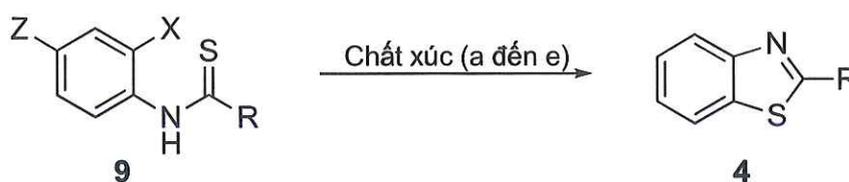
Phản ứng sử dụng sulfur nguyên tố làm chất oxy hóa hiệu quả để tạo ra sản phẩm tương ứng với năng suất tốt trong điều kiện không có kim loại [67].



Sơ đồ 1.4. Tổng hợp benzothiazole từ o-aminothiophenol và arylacetylene hoặc styrene [67]

*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách tạo vòng của thioformaniline với chất xúc tác khác nhau**

Cùng năm 2011, Sukhbir L. Khokra và các cộng sự cũng tổng hợp thành công dẫn xuất bezothiazole 4 qua phương pháp tạo vòng của thioformaniline với chất xúc tác khác nhau. Hợp chất thioformaniline có thể chuyển đổi thành 2-aminobenzothiazole thông qua việc tạo liên kết nội phân tử C-S, C-H nhờ sự có mặt của chất xúc tác Cu/Pd. Liên kết C-S được hình thành giữa hợp chất nhân thơm chứa halogen và thioformaniline. Xúc tác phản ứng sắp xếp từ a tới e [62].

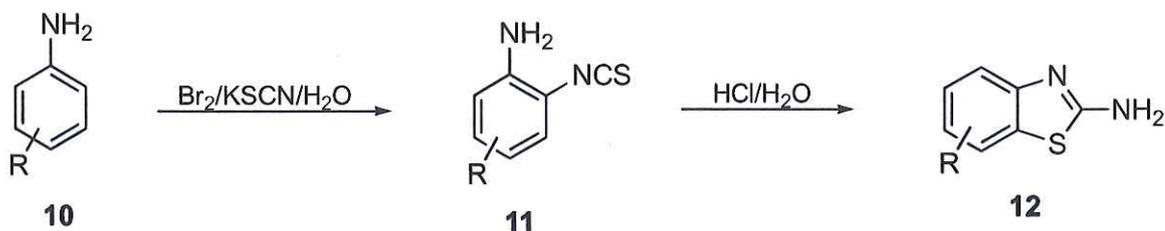


Sơ đồ 1.5. Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole dựa trên phản ứng tạo vòng của thioformaniline với chất xúc tác khác nhau [62]

- Cu, 1-10 Phenathroline, CS₂CO₃, đun hồi lưu.
- Manganese trihydrate.
- CS₂CO₃, Dioxane.
- Tạo vòng quang hóa bởi chloranil.
- Pd(PPh₃)₄/ MnO₂ dưới oxygen không khí.

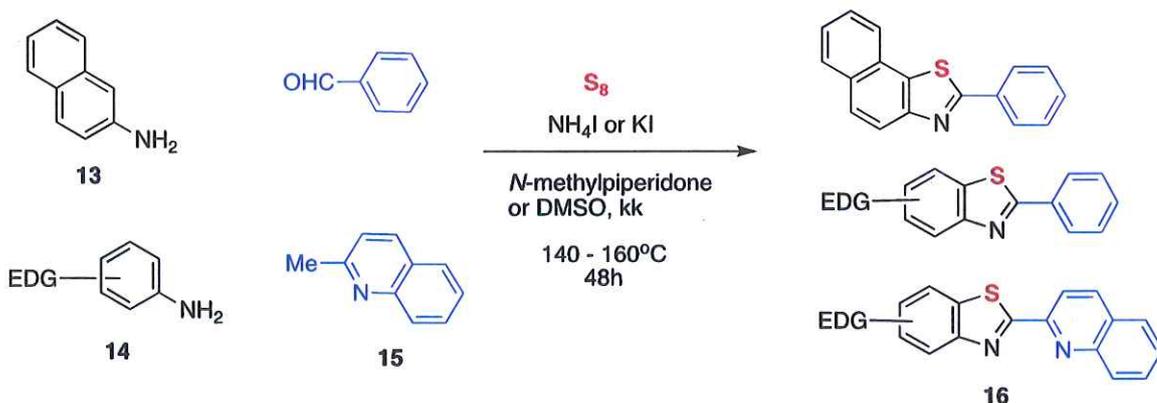
*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách đi từ aniline**

Năm 2009, Jitender K Malik và các cộng sự đã tiến hành tổng hợp dẫn xuất benzoxazole 12 từ aniline. Các aniline thay thế khác nhau khi xử lý bằng KSCN khi có mặt acetic acid để tổng hợp benzothiazole [68].



Sơ đồ 1.6. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole đi từ aniline [68]

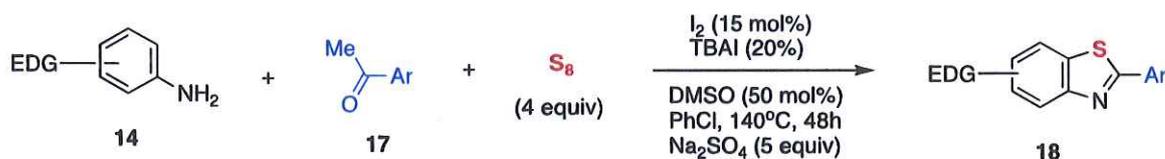
Năm 2017, Guozheng Li và cộng sự đã đưa ra một phương pháp tổng hợp benzothiazole 16 từ aniline và benzaldehyde. Phản ứng đã được cải thiện bằng cách thêm các muối iodine như KI, NH₄I. Phản ứng phụ thuộc rất nhiều vào bản chất amin thơm 13 và 14 ban đầu tham gia phản ứng. Khi styren hoặc phenylaxetylen được sử dụng làm tiền chất C-2 để hình thành các benzothiazole, phản ứng được thực hiện tại nhiệt độ cao 160 °C, thời gian phản ứng lên tới 44 h [67].



Sơ đồ 1.7. Tổng hợp benzothiazole từ aniline và benzaldehyde [67]

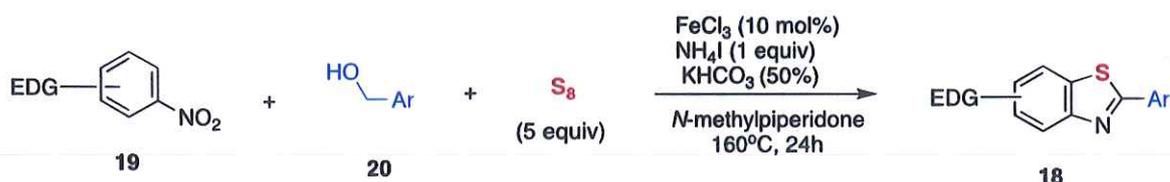
Năm 2018, Yafeng Liu và các cộng sự đã tiến hành tổng hợp dẫn xuất benzoxazole 18 từ aniline và acetophenone với sự có mặt của I₂/TBAI/DMSO và sulfur nguyên tố. Quá trình này bao gồm việc hình thành liên kết C-S và C-N theo thứ tự, sau đó là sự phân cắt liên kết C(CO)-C từ các nguyên liệu khởi đầu dễ tiếp cận. Một loạt các nhóm chức được dung nạp trong điều kiện không

có chất oxy hóa và kim loại, và thu được năng suất sản phẩm từ trung bình đến tốt [69].



Sơ đồ 1.8. Tổng hợp benzothiazole từ aniline với acetophenone [69]

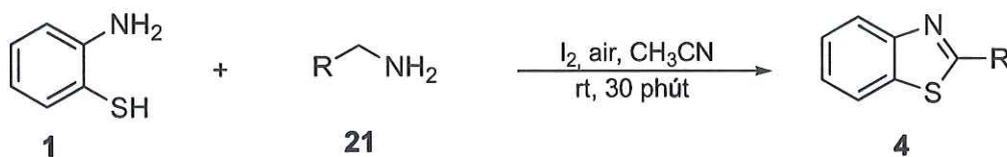
Năm 2018, Yafeng Liu và các cộng sự đã tiến hành tổng hợp dẫn xuất benzoxazole 18 từ benzothiazole từ benzyl alcohol sử dụng xúc tác muối sắt vào môi trường phản ứng, sản phẩm phụ H₂S sinh ra trong quá trình oxy hóa sulfua có thể bị giữ lại và được sử dụng để khử nitrobenzene tại chỗ thành aniline [69].



Sơ đồ 1.9. Tổng hợp benzothiazole với benzyl alcohol [69]

*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách sử dụng iodine từ amine và 2-mercaptoaniline**

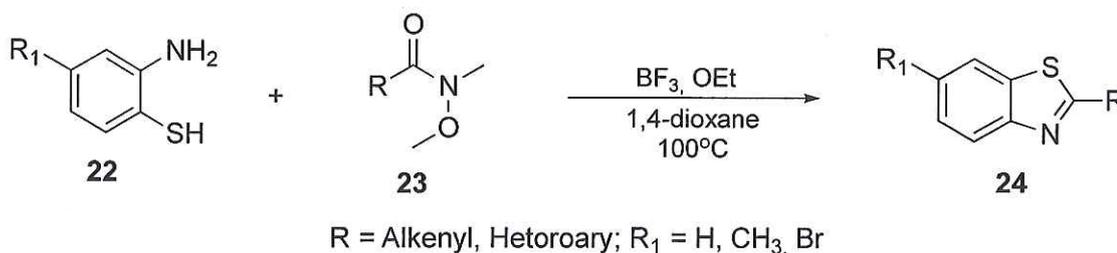
Năm 2014, Narender và các cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất benzothiazole 4 sử dụng iodine từ amine và 2-mercaptoaniline ở nhiệt độ phòng [70].



Sơ đồ 1.10. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole sử dụng iodine từ amine và 2-mercaptoaniline [71]

*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách ngưng tụ và tạo vòng của amide với o-aminothiophenol**

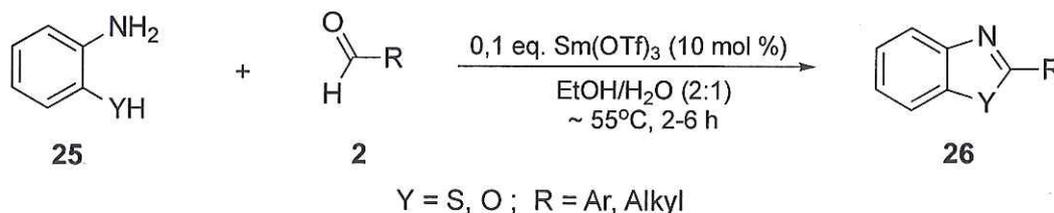
Năm 2013, Sadashiva và cộng sự đã tổng hợp thành công đã tổng hợp thành công benzothiazole **24** thông qua quá trình ngưng tụ và tạo vòng của amide với o-aminothiophenol trong $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ trong 1,4-dioxane như dung môi ở 100°C , thu được 75–94% trong 60 phút [72].



Sơ đồ 1.11. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole từ việc ngưng tụ và tạo vòng của amide với o-aminothiophenol [71].

*** Tổng hợp benzothiazole từ o -amino(thio)phenol và aldehyde**

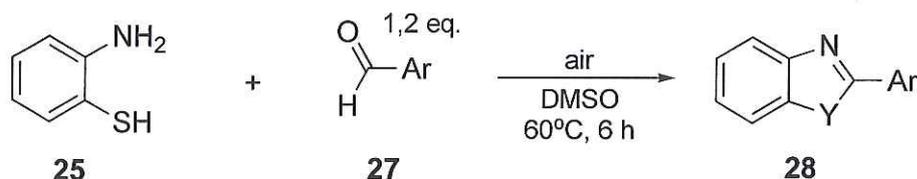
Năm 2013, Pratapsinha B và cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất benzothiazole **26** từ o -amino(thio)phenol và aldehyde bằng cách sử dụng samarium triflate làm chất xúc tác axit có thể tái sử dụng trong điều kiện phản ứng nhẹ trong môi trường nước [73]. Đây là một phương pháp đơn giản, xanh và hiệu quả cho phép tổng hợp benzothiazole.



Sơ đồ 1.12. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole từ o -amino(thio)phenol và aldehyde [73]

*** Tổng hợp benzothiazole bằng cách từ 2-aminothiophenol và aryl aldehyde**

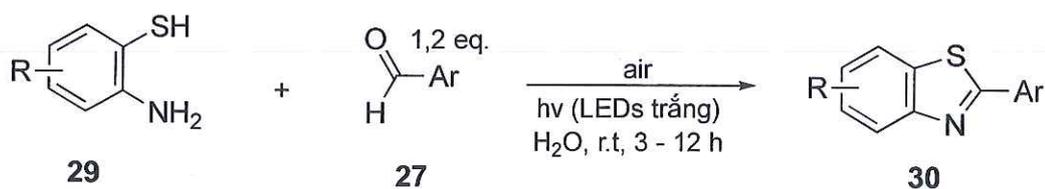
Năm 2016, Renhe Hu và cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất benzothiazole **28** từ 2-aminothiophenol và aryl aldehyde trong hệ thống oxy hóa không khí/DMSO diễn ra đơn giản, không cần chất xúc tác, có thể thực hiện nhiều chức năng khác nhau và cung cấp các sản phẩm mong muốn với năng suất từ tốt đến tuyệt vời [74].



Sơ đồ 1.13. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole từ 2-aminothiophenol và aryl aldehyde [74]

*** Tổng hợp benzothiazole từ 2-aminothiophenol và aldehyde**

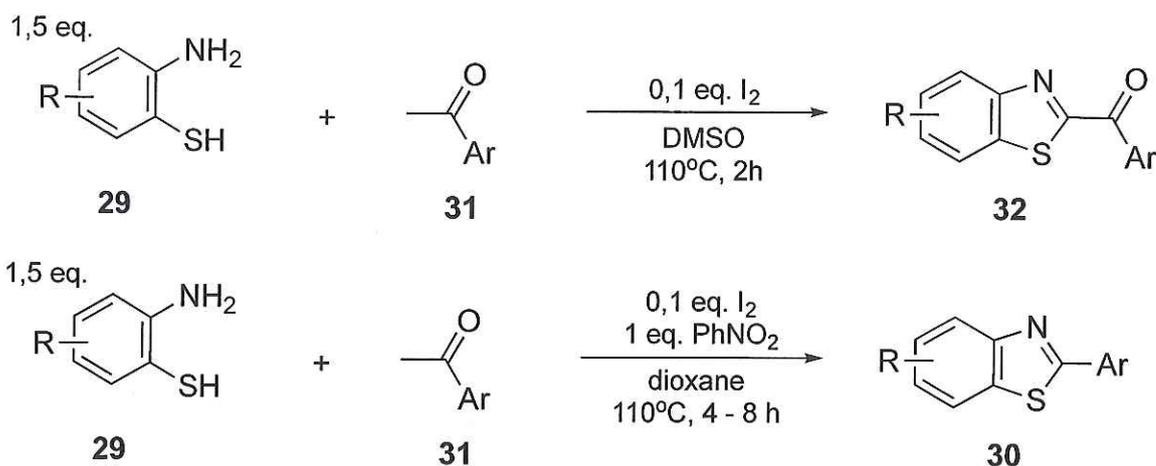
Năm 2020, Ho Seong Hwang và cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất benzothiazole 30 từ 2-aminothiophenol và aldehyde dưới tác động của ánh sáng khả kiến, một disulfide được tạo ra tại chỗ sẽ làm tăng độ nhạy sáng của oxy phân tử để tạo ra các chất oxy hóa chính, oxy đơn và anion superoxide, cho bước khử hydrogen [75].



Sơ đồ 1.14. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole từ 2-aminothiophenol và aldehyde [75]

*** Tổng hợp benzothiazole từ 2-aminobenzenethiols và acetophenone**

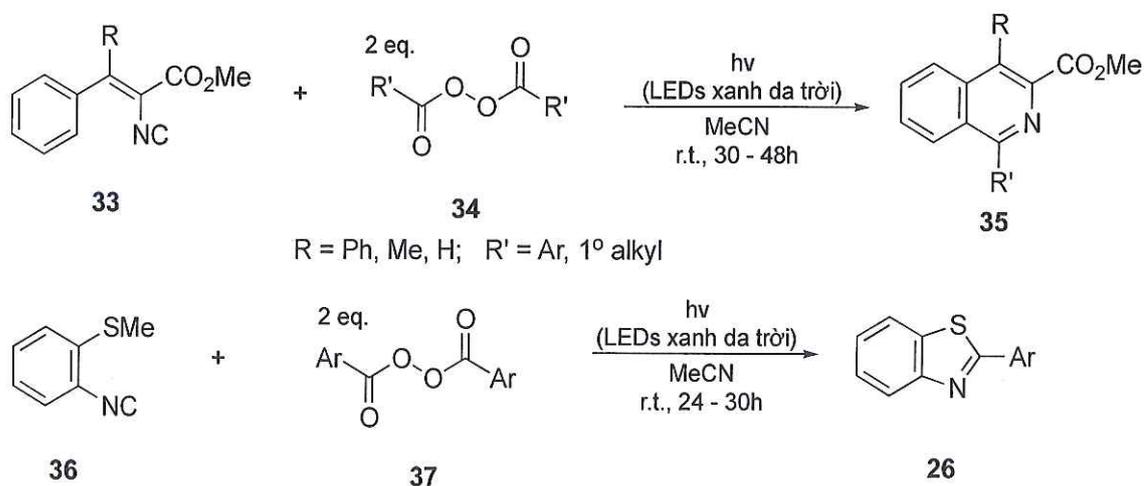
Năm 2021, Renchao Ma và cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất benzothiazole 30, 32 từ 2-aminobenzenethiols và acetophenones trong điều kiện không có kim loại với xúc tác là iodine. Phản ứng trong dimethyl sulfoxide (DMSO) như chất oxy hóa và môi trường phản ứng cung cấp 2-arylbenzothiazole, trong khi việc sử dụng nitrobenzene như chất oxy hóa trong dioxane như dung môi cho phép tổng hợp 2-arylbenzothiazole [76].



Sơ đồ 1.15. Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ 2-aminobenzenethiols và acetophenones [76]

* *Tổng hợp benzothiazole từ isocyanide và acyl peroxide*

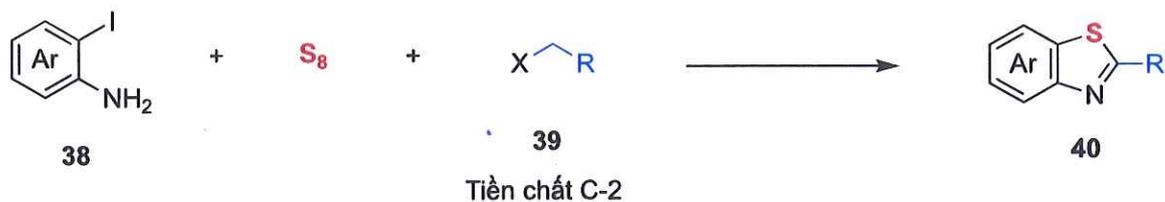
Năm 2023, Navin Yadav và cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất bezothiazole 26, 35 từ isocyanide và acyl peroxide giá rẻ sử dụng ánh sáng khả kiến làm trung gian. Isocyanide kích thích đơn phân hủy acyl peroxide thành các gốc aryl/alkyl. Các gốc sau tấn công isocyanide, tạo ra các gốc imidoyl sau đó tạo thành vòng để tạo ra các sản phẩm heteroarene [77].



Sơ đồ 1.16. Tổng hợp dẫn xuất bezothiazole từ isocyanide và acyl peroxide [77]

* *Tổng hợp benzothiazole từ 2-haloaniline*

Yubing Huang và các cộng sự đã tổng hợp thành công dẫn xuất bezothiazole 40 sử dụng sulfua nguyên tố và o-iodoaniline 38 với hợp chất 39, phản ứng sử dụng xúc tác Cu [78-85].



Sơ đồ 1.17. Tổng hợp dẫn xuất benzothiazole từ 2-haloaniline [85]

Các phương pháp truyền thống tổng hợp các dẫn xuất benzothiazole sử dụng điều kiện acid mạnh, nhiệt độ cao, chất xúc tác đắt tiền, độc hại,...

Các phương pháp sử dụng phản ứng oxi hóa – khử có sử dụng oxygen tuy thân thiện với môi trường nhưng lại có khả năng cao gây cháy nổ và quy mô áp dụng phản ứng nhỏ.

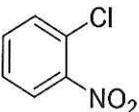
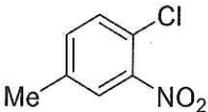
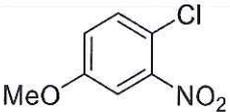
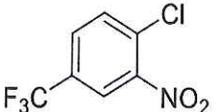
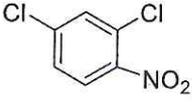
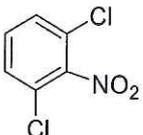
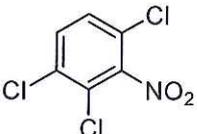
Vậy từ các phương pháp tổng hợp đã nêu trên thì phương pháp tổng hợp dẫn xuất của benzazole có chứa khung benzothiazole sử dụng phản ứng oxy hóa - khử mới để cải thiện được các nhược điểm đã nêu trên thì chúng tôi tiếp tục nghiên cứu phân thực nghiệm để rõ ràng hơn về các quy trình thực hiện để tổng hợp được các dẫn xuất benzazole.

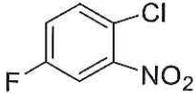
CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

2.1. HÓA CHẤT VÀ THIẾT BỊ

2.1.1. Hóa chất

Bảng 2.1. Công thức hóa học, danh pháp, xuất xứ hóa chất thực nghiệm

TT	Công thức hóa học	Danh pháp	Xuất xứ
1		1-Chloro-2-nitrobenzene	Merck
2		1-Chloro-4-methyl-2-nitrobenzene	Merck
3		1-Chloro-4-methoxy-2-nitrobenzene	Merck
4		1-Chloro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene	Merck
5		2,4-Dichloro-1-nitrobenzene	Merck
6		1,3-Dichloro-2-nitrobenzene	Merck
7		1,2,4-Trichloro-3-nitrobenzene	Merck
8		2-Chloro-3-nitropyridine	Merck

9		1-Chloro-4-fluoro-2-nitrobenzene	Merck
---	---	----------------------------------	-------

Các tác nhân, dung môi cho phản ứng được mua từ công ty Merck. Các dung môi để tinh chế và làm sạch được mua từ trong nước và sử dụng trực tiếp không tinh chế lại.

Các tác nhân khác cho phản ứng: $\text{Na}_2\text{S} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, các dung môi phản ứng (methanol, ethanol, DMSO, dichloromethane).

Dung môi mua của Trung Quốc dùng tinh chế sản phẩm sau khi tổng hợp: methanol, dichloromethane, n-hexan, ethyl acetate được cất lại trước khi dùng.

Bản mỏng: TLC silica gel 60 F₂₅₄, Merck.

2.1.2. Thiết bị

- ✓ Máy cô chân không: IKA RV 10 Digital và IKA RV 10 Basic.
- ✓ Máy khuấy từ IKA RH Basic 2.
- ✓ Đèn UV 366 nm, 254 nm.
- ✓ Cân điện tử 10⁻³ Ohaus Explorer Pro EP613C (610 g/1 mg).
- ✓ Tủ hút khí độc Việt Nam.
- ✓ Và các dụng cụ thủy tinh khác.

2.2. PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỘ SẠCH VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC CỦA SẢN PHẨM

2.2.1. Sắc ký bản mỏng

Sắc ký bản mỏng được sử dụng để kiểm soát phản ứng và dung để định tính các sản phẩm của phản ứng. Các hệ dung môi được sử dụng cho sắc ký bản mỏng (n-hexane: ethyl acetate; heptane: ethyl acetate; dichloromethane: methanol).

2.2.2. Sắc ký cột

Sắc ký cột là phương pháp để tách sản phẩm từ hỗn hợp phản ứng: sử dụng cột (20 x 50 mm) và silica gel thường cỡ hạt: 40-230 mesh để tách sản phẩm. Hệ dung môi chạy cột sử dụng n-hexane: ethyl acetate, heptane: ethyl acetate và dichloromethane: methanol.

2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, được đo trên máy BRUKER ADVANCE – 500MHz của Đức tại Phòng phân tích cấu trúc, Viện Hoá học - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các điều kiện đo: tần số 500 MHz và 125 MHz, dung môi CDCl_3 , CD_3OD và $\text{DMSO-}d_6$, chất chuẩn nội TMS.

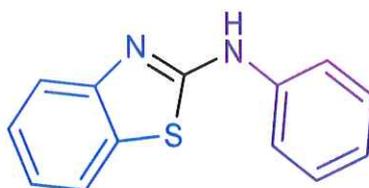
2.3. QUY TRÌNH TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT BENZAZOLE CÓ KHUNG BENZOTHIAZOLE

Hỗn hợp *o*-chloronitrobenzene **58** (1 mmol, 158 mg), phenyl isothiocyanate **59** (1,5 đương lượng, 1,5 mmol, 203 mg) và sulfur (2 mmol, 64 mg), *N*-methylpiperidine (3 mmol, 297 mg), *N*-methylpyrrolidin-2-one (0,2 mL), 80 °C, 16 giờ.

Kết thúc phản ứng, benzothiazole được tinh chế bằng cột sắc ký loại 230-400 mesh với hệ dung môi heptane:EtOAc.

Các dữ liệu $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ của các dẫn xuất benzothiazole (**43a-43t**) được mô tả như sau:

N-Phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (**43a**)

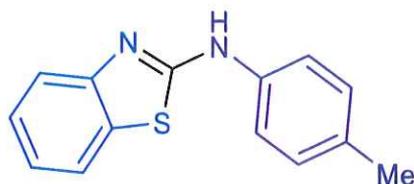


Hình 3.3. Cấu tạo hợp chất **43a**

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 57%.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (brs, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.9$, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 164.95, 151.55, 140.07, 130.05, 129.71, 126.28, 124.55, 122.54, 120.99, 120.50, 119.50.

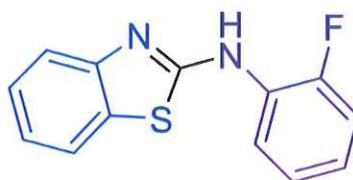
***N*-(*p*-Tolyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43d)**

Hình 3.6. Cấu tạo hợp chất 43d

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 35%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 165.76, 151.72, 137.50, 134.69, 130.27, 130.09, 126.21, 122.32, 121.23, 120.96, 119.33, 21.07.

***N*-(2-Fluorophenyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43e)**

Hình 3.7. Cấu tạo hợp chất 43e

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 33%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.48-8.39 (m, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8$, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H).

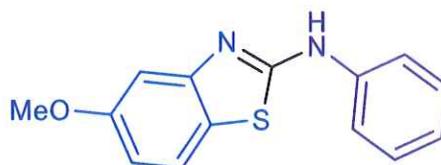
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 152.1 (d, $J = 243.2$ Hz), 147.8, 142.3, 126.3 (d, $J = 10.5$ Hz), 124.9 (d, $J = 3.8$ Hz), 124.3, 123.3 (d, $J = 7.2$ Hz), 122.3, 119.6, 117.6, 115.0 (d, $J = 18.7$ Hz), 109.2.

5-Methyl-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43m)*Hình 3.8. Cấu tạo hợp chất 43m*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 37%.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

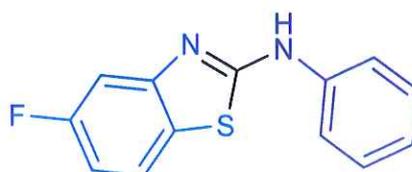
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 164.75, 151.83, 140.10, 136.29, 129.64, 126.95, 124.31, 123.90, 120.50, 120.20, 120.04, 21.63.

5-Methoxy-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43n)*Hình 3.9. Cấu tạo hợp chất 43n*

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 38%.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 159.3, 152.7, 140.0, 129.7, 124.5, 121.5, 121.2, 120.4, 111.4, 103.7, 55.7.

5-Fluoro-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43o)

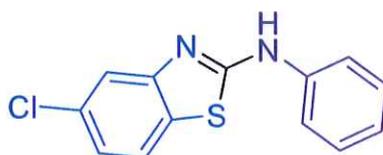
Hình 3.10. Cấu tạo hợp chất 43o

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 40%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.8, 161.3 (d, $J = 238.8$ Hz), 153.3 (d, $J = 12.4$ Hz), 140.3, 129.0 (2C), 125.5, 122.3, 122.0 (d, $J = 10.1$ Hz), 118.0 (2C), 109.6 (d, $J = 24.1$ Hz), 105.8 (d, $J = 24.3$ Hz).

5-Chloro-N-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43p)



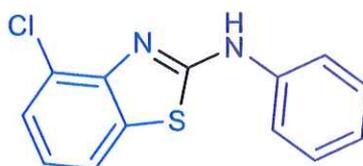
Hình 3.11. Cấu tạo hợp chất 43p

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 45%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.05 (tt, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.3, 153.3, 140.3, 130.5, 129.0, 128.8, 122.4, 122.4, 122.3, 122.0, 118.6, 118.0.

4-Chloro-N-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43q)



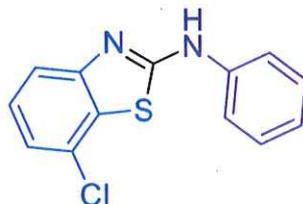
Hình 3.12. Cấu tạo hợp chất 43q

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 37%.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.1, 148.7, 139.5, 131.3, 129.8, 126.6, 125.1, 124.1, 123.0, 120.6, 119.5.

7-Chloro-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43r)



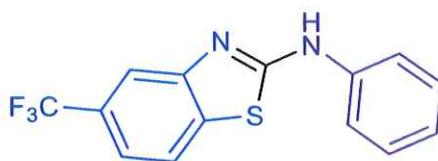
Hình 3.13. Cấu tạo hợp chất 43r

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 44%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.71 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 161.3, 153.0, 140.1, 129.7, 129.1, 128.4, 127.3, 124.8, 123.6, 122.6, 121.9, 118.0, 117.8.

N-Phenyl-5-(trifluoromethyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43s)



Hình 3.14. Cấu tạo hợp chất 43s

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 33%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.4, 152.2, 140.2, 134.6, 129.0, 128.3 (q, $J = 130.1$ Hz), 126.8 (q, $J = 31.7$ Hz), 125.6, 123.4, 122.6, 122.1, 118.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 118.1, 115.3 (q, $J = 4.2$ Hz).

6-Bromo-*N*-phenylthiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-amine (43t)



Hình 3.15. Cấu tạo hợp chất 43t

Tinh chế hỗn hợp thô bằng sắc ký cột (hexan:EtOAc 97:3) thu được sản phẩm là chất rắn, màu vàng với hiệu suất 51%.

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 162.3, 153.2, 147.3, 143.

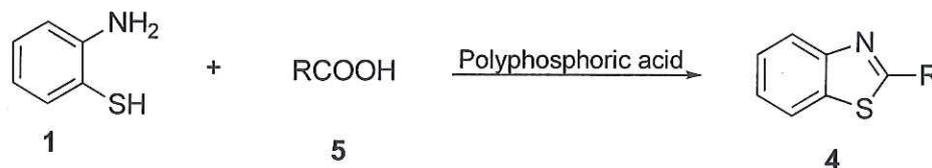
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. TỐI ƯU HÓA QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP BENZOTHIAZOLE

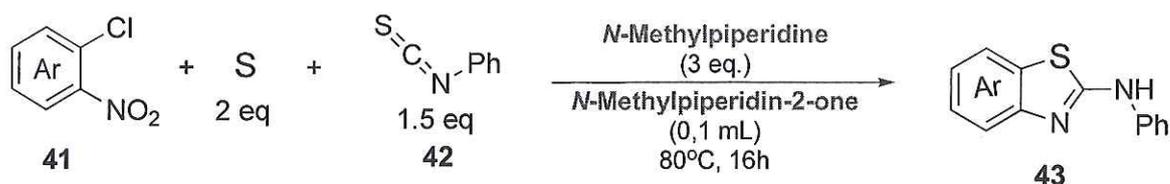
Các phương pháp tổng hợp benzothiazole trước đây chủ yếu đi từ các dẫn xuất của anilin hoặc các benzothiazole đơn giản hơn. Các phương pháp này thường yêu cầu nhiều bước và điều kiện phản ứng khắc nghiệt để tổng hợp các sản phẩm mong muốn từ các dẫn xuất anilin có bán trên thị trường.

Đặc biệt, việc đưa nguyên tử lưu huỳnh vào vòng thơm chủ yếu dựa vào phản ứng ghép nối loại Ullmann được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp của *o*-haloaniline. Điều này hạn chế việc tổng hợp các dẫn xuất benzothiazole bởi các chất đầu không có nhiều và giá thành cao. Mặt khác, khi *o*-halonitrobenzene được lựa chọn cho việc tổng hợp benzothiazole, một nhóm *o*-nitro sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc thay thế halogen mà không cần chất xúc tác là các kim loại chuyển tiếp. Hơn nữa, trong điều kiện thích hợp, nhóm nitro có thể hoạt động như một tiền chất của chu trình aza, nhận electron từ một đối tác khử có và tạo ra liên kết C-N.

Gần đây, phương pháp tổng hợp khung benzothiazole thông qua phản ứng oxi hoá-khử từ *o*-halonitrobenzenes, sử dụng nguyên tố lưu huỳnh và một chất khử thích hợp. Phản ứng oxy hóa - khử này cho thấy tính năng tối đa, linh hoạt. Cả aryl và alkyl isothiocyanates đều có thể tham gia phản ứng. Chúng tôi tin phương pháp nghiên cứu này sẽ tiếp tục được tổng hợp rộng rãi hơn.



Trên cơ sở trên trong luận văn này, khi nghiên cứu tổng hợp benzothiazole, chúng tôi chọn ba nguyên liệu ban đầu gồm *o*-chloronitrobenzene 41, phenyl isothiocyanate 42 với giá thành rẻ, dễ kiếm làm chất tham gia phản ứng và nguyên tố lưu huỳnh được sử dụng trong phản ứng. Phản ứng với sự có mặt của *N*-methylpiperidine được sử dụng làm bazơ và *N*-methylpyrrolidin-2-one sử dụng làm chất phụ gia. Thời gian phản ứng là 16 tiếng ở nhiệt độ là 80 °C thu được 2-amino-benzothiazole 43.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ chung tổng hợp dẫn xuất benzothiazole

Để tiến hành tối ưu điều kiện phản ứng, chúng tôi sử dụng điều kiện ban đầu: *o*-chloronitrobenzene **41** (1 mmol, 158 mg), **42** (1,5 đương lượng, 1,5 mmol, 203 mg), S (2 mmol, 64 mg), *N*-methylpiperidine (3 mmol, 297 mg), *N*-methylpyrrolidin-2-one (0,2 mL), 80°C, 16 giờ. Hiệu suất của **43** tinh chế bằng sắc kí cột.

Bảng 3.1. Khảo sát các chất phụ gia

STT	Sự thay đổi so với điều kiện chuẩn	Hiệu suất (%)
1	—	55
2	DMF thay thế <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one	52
3	DMAc thay thế <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one	50
4	DMSO thay thế <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one	15
5	Xylenes hoặc PhCl	0
6	Không có <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one	0
7	Không có <i>N</i> -methylpyrrolidin-2-one, 100 °C	41
8	100 °C, 2 giờ	45
9	60 °C, 2 giờ	0
10	DIPEA thay thế <i>N</i> -methylpiperidine	52
11	NEt ₃ thay thế <i>N</i> -methylpiperidine	48
12	<i>N</i> -Methylpiperidine (2 đương lượng)	45

13	<i>N</i> -Methylpiperidine (1 đương lượng)	36
14	<i>N</i> -Methylpiperidine (tương đương 0)	0

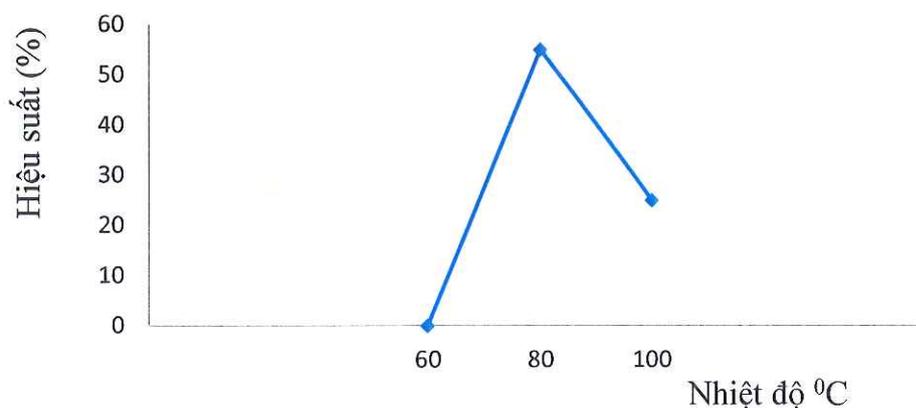
Từ *bảng 3.1* trên, ta thấy việc thay đổi các chất phụ gia amide khác nhau như *N,N*-dimethylformamide (DMF) và *N,N*-dimethyl-acetamide (DMAc) phản ứng đạt hiệu suất lần lượt là 52% và 50%. Khi sử dụng chất phụ gia (xylen và clorobenzen) phản ứng không xảy ra, điều đó cho thấy phản ứng có thể được bắt đầu trong điều kiện đơn giản chỉ ở nhiệt độ cao hơn.

Phản ứng có thể được tăng tốc đáng kể ở 100 °C tuy nhiên hỗn hợp phản ứng thu được nhiều sản phẩm phụ. Mặt khác, khi ở nhiệt độ thấp hơn (60 °C) phản ứng không xảy ra. Thêm vào đó, khi sử dụng DIPEA hoặc NEt_3 cũng có thể được sử dụng để thay cho *N*-methylpiperidine.

*** Khảo sát nhiệt độ phản ứng**

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất phản ứng của quá trình tổng hợp benzothiazole với sự có mặt của *N*-methylpyrrolidine

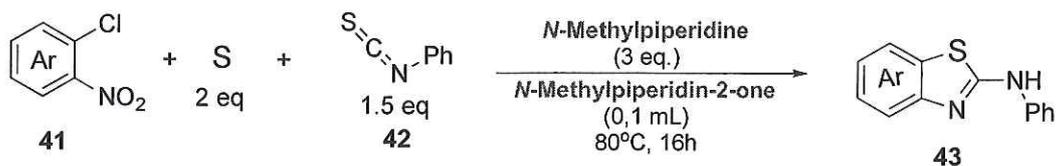
Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất %
60	0
80	55
100	45



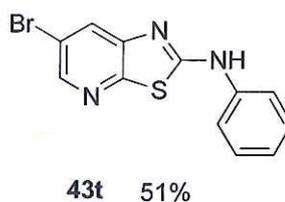
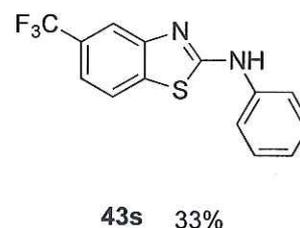
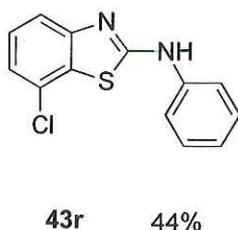
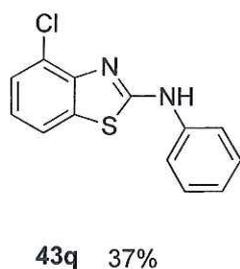
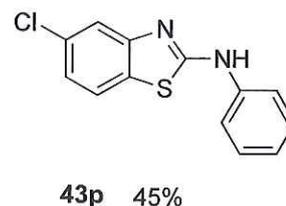
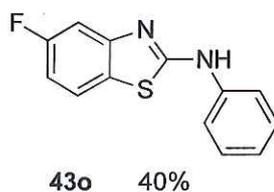
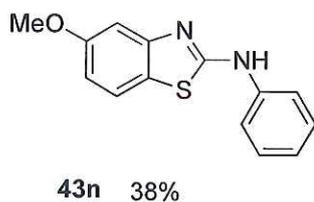
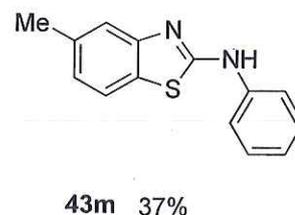
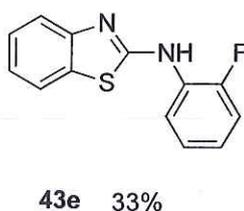
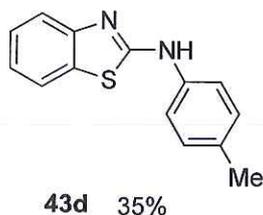
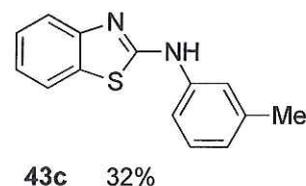
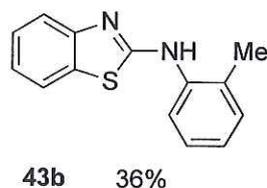
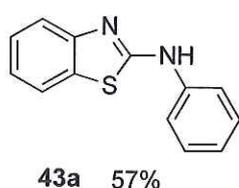
Hình 3.1. Khảo sát nhiệt độ phản ứng tổng hợp benzothiazole

Từ đồ thị khảo sát nhiệt độ phản ứng chúng tôi thấy rằng ở tại 60 °C phản ứng không xảy ra. Khi nhiệt độ phản ứng tăng lên phản ứng bắt đầu xảy ra tại 80 °C với hiệu suất đạt được 55%. Tiếp tục tăng nhiệt độ phản ứng tại 100 °C, hiệu suất thu được là 45%. Như vậy có thể thấy, điều kiện tối ưu gồm 3 đương lượng *N*-methylpiperidine (đóng vai trò như một bazơ) ở 80 °C trong 16 giờ phản ứng đạt hiệu suất cao nhất 55%.

3.2. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT BENZOTHIAZOLE BẰNG ĐIỀU KIỆN TỐI ƯU TRÊN



o-fluoronitrobenzene **41F**, 57%
 o-fluoronitrobenzene **41Br**, 100°C, 57%
 o-fluoronitrobenzene **41F**, 100°C, 45%



Hình 3.2. Các dẫn xuất benzoxazole từ 43a đến 43t

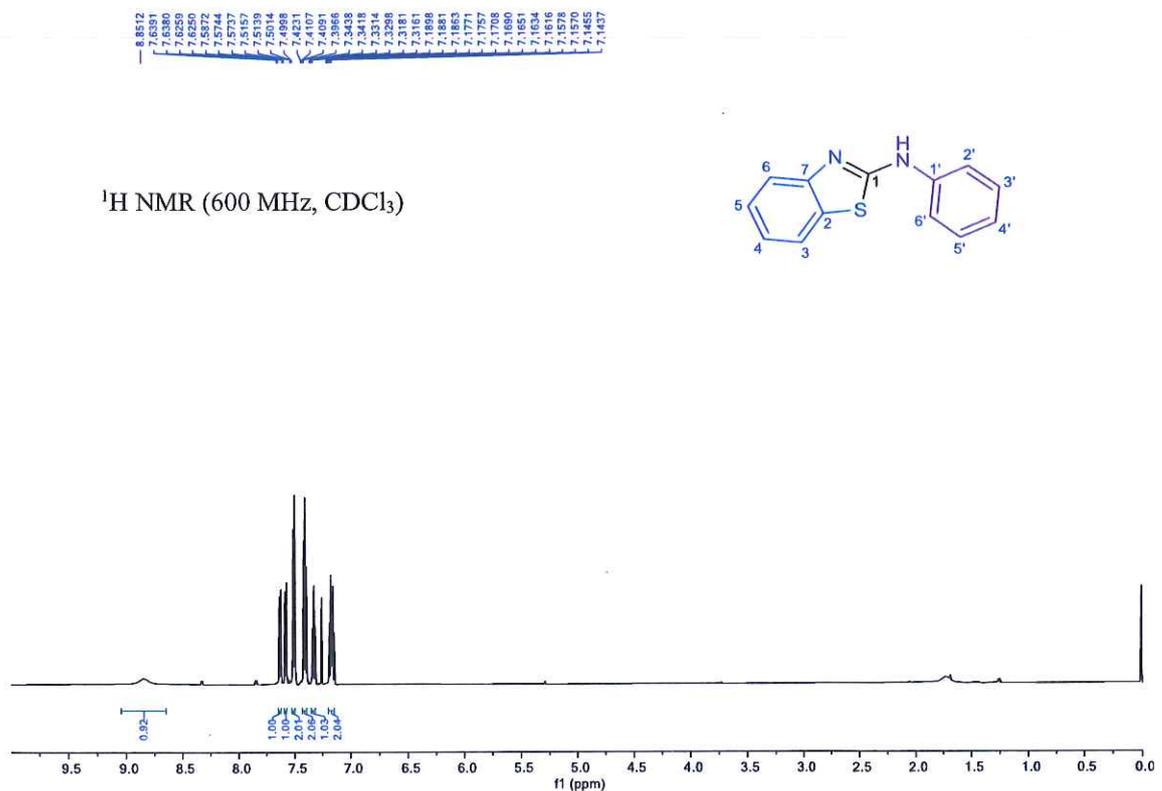
Các kết quả cho thấy, với Aryl isothiocyanate mang các nhóm đẩy electron phản ứng xảy ra và thu được các benzothiazole với hiệu suất tốt (43b–

43d). Với các aryl isothiocyanate có nhóm thế halogen, phản ứng xảy ra với hiệu suất khá (33%) (43e).

Với nhóm chất *o*-chloronitrobenzene mang nhóm rút điện tử (-OMe) hay có nhóm thế halogen (-Cl, F) phản ứng thu được dẫn xuất benzothiazole với hiệu suất khá (38% đến 45%). Đặc biệt, với cấu trúc có chứa dị tố phức tạp của *o*-chloronitrobenzene, phản ứng thu được benzothiazole với hiệu suất cao 51% (43t).

Để khẳng định quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất benzothiazole chúng tôi lựa chọn hợp chất 43a làm đại diện để chứng minh cấu trúc của các hợp chất này bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR: ^1H , ^{13}C như sau:

* *N*-Phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43a)



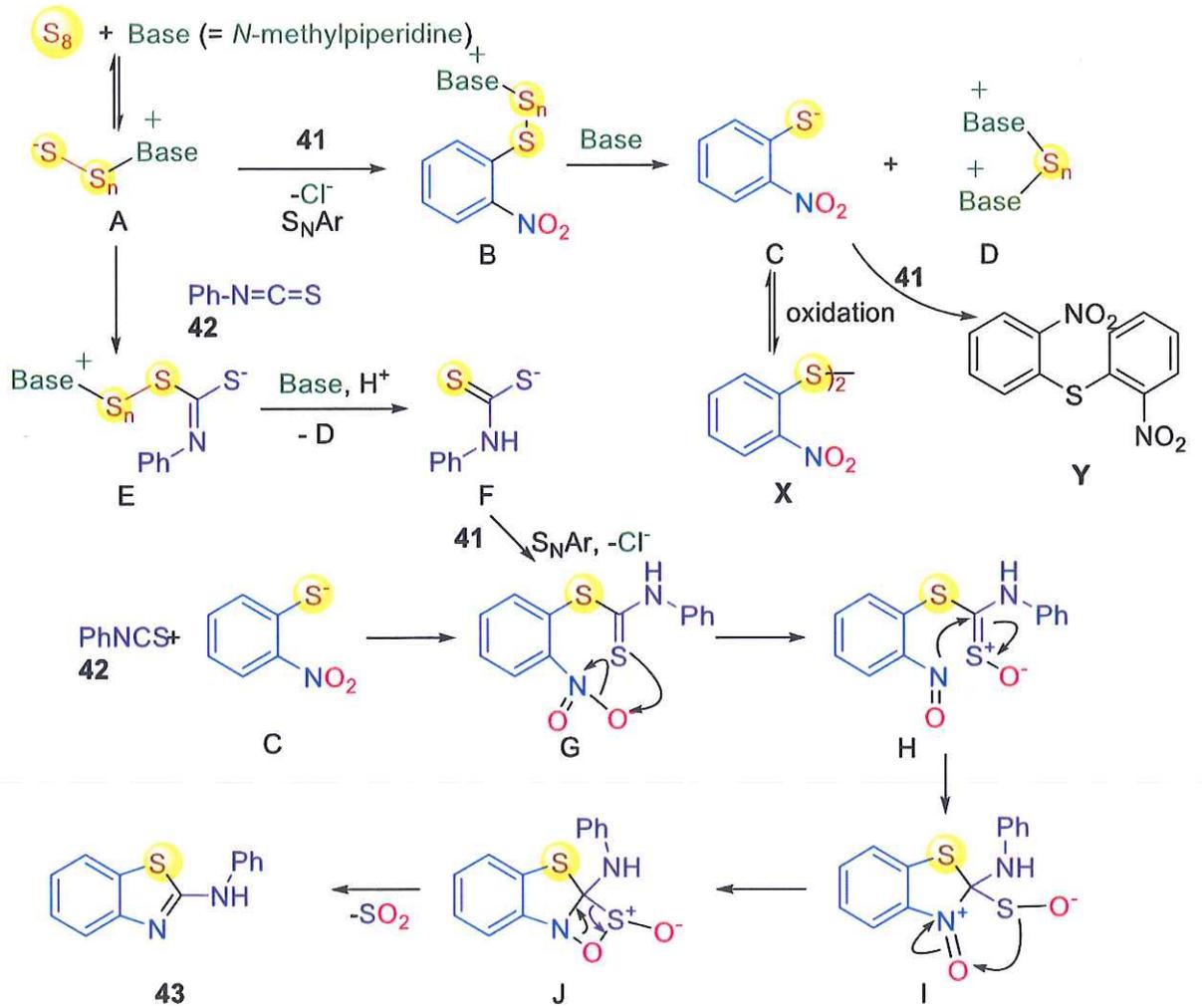
Hình 3.16. Phổ ^1H của hợp chất 43a

Trên phổ ^1H của hợp chất 43a xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng proton có mặt trong phân tử. Tại độ chuyển dịch δ 8.85 (br s, 1H) có tín hiệu broad singlet, 1 proton, đây chính là proton của nhóm NH (do ở vị trí gần dị vòng, thường bị broad và xuất hiện ở vùng downfield). Độ dịch chuyển δ 7.63

thom. Tại vị trí C₅ cộng hưởng có tín hiệu cộng hưởng là $\delta = 126.28$ ppm, carbon này trên vòng benzo[d]thiazole. Tại vị trí C₄ cộng hưởng có tín hiệu cộng hưởng là $\delta = 124.55$ ppm, carbon này trên vòng thom. Các carbon còn lại nằm trên vòng thom tại vị trí C_{4'}, C₃, C₆, C_{2'} và C_{6'} có tín hiệu cộng hưởng $\delta = 122.54, 120.99, 120.50, 119.50$ ppm.

Như vậy, chúng tôi đã thành công trong việc tổng hợp hợp chất benzazole **43a** bằng phương pháp trên.

Cơ chế đề xuất cho phản ứng tổng hợp benzothiazole: bắt đầu từ hỗn hợp thô *o*-chloronitrobenzene **41a**, chúng tôi có thể quan sát và phân lập *o,o'*-diphenyl disulfide **X** và *o,o'*-diphenyl sulfide **Y**. Disulfide **6** có thể được coi là chất trung gian có thể có của phản ứng. Một thí nghiệm kiểm soát sử dụng **6** có sẵn trên thị trường thay cho **41** đã dẫn đến benzothiazole **43** như mong đợi, do đó xác nhận giả thuyết của chúng tôi. Mặt khác, sulfide **Y** là được tạo ra thông qua sự thay thế nucleophilic thom của monome anion của **Y** bằng **41**. Cấu trúc của **Y** có thể được xác nhận bằng phương pháp tinh thể học tia X.



Sơ đồ 3.2. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tổng hợp benzothiazole

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Luận văn đã thu được các kết quả chính như sau:

1. Tìm ra phương pháp mới tổng hợp các dẫn xuất có khung benzothiazole.

- Điều kiện thực hiện:

Đi từ *o*-chloronitrobenzene **41**, phenyl isothiocyanate **42** với giá thành rẻ, dễ kiếm làm chất tham gia phản ứng và nguyên tố lưu huỳnh được sử dụng trong phản ứng. Phản ứng với sự có mặt của *N*-methylpiperidine được sử dụng làm bazơ và *N*-methylpyrrolidin-2-one sử dụng làm chất phụ gia thu được 2-amino-benzothiazole **43**.

Thời gian phản ứng là 16 tiếng ở nhiệt độ là 80 °C.

Hiệu suất đạt được từ khá tới tốt (33% đến 51%.)

- Đã đưa đề xuất cơ chế cho phản ứng tổng hợp các dẫn xuất có khung benzothiazole.

2. Đã áp dụng phương pháp trên tổng hợp thành công **13** dẫn xuất có khung benzazole từ **43a** đến **43t**.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục nghiên cứu mở rộng phạm vi của phản ứng tổng hợp benzothiazole.
- Đánh giá khảo sát hoạt tính kháng viêm của một số hợp chất tổng hợp được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kiêu, N.N.P., V.T. Thảo, and T.N. Châu,(2023), Tổng hợp và thử hoạt tính kháng khuẩn của các dẫn chất 1, 3-benzodioxole, *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, **65**(9).
2. Sharma, P., et al.,(2012), Synthesis and exploration of QSAR model of 2-methyl-3-[2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1 H-benzimidazol-1-yl] pyrimido [1, 2-a] benzimidazol-4 (3 H)-one as potential antibacterial agents, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **27**(2): p. 294-301.
3. Desai, N., N. Shihory, G. Kotadiya, and P. Desai,(2014), Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of benzimidazole bearing substituted 2-pyridone motifs, *European journal of medicinal chemistry*, **82**: p. 480-489.
4. Singh, N., et al.,(2012), Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities, *International current pharmaceutical journal*, **1**(5): p. 110-118.
5. Marinescu, M.,(2021), Synthesis of antimicrobial benzimidazole–pyrazole compounds and their biological activities, *Antibiotics*, **10**(8): p. 1002.
6. Pan, T., et al.,(2015), Development of benzimidazole derivatives to inhibit HIV-1 replication through protecting APOBEC3G protein, *European journal of medicinal chemistry*, **95**: p. 500-513.
7. Vanucci-Bacqué, C., et al.,(2014), Synthesis, antioxidant and cytoprotective evaluation of potential antiatherogenic phenolic hydrazones. A structure–activity relationship insight, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22**(15): p. 4269-4276.
8. Si, W., et al.,(2015), Synthesis and biological activity of novel benzimidazole derivatives as potential antifungal agents, *Journal of Pesticide Science*, **41**(1): p. 15-19.
9. Alkahtani, H.M., A.Y. Abbas, and S. Wang,(2012), Synthesis and biological evaluation of benzo [d] imidazole derivatives as potential anti-cancer agents, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **22**(3): p. 1317-1321.

10. El-Nassan, H.B.,(2012), Synthesis, antitumor activity and SAR study of novel [1, 2, 4] triazino [4, 5-a] benzimidazole derivatives, *European journal of medicinal chemistry*, **53**: p. 22-27.
11. Błaszczak-Świątkiewicz, K., P. Olszewska, and E. Mikiciuk-Olasik,(2014), Biological approach of anticancer activity of new benzimidazole derivatives, *Pharmacological Reports*, **66**: p. 100-106.
12. Singh, M.K., et al.,(2013), Design, synthesis and antimicrobial activity of novel benzothiazole analogs, *European journal of medicinal chemistry*, **63**: p. 635-644.
13. Chohan, Z.H., A. Scozzafava, and C.T. Supuran,(2003), Zinc complexes of benzothiazole-derived Schiff bases with antibacterial activity, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **18**(3): p. 259-263.
14. Maddila, S., et al.,(2016), Synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel benzothiazole pyrimidine derivatives, *Arabian Journal of Chemistry*, **9**(5): p. 681-687.
15. Irfan, A., et al.,(2020), Benzothiazole derivatives as anticancer agents, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **35**(1): p. 265-279.
16. Kok, S.H.L., et al.,(2008), Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **16**(7): p. 3626-3631.
17. Havrylyuk, D., et al.,(2010), Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety, *European journal of medicinal chemistry*, **45**(11): p. 5012-5021.
18. Pathak, N., et al.,(2020), A review on anticancer potentials of benzothiazole derivatives, *Mini reviews in medicinal chemistry*, **20**(1): p. 12-23.
19. Geng, J., et al.,(2012), Liberation of copper from amyloid plaques: making a risk factor useful for Alzheimer's disease treatment, *Journal of medicinal chemistry*, **55**(21): p. 9146-9155.
20. Chikhale, R., et al.,(2015), Development of selective DprE1 inhibitors: Design, synthesis, crystal structure and antitubercular activity of benzothiazolylpyrimidine-5-carboxamides, *European journal of medicinal chemistry*, **96**: p. 30-46.

21. Meltzer-Mats, E., et al.,(2013), Synthesis and mechanism of hypoglycemic activity of benzothiazole derivatives, *Journal of medicinal chemistry*, **56**(13): p. 5335-5350.
22. Demir Özkay, Ü., C. Kaya, U. Acar Çevik, and Ö.D. Can,(2017), Synthesis and antidepressant activity profile of some novel benzothiazole derivatives, *Molecules*, **22**(9): p. 1490.
23. Sarkar, S., et al.,(2016), Antimalarial activity of small-molecule benzothiazole hydrazones, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **60**(7): p. 4217-4228.
24. Easmon, J., et al.,(2006), Synthesis, structure– activity relationships, and antitumor studies of 2-benzoxazolyl hydrazones derived from alpha-(N)-acyl heteroaromatics, *Journal of Medicinal Chemistry*, **49**(21): p. 6343-6350.
25. Yildiz-Oren, I., I. Yalcin, E. Aki-Sener, and N. Ucarturk,(2004), Synthesis and structure–activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **39**(3): p. 291-298.
26. Rida, S.M., et al.,(2005), Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents, *European journal of medicinal chemistry*, **40**(9): p. 949-959.
27. Jin, C., S.E. Fix, J.A. Kepler, and C.E. Cook,(2012), Synthesis and antihormonal properties of novel 11 β -benzoxazole-substituted steroids, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **22**(4): p. 1705-1708.
28. Wang, X., et al.,(2012), Synthesis and biological evaluation of novel technetium-99m labeled phenylbenzoxazole derivatives as potential imaging probes for β -amyloid plaques in brain, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **22**(13): p. 4327-4331.
29. Chang, W., Y. Sun, and Y. Huang,(2017), One- pot green synthesis of benzoxazole derivatives through molecular sieve- catalyzed oxidative cyclization reaction, *Heteroatom Chemistry*, **28**(2): p. e21360.
30. Tan, H., et al.,(2012), Synthesis of benzoxazoles by the copper triflate catalysed reaction of nitriles and o-aminophenols, *Journal of Chemical Research*, **36**(6): p. 370-373.

31. Yu, J., J. Xu, and M. Lu,(2013), 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, *Applied Organometallic Chemistry*, **27**(10): p. 606-610.
32. Karimian, A., R. Mohammadzadeh Kakhki, and H. Kargar Beidokhti,(2017), Magnetic Co- doped NiFe₂O₄ nanocomposite: a heterogeneous and recyclable catalyst for the one- pot synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles under solvent- free conditions, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **64**(11): p. 1316-1325.
33. Cho, Y.H., C.Y. Lee, D.C. Ha, and C.H. Cheon,(2012), Cyanide as a Powerful Catalyst for Facile Preparation of 2- Substituted Benzoxazoles via Aerobic Oxidation, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **354**(16): p. 2992-2996.
34. Huang, S.-T., I.-J. Hsei, and C. Chen,(2006), Synthesis and anticancer evaluation of bis (benzimidazoles), bis (benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **14**(17): p. 6106-6119.
35. Oksuzoglu, E., et al.,(2008), Some benzoxazoles and benzimidazoles as DNA topoisomerase I and II inhibitors, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **23**(1): p. 37-42.
36. Hutchinson, I., et al.,(2002), Antitumor benzothiazoles. 16. Synthesis and pharmaceutical properties of antitumor 2-(4-aminophenyl) benzothiazole amino acid prodrugs, *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**(3): p. 744-747.
37. Tangellamudi, N.D., et al.,(2018), Facile synthesis of 2-aryl 5-hydroxy benzo [d] oxazoles and their in vitro anti-proliferative effects on various cancer cell lines, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**(23-24): p. 3639-3647.
38. Ranjan, A., et al.,(2022), Evaluation of anticancer activity of ferrocene based benzothiazole and β -ketooxothioacetal, *Journal of Organometallic Chemistry*, **979**: p. 122500.

39. Ali, R. and N. Siddiqui,(2013), Biological aspects of emerging benzothiazoles: a short review, *Journal of chemistry*, **2013**(1): p. 345198.
40. Soni, B., et al.,(2010), Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**(7): p. 2938-2942.
41. Elnima, E.I., M.U. Zubair, and A.A. Al-Badr,(1981), Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **19**(1): p. 29-32.
42. Rouf, A. and C. Tanyeli,(2015), Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives, *European journal of medicinal chemistry*, **97**: p. 911-927.
43. Bujdáková, H. and M. Múčková,(1994), Antifungal activity of a new benzothiazole derivative against *Candida* in vitro and in vivo, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **4**(4): p. 303-308.
44. Akhtar, T., et al.,(2008), In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1, 3, 4-oxadiazole-2-thione derivatives, *Acta pharmaceutica*, **58**(2): p. 135-149.
45. Bhat, M. and S.L. Belagali,(2020), Structural activity relationship and importance of benzothiazole derivatives in medicinal chemistry: a comprehensive review, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **17**(3): p. 323-350.
46. Mariappan, G., et al.,(2012), Synthesis and antidiabetic evaluation of benzothiazole derivatives, *대한화학학회지*, **56**(2): p. 251-256.
47. Jha, M., et al.,(2020), Recent advancement in the discovery and development of anti-epileptic biomolecules: An insight into structure activity relationship and Docking, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **153**: p. 105494.
48. Bulic, B., M. Pickhardt, E.-M. Mandelkow, and E. Mandelkow,(2010), Tau protein and tau aggregation inhibitors, *Neuropharmacology*, **59**(4-5): p. 276-289.
49. Pacheco, J.H.L. and G. Elizondo,(2023), Interplay between Estrogen, Kynurenine, and AHR Pathways: An immunosuppressive axis with

- therapeutic potential for breast cancer treatment, *Biochemical Pharmacology*, **217**: p. 115804.
50. Elmenier, F.M., D.S. Lasheen, and K.A. Abouzid,(2019), Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) inhibitors as new weapon to combat cancer, *European journal of medicinal chemistry*, **183**: p. 111718.
 51. Fu, D.-J., Y.-F. Zhang, A.-Q. Chang, and J. Li,(2020), β -Lactams as promising anticancer agents: Molecular hybrids, structure activity relationships and potential targets, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **201**: p. 112510.
 52. Sreenivasa, G., et al.,(2009), Synthesis of bioactive molecule fluoro benzothiazole comprising potent heterocyclic moieties for anthelmintic activity, *Arch. Pharm. Sci. Res*, **1**(2): p. 150-157.
 53. Djuidje, E.N., et al.,(2022), Benzothiazole derivatives as multifunctional antioxidant agents for skin damage: Structure–activity relationship of a scaffold bearing a five-membered ring system, *Antioxidants*, **11**(2): p. 407.
 54. Shanthalakshmi, K., B. Mahesh, and S. Belagali,(2016), Synthesis of Benzothiazole Schiff's Bases and screening for the Antioxidant Activity, *J. Chem. Pharm. Res*, **8**(10): p. 240-243.
 55. Verma, A.K., A. Martin, and A.K. Singh Sr,(2014), Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of benzothiazole derivatives, *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, **2**(3): p. 84.
 56. Mendieta-Wejebe, J.E., et al.,(2023), Design, synthesis and biological activities of (thio) urea benzothiazole derivatives, *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(11): p. 9488.
 57. Kashyap, P., et al.,(2023), Recent insights into antibacterial potential of benzothiazole derivatives, *Medicinal Chemistry Research*, **32**(8): p. 1543-1573.
 58. Djuidje, E.N., et al.,(2020), Design, synthesis and evaluation of benzothiazole derivatives as multifunctional agents, *Bioorganic Chemistry*, **101**: p. 103960.

59. Zhilitskaya, L.V., B.A. Shainyan, and N.O. Yarosh,(2021), Modern approaches to the synthesis and transformations of practically valuable benzothiazole derivatives, *Molecules*, **26**(8): p. 2190.
60. Mahran, M.A., S. William, F. Ramzy, and A.M. Sembel,(2007), Synthesis and in vitro evaluation of new benzothiazole derivatives as schistosomicidal agents, *Molecules*, **12**(3): p. 622-633.
61. Caputo, R., et al.,(2012), Synthesis of benzothiazole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents, *medicinal chemistry research*, **21**: p. 2644-2651.
62. Khokra, S.L., et al.,(2011), Common methods to synthesize benzothiazole derivatives and their medicinal significance, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2**(6): p. 1356-1378.
63. Khan, K.M., et al.,(2011), Synthesis of novel inhibitors of β -glucuronidase based on benzothiazole skeleton and study of their binding affinity by molecular docking, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **19**(14): p. 4286-4294.
64. Reddy, P., Y. Lin, and H. Chang,(2007), Synthesis of novel benzothiazole compounds with an extended conjugated system, *Arkivoc*, **16**: p. 113-122.
65. Devmurari, V. and T. Ghodasara,(2010), Synthesis and antibacterial activity of some substituted 2-phenyl benzothiazole, *Archives of Applied Science Research*, **2**(1): p. 198-203.
66. Boger, D.L.,(1978), A convenient preparation of 2-substituted benzothiazoles, *The Journal of Organic Chemistry*, **43**(11): p. 2296-2297.
67. Li, G., et al.,(2017), Elemental sulfur mediated 2-substituted benzothiazole formation from 2-aminobenzenethiols and arylacetylenes or styrenes under metal-free conditions, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **15**(47): p. 10024-10028.
68. Malik, J.K., F. Manvi, B. Nanjwade, and S. Singh,(2009), Synthesis and screening of some new 2-amino substituted benzothiazole derivatives for antifungal activity, *Drug Invention Today*, **1**(1): p. 32-34.
69. Liu, Y., et al.,(2018), Efficient 2-aryl benzothiazole formation from acetophenones, anilines, and elemental sulfur by iodine-catalyzed

- oxidative C (CO)-C (alkyl) bond cleavage, *Tetrahedron*, **74**(41): p. 6057-6062.
70. Naresh, G., R. Kant, and T. Narender,(2014), Molecular iodine promoted divergent synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles, and 2-benzyl-3-phenyl-3, 4-dihydro-2 H-benzo [e][1, 2, 4] thiadiazines, *The Journal of organic chemistry*, **79**(9): p. 3821-3829.
71. Lihumis, H.S., A.A. Alameri, and R.H. Zaooli,(2022), A review on recent development and biological applications of benzothiazole derivatives, *Prog. Chem. Biochem. Res*, **5**: p. 147-164.
72. Bommegowda, Y.K., et al.,(2013), Weinreb amide as an efficient reagent in the one pot synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles, *Tetrahedron Letters*, **54**(21): p. 2693-2695.
73. Gorepatil, P.B., Y.D. Mane, and V.S. Ingle,(2013), Samarium (III) triflate as an efficient and reusable catalyst for facile synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles in aqueous medium, *Synlett*, **24**(17): p. 2241-2244.
74. Hu, R., et al.,(2016), Catalyst-Free synthesis of 2-Arylbenzothiazoles in an air/DMSO Oxidant System, *Synlett*, **27**(09): p. 1387-1390.
75. Hwang, H.S., et al.,(2020), Benzothiazole synthesis: Mechanistic investigation of an in situ-generated photosensitizing disulfide, *The Journal of Organic Chemistry*, **85**(18): p. 11835-11843.
76. Ma, R., et al.,(2020), Oxidant/solvent-controlled I₂-catalyzed domino annulation for selective synthesis of 2-arylbzothiazoles and 2-arylbenzothiazoles under metal-free conditions, *The Journal of Organic Chemistry*, **86**(1): p. 310-321.
77. Yadav, N., S.R. Bhatta, and J.N. Moorthy,(2023), Visible Light-Induced Decomposition of Acyl Peroxides Using Isocyanides: Synthesis of Heteroarenes by Radical Cascade Cyclization, *The Journal of Organic Chemistry*, **88**(9): p. 5431-5439.
78. Deng, H., Z. Li, F. Ke, and X. Zhou,(2012), Cu-catalyzed three-component synthesis of substituted benzothiazoles in water, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **18**(16): p. 4840-4843.

79. Yang, Z., et al.,(2017), One-pot copper-catalyzed synthesis of 2-substituted benzothiazoles from 2-iodoanilines, benzyl chlorides and elemental sulfur, *Tetrahedron Letters*, **58**(24): p. 2366-2369.
80. Wang, R., et al.,(2014), Copper-catalyzed multicomponent reactions of 2-iodoanilines, benzylamines, and elemental sulfur toward 2-arylbenzothiazoles, *Tetrahedron Letters*, **55**(4): p. 945-949.
81. Xu, H., et al.,(2016), Synthesis of 2- Arylbenzothiazoles by Copper-Catalyzed One- Pot Three- Component Reactions in Water, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **53**(4): p. 1207-1213.
82. Pan, L., et al.,(2014), Quaternary ammonium salt as alkylation agent in three-component reactions for the synthesis of benzothiazoles in water, *Rsc Advances*, **4**(53): p. 27775-27779.
83. Wang, X., et al.,(2018), Elemental sulfur-mediated decarboxylative redox cyclization reaction: copper-catalyzed synthesis of 2-substituted benzothiazoles, *Synlett*, **29**(02): p. 219-224.
84. Huang, Y., et al.,(2018), Controllable assembly of the benzothiazole framework using a C [triple bond, length as m-dash] C triple bond as a one-carbon synthon, *Chemical Communications*, **54**(14): p. 1742-1745.
85. Huang, Y., P. Zhou, W. Wu, and H. Jiang,(2018), Selective construction of 2-substituted benzothiazoles from o-iodoaniline derivatives S8 and N-tosylhydrazones, *The Journal of Organic Chemistry*, **83**(4): p. 2460-2466.

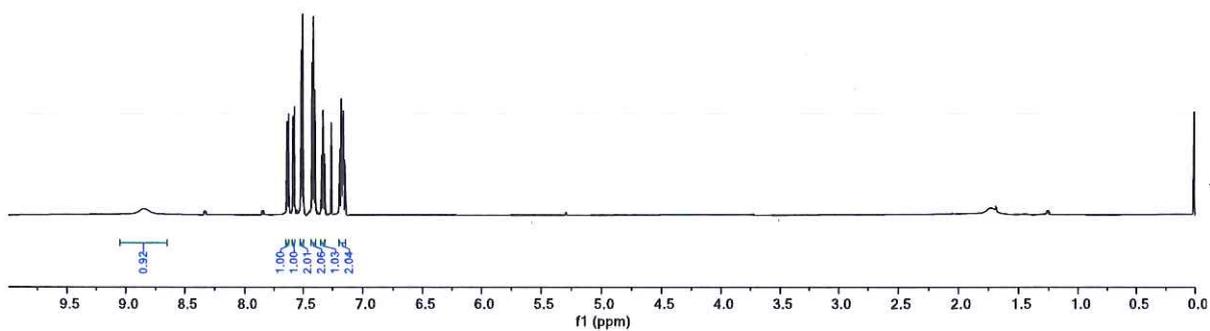
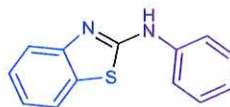
PHỤ LỤC

Phụ lục	Nội dung	Phụ lục	Nội dung
1	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43a	8	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43o
2	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43b	9	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43p
3	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43c	10	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43q
4	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43d	11	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43r
5	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43e	12	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43s
6	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43m	13	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43t
7	Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR của chất 43n		

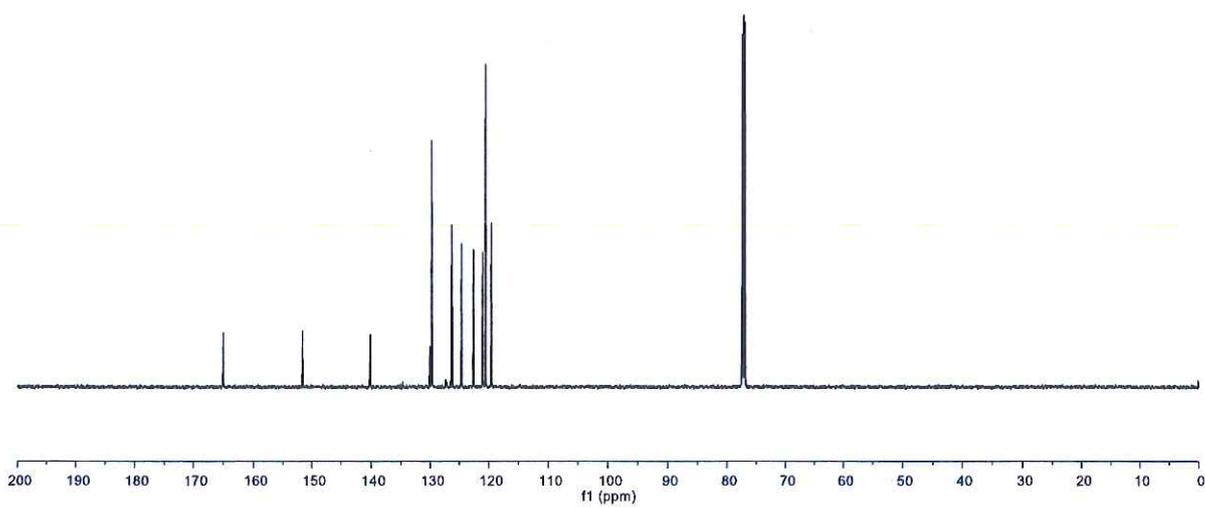
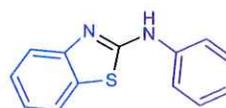
PHỤ LỤC 1

N-Phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43a)

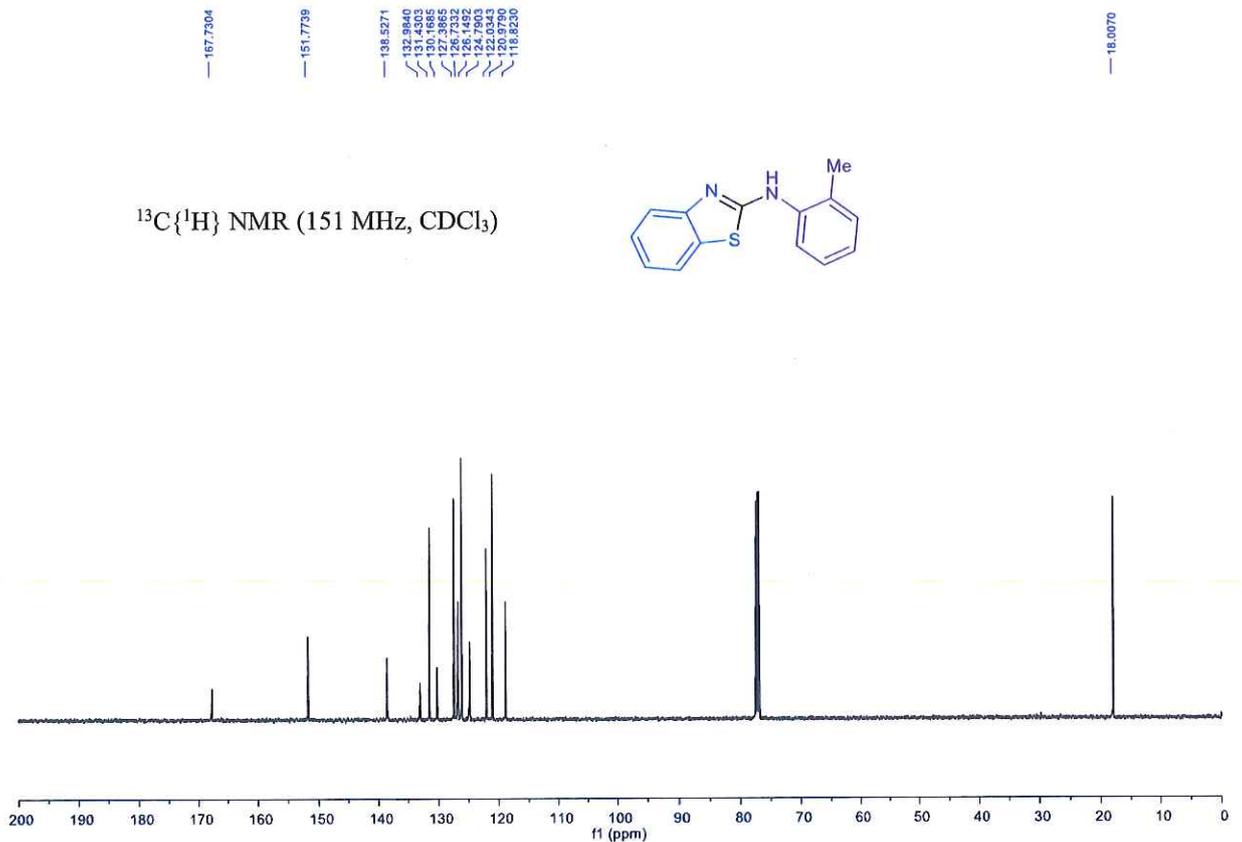
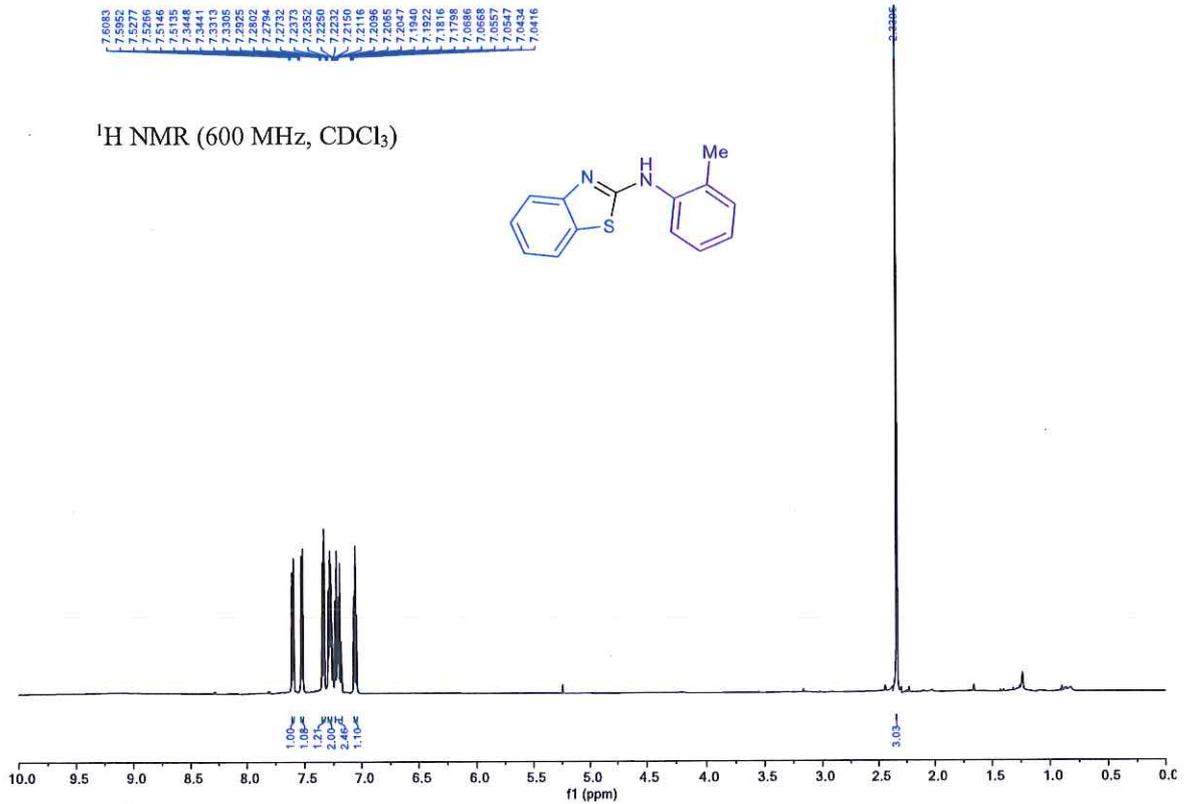
8.8512
7.6391
7.6380
7.6259
7.6250
7.5872
7.5871
7.5737
7.5157
7.5139
7.5014
7.4988
7.4231
7.4107
7.4107
7.3966
7.3438
7.3418
7.3314
7.3298
7.3181
7.3161
7.2820
7.2820
7.1883
7.1883
7.1771
7.1757
7.1708
7.1690
7.1674
7.1534
7.1516
7.1578
7.1570
7.1455
7.1437

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

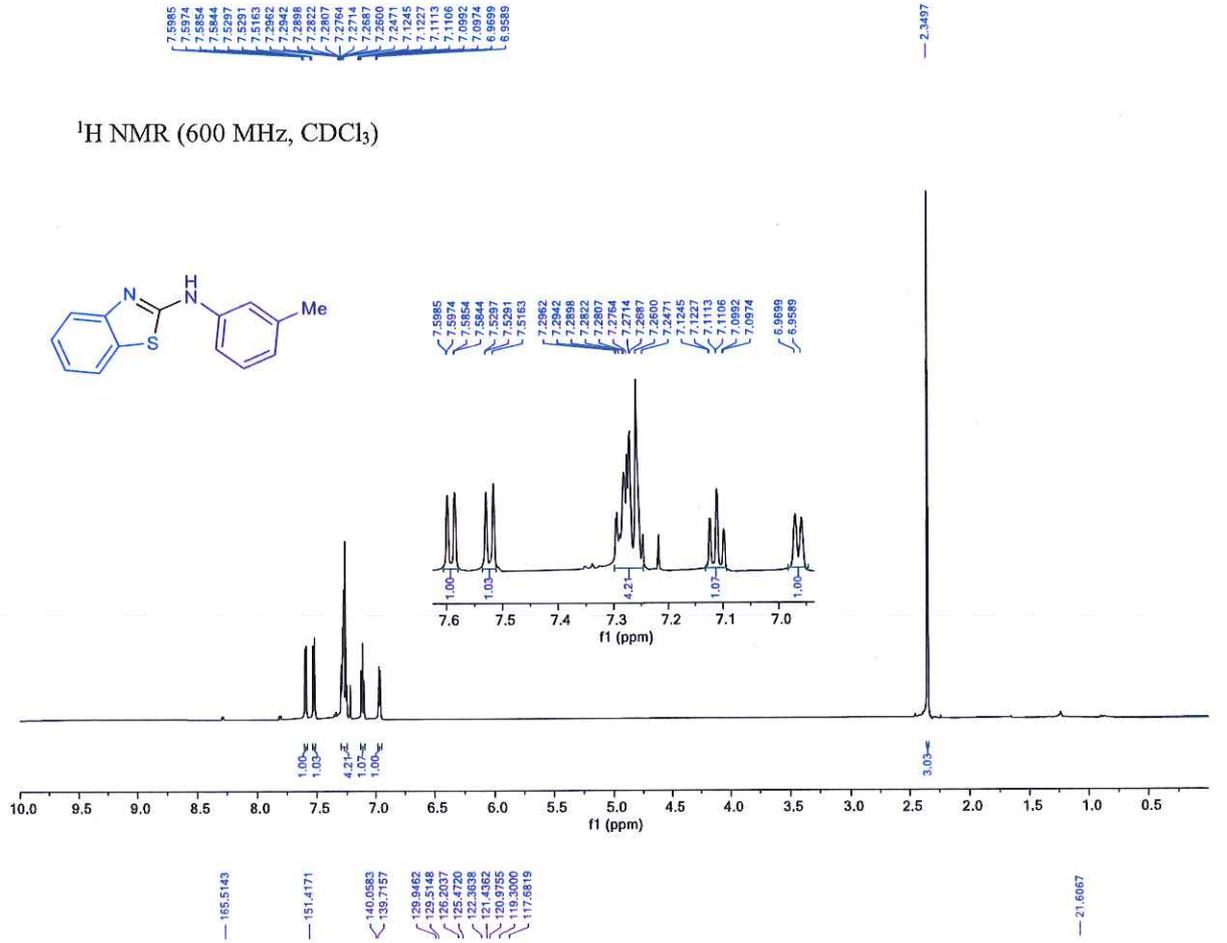
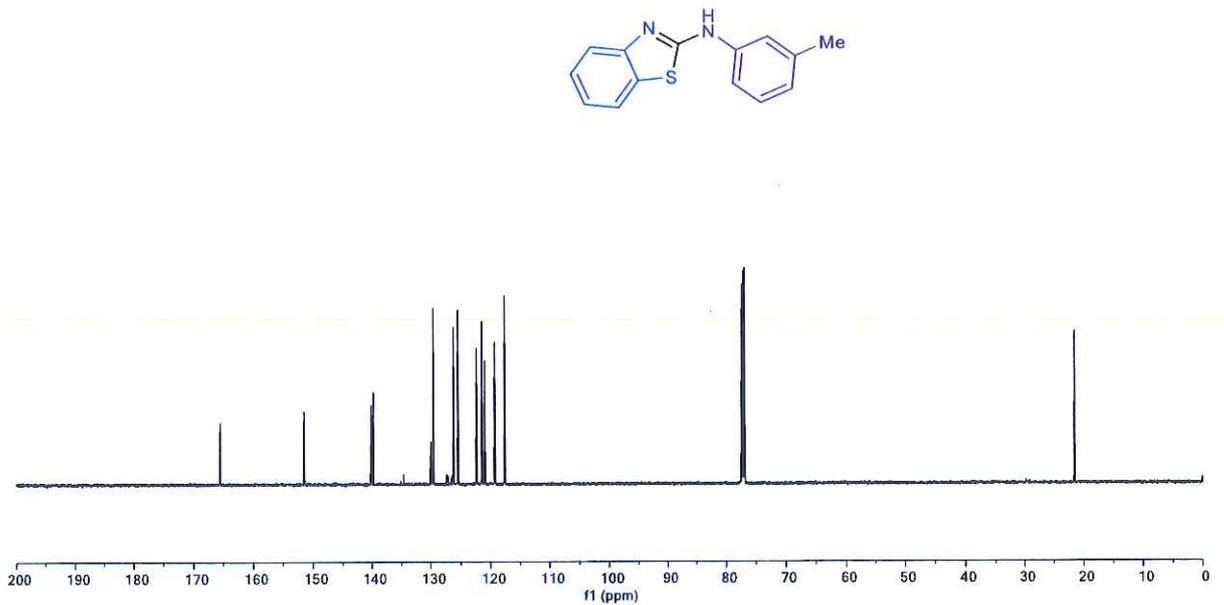
184.9473
151.5495
140.0584
130.0497
129.7085
129.2820
129.2820
122.5551
120.8881
120.4985
119.3576

¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃)

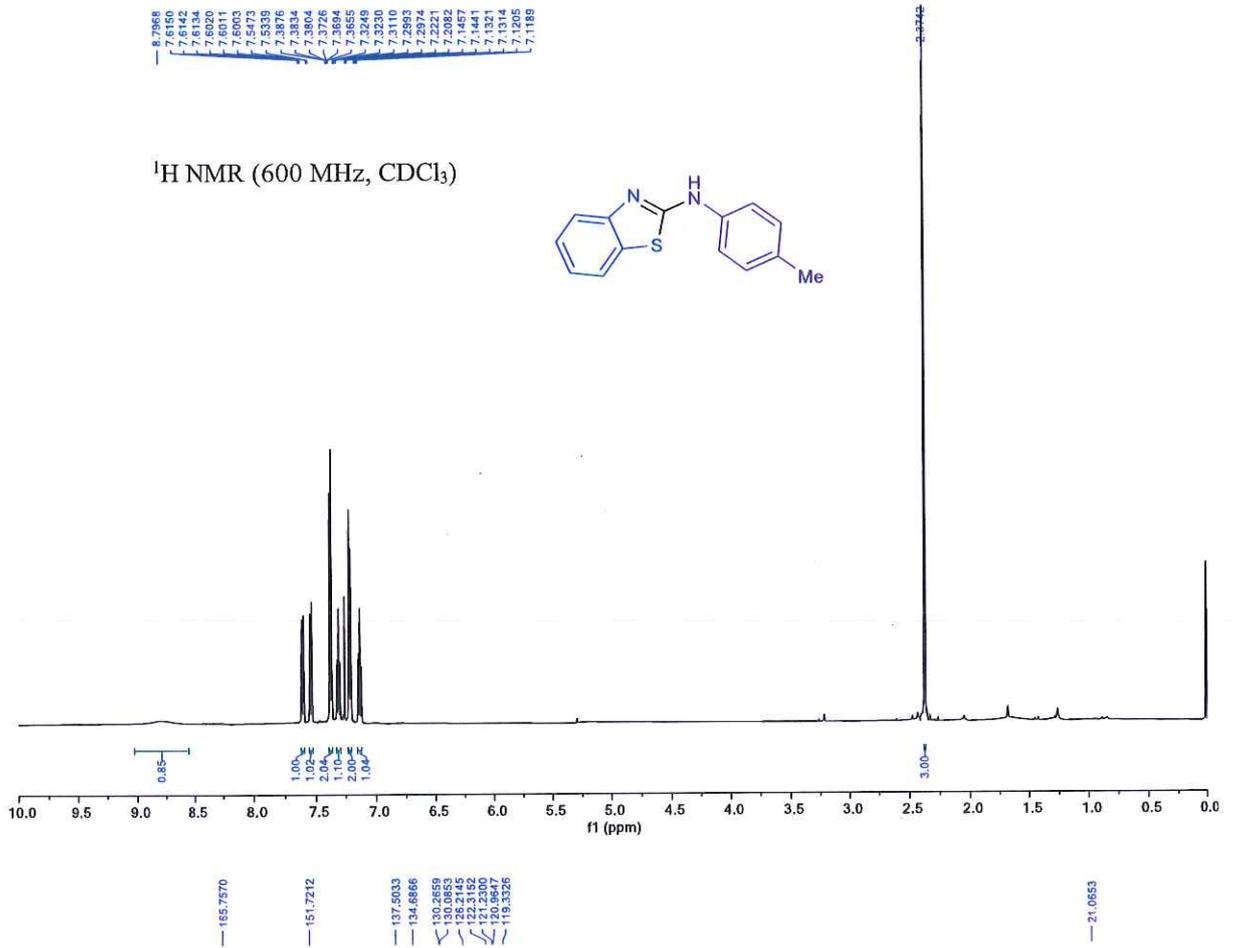
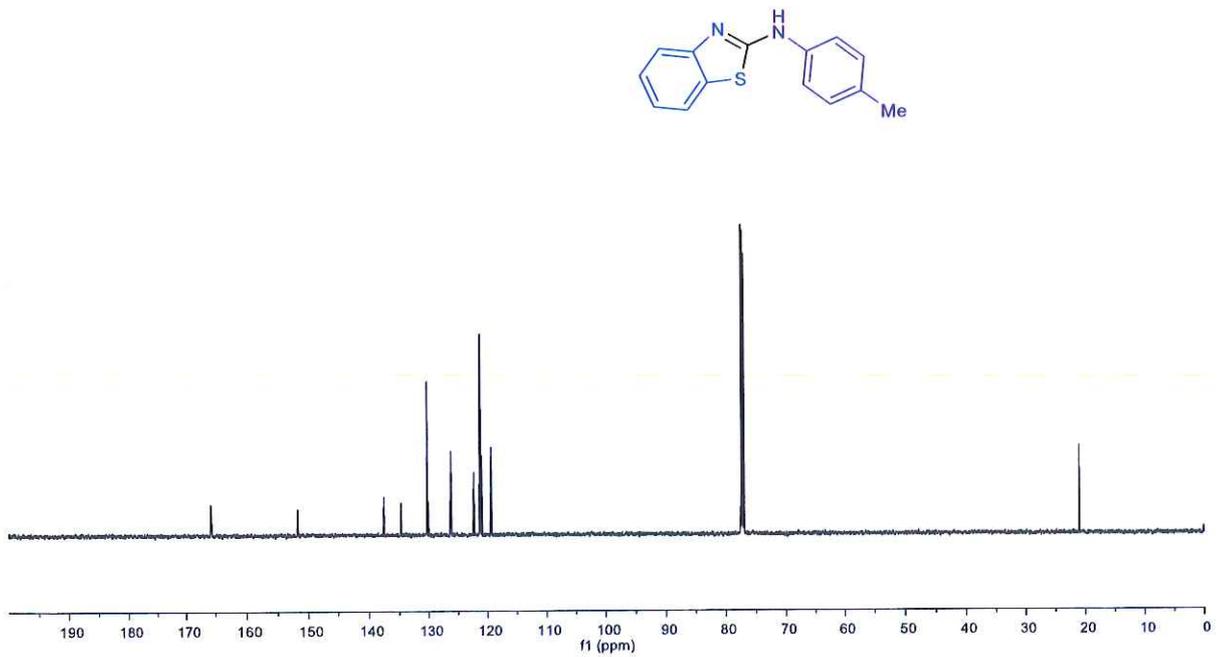
PHỤ LỤC 2

N-(*o*-Tolyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43b)

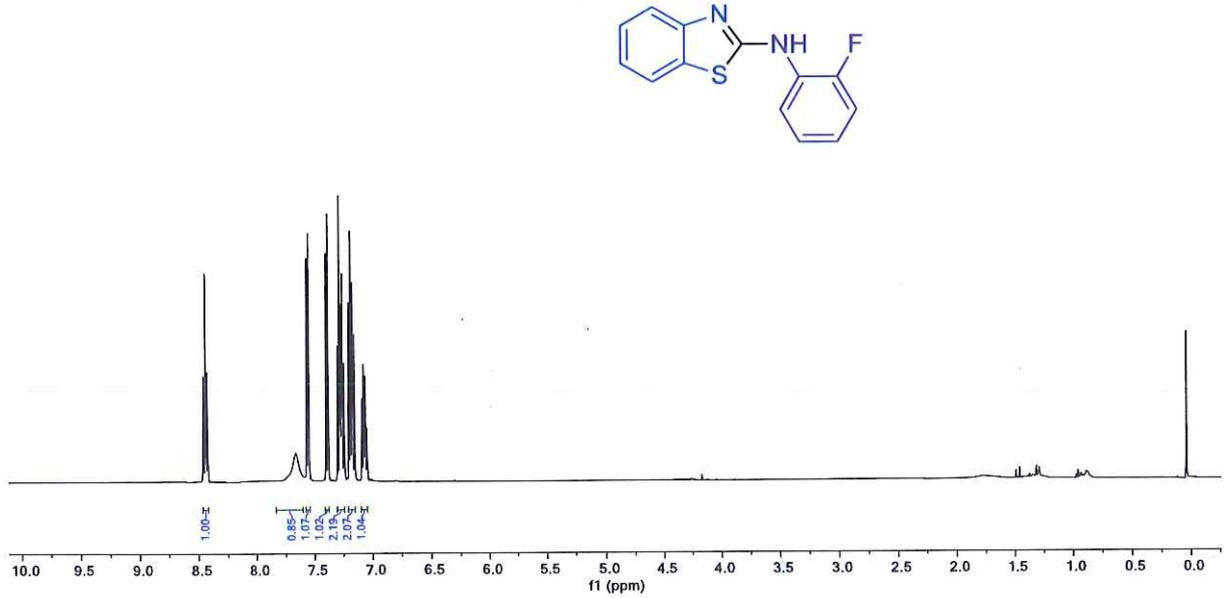
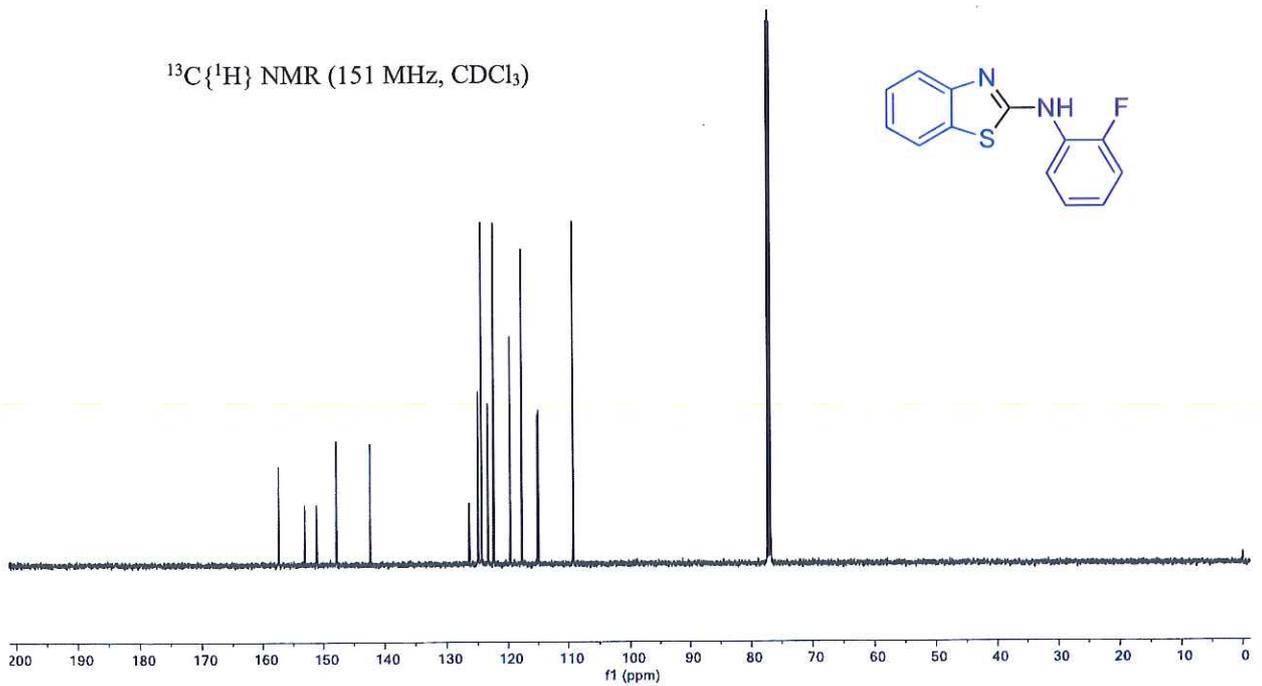
PHỤ LỤC 3

N-(*m*-Tolyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43c)¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃)

PHỤ LỤC 4

N-(*p*-Tolyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43d)¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃)

PHỤ LỤC 5

N-(2-Fluorophenyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43e)¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃)

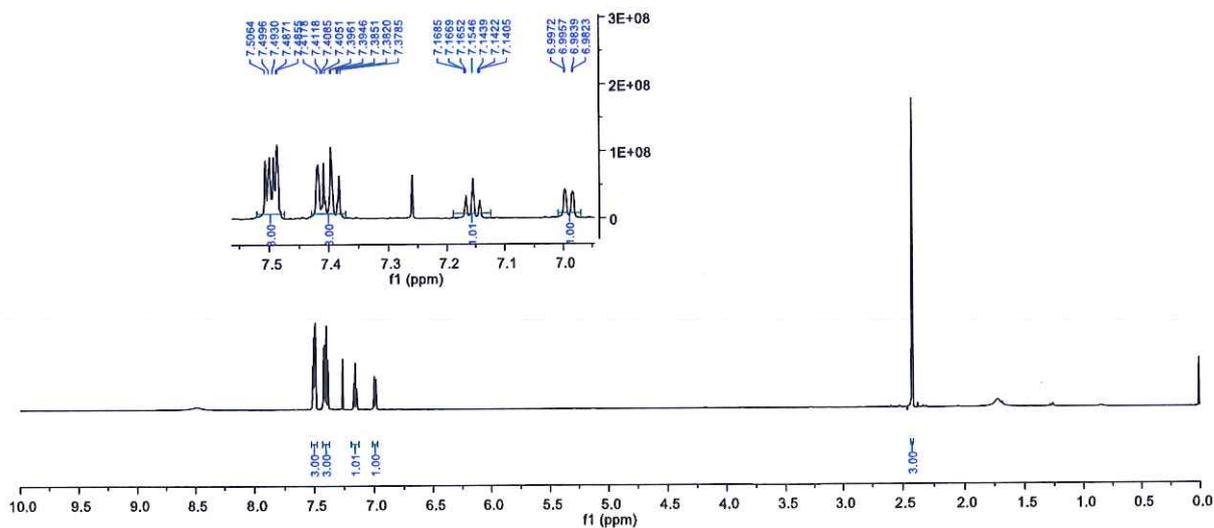
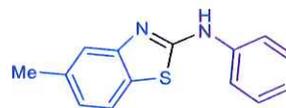
PHỤ LỤC 6

5-methyl-N-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43m)

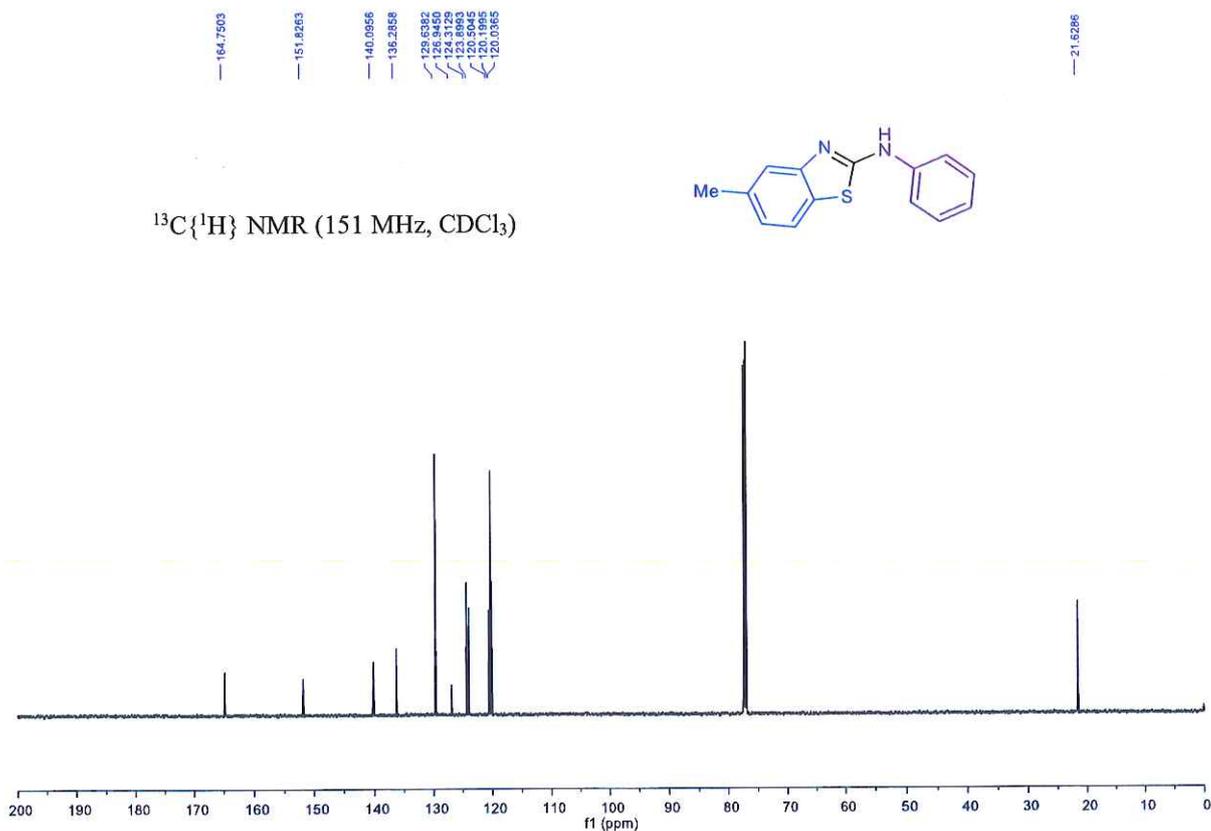
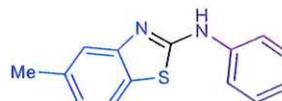
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)
 8.4849
 7.5064
 7.5015
 7.4980
 7.4871
 7.4855
 7.4805
 7.4085
 7.3981
 7.3946
 7.3893
 7.3883
 7.3846
 7.3822
 7.3811
 7.3765
 7.1685
 7.1622
 7.1546
 7.1439
 7.1402
 7.1402
 6.9572
 6.9577
 6.9523

2.4194

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)



¹³C{¹H} NMR (151 MHz, CDCl₃)



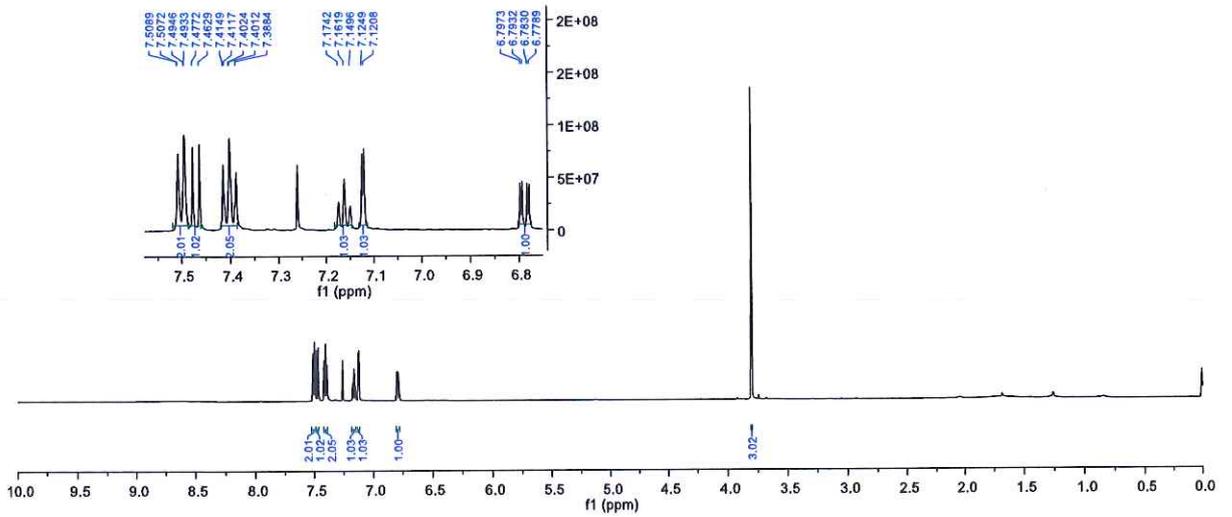
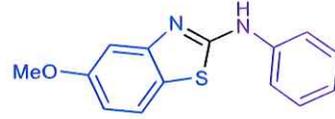
PHỤ LỤC 7

5-Methoxy-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43n)

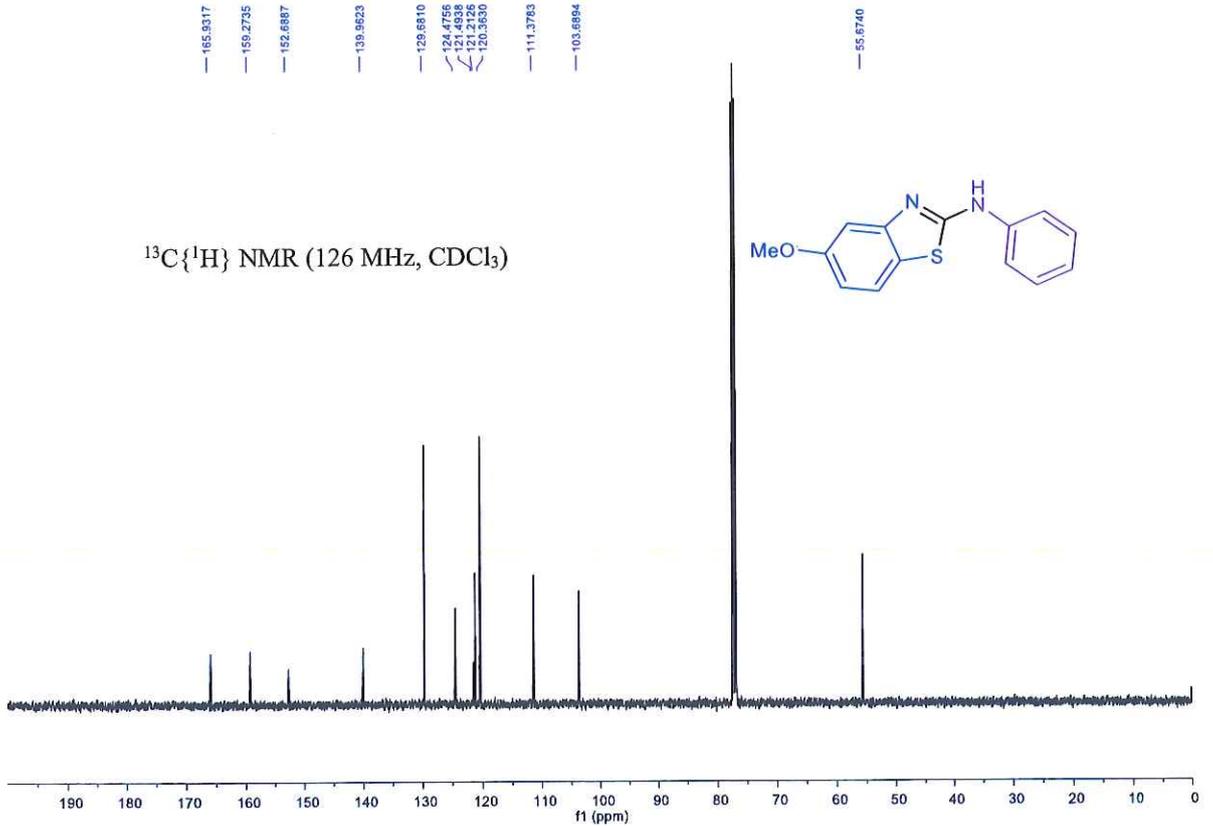
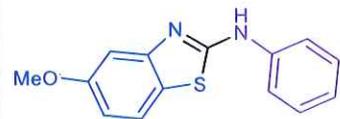
7.5093
7.4946
7.4953
7.4676
7.4449
7.4117
7.4012
7.3884
7.1619
7.1249
6.7579
6.7532
6.7789

3.8024

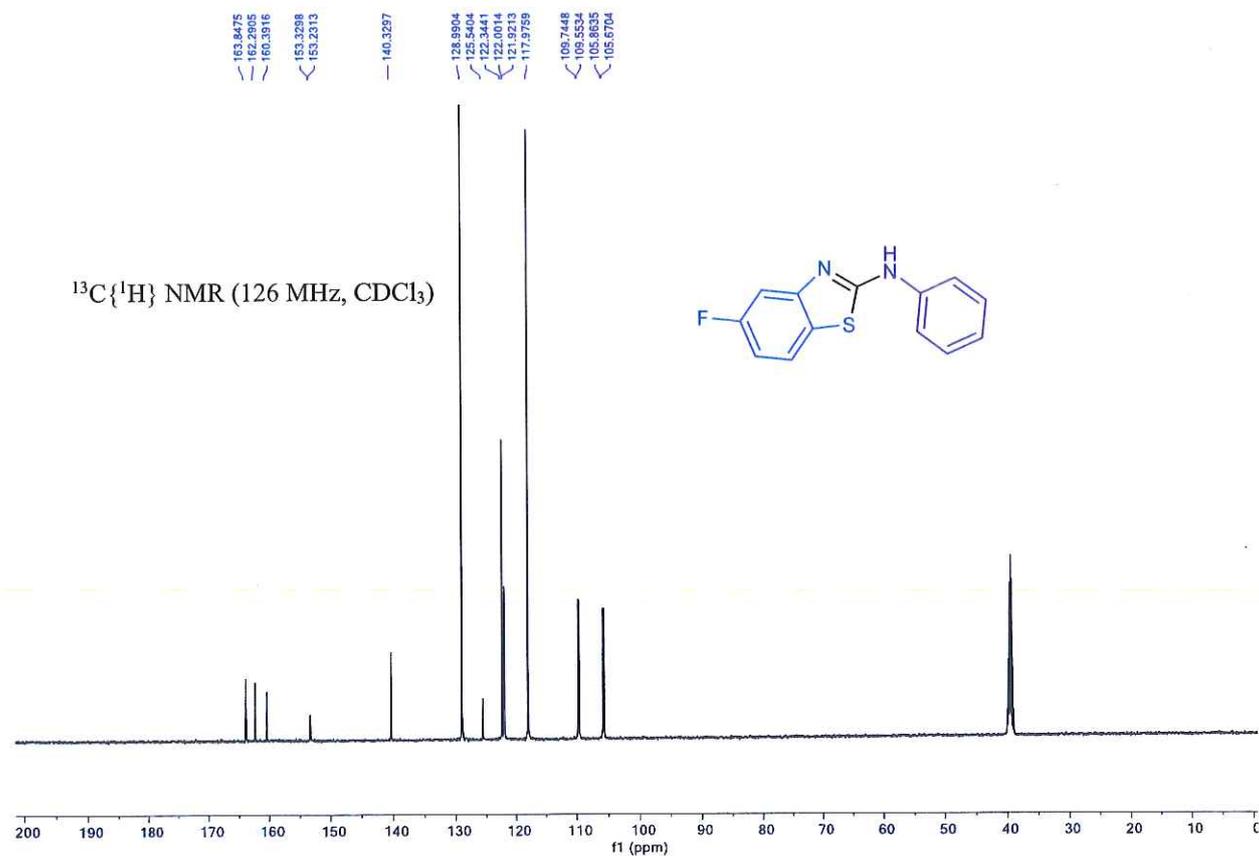
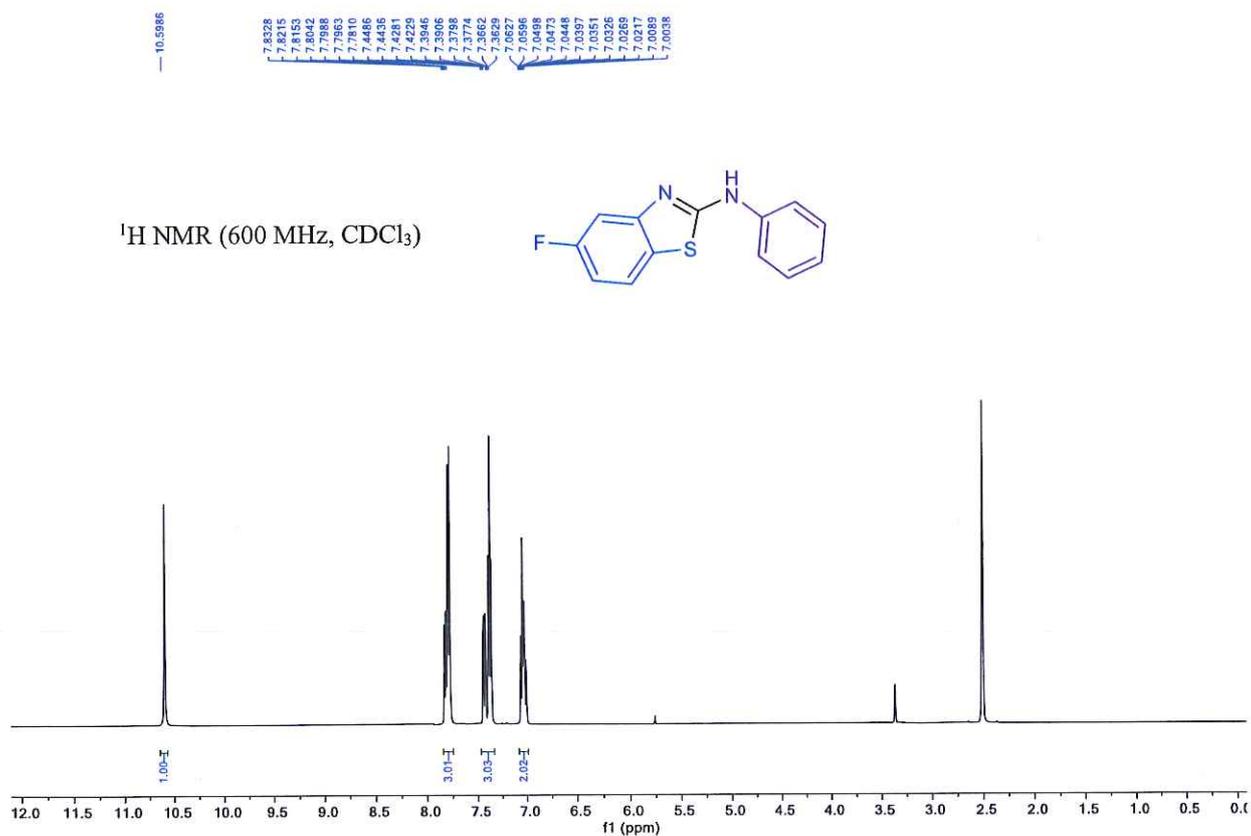
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)



¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃)

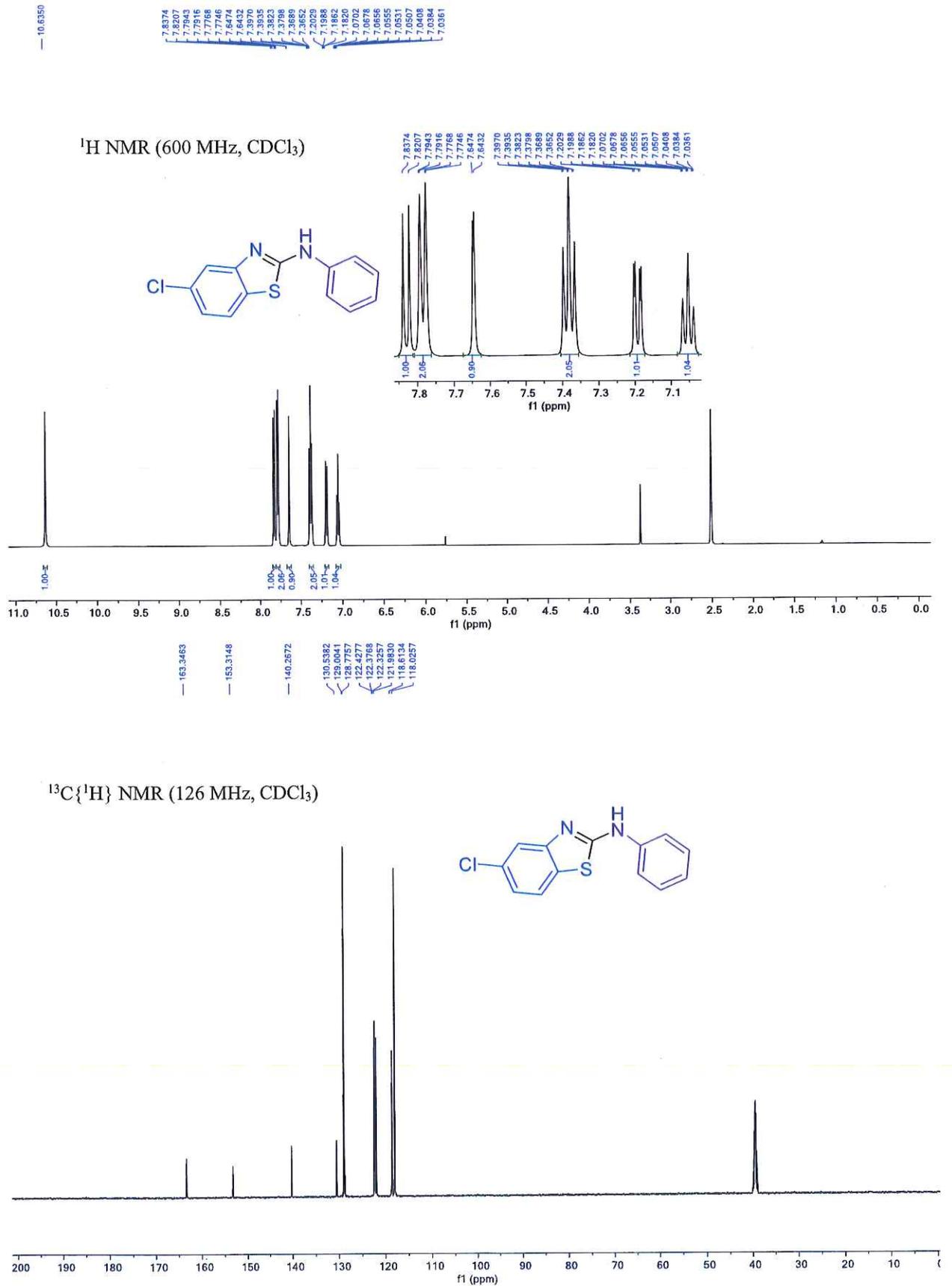


PHỤ LỤC 8

5-Fluoro-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43o)

PHỤ LỤC 9

5-Chloro-N-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43p)

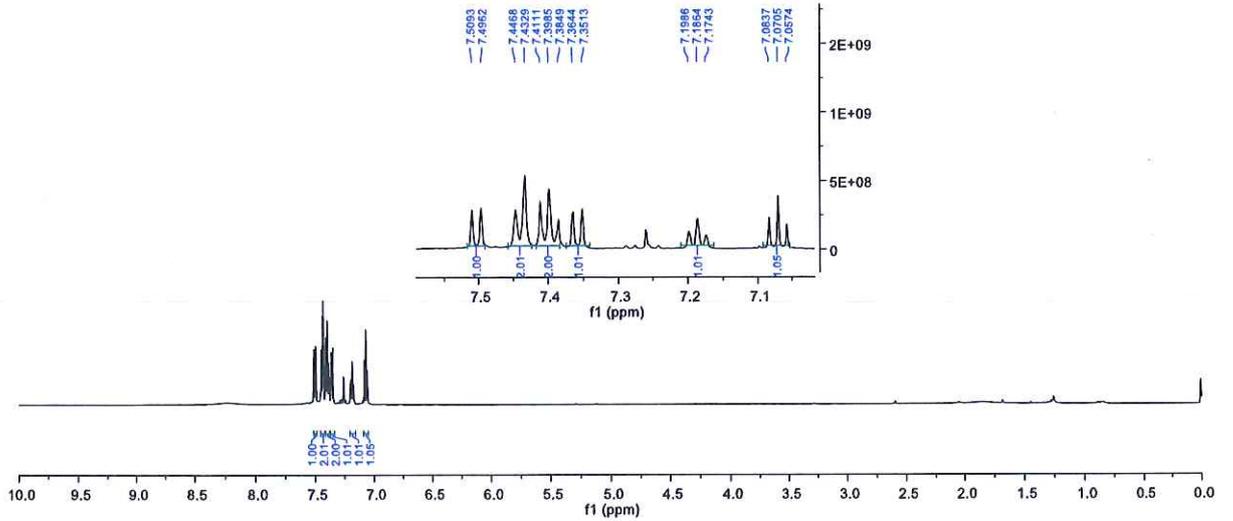


PHỤ LỤC 10

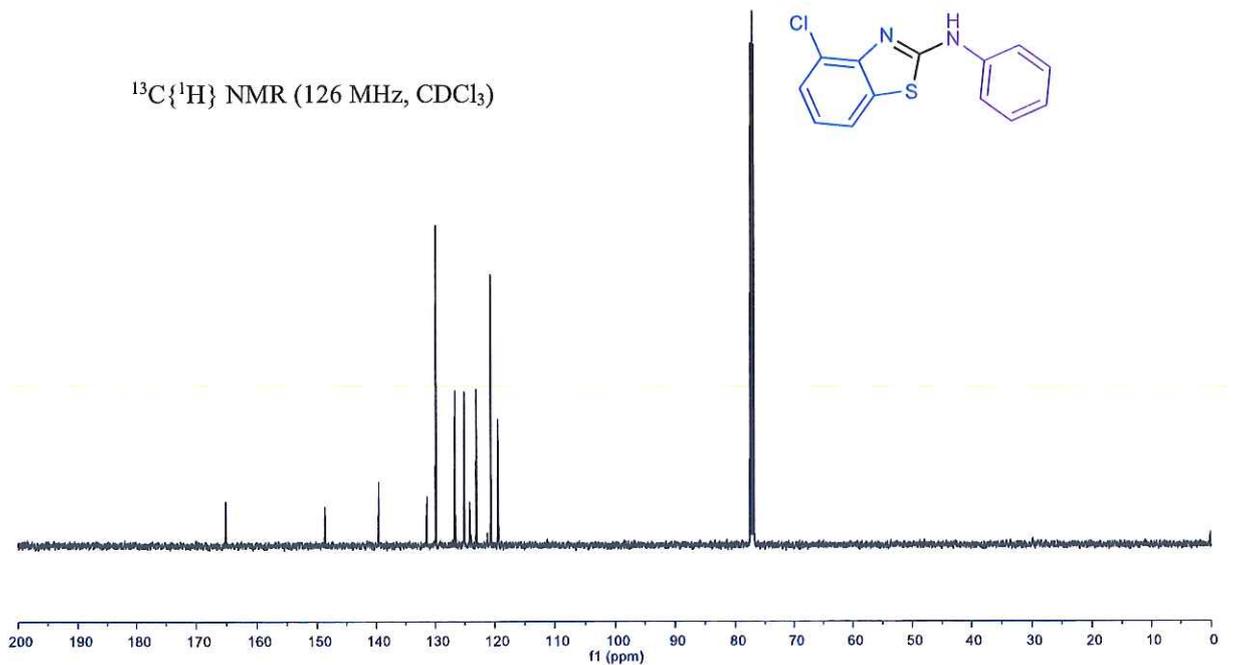
4-Chloro-*N*-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43q)

7.693
7.692
7.4468
7.4329
7.3995
7.3849
7.3844
7.1896
7.1864
7.1857
7.0705
7.0574

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)

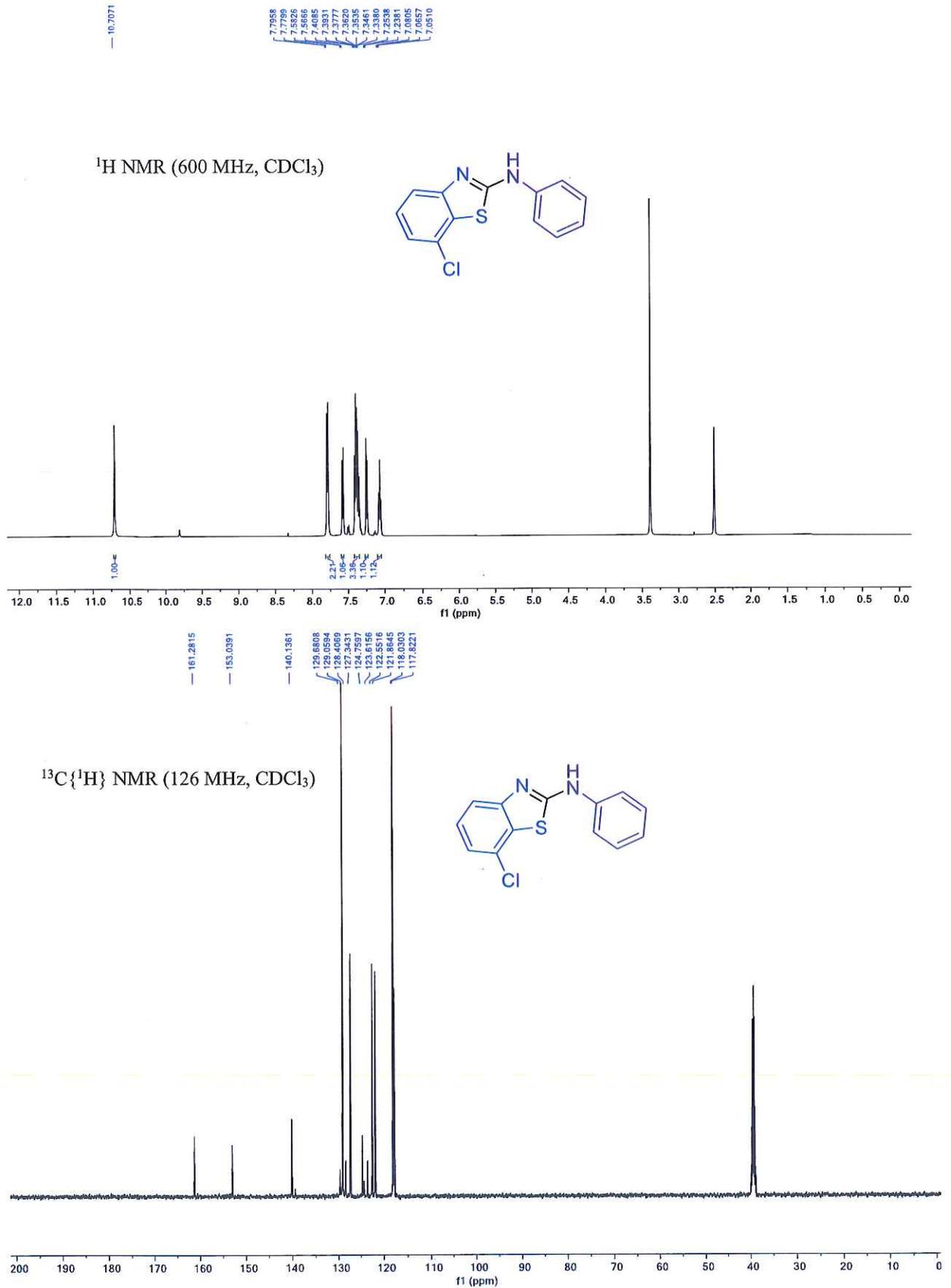


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3)

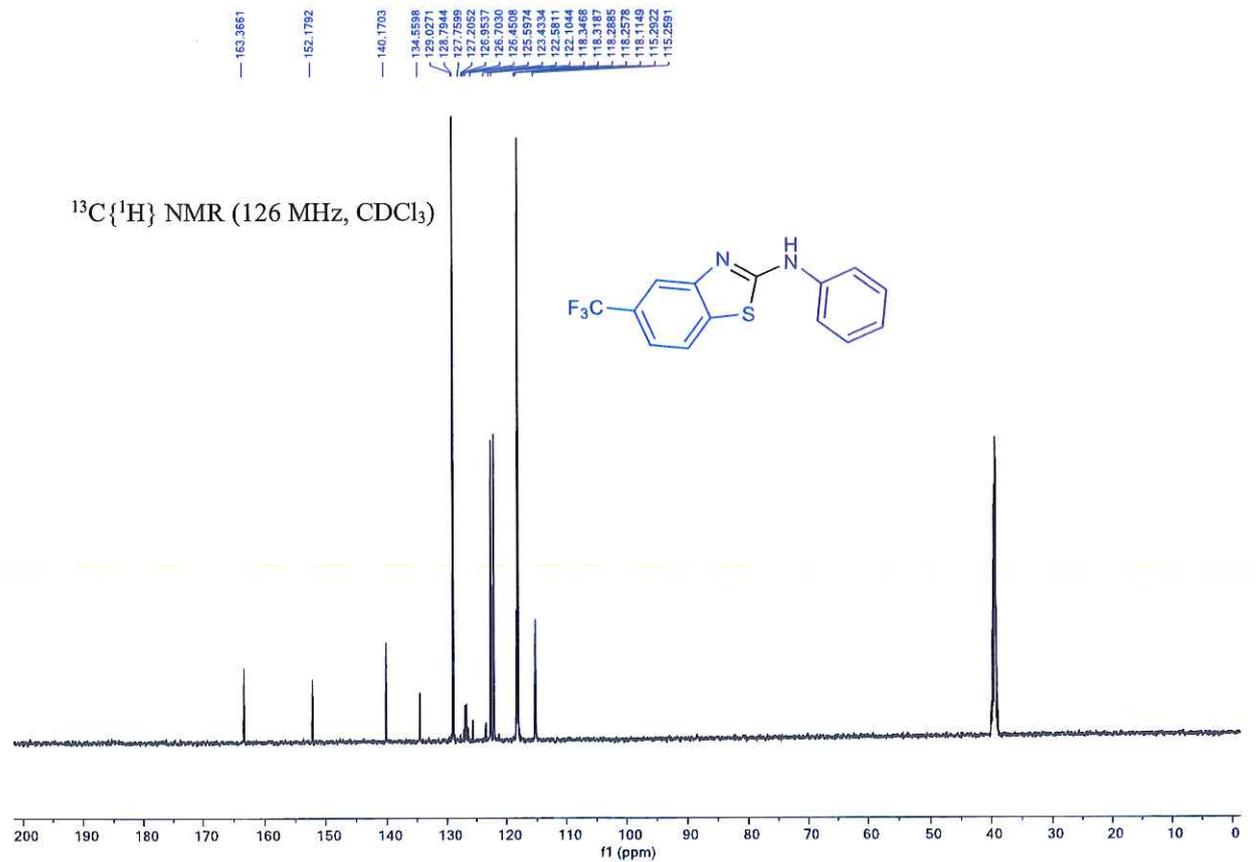
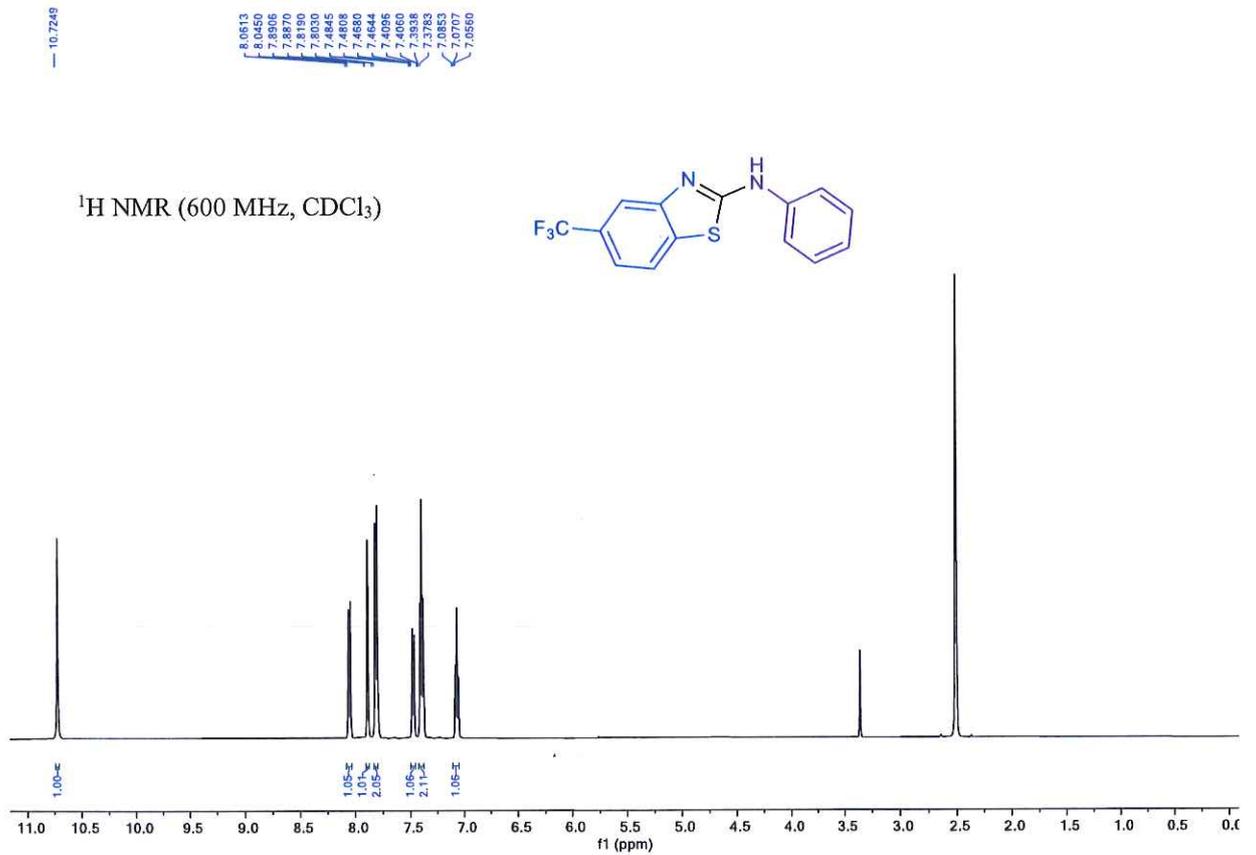


PHỤ LỤC 11

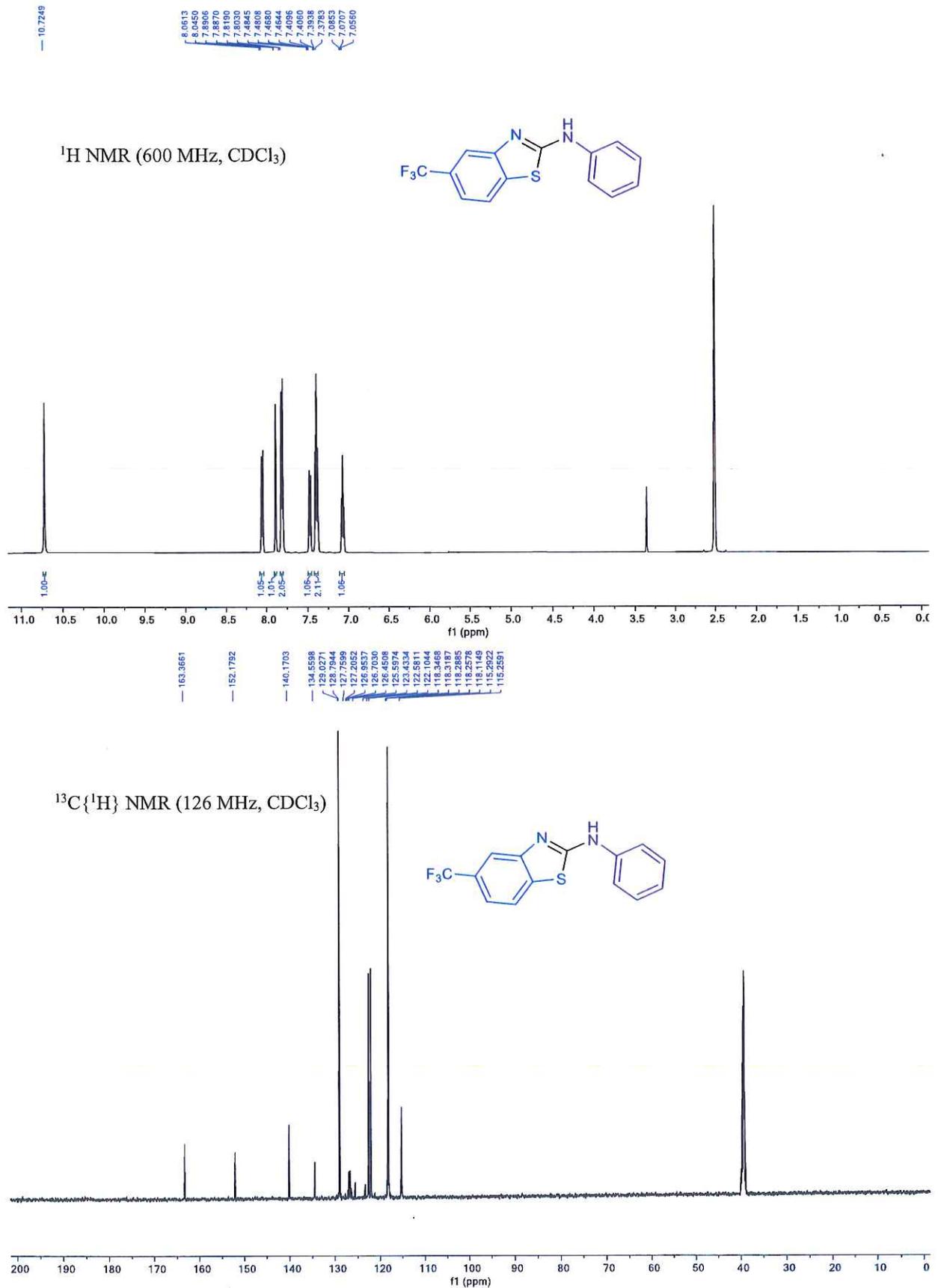
7-Chloro-N-phenylbenzo[d]thiazol-2-amine (43r)



PHỤ LỤC 12

N-Phenyl-5-(trifluoromethyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43s)

PHỤ LỤC 12

N-Phenyl-5-(trifluoromethyl)benzo[d]thiazol-2-amine (43s)

PHỤ LỤC 13

6-Bromo-*N*-phenylthiazolo[5,4-*b*]pyridin-2-amine (43t)