

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Lê Đức Long

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ HỢP CHẤT DỊ VÒNG KHUNG
BENZOXAZOLE VÀ QUINOXALINE.**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Mã số: 9.44.01.14

Hà Nội - 2025

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: **GS.TS Ngô Quốc Anh**
2. Người hướng dẫn 2:

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện hợp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi giờ, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Các hợp chất chứa khung benzoxazole và quinoxaline đã và đang thu hút sự quan tâm lớn trong lĩnh vực hóa dược nhờ phổ hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng ứng dụng trong điều trị nhiều loại bệnh lý khác nhau. Các dẫn xuất benzoxazole đã được chứng minh có hiệu quả chống lại vi khuẩn, tác dụng kháng nấm, chống viêm, và chống oxy hóa nhờ vào khả năng loại bỏ gốc tự do. Đặc biệt, một số hợp chất còn thể hiện hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư ở gan, phổi và đại trực tràng. Tương tự, khung quinoxaline – cũng là một dị vòng quan trọng có mặt trong nhiều tác nhân dược lý. Các dẫn xuất quinoxaline thể hiện tác dụng chống ung thư mạnh mẽ. Ngoài ra, quinoxaline còn có hoạt tính kháng virus, kháng viêm và điều biến enzyme, mở ra nhiều triển vọng điều trị trong các bệnh lý phức tạp. Với tính chất hóa học linh hoạt và phạm vi hoạt tính dược lý rộng, cả benzoxazole và quinoxaline được xem là những bộ khung chiến lược trong thiết kế thuốc mới hiện nay.

Trong bối cảnh phát triển bền vững và nhu cầu giảm thiểu tác động tiêu cực đến môi trường trong quá trình sản xuất hóa chất, tổng hợp xanh đã trở thành một xu hướng tất yếu trong hóa học hiện đại. Trong lĩnh vực này, lưu huỳnh và các hợp chất chứa lưu huỳnh đóng vai trò quan trọng không chỉ nhờ tính linh hoạt hóa học mà còn bởi khả năng ứng dụng trong nhiều quy trình thân thiện với môi trường. Các hợp chất hữu cơ có chứa lưu huỳnh cũng có khả năng tự phân hủy sinh học hoặc dễ tái chế, góp phần giảm lượng tồn dư hóa chất trong môi trường. Với những ưu điểm đó, lưu huỳnh ngày càng được quan tâm và khai thác như một nguyên tố có giá trị trong các chiến lược tổng hợp xanh, góp phần hướng đến nền hóa học hiệu quả, an toàn và bền vững hơn.

Xuất phát từ cơ sở các kết quả nghiên cứu và tính cấp thiết, chúng tôi đã thực hiện luận án: “***Nghiên cứu tổng hợp một số hợp chất dị vòng khung benzoxazole và quinoxaline***” với mục tiêu phát triển một số phương pháp mới đơn giản, hiệu quả, thân thiện với môi trường để tổng hợp các dị vòng khung benzoxazole và quinoxaline.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

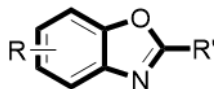
- Nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp dị vòng khung benzoxazole sử dụng hệ xúc tác lưu huỳnh.
- Nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp dị vòng khung quinoxaline sử dụng hệ xúc tác lưu huỳnh.

3. Nội dung nghiên cứu của luận án

- Tổng hợp các hợp chất 2-aminobenzoxazole sử dụng hệ xúc tác lưu huỳnh và xác định cấu trúc của chúng.
- Tổng hợp các hợp chất quinoxaline sử dụng hệ xúc tác lưu huỳnh và xác định cấu trúc của chúng.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. Giới thiệu về các hợp chất khung benzoxazole



Hình 1.1 Cấu trúc hóa học của benzoxazole

Benzoxazole là một dị vòng thơm hợp nhất gồm vòng benzen gắn với vòng oxazole (5 cạnh chứa nguyên tử nitơ và oxy), tạo nên hệ thống π liên hợp bền vững với tính thơm cao. Cấu trúc đặc biệt này mang lại cho benzoxazole những tính chất hóa học đa dạng, vừa có độ bền nhiệt và hóa học, vừa dễ tham gia các phản ứng ngưng tụ, thế, hay tạo phức với kim loại nhờ sự hiện diện của dị nguyên tử. Benzoxazole là một dị vòng thơm quan trọng trong hóa dược, được quan tâm rộng rãi nhờ có hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng ứng dụng trong phát triển dược phẩm. Nhiều dẫn xuất benzoxazole đã được chứng minh có khả năng kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus và kháng viêm, đồng thời thể hiện tác dụng chống oxy hóa mạnh nhờ khả năng loại bỏ gốc tự do. Đặc biệt, các nghiên cứu gần đây cho thấy một số hợp chất chứa khung benzoxazole có hoạt tính chống ung thư đáng kể, ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư. Với tính chất này, benzoxazole đang được xem như một hợp chất hứa hẹn để phát triển các thuốc thế hệ mới điều trị nhiều bệnh lý và ung thư.

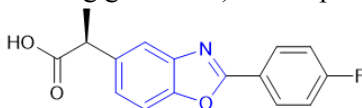
Ngoài dược phẩm, các dẫn xuất benzoxazole còn được ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu tiên tiến. Nhờ đặc tính quang học và điện tử nổi bật, benzoxazole là khung cấu trúc quan trọng trong thiết kế polymer phát quang, chất phát huỳnh quang dùng trong hình ảnh sinh học, OLED, và cảm biến hóa học – sinh học. Các tính chất này không chỉ mở rộng tiềm năng ứng dụng trong công nghệ quang điện tử mà còn hỗ trợ phát triển các công cụ chẩn đoán y sinh hiện đại. Như vậy, với sự kết hợp độc đáo giữa hoạt tính sinh

học và tính chất vật liệu, benzoxazole được đánh giá là một trong những khung dị vòng giàu tiềm năng ứng dụng cả trong hóa dược và khoa học vật liệu.

1.2. Một số thuốc có nhân benzoxazole

Khung benzoxazole có trong thành phần của nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học, dược học cũng như tính chất vật lý phù hợp cho các ứng dụng vật liệu chức năng. Các dẫn xuất benzoxazole được dùng với vai trò chất điều trị ung bướu, thuốc hạ huyết áp, thuốc kháng siêu vi, kháng nấm, kháng ung thư, cũng như kháng histamine.

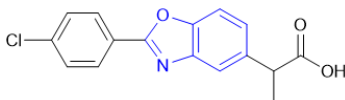
Flunoxaprofen là một thuốc chống viêm không steroid (NSAID) có cấu trúc dị vòng benzoxazole gắn với nhóm 4-fluorophenyl và propanoyl. Đây là dẫn chất acid arylpropanoic có tác dụng chống viêm, giảm đau và hạ sốt tương đương indomethacin (hiệu lực cao hơn aspirin). Cơ chế tác dụng của flunoxaprofen khác với nhiều NSAID cổ điển khác. Nó chủ yếu ức chế tổng hợp leukotrien (các trung gian viêm) hơn là prostaglandin.



Hình 1.2. Công thức cấu tạo của hợp chất Flunoxaprofen

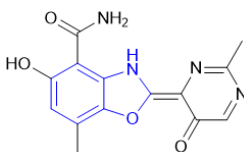
Trong lâm sàng flunoxaprofen đã được thử nghiệm trong điều trị viêm khớp dạng thấp. Các nghiên cứu so sánh cùng với naproxen cho thấy hiệu quả điều trị của hai thuốc này tương đương. Tóm lại, flunoxaprofen là NSAID khung benzoxazole có tác dụng chống viêm-giảm đau hiệu quả và ít gây tổn thương dạ dày.

Benoxaprofen là một NSAID nhóm acid propanoic có cấu trúc tương tự flunoxaprofen, nhưng chứa nhóm 4-chlorophenyl thay cho 4-fluorophenyl. Đây là thuốc chống viêm dùng điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp, với liều thông thường 300–600 mg/ngày/lần.



Hình 1.3. Công thức cấu tạo của hợp chất Benoxaprofen

Boxazomycin B là một hợp chất tự nhiên thuộc nhóm kháng sinh có nguồn gốc từ vi khuẩn *Streptomyces*. Nó sở hữu khung benzoxazole đóng vai trò quan trọng trong nhiều hoạt tính sinh học. Boxazomycin B được biết đến nhờ khả năng ức chế mạnh vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là các chủng có khả năng kháng thuốc như *Staphylococcus aureus* và *Enterococcus faecalis*. Ngoài ra, một số nghiên cứu sơ bộ cũng chỉ ra hoạt tính kháng nấm tiềm năng, khiến hợp chất này trở thành một đối tượng nghiên cứu quan trọng trong việc phát triển thuốc kháng khuẩn và kháng nấm mới.



Hình 1.4. Công thức cấu tạo của hợp chất Boxazomycin B

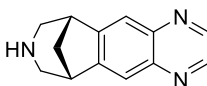
1.3. Giới thiệu về các hợp chất khung quinoxaline

Quinoxaline là một hợp chất dị vòng thơm bao gồm hai vòng thơm hợp nhất: một vòng benzene và một vòng pyrazine (1,4-diazine). Công thức phân tử của quinoxaline là $C_8H_6N_2$. Các dẫn xuất quinoxaline có nhiều ứng dụng tiềm năng trong các lĩnh vực sinh học, y học và dược lý. Các dẫn xuất quinoxaline hoạt động như thuốc chống động vật nguyên sinh, thuốc kháng vi-rút, thuốc chống viêm và kháng khuẩn và như một chất ức chế kinase. Quinoxaline có nhiều ứng dụng như chất phân cắt DNA, thuốc nhuộm, chất bán dẫn hữu cơ, cavitand, chất phát quang điện hiệu quả, dihydroannulene và các khối xây dựng để tổng hợp thụ thể anion. Các dẫn

xuất quinoxaline cho thấy các đặc tính chống ung thư, chống sốt rét, kháng khuẩn, giảm đau, chống động kinh, chống tiểu đường, chống lao và giun sán.

1.4. Một số thuốc có chứa khung quinoxaline

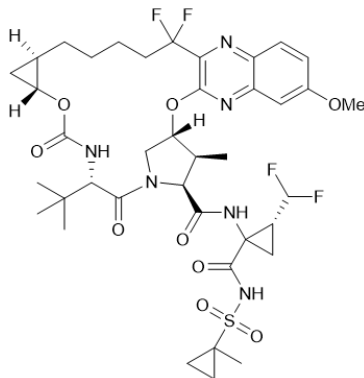
Varenicline là một loại thuốc kê đơn được sử dụng để hỗ trợ cai thuốc lá ở người trưởng thành. Thuốc có mặt trên thị trường với tên thương mại phổ biến là Chantix (tại Mỹ) hoặc Champix (ở một số quốc gia khác). Về cơ chế, varenicline là chất chủ vận từng phần tại thụ thể nicotinic acetylcholine loại $\alpha 4\beta 2$, giúp kích thích nhẹ nhàng các thụ thể này nhằm giảm cảm giác thèm thuốc và các triệu chứng khi cai. Đồng thời, thuốc cũng ngăn cản nicotine từ thuốc lá gắn vào thụ thể, làm giảm cảm giác sảng khoái khi hút thuốc. Varenicline hiện vẫn là một trong những lựa chọn hiệu quả nhất trong điều trị cai nghiện thuốc lá.



Hình 1.5. Công thức cấu tạo của hợp chất Varenicline

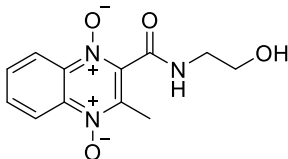
Glecaprevir là một loại thuốc kháng vi-rút ức chế sự nhân đôi RNA trong vi-rút và bảo vệ khỏi các bệnh do vi-rút viêm gan C (HCV) gây ra. Nó cho thấy đột biến xảy ra trong vi-rút và những thay đổi xảy ra trong trình tự axit amin, do đó, chất ức chế protease NS3/4A không liên kết chính xác với vị trí liên kết. Sự kết hợp đường uống của Glecaprevir và Pibrentasvir được chấp thuận dưới tên thương hiệu Mavyret. Gần đây, vào năm 2017, liệu pháp kết hợp liều cố định được FDA chấp thuận dưới tên thương hiệu Mavyret cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch mắc thêm một bệnh như xơ gan (bệnh gan) và bệnh thận được điều trị bằng Mavyret.

Voxilaprevir cũng là một chất ức chế protease NS3/4A cũ tương tự và tác động trực tiếp lên RNA sợi đơn của HCV và ngăn chặn cơ chế sao chép của nó. Thông thường, một đơn thuốc kết hợp (Voxilaprevir) được sử dụng cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch với virus viêm gan C mãn tính cuối cùng là nhiễm trùng gây ra ở gan.



Olaquinox là một hợp chất hóa học thuộc nhóm quinoxaline-1,4-dioxide. Thuốc được tổng hợp lần đầu tiên vào những năm 1960 nhằm mục đích sử dụng trong chăn nuôi, đặc biệt là để kháng khuẩn và thúc đẩy tăng trưởng ở heo và gia cầm. Olaquinox có khả năng phòng ngừa và điều trị các

bệnh tiêu hóa do vi khuẩn Gram âm như *Escherichia coli* và *Salmonella* gây ra. Quá trình này dẫn đến ức chế sinh trưởng và tiêu diệt vi khuẩn hiệu quả. Sau khi uống, Olaquinox được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa, phân bố chủ yếu ở gan và thận, và được chuyển hóa qua quá trình khử oxy thành các chất ít hoạt tính hơn trước khi thải trừ qua nước tiểu và phân.



Hình 1.8. Công thức cấu tạo của hợp chất Olaquinox

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Sắc kí lớp mỏng

Sắc kí lớp mỏng (SKLM) được sử dụng để định tính chất đầu và sản phẩm. Thông thường chất đầu và sản phẩm có giá trị R_f khác nhau, màu sắc và sự phát quang khác nhau. Dùng sắc kí lớp mỏng để biết được phản ứng đã xảy ra hay không xảy ra, phản ứng đã kết thúc hay chưa kết thúc là dựa vào các vết trên bản mỏng, cùng các giá trị R_f tương ứng. Giá trị R_f của các chất phụ thuộc vào bản chất của các chất và phụ thuộc vào dung môi làm pha động. Dựa trên tính chất đó, có thể tìm được dung môi hay hỗn hợp dung môi để tách các chất ra xa nhau (R_f khác xa nhau) hay tìm được hệ dung môi cần thiết để tinh chế các chất.

2.2. Sắc kí cột

Sắc ký cột là phương pháp để tách sản phẩm từ hỗn hợp phản ứng: sử dụng cột (20 x 50 mm) và silicagel thường cỡ hạt: 240-400 mesh để tách sản phẩm. Hệ dung môi chạy cột sử dụng n-hexane : ethyl acetat, heptane : ethyl acetate và dichloromethane : methanol.

2.3. Phương pháp xác định cấu trúc

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz), $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz) và $^1\text{H-NMR}$ (600MHz), $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz) của các chất nghiên cứu được đo trên máy Bruker XL-500 với dung môi CDCl_3 và TMS là chất chuẩn, tại trung tâm Phổ cộng hưởng từ hạt nhân - Viện Hoá Học - Viện Hàn Lâm Khoa học & Công nghệ Việt Nam.

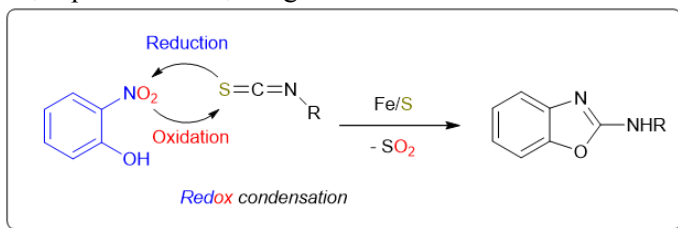
Phổ khối của các chất nghiên cứu được ghi trên máy SCIEX X500 QTOF ở chế độ ESI+ hoặc ESI- tại phòng Hóa học Dị vòng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phổ nhiễu xạ tia X (X-ray) được phân tích bằng máy MM007 HF của Rigaku Nhật Bản, Viện Hóa học chất tự nhiên – CNRS Cộng Hòa Pháp.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

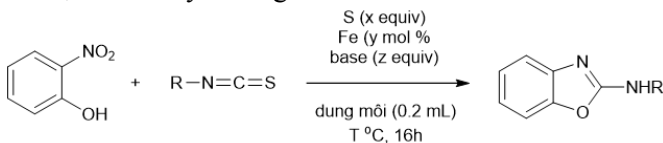
3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate

Chúng tôi giới thiệu phương pháp mới – một phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử trực tiếp giữa 2-nitrophenol và isothiocyanate dưới xúc tác Fe/S được hình thành *in situ*, cho phép tổng hợp 2-aminobenzoxazole chỉ trong một bước. Phương pháp này đại diện cho một cơ chế phản ứng hoàn toàn mới, tận dụng được tính năng của cả hai thành phần – khả năng khử từ nhóm lưu huỳnh của isothiocyanate và khả năng oxy hóa từ nhóm nitro – để tạo ra dị vòng mong muốn trong điều kiện đơn giản và thân thiện với môi trường. Đây là một bước tiến quan trọng trong việc phát triển các phương pháp tổng hợp xanh và hiệu quả cho các dị vòng chứa nitơ.



Hình 3.1. Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole

Chúng tôi đã tiến hành thí nghiệm phản ứng giữa 2-nitrophenol (1 mmol) và phenyl isothiocyanate (1,5 equiv) trong dung môi *N*-methylpyrrolidin-2-one (NMPone) dưới môi trường khí trơ với xúc tác này bao gồm lưu huỳnh nguyên tố muối sắt $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ trong 16 giờ ở 100 °C. Kết quả chi tiết được trình bày ở bảng 3.1.



Sơ đồ 3.1. Tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ isothiocyanate

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp

Thí nghiệm	Xúc tác		Base (eq)	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%) a
	S (eq)	Muối Fe (% mol)				
1	-	-	NMP (0)	NMPone	100	0
2	1	-	NMP (0)	NMPone	100	0
3	-	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (0)	NMPone	100	0
4	1	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (0)	NMPone	100	0
5	-	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	0
6	1	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (2)	NMPone	100	62
7	1	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (0.5)	NMPone	100	58
8	1	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	32
9	1.5	FeCl₂.4H₂O (5)	NMP (1)	NMPone	100	72
10	2	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	68
11	0.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	45
12	0.2	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	42
13	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (1)	NMP (1)	NMPone	100	55
14	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (10)	NMP (1)	NMPone	100	68
15	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	110	67
17	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	-	100	46
18	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	DMAc	100	65
19	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	DMF	100	67
20	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	Pyridine	100	62
21	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	NMP (1)	DMSO	100	55
22	1.5	FeCl ₃ .6H ₂ O (5)	NMP (1)	NMPone	100	70
23	1.5	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	DIPEA (1)	NMPone	100	67

24	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	DABCO (1)	NMPone	100	69
25	1.5	FeS	NMP (1)	NMPone	100	0

Chúng tôi thực hiện các thí nghiệm với điều kiện thiếu một trong ba thành phần chính là lưu huỳnh, muối sắt $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, hoặc NMPone, kết quả là thu được là hai chất đầu vào đều được thu hồi nguyên vẹn sau phản ứng ở 100°C trong 16h (thí nghiệm 1 đến 5). Điều này chứng minh rằng cả ba thành phần này đều cần thiết cho quá trình khởi động và duy trì phản ứng. Sự vắng mặt của bất kỳ yếu tố nào sẽ khiến quá trình ngưng tụ không xảy ra. Ngược lại, khi sử dụng đầy đủ cả ba thành phần và tiến hành tạo hệ xúc tác Fe/S ngay trong phản ứng (in situ), sản phẩm 2-aminobenzoxazole được hình thành với hiệu suất 62 % (thí nghiệm 6). Thứ nhất, việc tăng hoặc giảm lượng base NMP (thí nghiệm 7 và 8 so với thí nghiệm 6) cho thấy hiệu suất giảm khi dùng quá ít base (32 % với 0.5 eq) và cũng không cải thiện thêm khi tăng lên 2 eq (58 %). Thứ hai, khảo sát lượng lưu huỳnh (thí nghiệm 9 đến 12) cho thấy điều kiện tối ưu nhất khi sử dụng 1.5 eq (thí nghiệm 9, hiệu suất 72%), trong khi sử dụng lượng lưu huỳnh thấp (0.2 - 0.5 eq) làm hiệu suất giảm đáng kể còn 42 và 45 %, bên cạnh đó khi sử dụng lưu huỳnh với lượng cao (2.0 eq) cũng không tăng thêm hiệu suất mà còn gây khó khăn trong việc tinh chế sản phẩm do tạo tạp chất lưu huỳnh. Điều này cho thấy lượng lưu huỳnh cần được kiểm soát chặt chẽ để đảm bảo phản ứng diễn ra hiệu quả và thuận tiện cho giai đoạn xử lý sau phản ứng.

Đối với chất xúc tác sắt, khi chúng tôi giảm lượng $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ xuống 1 mol% (thí nghiệm 13) khiến hiệu suất giảm còn 55 %, và khi tăng lên 10 mol% (thí nghiệm 14) chỉ giúp tăng nhẹ hiệu suất lên 68 %, điều đó cho thấy 5 mol% là mức tối ưu, giúp cân bằng giữa hiệu quả xúc tác và chi

phí. Khi đánh giá ảnh hưởng của nhiệt độ, chúng tôi nhận thấy rằng tăng nhiệt độ lên 110 °C (thí nghiệm 15) không làm hiệu suất vượt trội hơn, hiệu suất đạt 67 % so với 72 % tại nhiệt độ 100 °C (thí nghiệm 9). Chúng tôi cũng nhận thấy rằng FeS thương mại có sẵn trên thị trường không có hoạt tính xúc tác trong phản ứng này (thí nghiệm 25).

Bên cạnh việc khảo sát các thành phần xúc tác, chúng tôi cũng tiến hành kiểm tra ảnh hưởng của dung môi. Khi không sử dụng dung môi NMPone mà thay bằng DMAc, DMF hoặc pyridine (thí nghiệm 17–20), phản ứng vẫn diễn ra nhưng hiệu suất chỉ đạt từ 46–67 %, thấp hơn so với khi sử dụng NMPone (72 %). Đặc biệt, khi sử dụng DMSO – một dung môi có tính oxi hóa nhẹ – sản phẩm vẫn được hình thành với hiệu suất 55 %. Ngoài ra, việc thay thế $\text{FeCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ bằng $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (thí nghiệm 22) cho thấy hiệu suất thu được thấp hơn. Cuối cùng, nhóm nghiên cứu đã thử nghiệm một số base amin bậc ba khác như DIPEA và DABCO (thí nghiệm 23 và 24) thay cho NMP. Tuy nhiên, các base này không đạt hiệu suất cao bằng NMP.

3.2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol, amine và carbon disulfide

Bên cạnh các phương pháp sử dụng trực tiếp isothiocyanate, chúng tôi cũng thử nghiệm một phương pháp khác, thay vì sử dụng các isothiocyanate thương mại hoặc tổng hợp trước đó, tôi đã áp dụng phương pháp insitu để tạo isothiocyanate ngay trong hỗn hợp phản ứng, bằng cách cho amine ban đầu phản ứng trực tiếp với carbon disulfide (CS_2). Phương pháp này không chỉ giúp rút gọn số bước tổng hợp, giảm thiểu công đoạn tinh chế trung gian, mà còn cải thiện độ sạch của sản phẩm do isothiocyanate được sinh ra và phản ứng ngay, tránh hiện tượng phân hủy hoặc phản ứng phụ trong quá trình lưu trữ.

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp, tôi đã thực hiện phản ứng bắt đầu với quá trình khuấy dung dịch p-toluidine và CS₂ trong *N*-methylpyrrolidine-2-one (NMP) ở 40 °C trong 30 phút với K₂CO₃ rắn, sau đó o-nitrophenol và các chất phụ gia được thêm vào và gia nhiệt ở 100 °C trong 16 giờ. Kết quả chi tiết được trình bày ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp

Thí nghiệm	Dung môi	Xúc tác	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%) ^a
1	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	110	54
2	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	80	58
3	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol) + S (1 eq)	100	69
4	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol) + S (2 eq)	100	65
5	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (1 mol %)	100	46
6	NMP	-	100	0
7	NMP	FeCl ₂ .4H ₂ O (10 mol %)	100	65
8	NMP	FeCl ₃ .6H ₂ O (5 mol %)	100	67
9	NMP	FeSO ₄ .7H ₂ O (5 mol %)	100	64
10	DMF	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100	67
11	DMAc	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100	65
12	DMSO	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100	58
13	PhCl	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100	0
14	xylene	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100	0

15	NMP	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmol)	100 dưới điều kiện khí Ar	70
----	-----	---	--	----

Chúng tôi thực hiện thí nghiệm tiêu chuẩn ở 100°C với chất xúc tác là $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.05 mmol, 10 mg) thu được sản phẩm với hiệu suất 71 %. Khi tăng nhiệt độ của phản ứng lên 110 °C, hiệu suất giảm còn 54 % (thí nghiệm 1), có thể là do sự chuyển đổi không mong muốn của muối dithiocarbamate thành *N,N'*-di(p-tolyl)thiourea. Trong khi đó khi hạ nhiệt độ xuống còn 80 °C, phản ứng diễn ra không hoàn toàn do đó làm giảm hiệu suất còn 58 % (thí nghiệm 2).

Bên cạnh đó chúng tôi cũng thử nghiệm việc sử dụng lưu huỳnh dưới dạng nguyên tố kết hợp với sắt để kiểm tra quá trình ngưng tụ oxy hóa khử các hợp chất nitro thơm, tuy nhiên chúng không ảnh hưởng đáng kể nào đến hiệu suất của phản ứng (thí nghiệm 3 và 4). Ngược lại thực nghiệm cho thấy phản ứng không diễn ra nếu không có xúc tác sắt (thí nghiệm 6), việc tăng hay giảm khối lượng xúc tác được sử dụng cũng đều làm giảm hiệu suất phản ứng (thí nghiệm 5 và 7). Việc sử dụng các xúc tác sắt khác nhau ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) cũng được thử nghiệm, hiệu suất của các phản ứng này thấp hơn so với việc sử dụng $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (thí nghiệm 8 và 9).

Để hiểu rõ hơn về vai trò của môi trường dung môi, chúng tôi tiếp tục thử nghiệm phản ứng với nhiều loại dung môi phân cực khác nhau như DMF, DMSO hay *N,N*-dimethylacetamide (DMAc) (thí nghiệm 10-12) và các dung môi phân cực yếu như clolorobezen hay xylene thì phản ứng không diễn ra (thí nghiệm 13 và 14). Dung môi NMP (*N*-methyl-2-pyrrolidone)

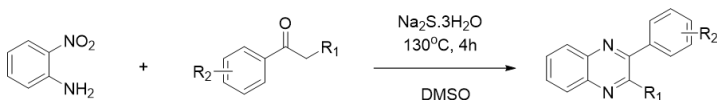
được lựa chọn trong phản ứng này do sở hữu nhiều đặc tính phù hợp, góp phần quan trọng vào hiệu quả chung của phản ứng. Với độ phân cực cao và khả năng hòa tan tốt cả chất hữu cơ (như amine, 2-nitrophenol) lẫn chất vô cơ (như K_2CO_3 và muối dithiocarbamate trung gian), NMP giúp tạo ra môi trường phản ứng đồng nhất, từ đó thúc đẩy quá trình tương tác giữa các tác chất. Ngoài ra, NMP có độ bền nhiệt cao với điểm sôi khoảng $202^\circ C$, phù hợp với điều kiện phản ứng kéo dài ở $100^\circ C$ trong 16 giờ mà không bị bay hơi hay phân hủy. Đặc biệt, dung môi này còn hỗ trợ tốt cho quá trình hình thành và ổn định muối dithiocarbamate – trung gian quan trọng trong cơ chế khử nhóm nitro. Mặc dù DMF, DMSO và DMAc đều là dung môi phân cực mạnh tương tự như NMP, nhưng hiệu suất phản ứng khi sử dụng các dung môi này trong quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole lại thấp hơn so với NMP, nguyên nhân có thể xuất phát từ một số yếu tố sau. tính ổn định hóa học của NMP tốt hơn DMSO trong điều kiện có mặt CS_2 và bazơ mạnh như K_2CO_3 . DMSO, mặc dù có độ phân cực cao, lại dễ bị khử hoặc oxi hóa trong một số hệ phản ứng, và có thể tham gia vào các phản ứng phụ không mong muốn hoặc tạo sản phẩm phụ làm giảm hiệu suất.

Trong phản ứng tổng hợp 2-aminobenzoxazole được trình bày, xúc tác $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ đóng vai trò then chốt trong toàn bộ quá trình oxi hóa–khử và tạo dị vòng. Trước hết, ion Fe^{2+} tham gia xúc tác quá trình khử nhóm nitro ($-NO_2$) trên 2-nitrophenol thành nhóm amino ($-NH_2$), một bước quan trọng để hình thành sản phẩm cuối. Mặc dù muối dithiocarbamate được tạo từ amine và carbon disulfide có thể đóng vai trò chất khử, nhưng quá trình khử chỉ diễn ra hiệu quả khi có sự phối hợp với ion Fe^{2+} . Sắt tạo phức với các tác nhân phản ứng, đặc biệt là dithiocarbamate và 2-nitrophenol, giúp ổn định trung gian phản ứng và định hướng quá trình khử nội phân tử từ nhóm nitro qua các bậc trung gian như nitroso và hydroxylamine. Sau khi khử

xong, ion Fe^{2+} tiếp tục hỗ trợ quá trình loại SO_2 và đóng vòng tạo nhân benzoxazole. Vai trò thiết yếu của Fe^{2+} còn được chứng minh rõ ràng qua kết quả thực nghiệm: khi giảm nồng độ FeCl_2 , hiệu suất giảm mạnh; khi không có FeCl_2 , phản ứng không xảy ra. Ngoài ra, sản phẩm phụ FeS cũng cho thấy sắt không chỉ là chất xúc tác mà còn trực tiếp tham gia vào cơ chế phản ứng. Với đặc điểm rẻ tiền, ít độc hại và thân thiện với môi trường, xúc tác sắt giúp đảm bảo hiệu quả tổng hợp cao, đồng thời phù hợp với định hướng hóa học xanh hiện đại.

3.3. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline

Tôi xây dựng mô hình phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử của *o*-nitroaniline **69** với acetophenone **70** với chất xúc tác $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Chúng tôi lựa chọn tỉ lệ các chất ban đầu *o*-nitroaniline : acetophenone : $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 : 1,2 : 1) để tối ưu hóa các điều kiện phản ứng xung quanh tỉ lệ này. Thời gian phản ứng là 4 giờ.



Bảng 3.3. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp

Thí nghiệm	Xúc tác (eq)	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	-	120	36
2	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	-	120	14
3	-	-	120	0
4	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	<i>p</i> -xylene	120	15
5	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	<i>n</i> -pentanol	120	10
6	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	120	7

7	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	pyridine	120	13
8	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMF	120	14
9	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMSO	120	40
10	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMSO	130	54
11	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMSO	100	40
12	$\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMSO	80	32
13	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1)	DMSO	130	0
14	S (1)	DMSO	130	0

Tôi bắt đầu nghiên cứu bằng việc khảo sát vai trò của chất xúc tác $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Ở điều kiện phản ứng không sử dụng dung môi, với lượng xúc tác là 1 đương lượng (1.0 eq) và nhiệt độ 120 °C trong thời gian 4 giờ, phản ứng cho hiệu suất sản phẩm là 36 % (thí nghiệm 1). Kết quả này cho thấy $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ có khả năng thúc đẩy phản ứng xảy ra trong điều kiện nhiệt độ trung bình mà không cần đến dung môi, một ưu điểm quan trọng trong hướng tiếp cận tổng hợp xanh. Khi chúng tôi giảm lượng xúc tác xuống (dưới 1 đương lượng) trong thí nghiệm 2, hiệu suất phản ứng giảm đáng kể, chỉ còn 14%. Điều này cho thấy hiệu suất phản ứng có sự phụ thuộc đáng kể vào hàm lượng chất xúc tác sử dụng. Đáng chú ý, trong thí nghiệm 3, khi hoàn toàn không sử dụng $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, phản ứng không xảy ra, không thu được sản phẩm mong muốn. Kết quả này khẳng định vai trò xúc tác thiết yếu của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ trong cơ chế phản ứng, đồng thời loại trừ khả năng phản ứng có thể tự diễn ra hoặc do nhiệt độ đơn thuần.

Tiếp theo, chúng tôi mở rộng khảo sát bằng cách đánh giá ảnh hưởng của các loại dung môi khác nhau đến hiệu suất phản ứng, nhằm tìm ra môi trường phản ứng tối ưu nhất. Sáu loại dung môi được lựa chọn đại diện cho các nhóm phân cực và không phân cực khác nhau, bao gồm: *p*-xylene, *n*-

pentanol, ethylene glycol monoethyl ether ($\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), pyridine, *N,N*-dimethylformamide (DMF), và dimethyl sulfoxide (DMSO) (thí nghiệm 4–9). Các thí nghiệm được tiến hành đồng nhất về điều kiện (nhiệt độ 120°C , 4 giờ phản ứng, với 1 đương lượng $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$). Kết quả cho thấy DMSO là dung môi cho hiệu suất phản ứng cao nhất (thí nghiệm 9) trong số các dung môi khảo sát bởi vì DMSO có độ phân cực cao và khả năng hòa tan tốt nhiều loại chất vô cơ và hữu cơ, bao gồm cả $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, từ đó giúp tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình khử và ngưng tụ diễn ra hiệu quả. Hơn thế nữa, DMSO có khả năng ổn định các trạng thái trung gian mang điện tích hoặc có tính phân cực cao (như *o*-nitrosoaniline hoặc imine trung gian), điều này giúp duy trì cơ chế phản ứng một cách chọn lọc và thuận lợi. Trong khi đó, các dung môi khác như *p*-xylene hoặc *n*-pentanol chỉ cho hiệu suất rất thấp hoặc phản ứng gần như không xảy ra, cho thấy rõ ràng rằng bản chất phân cực và khả năng tương tác của dung môi có vai trò quyết định đến tốc độ và hiệu suất của phản ứng.

Sau khi xác định được xúc tác và dung môi phù hợp, chúng tôi tiếp tục khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu quả phản ứng trong môi trường DMSO. Khi tăng nhiệt độ phản ứng lên 130°C (thí nghiệm 10), hiệu suất của phản ứng đạt mức cao hơn, lên đến 54 %, cho thấy phản ứng được thúc đẩy mạnh hơn ở điều kiện nhiệt độ cao. Ngược lại, khi giảm nhiệt độ xuống 100°C và 80°C (thí nghiệm 11 và 12), hiệu suất phản ứng giảm tương ứng xuống còn 40 % và 32 %. Kết quả này có thể được giải thích như sau: phản ứng tạo imine và đóng vòng sinh ra nước là sản phẩm phụ, nước dư là nguyên nhân thủy phân imine B gây mất kiểm soát hướng của phản ứng, ở nhiệt độ cao (130°C), nước bị bốc hơi khỏi hệ làm giảm nguy cơ xảy ra quá trình thủy phân gây giảm hiệu suất.

KẾT LUẬN

1. Luận án đã nghiên cứu thành công phản ứng mới tổng hợp dẫn xuất 2-aminobenzoxazole với điều kiện: *o*-nitrophenol (1.5 eq), PhNCS (1.5 eq) FeCl₂.4H₂O (5 mol%), *N*-methylpiperidine (1 eq), *N*-methylpyrrolidone (0.2 mL), phản ứng được thực hiện ở 100 °C trong 16 giờ. Áp dụng phương pháp mới này tổng hợp thành công 39 dẫn xuất 2-aminobenzoxazole mang các nhóm thế khác nhau. Cấu trúc của 39 dẫn xuất benzoxazole đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp phân tích phổ như ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS. Trong đó có: 08 hợp chất mới (**145az**, **145ca**, **145ea**, **145fa**, **145ga**, **145ha**, **145ia**, **145la**).
2. Luận án đã nghiên cứu thành công phản ứng mới “*one-pot*” tổng hợp dẫn xuất 2-aminobenzoxazole với điều kiện: Amine (1 eq), *o*-nitrophenol (1 eq), CS₂ (1.5 eq), K₂CO₃ (1 eq), FeCl₂.4H₂O (5 mol%), *N*-methylpyrrolidone (0.2 mL), phản ứng được thực hiện ở 100 °C trong 16 giờ. Áp dụng phương pháp mới này tổng hợp thành công 31 dẫn xuất 2-aminobenzoxazole. Cấu trúc của 31 dẫn xuất benzoxazole đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp phân tích phổ như ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS. Trong đó có: 20 hợp chất mới (**148ac**, **148ad**, **148ae**, **148ag**, **148ah**, **148ak**, **148an**, **148aq**, **148ar**, **148as**, **148at**, **148av**, **148aw**, **148ax**, **148ay**, **148ba**, **148ca**, **148da**, **148ea**, **148fa**).
3. Luận án đã nghiên cứu tổng hợp thành công phản ứng mới tổng hợp dẫn xuất quinoxaline với điều kiện: *o*-nitroaniline (1 eq), acetophenone (1.2 eq), Na₂S.3H₂O (1 eq), DMSO (0.4 mL), phản ứng được thực hiện ở 130 °C trong 4 giờ. Áp dụng phương pháp mới này tổng hợp thành công 34 dẫn xuất quinoxaline. Cấu trúc của 34 dẫn xuất quinoxaline đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp phân tích phổ như ¹H NMR, ¹³C NMR và HRMS. Trong đó có: 02 hợp chất quinoxaline hoàn toàn mới: 6-Methyl-2-phenyl-3-(*p*-tolyl)quinoxaline (**151as**), 2-(3-Bromophenyl)-3-methylquinoxaline (**151ea**).

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đã đưa ra 02 quy trình tổng hợp thành công các hợp chất dị vòng khung benzoxazole và 01 quy trình tổng hợp thành công các hợp chất dị vòng khung quinoxaline.
- Đưa ra cơ chế ngưng tụ oxi hóa khử trực tiếp từ *o*-nitrophenol để tổng hợp các hợp chất dị vòng khung benzoxazole mà không phải đi qua trung gian *o*-aminophenol. Quá trình này diễn ra trong một bước duy nhất (*one-pot*) với sự tham gia của Fe/S, giúp loại bỏ các bước khử riêng biệt, tiết kiệm nguyên tử, số bước và điện tử.
- Đưa ra cơ chế mới tổng hợp dị vòng quinoxaline bằng cách khử chọn lọc một phần *o*-nitroaniline thành *o*-nitrosoaniline, tiếp theo là khả năng định hướng vị trí của sản phẩm, chỉ tạo một sản phẩm duy nhất với các chất đầu chứa các nhóm thế không đối xứng.
- Tổng hợp được 70 hợp chất dị vòng khung benzoxazole trong đó có 28 hợp chất chưa được công bố trong các tài liệu khác.
- Tổng hợp được 34 hợp chất dị vòng khung quinoxaline trong đó có 02 chất chưa được công bố trong các tài liệu khác.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Le Anh Nguyen, Supasorn Phaenok, **Duc Long Le**, Thi Thu Tram Nguyen, Quoc Anh Ngo, Thanh Binh Nguyen, 2023, Fe/S-Catalyzed Redox Condensation of o-Nitrophenols with Isothiocyanates to 2-Aminobenzoxazoles. *Organic Letters*, 25, 5145-5150.
2. **Duc Long Le**, Thi Yen Tran, Le Anh Nguyen, Quoc Anh Ngo, Dinh Hung Mac, Thanh Binh Nguyen, 2024, Iron- Promoted Redox Access to 2- Aminobenzoxazoles from Amines, Carbon Disulfide and 2- Nitrophenols. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 13, e202400212.
3. **Duc Long Le**, Ngoc Binh Vo, Thi Thu Tram Nguyen, Quoc Anh Ngo, Patailleau Retailleau, Thanh Binh Nguyen, 2024, Sodium sulfide-promoted regiodefined redox condensation of o-nitroanilines with aryl ketones to benzo [a] phenazines and quinoxalines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 22, 1167-1171.