

**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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

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

LÊ ĐỨC LONG

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Mã số: 9440114

Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ



Nguyễn Thị Trung

Người hướng dẫn
(Ký, ghi rõ họ tên)

A blue ink signature, likely of the supervisor, GS. TS. Ngô Quốc Anh.

GS.TS. Ngô Quốc Anh

Hà Nội - 2025

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả sự kính trọng, lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất, em xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến GS.TS.Ngô Quốc Anh - Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam - người thầy đã luôn tận tâm chỉ bảo, định hướng khoa học rõ ràng và sâu sắc, truyền cho em niềm đam mê nghiên cứu cũng như tinh thần kiên trì, cẩn trọng trong từng bước đi học thuật.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn đến TS. Nguyễn Thanh Bình và TS. Nguyễn Lê Anh đã có những góp ý và hướng dẫn rất hữu ích cho em trong quá trình hoàn thành luận án, luôn chia sẻ những ý tưởng khoa học mới mẻ nhất cho em với niềm say mê đáng ngưỡng mộ. Xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến các anh, chị là cán bộ làm việc tại Viện Hóa học, đặc biệt là chị Nguyễn Thị Thúy Hằng, Trần Thị Yến, và anh Võ Ngọc Bình - đã gắn bó và đồng hành em trong suốt quá trình công tác cũng như chia sẻ những kinh nghiệm quý báu của mình, giúp em vượt qua những khó khăn trong quá trình làm luận án.

Em cũng xin chân thành cảm ơn các thầy cô tại khoa Hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ đã giảng dạy, hướng dẫn em hoàn thành các học phần trong chương trình đào tạo, các anh chị tại các phòng ban của Học viện đã tạo điều kiện giúp đỡ em trong suốt quá trình nghiên cứu sinh.

Cuối cùng, em xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc nhất tới toàn thể gia đình, bạn bè đã luôn đồng hành và giúp đỡ em về mọi mặt trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, 15 tháng 12 năm 2025



Lê Đức Long

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan toàn bộ nội dung trình bày trong luận án này là kết quả của quá trình nghiên cứu khoa học nghiêm túc, độc lập và trung thực do chính tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn của các chuyên gia tại Viện Hóa Học. Các kết quả được trình bày trong luận án đều có nguồn gốc rõ ràng, đáng tin cậy, đã được tôi thu thập, phân tích, xử lý và trình bày một cách trung thực, khách quan, phù hợp với các yêu cầu khoa học và đạo đức nghiên cứu đối với một luận án tiến sĩ chuyên ngành Hóa học và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Hà Nội, ngày 15 tháng 12 năm 2025

Tác giả luận án



Lê Đức Long

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT.....	iii
DANH MỤC HÌNH.....	v
DANH MỤC BẢNG	ix
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	2
1.1. Tổng quan về các hợp chất khung benzoxazole	2
1.1.1. Các hợp chất chứa khung benzoxazole có trong tự nhiên.....	2
1.1.2. Hoạt tính sinh học của các hợp chất khung benzoxazole.....	5
1.1.3. Một số thuốc có nhân benzoxazole	7
1.1.4. Ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu của các hợp chất khung benzoxazole	8
1.2. Tổng quan về các hợp chất khung quinoxaline.....	11
1.2.1. Các hợp chất chứa khung quinoxaline có trong tự nhiên.....	11
1.2.2. Hoạt tính sinh học của các hợp chất khung quinoxaline.....	12
1.2.3. Một số thuốc có chứa khung quinoxaline	15
1.2.4. Ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu của các hợp chất khung quinoxaline.....	16
1.3. Một số phương pháp tổng hợp benzazole không sử dụng lưu huỳnh.....	18
1.3.1. Một số phương pháp cổ điển tổng hợp benzoxazole.....	18
1.3.2. Một số phương pháp hóa học xanh và hiện đại tổng hợp benzoxazole	23
1.4. Một số phương pháp tổng hợp quinoxaline không sử dụng lưu huỳnh.....	25
1.4.1. Một số phương pháp cổ điển để tổng hợp quinoxaline	25
1.4.2. Một số phương pháp hóa học xanh và hiện đại tổng hợp quinoxaline	27
1.5. Các phương pháp tổng hợp benzoxazole sử dụng lưu huỳnh.....	29
1.5.1. Từ <i>o</i> -aminophenol với aldehyde	29
1.5.2. Từ <i>o</i> -nitrophenol với acetophenone	29
1.5.3. Từ <i>o</i> -nitrophenol với arylacetonitrile	30
1.5.4. Từ <i>o</i> -aminophenol với ketone	30
1.5.5. Từ <i>o</i> -aminophenol với acetophenone.....	31
1.5.6. Từ <i>o</i> -aminophenol với cinamic acid.....	31

1.6. Các phương pháp tổng hợp quinoxaline sử dụng lưu huỳnh	32
1.6.1. Từ các <i>o</i> -phenyldiamine	32
1.6.2. Từ các <i>o</i> -nitroaniline	33
CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM	35
2.1. Hóa chất và thiết bị	35
2.1.1. Hóa chất, dung môi	35
2.1.2. Thiết bị	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	35
2.2.1. Sắc kí lớp mỏng.....	35
2.2.2. Sắc kí cột	35
2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc	36
2.3. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate.....	36
2.4. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và amine	49
2.4. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline	60
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	72
3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate	72
3.1.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp benzoxazole.....	73
3.1.2. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole bằng điều kiện tối ưu	82
3.2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol, amine và carbon disulfide.....	86
3.2.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp benzoxazole.....	86
3.2.2. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole bằng điều kiện tối ưu	94
3.3. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline	99
3.3.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp quinoxaline.....	99
3.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline bằng điều kiện tối ưu	108
KẾT LUẬN	112
CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	113
TÀI LIỆU THAM KHẢO	115

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu	Diễn giải
δ (ppm)	Độ dịch chuyển hóa học (phần triệu)
$^1\text{H-NMR}$	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ($^1\text{H-Nuclear Magnetic Resonance}$)
$^{13}\text{C-NMR}$	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13 ($^{13}\text{C-Nuclear Magnetic Resonance}$)
J	Hằng số tương tác (Hz)
R_f	Hệ số lưu giữ
MS	Phổ khối lượng (Mass Spectrometry)
TLC	Thin Layer Chromatography – Sắc ký lớp mỏng
NMP	<i>N</i> -Methylpiperidine
NMPone	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidone
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
TFA	Trifluoroacetic acid
PPA	Polyphosphoric acid
<i>p</i> -TSA	<i>Para</i> -Toluenesulfonic acid
IC_{50}	The half Maximal Inhibitory Concentration
EC_{50}	Half Maximal Effective Concentration
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
h	Giờ
t °C	Nhiệt độ
RT	Room temperature (nhiệt độ phòng)
Colo-205	Dòng tế bào ung thư đại trực tràng
HCT-116	Dòng tế bào ung thư đại trực tràng của người
A-549	Dòng tế bào ung thư phổi ở người
NCI-H460	Dòng tế bào ung thư phổi
MCF-7	Dòng tế bào ung thư vú
HepG2	Dòng tế bào ung thư gan
HeLa	Dòng tế bào ung thư biểu mô cổ
SF-268	Dòng tế bào ung thư biểu mô

H37Rv	Chủng vi khuẩn lao chuẩn phòng thí nghiệm
MDR-TB	Chủng vi khuẩn lao đa kháng thuốc
NSAID	Thuốc chống viêm không steroid
OLED	Diode phát quang hữu cơ
EQE	Hiệu suất lượng tử ngoài
OPV	Pin mặt trời hữu cơ
PBO	poly(<i>p</i> -phenylene benzobisoxazole)
PBO-co-PBI	poly(benzoxazole/benzimidazole)

DANH MỤC HÌNH ẢNH

<i>Hình 1.1.</i> Cấu trúc hóa học của benzoxazole	2
<i>Hình 1.2.</i> Cấu tạo các hợp chất được phân lập từ chủng <i>Streptomyces</i>	3
<i>Hình 1.3.</i> Cấu tạo các hợp chất UK-1 (6)	3
<i>Hình 1.4.</i> Cấu tạo hợp chất pseudopteroxazole (7) và seco-pseudopteroxazole (8)	3
<i>Hình 1.5.</i> Cấu tạo hợp chất Ileabethoxazole (9)	4
<i>Hình 1.6.</i> Cấu tạo hợp chất Nakijinol (10) và Nakijinol B (11)	4
<i>Hình 1.7.</i> Cấu tạo các hợp chất neosalvianen (12), salvianen (13) và salvianan (14)	4
<i>Hình 1.8.</i> Cấu tạo hợp chất combretastatin A4 (15).....	5
<i>Hình 1.9.</i> Cấu tạo hợp chất UK-1 (6) và AJI9561 (16).....	6
<i>Hình 1.10.</i> Cấu trúc hợp chất nocarbenzoxazole F (17) và nocarbenzoxazole G (18)	6
<i>Hình 1.11.</i> Một số dẫn xuất benzoxazole có hoạt tính kháng khuẩn	7
<i>Hình 1.12.</i> Công thức cấu tạo của hợp chất Flunoxaprofen và Benoxaprofen. 7	
<i>Hình 1.13.</i> Công thức cấu tạo của hợp chất Boxazomycin B	8
<i>Hình 1.14.</i> Một số hợp chất khung benzoxazole ứng dụng trong quang – điện tử.....	9
<i>Hình 1.15.</i> Cấu trúc vòng lớn chứa khung benzoxazole ứng dụng trong cảm biến huỳnh quang	10
<i>Hình 1.17.</i> Con đường tổng hợp hệ lai poly(benzoxazole/benzimidazole) (PBO-co-PBI)	11
<i>Hình 1.18.</i> Các hợp chất chứa khung quinoxaline có trong tự nhiên	12
<i>Hình 1.19.</i> Một số hợp chất khung quinoxaline có khả năng chống ung thư. 13	
<i>Hình 1.20.</i> Cấu tạo các hợp chất có khả năng điều trị tiểu đường	13
<i>Hình 1.21.</i> Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng khuẩn	14

<i>Hình 1.22.</i> Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng lao	14
<i>Hình 1.24.</i> Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng vi rút	15
<i>Hình 1.25.</i> Cấu trúc của một số thuốc có chứa khung quinoxaline	16
<i>Hình 1.26.</i> Một số cấu trúc dựa trên khung quinoxaline ứng dụng trong lĩnh vực quang – điện tử.....	17
<i>Hình 1.28.</i> Cấu trúc hợp chất khung quinoxaline ứng dụng trong phát hiện ion kim loại.....	18
<i>Hình 1.29.</i> Phản ứng tổng quát của quá trình tổng hợp benzoxazole	19
<i>Hình 1.30.</i> Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và isothiocyanate	19
<i>Hình 1.31.</i> Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và isocyanate	20
<i>Hình 1.32.</i> Tổng hợp benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và benzoyl chloride....	21
<i>Hình 1.33.</i> Tổng hợp bis-benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và acid cacboxylic	21
<i>Hình 1.34.</i> Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và aldehyde.....	22
<i>Hình 1.35.</i> Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và benzyl alcohol.....	23
<i>Hình 1.36.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và aldehyde bằng xúc tác gel lỏng ion	24
<i>Hình 1.37.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và aldehyde bằng chất lỏng ion acid Lewis.....	24
<i>Hình 1.38.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và aldehyde bằng xúc tác quang.....	25
<i>Hình 1.40.</i> Phương pháp tổng hợp quinoxaline của Hinsberg và Korner.....	26
<i>Hình 1.41.</i> Phương pháp tổng hợp quinoxaline bằng phản ứng Beirut	27
<i>Hình 1.42.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline bằng phương pháp nghiền cơ học	27

<i>Hình 1.43.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline với xúc tác nano.....	28
<i>Hình 1.44.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline với xúc tác chất lỏng ion có tính acid Brønsted.....	28
<i>Hình 1.45.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline chỉ sử dụng nước	29
<i>Hình 1.46.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline sử dụng graphene oxide.....	29
<i>Hình 1.47.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và aldehyde với lưu huỳnh	29
<i>Hình 1.48.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -nitrophenol và acetophenone.....	30
<i>Hình 1.49.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -nitrophenol và arylacetonitrile.....	30
<i>Hình 1.50.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và ketone.....	31
<i>Hình 1.51.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -aminophenol và acetophenone.....	31
<i>Hình 1.52.</i> Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ <i>o</i> -nitrophenol và acid cinnamic	32
<i>Hình 1.54.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ <i>o</i> -phenylenediamine và cyclohexanone.....	32
<i>Hình 1.55.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ <i>o</i> -phenylenediamine và 5,6,7,8-tetrahydroquinoline.....	33
<i>Hình 1.56.</i> Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ <i>o</i> -nitroaniline.....	33
<i>Hình 3.1.</i> Các phương pháp truyền thống tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole.....	73
<i>Hình 3.2.</i> Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole.....	73
<i>Hình 3.4.</i> Các thí nghiệm minh chứng cho cơ chế tạo vòng benzoxazole.....	77
<i>Hình 3.5.</i> Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất benzoxazole.....	80
<i>Hình 3.6.</i> Phổ ^1H NMR của chất 145aa	81
<i>Hình 3.7.</i> Phổ ^{13}C NMR của chất 145aa	82

<i>Hình 3.8.</i> Sơ đồ chung quá trình tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole	82
<i>Hình 3.9.</i> Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ các 2-nitrophenol khác nhau	83
<i>Hình 3.10.</i> Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ các isothiocyanate khác nhau.....	86
<i>Hình 3.11.</i> Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và amine	87
<i>Hình 3.12.</i> Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất benzoxazole.....	91
<i>Hình 3.13.</i> Phổ ^1H NMR của chất 148ab	93
<i>Hình 3.14.</i> Phổ ^{13}C NMR của chất 50ab	94
<i>Hình 3.16.</i> Các thí nghiệm minh chứng cơ chế tạo vòng quinoxaline.....	101
<i>Hình 3.17.</i> Cấu trúc hai hợp chất 151av và 151ia thu được bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể	104
<i>Hình 3.18.</i> Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp quinoxaline	105
<i>Hình 3.19.</i> Phổ ^1H NMR của hợp chất 151aa	107
<i>Hình 3.20.</i> Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 151aa	108
<i>Hình 3.21.</i> Các dẫn xuất quinoxaline với nhóm thế đẩy electron.....	109
<i>Hình 3.22.</i> Các dẫn xuất quinoxaline với nhóm thế halogen.....	109
<i>Hình 3.23.</i> Các dẫn xuất quinoxaline với các dị vòng furan hay thiophene.	110
<i>Hình 3.24.</i> Các dẫn xuất quinoxaline từ các <i>o</i> -nitroaniline khác nhau.....	110
<i>Hình 3.25.</i> Các dẫn xuất quinoxaline từ các propiophenone	111

DANH MỤC BẢNG

<i>Bảng 3.1.</i> Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất 145aa.....	74
<i>Bảng 3.2.</i> Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất 148ab	87
<i>Bảng 3.3.</i> Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole	94
<i>Bảng 3.4.</i> Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole	98
<i>Bảng 3.5.</i> Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất 151aa.....	99
<i>Bảng 3.6.</i> Các thông số tinh thể của hai dẫn xuất 151av và 151ia	104

MỞ ĐẦU

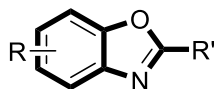
Các hợp chất chứa khung benzoxazole và quinoxaline đã và đang thu hút sự quan tâm lớn trong lĩnh vực hóa dược nhờ phổ hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng ứng dụng trong điều trị nhiều loại bệnh lý khác nhau. Các dẫn xuất benzoxazole đã được chứng minh có hiệu quả chống lại vi khuẩn, tác dụng kháng 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, trong đó sử dụng lưu huỳnh hoặc các tác nhân chứa lưu huỳnh làm thành phần xúc tác để tổng hợp các hợp chất dị vòng khung benzoxazole và quinoxaline.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về các hợp chất khung benzoxazole



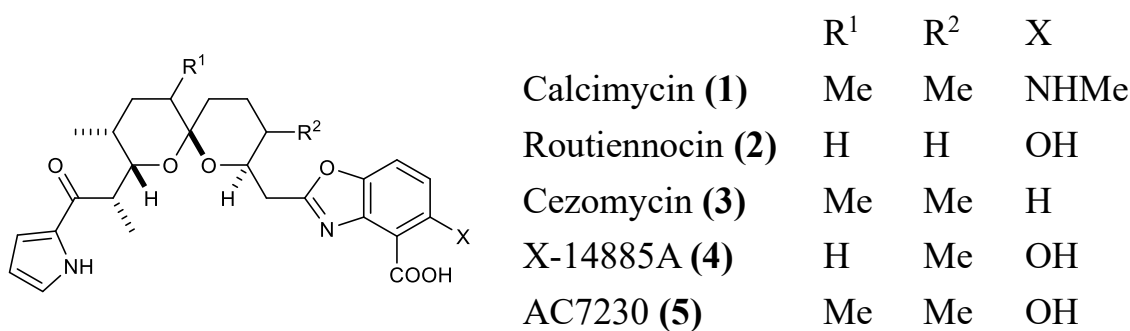
Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của benzoxazole

Benzoxazole là một dị vòng thơm 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 [1,2]. 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 [3,4,5].

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 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.

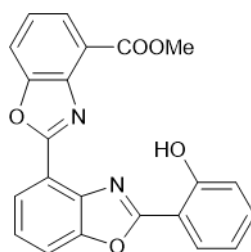
1.1.1. Các hợp chất chứa khung benzoxazole có trong tự nhiên

Calcimycin (**1**) được phân lập từ chủng *Streptomyces chartreusis* (NRRL 3882). Còn Routiennocin (**2**) được phân lập từ quá trình lên men vi sinh của *Streptomyces routiennii* Huang sp. nov. (ATCC 39446). Bên cạnh đó là nhiều dẫn xuất khác như cezomycin (**3**), X-14885A (**4**) và AC7230 (**5**) [6].



Hình 1.2. Cấu tạo các hợp chất được phân lập từ chủng *Streptomyces*

Năm 1993, một hợp chất benzoxazole mới là UK-1 (**6**) được phân lập từ bánh sợi nấm của chủng *Actinomycete* 517-02. UK-1 (**6**) cho thấy hoạt tính gây độc tế bào mạnh đối với dòng tế bào B16, HeLa và P388 nhưng không cho thấy bất kỳ khả năng kháng khuẩn nào [7].



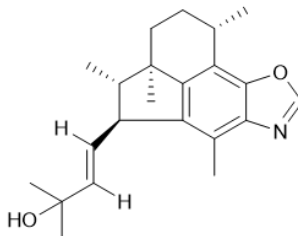
Hình 1.3. Cấu tạo các hợp chất UK-1 (**6**)

Năm 1999, hai hợp chất pseudopteroxazole (**7**) và seco-pseudopteroxazole (**8**) có hoạt tính chống lao được phân lập từ loài san hô gorgonian Tây Ấn Độ *Pseudopterogorgia elisabethae* [17]. Một trong nhiều nghiên cứu cho thấy pseudopteroxazole (**7**) là chất ức chế tăng trưởng mạnh đối với vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, trong khi seco-pseudopteroxazole (**8**) cho thấy khả năng ức chế từ trung bình đến mạnh [8].



Hình 1.4. Cấu tạo hợp chất pseudopteroxazole (**7**) và seco-pseudopteroxazole (**8**)

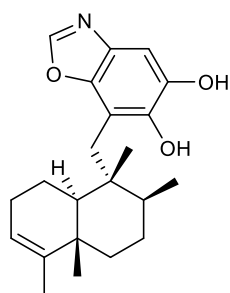
Năm 2006, ileabethoxazole (**9**), một loại diterpene alkaloid perhydroacenaphthene mới chứa khung benzoxazole không phổ biến, cũng được phân lập từ loài *Caribe Pseudopterogorgia elisabethae* [9].



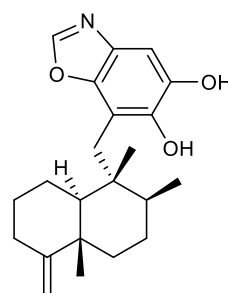
(9)

Hình 1.5. Cấu tạo hợp chất Ileabethoxazole (**9**)

Hợp chất nakijinol (**10**) được phân lập vào năm 1995 từ cặn chiết methanol của một loài bọt biển biển Okinawa thuộc họ *Spongiidae* dưới dạng chất rắn vô định hình không màu. Nakijinol B (**11**) được phân lập từ cặn chiết methanol của loài bọt biển *Dactylospongia elegans* [10].



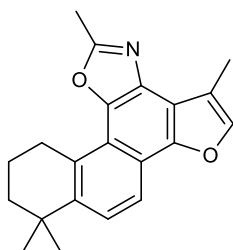
(10)



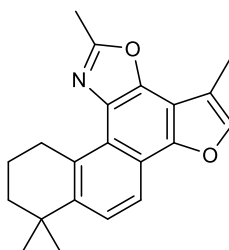
(11)

Hình 1.6. Cấu tạo hợp chất Nakijinol (**10**) và Nakijinol B (**11**)

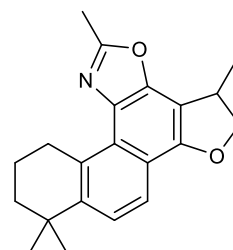
Năm 2005, ba hợp chất khung benzoxazole, neosalvianen (**12**), salvianen (**13**) và salvianan (**14**), được phân lập từ chiết xuất rễ của loài *Salvia miltiorrhiza*, loài này được sử dụng như một loại thuốc y học cổ truyền ở Trung Quốc để điều trị nhiều bệnh như rối loạn kinh nguyệt, rong kinh, rong huyết, mất ngủ, viêm khớp và bệnh tim mạch vành [11].



(12)



(13)

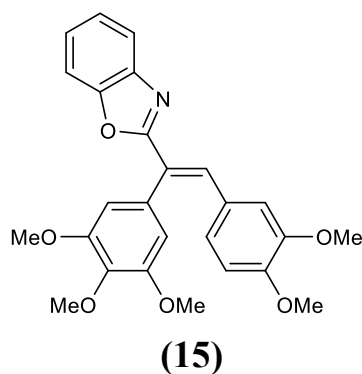


(14)

Hình 1.7 Cấu tạo các hợp chất neosalvianen (**12**), salvianen (**13**) và salvianan (**14**)

1.1.2. Hoạt tính sinh học của các hợp chất khung benzoxazole

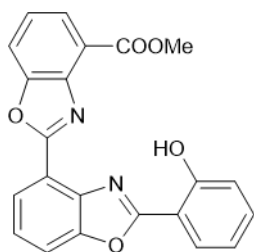
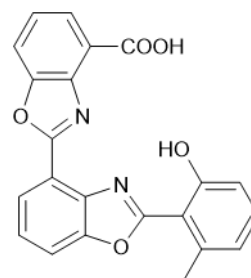
Trong nỗ lực phát triển các hợp chất chống ung thư thế hệ mới, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc biến đổi cấu trúc của các hợp chất tự nhiên có hoạt tính cao nhằm cải thiện tính chọn lọc, hiệu lực và tính ổn định dược lý. Một trong những ví dụ điển hình là Combretastatin A4, một stilben tự nhiên được phân lập từ cây *Combretum caffrum* (thuộc họ liễu Nam Phi) vào năm 1989 [12]. Combretastatin A4 đã được ghi nhận có hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ ở nồng độ nano đối với nhiều dòng tế bào ung thư khác nhau. Các hợp chất tổng hợp đã được đánh giá hoạt tính in vitro trên nhiều dòng tế bào ung thư người bao gồm: Colo-205 (ung thư ruột kết), A-549 (ung thư phổi) và MCF-7 (ung thư vú). Kết quả thử nghiệm cho thấy nhiều dẫn xuất benzoxazole của hợp chất này duy trì hoặc tăng cường hoạt tính chống ung thư so với combretastatin A4 gốc, mở ra tiềm năng phát triển thành các tác nhân điều trị ung thư mới có hiệu lực và độ chọn lọc cao hơn.



Hình 1.8. Cấu tạo hợp chất combretastatin A4 (15)

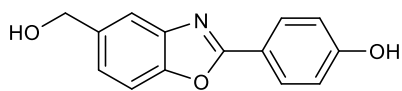
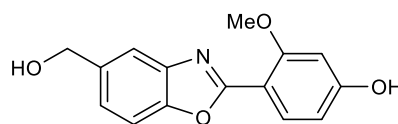
Ngoài combretastatin A4 và các dẫn xuất, nhiều hợp chất tự nhiên khác chứa nhân dị vòng benzoxazole cũng đã được phát hiện có hoạt tính gây độc tế bào đáng kể, cho thấy tiềm năng lớn trong phát triển thuốc điều trị ung thư. Đặc biệt, hai hợp chất tự nhiên tiêu biểu là UK-1 (6) và AJI9561 (16) – đều thuộc nhóm bis(benzoxazole) - đã được ghi nhận có tác dụng ức chế mạnh sự phát triển của tế bào ung thư trong các thử nghiệm tiền lâm sàng [26]. UK-1 (6) lần đầu tiên được phân lập như một chất chuyển hóa từ vi sinh vật và đã được Kumar cùng cộng sự công bố hoạt tính gây độc tế bào trên nhiều dòng tế bào ung thư người. Đồng thời, cả UK-1 (6) và AJI9561 (16) đều cho thấy hiệu quả ức chế đáng kể sự tăng trưởng của dòng tế bào ung thư trên chuột P388 [26]. Về mặt dược lý, UK-1 (6) được đánh giá có phổ hoạt tính rộng đối với nhiều

loại ung thư, bao gồm cả bệnh bạch cầu, u lympho, và các khối u rắn có nguồn gốc từ các mô khác nhau. Đáng chú ý, UK-1 (**6**) đạt giá trị IC_{50} tới 20 nM - cho thấy hiệu lực rất mạnh với nồng độ thấp, điều này làm cho nó trở thành một ứng viên đầy hứa hẹn trong việc phát triển các thuốc chống ung thư thế hệ mới [13].

**(6)****(16)**

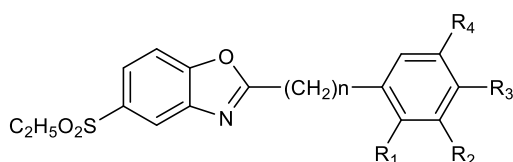
Hình 1.9. Cấu tạo hợp chất UK-1 (**6**) và AJI9561 (**16**)

Năm 2015, Sun và các cộng sự đã phân lập được một số hợp chất mới từ chủng vi khuẩn ưa mặn *Nocardiopsis lucentensis* DSM 44048 và thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của chúng đối với một số dòng tế bào ung thư ở người, và các hợp chất này được gọi là nocarbenzoxazole, cấu trúc của chúng dựa trên 2-aryl benzoxazole. Trong số các hợp chất này, nocarbenzoxazole F (**17**) và nocarbenzoxazole G (**18**) cho thấy có hoạt tính chọn lọc đối với các dòng tế bào HepG2 và HeLa [14].

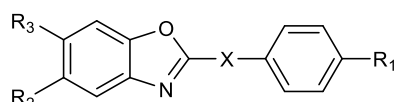
**(17)****(18)**

Hình 1.10. Cấu trúc hợp chất nocarbenzoxazole F (**17**) và nocarbenzoxazole G (**18**)

Yildiz và cộng sự đã tổng hợp các dẫn xuất (**19**) và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất đối với vi khuẩn gram (+), gram (-). Kết quả thử nghiệm cho thấy các hợp chất tổng hợp có hoạt tính kháng khuẩn rộng với giá trị MIC 250-781 mg/ml [15]. Để phát triển hướng nghiên cứu của mình Yıldiz đã tổng hợp thêm các dẫn xuất có nhóm thế ở vị trí số 5 hoặc 6-nitro/amino-2-(phenyl)benzoxazole (**20**) và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn và kháng nấm với các chủng *S.aureus*, *B.subtilis*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.albicans*. Kết quả thử nghiệm cho thấy các hợp chất này có hoạt tính kháng khuẩn đáng kể [16].



(21)

 $R_1 = \text{H, F, Cl, Br, CH}_3$
 $R_2 = \text{H, CH}_3$
 $R_3 = \text{H, F, Cl, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{NO}_2$
 $R_4 = \text{H, Br}$
 $n = 0, 1, 2$


(22)

 $R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$
 $R_2 = \text{NO}_2, \text{NH}_2$
 $R_3 = \text{H, NH}_2$

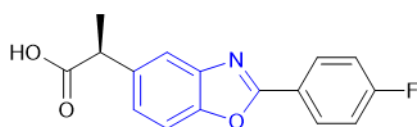
Hình 1.11. Một số dẫn xuất benzoxazole có hoạt tính kháng khuẩn

1.1.3. Một số thuốc có nhân benzoxazole

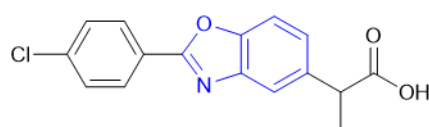
Khung benzoxazole có trong thành phần của nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học, dược học cũng như tính chất vật lý phù hợp cho các ứng dụng vật liệu chức năng. Các dẫn xuất benzoxazole được sử dụng với vai trò chất điều trị ung bướu, thuốc hạ huyết áp, thuốc kháng siêu vi, kháng nấm, hay kháng ung thư.

Flunoxaprofen (**23**) 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) [17].

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.



(23)



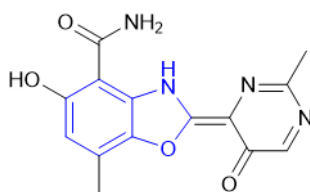
(24)

Hình 1.12. Công thức cấu tạo của hợp chất Flunoxaprofen và Benoxaprofen

Benoxaprofen (**24**) là một NSAID nhóm acid propanoic có cấu trúc tương tự flunoxaprofen, nhưng chứa nhóm 4-chlorophenyl thay cho 4-fluorophenyl. Đây là thuốc kháng viêm dùng điều trị viêm khớp dạng thấp và viêm xương khớp, với liều thông thường 300–600 mg/ngày/lần [18].

Boxazomycin B (**25**) 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 (+), 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. Nhờ cấu trúc tương đối đơn giản, hợp chất này có tiềm năng cao để phát triển thành các dẫn xuất bán tổng hợp với hoạt tính tốt [19].



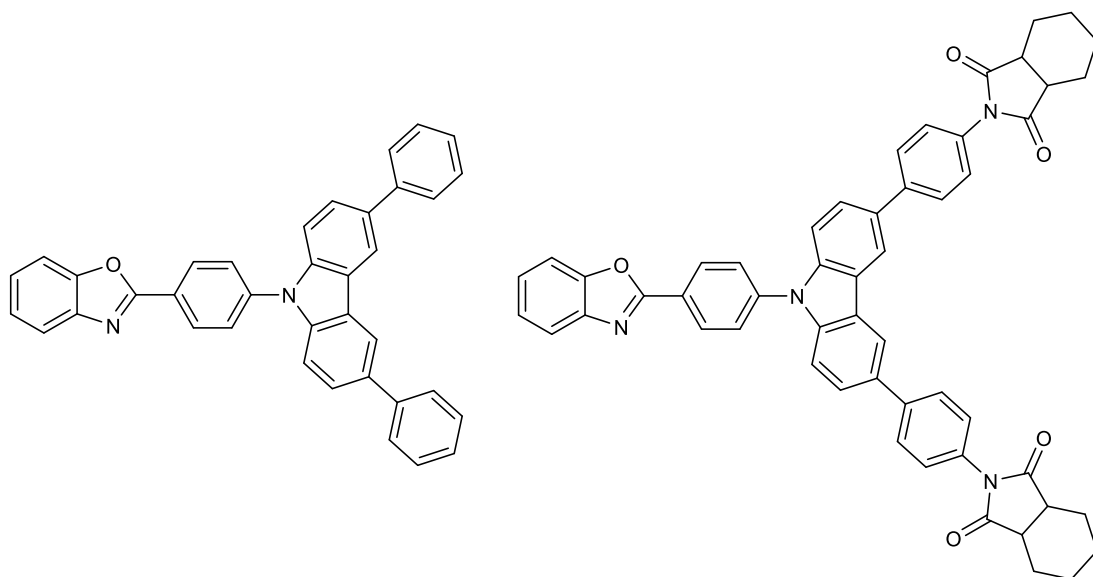
(25)

Hình 1.13. Công thức cấu tạo của hợp chất Boxazomycin B

1.1.4. Ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu của các hợp chất khung benzoxazole

a. Ứng dụng trong quang – điện tử

Một trong những lĩnh vực nghiên cứu nổi bật nhất của benzoxazole là diode phát quang hữu cơ (OLEDs). Nhiều dẫn xuất benzoxazole đã được chứng minh có khả năng phát xạ xanh lam với hiệu suất lượng tử cao và độ ổn định phát quang vượt trội. Chẳng hạn, các emitter chứa benzoxazole mới được báo cáo gần đây cho thấy hiệu suất phát quang cao, độ sáng mạnh và ít suy giảm hiệu suất khi tăng dòng. Nhờ đó, benzoxazole đóng vai trò quan trọng trong việc giải quyết thách thức về ánh sáng xanh lam trong OLED, vốn là bước then chốt cho màn hình thế hệ mới [20,21]. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng việc kết hợp benzoxazole với các nhóm cho điện tử (donor) như carbazole, đồng thời gắn thêm những nhóm bulky để hạn chế sự kết tập, có thể tạo ra những emitter phát sáng xanh sâu với hiệu suất lượng tử ngoài (EQE) cao, màu sắc tinh khiết và hình thái ổn định. Kết quả này khẳng định benzoxazole là một khung dị vòng đầy hứa hẹn cho thiết kế vật liệu phát quang mới, mở ra triển vọng ứng dụng trong OLED – vốn là hướng đi quan trọng để phát triển các thiết bị hiển thị hiệu suất cao, chi phí thấp trong tương lai [20,21].



BPCP (26)

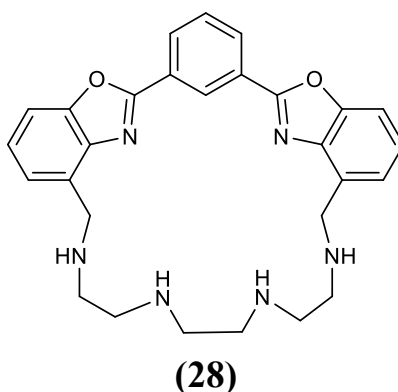
BPCPCHY (27)

Hình 1.14. Một số hợp chất khung benzoxazole ứng dụng trong quang – điện tử

Ngoài OLED, các hệ dẫn xuất benzoxazole còn được áp dụng trong laser hữu cơ và sợi quang phát quang, với ưu điểm là ổn định quang học và bền nhiệt, cho phép ứng dụng trong truyền dẫn tín hiệu quang học. Đồng thời, một số nghiên cứu đã khai thác benzoxazole trong pin mặt trời hữu cơ (OPVs), nhờ khả năng điều chỉnh băng thông điện tử và tăng cường vận chuyển electron. Kết quả cho thấy các hệ có chứa benzoxazole thường đạt hiệu suất chuyển đổi năng lượng cao hơn so với những hệ không chứa dị vòng này [22].

b. Ứng dụng trong cảm biến và huỳnh quang

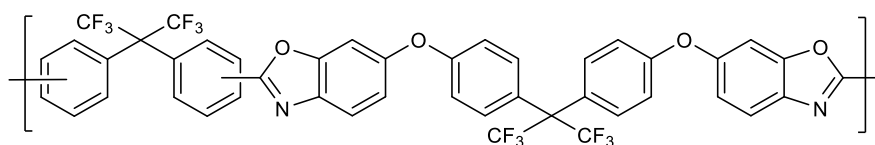
Nhờ đặc tính phát quang mạnh và khả năng nhạy cảm với môi trường vi mô, các dẫn xuất benzoxazole đã được sử dụng rộng rãi trong cảm biến huỳnh quang. Nhiều đầu dò dựa trên benzoxazole đã được phát triển để phát hiện ion kim loại (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+}) với độ nhạy và độ chọn lọc cao [23]. Bên cạnh đó, các hợp chất này còn được khai thác trong hình ảnh huỳnh quang tế bào, hỗ trợ nghiên cứu cơ chế bệnh học và phát triển công cụ chẩn đoán y sinh hiện đại. Điểm nổi bật là các cảm biến benzoxazole có thể hoạt động tốt trong dung dịch nước và môi trường sinh học, một đặc tính quan trọng cho ứng dụng thực tế trong y sinh. Một số hệ thống đã chứng minh khả năng phân biệt ion trong hỗn hợp phức tạp, mở ra triển vọng trong chẩn đoán bệnh lý và theo dõi sinh hóa trong tế bào sống [23].



Hình 1.15. Cấu trúc vòng lớn chứa khung benzoxazole ứng dụng trong cảm biến huỳnh quang

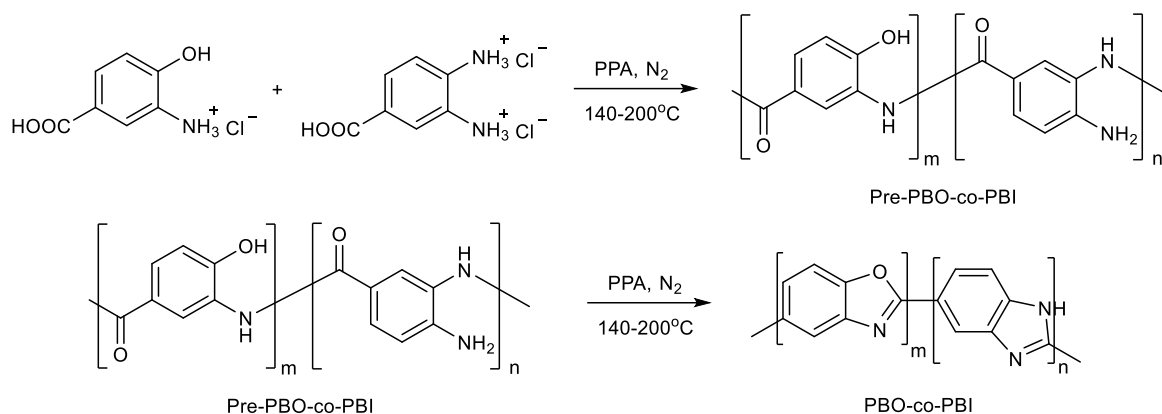
c. Ứng dụng trong polymer hiệu năng cao

Benzoxazole là khung dị vòng nền tảng của poly(*p*-phenylene benzobisoxazole) – PBO, một loại sợi polymer tinh thể lỏng có độ bền kéo rất cao ($\sim 5,8$ GPa) và khối lượng riêng thấp ($\sim 1,56$ g cm $^{-3}$), nhờ mạch chính vòng benzobisoxazole cứng và hệ π liên hợp kéo dài. Những đặc trưng này khiến PBO nổi bật hơn para-aramid (như Kevlar) về cường độ riêng và ổn định nhiệt, là lý do PBO được dùng làm cốt sợi cho vật liệu composite chịu tải và môi trường khắc nghiệt [24]. Những đặc tính này khiến PBO được ứng dụng rộng rãi trong áo giáp chống đạn, dây cáp chịu lực, vật liệu hàng không – vũ trụ và các hệ thống bảo hộ chuyên dụng [24]. Không chỉ dừng ở dạng sợi, PBO còn được phát triển thành màng phân tách khí với độ chọn lọc CO $_2$ /CH $_4$ hoặc H $_2$ /N $_2$ cao, nhờ khả năng ổn định nhiệt và kháng hóa chất [25].



Hình 1.16. Cấu trúc màng poly(ether-benzoxazole) (PEBO) ứng dụng trong phân tách khí

Không chỉ dừng lại ở dạng sợi, PBO còn được phát triển thành màng mỏng và vật liệu composite, cho thấy khả năng kháng hóa chất, chịu nhiệt, chống cháy và duy trì tính cơ học trong môi trường khắc nghiệt. Gần đây, các nghiên cứu tập trung vào việc chế tạo hệ lai poly(benzoxazole/benzimidazole) (PBO-co-PBI) hoặc nanocomposite PBO, nhằm cải thiện tính linh hoạt, khả năng gia công và mở rộng phạm vi ứng dụng từ công nghiệp quốc phòng đến năng lượng [26].



Hình 1.17. Con đường tổng hợp hệ lai poly(benzoxazole/benzimidazole) (PBO-co-PBI)

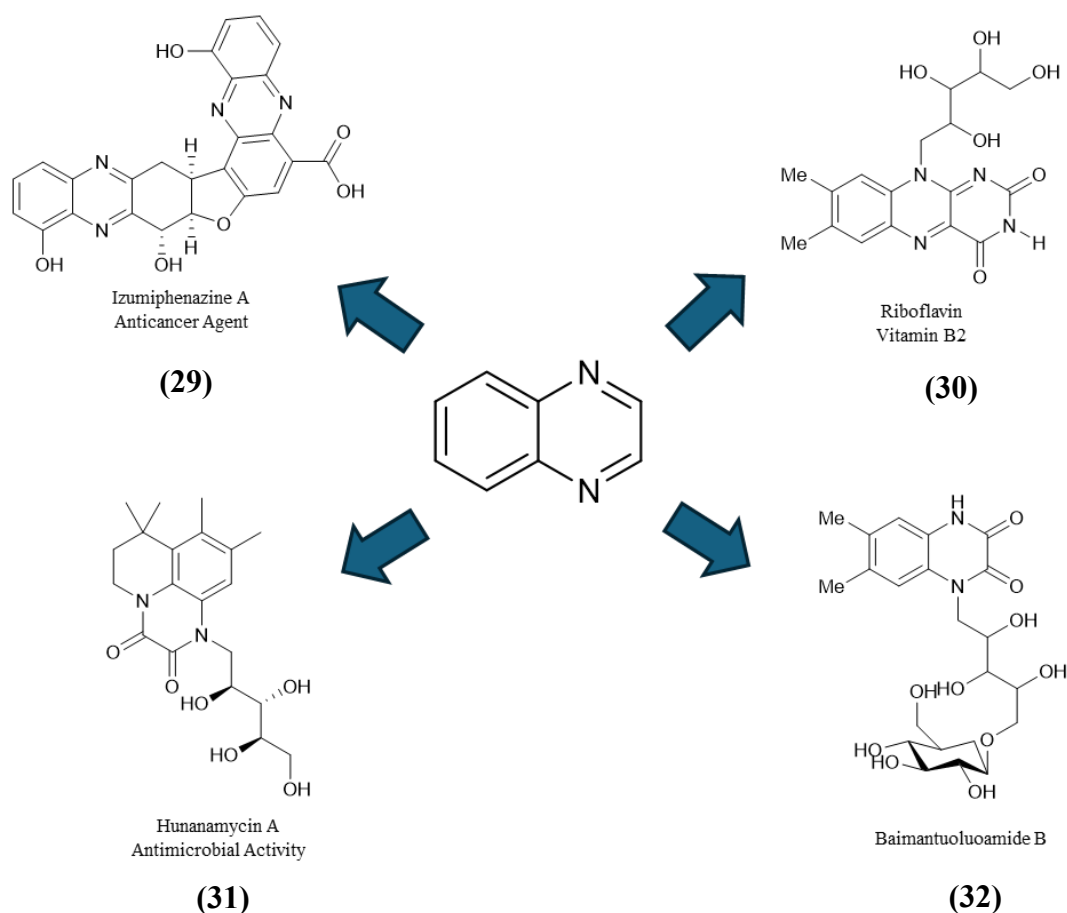
1.2. Tổng quan về các hợp chất khung quinoxaline

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 $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$. 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 được ứng dụng rộng rãi như 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, chất phát quang điện hiệu quả. 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 lão và giun sán [27, 28].

1.2.1. Các hợp chất chứa khung quinoxaline có trong tự nhiên

Một số hợp chất từ tự nhiên có vòng quinoxaline là một phần không thể thiếu được mô tả trong Hình 1.19. Izumiphenazine A (**29**) là một hợp chất tự nhiên thuộc nhóm phenazine alkaloid, được phân lập từ các chủng vi sinh vật biển thuộc chi *Streptomyces*. Izumiphenazine A (**29**) được biết đến với khả năng kháng khuẩn mạnh, đặc biệt hiệu quả đối với các vi khuẩn gram (+), đồng thời thể hiện tiềm năng trong điều trị ung thư nhờ khả năng ức chế sự tăng sinh của một số dòng tế bào ung thư. Riboflavin (**30**), còn được gọi là vitamin B₂, là một vitamin tan trong nước rất quan trọng đối với quá trình chuyển hóa năng lượng và duy trì sức khỏe tổng thể. Riboflavin (**30**) tham gia vào chuỗi hô hấp tế bào, hỗ trợ chuyển hóa carbohydrate, chất béo và protein thành năng lượng. Ngoài ra, nó còn có vai trò trong duy trì sức khỏe của da, niêm mạc, mắt và hệ

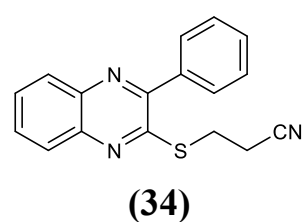
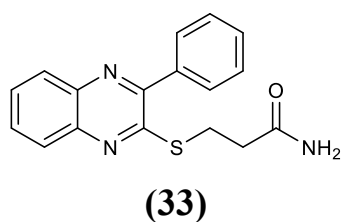
thần kinh. Hai ancaloit hunanamycin A (**31**) và baimantuoluoamide B (**32**) được phân lập từ phần ancaloit *Datura metel* L và *Bacillus hunanensis* [29]

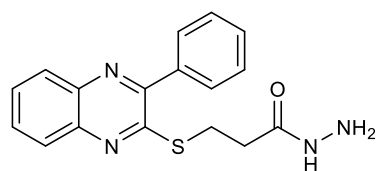


Hình 1.18. Các hợp chất chứa khung quinoxaline có trong tự nhiên

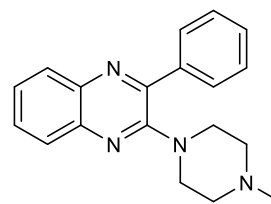
1.2.2. Hoạt tính sinh học của các hợp chất khung quinoxaline

Năm 2019, tác giả Samir và cộng sự đã nghiên cứu khả năng chống ung thư trong ống nghiệm của các dẫn xuất quinoxaline 2-phenyl-3-thioether và đánh giá trên các dòng tế bào ung thư ở người như ung thư ruột kết (HCT-116) và ung thư vú (MCF-7). Các hợp chất này thể hiện hoạt động chống khối u tốt trên dòng (HCT-116) và (MCF-7) với chỉ số IC_{50} tương ứng là $IC_{50} = 1,90 \mu\text{g/mL}$ và $IC_{50} = 1,30 \mu\text{g/mL}$ [30].





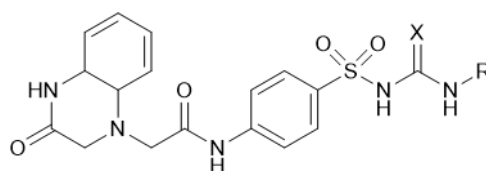
(35)



(36)

Hình 1.19. Một số hợp chất khung quinoxaline có khả năng chống ung thư

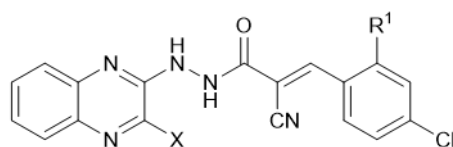
Bệnh nhân đái tháo đường type 2 có các tình trạng rối loạn chuyển hóa kéo dài gây ra các tác dụng phụ bổ sung đối với các bệnh tim mạch, suy giảm thị lực và tổn thương thận. Năm 2017, Mohamed và cộng sự đã công bố một nghiên cứu tổng hợp các hợp chất mới mang nhóm chức sulfonamide và amide nhằm đánh giá tiềm năng chống tăng đường huyết. Trong số các hợp chất được tổng hợp, dẫn xuất 1-cyclohexyl-3-(4-(2-(3-methyl-2-oxoquinoxalin-1(2H)-yl)acetamido)phenyl-sulfonyl)urea (**37**) đã cho thấy hiệu quả hạ đường huyết nổi bật, với mức giảm đường huyết đạt 50,58%. Để đánh giá hiệu quả thực nghiệm, nhóm nghiên cứu đã so sánh các hoạt tính chống tiểu đường của hợp chất này với thuốc Glimepiride – một loại sulfonamide được sử dụng phổ biến trong điều trị tiểu đường type 2. Kết quả cho thấy hợp chất (**37**) có tiềm năng đáng kể trong điều trị tiểu đường [31].



(37)

Hình 1.20. Cấu tạo các hợp chất có khả năng điều trị tiểu đường

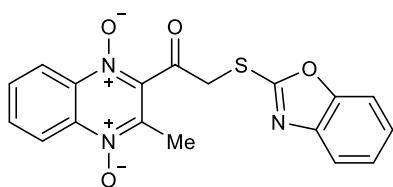
Các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn đã gây ra những tác hại nghiêm trọng trên toàn thế giới trong những năm gần đây. Mặc dù có nhiều loại thuốc kháng khuẩn tuy nhiên chúng vẫn gây ra một số tác dụng phụ nghiêm trọng như viêm tại chỗ (penicillin), phản ứng dị ứng, độc tính với ánh sáng (tetracycline), ảnh hưởng đến gan, và suy tủy (chloramphenicol). Năm 2019, tác giả Ashraf và cộng sự đã thiết kế nhiều khung quinoxaline với các nhóm chức năng khác nhau. Trong số đó, các dẫn xuất acetohydrazide là vượt trội. Nghiên cứu hoạt động kháng khuẩn đối với ba nhóm chủng: (I) Vi khuẩn Gram (+) (*S. aureus* và *B. subtilis*), (II), Vi khuẩn Gram (-) (*E. coli* và *P. vulgaris*) và chống lại các loại nấm (III) (*C. albicans*) [32].



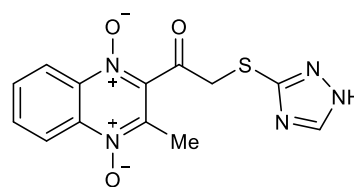
(38)

Hình 1.21. Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng khuẩn

Bệnh lao là một căn bệnh nghiêm trọng do vi khuẩn gây ra bởi chủng *Mycobacterium* gây tổn thương hệ hô hấp và theo thời gian toàn bộ cơ thể bị suy giảm hoàn toàn khả năng miễn dịch. Năm 2016, tác giả Pan và cộng sự đã nghiên cứu ra một khung *N*-oxide-quinoxaline (**39-40**) mới chứa nhóm chức amine và thioether đã cho thấy hoạt tính kháng vi khuẩn lao [33]. Để thử nghiệm, nhóm tác giả đã sử dụng phép thử Alamar Blue trên vi mạch (MABA) – một phương pháp chi phí thấp, độ nhạy cao, phù hợp để sàng lọc các hợp chất chống vi khuẩn lao.



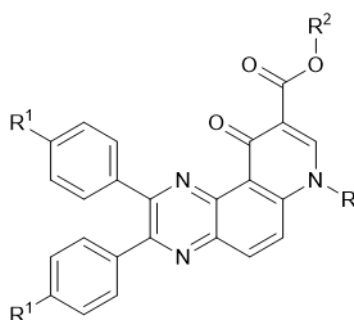
(39)



(40)

Hình 1.22. Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng lao

Năm 2014, tác giả Shekhar và cộng sự đã nghiên cứu tổng hợp một chất mới (**41**) mang vòng pyrazine và quinolone bằng cách sử dụng phản ứng tên Gould-Jacobs và sàng lọc trên các chủng *Plasmodium falciparum* 3D7 và Dd2 (ký sinh trùng gây ra bệnh sốt rét) [34].

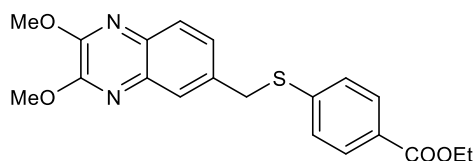
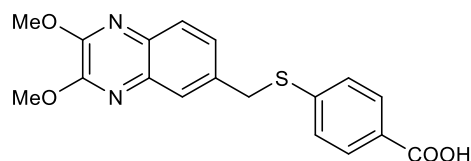


(41)

Hình 1.23. Cấu tạo hợp chất có khả năng chống sốt rét

Vào năm 2017, tác giả Carta và cộng sự đã tổng hợp các hợp chất mới của các dẫn xuất quinoxaline có chứa nhóm thiol, trong đó thio-benzoat (**42**)

và acid **(43)** vượt trội hơn các hợp chất khác. Coxsackievirus B là một loại enterovirus gây ra các bệnh ở trẻ sơ sinh [35].

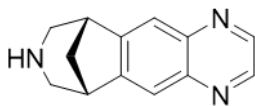
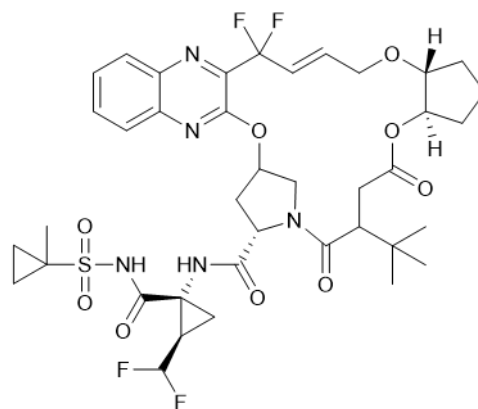
**(42)****(43)**

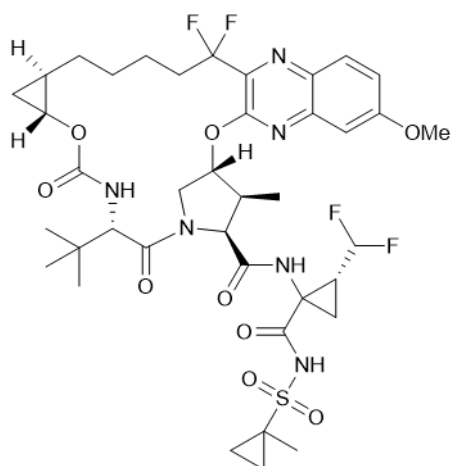
Hình 1.24. Cấu tạo các hợp chất có khả năng kháng vi rút

1.2.3. Một số thuốc có chứa khung quinoxaline

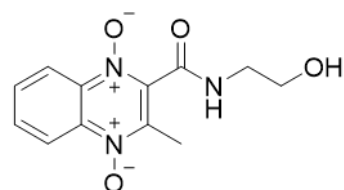
Varenicline **(44)** là một loại thuốc kê đơn được sử dụng để hỗ trợ cai thuốc lá ở người trưởng thành. Thuốc có mặt trên thị trường với tên thương mại phổ biến là Chantix (tại Mỹ) hoặc Champix (ở một số quốc gia khác). Về cơ chế, varenicline là chất chủ vận từng phần tại thụ thể nicotinic acetylcholine 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 [36].

Glecaprevir **(45)** 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. 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 [37, 38].

Varenicline **(44)**Glecaprevir **(45)**



Voxilaprevir (46)



Olaquinox (47)

Hình 1.25. Cấu trúc của một số thuốc có chứa khung quinoxaline

Voxilaprevir (46) 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 [39].

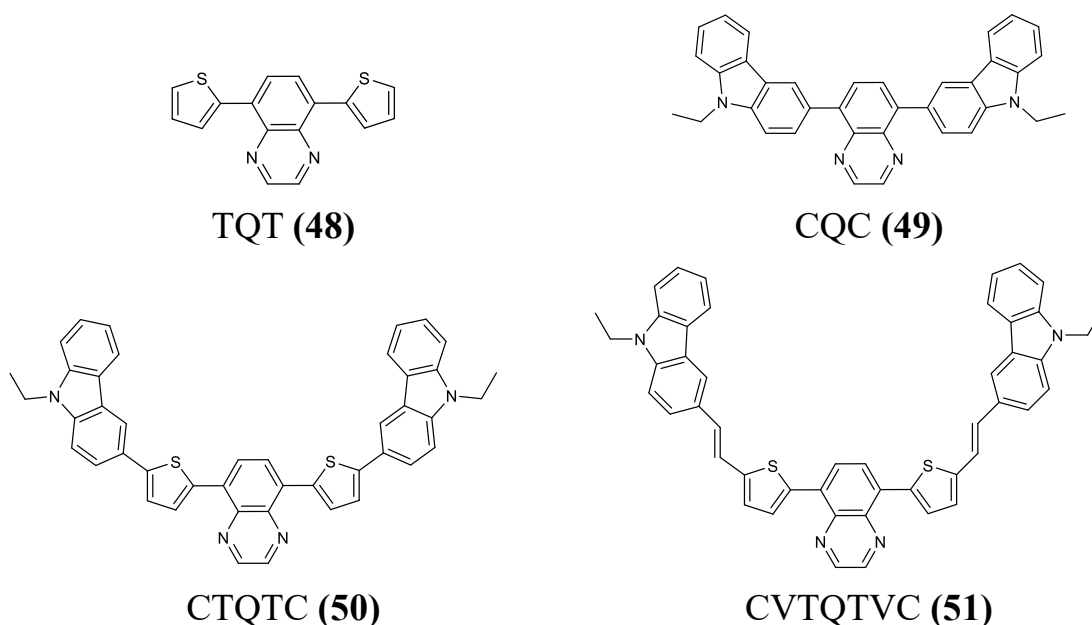
Olaquinox (47) là một hợp chất hóa học thuộc nhóm quinoxaline-1,4-dioxide. Thuốc được tổng hợp lần đầu tiên vào những năm 1960 nhằm mục đích sử dụng trong chăn nuôi, đặc biệt là để kháng khuẩn và thúc đẩy tăng trưởng ở heo và gia cầm. Olaquinox có khả năng phòng ngừa và điều trị các bệnh tiêu hóa do vi khuẩn Gram (-) như *Escherichia coli* và *Salmonella* gây ra. Quá trình này dẫn đến ức chế sinh trưởng và tiêu diệt vi khuẩn hiệu quả. [40].

1.2.4. Ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu của các hợp chất khung quinoxaline

a. Ứng dụng trong lĩnh vực quang – điện tử

Một số nghiên cứu gần đây đã tập trung vào thiết kế các hệ phân tử donor–acceptor (D–A) dựa trên khung quinoxaline cho ứng dụng trong vật liệu phát quang hữu cơ. Các hợp chất được ký hiệu TQT (48) và CQC (49) thuộc loại D–A–D, trong khi các dẫn xuất mở rộng như CTQTC (50) và CVTQTVC (51) lại có cấu trúc D– π –A– π –D, nhờ đó gia tăng mức độ liên hợp điện tử trong toàn bộ phân tử. Đặc biệt, việc đưa các nhóm vinyl vào cấu trúc CTQTC giúp kéo dài độ liên hợp, ảnh hưởng trực tiếp đến đặc tính điện tử và quang học. Những thay đổi này tác động đáng kể đến các thông số quan trọng như thế ion

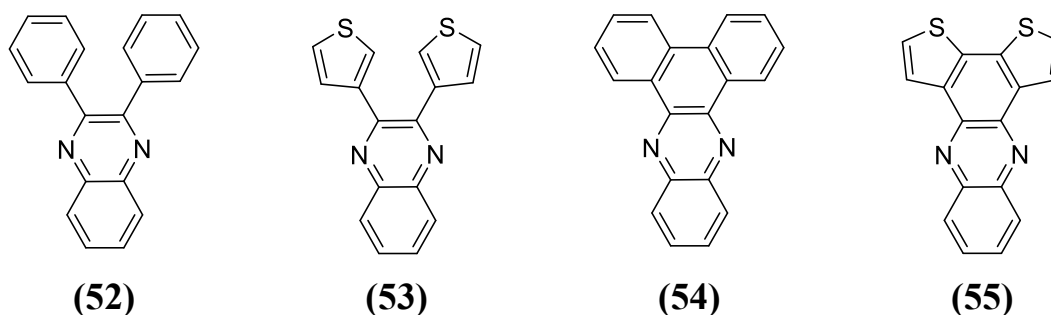
hóa, ái lực electron, mức HOMO và LUMO, đặc điểm hấp thụ ánh sáng và cực đại huỳnh quang. [41].



Hình 1.26. Một số cấu trúc dựa trên khung quinoxaline ứng dụng trong lĩnh vực quang – điện tử

b. Ứng dụng trong pin mặt trời hữu cơ (OPVs)

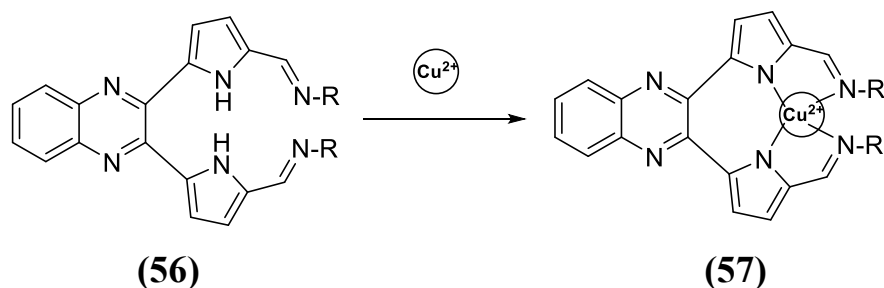
Năng lượng mặt trời là nguồn năng lượng tự nhiên và lâu dài có thể đáp ứng nhu cầu hiện tại và tương lai của chúng ta. Do đó, khả năng hấp thụ ánh sáng mặt trời và chuyển hóa thành điện năng bằng vật liệu quang hoạt hữu cơ là một trong những mối quan tâm quan trọng trong những thập kỷ vừa qua. So với pin mặt trời bán dẫn vô cơ, pin mặt trời hữu cơ (Organic Photovoltaic Solar Cells – OPVs) có ưu điểm là chi phí thấp, trọng lượng nhẹ, khả năng xử lý giải pháp và tính linh hoạt cơ học tốt. Do đó, trong vài năm gần đây, nhiều loại polyme điện tử khác nhau đã được sử dụng để chế tạo pin mặt trời. Trong số đó, quinoxaline và các dẫn xuất của nó đã được sử dụng rộng rãi cho các ứng dụng quang điện tử vì chúng có thể dễ dàng sửa đổi bằng cách thay đổi các nhóm chức, chẳng hạn như chuỗi alkyl, vòng thơm liên hợp [42].



Hình 1.27. Một số dẫn xuất quinoxaline ứng dụng trong pin mặt trời

c. Ứng dụng trong cảm biến và huỳnh quang

Các ion kim loại đóng một vai trò thiết yếu trong tự nhiên. Ví dụ như Cu^{2+} rất cần thiết cho enzyme và cân bằng nội bào, tuy nhiên khi ở mức độ cao nó liên quan trực tiếp đến một hệ bệnh lý như hội chứng Menkes, và bệnh Alzheimer. Zn^{2+} là một cation quan trọng khác trong các quá trình sinh học, nhưng ở mức độ cao có liên quan đến một số bệnh nghiêm trọng như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, tiểu đường, và trầm cảm. Trong khi đó, Ag^+ được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp và y dược, nhưng đặc tính tích lũy sinh học và độc tính môi trường của nó đặt ra nhiều lo ngại. Thông thường, việc phân tích định lượng các ion kim loại nặng dựa trên các kỹ thuật phổ phức tạp, đòi hỏi thiết bị hiện đại, nhân lực chuyên môn và nhiều thời gian. Do đó, cảm biến huỳnh quang đang được phát triển mạnh mẽ nhờ ưu thế độ nhạy, độ chọn lọc cao, chi phí thấp và thao tác thuận tiện, trở thành phương pháp đầy hứa hẹn trong phát hiện và giám sát ion kim loại trong các mẫu sinh học và môi trường. [43]

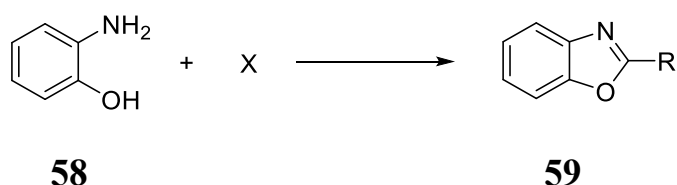


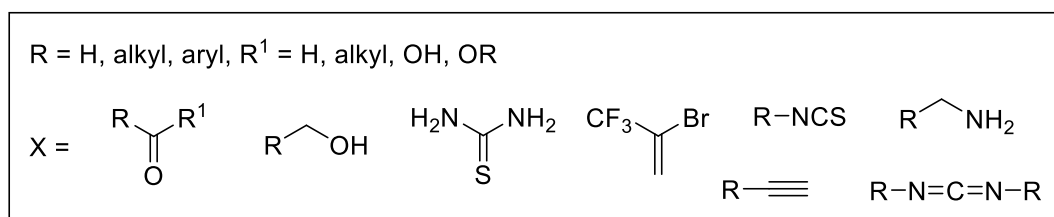
Hình 1.28. Cấu trúc hợp chất khung quinoxaline ứng dụng trong phát hiện ion kim loại

1.3. Một số phương pháp tổng hợp benzazole không sử dụng lưu huỳnh

1.3.1. Một số phương pháp cổ điển tổng hợp benzoxazole

Phương pháp truyền thống để tổng hợp benzoxazole là ngưng tụ *o*-aminophenol với các hợp chất carbonyl khác nhau trong các điều kiện phản ứng khác nhau, một số chất nền tiêu biểu như aldehyde, acid và các dẫn xuất của chúng, benzyl alcohol, alkynone, isothiocyanate, ketone, ortho -este, trong số những chất khác.

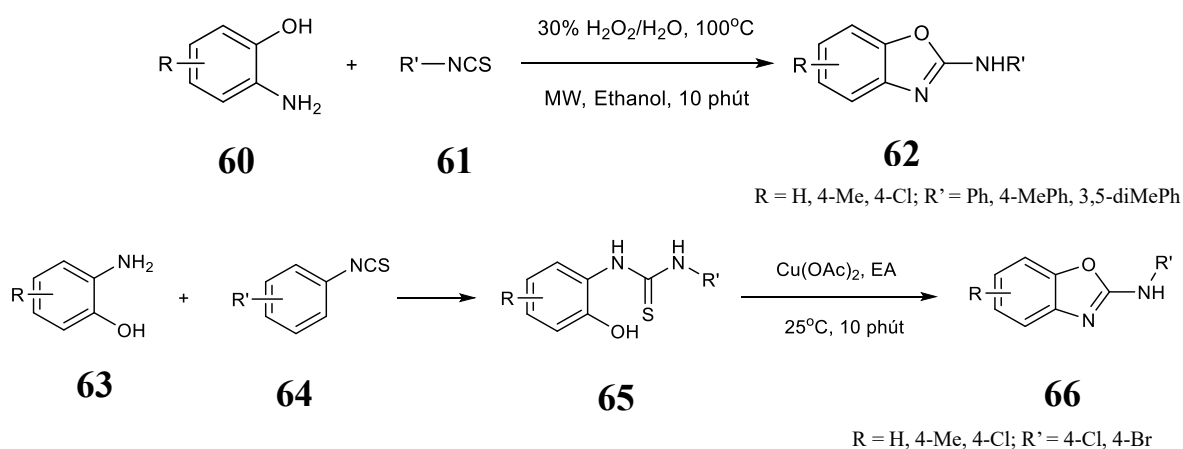




Hình 1.29. Phản ứng tổng quát của quá trình tổng hợp benzoxazole

1.3.1.1. Đi từ *o*-aminophenol với isothiocyanate

Quá trình tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole bằng phản ứng giữa *o*-aminophenol với các dẫn xuất của isothiocyanate với H₂O₂ trong EtOH dưới điều kiện vi sóng. So với phương pháp cổ điển sử dụng chiếu xạ vi sóng dẫn đến tăng tốc độ phản ứng và cải thiện hiệu suất [44]. Hoặc với các tác nhân khác như Cu(OAc)₂ trong dung môi ethyl acetate ở nhiệt độ 25 °C. Trong phản ứng này hợp chất trung gian thiourea được hình thành với các tác nhân khử khác nhau. Tuy nhiên những phương pháp này còn tồn tại một số mặt hạn chế như cần sử dụng nhiều chất xúc tác đắt tiền hoặc độc hại, đòi hỏi điều kiện phản ứng nghiêm ngặt [45].

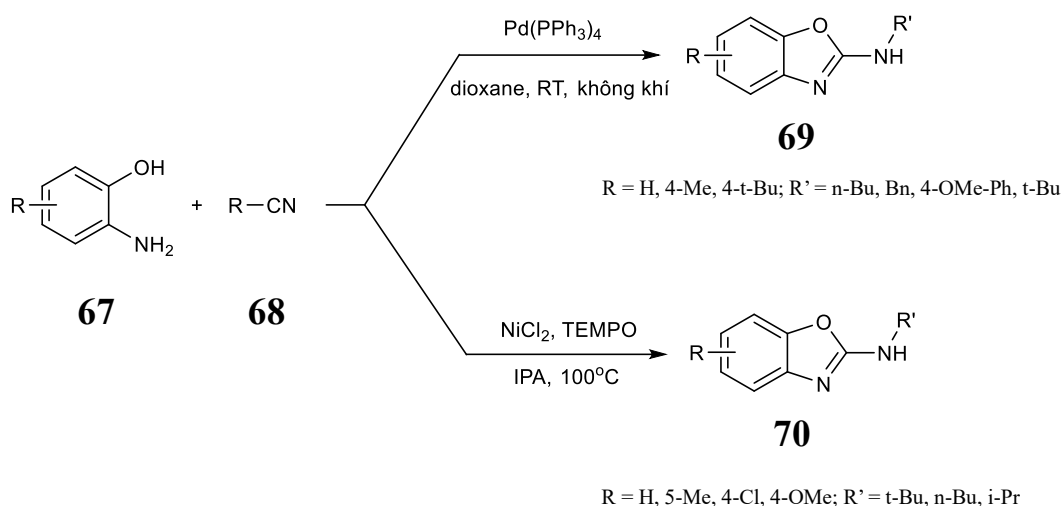


Hình 1.30. Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ *o*-aminophenol và isothiocyanate

1.3.1.2. Đi từ *o*-aminophenol với isocyanate

Năm 2013, Liu và cộng sự đã phát triển một quy trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole mới dựa trên phản ứng oxy hóa xúc tác bởi kim loại palladi. Phương pháp này cho hiệu suất cao từ 85 đến 96%, có thể áp dụng cho nhiều loại cơ chất khác nhau, đồng thời sử dụng điều kiện phản ứng nhẹ nhàng với nguyên liệu sẵn có, cho thấy tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ [46]. Bên cạnh đó, Wang và cộng sự đã báo cáo một phương pháp tổng hợp

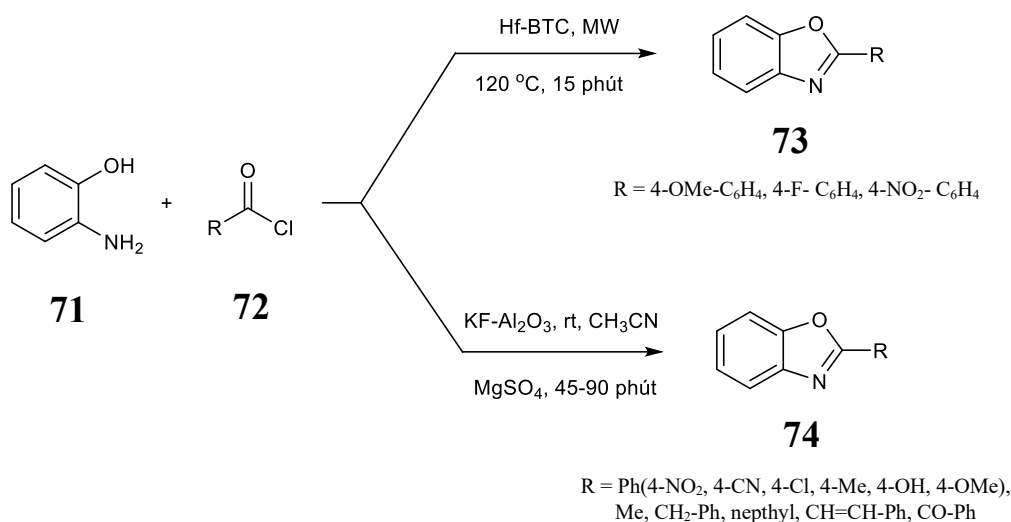
2-aminobenzoxazole sử dụng NiCl_2 làm chất xúc tác, với sự hỗ trợ của TEMPO làm chất oxy hóa trong môi trường dung môi isopropyl ethanoate (IPA). Phương pháp này thể hiện hiệu quả tốt và có thể triển khai trên quy mô lớn [47].



Hình 1.31. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ *o*-aminophenol và isocyanate

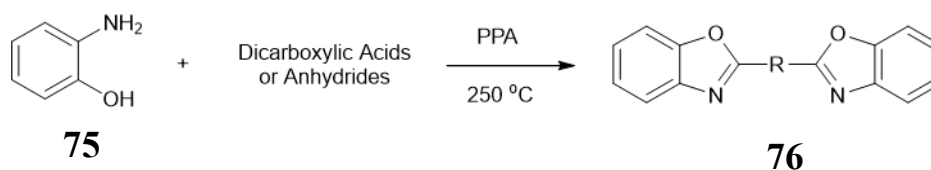
1.3.1.3. Đi từ *o*-aminophenol với acid và các dẫn xuất của chúng

Các phương pháp tổng hợp benzoxazole ngày càng được cải tiến theo hướng thân thiện với môi trường, hiệu quả và dễ ứng dụng. Trong nghiên cứu của Nguyen và các đồng tác giả, một phương pháp tổng hợp các dẫn xuất 2-phenylbenzoxazole đã được thực hiện thông qua phản ứng ngưng tụ giữa *o*-aminophenol và benzoyl chloride với sự xúc tác của hệ acid kép Brønsted–Lewis (Hf-BTC) [48]. Phản ứng diễn ra trong điều kiện không dung môi, được chiếu xạ vi sóng ở 120 °C trong vòng 15 phút và cho hiệu suất dao động từ 30 đến 85%. Đáng chú ý, chất xúc tác Hf-BTC có thể được tái sử dụng đến năm chu kỳ mà không làm giảm đáng kể hiệu suất phản ứng, cho thấy tiềm năng ứng dụng trong tổng hợp xanh. Trong một nghiên cứu khác, Bahadorikhalili và Sardarian đã báo cáo một quy trình tổng hợp benzoxazole đơn giản, hiệu quả bằng cách sử dụng hệ xúc tác base dị thể $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ [49]. Phản ứng được tiến hành giữa *o*-aminophenol và các dẫn xuất acid trong dung môi acetonitril với sự có mặt của MgSO_4 khan, ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 45 đến 90 phút, cho hiệu suất cao từ 83 % đến 95 %. Hệ xúc tác này cũng cho thấy độ bền cao khi không bị suy giảm hiệu suất trong mười lần sử dụng liên tiếp.



Hình 1.32. Tổng hợp benzoxazole từ *o*-aminophenol và benzoyl chloride

Tác giả Nyilas và Pinter đã chỉ ra quá trình tổng hợp bis-benzoxazole với năng suất tốt bằng cách ngưng tụ một phân tử acid dicarboxylic hoặc anhydride trong acid polyphosphoric ở nhiệt độ từ 150-200 °C. Liên kết hai nhân benzoxazole đã được thay đổi từ chuỗi anlkane đơn giản thành chuỗi aryl (tức là X = (CH₂)₂, (CH₂)₄, (CH₂)₆, (CH₂)₈, C₆H₁₀, C₆H₈, *o*-, *m*- & *p*-phenylene) [50].

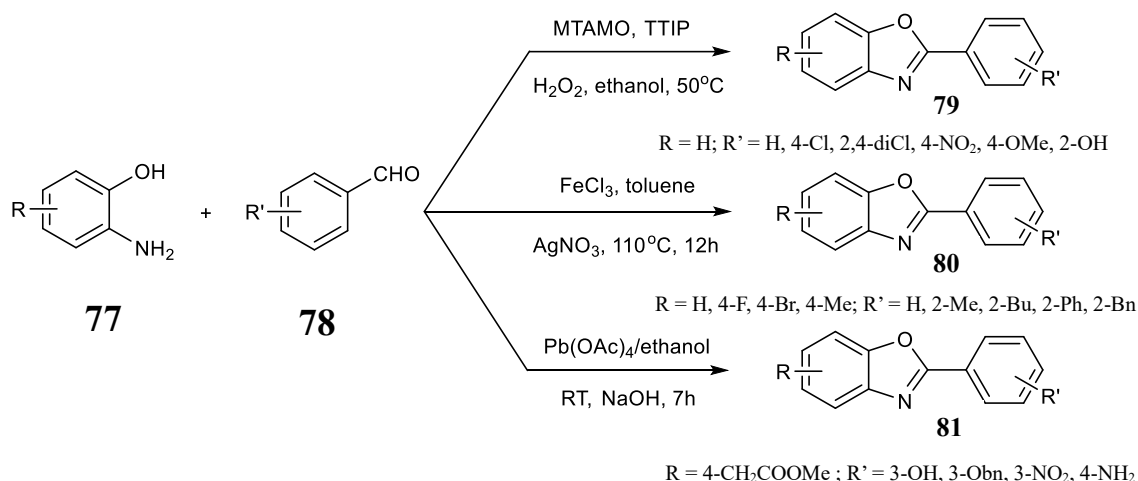


Hình 1.33. Tổng hợp bis-benzoxazole từ *o*-aminophenol và acid cacboxylic

1.3.1.4. Từ *o*-aminophenol với aldehyde

Phản ứng ngưng tụ giữa *o*-aminophenol và aldehyde là một phương pháp quan trọng để tổng hợp các benzoxazole hoặc các dẫn xuất Schiff base, tùy theo điều kiện phản ứng. Năm 2018, Bahrami và cộng sự đã công bố một phương pháp tổng hợp benzoxazole hiệu quả và thân thiện với môi trường thông qua phản ứng ngưng tụ giữa *o*-aminophenol và aldehyde thơm. Phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp dung môi gồm nước và ethanol, với sự có mặt của hydrogen peroxide (H₂O₂) làm chất oxy hóa, TTIP (titan tetraisopropoxide) và chất xúc tác rắn MTAMO (hỗn hợp oxide titania–nhôm oxide). Quá trình phản ứng diễn ra ở nhiệt độ chỉ 50 °C, với thời gian phản ứng ngắn nhưng cho hiệu suất rất cao, đạt từ 90 đến 96% [51]. Bên cạnh đó một phương pháp khác sử dụng FeCl₃ làm xúc tác trong dung môi toluene, thực hiện ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian

24 giờ. Kết quả cho thấy hiệu suất phản ứng dao động từ 50% đến 96%. Đáng chú ý, khi bổ sung AgNO_3 làm chất đồng oxy hóa, hiệu suất phản ứng được cải thiện đáng kể, đạt 91–99%, chứng minh vai trò thúc đẩy mạnh mẽ của chất phụ gia này [52]. Ngoài các phản ứng từ *o*-aminophenol, Jilani và cộng sự còn đề xuất một phương pháp khác để tổng hợp dẫn xuất benzoxazole thông qua phản ứng oxy hóa giữa methyl-3-amino-4-hydroxyphenylacetate và aldehyde. Phản ứng được xúc tác bởi chì tetraacetate $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ trong ethanol, với sự bổ sung của dung dịch NaOH 90% trong hỗn hợp ethanol-nước, được tiến hành ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và thu được sản phẩm benzoxazole chứa nhóm axetat với hiệu suất tốt [53].

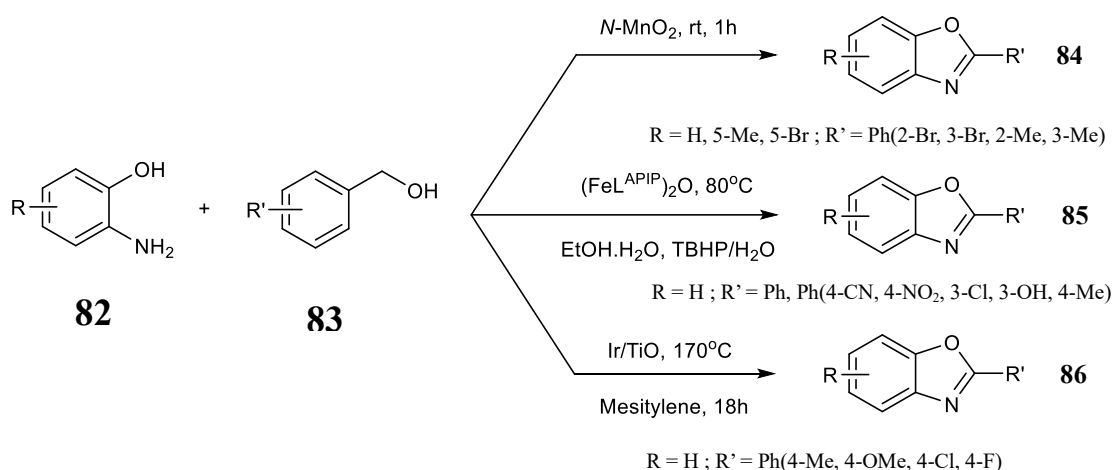


Hình 1.34. Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và aldehyde

1.3.1.5. Từ *o*-aminophenol với benzyl alcohols

Năm 2020, Tang và cộng sự đã phát triển một chất xúc tác mới là *N*- MnO_2 thông qua quy trình tổng hợp gồm hai bước: thủy nhiệt và nung, sử dụng các tiền chất như mangan (II) sulfate, acetate tetrahydrate, ethylene glycol, nước siêu tinh khiết và urê. Chất xúc tác này được ứng dụng trong tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole thông qua quá trình oxy hóa benzyl alcohol thành benzyl aldehyde, sau đó tiến hành phản ứng ngưng tụ với *o*-aminophenol ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, thu được hiệu suất rất cao từ 88 đến 99%. Phương pháp này có nhiều ưu điểm, bao gồm hiệu suất tốt, điều kiện phản ứng nhẹ nhàng, quy trình đơn giản và đặc biệt là chất xúc tác có thể tái sử dụng đến 10 lần mà không giảm đáng kể hiệu quả phản ứng [54]. Trong một nghiên cứu khác, Safaei và các cộng sự đã tổng hợp một phức hợp sắt (III) cầu nối oxo lưỡng nhân mới và

ứng dụng làm chất xúc tác cho phản ứng giữa benzyl alcohol và *o*-aminophenol trong dung môi hỗn hợp ethanol–nước, với TBHP (*tert*-butyl hydroperoxide) làm chất oxy hóa. Phản ứng diễn ra ở 80 °C trong 12 giờ, cho hiệu suất tổng hợp benzoxazole tốt [55]. Phương pháp này sử dụng điều kiện phản ứng vừa phải, lượng xúc tác thấp, và là một hướng tiếp cận tiềm năng trong tổng hợp dị vòng. Ngoài ra, Han và cộng sự đã phát triển một hệ xúc tác iridium trên chất mang titania, được điều chế bằng phương pháp tẩm, để tổng hợp benzoxazole thông qua cơ chế khử hydro không cần chất nhận điện tử. Phản ứng sử dụng *o*-aminophenol và rượu bậc một, thực hiện trong mesitylene dưới khí argon ở nhiệt độ 80-170 °C trong 18 giờ, cho sản lượng khá và có thể áp dụng cho nhiều loại cơ chất khác nhau. Ưu điểm của phương pháp này là chất xúc tác dễ thu hồi và tái sử dụng, hiệu suất cao, phạm vi cơ chất rộng và ít tạo chất thải. Tuy nhiên, thời gian phản ứng dài và yêu cầu nhiệt độ cao là những yếu tố hạn chế nhất định đối với hiệu quả tổng thể của quy trình [56].

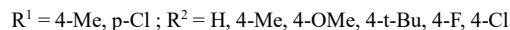
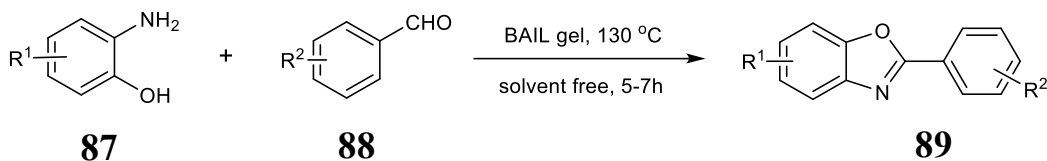


Hình 1.35. Một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và benzyl alcohol

1.3.2. Một số phương pháp hóa học xanh và hiện đại tổng hợp benzoxazole

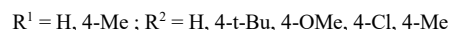
Năm 2019, Nguyen và các cộng sự đã báo cáo tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole sử dụng chất xúc tác gel lỏng ion có tính acid Brønsted trong điều kiện không có dung môi để ngưng tụ và thom hóa *o*-aminophenol và aldehyde ở 130 °C trong 5 giờ. Các tác giả đã tổng hợp 14 dẫn xuất với hiệu suất 85–98%. Chất xúc tác có thể tái sử dụng trong tối đa 5 lần chạy liên tiếp mà không làm giảm hiệu quả đáng kể. Các đặc điểm hấp dẫn của phương pháp này là chất

xúc tác xanh có thể thu hồi, năng suất cao và quá trình xử lý dễ dàng. Nhiệt độ cao và phản ứng kéo dài hạn chế ưu điểm của phương pháp này [57].



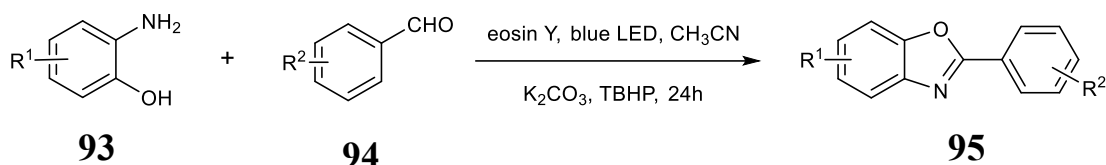
Hình 1.36. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và aldehyde bằng xúc tác gel lỏng ion

Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole bằng phản ứng ngưng tụ giữa *o*-aminophenol và aldehyde sử dụng chất lỏng ion acid Lewis được hỗ trợ bằng vật liệu nano từ tính Fe₃O₄ (LAIL@MNP) đã được Nguyen và các cộng sự nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, các chất phản ứng được siêu âm trong điều kiện không có dung môi ở 70 °C trong 30 phút để mang lại năng suất từ trung bình đến cao. Khả năng tái sử dụng chất xúc tác, dễ xử lý, điều kiện không có dung môi, thời gian phản ứng ngắn hơn và con đường xanh là ưu điểm của quy trình này [58].



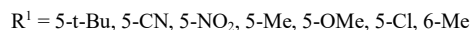
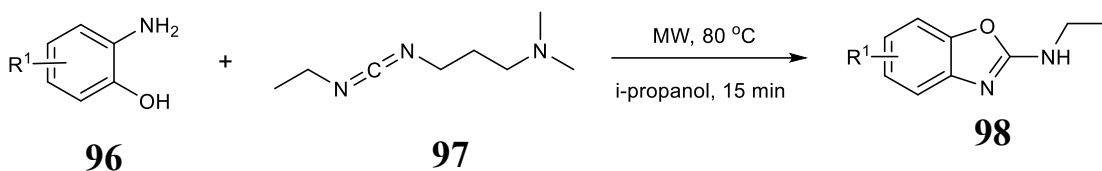
Hình 1.37. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và aldehyde bằng chất lỏng ion acid Lewis

Năm 2020, Nguyen và các đồng tác giả đã giới thiệu eosin Y như một chất xúc tác quang hiệu quả để điều chế các dẫn xuất benzoxazole. Phản ứng giữa *o*-aminophenol và aldehyde trong methyl cyanide hoặc dung môi DMSO sử dụng K₂CO₃ làm base và chất oxy hóa TBHP (*tert*-butyl-hydroperoxide) được chiếu xạ dưới argon với đèn LED xanh (3W) trong 24 giờ. Các tác giả đã điều chế được 18 dẫn xuất với năng suất 58-92%. Ưu điểm liên quan đến phương pháp này là tránh sử dụng các chất xúc tác tổng hợp trước và quy trình gia nhiệt truyền thống [59].



Hình 1.38. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và aldehyde bằng xúc tác quang

Rapolu và cộng sự đã thực hiện một phản ứng one-pot đơn giản dễ dàng để tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 80 °C từ *o*-aminophenol và EDC.HCl trong isopropanol. Con đường này cũng có một số ưu điểm như thao tác đơn giản, thời gian phản ứng ngắn hơn bằng cách sử dụng chiếu xạ vi sóng [60].

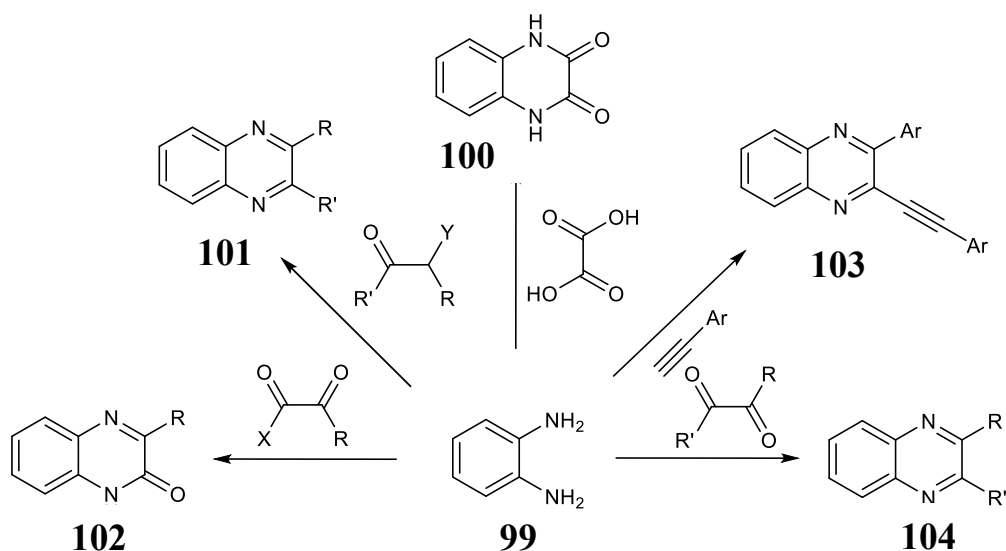


Hình 1.39. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole với chiếu xạ vi sóng

1.4. Một số phương pháp tổng hợp quinoxaline không sử dụng lưu huỳnh

1.4.1. Một số phương pháp cổ điển để tổng hợp quinoxaline

Phương pháp tổng hợp quinoxaline của Hinsberg là một trong những cách đơn giản và hiệu quả nhất để tạo ra hệ dị vòng này. Phản ứng dựa trên sự ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine (**99**) và một hợp chất 1,2-dicarbonyl, điển hình như glyoxal hoặc benzil. Khi hai chất này phản ứng với nhau trong điều kiện trung tính hoặc có mặt acid nhẹ, các nhóm amino ($-\text{NH}_2$) của *o*-phenylenediamine sẽ tấn công vào các nhóm carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) của hợp chất dicarbonyl, tạo thành liên kết $\text{C}=\text{N}$ thông qua quá trình imin hóa. Quá trình này diễn ra hai lần và sau đó mất nước, dẫn đến sự hình thành cấu trúc vòng quinoxaline bền vững. Phản ứng này không chỉ đơn giản, dễ thực hiện mà còn cho hiệu suất cao, được sử dụng rộng rãi để tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline trong nghiên cứu hóa học hữu cơ và dược phẩm [61].

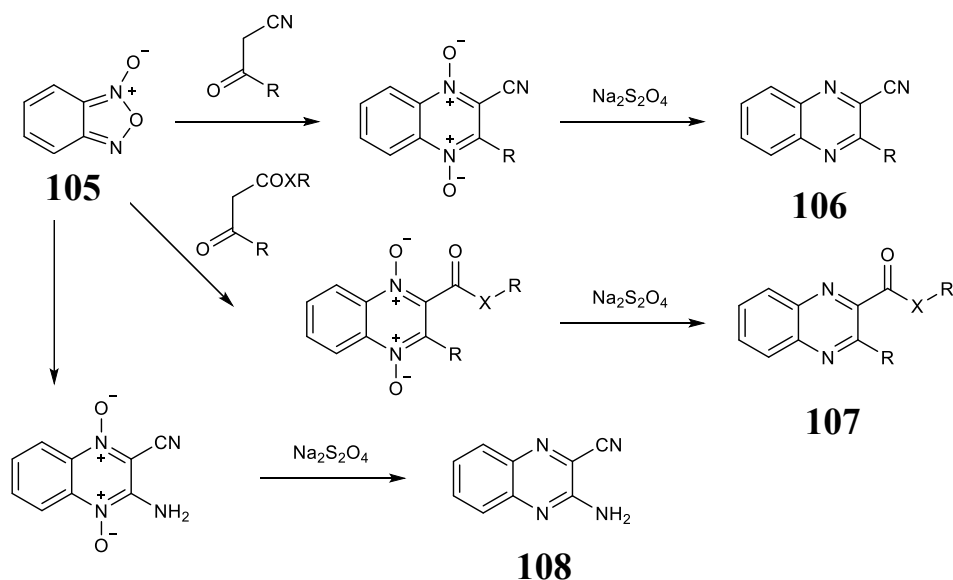


Hình 1.40. Phương pháp tổng hợp quinoxaline của Hinsberg và Korner

Trong khi đó, phương pháp tổng hợp quinoxaline của Körner được giới thiệu vào năm 1871, sớm hơn Hinsberg một thời gian. Phương pháp này chủ yếu dựa trên việc khử các dẫn xuất quinoxaline dioxide (quinoxaline-1,4-dioxide) bằng các tác nhân khử như amoni chloride kết hợp với thiếc hoặc kẽm trong môi trường acid. Trước tiên, người ta tổng hợp quinoxaline-1,4-dioxide bằng cách oxy hóa o-phenylenediamine, sau đó thực hiện quá trình khử hai nhóm oxide (-O) gắn vào các nguyên tử nitơ của vòng quinoxaline để thu được quinoxaline không oxide. Phương pháp Körner có ưu điểm trong việc tạo ra quinoxaline từ các tiền chất dễ điều chỉnh, đồng thời cho phép tiếp cận các dẫn xuất quinoxaline đa dạng bằng biến đổi các nhóm thế trước hoặc sau quá trình khử [61].

Phản ứng Beirut là một phương pháp tổng hợp quinoxaline đặc biệt, dựa trên cơ chế cộng vòng [3+2] (cycloaddition) giữa benzofurazan *N*-oxide và các hợp chất hai nguyên tử carbon như alkyne hoặc alkene hoạt hóa. Trong phản ứng này, benzofurazan *N*-oxide đóng vai trò là hệ 1,3-dipole, phản ứng với alkyne hoặc alkene giàu electron để hình thành một vòng trung gian năm cạnh. Vòng trung gian sau đó trải qua quá trình sắp xếp lại, dẫn đến việc hình thành quinoxaline-1,4-dioxide. Nếu cần, sản phẩm này có thể tiếp tục được khử để thu về quinoxaline. Phản ứng Beirut có ưu điểm là điều kiện phản ứng nhẹ nhàng, sản phẩm thu được đa dạng với hiệu suất cao, đồng thời cho phép xây dựng nhanh chóng nhiều hệ dẫn xuất quinoxaline với các nhóm chức khác nhau. Một ví dụ điển hình cho phản ứng này là sự kết hợp giữa benzofurazan *N*-oxide

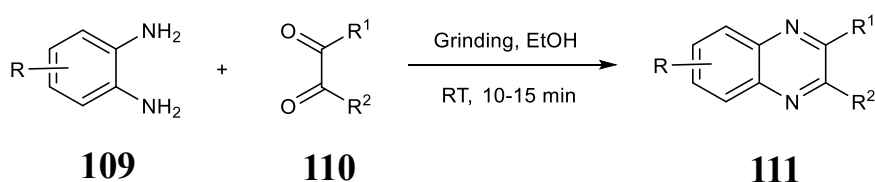
và ethyl propiolate, tạo ra quinoxaline-1,4-dioxide, sau đó có thể khử bằng tác nhân hóa học như kẽm/acid để thu được quinoxaline. Với cách tiếp cận khác biệt hoàn toàn so với phương pháp Hinsberg hay Körner, phản ứng Beirut đã mở rộng đáng kể khả năng tổng hợp các hợp chất quinoxaline mới, đặc biệt trong lĩnh vực hóa dược và vật liệu tiên tiến [61].



Hình 1.41. Phương pháp tổng hợp quinoxaline bằng phản ứng Beirut

1.4.2. Một số phương pháp hóa học xanh và hiện đại tổng hợp quinoxaline

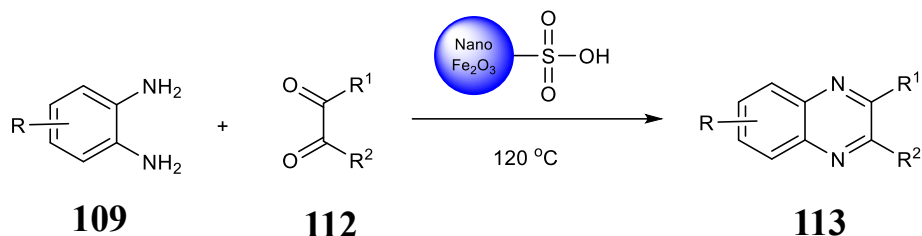
Bhutia và nhóm nghiên cứu đã thiết lập một phương pháp tổng hợp không dung môi để tổng hợp quinoxaline bằng cách nghiền cơ học hóa học có hỗ trợ chất lỏng của *o*-phenylenediamine (**109**) với 1,2-dicarbonyl (**110**). Tính đơn giản về mặt vận hành khi chạy phản ứng trong điều kiện không dung môi giúp tránh bước xử lý và tinh chế là ưu điểm của phương pháp này [62].



Hình 1.42. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline bằng phương pháp nghiền cơ học

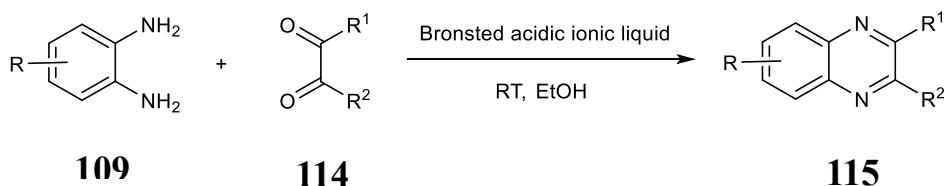
Harsha và cộng sự đã phát triển một hệ xúc tác nano- γ - Fe_2O_3 - SO_3H dị thể có thể thu hồi bằng từ tính để ngưng tụ cyclocondensation của 1,2-diketone hoặc α -bromoketone với *o*-phenylenediamine để tổng hợp quinoxaline trong điều kiện không có dung môi. Các quy trình xử lý và tinh chế dễ dàng, cùng

với năng suất sản phẩm cao thu được trong thời gian ngắn hơn, là những lợi thế rõ ràng của phương pháp thân thiện với môi trường này. Chất xúc tác có thể được thu hồi bằng từ tính và có thể tái sử dụng tới 5 lần. Các *o*-phenylenediamine giàu electron có hiệu suất tốt so với các *o*-phenylenediamine gắn với các nhóm hút electron [63].



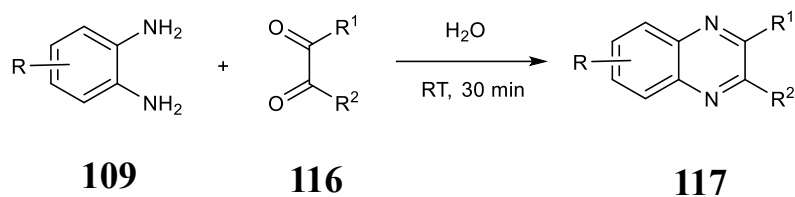
Hình 1.43. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline với xúc tác nano

Chất lỏng ion có tính acid Brønsted (BAIL) thể hiện đồng thời tính chất của acid Brønsted và chất lỏng ion (IL). Ngoài ra, một trung tâm ion được ghép cộng hóa trị vào xương sống polyme có tính chất độc đáo của IL cũng như cấu trúc polyme đại phân tử. Tamami và cộng sự đã chuẩn bị hai chất lỏng ion có tính acid Brønsted dựa trên polyvinyl imidazole trên nền chất mang silica và đã chứng minh ứng dụng của chúng trong quá trình tổng hợp bền vững các dẫn xuất quinoxaline với hiệu suất cao [64].



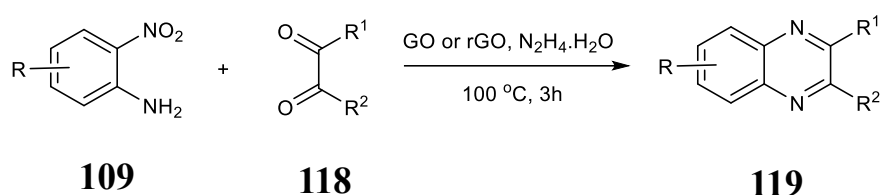
Hình 1.44. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline với xúc tác chất lỏng ion có tính acid Brønsted

Delpivo đã báo cáo một quá trình tổng hợp hiệu quả không cần chất xúc tác của một loạt quinoxaline trong nước bằng cách phản ứng các hợp chất 1,2-dicarbonyl với *o*-phenylenediamine. Hiệu suất cao và không có bất kỳ tác nhân loại nước nào làm cho phương pháp đó trở thành một phương pháp bền vững hấp dẫn so với các quy trình nhiệt thông thường liên quan đến xúc tác acid-base [65].



Hình 1.45. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline chỉ sử dụng nước

Roy và các cộng sự đã phát triển một phương pháp tổng hợp song song không chứa kim loại của quinoxaline từ *o*-nitroaniline hoặc dinitrobenzene bằng cách sử dụng graphene oxide (GO) làm ‘carbocatalyst’ khi kết hợp với hydrazine hydrate với hiệu suất 85–90 % [66].



Hình 1.46. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline sử dụng graphene oxide

1.5. Các phương pháp tổng hợp benzoxazole sử dụng lưu huỳnh

1.5.1. Từ *o*-aminophenol với aldehyde

Lưu huỳnh nguyên tố được phát hiện là chất oxy hóa tốt để thúc đẩy quá trình ngưng tụ oxy hóa của *o*-aminophenol với nhiều loại aldehyde, bao gồm cả aliphatic aldehyde như cyclohexanecarboxaldehyde. Các phản ứng được xúc tác bằng sodium sulfide khi có DMSO làm chất phụ gia. Các sản phẩm benzoxazole thu được với năng suất tốt [67].

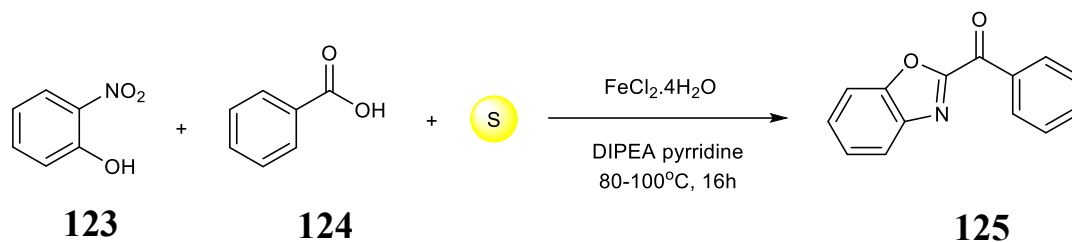


Hình 1.47. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và aldehyde với lưu huỳnh

1.5.2. Từ *o*-nitrophenol với acetophenone

Chất xúc tác Fe/S được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng từ $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ và lưu huỳnh nguyên tố khi có mặt amine bậc ba làm base được phát hiện có khả năng xúc tác hiệu quả phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử 6e - của *o*-nitrophenol với acetophenone và methylquinoline. Các sản phẩm ngưng tụ 2-

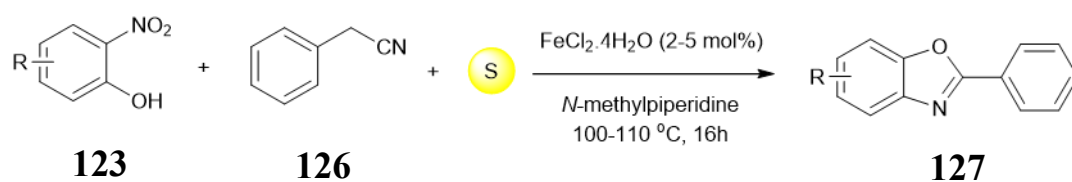
benzoylbenzoxazole và 2-quinolylylbenzoxazole thu được với hiệu suất hợp lý, với nước là sản phẩm phụ duy nhất, ở nhiệt độ thấp 80 °C [68].



Hình 1.48. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-nitrophenol và acetophenone

1.5.3. Từ *o*-nitrophenol với arylacetonitrile

$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ và lưu huỳnh nguyên tố được phát hiện có hiệu quả cao trong việc xúc tác phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử loại nhóm cyanide giữa *o*-nitrophenol và arylacetonitrile. Mặc dù hiệu suất vẫn ở mức trung bình trong một số trường hợp, phạm vi của quá trình chuyển hóa này có vẻ khá rộng và phương pháp thân thiện với môi trường. Lưu huỳnh nguyên tố được phát hiện đặc biệt phù hợp cho quá trình chuyển hóa này do có nhiều vai trò như (i) chất thu ion cyanide; (ii) chất khử bên ngoài; và (iii) thành phần cấu tạo chất xúc tác Fe/S. So với các phương pháp ngưng tụ oxy hóa khử đã biết sử dụng *o*-nitrophenol với các đối tác khử khác để cung cấp 2-arylbenzoxazole, thường đòi hỏi chất xúc tác phức tạp/đắt tiền, phương pháp hiện tại được nhấn mạnh bởi tính đơn giản, không tốn kém và thân thiện với môi trường. Người ta hy vọng rằng các hoạt động xúc tác của hệ thống Fe/S trong phản ứng decyanative có thể được áp dụng cho các phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử khác [69].

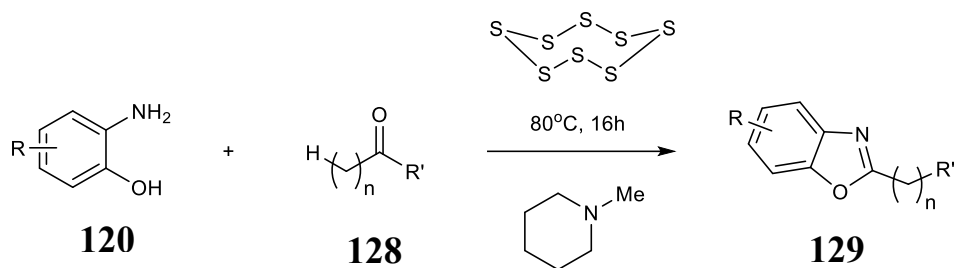


Hình 1.49. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-nitrophenol và arylacetonitrile

1.5.4. Từ *o*-aminophenol với ketone

Với sự có mặt của *N*-methylpiperidine, lưu huỳnh nguyên tố được phát hiện có tác dụng như chất oxy hóa tốt trong việc thúc đẩy quá trình sắp xếp lại

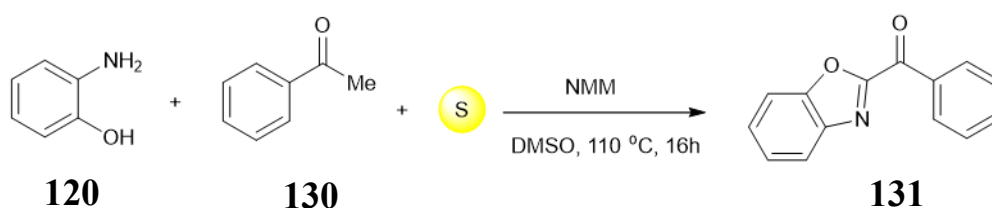
oxy hóa giữa *o*-aminophenol và ketone. Một loạt các 2-alkylbenzoxazole đã thu được trong điều kiện nhẹ nhàng [70].



Hình 1.50. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và ketone

1.5.5. Từ *o*-aminophenol với acetophenone

Một phương pháp hiệu quả để tổng hợp trực tiếp 2-benzoylbenzoxazole từ *o*-aminophenol và acetophenone thông qua chuỗi phản ứng benzoxazol hóa kiểu Willgerodt được thúc đẩy bởi lưu huỳnh và quá trình oxy hóa methylene trong DMSO. Các điều kiện phản ứng tương thích với nhiều nhóm chức và vòng dị vòng. Phương pháp này có ưu điểm là cả hai nguyên liệu đầu *o*-aminophenol và acetophenone đều không đắt và có sẵn trên thị trường. Hơn nữa, vì lưu huỳnh và DMSO được sử dụng làm chất oxy hóa khi có lượng *N*-methylmorpholine dưới dạng phụ gia, nên phương pháp của chúng tôi là một trong những phương pháp thuận tiện nhất để tổng hợp các dẫn xuất 2-benzoylbenzoxazoles [71].

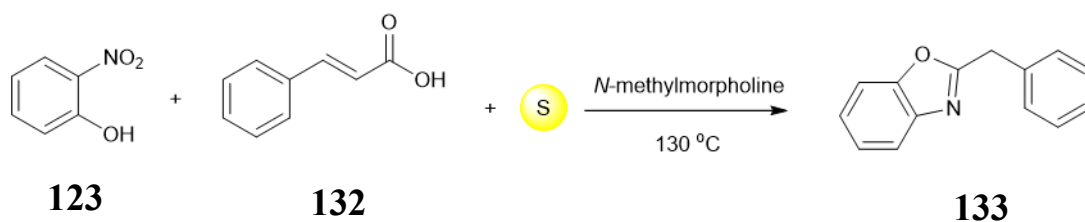


Hình 1.51. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-aminophenol và acetophenone

1.5.6. Từ *o*-aminophenol với cinamic acid

Một phương pháp dễ dàng để tổng hợp 2-benzylbenzoxazole sử dụng decarboxylative trung gian lưu huỳnh của acid cinnamic với 2-hydroxyaniline và 2-mercaptoaniline tương ứng trong điều kiện không có kim loại và dung môi. Tuy nhiên, phản ứng của 2-aminoaniline với acid cinnamic dẫn đến sự

hình thành 2-arylquinoxaline trong cùng điều kiện phản ứng. Quá trình chuyển hóa linh hoạt và tương thích với một số nhóm chức năng [72].

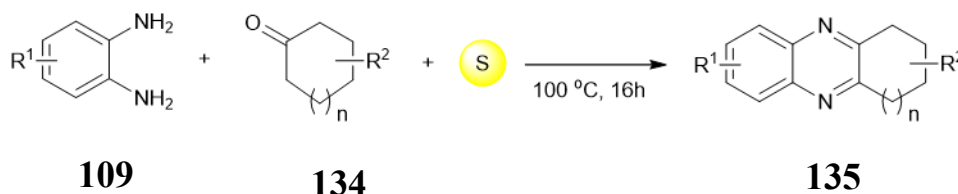


Hình 1.52. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ *o*-nitrophenol và acid cinnamic

1.6. Các phương pháp tổng hợp quinoxaline sử dụng lưu huỳnh

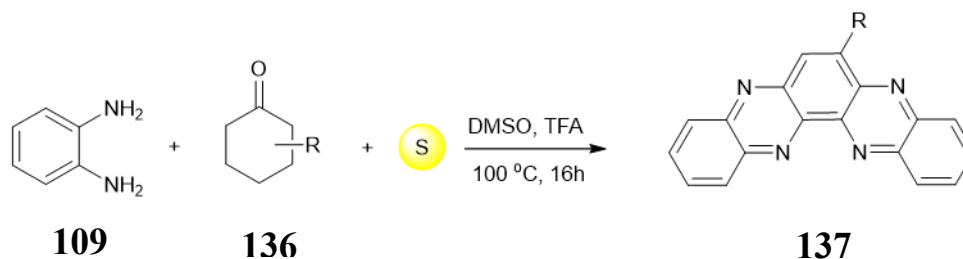
1.6.1. Từ các *o*-phenylenediamine

Mặc dù *o*-phenylenediamine được sử dụng rộng rãi vì quá trình oxy hóa nhanh, bis-nucleophile này tương đối ổn định với lưu huỳnh ngay cả ở nhiệt độ cao. Dựa trên khả năng tương thích này, chúng tôi đã nghiên cứu sự kết hợp oxy hóa giữa *o*-phenylenediamine và cycloalkanones. Có thể dễ dàng thu được quinoxaline tương ứng khi đun nóng với lưu huỳnh ở gần điểm nóng chảy của nguyên tố này [73].



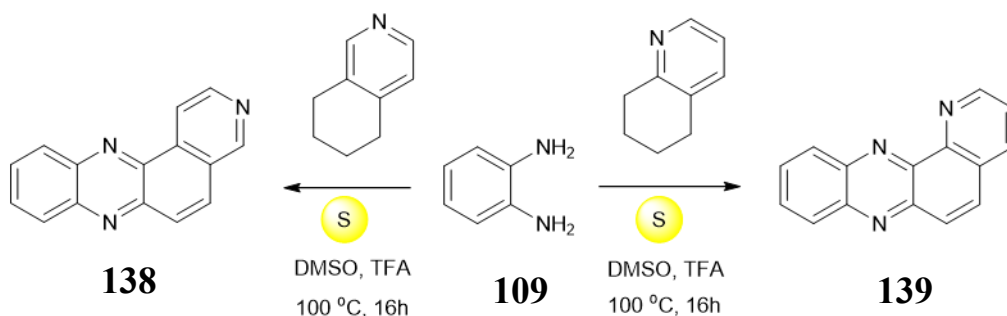
Hình 1.53. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ *o*-phenylenediamine và cycloalkanone

Khi một cyclohexanone thể được đun nóng với *o*-phenylenediamine, pentacycle được hình thành trong DMSO. Có thể đạt được hiệu suất tốt khi một acid mạnh như TFA, HCl, pTSA... được sử dụng làm chất xúc tác [74].



Hình 1.54. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ *o*-phenylenediamine và cyclohexanone

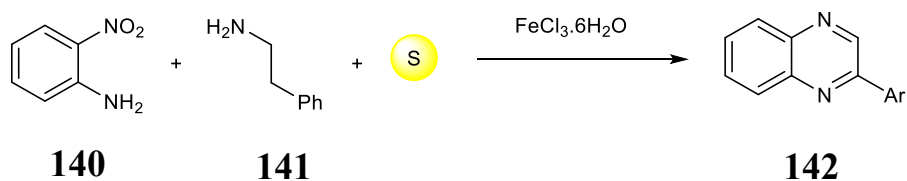
Các nhóm methylene của 5,6,7,8-tetrahydroquinoline và isoquinoline có thể bị oxy hóa và kết hợp với *o*-phenylenediamine khi có mặt lưu huỳnh và xúc tác bởi TFA trong DMSO là chất oxy hóa. Chiến lược này là một phương pháp nhanh chóng và không tốn kém để tổng hợp các dị vòng phenazine-pyridine [75].



Hình 1.55. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ *o*-phenylenediamine và 5,6,7,8-tetrahydroquinoline

1.6.2. Từ các *o*-nitroaniline

Khi 2-phenethylamine được sử dụng thay cho benzylamine, một phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử khác xảy ra với quá trình oxy hóa ban đầu của α -methylene thành imine. Sau đó, nhóm β -methylene phản ứng mạnh hơn và trải qua quá trình oxy hóa tiếp theo. Do đó, quinoxaline được hình thành do quá trình oxy hóa hai nguyên tử cacbon. Các amin aliphatic dài hơn như octylamine có khả năng phản ứng kém hơn với quá trình hình thành, cạnh tranh của 6-heptylbenzimidazole [76].



Hình 1.56. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline từ *o*-nitroaniline

Kết luận lại, các dẫn xuất chứa dị vòng benzoxazole và quinoxaline đã được ghi nhận có nhiều hoạt tính sinh học đa dạng như kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm, và hỗ trợ điều trị tiểu đường. Các cấu trúc dị vòng này thường đóng vai trò quan trọng trong thiết kế thuốc mới nhờ đặc tính ổn định, khả năng tương tác sinh học tốt và dễ dàng biến đổi hóa học để tạo ra các dẫn xuất có hoạt tính sinh học cải tiến.

Mặc dù đã có nhiều công trình nghiên cứu trong và ngoài nước tập trung vào việc tổng hợp các hợp chất dị vòng khung benzoxazole và quinoxaline, hầu hết các phương pháp được báo cáo trước đây vẫn tồn tại nhiều hạn chế nhất định. Nhiều quy trình truyền thống yêu cầu nhiều bước trung gian, sử dụng tác nhân oxy hóa khử mạnh, dung môi độc hại hoặc xúc tác kim loại quý hiếm như Pd, Cu, Ag, không chỉ làm tăng chi phí và ảnh hưởng đến môi trường, mà còn giảm tính hiệu quả nguyên tử và khó mở rộng quy mô. Một số phương pháp khác dựa trên tiền chất như *o*-aminophenol hoặc *o*-phenylenediamine đòi hỏi bước khử nitro riêng biệt, vừa tốn năng lượng, vừa phát sinh chất thải vô cơ gây ô nhiễm. Ngoài ra, việc xử lý các phụ phẩm chứa lưu huỳnh hoặc nitơ trong các phản ứng truyền thống thường chưa được tận dụng hiệu quả, dẫn đến lãng phí tài nguyên và giảm độ bền vững của quy trình tổng hợp.

Xuất phát từ thực tiễn đó, việc nghiên cứu phát triển các phương pháp tổng hợp benzoxazole và quinoxaline từ các hợp chất thương mại sẵn có, giá thành thấp, kết hợp với việc áp dụng các kỹ thuật thân thiện môi trường, sử dụng dung môi xanh hoặc tổng hợp *one-pot* là một hướng đi thiết thực và có nhiều triển vọng. Những phương pháp này không chỉ giúp hạn chế tạo ra sản phẩm phụ độc hại mà còn phù hợp với xu hướng phát triển hóa học xanh (green chemistry) hiện nay. Từ những lý do trên, việc tập trung nghiên cứu tổng hợp, xác định cấu trúc và khảo sát hoạt tính sinh học của các hợp chất chứa dị vòng benzoxazole và quinoxaline là một hướng đi có ý nghĩa khoa học và thực tiễn, góp phần làm phong phú thêm kho tàng các hợp chất dị vòng hữu ích, đồng thời mở rộng tiềm năng ứng dụng trong phát triển thuốc và nghiên cứu dược lý tại Việt Nam.

CHƯƠNG 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và thiết bị

2.1.1. Hóa chất, dung môi

Các hóa chất sử dụng được mua từ các công ty hóa chất thương mại uy tín như (Merck, Sigma Aldrich, AKSci, ...) với độ tinh khiết trên 98 % nên được sử dụng trực tiếp mà không phải tinh chế lại. Dung môi chạy sắc ký cột là loại tinh khiết, khan và đều được cất mới trước khi sử dụng. Bột silica gel cho sắc ký cột sử dụng loại silica gel 60 Merck (240–400 mesh), bản mỏng sắc ký silica gel để nhôm Art. 5554 DC-Alufolien Kiesel 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 nghiên cứu

2.2.1. 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. 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 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 silica gel 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.

2.2.3. Phương pháp xác định cấu trúc

Phổ ^1H -NMR (500MHz), ^{13}C -NMR (125MHz) và ^1H -NMR (600MHz), ^{13}C -NMR (150MHz) và ^{19}F -NMR của các chất nghiên cứu được đo trên máy Bruker Avance-III (500MHz) và Bruker Avance Neo (600MHz) 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.

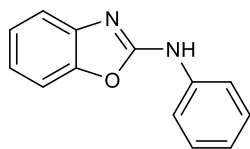
Phổ nhiễu xạ tia X (X-ray) được phân tích bằng máy MM007 HF của Rigaku Nhật Bản, Viện Hóa học chất tự nhiên – CNRS Cộng Hòa Pháp.

2.3. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate

Hỗn hợp gồm 2-nitrophenol **143** (1 mmol), isothiocyanate **144** (1,5 mmol), S (48 mg, 1,5 mmol), $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (10 mg, 0,05 mmol), *N*-methylpiperidine (99 mg, 1 mmol) và *N*-methyl-2-pyrrolidone (0,2 mL) được khuấy và đun nóng trong môi trường khí argon trong ống nghiệm 7 mL được đậy bằng nắp cao su ở 100 °C trong 16 giờ. Hỗn hợp thô được pha loãng với DCM (2 mL). Dung dịch thu được được rửa bằng nước (2 mL), tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc:Hexane) để thu được 2-aminobenzoxazole **145** dưới dạng chất rắn.

Các dữ liệu ^1H -NMR, ^{13}C -NMR và MS của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole (từ **145aa** đến **145na**) được mô tả như sau:

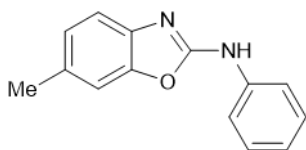
N-Phenylbenzo[d]oxazol-2-amine (**145aa**) [77]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 72 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.65 – 7.62 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 7.22-7.18

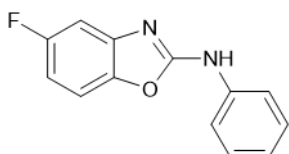
(m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 160.2, 149.0, 143.6, 139.9, 130.1, 125.2, 124.0, 123.0, 119.5, 117.6, 109.9.

6-methyl-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (145ab) [79]



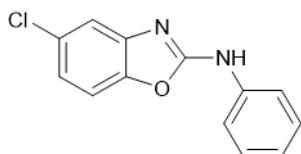
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 63 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 149.1, 141.1, 140.0, 133.3, 130.1, 125.9, 123.8, 119.4, 117.0, 110.3, 21.5.

5-fluoro-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (145ac) [78]



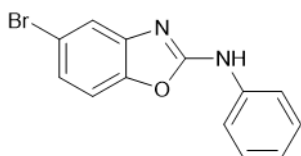
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 63 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.61 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 160.3, 160.2 (d, $J = 237.43$ Hz), 143.9 (d, $J = 1.55$ Hz), 143.6 (d, $J = 13.60$ Hz), 138.3, 128.7, 122.8, 118.3, 108.7 (d, $J = 10.42$ Hz), 107.9, 107.7, 103.2, 103.0. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -118.41 (td, $J = 9.23, 4.34$ Hz).

5-chloro-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (145ad) [80]



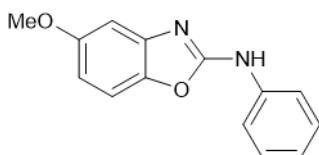
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 59 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.92-7.87 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 161.3, 147.7, 145.3, 139.6, 130.5, 130.1, 124.2, 122.7, 119.7, 117.5, 110.7.

5-Bromo-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145ae) [79]



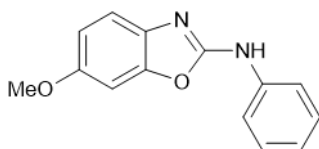
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 62 %. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 161.0, 148.1, 145.8, 139.6, 130.1, 125.5, 124.2, 120.5, 119.6, 117.6, 111.3.

5-Methoxyl-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145af) [78]



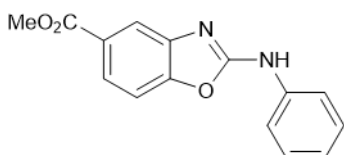
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 58 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 157.4, 143.3, 142.6, 138.0, 129.5, 123.5, 118.6, 109.2, 108.8, 102.1, 56.1.

6-Methoxyl-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145ag)



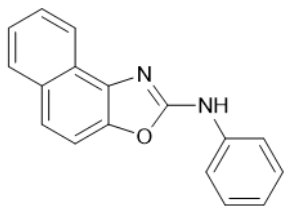
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 57 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.59 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 159.7, 157.6, 149.5, 140.1, 137.0, 130.1, 123.7, 119.3, 117.4, 111.7, 95.6, 56.5.

Methyl 2-(phenylamino)benzoxazole-5-carboxylate (145ah)



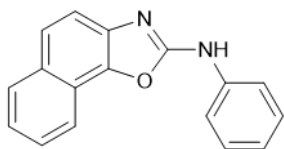
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 56 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 166.0, 160.1, 147.3, 146.8, 138.1, 129.0, 126.0, 122.8, 122.7, 118.0, 116.0, 109.6, 52.0.

***N*-Phenylnaphtho[1,2-*d*]oxazol-2-amine (145ai) [81]**



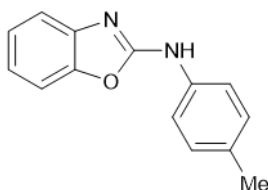
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 55 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 160.1, 145.2, 140.3, 138.5, 132.7, 130.1, 129.6, 127.1, 126.5, 125.8, 123.6, 123.3, 123.0, 119.2, 110.7.

***N*-Phenylnaphtho[2,1-*d*]oxazol-2-amine (145aj)**



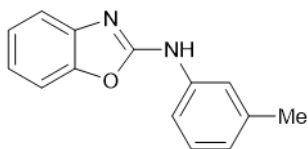
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 21 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 157.9, 141.1, 138.9, 138.8, 129.5, 129.0, 128.8, 127.0, 124.5, 124.0, 121.9, 118.9, 118.5, 117.3, 117.2.

***N*-(*p*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145ak) [77]**



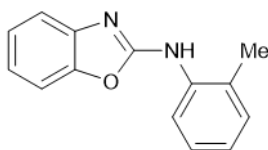
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 68 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.48 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 160.5, 149.0, 143.6, 137.3, 133.7, 130.5, 125.1, 122.8, 119.8, 117.4, 109.8, 20.8.

***N*-(*m*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145al) [79]**



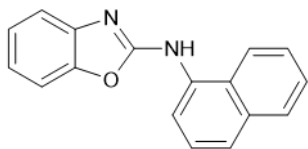
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 67 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 160.3, 148.9, 143.6, 140.1, 139.7, 129.9, 125.1, 124.7, 122.9, 120.1, 117.5, 116.7, 109.8, 21.6.

***N*-(*o*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145am) [77]**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 65 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 15.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 161.9, 149.4, 143.3, 137.5, 133.1, 131.9, 127.8, 126.7, 125.3, 125.2, 122.7, 117.1, 109.9, 18.0.

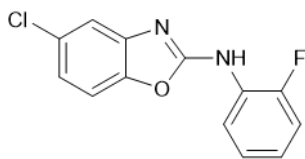
***N*-(Naphthalen-1-yl)benzoxazol-2-amine (145an) [82]**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 62 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.15-8.09 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD)

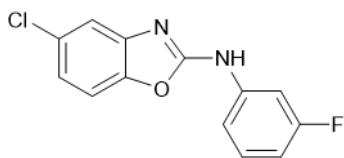
δ 162.2, 149.4, 143.3, 135.9, 134.9, 129.5, 129.4, 127.3, 126.8, 126.7, 125.2, 123.1, 122.8, 121.5, 117.3, 110.0.

5-Chloro-*N*-(2-fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ao)



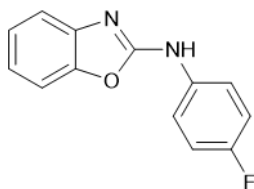
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 52 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.12 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.10-6.93 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 152.2 (d, $J = 243.58$ Hz), 146.4, 143.5, 129.8, 125.9 (d, $J = 10.54$ Hz), 124.9 (d, $J = 3.74$ Hz), 123.7 (d, $J = 7.22$ Hz), 122.2, 119.8, 117.7, 115.1 (d, $J = 18.71$ Hz), 109.7. ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -131.97 (s).

5-Chloro-*N*-(3-fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ap)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 52 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.88-6.84 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 162.5 (d, $J = 241.46$ Hz), 158.7, 144.7 (d, $J = 263.79$ Hz), 140.1 (d, $J = 11.40$ Hz), 130.6 (d, $J = 9.62$ Hz), 128.3, 121.6, 116.6, 113.7, 113.7, 110.2, 108.8 (d, $J = 21.13$ Hz), 104.6 (d, $J = 26.97$ Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -110.7.

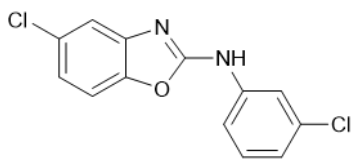
***N*-(4-Fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145aq) [77]**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 66 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 159.0, 158.7 (d, $J = 240.42$ Hz), 147.6, 142.1, 134.8, 123.8,

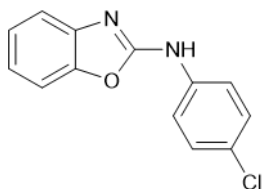
121.6, 120.0 (d, $J = 7.76$ Hz), 116.2, 115.1 (d, $J = 22.66$ Hz), 108.5. ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -119.4 (tt, $J = 8.16, 4.23$ Hz).

5-Chloro-*N*-(3-chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ar) [83]



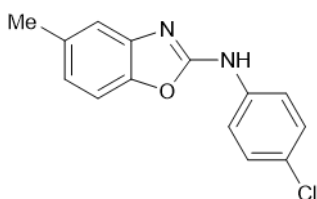
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 43 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.6, 145.8, 143.7, 139.8, 133.4, 130.7, 128.3, 122.1, 121.7, 117.1, 116.7, 116.3, 110.2.

***N*-(4-Chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145as)** [77]

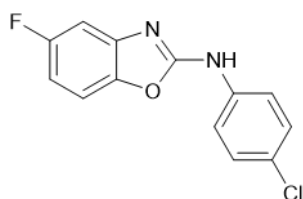


Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 73 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.68-7.64 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 159.9, 149.0, 143.5, 138.9, 130.0, 128.7, 125.2, 123.2, 120.7, 117.8, 109.9.

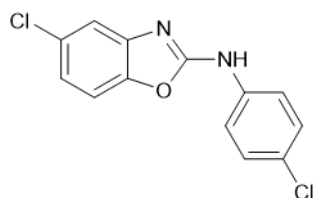
***N*-(4-Chlorophenyl)-5-methylbenzoxazol-2-amine (145at)** [78]



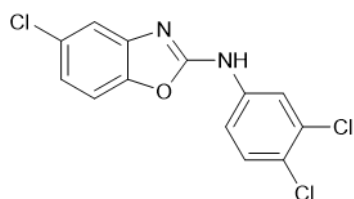
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 65 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 158.3, 145.6, 142.8, 138.2, 133.7, 129.3, 126.1, 123.0, 119.5, 117.5, 108.9, 21.5.

***N*-(4-Chlorophenyl)-5-fluorobenzoxazol-2-amine (145au) [84]**

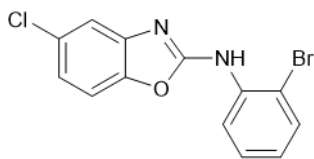
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 48 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 160.2 (d, $J = 237.79$ Hz), 159.9, 143.9, 143.5 (d, $J = 13.39$ Hz), 137.2, 128.6, 127.5, 119.4, 108.8 (d, $J = 10.41$ Hz), 108.1 (d, $J = 26.13$ Hz), 103.2 (d, $J = 26.76$ Hz). ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -118.3 (td, $J = 9.12, 4.19$ Hz).

5-Chloro-*N*-(4-chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145av) [85]

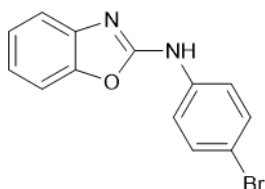
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 54 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.11 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ 160.9, 147.7, 145.2, 138.6, 130.6, 130.0, 129.0, 122.9, 120.9, 117.7, 110.8.

5-Chloro-*N*-(3,4-dichlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145aw) [86]

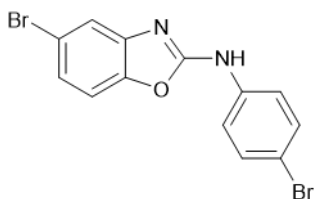
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 44 %. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 8.16-8.02 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.4, 145.8, 143.5, 138.5, 131.3, 130.8, 128.3, 123.8, 121.8, 118.8, 117.9, 116.7, 110.3.

***N*-(2-Bromophenyl)-5-chlorobenzoxazol-2-amine (145ax)**

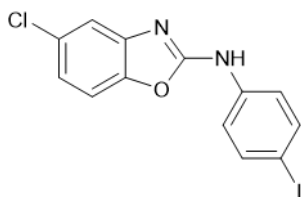
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 65 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 146.4, 143.7, 135.3, 132.6, 129.9, 128.9, 124.4, 122.6, 119.4, 118.0, 112.3, 109.9.

***N*-(4-Bromophenyl)benzoxazol-2-amine (145ay) [79]**

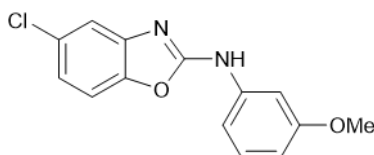
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 65 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 159.8, 149.0, 143.5, 139.4, 133.0, 125.2, 123.2, 121.0, 117.8, 115.9, 110.0.

5-Bromo-*N*-(4-bromophenyl)benzoxazol-2-amine (145az)

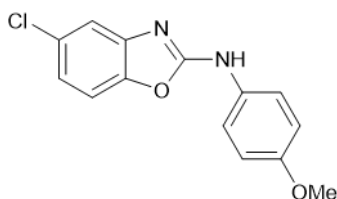
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (broad s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.44$, 2.01 Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.1, 146.7, 144.7, 138.2, 132.2, 124.8, 120.2, 119.7, 116.5, 114.5, 111.2. HRMS (ESI+) tính toán $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 366.9082, tìm thấy 366.9078.

5-Chloro-*N*-(4-iodophenyl)benzoxazol-2-amine (145ba) [87]

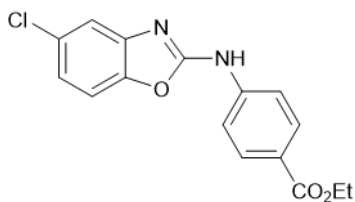
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 50 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.7, 145.8, 143.8, 138.2, 137.5, 128.2, 121.5, 120.0, 116.4, 110.1, 85.6.

5-Chloro-*N*-(3-methoxyphenyl)benzoxazol-2-amine (145ca)

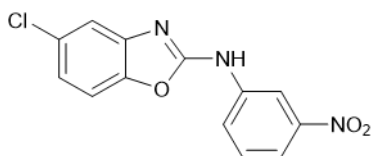
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 55 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.68 – 6.58 (m, 1H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 159.9, 159.0, 145.8, 144.0, 139.5, 129.8, 128.2, 121.3, 116.4, 110.3, 110.1, 107.5, 104.1, 55.1. HRMS (ESI+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.0588, tìm thấy 275.0581.

5-Chloro-*N*-(4-methoxyphenyl)benzoxazol-2-amine (145da) [88]

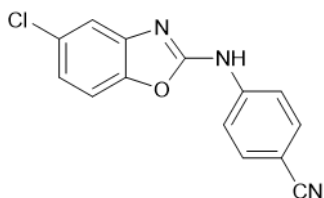
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 60 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 159.5, 154.9, 146.0, 144.3, 131.5, 128.1, 120.9, 119.5, 116.0, 114.2, 109.9, 55.2.

Ethyl 4-((5-chlorobenzoxazol-2-yl)amino)benzoate (145ea)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 44 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.19 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.3, 158.4, 145.8, 143.6, 142.6, 130.4, 128.3, 123.4, 121.8, 117.1, 116.7, 110.3, 60.3, 14.2. HRMS (ESI+) tính toán $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_3$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 317.0693, tìm thấy 317.0684.

5-Chloro-N-(3-nitrophenyl)benzoxazol-2-amine (145fa)

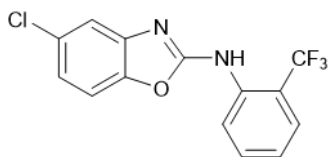
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 58 %. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.1$, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.1$, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 158.4, 148.3, 145.8, 143.4, 139.6, 130.4, 128.4, 123.8, 122.0, 116.9, 116.8, 111.7, 110.4. HRMS (ESI+) tính toán $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_3$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 290.0333, tìm thấy 290.0328.

4-((5-Chlorobenzoxazol-2-yl)amino)benzonitrile (145ga)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 158.1, 145.7,

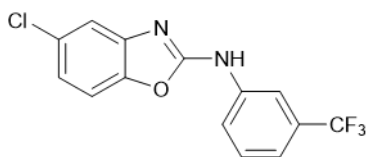
143.3, 142.5, 133.3, 128.4, 122.0, 119.1, 117.7, 116.8, 110.3, 103.9. HRMS (ESI+) tính toán $C_{14}H_9ClN_3O$ m/z $[M + H]^+$ 270.0434, tìm thấy 270.0442.

5-Chloro-*N*-(2-(trifluoromethyl)phenyl)benzoxazol-2-amine (145ha)



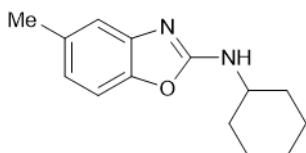
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 50 %. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.21 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.1, 146.4, 143.4, 135.2, 133.4, 129.8, 126.5 (q, $J = 5.26$ Hz), 124.2 (d, $J = 272.70$ Hz), 123.6, 122.6, 121.4, 118.7 (q, $J = 29.57$ Hz), 117.9, 109.8. ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ -60.55 (s, 3F). HRMS (ESI+) tính toán $C_{14}H_9ClF_3N_2O$ m/z $[M + H]^+$ 313.0356, tìm thấy 313.0347.

5-Chloro-*N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzoxazol-2-amine (145ia)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 54 %. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66-7.48 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$) δ 158.6, 145.8, 143.6, 139.2, 130.2, 129.8 (q, $J = 31.67$ Hz), 124.1 (d, $J = 272.24$ Hz), 121.7, 121.3, 120.8, 118.6 (q, $J = 3.85$ Hz), 116.7, 113.7 (q, $J = 4.12$ Hz), 110.2. ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -61.30 (s, 3F). HRMS (ESI+) tính toán $C_{14}H_9ClF_3N_2O$ m/z $[M + H]^+$ 313.0356, tìm thấy 313.0350.

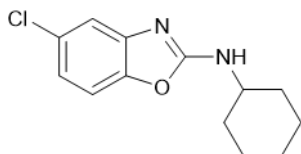
***N*-Cyclohexyl-5-methylbenzoxazol-2-amine (145ja) [89]**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 64 %. 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.80-6.78 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.34 (s,

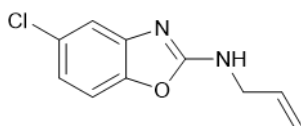
3H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.26-1.18 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 163.7, 147.5, 143.7, 134.7, 122.4, 116.5, 109.0, 53.2, 34.0, 26.6, 26.1, 21.5.

5-Chloro-*N*-cyclohexylbenzoxazol-2-amine (145ka) [90]



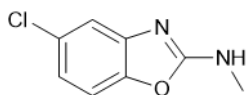
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 62 %. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.19-7.15 (m, 2H), 6.96 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.46-1.29 (m, 4H), 1.27-1.19 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 164.5, 148.1, 145.4, 130.2, 121.4, 116.1, 110.3, 53.4, 33.9, 26.6, 26.0.

***N*-Allyl-5-chlorobenzoxazol-2-amine (145la)**



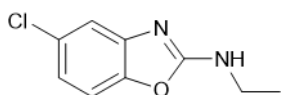
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 34 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.5$, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.05 – 5.91 (m, 1H), 5.37 – 5.21 (m, 2H), 4.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.9, 133.4, 122.5, 120.8, 117.2, 116.4, 110.9, 110.3, 109.4, 45.3. HRMS (ESI+) tính toán $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 209.0482, tìm thấy 209.0473.

5-Chloro-*N*-methylbenzoxazol-2-amine (145ma) [91]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 47 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 147.4, 144.5, 129.4, 120.8, 116.4, 109.4, 29.5.

5-Chloro-*N*-ethylbenzoxazol-2-amine (145na) [92]



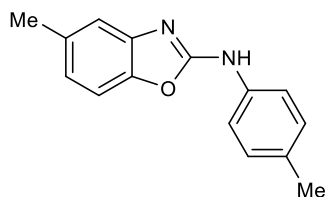
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 . Hiệu suất 74 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.1, 147.2, 144.5, 129.4, 120.7, 116.4, 109.4, 38.1, 15.3.

2.4. Tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và amine

Amine **146** (1 mmol) được nhỏ từng giọt vào hỗn hợp của CS_2 (1,5 mmol), K_2CO_3 (1 mmol) và *N*-methyl-2-pyrrolidone (0,2 mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy ở 40 °C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp 2-nitrophenol **147** (1 mmol) và $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,05 mmol) được thêm vào phản ứng và khuấy ở 100 °C trong 16 giờ. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Hexane:EtOAc).

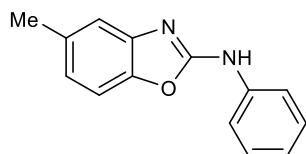
Các dữ liệu ^1H -NMR, ^{13}C -NMR và MS của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole (từ **148aa** đến **148fa**) được mô tả như sau:

5-methyl-*N*-(*p*-tolyl)benzo[d]oxazol-2-amine (**148aa**) [78]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 53 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 6.92 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 146.3, 142.5, 135.6, 134.1, 133.1, 130.0, 122.5, 119.0, 117.4, 108.6, 21.7, 20.9.

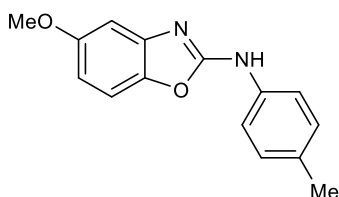
5-methyl-*N*-phenylbenzo[d]oxazol-2-amine (**148ab**) [78]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 54 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). ^{13}C -

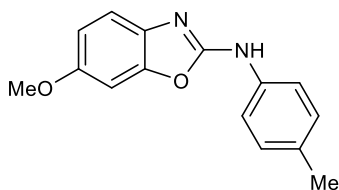
NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 146.2, 142.5, 138.1, 134.2, 129.5, 123.4, 122.7, 118.6, 117.6, 108.6, 21.7.

5-methoxy-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ac)



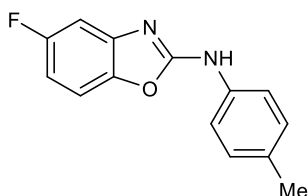
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 65 %. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.9, 157.4, 143.2, 142.7, 135.5, 133.2, 130.0, 119.1, 109.2, 108.3, 101.9, 56.1, 20.9. HRMS (ESI⁺) tính toán C₁₅H₁₅N₂O₂ *m/z* [M + H]⁺ 255.1134, tìm thấy: 255.1140.

6-methoxy-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ad)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 47 %. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6, 155.8, 148.6, 135.9, 135.7, 132.9, 129.9, 118.8, 116.6, 110.8, 96.1, 56.2, 20.9. HRMS (ESI⁺) tính toán C₁₅H₁₅N₂O₂ *m/z* [M + H]⁺ 255.1134, tìm thấy: 255.1142.

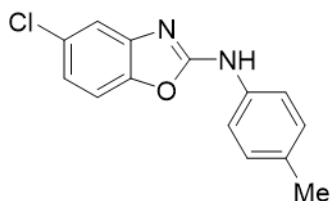
5-fluoro-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ae)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 63 %. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.7, *J* = 2.6 Hz, 1H),

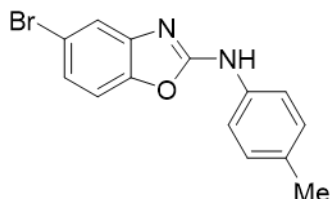
6.84 – 6.78 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 8.7$, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 2.36 (s, 3H). ^{19}F -NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -118.5. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 243.0934, tìm thấy: 243.0927.

5-chloro-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148af) [93]



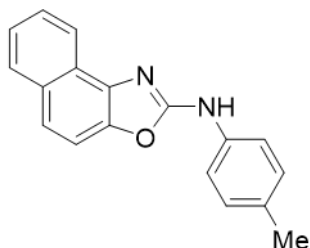
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 45 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 11.3$, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.07 (dd, $J = 8.5$, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.7, 146.7, 143.9, 134.9, 133.8, 130.1, 129.8, 121.8, 119.2, 117.2, 109.8, 21.0.

5-bromo-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ag)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 40 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 147.4, 144.7, 135.1, 133.9, 130.1, 124.7, 120.5, 119.3, 117.2, 110.2, 20.9. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 303.0133, tìm thấy: 303.0126.

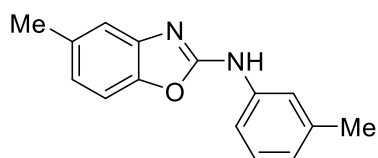
***N*-(*p*-tolyl)naphtho[1,2-*d*]oxazol-2-amine (148ah)**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 31 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 8.3$

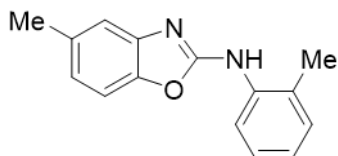
Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 4H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 144.3, 137.6, 135.6, 133.0, 131.4, 130.0, 128.6, 126.2, 125.5, 125.0, 122.4, 122.3, 118.5, 110.0, 20.9. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.1184, tìm thấy: 275.1190.

5-methyl-*N*-(*m*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ai) [78]



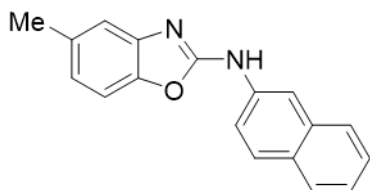
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 52 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0$, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 146.3, 142.2, 139.3, 138.2, 134.1, 129.3, 124.2, 122.4, 119.5, 117.2, 115.9, 108.7, 21.7, 21.61.

5-methyl-*N*-(*o*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148aj) [78]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 51 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.8$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 146.3, 142.6, 136.2, 134.0, 130.8, 128.4, 127.2, 124.5, 122.45, 121.3, 117.4, 108.5, 21.6, 17.9.

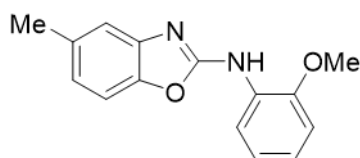
5-methyl-*N*-(naphthalen-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ak)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 42 %. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8$, J

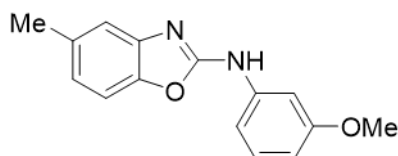
= 2.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 146.4, 142.9, 135.6, 134.5, 134.3, 130.5, 129.4, 127.9, 127.6, 126.9, 124.9, 123.0, 119.2, 118.1, 114.6, 108.7, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 275.1184, tìm thấy: 275.1187.

***N*-(2-methoxyphenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148al) [93]**



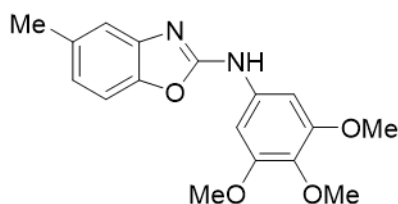
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 45 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (dd, $J = 7.9$, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.89 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.0$, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 147.3, 146.0, 142.9, 133.8, 127.6, 122.6, 122.5, 121.3, 117.8, 117.4, 110.0, 108.3, 55.8, 21.6.

***N*-(3-methoxyphenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148am) [80]**



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 55 %. ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 158.8, 146.3, 142.3, 139.4, 134.2, 130.2, 122.7, 117.5, 111.0, 108.8, 108.7, 104.8, 55.5, 21.7.

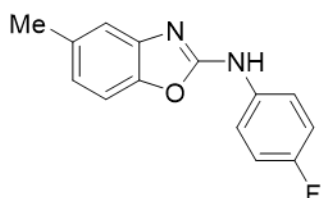
5-methyl-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148an)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc = 97:3. Hiệu suất 48 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s,

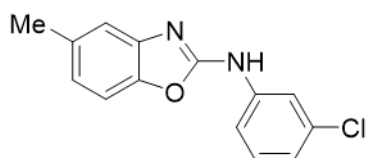
1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 153.9, 146.2, 142.4, 134.4, 134.2, 134.1, 122.7, 117.6, 108.6, 96.8, 61.2, 56.4, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.1345, tìm thấy: 315.1352.

***N*-(4-fluorophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ao) [78]**



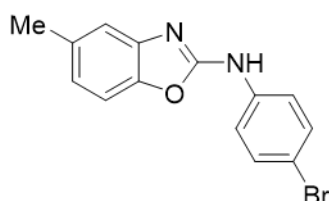
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 32 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 4H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 158.19 (d, $J = 17.5$ Hz), 146.2, 142.6, 134.0, 122.7, 120.25 (d, $J = 7.8$ Hz), 117.7, 115.92 (d, $J = 22.9$ Hz), 108.4, 21.4 (Thiếu 1 tín hiệu do chồng lấp đỉnh). ^{19}F -NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -119.61.

***N*-(3-chlorophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ap) [78]**



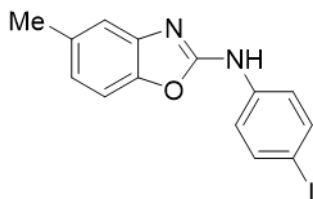
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 51 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 146.4, 142.4, 139.5, 135.4, 134.5, 130.5, 123.4, 123.2, 118.6, 118.0, 116.5, 108.8, 21.6.

***N*-(4-Bromophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148aq)**



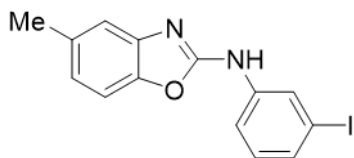
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 31 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 2.43 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 146.4, 142.7, 137.3, 134.4, 132.5, 123.2, 120.1, 118.1, 116.0, 108.7, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 303.0133, tìm thấy: 303.0128.

***N*-(4-Iodophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ar)**



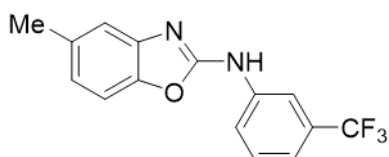
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 37 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 146.4, 142.6, 138.4, 138.1, 134.4, 123.2, 120.4, 118.1, 108.7, 86.0, 21.60. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{IN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.9994, tìm thấy: 350.9985.

***N*-(3-Iodophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148as)**



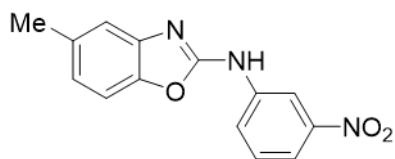
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 33 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 1H), 7.96 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2$, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.8$, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 146.4, 142.5, 139.5, 134.4, 132.5, 130.9, 127.2, 123.2, 118.1, 117.7, 108.8, 94.5, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{IN}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 350.9994, tìm thấy: 350.9997.

5-methyl-*N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148at)



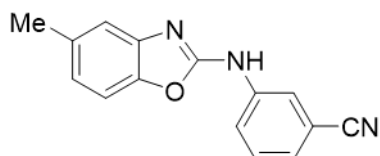
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 146.1, 142.0, 138.7, 134.3, 131.9 (q, $J = 32.4$ Hz), 129.8, 123.8 (q, $J = 272.4$ Hz), 123.1, 121.2, 119.6 (q, $J = 4.1$ Hz), 117.7, 115.0 (q, $J = 4.0$ Hz), 108.6, 21.3. $^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -62.7. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293.0902, tìm thấy: 293.0911.

5-methyl-*N*-(3-nitrophenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148au) [78]

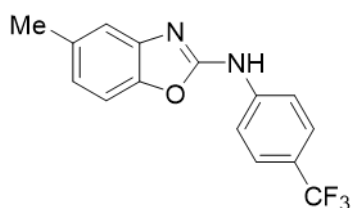


Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 48 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.2$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 149.2, 146.1, 141.9, 139.4, 134.7, 130.3, 123.7, 123.6, 118.1, 117.8, 112.9, 108.9, 21.7 (Thiếu 1 tín hiệu do chồng lấp đỉnh).

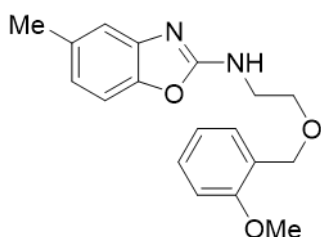
3-((5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)benzonitrile (148av)



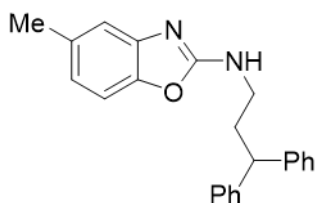
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 52 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.81 – 7.76 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.2$, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 146.1, 141.9, 139.0, 134.6, 130.3, 126.6, 123.6, 122.2, 121.1, 118.7, 118.0, 113.6, 108.9, 21.7. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 250.0980, tìm thấy: 250.0986.

5-methyl-*N*-(4-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148aw)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 32 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 157.2, 146.1, 142.2, 141.0, 134.3, 126.57 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.0 (d, $J = 271.0$ Hz), 123.3, 123.2, 118.0, 117.6, 108.6, 21.3. $^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -61.9. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293.0902, tìm thấy: 293.0910.

***N*-(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ax)**

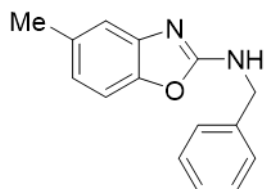
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 46 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 5H), 2.39 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.2, 150.5, 148.2, 147.0, 143.3, 133.5, 122.7, 121.6, 121.2, 116.9, 116.4, 112.6, 108.0, 69.2, 55.9, 42.9, 21.3. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 313.1552, tìm thấy: 313.1561.

***N*-(3,3-diphenylpropyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ay)**

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 36 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.22 (m, 8H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 6.7$ Hz,

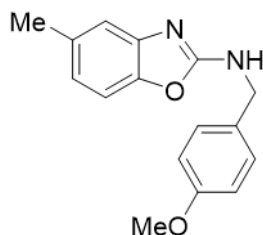
2H), 2.45 (dd, $J = 14.4$, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 146.8, 144.2, 143.2, 133.7, 128.8, 127.9, 126.6, 121.5, 116.8, 108.2, 48.9, 41.9, 35.5, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 343.1810, tìm thấy: 343.1817.

***N*-benzyl-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148az) [83]**



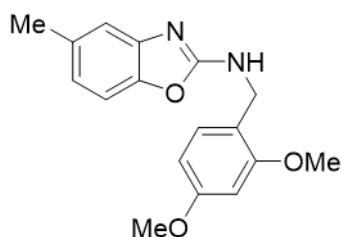
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 42 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 146.6, 142.9, 138.0, 133.6, 128.8, 127.7, 127.6, 121.4, 116.5, 108.2, 46.9, 21.5.

***N*-(4-methoxybenzyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ba)**



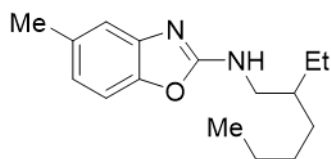
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 33 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 159.7, 147.1, 143.4, 133.8, 130.3, 129.2, 121.8, 117.2, 114.6, 108.3, 55.5, 47.0, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 269.1290, tìm thấy: 269.1281.

***N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ca)**



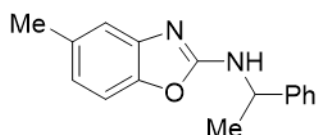
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 42 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.2$, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3$, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 161.1, 158.8, 150.3, 142.4, 134.1, 131.4, 124.8, 118.6, 117.0, 109.3, 104.4, 98.9, 55.7, 55.5, 31.6, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 299.1396, tìm thấy: 299.1390.

N-(2-ethylhexyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148da)

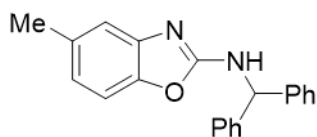


Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 51 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.1$, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (m, 2H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.0, 146.7, 143.2, 133.5, 121.1, 116.5, 108.0, 46.2, 39.7, 30.9, 28.9, 24.1, 23.1, 21.5, 14.1, 10.9. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 261.1967, tìm thấy: 261.1972.

5-methyl-N-(1-phenylethyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148ea)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 48 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 146.7, 143.7, 142.9, 133.6, 128.8, 127.5, 126.1, 121.3, 116.5, 108.3, 52.9, 23.2, 21.6. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 253.1341, tìm thấy: 253.1350.

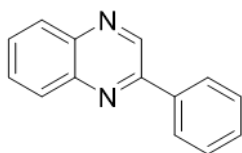
***N*-benzhydryl-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148fa)**

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 38 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.33 (m, 8H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 – 6.62 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162.0, 146.7, 142.8, 141.7, 133.6, 128.8, 127.7, 127.6, 121.4, 116.8, 108.2, 60.8, 21.5. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 315.1497, tìm thấy: 315.1486.

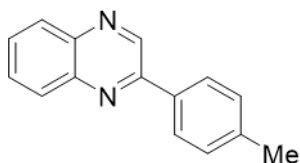
2.4. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline

Hỗn hợp *o*-nitroaniline **149** (1 mmol), acetophenone **150** (1,2 mmol) và $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1 mmol) trong DMSO (0,2 mL) được đun nóng ở 130 °C trong 1-4 giờ. Hỗn hợp thô được chiết bằng H_2O (2 mL) và dichloromethane (4 mL). Các phần lớp dichloromethane kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc:Hexane) thu được quinoxaline.

Các dữ liệu $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ của các dẫn xuất quinoxaline (từ **151aa** đến **151ia**) được mô tả như sau:

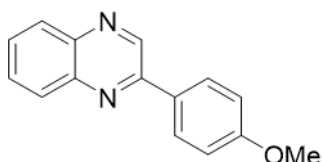
2-Phenylquinoxaline (151aa) [94]

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 61 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 152, 143.5, 142.46, 141.73, 136.94, 130.41, 130.32, 129.77, 129.67, 129.29, 129.26, 127.70.

2-(*p*-tolyl)quinoxaline (151ab) [95]

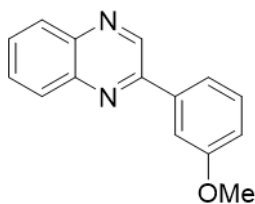
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 57 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.15-8.10 (m, 4H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 152, 143.4, 142.5, 141.6, 140.6, 134.1, 130.3, 130, 129.7, 129.4, 129.2, 127.6, 21.5.

2-(4-Methoxyphenyl)quinoxaline (151ac) [96]



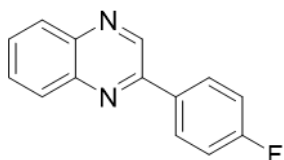
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 51 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 151.6, 143.2, 142.5, 141.4, 130.3, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 114.8, 55.7.

2-(3-Methoxyphenyl)quinoxaline (151ad) [97]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 62 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.8-7.73 (m, 4H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 160.5, 151.8, 143.6, 142.4, 141.8, 138.3, 130.4, 130.3, 129.8, 129.7, 129.3, 120.1, 116.4, 112.9, 55.6.

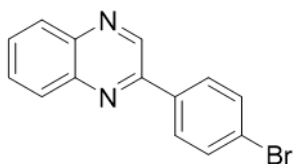
2-(4-Fluorophenyl)quinoxaline (151ae) [98]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 54 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 164.39 (d, $J = 252.3$ Hz), 150.87, 143.04,

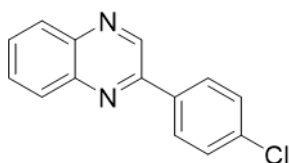
142.33, 141.64, 133.08 (d, $J = 3.02$ Hz), 130.51, 129.70, 129.66, 129.60, 129.28, 116.35 (d, $J = 22.7$ Hz).

2-(4-Bromophenyl)quinoxaline (151af) [96]



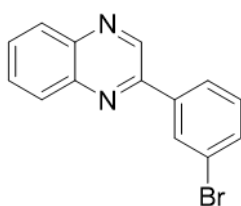
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 56 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 4H), 7.8-7.74 (m, 2H), 7.7-7.68 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 150.8, 142.9, 142.4, 141.9, 135.8, 132.5, 130.6, 129.9, 129.8, 129.3, 129.1, 125.1.

2-(4-Chlorophenyl)quinoxaline (151ag) [96]

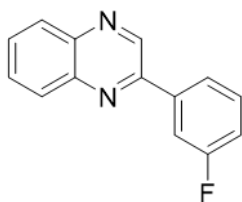


Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 54 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.329 (s, 1H), 8.16-8.11 (m, 4H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.74-7.52 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 150.7, 143.0, 142.3, 141.8, 136.7, 135.3, 130.6, 129.9, 129.7, 129.5, 129.3, 128.9.

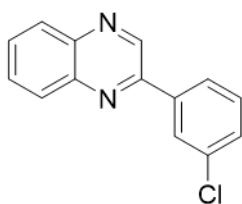
2-(3-Bromophenyl)quinoxaline (151ah) [99]



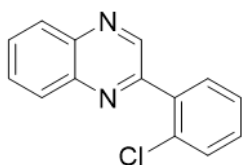
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.40-8.39 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 3H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 150.39, 143.08, 142.36, 142.0, 138.94, 133.27, 130.76, 130.70, 130.14, 129.85, 129.34, 126.13, 123.63

2-(3-Fluorophenyl)quinoxaline (151ai) [100]

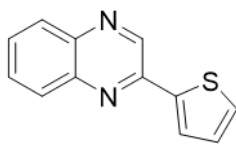
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 45 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.56 (d, $J = 247$ Hz), 150.54 (d, $J = 2.43$ Hz), 143.10, 142.33, 141.97, 139.16 (d, $J = 7.5$ Hz), 130.83 (d, $J = 8.0$ Hz), 130.62, 130.05, 129.82, 129.31, 123.17 (d, $J = 2.8$ Hz), 117.27 (d, $J = 21.5$ Hz), 114.62 (d, $J = 23.0$ Hz). $^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3) δ -111.76.

2-(3-Chlorophenyl)quinoxaline (151aj) [101]

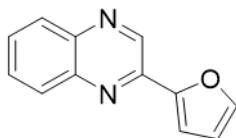
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 56 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14-8.1 (m, 2H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 150.4, 143.0, 142.3, 141.9, 138.6, 135.5, 130.6, 130.4, 130.3, 130.0, 129.8, 129.3, 127.8, 125.6.

2-(2-chlorophenyl)quinoxaline (151ak) [102]

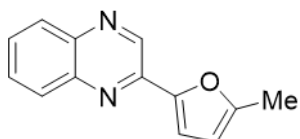
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 52 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (s, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 152.53, 146.3, 142.44, 141.51, 136.71, 132.76, 132.11, 130.96, 130.41, 130.40, 130.26, 129.77, 129.39, 127.62.

2-(Thiophen-2-yl)quinoxaline (151al) [103]

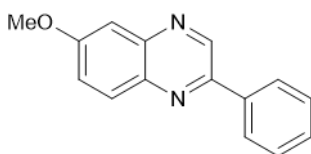
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 55 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.20-7.19 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 147.51, 142.39, 142.27, 142.18, 141.49, 130.54, 129.94, 129.31, 129.26, 128.59, 127.09

2-(Furan-2-yl)quinoxaline (151am) [104]

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 42 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 0.6$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.74$ Hz, $J = 3.46$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 151.8, 145.2, 144.0, 142.2, 141.4, 130.6, 129.4, 129.3, 112.6, 111.9.

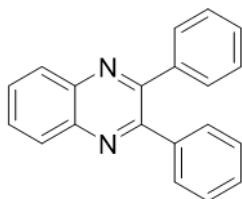
2-(5-Methylfuran-2-yl)quinoxaline (151an) [105]

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 49 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 156.0, 150.2, 144.1, 142.2, 142.2, 141.1, 130.5, 129.2, 129.2, 129.0, 113.5, 109.2, 14.2.

6-methoxy-2-phenylquinoxaline (151ao) [106]

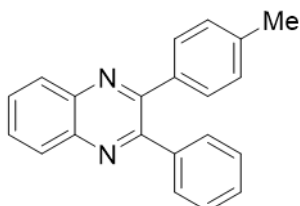
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 40 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.16 (d, $J = 0.3$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 0.36$, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 161.2, 152.1, 144.1, 140.9, 138.0, 137.2, 130.2, 129.3, 127.7, 123.0, 107.1, 56.0.

2,3-Diphenylquinoxaline (151ap) [107]



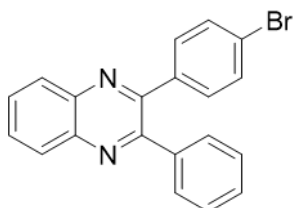
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 45 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.17 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 163.6, 141.4, 139.3, 130.1, 130, 129.4, 128.9, 128.4.

2-Phenyl-3-(*p*-tolyl)quinoxaline (151aq) [108]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.19-8.16 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 7.97$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 153.56, 141.39, 141.21, 139.43, 138.91, 136.31, 129.93, 129.90, 129.82, 129.26, 129.06, 128.82, 128.35, 21.41.

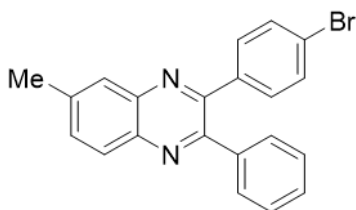
2-(4-Bromophenyl)-3-phenylquinoxaline (151ar) [109]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc = 97:3. Hiệu suất 51 %. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.19-

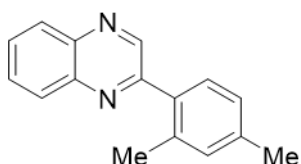
8.16 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 5H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.36, 152.33, 141.44, 141.36, 138.96, 138.14, 131.64, 130.37, 130.29, 129.93, 129.39, 129.33, 129.16, 128.63, 123.62.

6-Methyl-2-phenyl-3-(p-tolyl)quinoxaline (151as) [110]



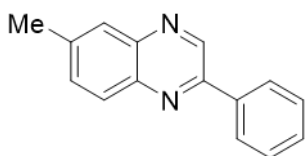
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 56 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 152.6, 141.4, 141.2, 140.4, 140.2, 139.8, 139.5, 138.7, 138.6, 136.4, 132.2, 132.1, 129.8, 129.8, 129.8, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 21.9, 21.3. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 311.1548, tìm thấy: 311.1557.

2-(2,4-dimethylphenyl)quinoxaline (151at) [111]



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 53 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.0 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 7.97$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.26$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 146.2, 142.2, 141.1, 139.6, 136.6, 134.5, 132.2, 130.3, 130.2, 129.7, 129.3, 127.2, 21.2, 20.5.

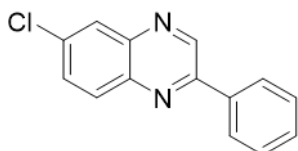
6-methyl-2-phenylquinoxaline (151au)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 40 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H),

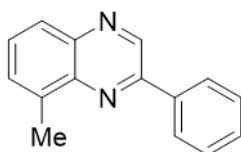
8.22 – 8.15 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.5$, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 2.61 (s, 3H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 151.2, 143.4, 141.8, 140.9, 140.3, 137.1, 132.7, 130.1, 129.3, 129.3, 128.1, 127.6, 22.0.

6-Chloro-2-phenylquinoxaline (151av)



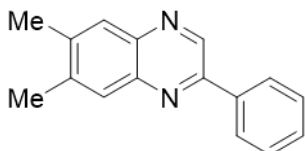
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 38 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 152.70, 143.55, 142.80, 140.26, 136.46, 136.26, 130.69, 130.65, 130.49, 129.35, 128.64, 127.75.

8-Methyl-2-phenylquinoxaline (151aw)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc = 97:3. Hiệu suất 38 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 8.26-8.24 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, $J = 1.60$ Hz, $J = 7.86$ Hz), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 2.87 (s, 3H). ^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 142.7, 141.8, 141.4, 138.1, 137.2, 130.2, 130.1, 129.4, 129.2, 127.5, 127.0, 17.2.

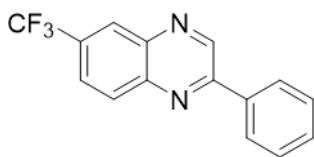
6,7-Dimethyl-2-phenylquinoxaline (151ax)



Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc = 97:3. Hiệu suất 38 %. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 2.52 (s, 6H). ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 151.21, 142.6, 141.42,

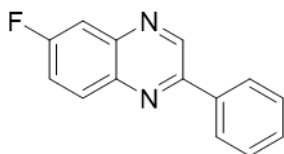
140.98, 140.75, 140.30, 137.33, 129.99, 129.24, 128.83, 128.32, 127.55, 20.53, 20.50.

6-(trifluoromethyl)-2-phenylquinoxaline (151ay)



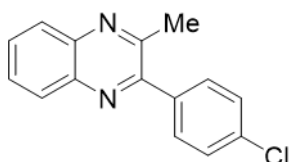
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 40 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.23 – 8.20 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 8.7$, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 144.6, 143.4, 140.6, 136.0, 131.1 (q, $J = 33.0$ Hz), 130.9, 130.8, 129.3, 128.8, 127.7, 127.2 (q, $J = 4.3$ Hz), 125.9 (q, $J = 3.1$ Hz), 123.7 (d, $J = 272.7$ Hz). ^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -62.56.

6-fluoro-2-phenylquinoxaline (151az)

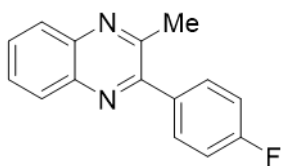


Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 51 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.31 (s, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 2H), 8.14 (dd, $J = 9.2$, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.0$, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 162.5 (d, $J = 251.9$ Hz), 151.3 (d, $J = 3.3$ Hz), 144.1, 142.3 (d, $J = 13.0$ Hz), 139.5, 136.5, 131.7 (d, $J = 9.8$ Hz), 130.3, 129.2, 127.4, 120.7 (d, $J = 25.8$ Hz), 112.7 (d, $J = 21.7$ Hz). ^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -108.57.

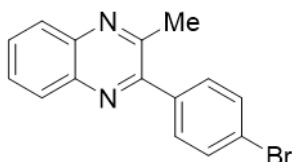
2-(4-Chlorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ba)



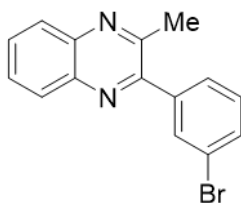
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 20 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.08 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 152.3, 141.5, 141.1, 137.6, 135.4, 130.5, 130.1, 129.5, 129.3, 128.9, 128.5, 24.5.

2-(4-Fluorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ca)

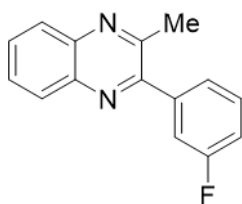
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 30 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.02 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 2.76 (s, 3H) ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 163.37 (d, $J = 248.9$ Hz), 153.92, 152.41, 141.38, 141.07, 135.21 (d, $J = 3.3$ Hz), 131.07 (d, $J = 8.7$ Hz), 129.95, 129.44, 129.27, 128.46, 115.73 (d, $J = 22.1$ Hz), 24.48. ^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -112.15.

2-(4-Bromophenyl)-3-methylquinoxaline (151da)

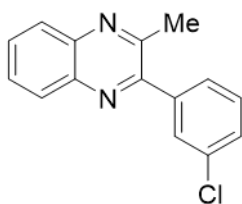
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 28 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J = 1.32$ Hz, $J = 8.04$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 1.56$ Hz, $J = 8.46$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.8, 152.3, 141.5, 141.1, 138.1, 131.9, 130.8, 130.1, 129.6, 129.3, 128.5, 123.7, 24.5.

2-(3-Bromophenyl)-3-methylquinoxaline (151ea)

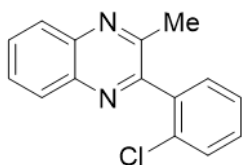
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 35 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.82 (t, $J = 1.78$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.84$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 153.4, 152.3, 141.6, 141.1, 141, 132.2, 130.2, 130.1, 129.6, 129.4, 128.5, 127.7, 122.9, 24.4. HRMS (ESI^+) tính toán $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 299.0184, tìm thấy: 299.0192.

2-(3-Fluorophenyl)-3-methylquinoxaline (151fa)

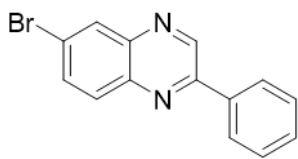
Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.09 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H) 7.21-7.18 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 162.86 (d, $J = 247.4$ Hz), 153.57 (d, $J = 1.8$ Hz), 152.28, 141.54, 141.27 (d, $J = 7.9$ Hz), 141.0, 130.31 (d, $J = 8.2$), 130.16, 129.45 (d, $J = 25.6$ Hz), 128.51, 124.85 (d, $J = 2.4$ Hz), 116.4, 116.23 (d, $J = 7.8$ Hz), 116.06, 24.38. ^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -112.31.

2-(3-Chlorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ga)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 38 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.09 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H) 7.49-7.44 (m, 2H), 2.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 153.49, 152.29, 141.53, 141.03, 140.92, 134.79, 130.22, 129.94, 129.58, 129.38, 129.34, 129.28, 128.53, 127.25, 24.40.

2-(2-Chlorophenyl)quinoxaline (151ha)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc. Hiệu suất 41 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.07 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 2.60 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 153.3, 141.8, 140.7, 138.1, 132.9, 130.4, 130.2, 129.8, 129.4, 129.3, 128.6, 127.4, 23.1.

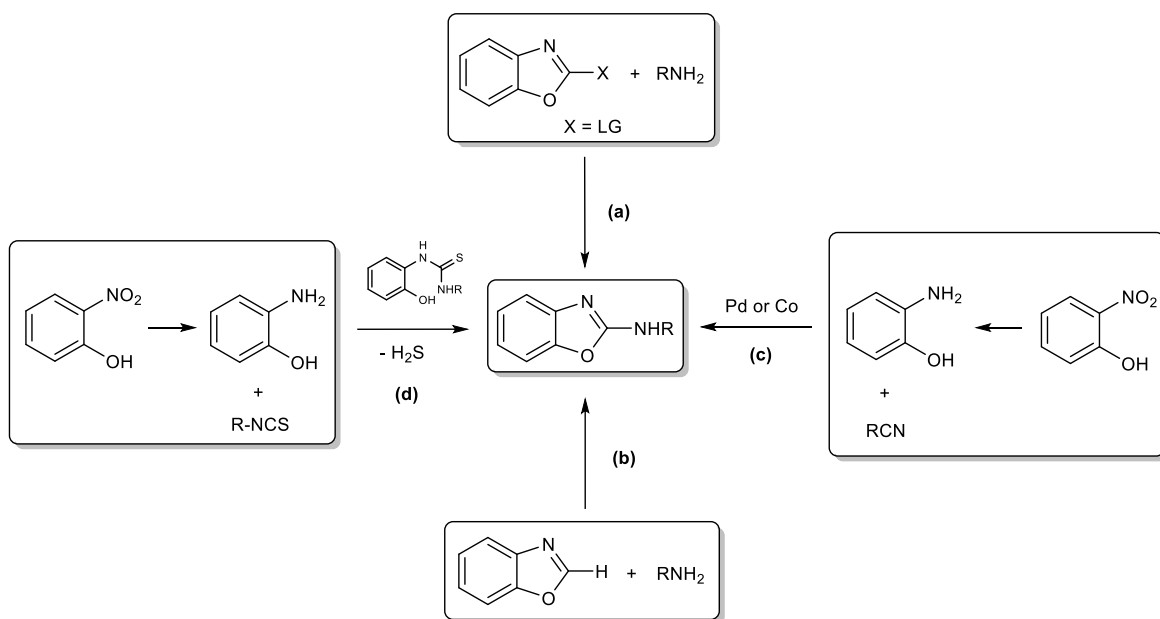
6-bromo-2-phenylquinoxaline (151ia)

Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane:EtOAc = 97:3. Hiệu suất 38 %. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.3 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 152.1, 144.2, 142.2, 141.2, 136.5, 133.9, 131.6, 131.0, 130.6, 129.3, 127.6, 123.5.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

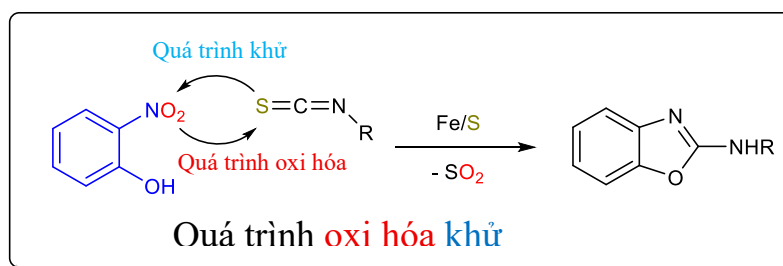
3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate

Có một số phương pháp truyền thống để tổng hợp 2-aminobenzoxazole như: dựa trên phản ứng thế tại vị trí C-2 của dẫn xuất benzoxazole (hướng a) mang nhóm rời (như Cl, Br, SH), và sử dụng amine làm chất tham gia phản ứng. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi phải chuẩn bị sẵn các hợp chất benzoxazole hoạt hóa, và hiệu suất phụ thuộc vào khả năng rời của nhóm thế cũng như tính chất điện tử của hệ dị vòng. Ngoài ra, phương pháp amin hóa C-H trực tiếp trên benzoxazole không có nhóm thế tại vị trí 2 (hướng b) cũng đã được phát triển gần đây. Phản ứng này yêu cầu sử dụng các xúc tác kim loại chuyển tiếp như bạc (Ag), đồng (Cu), sắt (Fe), mangan (Mn), cobalt (Co) hoặc các chất oxy hóa như iod hoặc brom. Dù giúp rút ngắn số bước tổng hợp, các phản ứng này lại đòi hỏi lượng chất oxy hóa lớn hoặc điều kiện điện hóa phức tạp, gây ra các vấn đề về chi phí, an toàn và môi trường. Trong hướng (c), sử dụng isocyanide để tạo ra 2-aminobenzoxazole từ 2-aminophenol chỉ trong một bước duy nhất. Tuy nhiên, phương pháp này tồn tại một số hạn chế như: isocyanide có mùi rất khó chịu, độc và khó thao tác trong phòng thí nghiệm, phản ứng thường cần đến chất oxy hóa mạnh và xúc tác kim loại đắt tiền như palladium (Pd) hoặc cobalt (Co). Trong khi đó, hướng (d) sử dụng isothiocyanate để phản ứng với 2-aminophenol, hình thành trung gian 2-hydroxyarylthiourea thông qua phản ứng cộng nucleophile. Mặc dù hai phương pháp này có những ưu điểm riêng, chúng đều sử dụng tiền chất 2-aminophenol – vốn phải được điều chế từ 2-nitrophenol thông qua một bước khử riêng biệt. Chính vì vậy, nhu cầu về một phương pháp tổng hợp trực tiếp từ 2-nitrophenol với tính đơn giản, hiệu quả và thân thiện hơn với môi trường là rất cấp thiết, và là mục tiêu hướng đến của nghiên cứu.



Hình 3.1. Các phương pháp truyền thống tổng hợp các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole

Trên cơ sở đó, một phương pháp mới đã được phát triển - phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử trực tiếp giữa 2-nitrophenol và isothiocyanate dưới xúc tác Fe/S được hình thành *insitu*, 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.



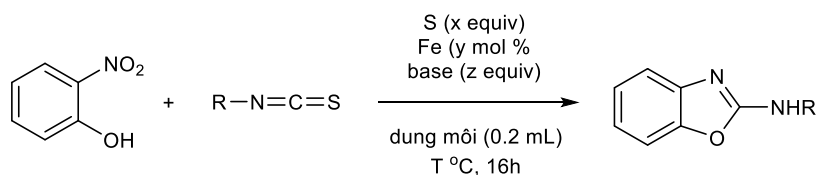
Hình 3.2. Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole

3.1.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp benzoxazole

Để xác định điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp hợp chất **145aa**, 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 được thực hiện với xúc tác 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.

Hình chung:



Hình 3.3. Phản ứng tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và isothiocyanate

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất **145aa**

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	-	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (0)	NMPone	100	0
4	1	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (0)	NMPone	100	0
5	-	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	0
6	1	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	62
7	1	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (2)	NMPone	100	58
8	1	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (0.5)	NMPone	100	32
9	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	72
10	2	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	68
11	0.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	45
12	0.2	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	100	42
13	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1)	NMP (1)	NMPone	100	55
14	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (10)	NMP (1)	NMPone	100	68
15	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	NMPone	110	67
17	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5)	NMP (1)	-	100	46
18	1.5	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (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	FeCl ₂ .4H ₂ O (5)	DABCO (1)	NMPone	100	69
25	1.5	FeS	NMP (1)	NMPone	100	0

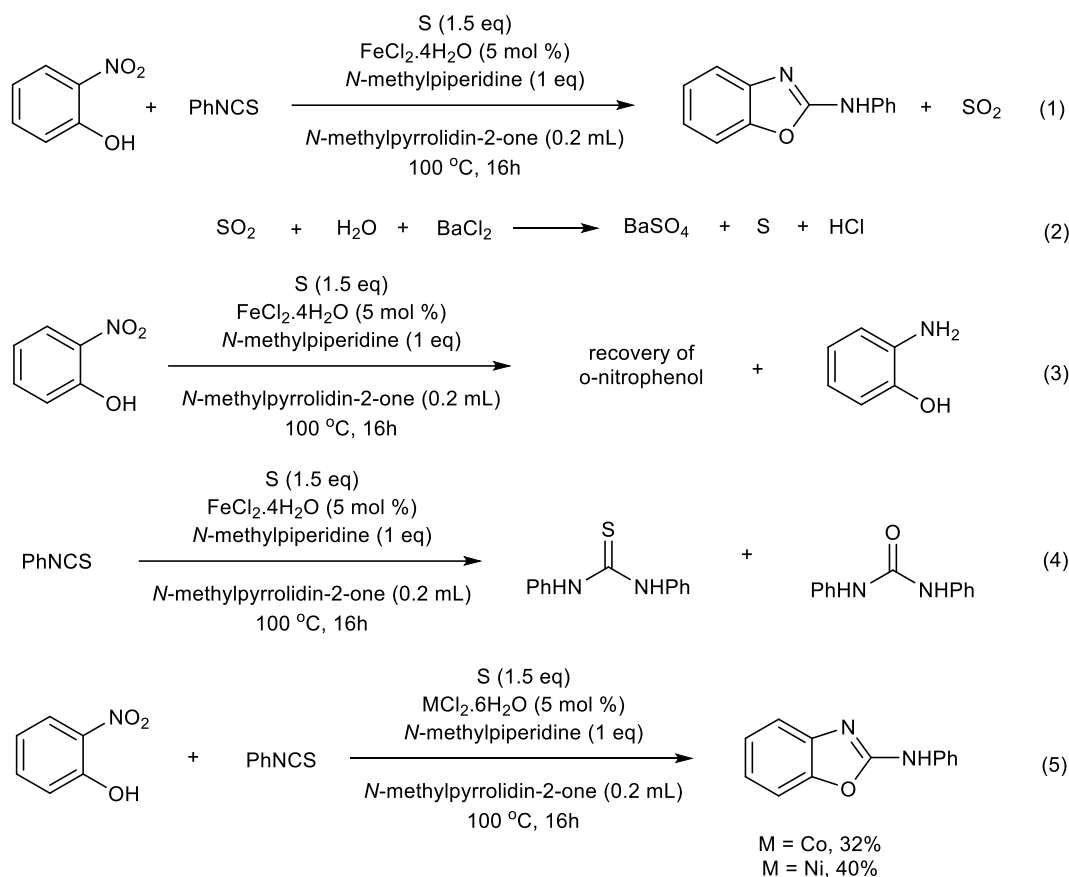
Để xây dựng một quy trình tổng hợp hiệu quả và khả thi cho các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole, chúng tôi đã tiến hành một loạt các thí nghiệm tối ưu hóa có hệ thống nhằm đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố phản ứng chính bao gồm: loại và lượng xúc tác sắt, nhiệt độ phản ứng và dung môi. Các thí nghiệm này không chỉ giúp xác định điều kiện tối ưu mà còn cung cấp cơ sở để hiểu sâu hơn về cơ chế phản ứng và vai trò của từng thành phần trong hỗn hợp phản ứng.

Thực hiện các thí nghiệm với điều kiện thiếu một trong ba thành phần chính là lưu huỳnh, muối sắt FeCl₂.4H₂O, hoặc NMPone, kết quả 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). Kết quả 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). Từ kết quả sơ bộ này, nhóm nghiên cứu tiếp tục thực hiện các bước tối ưu hóa điều kiện phản ứng thông qua việc thay đổi định lượng từng thành phần trong hệ. 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 xúc tác sắt, khi giảm lượng $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ xuống 1 mol% (thí nghiệm 13) hiệu suất giảm còn 55 %, và khi tăng lên 10 mol% (thí nghiệm 14) hiệu suất chỉ tăng nhẹ 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). Ngoài ra 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 %), điều đó chứng minh NMPone là dung môi tốt nhất cho phản ứng này. 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 $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ bằng $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (thí nghiệm 22) cho thấy hiệu suất thu được thấp hơn, điều này chỉ ra vai trò quan trọng của cặp oxi hóa khử Fe(II)/Fe(III) trong quá trình xúc tác, đồng thời khẳng định rằng sự chuyển hóa giữa hai trạng thái này cần được kiểm soát hợp lý để duy trì hoạt tính xúc tác tối ưu. 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, cho thấy rằng tính chất cấu trúc, độ base và khả năng phối hợp với sắt của base cũng ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả phản ứng.



Hình 3.4. Các thí nghiệm minh chứng cho cơ chế tạo vòng benzoxazole

Để chứng minh đường đi của phản ứng này một số phản ứng minh chứng đã được thực hiện. Thí nghiệm (1) và (2) để xác định lượng khí SO_2 sinh ra trong phản ứng ngưng tụ oxi hóa khử giữa 2-nitrophenol và phenyl isothiocyanate, đây là một bước quan trọng nhằm xác thực cơ chế phản ứng được đề xuất. Trong cơ chế này, nhóm nitro ($-\text{NO}_2$) trên *o*-nitrophenol bị khử hoàn toàn thành nhóm amino ($-\text{NH}_2$), đồng thời hai nguyên tử oxy từ nhóm nitro sẽ được chuyển sang lưu huỳnh (có nguồn gốc từ nhóm isothiocyanate hoặc lưu huỳnh xúc tác), tạo thành sản phẩm phụ SO_2 . Việc định lượng chính xác SO_2 sinh ra trong phản ứng vì thế là bằng chứng thực nghiệm trực tiếp cho quá trình khử nhóm nitro, giúp xác thực toàn bộ chuỗi chuyển hóa cơ chế. Bên cạnh đó, kết quả này còn góp phần làm rõ vai trò mới mẻ và đáng chú ý của nhóm isothiocyanate ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) trong phản ứng. Không chỉ đóng vai trò là nguyên liệu cung cấp khung thiourea để đóng vòng dị vòng, isothiocyanate còn hoạt động như một chất khử, tiếp nhận các nguyên tử oxy và góp phần tạo ra khí SO_2 . Điều này cho thấy isothiocyanate thực sự tham gia tích cực vào quá trình khử nhóm nitro - một cơ chế chưa từng được báo cáo trước đó.

Trong thí nghiệm thứ (3) phản ứng được tiến hành trong điều kiện tiêu chuẩn mà không có PhNCS, sau phản ứng: lượng 2-nitrophenol ban đầu hầu như không biến đổi và chỉ một lượng nhỏ *o*-aminophenol được hình thành. Kết quả này cho thấy rằng, mặc dù lượng lưu huỳnh đã được sử dụng ở lượng dư, nó không đóng vai trò như một tác nhân khử trực tiếp nhóm nitro của 2-nitrophenol.

Ở phản ứng thứ tư (4), khi chỉ sử dụng PhNCS trong điều kiện phản ứng tối ưu (tức có mặt hệ xúc tác Fe/S và nước từ muối $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) nhưng không có mặt 2-nitrophenol, kết quả cho thấy PhNCS bị phân hủy tạo thành diphenylthiourea và urea. Điều này xảy ra do hai phân tử PhNCS có thể phản ứng với nhau hoặc bị thủy phân nhờ nước có sẵn trong muối ngâm nước. Kết quả này chỉ ra rằng PhNCS không ổn định dưới điều kiện phản ứng nếu thiếu 2-nitrophenol, và dễ bị tiêu hao vào phản ứng phụ, dẫn đến việc suy giảm hiệu suất tạo sản phẩm đích nếu không kiểm soát chặt chẽ tỉ lệ chất phản ứng.

Trong thí nghiệm cuối cùng, chúng tôi tiến hành thay thế $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ bằng các muối kim loại chuyển tiếp khác như $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ nhằm kiểm tra vai trò đặc hiệu của ion sắt trong phản ứng xúc tác. Kết quả cho thấy, phản ứng giữa 2-nitrophenol và phenyl isothiocyanate vẫn có thể xảy ra trong sự hiện diện của các muối cobalt(II) và nickel(II), cho sản phẩm mục tiêu 2-aminobenzoxazole, tuy nhiên hiệu suất phản ứng chỉ đạt 32-40 %. Đồng thời, một lượng đáng kể các chất ban đầu vẫn còn tồn tại, chứng tỏ phản ứng diễn ra kém hiệu quả hơn so với khi dùng hệ xúc tác sắt. Kết quả này cho thấy mặc dù Co^{2+} và Ni^{2+} cũng có khả năng tham gia vào các quá trình truyền electron hoặc đóng vai trò acid Lewis, nhưng hiệu suất xúc tác thấp hơn nhiều so với Fe^{2+} , cho thấy tính chọn lọc và hiệu quả đặc trưng của hệ Fe/S. Điều này có thể được lý giải do sự phù hợp của cặp redox Fe(II)/Fe(III) với cơ chế phản ứng oxi hóa–khử được đề xuất, cũng như khả năng phối trí hiệu quả giữa Fe^{2+} với lưu huỳnh và các chất nền trong điều kiện phản ứng.

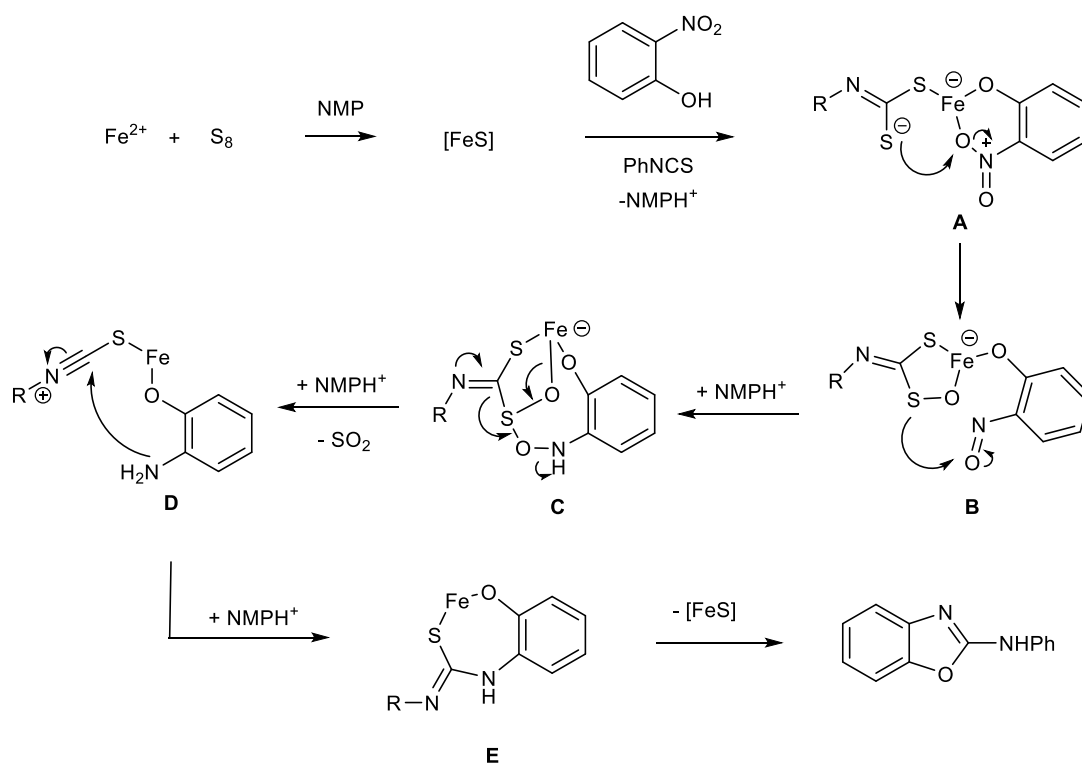
Trên cơ sở các kết quả này, một cơ chế được đề xuất như được mô tả trong *Hình 3.5*. Cơ chế hình thành trung gian A trong phản ứng ngưng tụ oxi hóa khử dưới xúc tác Fe/S, bắt đầu từ quá trình tạo hệ xúc tác FeS ngay trong môi trường phản ứng (*in situ*). Khi muối $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ được kết hợp với lưu huỳnh nguyên tố (S_8) và base hữu cơ như *N*-methylpiperidine (NMP) trong

dung môi NMPone ở nhiệt độ khoảng 100 °C, các liên kết trong phân tử S₈ bị phân cắt, tạo ra các đơn vị lưu huỳnh hoạt hóa (S⁰) có khả năng nhận electron. Đồng thời, ion Fe²⁺ từ muối FeCl₂ bị oxi hóa nhẹ, phối hợp với lưu huỳnh để tạo thành cụm FeS có hoạt tính xúc tác cao. Khác với FeS thương mại vốn ở dạng tinh thể trơ và không hoạt động trong điều kiện phản ứng, FeS tạo *in situ* tồn tại ở dạng keo phân tán tốt hoặc phức chất phối trí với base và dung môi, có khả năng tương tác hiệu quả với các chất phản ứng. Sau khi hình thành, hệ xúc tác FeS sẽ đồng thời phối hợp với *o*-nitrophenol và phenyl isothiocyanate nhờ vào tính chất acid Lewis của sắt và tính base nhẹ của lưu huỳnh. Cụ thể, nhóm hydroxyl và nhóm nitro trên *o*-nitrophenol có thể tạo liên kết với trung tâm Fe, trong khi nhóm -N=C=S của isothiocyanate có thể tương tác với Fe hoặc S thông qua các liên kết phối trí hoặc tương tác điện tử. Sự liên kết đồng thời này giúp định hướng hai chất phản ứng gần nhau trong không gian xúc tác, tạo thành trung gian phức hợp **A**.

Quá trình chuyển hóa từ trung gian **A** sang **B** bắt đầu bằng bước khử đầu tiên của nhóm nitro (-NO₂) trên *o*-nitrophenol. Tại bước này, một trong hai nguyên tử oxy của nhóm nitro bị tách ra. Electron được truyền từ trung tâm Fe²⁺ đến nhóm nitro, khiến nhóm nitro giảm từ trạng thái oxi hóa +5 xuống +3, hình thành trung gian nitroso (-NO). Nguyên tử oxy tách ra không bị loại hoàn toàn mà liên kết với nguyên tử lưu huỳnh gần đó trong xúc tác, tạo thành cấu trúc S-O-Fe, đồng thời Fe(II) có thể bị oxi hóa thành Fe(III) trong quá trình này. Sản phẩm của bước này chính là trung gian **B**, mang nhóm nitroso thay cho nhóm nitro ban đầu.

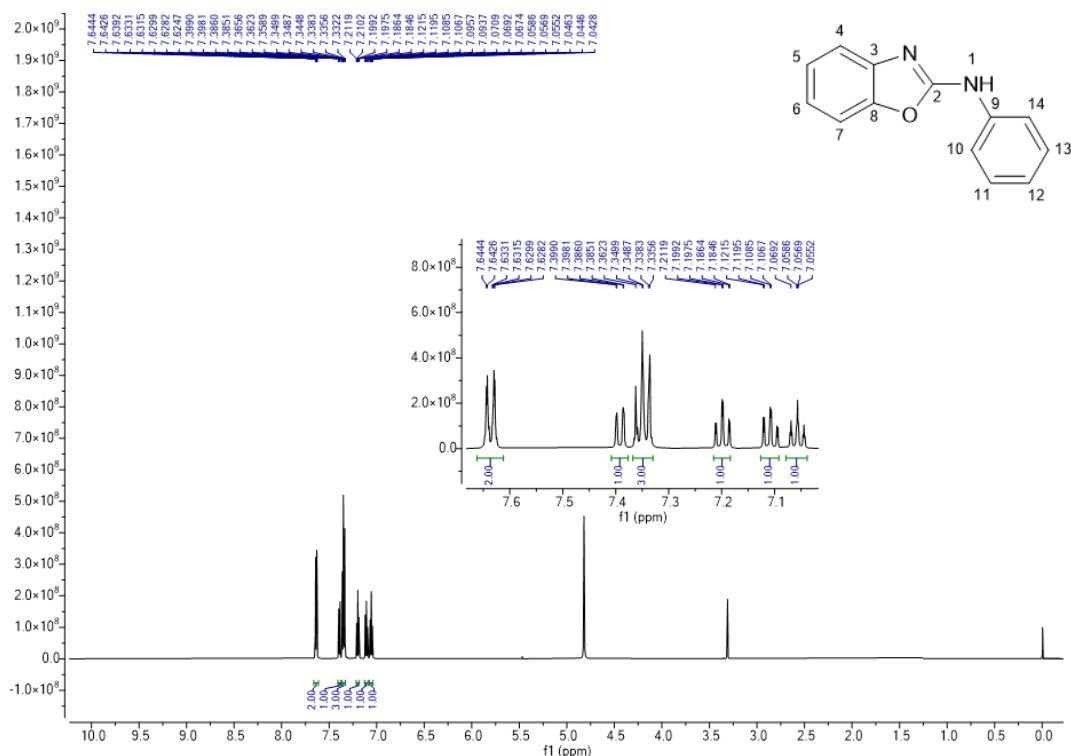
Phản ứng tiếp tục tạo ra trung gian **C** thông qua bước khử oxy thứ hai, nhằm hoàn tất quá trình khử nhóm nitro về nhóm amino (-NH₂). Trong bước này, trung tâm xúc tác Fe/S tiếp tục đóng vai trò truyền electron, hỗ trợ việc loại bỏ nguyên tử oxy còn lại khỏi nhóm nitroso. Việc loại bỏ này xảy ra nhờ sự phối hợp điện tử giữa Fe(II) và lưu huỳnh hoạt hóa – vốn đã mang một lượng oxy từ bước trước, tạo điều kiện thuận lợi để tiếp tục hấp thụ nguyên tử oxy thứ hai. Cụ thể, Fe(II) lại truyền thêm electron vào nhóm -NO, tạo ra trung gian dạng hydroxylamine (-NHOH) thông qua sự loại bỏ phân tử SO₂, nhóm -SO₂ được loại ra khỏi hệ dưới dạng phân tử khí SO₂, rất dễ bay hơi, và điều này giúp đẩy phản ứng theo chiều thuận (nguyên tắc Le Chatelier). Đồng thời, phần còn

lại của phân tử trải qua quá trình tái tổ chức điện tử, dẫn đến sự hình thành của trung gian **D**, trong đó nhóm amino (-NH-) và hydroxyl (-OH) giờ đây nằm gần nhau ở vị trí ortho, sẵn sàng cho bước vòng hóa nội phân tử (**D** → **E**). Trong cấu trúc **D**, nhóm amino -NH₂ sẽ tấn công nội phân tử vào carbon điện dương của nitrilium, tạo ra cầu N-C mới và hình thành dị vòng oxazole có cầu N-C-S. Bước từ **D** sang **E** là quá trình đóng vòng oxazole mang tính chất quyết định về mặt cấu trúc. Nhóm -NH₂ là hạt nhân chính tấn công vào carbon điện dương của nitrilium, dẫn đến hình thành khung dị vòng benzoxazole thông qua phản ứng nội phân tử. Cuối cùng, sự loại bỏ một phân tử FeS dẫn đến sản phẩm cuối cùng là 2-aminobenzoxazole.



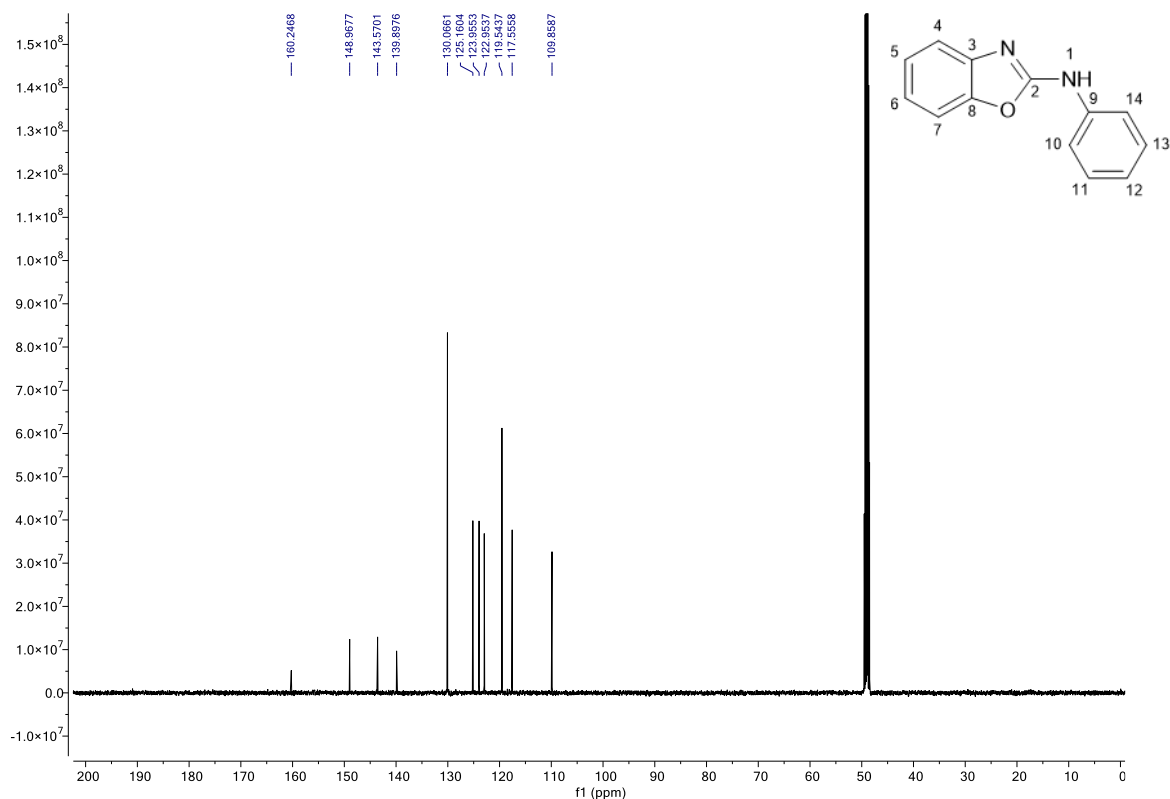
Hình 3.5. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất benzoxazole

Để khẳng định quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất 2-aminobenzoxazole **145aa** chúng tôi chứng minh cấu trúc của hợp chất này bằng các phương pháp phổ hiện đại ¹H NMR và ¹³C NMR.



Hình 3.6. Phổ ^1H NMR của chất **145aa**

Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **145aa** xuất hiện 9 tín hiệu cộng hưởng proton có mặt trong phân tử. Phổ ^1H NMR (600 MHz, MeOD) cho thấy các tín hiệu từ δ 7.04 đến 7.65 ppm, tương ứng với 9 proton thơm từ cả hai vòng, phù hợp với cấu trúc phân tử. Tuy nhiên, tín hiệu của proton NH không xuất hiện trong phổ do hiện tượng trao đổi proton nhanh giữa nhóm NH và dung môi methanol-d_4 , dẫn đến việc proton NH bị thay thế bằng deuterium và không còn được ghi nhận trong phổ ^1H .



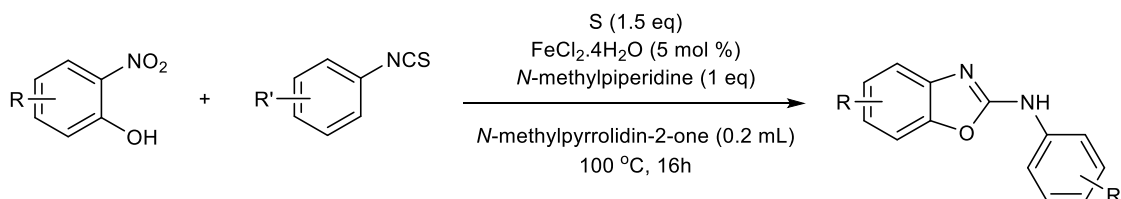
Hình 3.7. Phổ ^{13}C NMR của chất **145aa**

Trong phổ ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD), có 11 tín hiệu cacbon, bao gồm các tín hiệu đặc trưng của vòng benzoxazole và vòng phenyl tại δ 160.2, 149.0, 143.6, 139.9, 130.1, 125.2, 124.0, 123.0, 119.5, 117.6, 109.9.

3.1.2. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole bằng điều kiện tối ưu

Với các điều kiện tối ưu trên, tiến hành phản ứng tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol với các isothiocyanate khác nhau.

Sơ đồ chung:

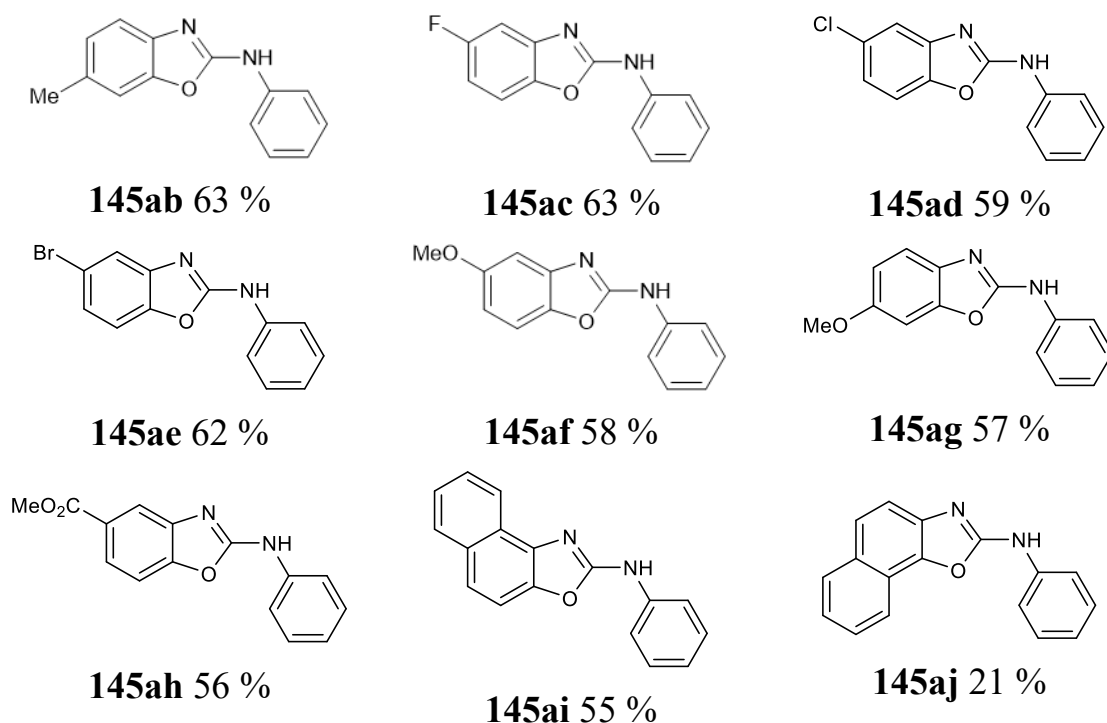


Hình 3.8. Sơ đồ chung quá trình tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole

Sau khi thu được điều kiện phản ứng tối ưu, tiến hành khảo sát phạm vi phản ứng giữa các dẫn xuất của 2-nitrophenol với phenyl isothiocyanate. Kết quả cho thấy phản ứng thể hiện khả năng phản ứng tốt đối với nhiều nhóm thế khác nhau trên vòng thơm của 2-nitrophenol. Cụ thể, khi sử dụng các dẫn xuất có chứa nhóm methyl (**145ab**), phản ứng vẫn cho hiệu suất tốt, cho thấy nhóm

thể giàu điện tử không ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình ngưng tụ. Tương tự, các chất có nhóm halogen như F, Cl, Br (**145ac**, **145ad**, và **145ae**) cũng tham gia phản ứng một cách hiệu quả, chứng minh khả năng phản ứng của hệ xúc tác Fe/S với các nhóm thế vừa có khả năng hút điện tử cũng như đẩy điện tử.

Ngoài ra, khi thay thế các nguyên tử hydro trên vòng thơm bằng các nhóm giàu điện tử (như -OMe ở **145af**, **145ag**) hoặc nghèo điện tử (ở **145ah**), hiệu suất phản ứng vẫn được duy trì ở mức trung bình đến cao, chứng tỏ phương pháp này không quá nhạy cảm với đặc tính điện tử của tác nhân phản ứng. Đặc biệt, khi mở rộng khảo sát sang hệ naphthol, cụ thể là 1-nitro-2-naphthol, sản phẩm **145ai** thu được với hiệu suất chỉ giảm nhẹ, cho thấy sự mở rộng hệ π không ảnh hưởng nhiều đến quá trình chuyển hóa. Tuy nhiên, khi vị trí của nhóm hydroxyl bị che chắn bởi vòng benzo như trong 2-nitro-1-naphthol, hiệu suất tổng hợp sản phẩm **145aj** giảm mạnh. Điều này được lý giải là do sự cản trở không gian làm hạn chế khả năng tạo liên kết hydrogen nội phân tử hoặc làm chậm quá trình vòng hóa dẫn đến sản phẩm cuối. Như vậy, yếu tố lập thể tại vị trí ortho của nhóm OH đóng vai trò quan trọng trong phản ứng này.



Hình 3.9. Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ các 2-nitrophenol khác nhau

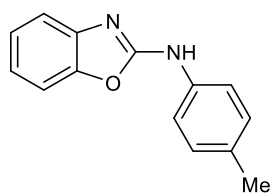
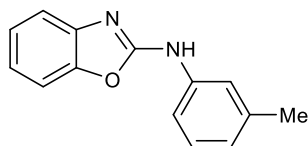
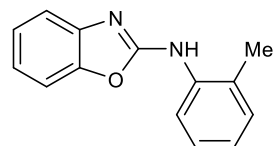
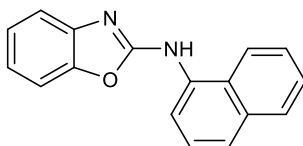
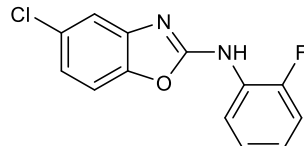
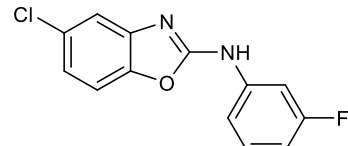
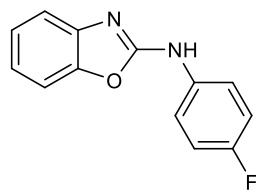
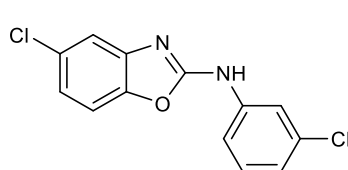
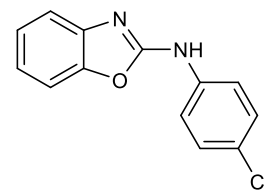
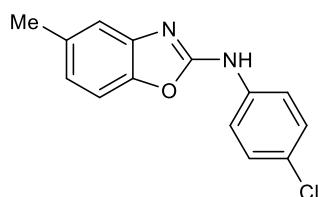
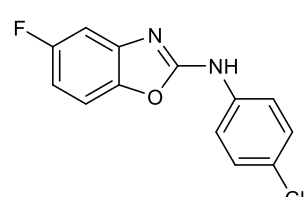
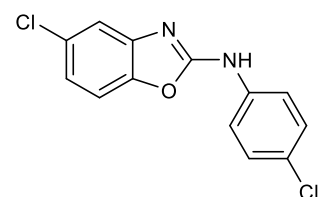
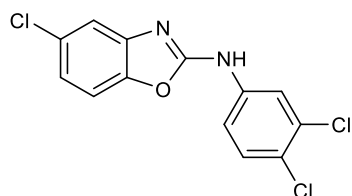
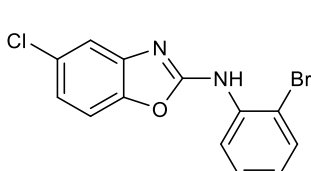
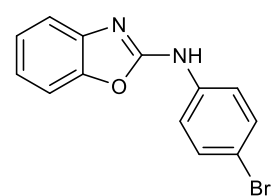
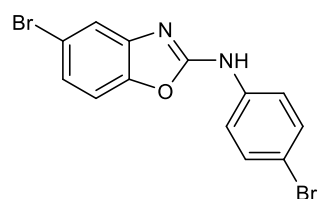
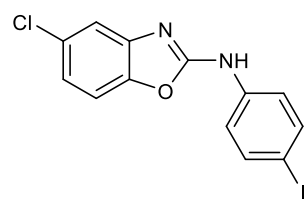
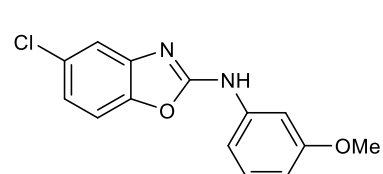
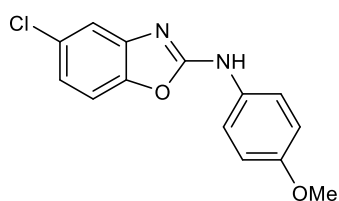
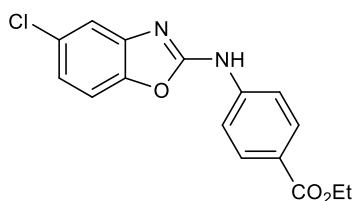
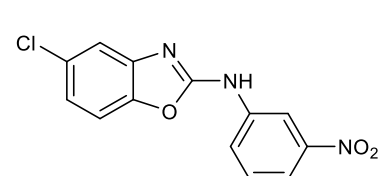
Tiếp theo, đã mở rộng khảo sát đến phạm vi của các isothiocyanate nhằm đánh giá khả năng phản ứng với các isothiocyanate khác nhau. Đầu tiên, các

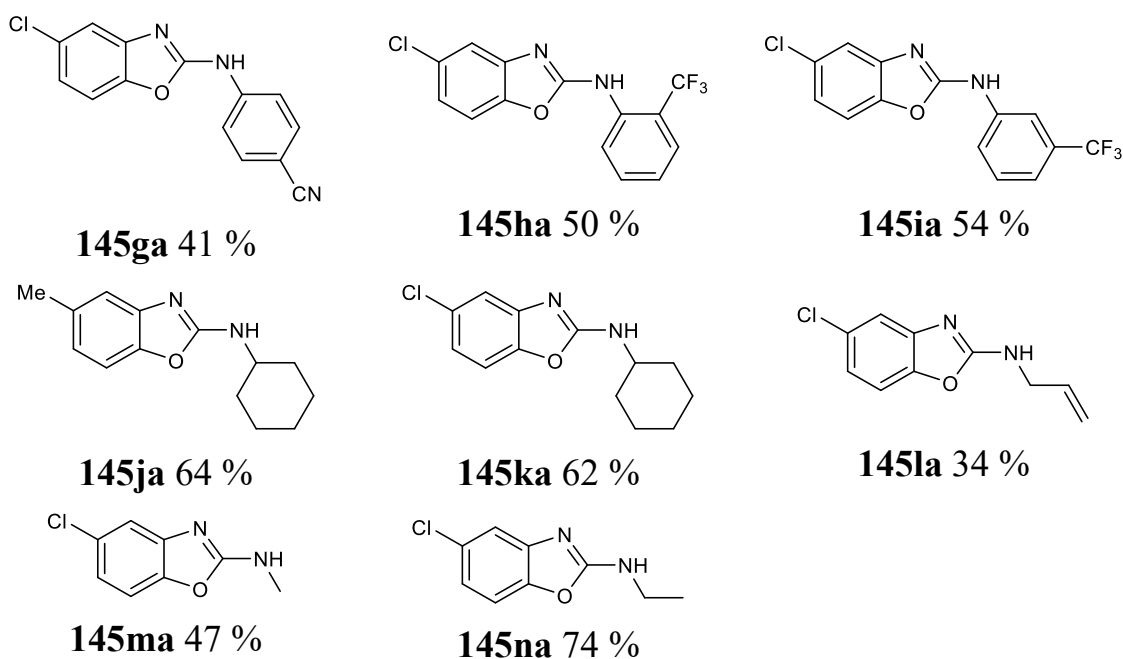
aryl isothiocyanate mang nhóm thế khác nhau trên vòng phenyl được thử nghiệm, bao gồm các vị trí ortho, meta và para. Các hợp chất như *p*-tolyl và *m*-tolyl, mang nhóm methyl ở vị trí para và meta, đã phản ứng tốt với 2-nitrophenol để tạo ra các sản phẩm **145ak** và **145al** với hiệu suất trung bình đến khá. Đáng chú ý, *o*-tolyl và 1-naphthyl isothiocyanate đều mang nhóm thế công kênh ở vị trí gần nhóm isothiocyanate vẫn tạo thành các sản phẩm **145am** và **145an** với hiệu suất dao động trong khoảng 62-65 %, cho thấy hệ xúc tác Fe/S không bị cản trở không gian ở mức độ đáng kể.

Tiếp theo, khảo sát tập trung vào các isothiocyanate có chứa nguyên tử halogen ở nhiều vị trí khác nhau trên vòng thơm. Các hợp chất chứa F, Cl, Br và I đều tham gia phản ứng hiệu quả, tạo thành các sản phẩm 2-aminobenzoxazole tương ứng như **145ao**, **145ap**, **145aq**, **145ar**, **145as**, **145at**, **145au**, **145av**, **145aw**, **145ax**, **145ay**, **145az** và **145ba**. Hiệu suất thu được dao động từ 41 % đến 73 %, chứng minh rằng các nhóm thế halogen dù có kích thước và đặc tính điện tử khác nhau đều phản ứng khá tốt.

Ngoài các nhóm trung tính và halogen, hệ phản ứng còn được kiểm tra với các isothiocyanate chứa nhóm cho và rút điện tử. Các isothiocyanate có nhóm methoxy ở vị trí meta và para là nhóm cho điện tử phản ứng thành công và cho hiệu suất trung bình. Tương tự, các nhóm rút điện tử mạnh như *p*-CO₂Et, *m*-NO₂, *p*-CN, *o*-CF₃ và *m*-CF₃ đều dẫn đến các sản phẩm 2-aminobenzoxazole tương ứng (**145ca**, **145da**, **145ea**, **145fa**, **145ga**, **145ha**, và **145ia**) với hiệu suất trong khoảng 41-60 %. Điều này chứng minh rằng cơ chế phản ứng không quá nhạy cảm với đặc tính điện tử của nhóm thế trên vòng phenyl, và phản ứng có thể được áp dụng cho nhiều loại tiền chất khác nhau trong tổng hợp hữu cơ.

Cuối cùng, mở rộng phạm vi khảo sát sang các isothiocyanate có mạch no (aliphatic), bao gồm cyclohexyl, allyl, methyl và ethyl. Mặc dù các hợp chất này không có vòng thơm, chúng vẫn có khả năng tham gia phản ứng và cho các sản phẩm tương ứng (**145ja**, **145ka**, **145la**, **145ma** và **145na**). Tuy nhiên, do tính phản ứng thấp hơn, các phản ứng với isothiocyanate mạch no cần được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn (110 °C) để đảm bảo hoàn thành quá trình chuyển hóa.

**145ak** 68 %**145al** 67 %**145am** 65 %**145an** 62 %**145ao** 52 %**145ap** 52 %**145aq** 66 %**145ar** 43 %**145as** 73 %**145at** 65 %**145au** 48 %**145av** 54 %**145aw** 44 %**145ax** 65 %**145ay** 65 %**145az** 41 %**145ba** 50 %**145ca** 55 %**145da** 60 %**145ea** 44 %**145fa** 58 %



Hình 3.10. Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ các isothiocyanate khác nhau

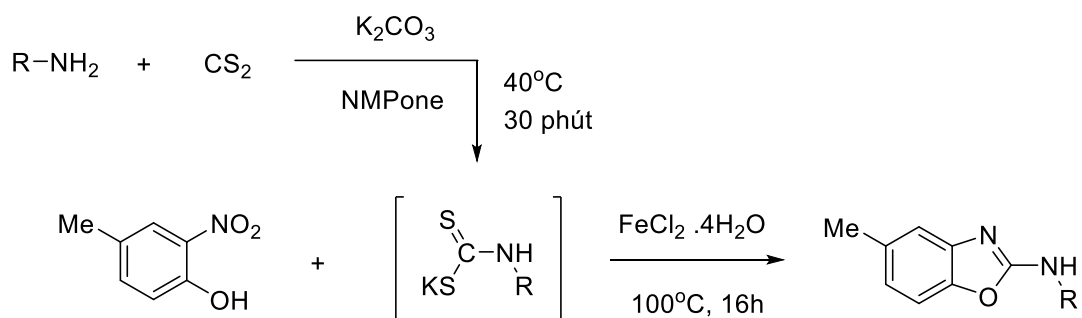
3.2. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole từ 2-nitrophenol, amine và carbon disulfide

3.2.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp benzoxazole

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 *in situ* 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 hợp chất **148ab**, phản ứng bắt đầu với quá trình khuấy dung dịch *p*-toluidine và CS_2 trong *N*-methylpyrrolidine-2-one ở 40 °C trong 30 phút với K_2CO_3 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.

Hình chung:



Hình 3.11. Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ 2-nitrophenol và amine

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất **148ab**

Thí nghiệm	Dung môi	Xúc tác	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%) ^a
1	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	110	54
2	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	80	58
3	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol) + S (1 eq)	100	69
4	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol) + S (2 eq)	100	65
5	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.01 mmol)	100	46
6	NMPone	-	100	0
7	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.1 mmol)	100	65
8	NMPone	FeCl ₃ .6H ₂ O (0.05 mmol)	100	67
9	NMPone	FeSO ₄ .7H ₂ O (0.05 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	NMPone	FeCl ₂ .4H ₂ O (0.05 mmol)	100 dưới điều kiện khí Ar	70

^a Điều kiện phản ứng: *p*-toluidine (1 mmol, 107 mg), K₂CO₃ (1 mmol, 138 mg), CS₂ (1.5 mmol, 114 mg) trong *N*-methylpyrrolidin-2-one (0.2 mL) ở 40 °C trong 30 phút sau đó thêm *o*-nitrophenol (1 mmol, 139 mg), FeCl₂.4H₂O (0.05 mmol, 10 mg).

Để xây dựng một quy trình tổng hợp hiệu quả và khả thi cho các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole, chúng tôi đã tiến hành một loạt các thí nghiệm tối ưu hóa có hệ thống nhằm đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố phản ứng chính bao gồm: loại và lượng xúc tác sắt, nhiệt độ phản ứng và dung môi. Các thí nghiệm này không chỉ giúp xác định điều kiện tối ưu mà còn cung cấp cơ sở để hiểu sâu hơn về cơ chế phản ứng và vai trò của từng thành phần trong hỗn hợp phản ứng.

Thí nghiệm tiêu chuẩn được thực hiện ở 100 °C với chất xúc tác là FeCl₂.4H₂O (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, thử nghiệm việc sử dụng lưu huỳnh dưới dạng nguyên tố kết hợp với sắt để kiểm tra quá trình oxy hóa khử ngưng tụ các hợp chất nitro thơm, tuy nhiên chúng không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất của phản ứng (thí nghiệm 3 và 4). Ngược lại, 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 (FeCl₃.6H₂O và FeSO₄.7H₂O) cũng được thử nghiệm, hiệu suất của các phản ứng này thấp hơn so với việc sử dụng FeCl₂.4H₂O (thí nghiệm 8 và 9).

Để hiểu rõ hơn về vai trò của dung môi, phản ứng được thử nghiệm 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 clolorobenzene hay xylene thì phản ứng không diễn ra (thí nghiệm 13 và 14). Dung môi NMPone (*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

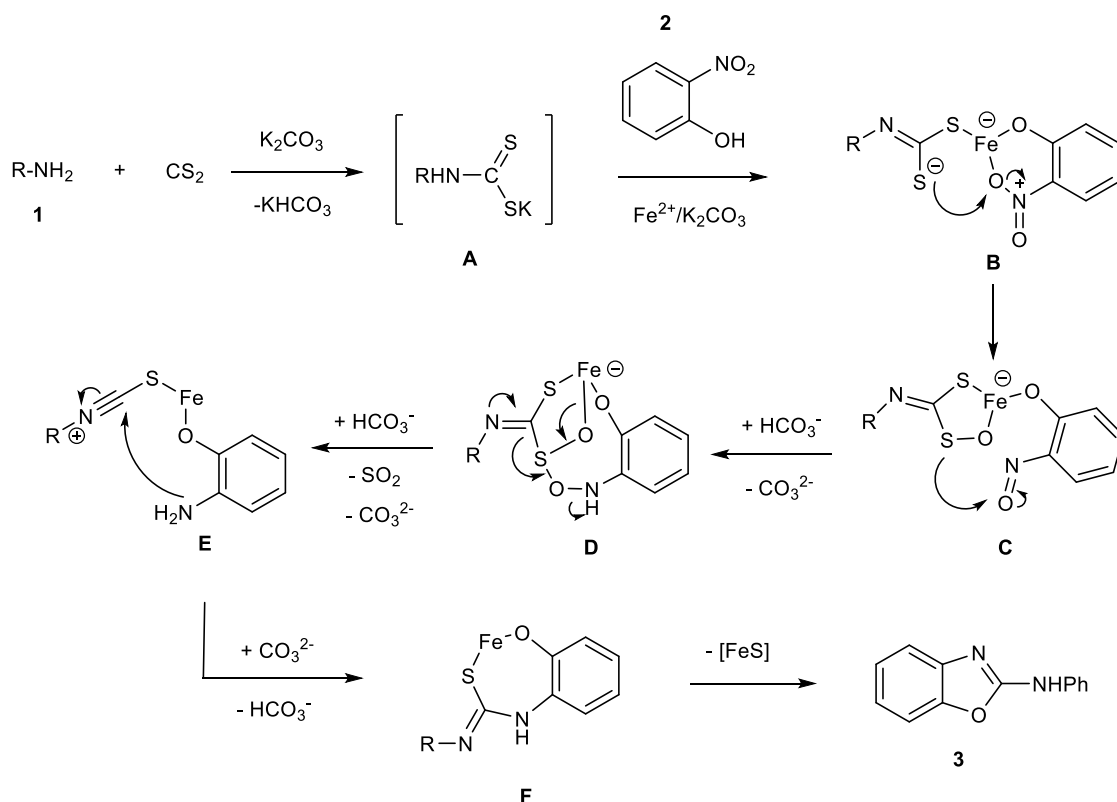
cơ (như amine, 2-nitrophenol) lẫn chất vô cơ (như K_2CO_3 và muối dithiocarbamate trung gian), NMPone giúp tạo ra môi trường phản ứng đồng nhất, từ đó thúc đẩy quá trình tương tác giữa các tác chất. Ngoài ra, NMPone có độ bền nhiệt cao với điểm sôi khoảng $202\text{ }^\circ\text{C}$, phù hợp với điều kiện phản ứng kéo dài ở $100\text{ }^\circ\text{C}$ 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 NMPone, nhưng hiệu suất phản ứng khi sử dụng các dung môi này trong quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole lại thấp hơn so với NMPone, nguyên nhân có thể xuất phát từ một số yếu tố như tính ổn định hóa học của NMPone tốt hơn DMSO trong điều kiện có mặt CS_2 và base 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 mong muốn. 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, 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, 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.

Cuối cùng, để kiểm tra ảnh hưởng của khí quyển phản ứng đến hiệu suất, chúng tôi tiến hành phản ứng trong môi trường khí trơ (argon), và so sánh với phản ứng trong không khí. Kết quả thu được không có sự khác biệt đáng kể về hiệu suất (thí nghiệm 15), điều này cho thấy phản ứng không nhạy cảm với sự hiện diện của oxy hoặc độ ẩm, góp phần đơn giản hóa quá trình thao tác và mở rộng khả năng ứng dụng thực tiễn. Sử dụng các điều kiện tối ưu trên, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp được 31 dẫn xuất 2-aminobenzoxazoles (**148aa-148fa**) với các nhóm thế khác nhau.

Trên cơ sở các kết quả này, một cơ chế được đề xuất như được mô tả trong *Hình 3.12*. Cơ chế của phản ứng bắt đầu với quá trình amine đóng vai trò là base yếu, tấn công nucleophilic vào carbon trung tâm điện dương của phân tử CS_2 , vốn mang tính electrophilic. Tiếp theo, trong môi trường có mặt K_2CO_3 , một proton từ nhóm $-\text{NH}$ được loại bỏ, làm ổn định anion lưu huỳnh và tạo thành muối dithiocarbamate kali (**A**) bền vững: KS-C(=S)-NR_2 . Muối này tan tốt trong dung môi phân cực như NMP, giúp dễ dàng phối hợp với các hợp chất điện tử khác. Khi 2-nitrophenol được thêm vào cùng với muối sắt $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, xảy ra quá trình phối trí giữa các thành phần. Ion Fe^{2+} , đóng vai trò trung tâm acid Lewis, có khả năng phối hợp đồng thời với nhóm nitro (NO_2), nhóm phenol (OH), và nhóm dithiocarbamate. Kết quả là hình thành phức trung gian **B**. Trong phức chất **B**, ion Fe^{2+} liên kết phối trí với nguyên tử oxy của nhóm NO_2 , oxy phenol, và nguyên tử lưu huỳnh của dithiocarbamate. Phối trí này có vai trò rất quan trọng: nó kéo các nhóm chức lại gần nhau trong không gian, đồng thời làm tăng tính điện dương của nhóm nitro, khiến nhóm này dễ bị tấn công bởi electron từ dithiocarbamate – điều kiện cần cho quá trình khử xảy ra ở bước tiếp theo. Quá trình từ trung gian **B** sang **C** trong cơ chế phản ứng là bước khử đầu tiên của nhóm nitro ($-\text{NO}_2$), được kích hoạt bởi phối hợp với muối sắt(II) và tác nhân khử là nhóm dithiocarbamate. Cụ thể, trong trung gian **B**, nhóm dithiocarbamate (có chứa nguyên tử lưu huỳnh và liên kết đôi $\text{C}=\text{S}$) là một nguồn điện tử mạnh. Nó chuyển một cặp electron đến nhóm nitro (NO_2) qua trung gian của ion Fe^{2+} , đóng vai trò như một cầu nối truyền điện tử. Sự chuyển điện tử này làm giảm nhóm nitro từ trạng thái oxy hóa +5 (NO_2) xuống trạng thái +3, tạo thành nhóm nitroso ($-\text{NO}$) trên nhân phenol. Sản phẩm của bước này chính là trung gian **C**, mang nhóm nitroso thay cho nhóm nitro

ban đầu. Quá trình từ trung gian **C** sang **D** trong cơ chế phản ứng là bước tiếp theo trong chuỗi khử nhóm nitro, trong đó nhóm nitroso (-NO) trên nhân thơm được khử thành hydroxylamine (-NHOH). Đây là một bước quan trọng vì nhóm hydroxylamine là tiền chất trực tiếp để hình thành nhóm amino -NH₂ ở vị trí ortho, cần thiết cho phản ứng đóng vòng oxazole. Từ trung gian **D**, quá trình loại SO₂ dẫn đến hình thành trung gian nitrilium (**E**). Trong cấu trúc **E**, nhóm amino -NH₂ sẽ tấn công nội phân tử vào carbon điện dương của nitrilium, tạo ra cầu N-C mới và hình thành dị vòng oxazole có cầu N-C-S. Bước từ **E** sang **F** là quá trình đóng vòng oxazole mang tính chất quyết định về mặt cấu trúc. Nhóm -NH₂ là hạt nhân chính tấn công vào carbon điện dương của nitrilium, dẫn đến hình thành khung dị vòng benzoxazole thông qua phản ứng nội phân tử. Cuối cùng, sự loại bỏ một phân tử FeS dẫn đến sản phẩm cuối cùng là 2-aminobenzoxazole.

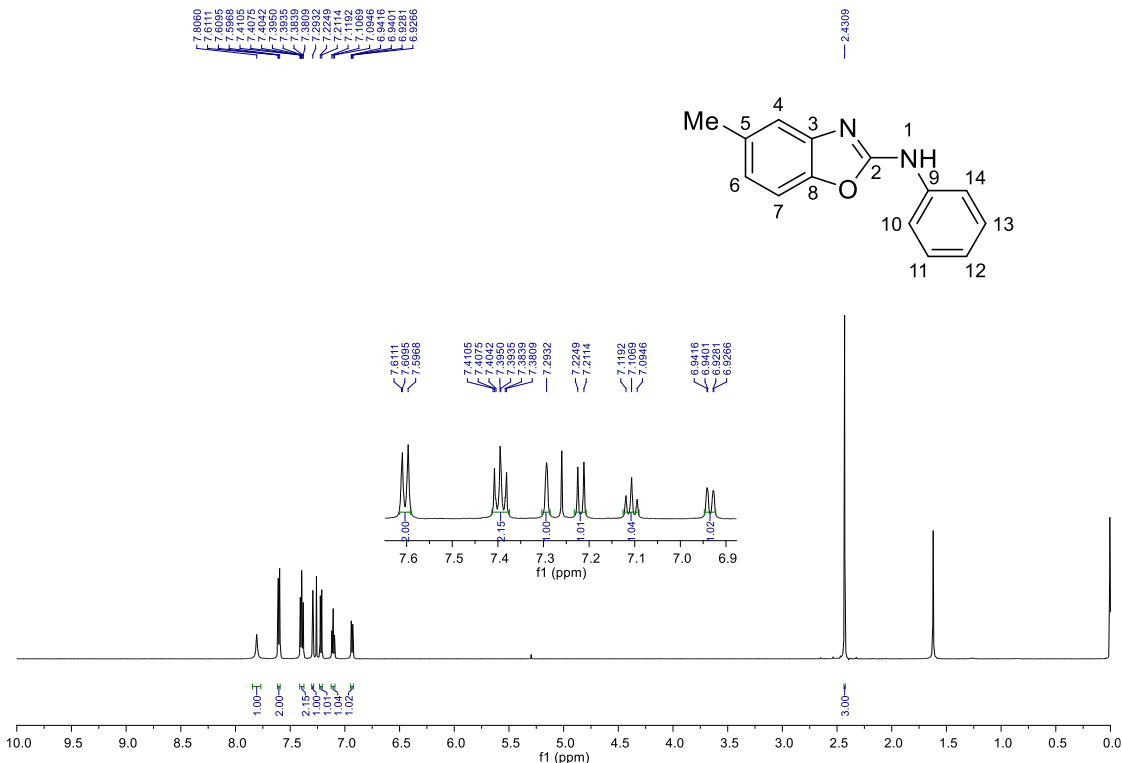


Hình 3.12. Cơ chế đề xuất hình thành hợp chất benzoxazole

Quá trình tổng hợp 2-aminobenzoxazole mang lại nhiều ưu điểm vượt trội so với các phương pháp truyền thống. Trước hết, đây là phản ứng one-pot ba thành phần, kết hợp trực tiếp amine, carbon disulfide và 2-nitrophenol, thay vì phải qua nhiều bước riêng biệt như khử nhóm nitro, tổng hợp isothiocyanate

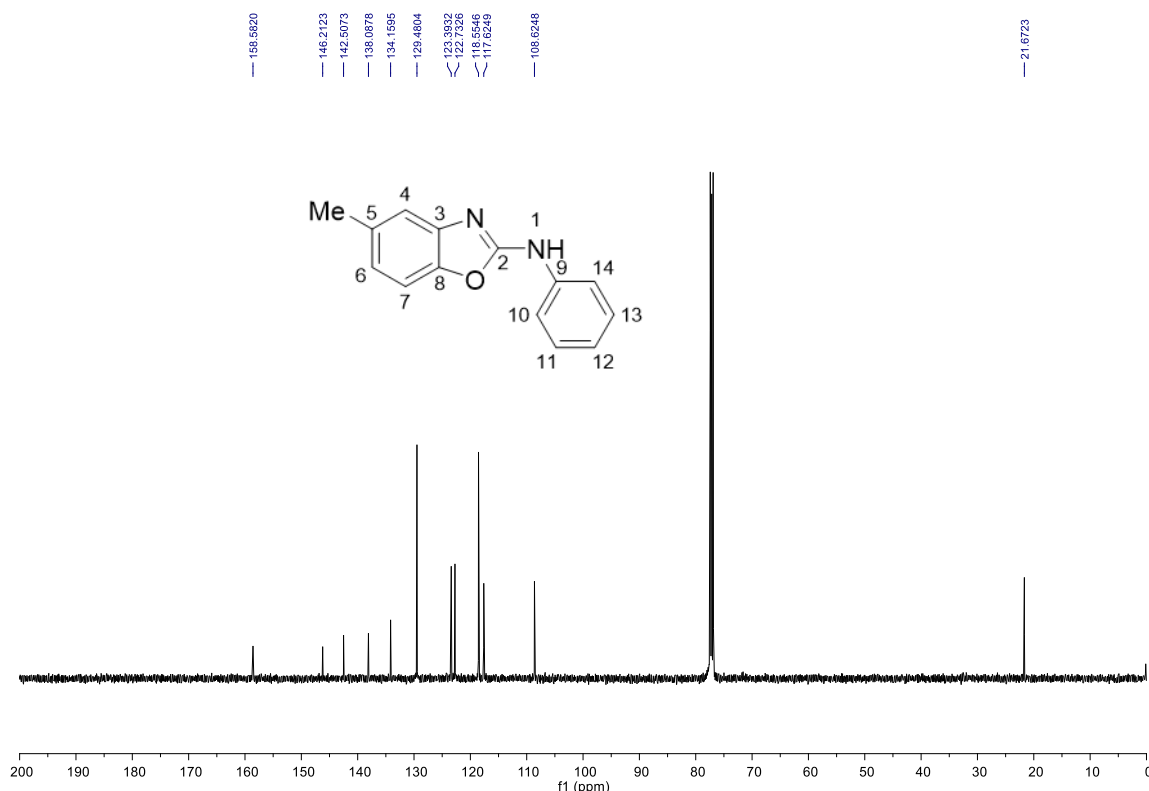
và ngưng tụ tạo vòng như các phương pháp cổ điển. Điều này giúp tiết kiệm đáng kể thời gian, nguyên liệu và công đoạn tinh chế trung gian. Ngoài ra, phản ứng diễn ra trong điều kiện nhẹ, chỉ cần xúc tác $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ với hàm lượng thấp (5 mol%), không đòi hỏi các tác nhân khử mạnh như Fe/HCl , SnCl_2 hay $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ thường thấy trong các phương pháp cũ. Đặc biệt, muối dithiocarbamate hình thành từ amine và CS_2 đóng vai trò kép: vừa là tiền chất tạo dị vòng, vừa là chất khử nội sinh cho nhóm nitro, làm tăng hiệu quả chuyển hóa nguyên tử và giảm thiểu phát sinh chất thải độc hại. Xúc tác sắt được sử dụng là kim loại phổ biến, và thân thiện với môi trường, tạo điều kiện thuận lợi cho việc mở rộng phản ứng trên quy mô lớn. Dung môi phản ứng như NMPone, DMF hoặc DMAc đều dễ kiểm và dễ xử lý, giúp tăng tính linh hoạt cho quy trình. Ngoài ra, phạm vi cơ chất của phản ứng rất rộng, phản ứng được với cả các amine thơm, aliphatic, cũng như các nitrophenol mang nhóm đẩy, hút điện tử hoặc dị vòng, trong khi nhiều phương pháp trước đây thường bị hạn chế về nhóm chức do điều kiện phản ứng khắc nghiệt. Tổng thể, phản ứng này có ưu điểm là tổng hợp xanh, tiết kiệm nguyên tử, không cần chất khử ngoài, dễ triển khai, và có tiềm năng ứng dụng cao trong nghiên cứu dược phẩm và hóa học hữu cơ tổng hợp.

Để khẳng định quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất 2-aminobenzoxazole **148ab** chúng tôi chứng minh cấu trúc của hợp chất này bằng các phương pháp phổ hiện đại ^1H NMR và ^{13}C NMR.



Hình 3.13. Phổ ^1H NMR của chất **148ab**

Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **148ab** xuất hiện đầy đủ 12 tín hiệu cộng hưởng proton có mặt trong phân tử. Tín hiệu cộng hưởng ở vùng trường thấp dạng singlet tại 7,8 ppm (1H, s, H-1) của proton H-1 và tín hiệu singlet tại 2,43 ppm (3H, s) của nhóm methyl. Tín hiệu cộng hưởng ở vùng trường thấp dạng singlet tại 7,29 ppm (1H, s, H-4), dạng multiplet tại 7,61-7,59 ppm và tại 7,41-7,38 ppm được tính cho vị trí H-6,7 và H-10,14, dạng doublet tại 7,21 ppm được tính cho vị trí H-11, dạng triplet tại 7,1 ppm được tính cho vị trí H-13, dạng multiplet tại 6,94-6,92 ppm được tính cho vị trí H-12.



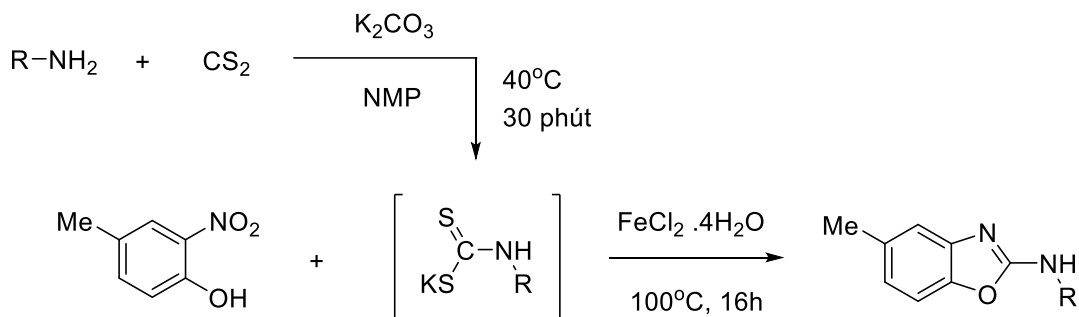
Hình 3.14. Phổ ^{13}C NMR của chất **50ab**

Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **148ab** thể hiện 12 tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử cacbon tại δ 158.6, 146.2, 142.5, 138.1, 134.2, 129.5, 123.4, 122.7, 118.6, 117.6, 108.6, 21.7.

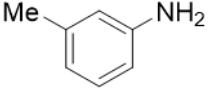
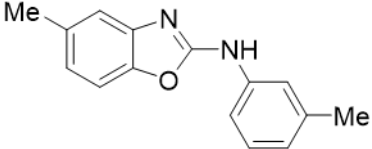
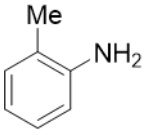
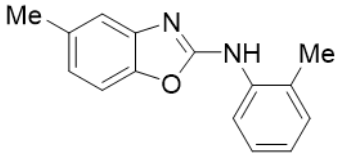
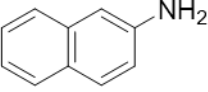
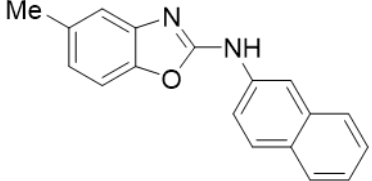
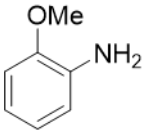
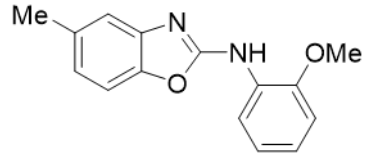
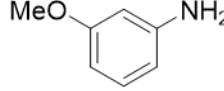
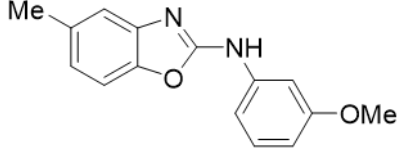
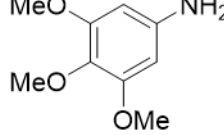
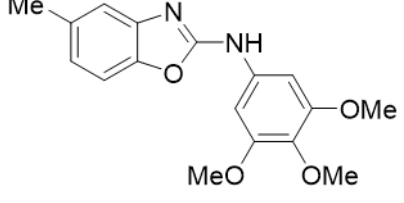
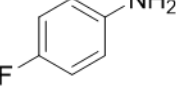
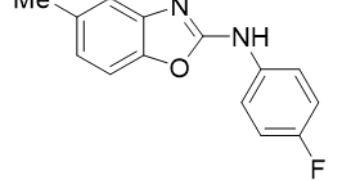
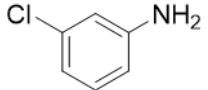
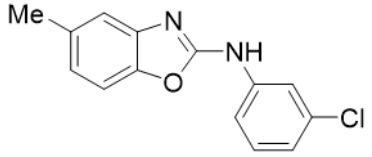
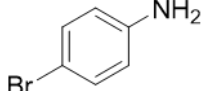
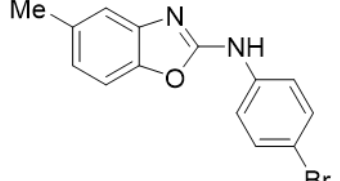
3.2.2. Tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole bằng điều kiện tối ưu

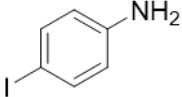
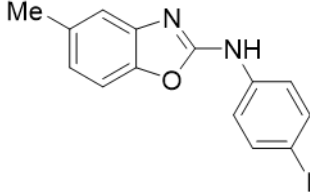
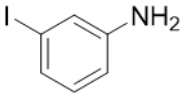
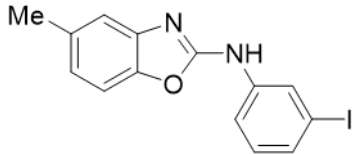
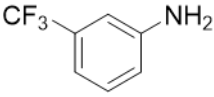
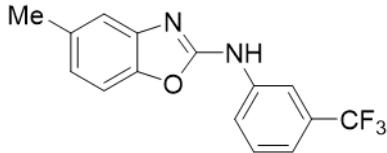
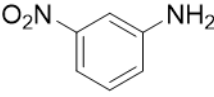
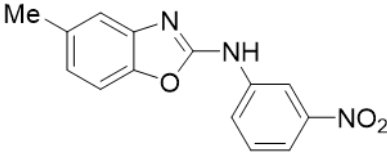
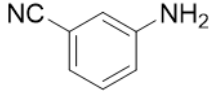
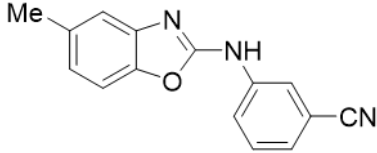
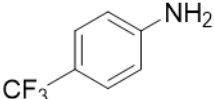
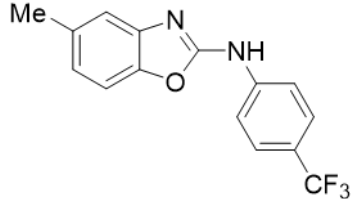
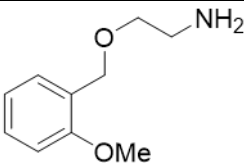
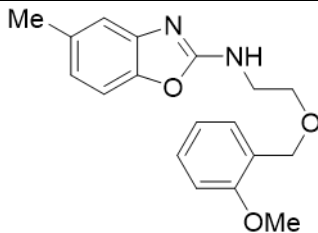
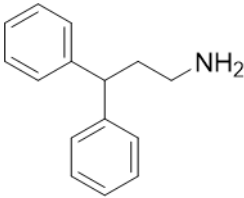
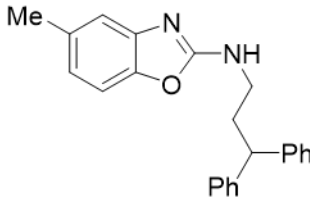
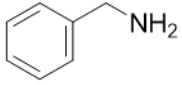
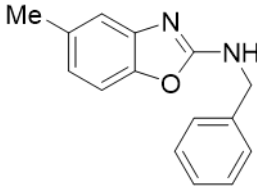
Với các điều kiện tối ưu trên tôi đã tiến hành phản ứng tổng hợp 2-aminobenzoxazole từ *o*-nitrophenol với các amine khác nhau. Các amine khác nhau được phản ứng với *o*-nitrophenol.

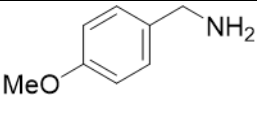
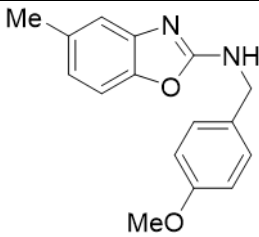
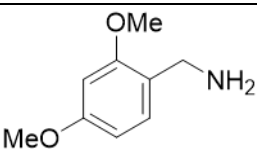
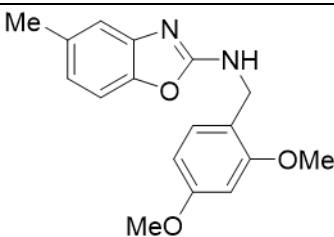
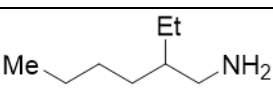
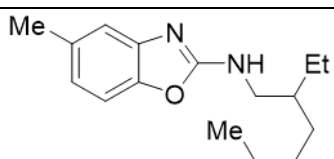
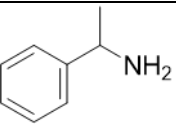
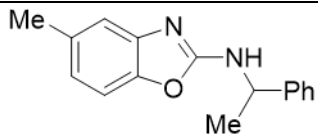
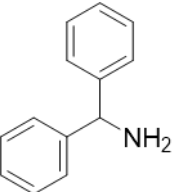
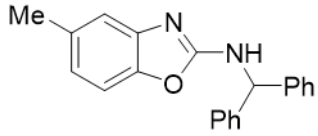
Sơ đồ chung:



Bảng 3.3. Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole

STT	Hợp chất	Amine	2-aminobenzoxazole	Hiệu suất (%)
1	148aa			52
2	148aj			51
3	148ak			42
4	148al			45
5	148am			55
6	148an			48
7	148ao			32
8	148ap			51
9	148aq			31

10	148ar			37
11	148as			33
12	148at			41
13	148au			48
14	148av			52
15	148aw			32
16	148ax			46
17	148ay			36
18	148az			42

19	148ba			33
20	148ca			42
21	148da			51
22	148ea			48
23	148fa			38

Kết quả thực nghiệm cho thấy các amine có nhóm chức alkyl, benzo hoặc methoxy phản ứng tạo ra sản phẩm với hiệu suất tốt.

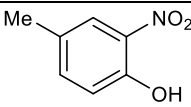
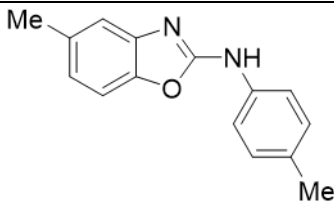
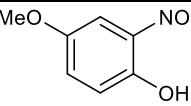
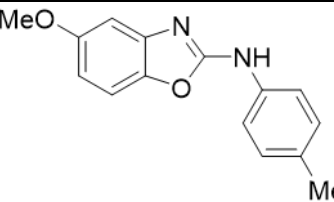
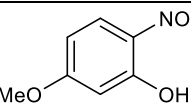
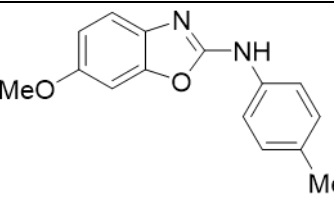
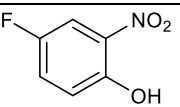
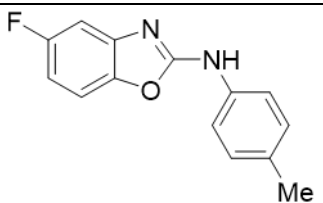
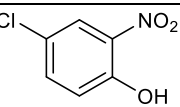
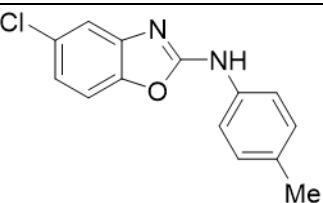
Các aniline mang nhóm hút electron như 4-nitroaniline, methyl 4-aminobenzoate hoặc 2-nitroaniline cũng như 3-aminopyridine, 4-aminopyridine hoặc 3-aminoquinoline không phản ứng do ảnh hưởng điện tử làm suy giảm tính base và hoạt tính nucleophile của nhóm amino. Khi các nhóm hút electron gắn vào vòng thơm, mật độ điện tử trên nguyên tử nitơ của nhóm -NH₂ bị giảm, khiến khả năng phản ứng với carbon disulfide (CS₂) trong môi trường base để tạo muối dithiocarbamate trở nên khó khăn. Đây là bước đầu tiên và thiết yếu trong phản ứng, vì muối dithiocarbamate vừa là trung gian phản ứng vừa đóng vai trò chất khử nhóm nitro. Nếu muối này không được hình thành, toàn bộ quá trình khử và đóng vòng sẽ không diễn ra.

Hơn nữa tôi cũng thử nghiệm với các aliphatic amine và thấy rằng hiệu ứng lập thể trên nguyên tử cacbon α không có tác động rõ ràng đến khả năng

phản ứng của α -methylbenzylamine và benzhydrylamine. Cuối cùng, phản ứng không diễn ra với các amine bậc 2 như pyrrolidine, diethylamine hay dibutylamine. Như vậy có thể thấy rằng, phương pháp này của chúng tôi phù hợp với các nhóm thế khác nhau.

Tiếp theo, nghiên cứu ảnh hưởng của các dẫn xuất *o*-nitrophenol với 4-methylaniline. Phản ứng được tiến hành trong điều kiện tối ưu trên với các *o*-nitrophenol chứa các nhóm thế khác nhau kết quả đều thu được dẫn xuất 2-aminobenzoxazole mong muốn với hiệu suất trung bình đến cao từ 31 % đến 65 %

Bảng 3.4. Cấu trúc và hiệu suất tổng hợp của các dẫn xuất 2-aminobenzoxazole

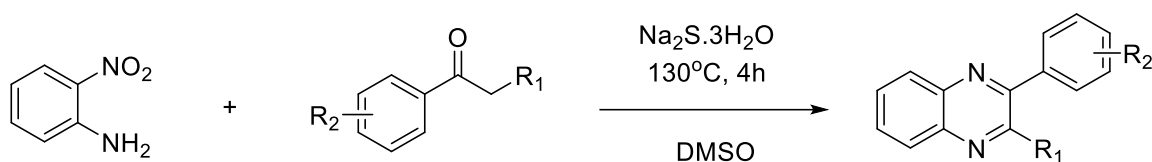
STT	Hợp chất	<i>o</i> -nitrophenol	2-aminobenzoxazole	Hiệu suất (%)
1	148ai			53
2	148ac			65
3	148ad			47
4	148ae			63
5	148af			45

6	148ag			40
7	148ah			31

3.3. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline

3.3.1. Tối ưu hóa quá trình tổng hợp quinoxaline

Sơ đồ chung



Hình 3.15. Sơ đồ chung quá trình tổng hợp quinoxaline

Tôi xây dựng mô hình phản ứng ngưng tụ oxy hóa khử của *o*-nitroaniline **149** với acetophenone **150** với chất xúc tác $\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$. Chúng tôi lựa chọn tỉ lệ các chất ban đầu *o*-nitroaniline : acetophenone : $\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (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 3.5. Ảnh hưởng của dung môi, nhiệt độ và xúc tác đến hiệu suất tổng hợp chất **151aa**

Thí nghiệm	Xúc tác (eq)	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (1)	-	120	36
2	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	-	120	14
3	-	-	120	0
4	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (1)	<i>p</i> -xylene	120	15
5	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (1)	<i>n</i> -pentanol	120	10
6	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (1)	$\text{EtOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	120	7
7	$\text{Na}_2\text{S}.3\text{H}_2\text{O}$ (1)	pyridine	120	13

8	Na ₂ S.3H ₂ O (1)	DMF	120	14
9	Na ₂ S.3H ₂ O (1)	DMSO	120	40
10	Na ₂ S.3H ₂ O (1)	DMSO	130	54
11	Na ₂ S.3H ₂ O (1)	DMSO	100	40
12	Na ₂ S.3H ₂ O (1)	DMSO	80	32
13	FeCl ₃ .6H ₂ O (1)	DMSO	130	0
14	S (1)	DMSO	130	0

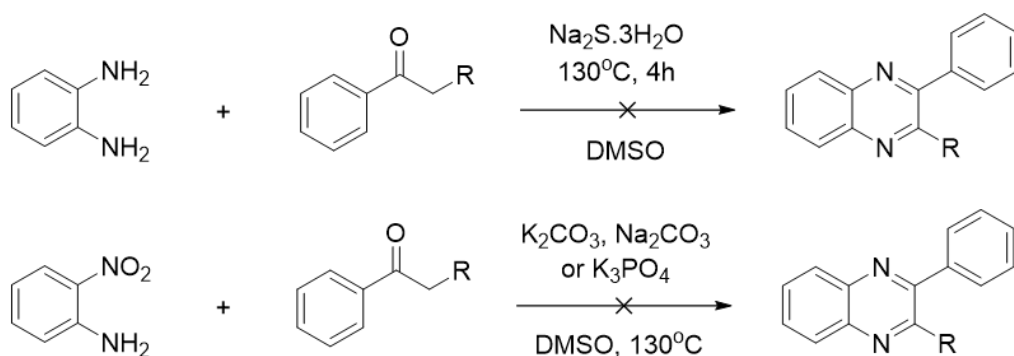
Thí nghiệm đầu tiên là khảo sát vai trò của tác nhân thúc đẩy Na₂S.3H₂O. Ở điều kiện phản ứng không sử dụng dung môi, với lượng xúc tác là 1 đương lượng (1.0 eq) và nhiệt độ 120 °C trong thời gian 4 giờ, phản ứng cho hiệu suất sản phẩm là 36 % (thí nghiệm 1). Kết quả này cho thấy Na₂S.3H₂O có khả năng 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 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 Na₂S.3H₂O, phản ứng không xảy ra, không thu được sản phẩm mong muốn. Kết quả này khẳng định vai trò xúc tác thiết yếu của Na₂S.3H₂O 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, 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 (EtOCH₂CH₂OH), 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 Na₂S.3H₂O). 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 Na₂S.3H₂O, 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, 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 tạo ra nước là sản phẩm phụ, nước dư là nguyên nhân thủy phân imine C 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.

Cuối cùng, nhằm đánh giá khả năng thay thế xúc tác $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bằng các hệ xúc tác khác, chúng tôi thử nghiệm hai lựa chọn thay thế: $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ và lưu huỳnh nguyên tố (S) (thí nghiệm 13 và 14). Tuy nhiên, trong cả hai trường hợp, phản ứng không xảy ra và không thu được sản phẩm, chứng tỏ rằng các xúc tác thay thế này không có hiệu quả trong phản ứng này. Điều này càng củng cố thêm vai trò đặc thù và không thể thay thế của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ trong hệ phản ứng.



Hình 3.16. Các thí nghiệm minh chứng cơ chế tạo vòng quinoxaline

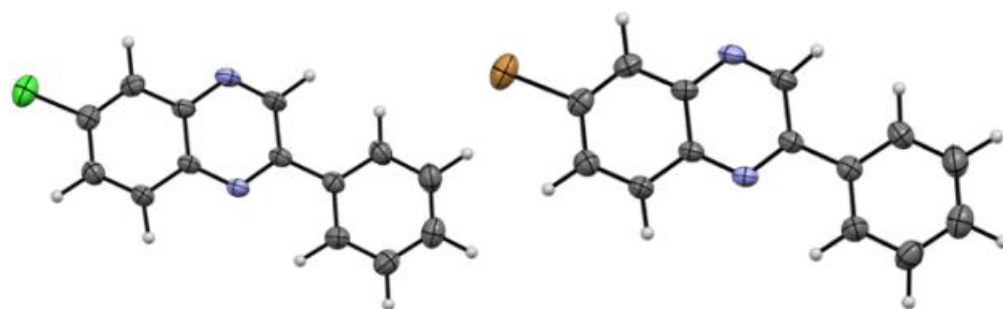
Để chứng minh đường đi của phản ứng này và vai trò của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ các phản ứng kiểm soát khác được thực hiện. Mặc dù *o*-phenylenediamine được

tìm thấy có trong tất cả hỗn hợp phản ứng đi từ *o*-nitroaniline, chúng tôi đã thực hiện phản ứng giữa *o*-phenylenediamine với các acetophenone trong điều kiện tiêu chuẩn. Tuy nhiên sau phản ứng không thu được bất cứ sản phẩm mong muốn nào. Điều này chứng minh *o*-phenylenediamine không phải là chất trung gian của phản ứng này. Tiếp theo, tiến hành thay thế $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ bằng các base vô cơ kém hoạt động khác như K_2CO_3 , Na_2CO_3 , và K_3PO_4 để thúc đẩy quá trình ngưng tụ oxi hóa khử giữa *o*-nitroaniline với acetophenone. Kết quả sau đó cho thấy không có dấu vết của sản phẩm quinoxaline mong muốn. Bởi vì các base vô cơ như K_2CO_3 , Na_2CO_3 và K_3PO_4 không thể thúc đẩy phản ứng ngưng tụ giữa *o*-nitroaniline và ketone vì chúng không có khả năng khử nhóm nitro ($-\text{NO}_2$) thành nhóm nitroso ($-\text{N}=\text{O}$), là bước khởi đầu bắt buộc để phản ứng diễn ra. Mặc dù các base này có thể hỗ trợ các phản ứng ngưng tụ thông thường thông qua việc nhận proton, nhưng trong cơ chế của phản ứng này, vai trò quan trọng nhất là khử chọn lọc nhóm nitro thành chất trung gian hoạt hóa $-\text{N}=\text{O}$, từ đó mới có thể hình thành imine và tiếp tục đóng vòng tạo nhân quinoxaline. Vì vậy tính base đơn thuần là không đủ, phản ứng đòi hỏi một chất khử hiệu quả như $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ để cung cấp electron cho quá trình khử $-\text{NO}_2$, từ đó khởi phát toàn bộ chuỗi phản ứng redox. Vì vậy, các base như K_2CO_3 , Na_2CO_3 hay K_3PO_4 không thể thay thế vai trò của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ trong phản ứng này.

Phản ứng ngưng tụ sử dụng $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ giữa *o*-nitroaniline và ketone thể hiện khả năng tạo ra chỉ một đồng phân cụ thể trong số các khả năng lý thuyết có thể xảy ra. Điều này là một ưu điểm quan trọng so với các phương pháp cổ điển sử dụng *o*-phenylenediamine không đối xứng, vốn thường tạo ra hỗn hợp các đồng phân cấu trúc do không kiểm soát được vị trí trong quá trình ngưng tụ. Trong cơ chế được đề xuất, quá trình khử nhóm nitro ($-\text{NO}_2$) của *o*-nitroaniline bằng $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ tạo ra chất trung gian *o*-nitrosoaniline, có tính định hướng cao. Nhóm nitroso ($-\text{NO}$) ban đầu của *o*-nitroaniline sẽ ưu tiên phản ứng với nhóm CH_2 hoạt hóa cạnh nhóm carbonyl của ketone. Bản thân cấu trúc của *o*-nitroaniline đóng vai trò như một “bản thiết kế định hướng trước”, trong đó chỉ có một vị trí cụ thể cho phép tạo thành liên kết mới phù hợp để đóng vòng tạo khung quinoxaline. Hơn nữa, quá trình xảy ra trong điều kiện nhiệt độ cao và loại nước ra khỏi hệ phản ứng giúp giảm quá trình đồng phân hóa (isomerization) - một cơ chế gây mất định hướng. Thực nghiệm cũng chỉ ra

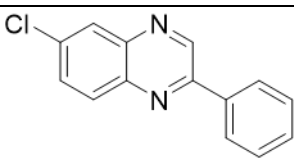
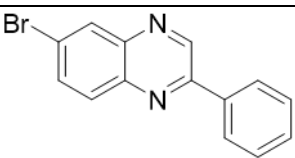
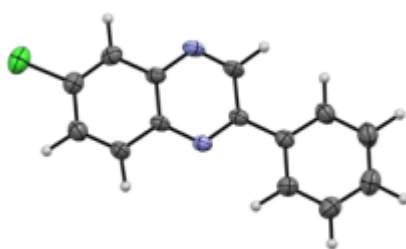
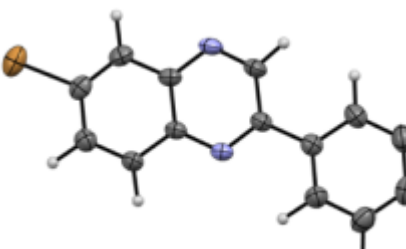
rằng với các *o*-nitroaniline có nhóm thế không đối xứng chỉ một đồng phân quinoxaline (**151av** và **151ia**) duy nhất được tạo thành trong mỗi trường hợp. Cấu trúc sản phẩm được xác định chính xác qua dữ liệu NMR và tinh thể học (X-ray), khẳng định độ chọn lọc vị trí của phản ứng là rất cao.

Trong nghiên cứu, hai hợp chất **151av** và **151ia** đã được phân tích cấu trúc bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể, cho kết quả quan trọng nhằm xác nhận độ chọn lọc vị trí của phương pháp này. Các thông số được trình bày trong *bảng 3.6*. Hợp chất **151av** là 2,3-diphenylquinoxaline mang nhóm thế chloro ở vị trí 4, trong khi **151ia** mang nhóm bromo ở cùng vị trí. Cả hai hợp chất đều kết tinh ở hệ tinh thể triclinic với nhóm không gian P-1, mật độ tinh thể lần lượt là 1.386 và 1.598 Mg/m³, và đều chứa 2 phân tử trong một ô đơn vị ($Z = 2$). Dữ liệu tinh thể học có độ chính xác cao với các giá trị R thấp, cho phép xác định rõ ràng vị trí của từng nguyên tử và khẳng định rằng quá trình tạo vòng quinoxaline đã diễn ra theo đúng định hướng mong muốn. Cấu trúc tinh thể cho thấy khung quinoxaline và hai vòng phenyl gắn tại vị trí 2 và 3 đều gần như đồng phẳng, góp phần tạo nên hệ liên hợp π mở rộng và ổn định. Điều đặc biệt quan trọng là vị trí của nhóm halogen (Cl hoặc Br) được xác định nằm tại vị trí 4 trên nhân quinoxaline, cho thấy quá trình khử, ngưng tụ và đóng vòng từ *o*-nitroaniline đã diễn ra theo cơ chế nhất quán, trong đó nhóm nitroso ($-N=O$) phản ứng với nhóm methylene cạnh carbonyl và nhóm amino ($-NH_2$) thực hiện phản ứng đóng vòng với nhóm $C=O$ còn lại. Ngoài ra, trong mạng tinh thể cũng ghi nhận các tương tác yếu kiểu $C-H \cdots Cl$ và $C-H \cdots Br$, góp phần ổn định mạng lưới tinh thể và hỗ trợ quá trình kết tinh. Như vậy, dữ liệu X-ray của hai hợp chất **151av** và **151ia** không chỉ cung cấp bằng chứng cấu trúc xác thực mà còn đóng vai trò quan trọng trong việc chứng minh khả năng chọn lọc vị trí của phản ứng và cơ chế hình thành sản phẩm duy nhất, ngay cả khi sử dụng *o*-nitroaniline mang nhóm thế không đối xứng.



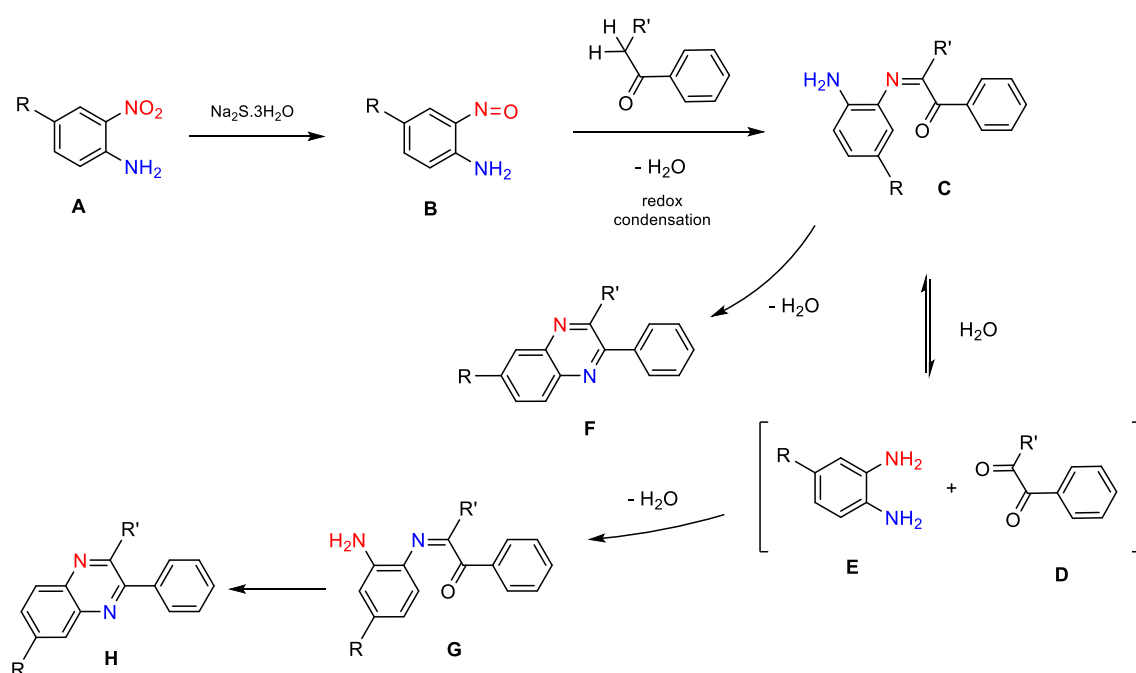
Hình 3.17. Cấu trúc hai hợp chất **151av** và **151ia** thu được bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể

Bảng 3.6. Các thông số tinh thể của hai dẫn xuất **151av** và **151ia**

Kí hiệu	151av	151ia
Công thức		
Cấu trúc		
Công thức phân tử	C ₁₄ H ₉ ClN ₂	C ₁₄ H ₉ BrN ₂
Phân tử khối	240.693	285.144
Nhiệt độ (K)	293.0(2)	293.0(2)
Hệ tinh thể	Đơn nghiêng	Đơn nghiêng
Kích thước ô mạng (Å)	9.5508(6) 4.7677(3) 12.4996(9) 103.508(7)	9.6512(5) 4.9125(2) 12.4349(9) 104.633(6)

Thể tích ô mạng (Å ³)	553.43(7)	570.43(6)
---	-----------	-----------

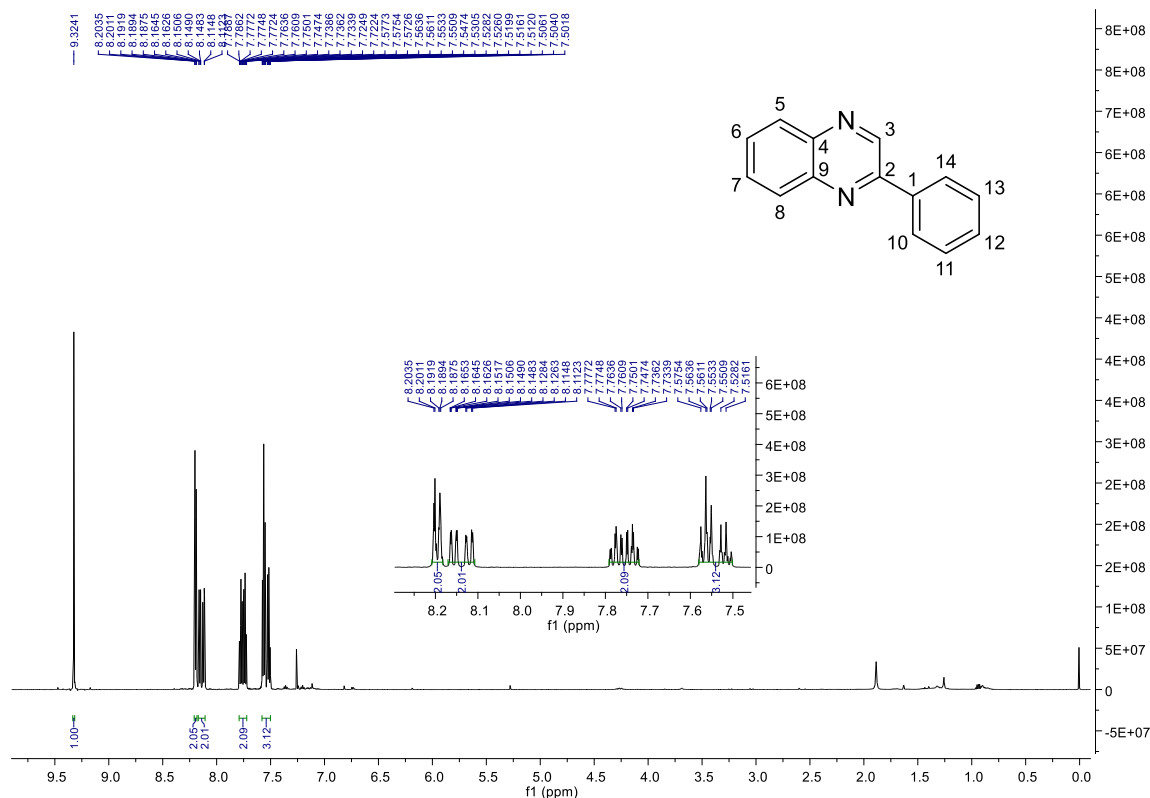
Trên cơ sở các kết quả này, một cơ chế được đề xuất như được mô tả trong *Hình 3.18*. Đầu tiên, nhóm nitro (-NO₂) của *o*-nitroaniline (**A**) được khử chọn lọc bởi Na₂S.3H₂O tạo thành *o*-nitrosoaniline (**B**), là chất trung gian có khả năng hoạt động cao. Tiếp theo, nhóm nitroso (-N=O) với tính chất electrophilic mạnh phản ứng với nhóm methylene hoạt hóa cạnh carbonyl của ketone, hình thành liên kết imine, tạo nên hợp chất trung gian **C**. Sau đó, nhóm amino (-NH₂) trên vòng thơm thực hiện phản ứng nội phân tử với nhóm carbonyl còn lại tạo thành quinoxaline (**F**). Tuy nhiên, nếu không kiểm soát tốt nước sinh ra trong quá trình ngưng tụ, imine **C** có thể bị thủy phân thành *o*-phenylenediamine và hợp chất **D**. Hợp chất **D** này khi phản ứng lại có thể tạo thành một imine khác (**G**), dẫn đến sản phẩm đồng phân không mong muốn. Vì vậy, việc kiểm soát nhiệt độ và loại bỏ nước là yếu tố then chốt giúp phản ứng diễn ra theo hướng mong muốn và đạt được độ chọn lọc vị trí cao. Cơ chế này cho thấy sự kết hợp hiệu quả giữa khử, ngưng tụ và đóng vòng trong một quá trình "one-pot", giúp đơn giản hóa tổng hợp và tăng độ chọn lọc cấu trúc sản phẩm.



Hình 3.18. Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp quinoxaline

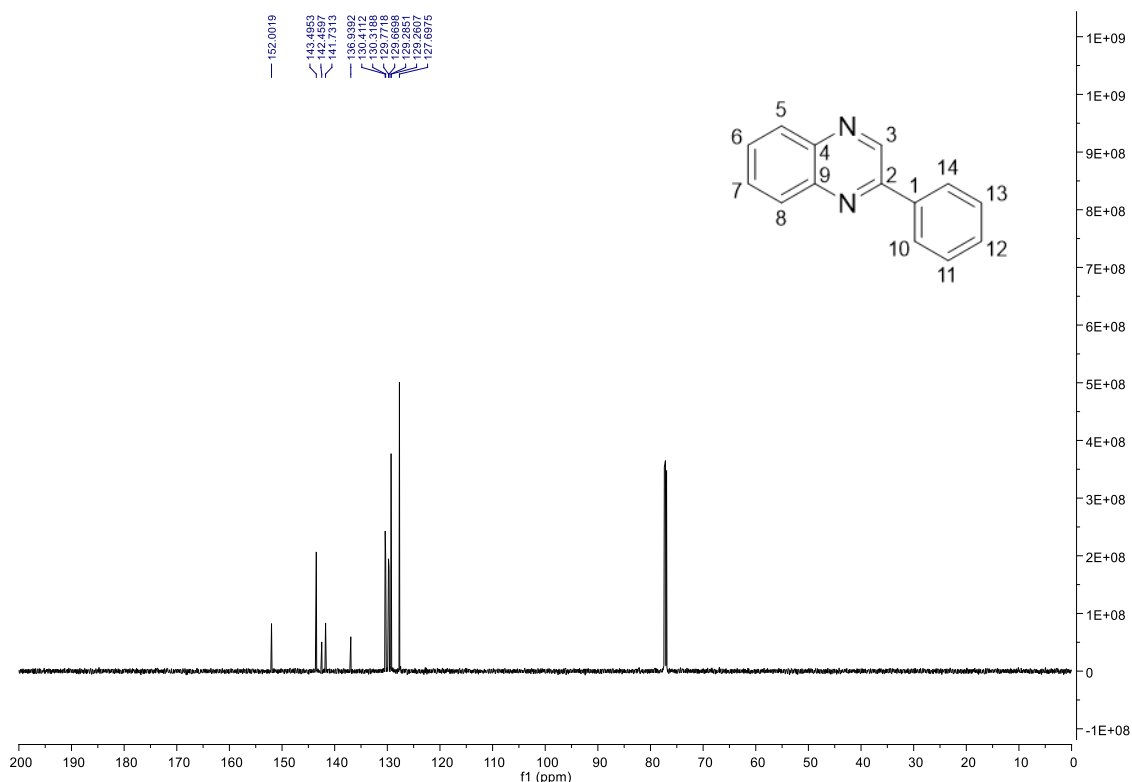
Tóm lại, phương pháp này sử dụng *o*-nitroaniline và ketone dưới tác dụng của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ mang lại nhiều ưu điểm vượt trội so với các phương pháp cổ điển sử dụng *o*-phenylenediamine làm nguyên liệu khởi đầu. Trước hết, *o*-nitroaniline là hợp chất thương mại phổ biến, có độ bền cao và dễ bảo quản, trong khi *o*-phenylenediamine lại là hợp chất không ổn định, dễ bị oxy hóa trong không khí và thường yêu cầu bước khử tiền xử lý từ dẫn xuất nitro, sử dụng các chất khử mạnh, vốn không thân thiện với môi trường. Phương pháp mới này cho phép thực hiện toàn bộ phản ứng trong một bình phản ứng (one-pot), giúp đơn giản hóa quy trình, giảm số bước tổng hợp, tiết kiệm thời gian và lượng hóa chất sử dụng. Đáng chú ý, phương pháp này còn cho thấy khả năng kiểm soát định hướng phản ứng vượt trội. Trong các phương pháp cổ điển sử dụng *o*-phenylenediamine không đối xứng, phản ứng với ketone thường tạo ra hỗn hợp các đồng phân cấu trúc do không thể kiểm soát vị trí tấn công của nhóm amino. Ngược lại, với phương pháp này chính cấu trúc của *o*-nitroaniline giúp định hướng rõ ràng quá trình phản ứng: nhóm nitroso ($-\text{N}=\text{O}$) có tính electrophilic ưu tiên phản ứng với nhóm methylene ($-\text{CH}_2-$) cạnh carbonyl của ketone, sau đó nhóm amino ($-\text{NH}_2$) còn lại mới tham gia đóng vòng. Nhờ đó, sản phẩm thu được có định vị rõ ràng. Ngoài ra, điều kiện phản ứng cũng rất đơn giản và thân thiện: sử dụng $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ làm chất khử nhẹ và DMSO làm dung môi ở nhiệt độ khoảng 130°C , không cần đến xúc tác kim loại hay các tác nhân oxy hóa – khử mạnh độc hại. Phản ứng cho hiệu suất tốt, có khả năng mở rộng với nhiều loại ketone thơm khác nhau như acetophenone, hay propiophenone, cũng như các *o*-nitroaniline mang nhiều nhóm thế điện tử khác nhau. Với những lợi thế về nguyên liệu, cơ chế định hướng, quy trình gọn nhẹ, độ chọn lọc cao và tính mở rộng tốt, phương pháp này là một bước tiến rõ rệt trong tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa nhân quinoxaline, đặc biệt trong bối cảnh phát triển hóa học xanh và tổng hợp hiện đại.

Để khẳng định quá trình phản ứng đã tổng hợp thành công hợp chất quinoxaline **151aa** chúng tôi chứng minh cấu trúc của hợp chất này bằng các phương pháp phổ hiện đại ^1H NMR và ^{13}C NMR và so sánh với các tài liệu liên quan trong việc xác định cấu trúc của quinoxaline:



Hình 3.19. Phổ ^1H NMR của hợp chất **151aa**

Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **151aa** xuất hiện đầy đủ 10 tín hiệu cộng hưởng proton có mặt trong phân tử. Tín hiệu cộng hưởng dạng singlet tại 9,3 ppm (1H, s) của proton H-3, nằm giữa hai nguyên tử nitơ trên vòng quinoxaline, nơi hiệu ứng che chắn điện tử mạnh khiến tín hiệu bị dịch chuyển về vùng trường thấp. Dải tín hiệu dạng multiplet từ 8.20–8.18 ppm gồm hai proton tại các vị trí H-5 và H-8 trên khung dị vòng, nằm lân cận các vị trí nitơ và chịu ảnh hưởng cộng hưởng liên hợp. Tín hiệu multiplet tiếp theo trong khoảng 8.17–8.11 ppm là hai proton còn lại trên vòng quinoxaline thuộc H-6 và H-7. Trong khi đó, tín hiệu ở vùng 7.78–7.72 ppm thuộc về hai proton ở vị trí H-10 và H-14 là hai proton ở vị trí ortho của vòng phenyl. Cuối cùng, tín hiệu multiplet từ 7.58–7.50 ppm được gán cho ba proton còn lại trên vòng phenyl, gồm các vị trí H-11, H-12 và H-13 (vị trí *meta* và *para*).

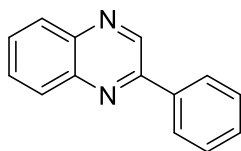
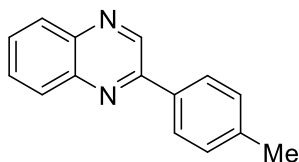
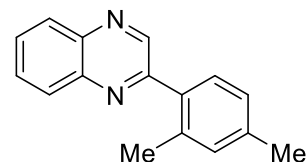
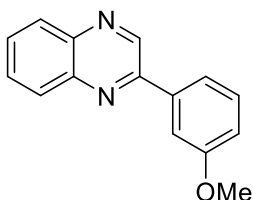
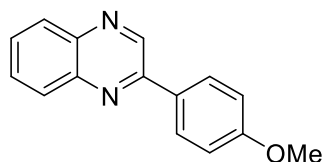


Hình 3.20. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **151aa**

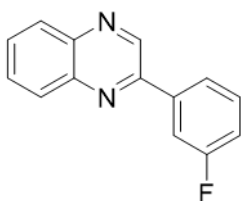
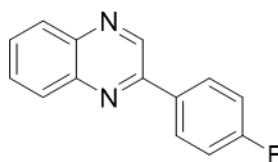
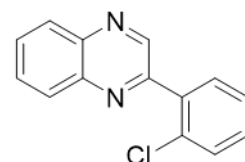
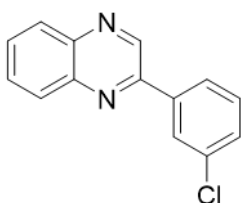
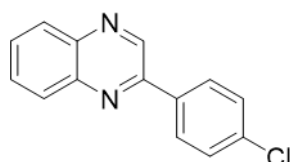
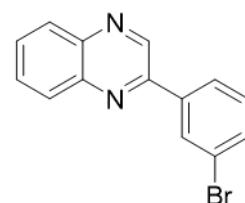
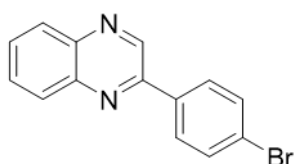
Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **151aa** thể hiện 12 tín hiệu cộng hưởng của nguyên tử cacbon tại δ 152, 143.5, 142.46, 141.73, 136.94, 130.41, 130.32, 129.77, 129.67, 129.29, 129.26, 127.70, phù hợp với cấu trúc bao gồm một hệ vòng dị vòng (quinoxaline) kết hợp với một vòng phenyl đối xứng. Tín hiệu ở $\delta = 152$ ppm được gán cho carbon C-3, là carbon nằm giữa hai nguyên tử nitơ, chịu hiệu ứng khử che chắn mạnh. Carbon C-2 là điểm nối giữa nhân quinoxaline và vòng phenyl, có tín hiệu tại $\delta = 136.94$ ppm, phản ánh tính chất cầu nối và ảnh hưởng từ hai hệ thơm. Việc chỉ xuất hiện 12 tín hiệu carbon (so với 14 carbon trong phân tử) là hợp lý vì một số carbon có thể bị trùng tín hiệu do đối xứng hóa học.

3.3.2. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline bằng điều kiện tối ưu

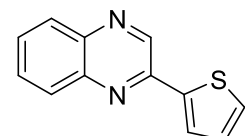
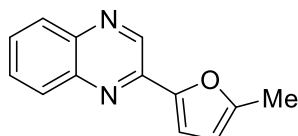
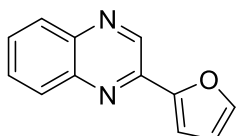
Với các điều kiện tối ưu trong tay, tôi tiến hành tổng hợp quinoxaline từ *o*-nitroaniline với các aryl ketone. Với các nhóm thế đẩy electron (Me, OMe) thu được các dẫn xuất quinoxaline mong muốn với hiệu suất từ 51 % đến 62 %. Nhóm đẩy điện tử làm tăng mật độ electron trên vòng thơm, giúp ổn định trung gian imine, bên cạnh đó còn hỗ trợ quá trình khử NO_2 thành NO thuận lợi hơn trong môi trường khử nhẹ giúp làm tăng hiệu suất chung của phản ứng.

**151aa** 61 %**151ab** 57 %**151at** 53 %**151ad** 62 %**151ac** 51 %*Hình 3.21.* Các dẫn xuất quinoxaline với nhóm thế đẩy electron

Với các nhóm thế halogen 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 3-Br, 4-Br của acetophenone cũng thu được sản phẩm quinoxaline mong muốn với hiệu suất thấp hơn một chút đạt được từ 41 % đến 56 %.

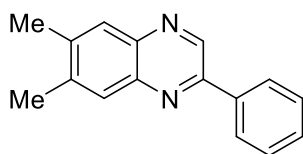
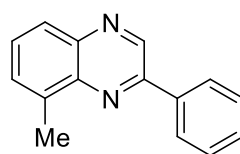
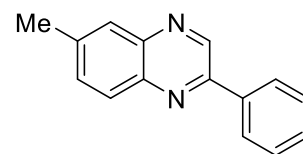
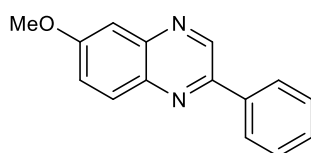
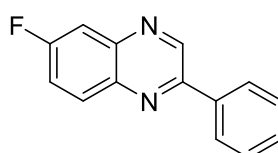
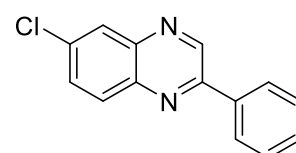
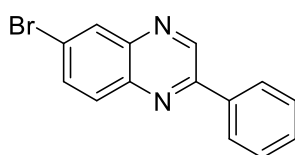
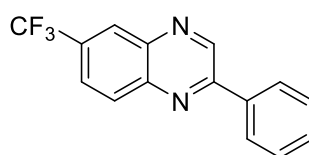
**151ai** 45 %**151ae** 54 %**151ak** 52 %**151aj** 56 %**151ag** 54 %**151ah** 41 %**151af** 56 %*Hình 3.22.* Các dẫn xuất quinoxaline với nhóm thế halogen

Ngoài ra, thí nghiệm được tiến hành với các dị vòng khác như furan hay thiophen cũng thu được quinoxaline với hiệu suất trung bình.

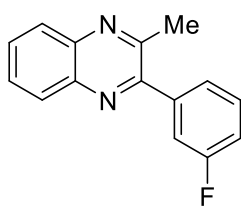
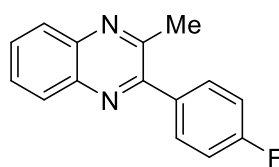
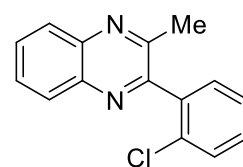
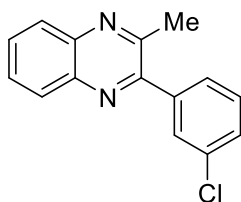
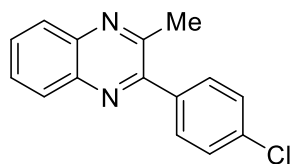
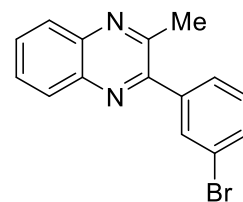
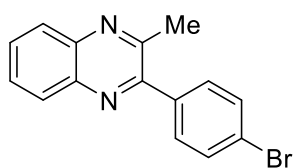
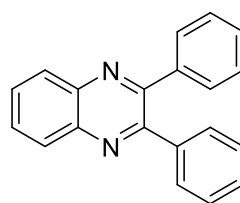
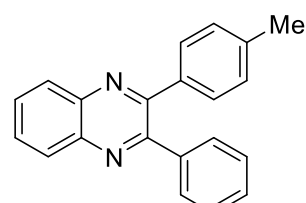
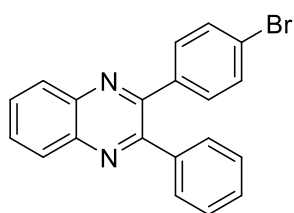
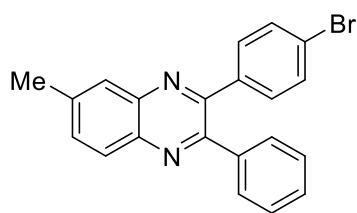


151am 42 %**151an** 49 %**151al** 55 %*Hình 3.23.* Các dẫn xuất quinoxaline với các dị vòng furan hay thiophene

Nghiên cứu ảnh hưởng của các dẫn xuất *o*-nitroaniline với acetophenone. Phản ứng được tiến hành trong điều kiện tối ưu trên với các *o*-nitroaniline chứa các nhóm thế khác nhau. Kết quả thu được các dẫn xuất quinoxaline mong muốn với hiệu suất từ 38 % đến 51 %.

**151ax** 38 %**151aw** 38 %**151au** 40 %**151ao** 40 %**151az** 51 %**151av** 38 %**151ia** 38 %**151ay** 40 %*Hình 3.24.* Các dẫn xuất quinoxaline từ các *o*-nitroaniline khác nhau

Hơn thế nữa, tiến hành thêm các thí nghiệm với các propiophenone chứa nhóm thế halogen và một vài deoxybenzoin khác nhau và cũng thu được các sản phẩm mong muốn với hiệu suất từ 20 % đến 56 %. Các dẫn xuất của propiophenone cho hiệu suất thấp hơn đáng kể so với các ketone như acetophenone hay deoxybenzoin. Nguyên nhân chính được cho là do ảnh hưởng của nhóm ethyl (CH_2CH_3) trong propiophenone làm giảm tính acid của α -proton kế nhóm carbonyl, từ đó khiến quá trình ngưng tụ với nhóm nitroso ($-\text{N}=\text{O}$) trên *o*-nitroaniline trở nên kém thuận lợi. Trung gian imine hình thành trong bước này cũng kém ổn định hơn so với khi sử dụng acetophenone (có nhóm CH_3) hoặc deoxybenzoin (có nhóm phenyl), làm ảnh hưởng đến bước đóng vòng quinoxaline tiếp theo. Ngoài ra, trong môi trường giàu electron như DMSO với sự có mặt của $\text{Na}_2\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, các ketone α -alkyl như propiophenone có thể dễ bị khử cạnh tranh hoặc tạo các phản ứng phụ không mong muốn. Những yếu tố này phối hợp làm giảm hiệu suất phản ứng.

**151fa** 41%**151ca** 30%**151ha** 41%**151ga** 38%**151ba** 20%**151ea** 35%**151da** 28%**151ap** 45%**151aq** 41%**151ar** 51%**151as** 56%*Hình 3.25. Các dẫn xuất quinoxaline từ các propiophenone*

KẾT LUẬN

1. Luận án đã nghiên cứu thành công phản ứng mới tổng hợp dẫn xuất 2-aminobenzoxazole từ *o*-nitrophenol và isothiocyanate 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 từ amine, *o*-nitrophenol và CS₂ 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 từ *o*-nitroaniline và acetophenone 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**).

4. Luận án đã nghiên cứu và đề xuất cơ chế cho 03 phản ứng mới thu được.

CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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(27), 5145-5150. (IF: 5,0)
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(9), e202400212. (IF: 2,8)
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(6), 1167-1171. (IF: 2,8)

TÍNH 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al Awadh, A. A. (2023). Biomedical applications of selective metal complexes of indole, benzimidazole, benzothiazole and benzoxazole: A review (From 2015 to 2022). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31, 101698.
2. Ranjith, R. (2016). The chemistry and biological significance of imidazole, benzimidazole, benzoxazole, tetrazole and quinazolinone nucleus. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(5), 505–526.
3. Wong, X. K., & Yeong, K. Y. (2021). A patent review on the current developments of benzoxazoles in drug discovery. *ChemMedChem*, 16(21), 3237–3262.
4. Aggarwal, N., Kumar, A., Gupta, M., & Kumar, S. (2017). Biologically active benzoxazole: A comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(2), 1–5.
5. Ghoshal, T., & Patel, T. M. (2020). Anticancer activity of benzoxazole derivative (2015 onwards): A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 1–24.
6. Díez-Martin, D., Churrua, F., & García-Granados, A. (1992). Total synthesis of the ionophore antibiotic CP-61,405 (routiennocin). *Tetrahedron*, 48(37), 7899–7938.
7. Ueki, M., Imamura, N., & Kinoshita, T. (1993). UK-1, a novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02 I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. *The Journal of Antibiotics*, 46(7), 1089–1094.
8. Khan, M. T., Al-Harrasi, A., & Al-Busaidi, J. (2019). Marine natural products and drug resistance in latent tuberculosis. *Marine Drugs*, 17(10), 549
9. Rodríguez, I. I., Shi, Y. P., & Dalisay, D. S. (2006). Ileabethoxazole: A novel benzoxazole alkaloid with antimycobacterial activity. *Tetrahedron Letters*, 47(19), 3229–3232.
10. Kobayashi, J., Madono, T., & Shigemori, H. (1995). Nakijinol, a novel sesquiterpenoid containing a benzoxazole ring from an Okinawan sponge. *Tetrahedron Letters*, 36(31), 5589–5590.

11. Don, M.-J., Liao, C.-H., Cheng, J.-J., Chen, J.-M., & Lin, C.-H. (2005). Nitrogen-containing compounds from *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Natural Products*, 68(7), 1066–1070.
12. Reddy, B. N., Burra, V. R., Ravindranath, L. K., Sreenivasulu, R., & Kumar, N. V. (2016). Synthesis and biological evaluation of benzoxazole fused combretastatin derivatives as anticancer agents. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 147(3), 593–598.
13. Sato, S., Kajiura, T., Noguchi, M., Takehana, K., Kobayashi, T., & Tsuji, T. (2001). AJI9561, a new cytotoxic benzoxazole derivative produced by *Streptomyces* sp. *The Journal of Antibiotics*, 54(1), 102–104.
14. Ueki, M., Ueno, K., Miyadoh, S., Abe, K., Shibata, K., Taniguchi, M., & Oi, S. (1993). UK-1, a novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02: I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. *The Journal of Antibiotics*, 46(7), 1089–1094.
15. Temiz-Arpaci, Ö., Yildiz, I., Özkan, S., Kaynak, F., Aki-Şener, E., & Yalçın, I. (2008). Synthesis and biological activity of some new benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(7), 1423–1431.
16. Ertan, T., Yildiz, I., Tekiner-Gulbas, B., Bolelli, K., Temiz-Arpaci, Ö., Ozkan, S., Kaynak, F., Yalcin, I., & Aki, E. (2009). Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(2), 501–510.
17. Dunwell, D. W., Evans, D., Hicks, T. A., Cashin, C. H., & Kitchen, A. (1975). 2-Aryl-5-benzoxazolealkanoic acid derivatives with notable antiinflammatory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 18(1), 53–58.
18. British Society for Rheumatology. (1982). [Untitled article]. *British Journal of Rheumatology*, 21(4), 191–193.
19. Suto, M. J., & Turner, W. R. (1995). Synthesis of Boxazomycin B and related analogs. *Tetrahedron Letters*, 36(40), 7213–7216.
20. Wang, W., Chen, K., Wu, H., Long, Y., Zhao, J., Jiang, L., Liu, S., Chi, Z., Xu, J., & Zhang, Y. (2023). Benzoxazole-based hybridized local and charge-transfer deep-blue emitters for solution-processable organic light-emitting diodes and the influences of hexahydrophthalimido. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 15(10), 13415–13426.

21. Bezvikonnyi, O., Bernard, R. S., Andruleviciene, V., Volyniuk, D., Keruckiene, R., Vaiciulaityte, K., Labanauskas, L., & Grazulevicius, J. V. (2022). Derivatives of imidazole and carbazole as bifunctional materials for organic light-emitting diodes. *Materials*, 15(23), 8495.
22. Kim, J. Y., Lee, K., Coates, N. E., Moses, D., Nguyen, T. Q., Dante, M., & Heeger, A. J. (2012). Efficient tandem polymer solar cells fabricated by all-solution processing. *Science*, 317(5835), 222–225
23. Paderni, D., Giorgi, L., Voccia, M., Formica, M., Caporaso, L., Macedi, E., & Fusi, V. (2022). A new benzoxazole-based fluorescent macrocyclic chemosensor for optical detection of Zn²⁺ and Cd²⁺. *Chemosensors*, 10(5), 188
24. Beckman, I. P., Lozano, C., Freeman, E., & Riveros, G. (2021). Fiber selection for reinforced additive manufacturing. *Polymers*, 13(14), 2231
25. Calle, M., & Lee, Y. M. (2011). Thermally rearranged (TR) poly(ether–benzoxazole) membranes for gas separation. *Macromolecules*, 44(5), 1156–1165.
26. Nag, A., Ali, M. A., Watanabe, M., Singh, M., Amornwachirabodee, K., Kato, S., ... & Kaneko, T. (2019). High-performance poly (benzoxazole/benzimidazole) bio-based plastics with ultra-low dielectric constant from 3-amino-4-hydroxybenzoic acid. *Polymer Degradation and Stability*, 162, 29-35
27. Dharmarajsinh, N. R., Mahesh, T. C., Nisha, K. S., & Pathik, S. B. (2014). Discovery of new antitubercular agents by combining pyrazoline and benzoxazole pharmacophores: Design, synthesis and insights into the binding interactions. *Medicinal Chemistry Research*, 23, 2218–2228.
28. Satyendra, R. V., Vishnumurthy, K. A., Vagdevi, H. M., Dhananjaya, B. L., & Shruthi, A. (2014). Synthesis, *in vitro* anthelmintic, and molecular docking studies of novel 5-nitro benzoxazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 24, 1342–1350.
29. Borah, B., & Chowhan, L. R. (2021). Recent advances in the transition-metal-free synthesis of quinoxalines: A mini review. *RSC Advances*, 11(59), 37325–37353.

30. El Rayes, M. S., Aboelmagd, A., Mohamed, S., Ali, I. A. I., Fathalla, W., Pottoo, F. H., & Khan, F. A. (2019). Convenient synthesis and anticancer activity of methyl 2-[3-(3-phenyl-quinoxalin-2-ylsulfanyl)propanamido]alkanoates and N-alkyl 3-((3-phenyl-quinoxalin-2-yl)sulfanyl)propanamides. *ACS Omega*, 4, 18555–18566.
31. Ibrahim, M. K., Eissa, I. H., Abdallah, A. E., Metwaly, A. M., M., M., & ElSohly, M. A. R. (2017). Design, synthesis, molecular modeling and anti-hyperglycemic evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential PPAR γ and SURs agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25, 1496–1513.
32. Bayoumi, A. H., Ghiaty, A. H., Abd El-Gilil, S. M., Hussein, E. M., & Ebrahim, M. A. (2019). Exploration of quinoxaline derivatives as antimicrobial and anticancer agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56, 3215–3235.
33. Pan, Y., Li, P., Xie, S., Tao, Y., Chen, D., Dai, M., Hao, H., Huang, L., Wang, Y., Wang, L., Liu, Z., & Yuan, Z. (2016). Synthesis, 3D-QSAR analysis and biological evaluation of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antituberculosis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(16), 4146–4153.
34. Shekhar, A. C., Rao, P. S., Narsaiah, B., Allanki, A. D., & Sijwali, P. S. (2014). Emergence of pyrido quinoxalines as new family of antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 77, 280–287.
35. Carta, A., Sanna, G., Briguglio, I., Madeddu, S., Vitale, G., Piras, S., Corona, P., Peana, A. T., Laurini, E., & Fermeglia, M. (2018). Quinoxaline derivatives as new inhibitors of coxsackievirus B5. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 559–569.
36. Garrison, G. D., & Dugan, S. E. (2009). Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clinical Therapeutics*, 31(3), 463–491.
37. Lamb, Y. N. (2017). Glecaprevir/pibrentasvir: First global approval. *Drugs*, 77(16), 1797–1804.
38. U.S. Food and Drug Administration. (2017, August 3). *FDA approves Mavyret for hepatitis C*. FDA Press Announcement.
39. Heo, Y. A., & Deeks, E. D. (2018). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir: A review in chronic hepatitis C. *Drugs*, 78(5), 577–587.

40. Van Henegouwen, G. B. (1997). Medicinal photochemistry: Phototoxic and phototherapeutic aspects of drugs. *Advances in Drug Research*, 29, 79–170.
41. Ledwon, P., Motyka, R., Ivaniuk, K., Pidluzhna, A., Martyniuk, N., Stakhira, P., Baryshnikov, G. V., Minaev, B. F., & Ågren, H. (2020). The effect of molecular structure on the properties of quinoxaline-based molecules for OLED applications. *Dyes and Pigments*, 173, 108008
42. Liu, M., Gao, Y., Zhang, Y., Liu, Z., & Zhao, L. (2017). Quinoxaline-based conjugated polymers for polymer solar cells. *Polymer Chemistry*, 8, 4613–4636
43. Guo, Q. N., Zhong, C., Lu, Y. G., Shi, C., & Li, Z. Y. Dipyrrolylquinoxaline-bridged hydrazones: a new class of chemosensors for copper (II). *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*., 2012, 72, 79-88
44. Kadagathur, M., Sigalapalli, D. K., Patra, S., & Tangellamudi, N. D. (2021). Microwave-assisted hydrogen peroxide-mediated synthesis of benzoxazoles and related heterocycles via cyclodesulfurization. *Synthetic Communications*, 51(14), 2213–2224.
45. Han, L., Gan, L., Hu, X., Li, W., Zhu, D., Zheng, J., ... & Gan, Z. (2022). Cu(OAc)₂ mediated mild synthesis of 2-aminobenzimidazoles and 2-aminobenzoxazoles. *Synthetic Communications*, 52(7), 1050–1058.
46. Liu, B., Yin, M., Gao, H., Wu, W., & Jiang, H. (2013). Synthesis of 2-aminobenzoxazoles and 3-aminobenzoxazines via palladium-catalyzed aerobic oxidation of *o*-aminophenols with isocyanides. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(7), 3009–3020.
47. Wang, G. N., Zhu, T. H., Wang, S. Y., Wei, T. Q., & Ji, S. J. (2014). NiCl₂-catalyzed cascade reaction of isocyanides with functionalized anilines. *Tetrahedron*, 70(43), 8079–8083.
48. Nguyen, L. H. T., Nguyen, T. T. T., Dang, M. H. D., Tran, P. H., & Doan, T. L. H. (2021). Heterocyclic reaction inducted by Brønsted–Lewis dual acidic Hf-MOF under microwave irradiation. *Molecular Catalysis*, 499, 111291.
49. Bahadorikhalili, S., & Sardarian, A. R. (2020). KF-Al₂O₃ as a base heterogeneous catalyst for the synthesis of 2-substituted benzoxazoles and

benzothiazoles under mild reaction conditions at room temperature. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 40(4), 990–997.

50. Nyilas, E., & Pinter, J. L. (1960). Benzoxazoles. I. 1, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 82(3), 609–611.

51. Bahrami, K., & Bakhtiarian, M. (2018). Mesoporous titania-alumina mixed oxide: A heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles. *ChemistrySelect*, 3(39), 10875–10880.

52. Wu, J., Cao, K., Zhang, C. Y., Wen, X. Y., Li, B., & Yang, J. (2021). Iron (III)-catalyzed aerobic oxidation for the synthesis of 1-benzoxazolyl-*o*-carboranes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 945, 121881.

53. Jilani, J. A., Abualassal, Q. I., Assaf, A. M., & Shmies, R. M. A. (2020). Synthesis, characterization and biological evaluation of some 2-arylbenzoxazole acetic acid derivatives as promising anticancer agents. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 77(5), 717–723.

54. Tang, J., Cao, Y., Ruan, F., Li, F., Jin, Y., Ha, M. N., ... & Ke, Q. (2020). New approach for controllable synthesis of N-MnO_x microflowers and their superior catalytic performance for benzoxazole synthesis. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 59(20), 9408–9413.

55. Safaei, E., Alaji, Z., Panahi, F., Wojtczak, A., & Jagličić, J. Z. (2018). Synthesis and characterization of a novel oxo-bridged binuclear iron (III) complex: Its catalytic application in the synthesis of benzoxazoles using benzyl alcohol in water. *New Journal of Chemistry*, 42(9), 7230–7236.

56. Yu, H., Ma, L., Wada, K., Kurihara, R., Feng, Q., Uemura, S., & Isoda, K. (2021). Development of titania-supported iridium catalysts for the acceptorless dehydrogenative synthesis of benzoxazoles. *Journal of the Japan Petroleum Institute*, 64(5), 271–279.

57. Nguyen, L. H. T., Nguyen, T. T. T., Dang, M. H. D., Tran, P. H., & Doan, T. L. H. (2021). Heterocyclic reaction induced by Brønsted–Lewis dual acidic Hf-MOF under microwave irradiation. *Molecular Catalysis*, 499, 111291.

58. Nguyen, H. T., Nguyen, T. H., Pham, D. D., Nguyen, C. T., & Tran, P. H. (2021). A green approach for the synthesis of 2-substituted benzoxazoles and benzothiazoles via coupling/cyclization reactions. *Heliyon*, 7(11), e08417.

59. Le, H. A. N., Nguyen, L. H., Nguyen, Q. N. B., Nguyen, H. T., Nguyen, K. Q., & Tran, P. H. (2020). Straightforward synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles via photocatalytic radical cyclization of 2-substituted anilines with aldehydes. *Catalysis Communications*, 145, 106120.
60. Rapolu, T., KVP, P. K., Babu, K. R., Dende, S. K., Nimmareddy, R. R., & Reddy, L. K. (2019). Microwave assisted one pot synthesis of 2-ethylamino benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Synthetic Communications*, 49(10), 1308–1315.
61. Avula, B., Reddivari, C. K. R., Muchumarri, R. M. R., Eraganaboyina, S., Zyryanov, G. V., & Nemallapudi, B. R. (2024). Recent advances in the synthesis of quinoxalines: A mini review. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 44(1), 634–670.
62. Bhutia, Z. T., Prasannakumar, G., Das, A., Biswas, M., Chatterjee, A., & Banerjee, M. (2017). A facile, catalyst-free mechano-synthesis of quinoxalines and their *in vitro* antibacterial activity study. *ChemistrySelect*, 2, 1183–1187.
63. Harsha, K. B., Rangappa, S., Preetham, H. D., Swaroop, T. R., Gilandoust, M., Rakesh, K. S., & Rangappa, K. S. (2018). An easy and efficient method for the synthesis of quinoxalines using recyclable and heterogeneous nanomagnetic-supported acid catalyst under solvent-free condition. *ChemistrySelect*, 3, 5228–5232.
64. Tamami, B., Sardarian, A., & Ataollahi, E. (2016). Synthesis and application of polyvinylimidazole-based Brønsted acidic ionic liquid grafted silica as an efficient heterogeneous catalyst in the preparation of quinoxaline derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 40, 422–433.
65. Delpivo, C., Micheletti, G., & Boga, C. (2013). A green synthesis of quinoxalines and 2,3-dihydropyrazines. *Synthesis*, 45, 1546–1552.
66. Roy, B., Ghosh, S., Ghosh, P., & Basu, B. (2015). Graphene oxide (GO) or reduced graphene oxide (rGO): Efficient catalysts for one-pot metal-free synthesis of quinoxalines from 2-nitroaniline. *Tetrahedron Letters*, 56, 6762–6767.

67. Nguyen, L. A., Doan, N. T., Le, V. T., Nguyen, V. D., & Nguyen, T. B. (2020). Sulfur-promoted synthesis of benzoxazoles from 2-aminophenols and aldehydes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(25), 3818–3821.
68. Nguyen, T. T. T., Ngo, Q. A., & Nguyen, T. B. (2021). Fe/S-catalyzed synthesis of 2-benzoylbenzoxazoles and 2-quinolybenzoxazoles via redox condensation of *o*-nitrophenols with acetophenones and methylquinolines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 19(27), 6015–6020.
69. Nguyen, T. B., & Cheung Lung, J. (2018). Iron-catalyzed sulfur-promoted decyanative redox condensation of *o*-nitrophenols and arylacetonitriles: An unprecedented route to 2-arylbenzoxazoles. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(42), 5815–5818.
70. Nguyen, T. B., & Retailleau, P. (2017). Elemental sulfur-promoted oxidative rearranging coupling between *o*-aminophenols and ketones: A synthesis of 2-alkyl benzoxazoles under mild conditions. *Organic Letters*, 19(14), 3887–3890.
71. Nguyen, L. A., Doan, N. T., Le, V. T., Nguyen, V. D., & Nguyen, T. B. (2021). Break-and-build strategy for the synthesis of 2-benzoylbenzoxazoles from *o*-aminophenols and acetophenones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(8), 2098–2103.
72. Reed, M., & Patil, N. D. (2022). Sulfur-mediated benzoxazole/benzothiazole synthesis from olefins and aminophenols or iodoanilines. *Synfacts*, 18(3), 0255.
73. Nguyen, T. B., & Retailleau, P. (2017). Elemental sulfur as reaction medium for the synthesis of fused nitrogen heterocycles by oxidative coupling between cycloalkanones and nitrogen nucleophiles. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359(21), 3843–3847.
74. Nguyen, T. B., Nguyen, L. A., & Retailleau, P. (2019). Strategy for contiguous tetramination of cyclohexanones with *o*-phenylenediamines with elemental sulfur and DMSO. *Organic Letters*, 21(16), 6570–6574.
75. Nguyen, T. B., Nguyen, L. A., & Retailleau, P. (2019). Strategy for contiguous tetramination of cyclohexanones with *o*-phenylenediamines with elemental sulfur and DMSO. *Organic Letters*, 21(16), 6570–6574.

76. Nguyen, T. B., Retailleau, P., & Al-Mourabit, A. (2013). A simple and straightforward approach to quinoxalines by iron/sulfur-catalyzed redox condensation of *o*-nitroanilines and phenethylamines. *Organic Letters*, 15(20), 5238–5241.
77. Wang, G., Peng, Z., Wang, J., Li, J., & Li, X. (2016). Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of N-arylbenzoxazol-2-amines as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(22), 5374–5379.
78. Boddapati, S. M., Saketi, J. M. R., Mutchu, B. R., Bollikolla, H. B., Adil, S. F., & Khan, M. (2020). Copper-promoted desulfurization and C–N cross-coupling reactions: Simple approach to the synthesis of substituted 2-aminobenzoxazoles and 2,5-disubstituted tetrazole amines. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(2), 4477–4494.
79. Xu, Y., Li, F., Zhao, N., Su, J., Wang, C., Wang, C., Li, Z., & Wang, L. (2021). Environment-friendly and efficient synthesis of 2-aminobenzoxazoles and 2-aminobenzothiazoles catalyzed by hemoglobin. *Green Chemistry*, 23(21), 8047–8052.
80. Song, H., Oh, S., Lee, H., Han, G., Kim, J., Chang, H., Doh, K., Rhee, H., & Park, H. C. (2010). Synthesis and evaluation of benzoxazole derivatives as 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(21), 7580–7585.
81. Aboulwafa, O. M., El-Khawass, E. S. M., & El-Shamy, H. A. (1991). Synthesis of 2-ethoxycarbamoylbenzimidazoles as potential antimicrobial agents. *Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(1), 69–74.
82. Huynh, T. N. T., Tankam, T., Koguchi, S., Rerkrachaneekorn, T., Sukwattanasinitt, M., & Wacharasindhu, S. (2021). Electrochemical NaI/NaCl-mediated one-pot synthesis of 2-aminobenzoxazoles. *Green Chemistry*, 23(13), 5189–5194.
83. Zhang, X., Jia, X., Wang, J., & Fan, X. (2011). Water-promoted synthesis of 2-aminobenzoxazoles and 2-aminobenzothiazoles via oxidative coupling. *Green Chemistry*, 13(2), 413–418.

84. Wang, G., Wang, J., Li, L., Chen, S., Peng, Y., Xie, Z., Chen, M., Deng, B., & Li, W. (2017). Synthesis of N-aryl-2-aminobenzoxazoles under metal-free conditions. *Heterocycles*, 94(7), 1257–1268.
85. Özden, S., Atabey, D., Yıldız, S., & Göker, H. (2008). Synthesis and anti-staphylococcal activity of some novel 2-anilinobenzazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(7), 1390–1402.
86. Yoon, J. H., Song, H., Kim, S. W., Han, G., & Choo, H. Y. P. (2005). A facile synthesis of 2-substituted benzoxazoles. *Heterocycles*, 65(11), 2729–2740.
87. Tian, Z., Plata, D. J., Wittenberger, S. J., & Bhatia, A. V. (2005). A novel one-step synthesis of 2-substituted benzoxazoles using cyanogen bromide. *Tetrahedron Letters*, 46(49), 8341–8343.
88. Swelam, S. A. S., & Abu-Bakr, S. M. (2008). Synthesis of new benzoxazole derivatives with potential biological activities. *Heterocyclic Communications*, 14(2), 115–122.
89. Singh, H., Pal, P., Sen, C., Panda, A. B., & Ghosh, S. C. (2017). Copper-catalyzed oxidative annulation of 2-aminophenols with aldehydes: An efficient synthesis of benzoxazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(2), 702–706.
90. Estiarte, M. A., Johnson, R. J., Kaub, C. J., Gowlugari, S., O'Mahony, D. J., Nguyen, M. T., & Duncton, M. A. (2012). Rapid microwave-assisted synthesis of 2-aminobenzoxazoles via oxidative cyclization. *MedChemComm*, 3(5), 611–619.
91. Nimnual, P., Tummatorn, J., Thongsornkleeb, C., & Ruchirawat, S. (2015). A novel Pd-catalyzed intramolecular oxidative annulation for the synthesis of benzoxazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(17), 8657–8667.
92. Rapolu, T., Kumar, P. K. V. P., Babu, K. R., Dende, S. K., Nimmareddy, R. R., & Reddy, L. K. (2019). An efficient synthesis of 2-substituted benzoxazoles via one-pot condensation strategy. *Synthetic Communications*, 49(10), 1308–1315.
93. Nariki, H., Miyamura, T., Matsui, D., & Sonoda, M. (2020). A green and practical synthesis of benzoxazoles using visible-light photoredox catalysis. *SynOpen*, 4(1), 99–106.

94. Zhang, C., Xu, Z., Zhang, L., & Jiao, N. (2012). Aerobic oxidative cyclization of 2-aminophenols with nitriles: A direct approach to benzoxazoles. *Tetrahedron*, 68(27), 5258–5264.
95. Zhan, Z., Ma, H., Cui, X., Jiang, P., Pu, J., Zhang, Y., & Huang, G. (2019). Synthesis of benzoxazoles via copper-catalyzed oxidative annulation under mild conditions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(21), 5148–5154.
96. Nguyen, L. A., Nguyen, T. T. T., Ngo, Q. A., & Nguyen, T. B. (2022). Sulfur-promoted synthesis of benzoxazoles through redox condensation of o-nitrophenols with isothiocyanates. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 364(11), 2748–2754.
97. Qin, J., Chen, F., Ding, Z., He, Y., Fan, Q., & Xu, L. (2011). Palladium-catalyzed oxidative C–H annulation of 2-aminophenols with arenes: Direct access to benzoxazoles. *Organic Letters*, 13(24), 6568–6571.
98. Wang, S., Li, R., Jiang, S., Huang, H., Shao, W., & Deng, G. (2022). Sodium sulfide-promoted reductive annulation of o-nitroanilines with ketones to access quinoxalines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 364(6), 1481–1486.
99. Jeganathan, M., Dhakshinamoorthy, A., & Pitchumani, K. (2014). Solid acid catalyzed synthesis of benzoxazoles via condensation of 2-aminophenols with aldehydes. *Tetrahedron Letters*, 55(9), 1616–1620.
100. Chen, Q. A., Wang, D. S., Zhou, Y. G., Duan, Y., Fan, H. J., Yang, Y., & Zhang, Z. (2011). Asymmetric hydrogenation of benzoxazoles catalyzed by chiral iridium complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 133(16), 6126–6129.
101. Pu, J., Liu, X., Luo, X., Zhan, Z., Zhang, Y., & Huang, G. (2018). Copper-catalyzed oxidative annulation of 2-aminophenols with alkynes for benzoxazole synthesis. *ChemistrySelect*, 3(44), 12219–12223.
102. Nguyen, T. T. T., Nguyen, L. A., Ngo, Q. A., Koleski, M., & Nguyen, T. B. (2021). Iron/sulfur-catalyzed synthesis of benzoxazoles via redox condensation of o-nitrophenols with ketones. *Organic Chemistry Frontiers*, 8(9), 1593–1599.
103. Wang, X. T., Song, J. L., Zhong, M., Kang, H. J., Xie, H., Che, T., Shu, B., Peng, D., Zhang, L., & Zhang, S. S. (2020). Synthesis of benzoxazoles via

visible-light photoredox catalysis. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(24), 3635–3641.

104. Yang, Y., Ni, F., Shu, W. M., & Wu, A. X. (2014). Iodine-mediated oxidative cyclization of 2-aminophenols with aldehydes to benzoxazoles. *Chemistry – A European Journal*, 20(39), 11776–11780.

105. Saldabol, N. O., Popelis, J., & Slavinska, V. (2002). Synthesis and properties of novel benzoxazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 38(7), 783–788.

106. Gopalaiah, K., Saini, A., Chrudu, S. N., Rao, D. C., Yadav, H., & Kumar, B. (2017). Cobalt-catalyzed oxidative annulation of o-aminophenols with alkynes: Synthesis of benzoxazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(10), 2259–2266.

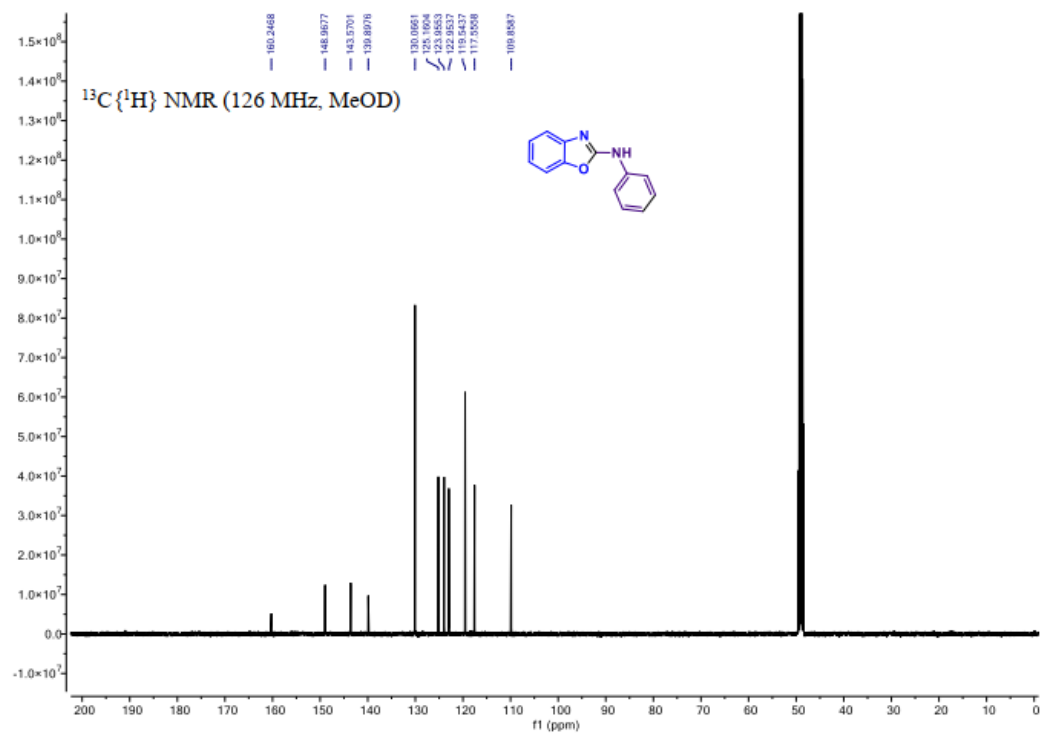
107. Qi, C., Jiang, H., Huang, L., Chen, Z., & Chen, H. (2011). Iodine-catalyzed oxidative cyclization of 2-aminophenols with aldehydes to benzoxazoles. *Synthesis*, 43(3), 387–392.

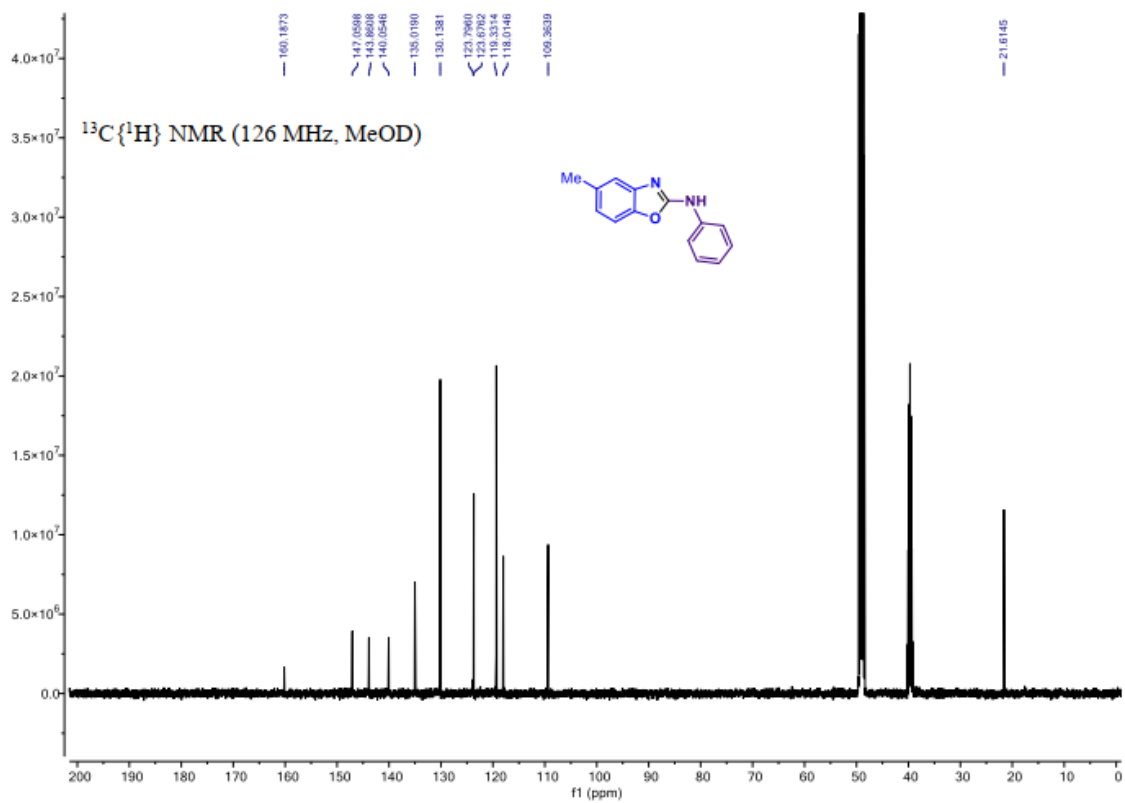
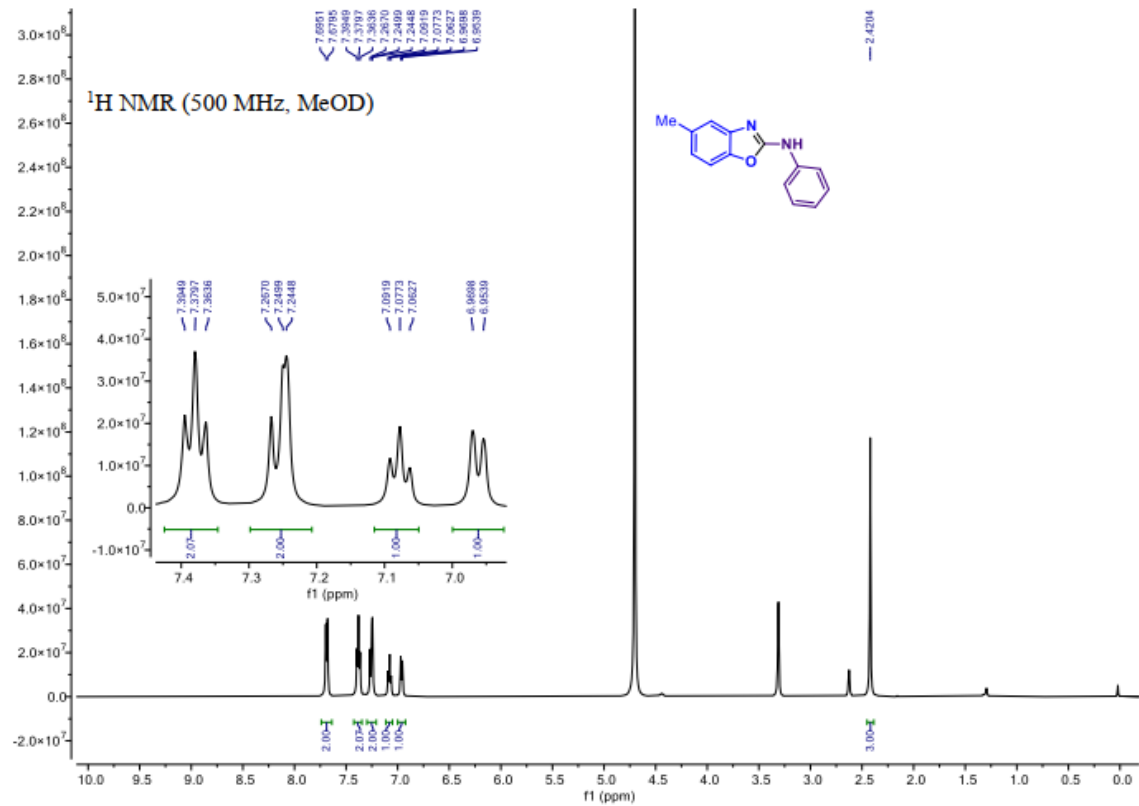
108. Harsha, K. B., & Rangappa, K. S. (2016). Microwave-assisted synthesis of benzoxazoles under solvent-free conditions. *RSC Advances*, 6(67), 57154–57160.

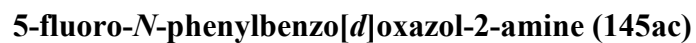
109. Nguyen, T. B., Mac, D. H., Tran, T. M. C., Nguyen, B. N., & Cao, H. T. (2022). Regioselective synthesis of quinoxalines via sodium sulfide-promoted redox condensation of o-nitroanilines with ketones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 20(35), 7226–7231

110. Zhang, W., Yang, X., Cao, Z., Min, X., Zhou, H., Zhong, J., Gong, T., Wang, L., Huang, Q., & Yang, W. (2023). Electrochemical oxidative annulation of o-aminophenols with ketones: An efficient synthesis of benzoxazoles. *ChemistrySelect*, 8(28), e202302634.

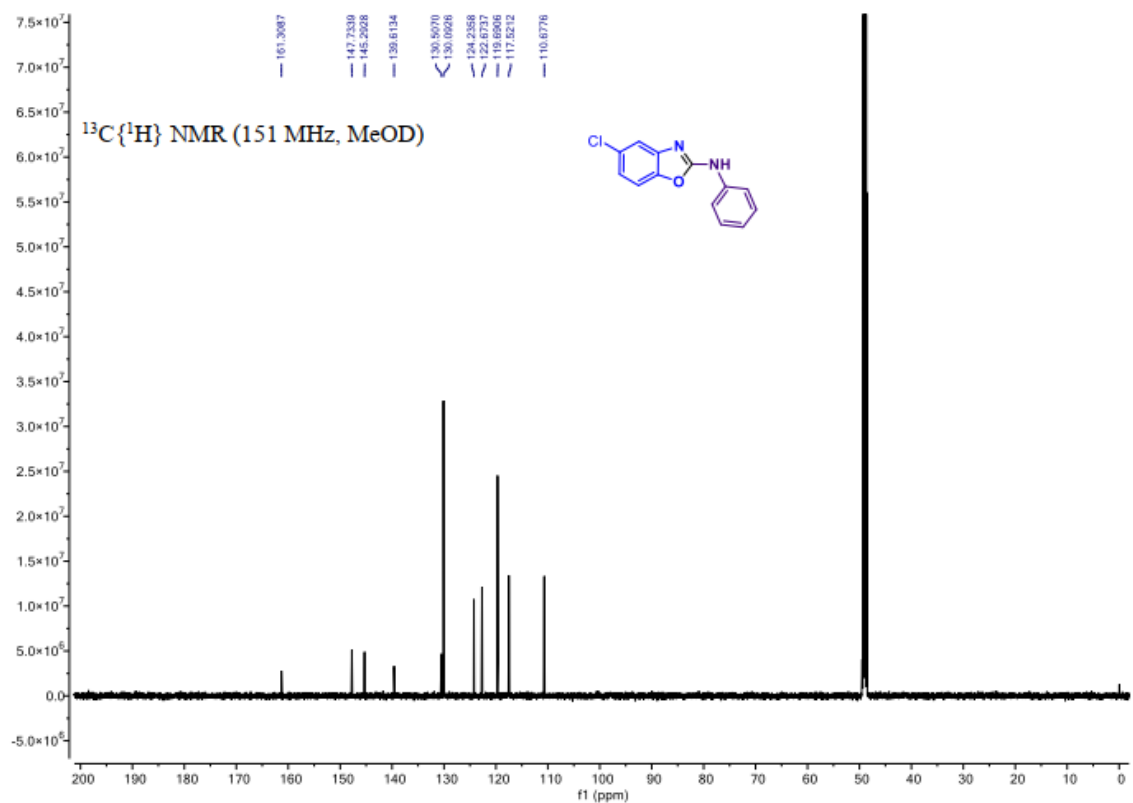
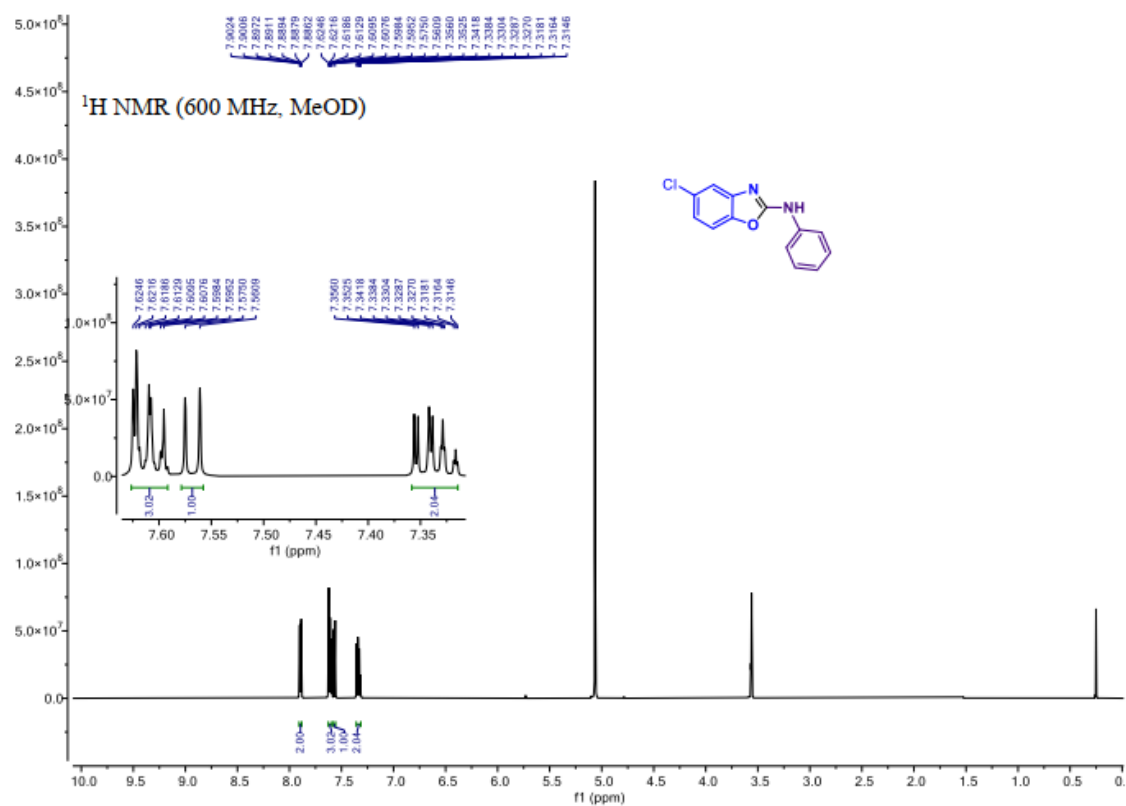
111. Neochoritis, C., Stephanidou-Stephanatou, J., & Tsoleridis, C. A. (2009). Synthesis of benzoxazoles via transition-metal-free conditions. *Synlett*, 2009(2), 302–306.

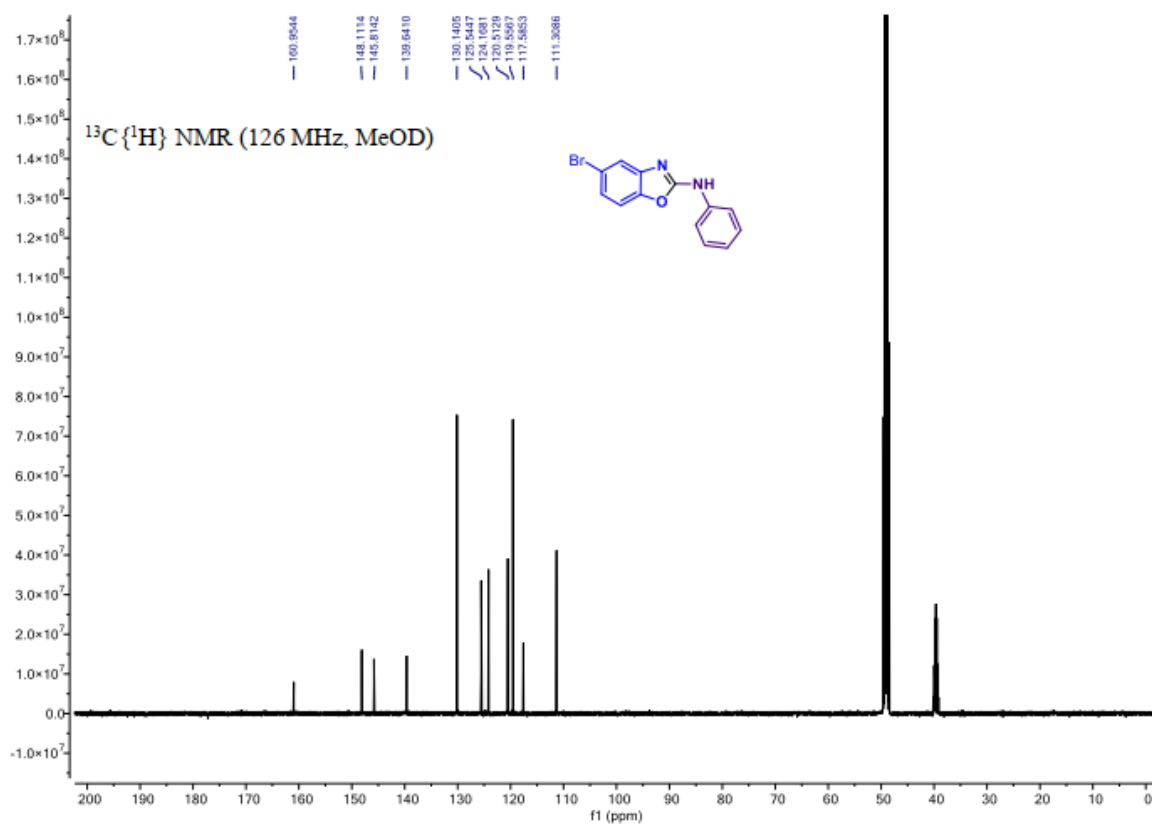
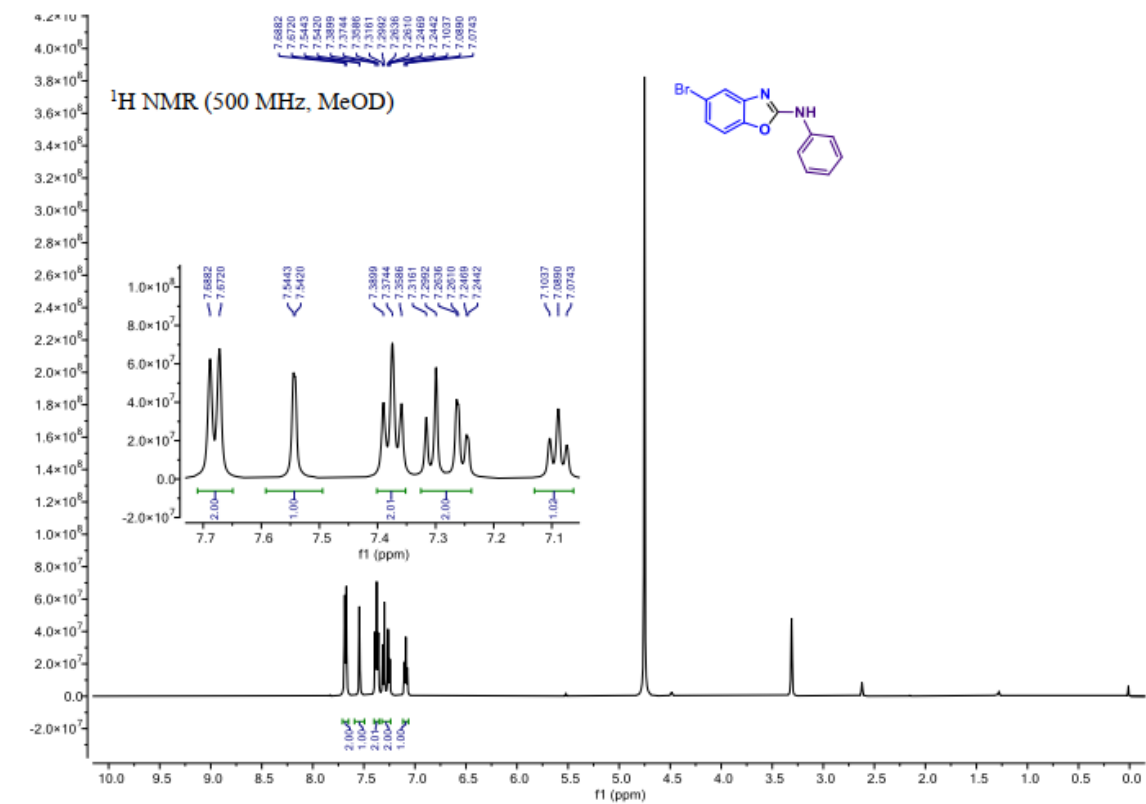
[illegible]

6-methyl-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (145ab)

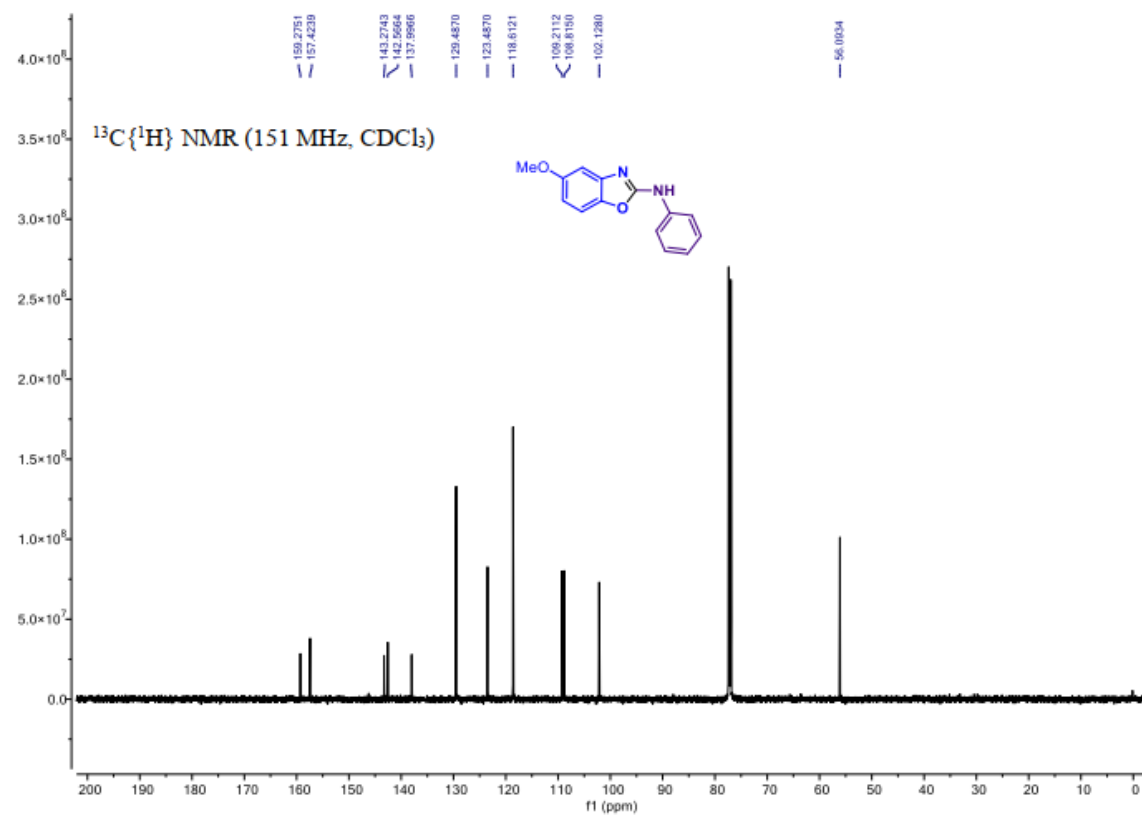
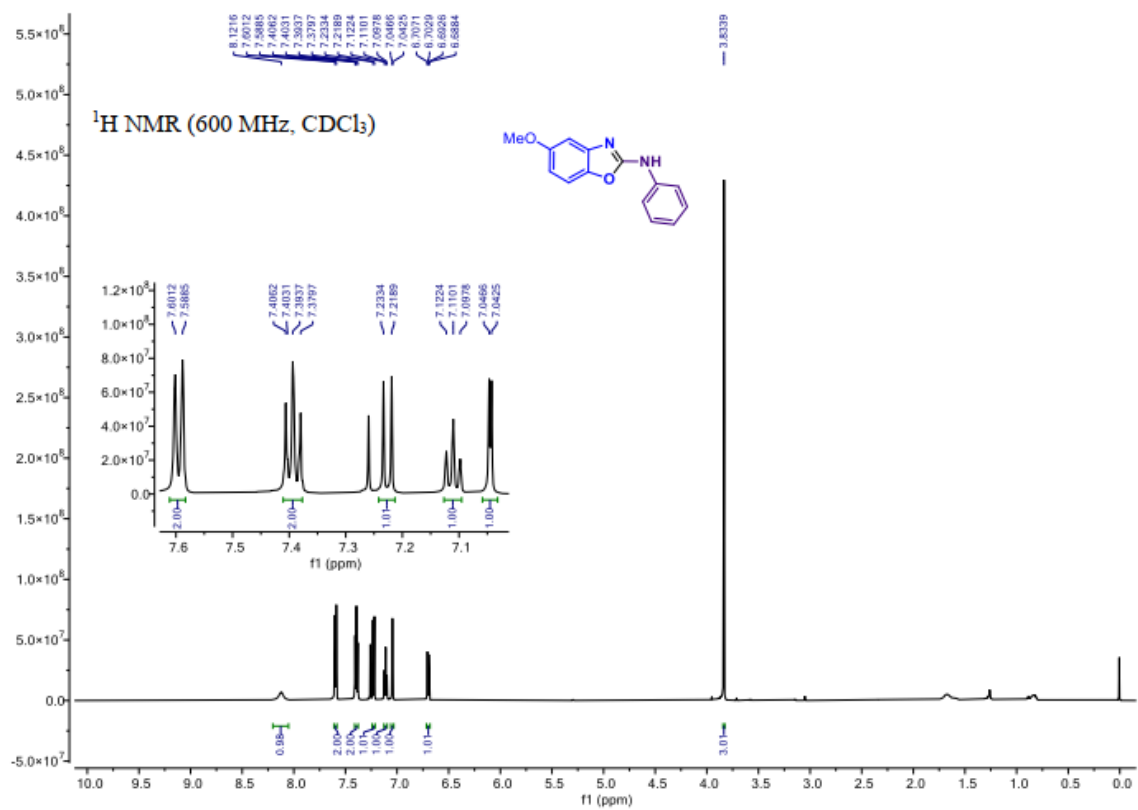


5-chloro-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (145ad)

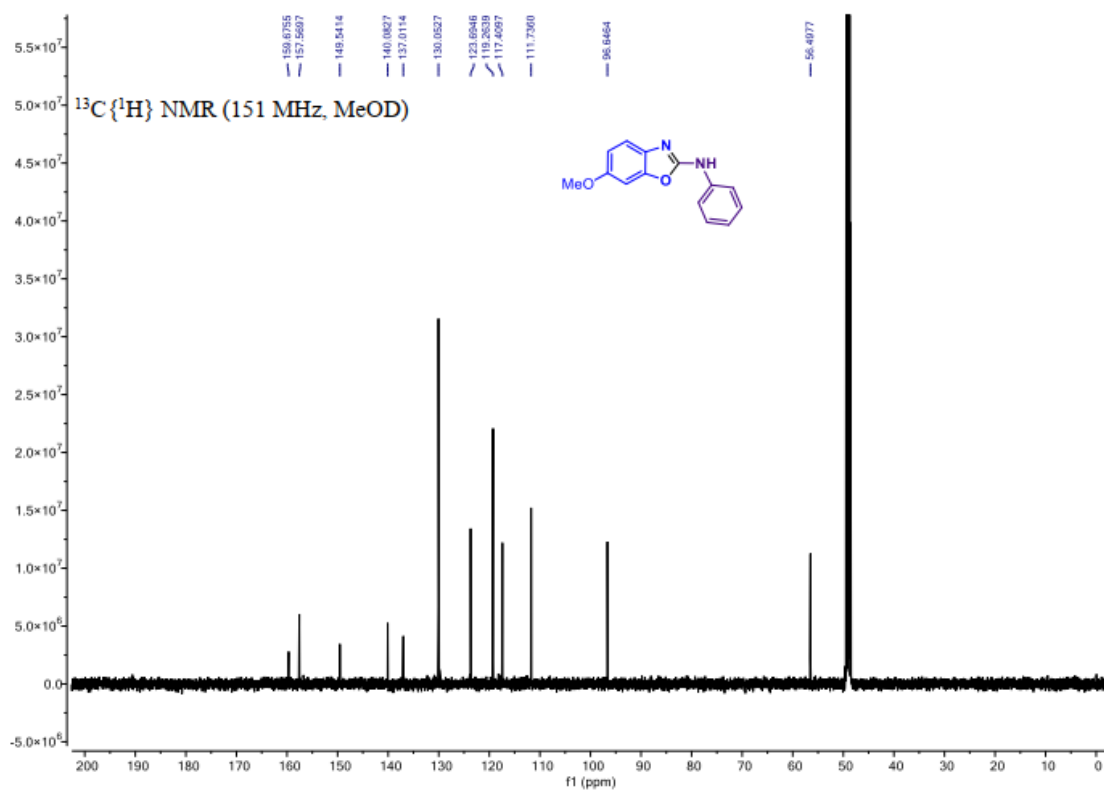
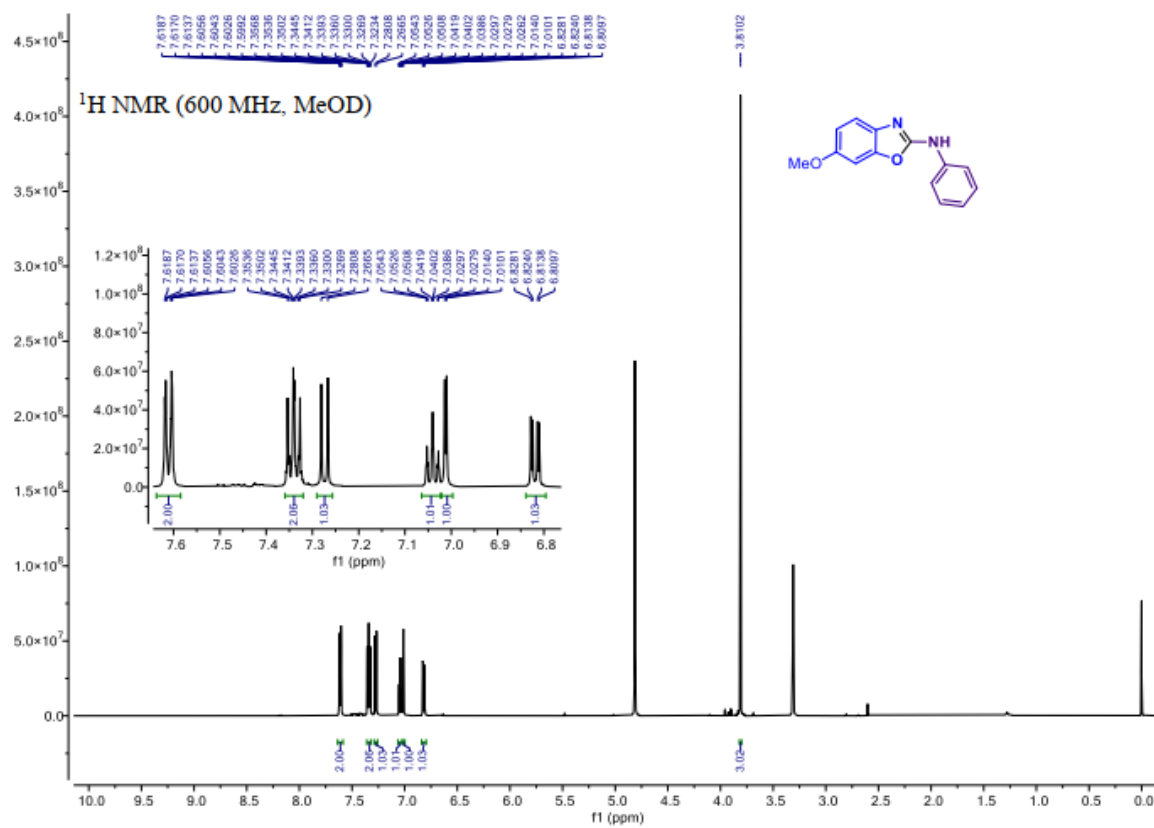


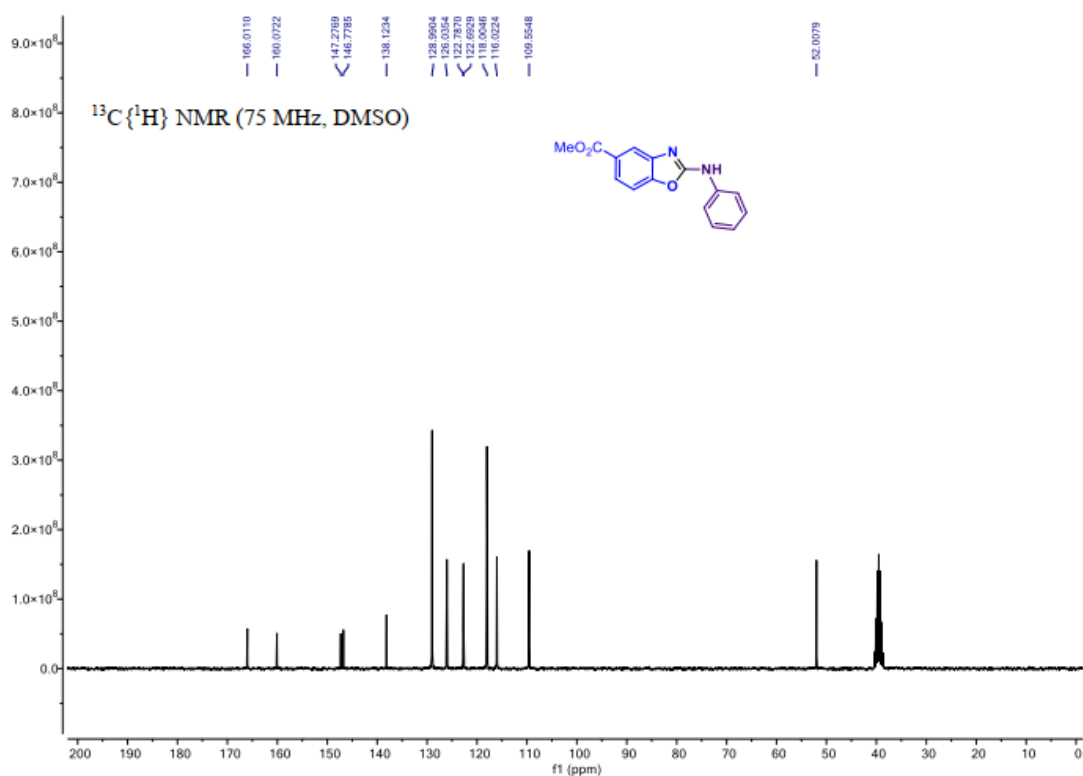
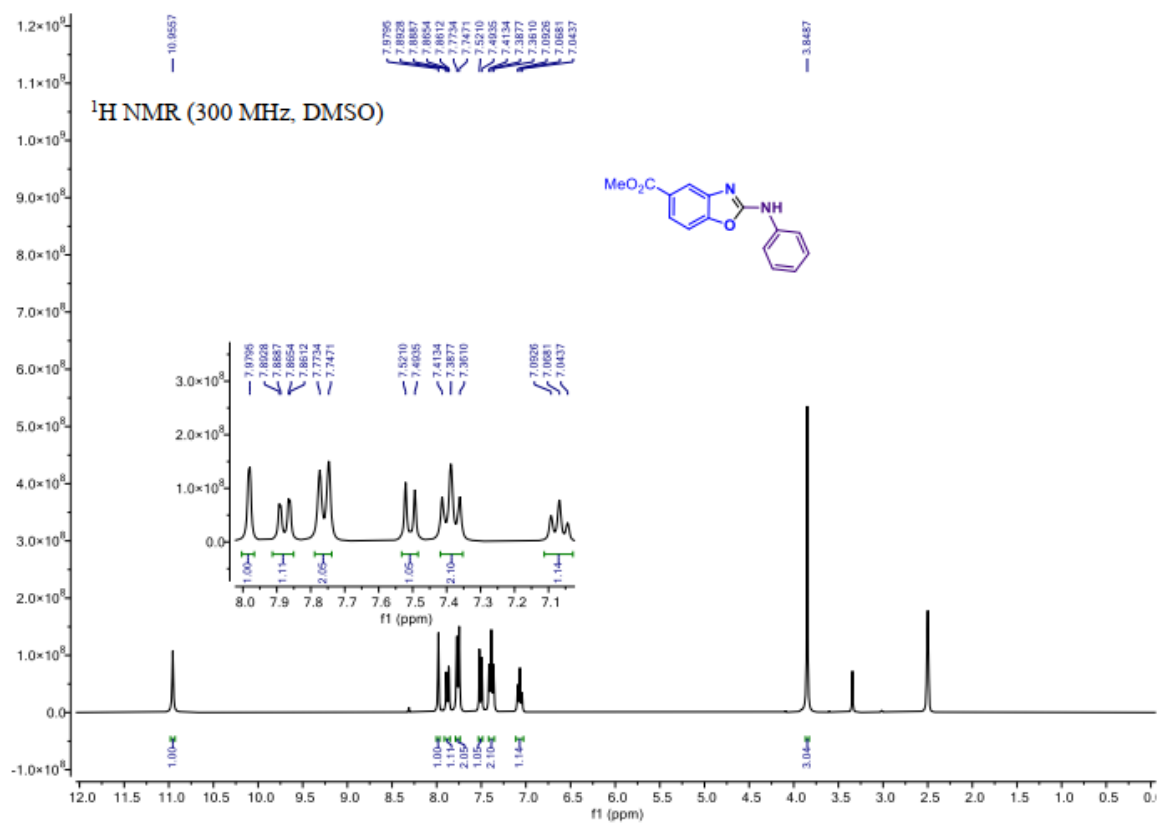
5-Bromo-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145ae)

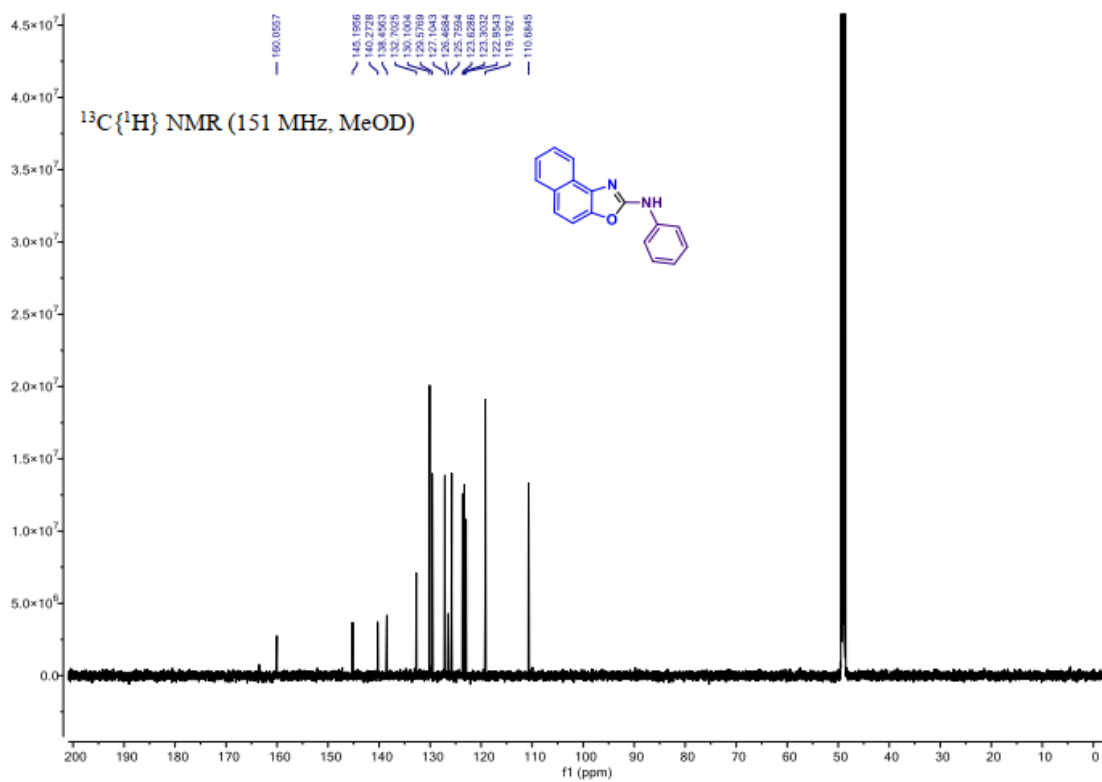
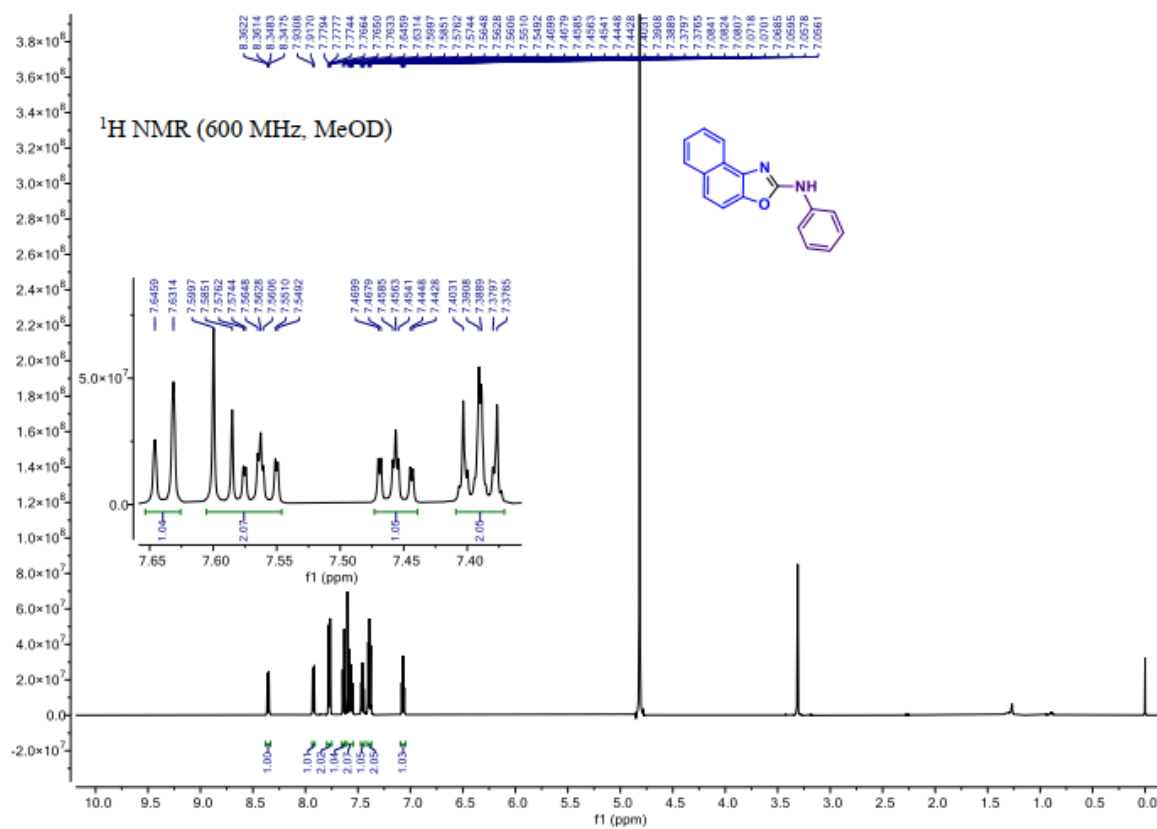
5-Methoxy-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145af)

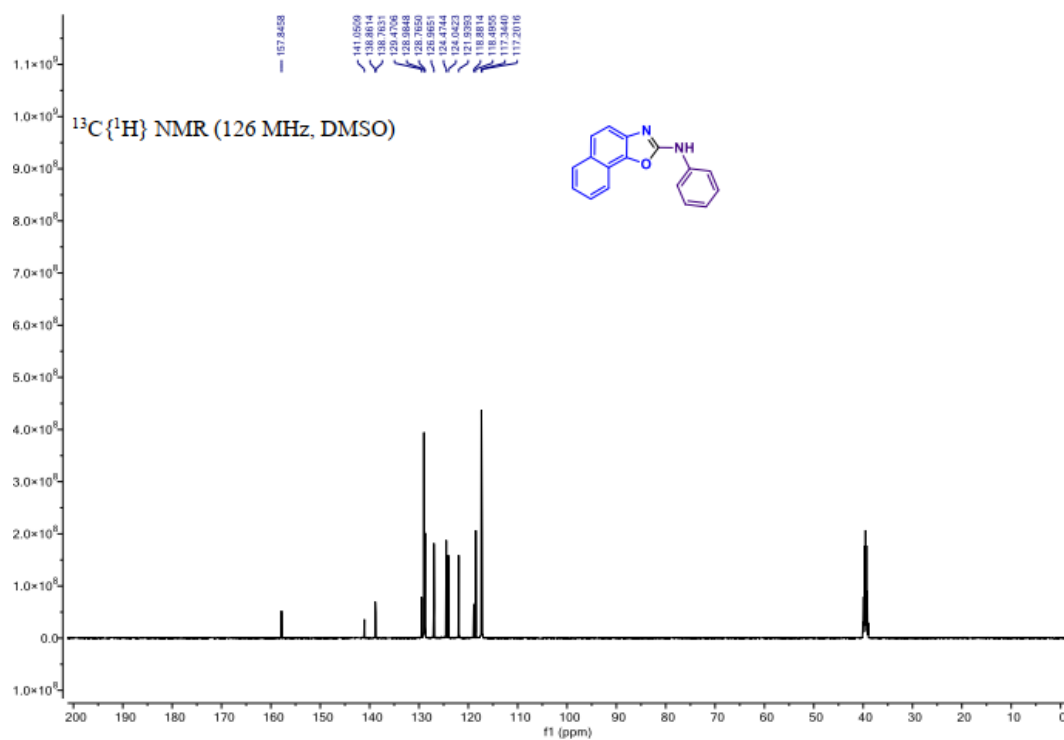
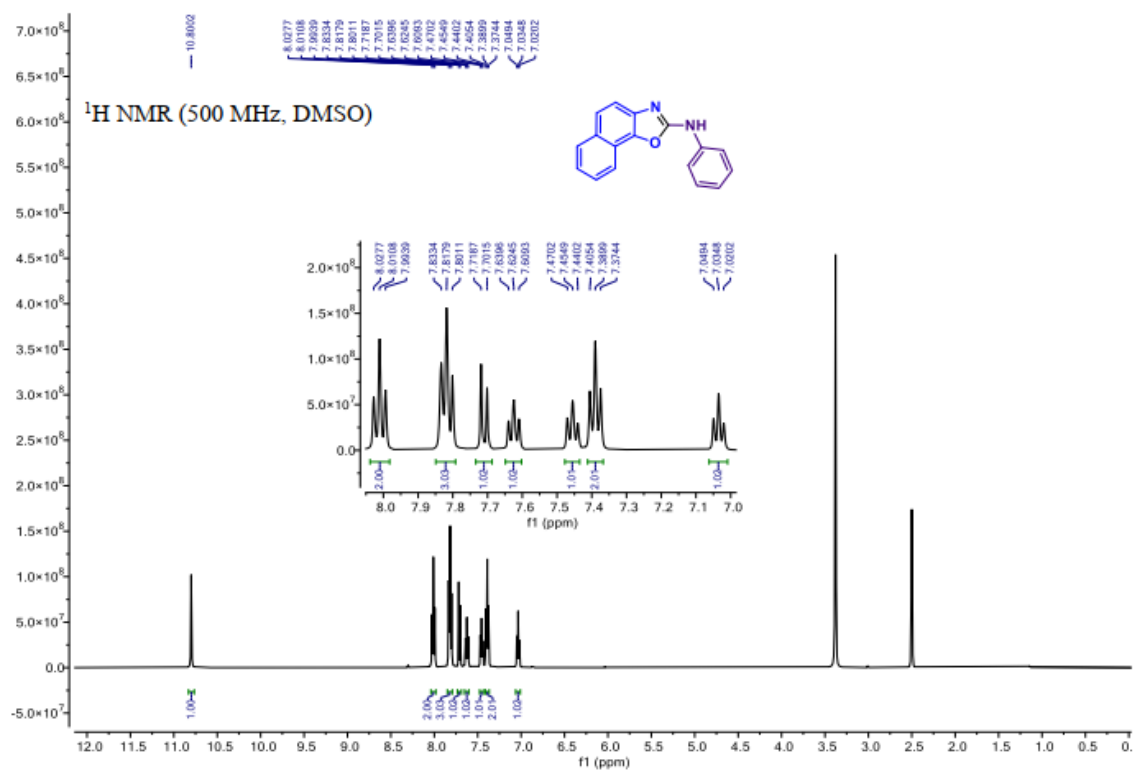


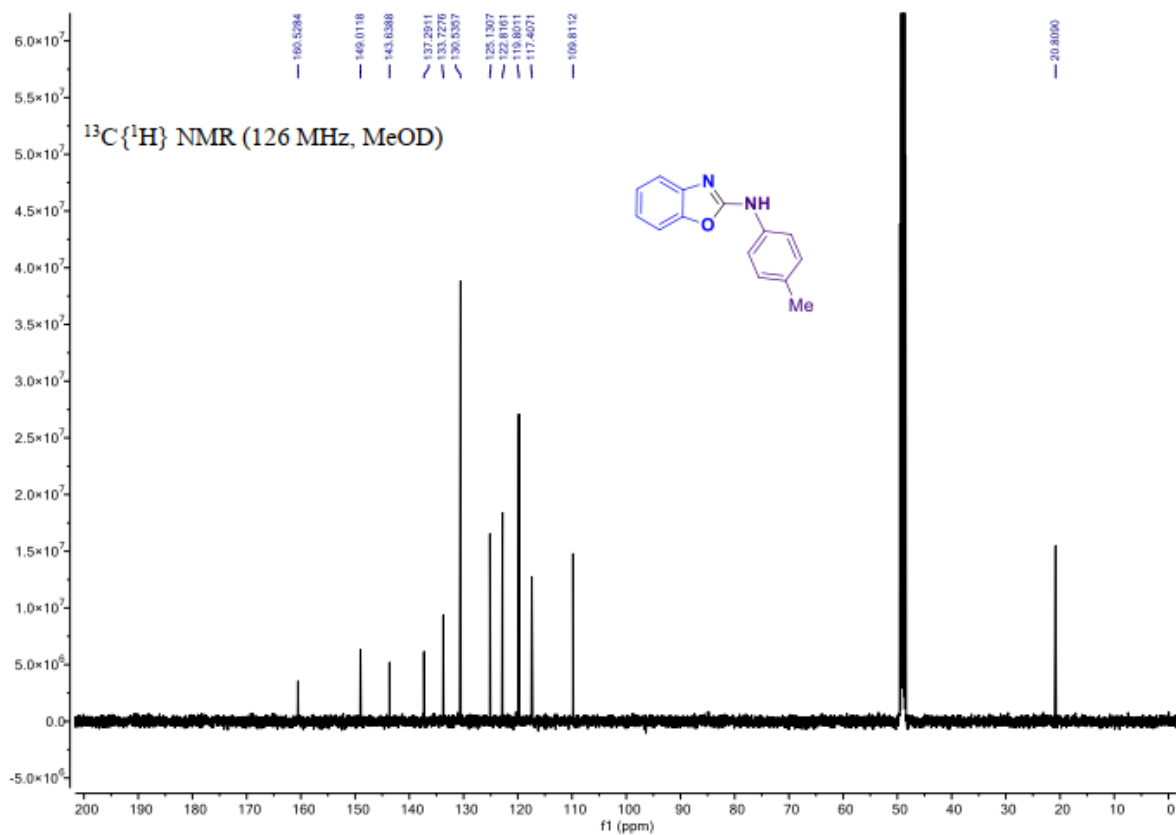
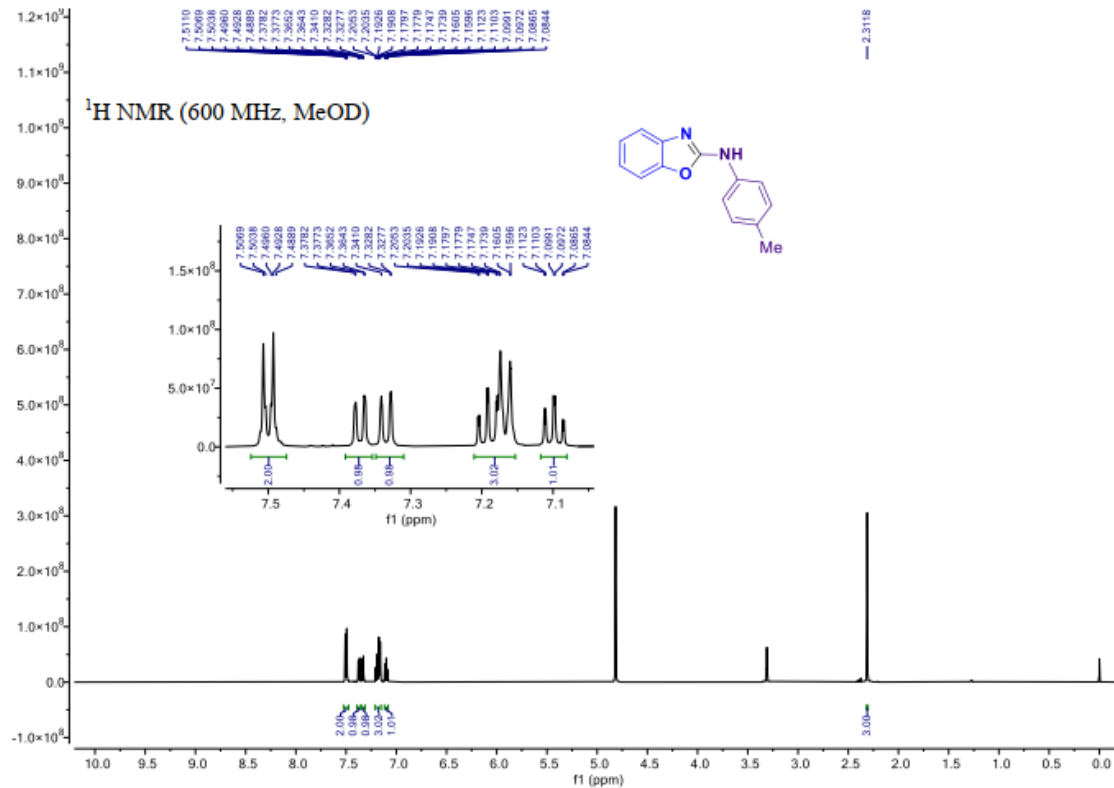
6-Methoxyl-*N*-phenylbenzoxazol-2-amine (145ag)

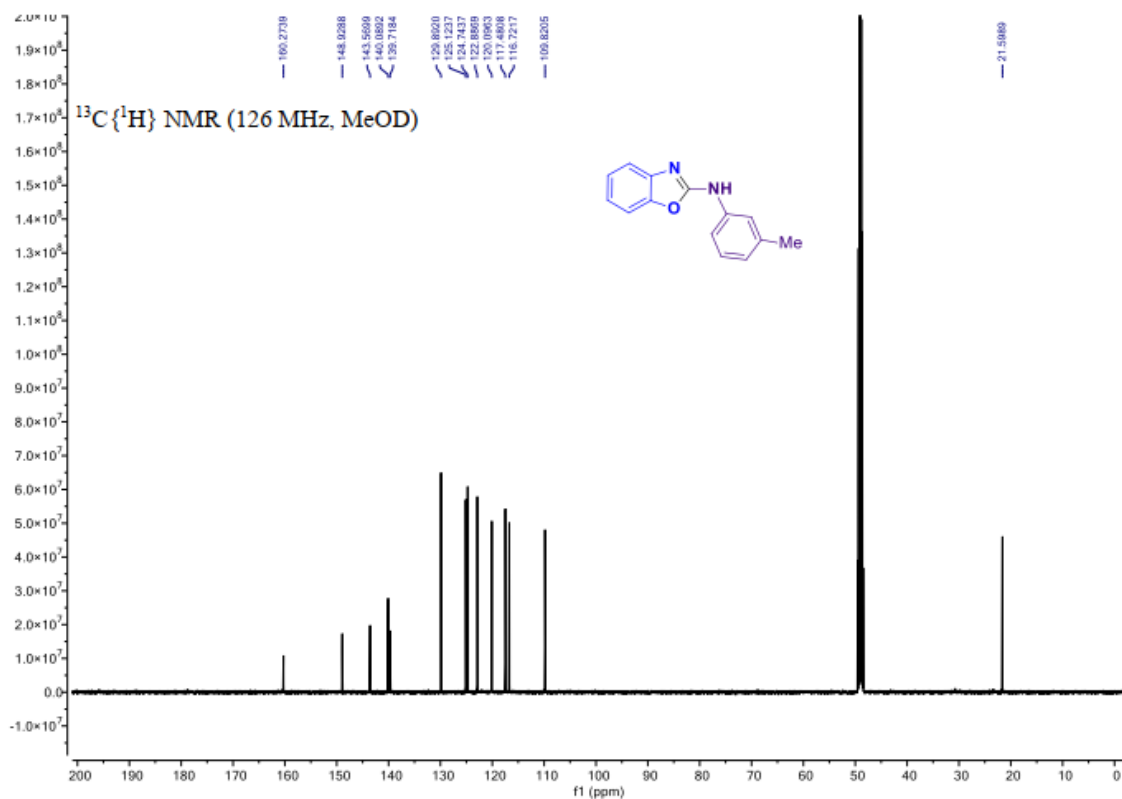
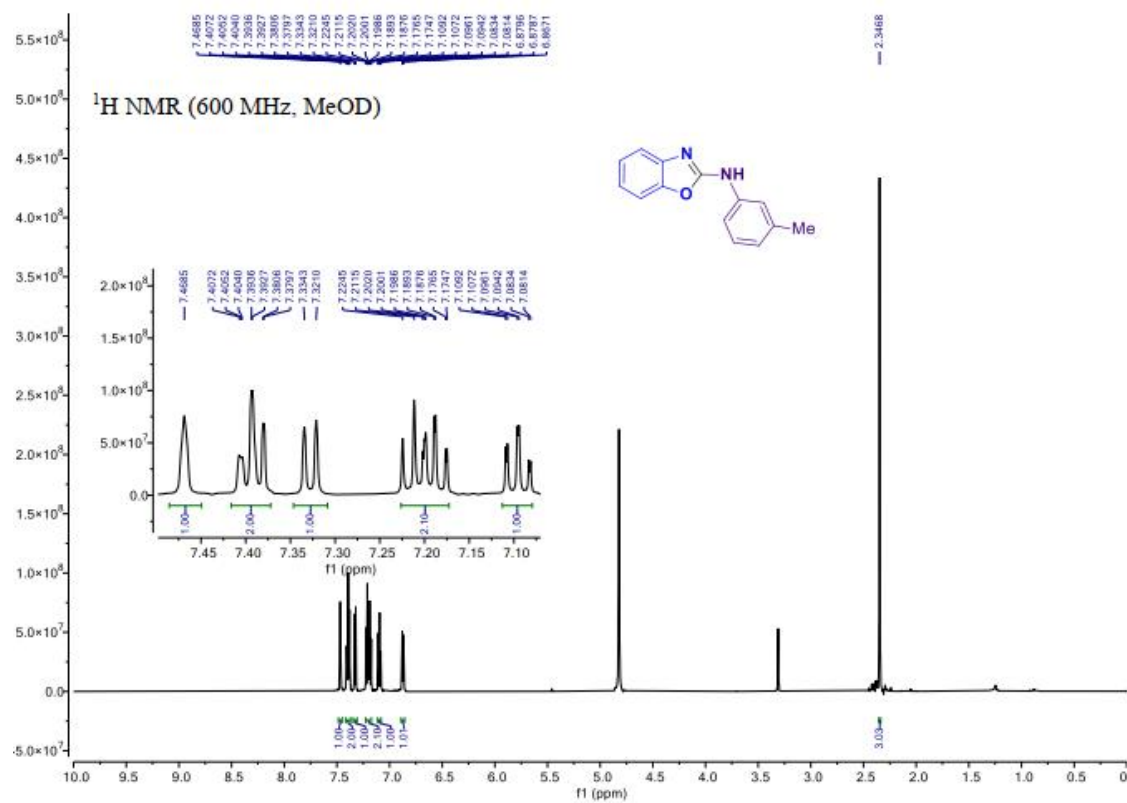


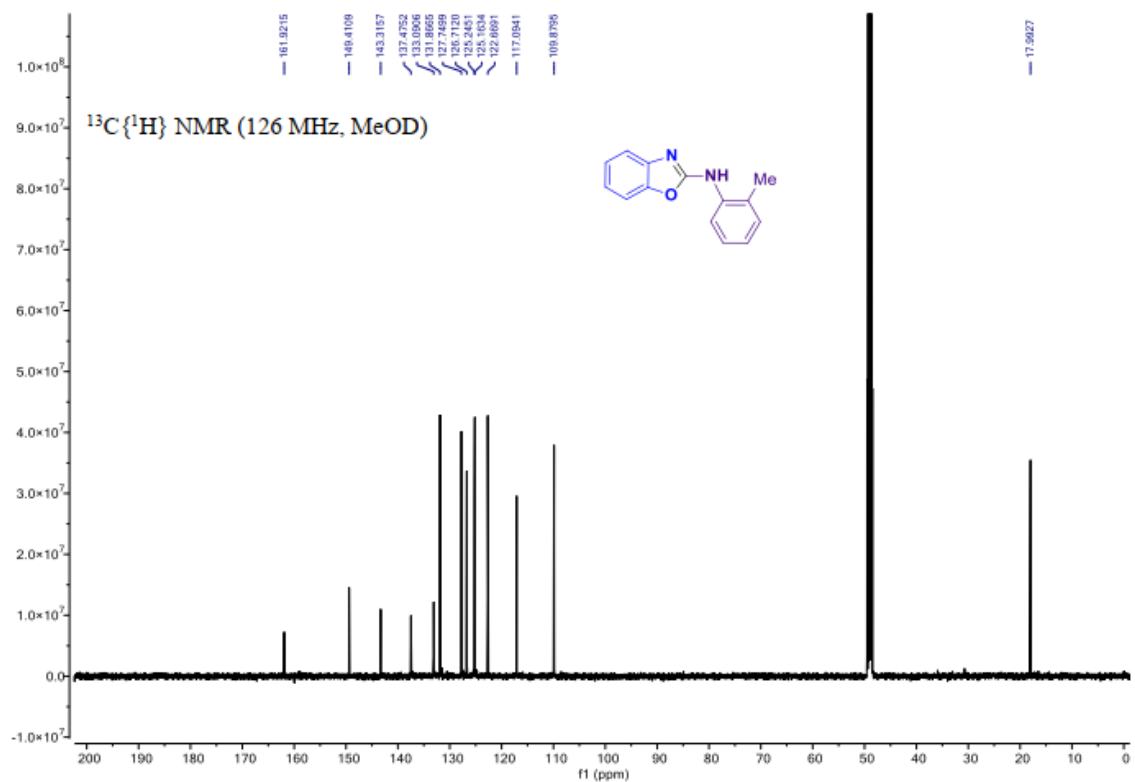
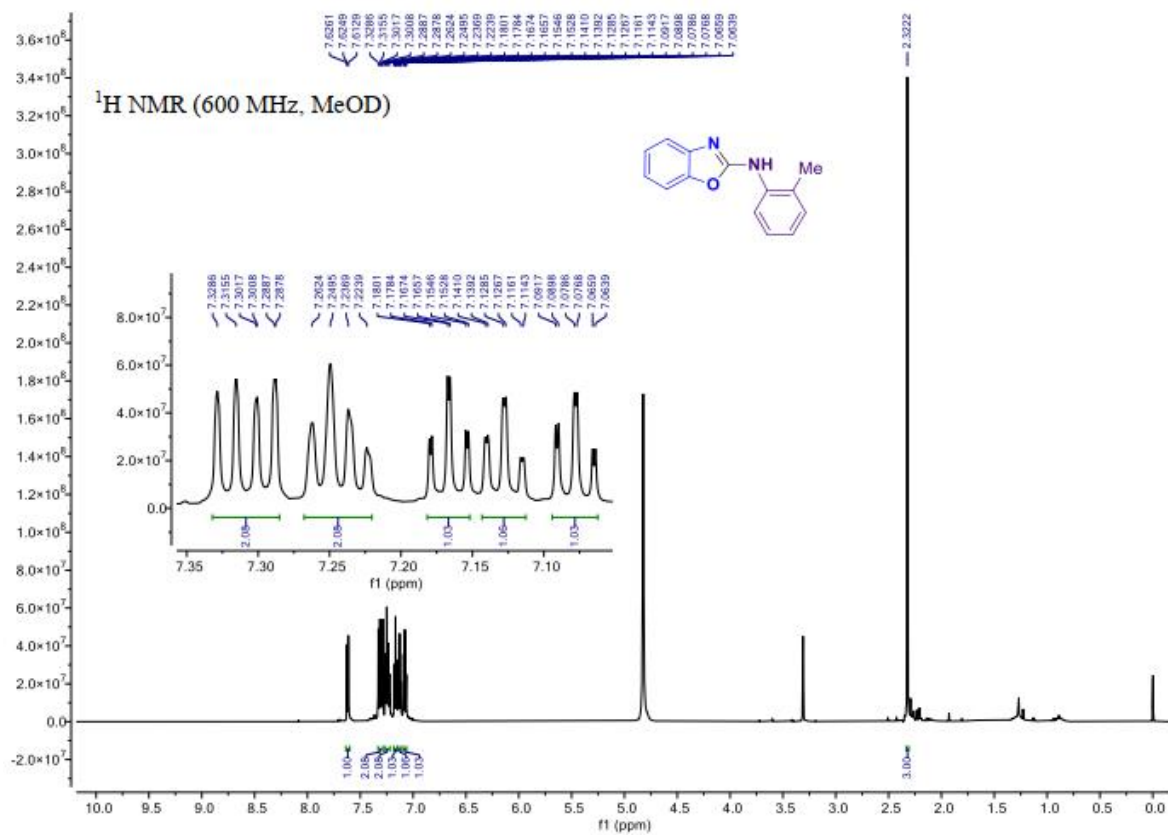
Methyl 2-(phenylamino)benzoxazole-5-carboxylate (145ah)


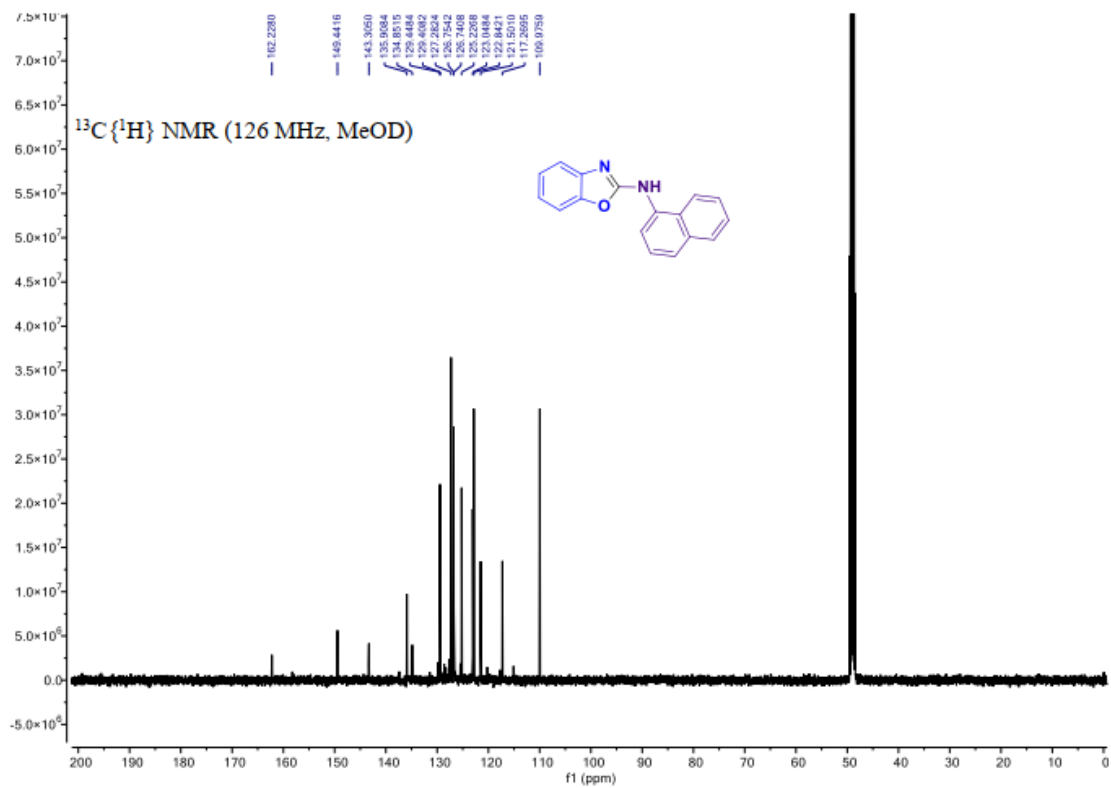
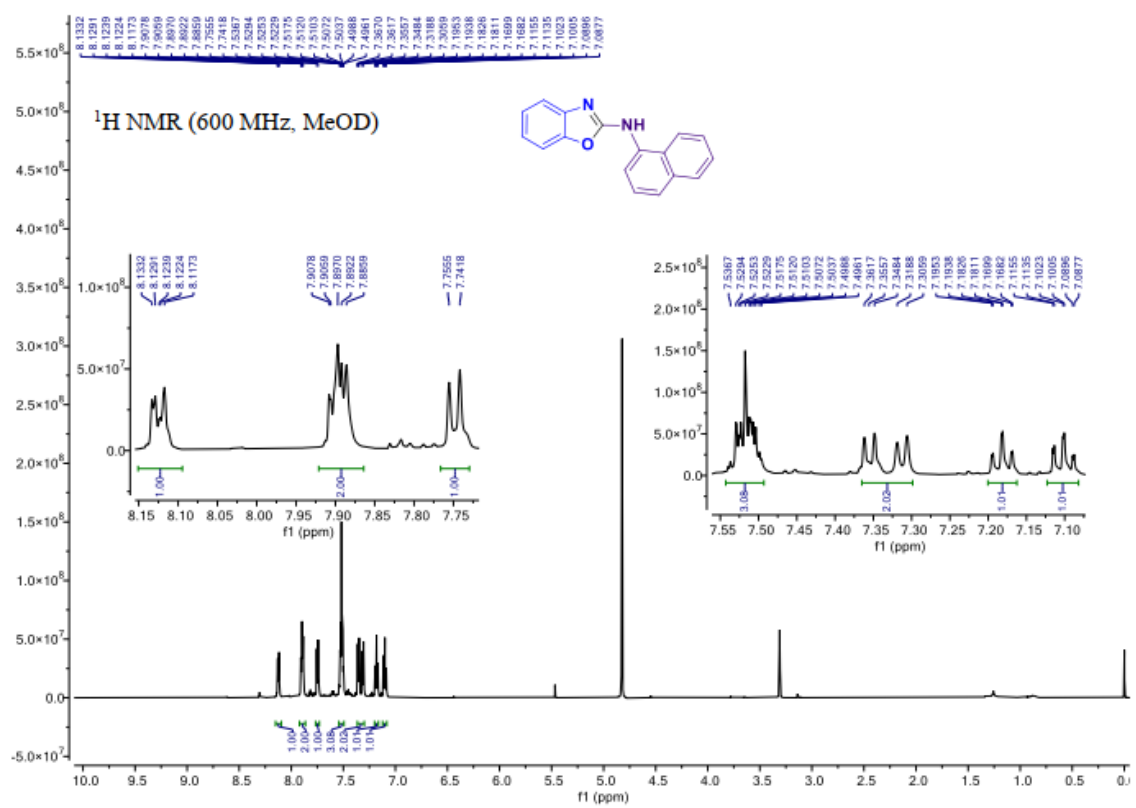
***N*-Phenylnaphtho[1,2-*d*]oxazol-2-amine (145ai)**

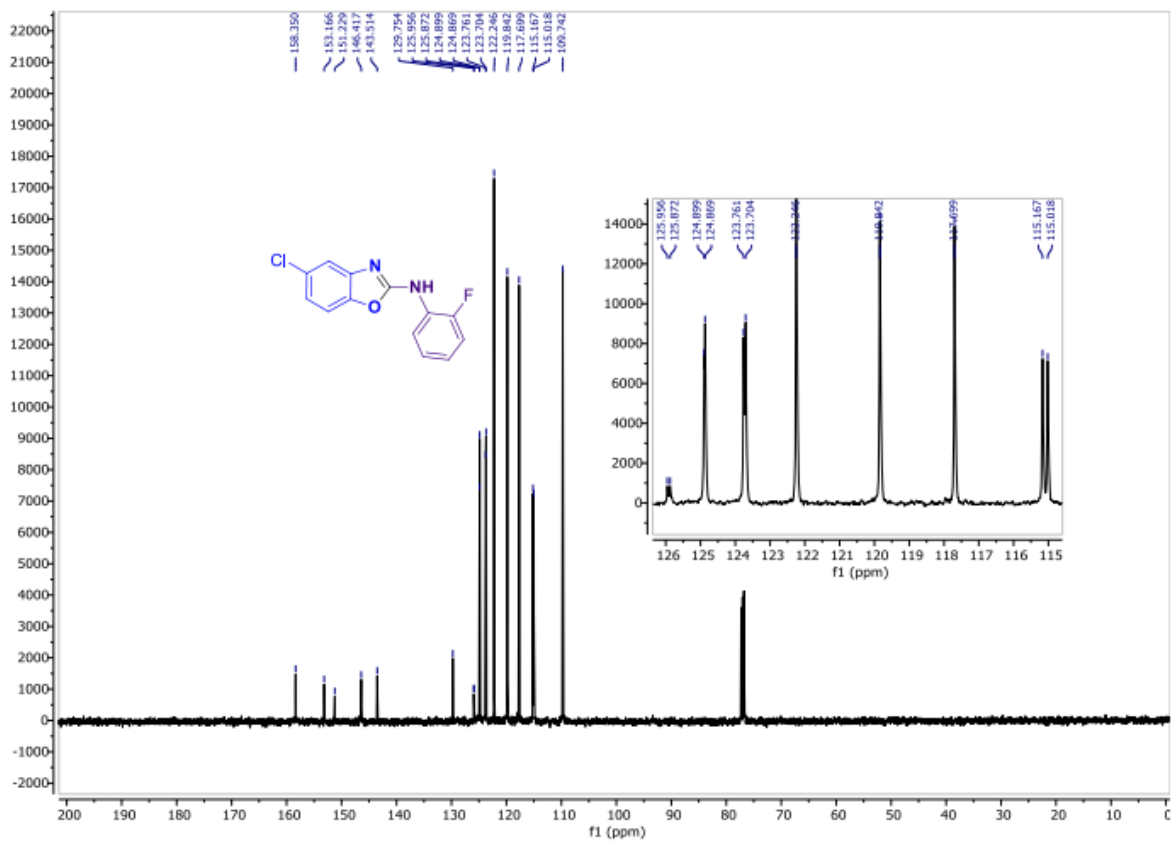
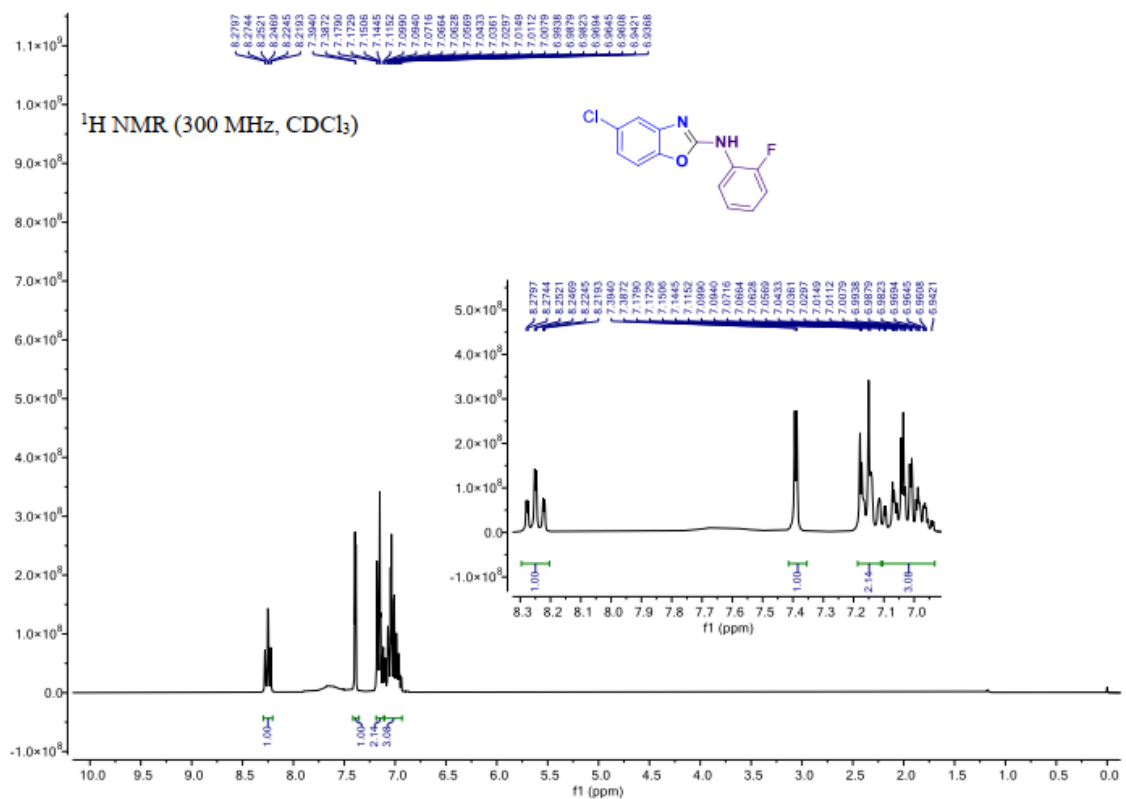
***N*-Phenylnaphtho[2,1-*d*]oxazol-2-amine (145aj)**

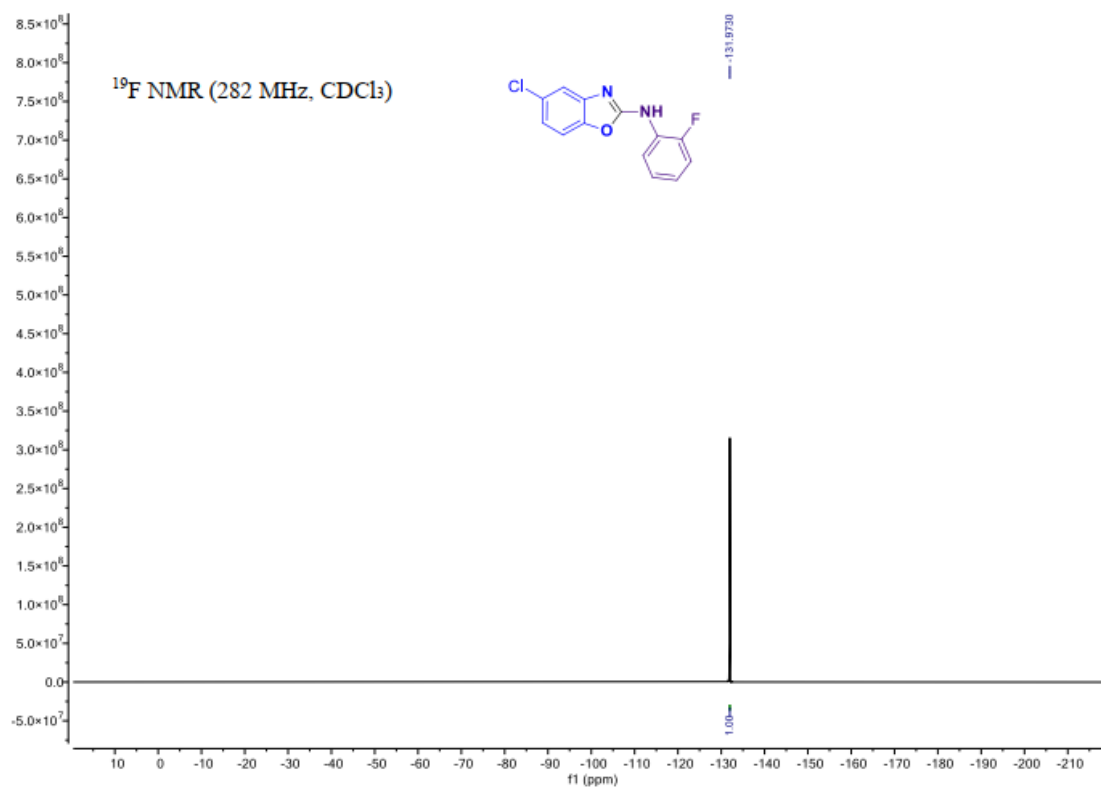
***N*-(*p*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145ak)**

***N*-(*m*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145a)**

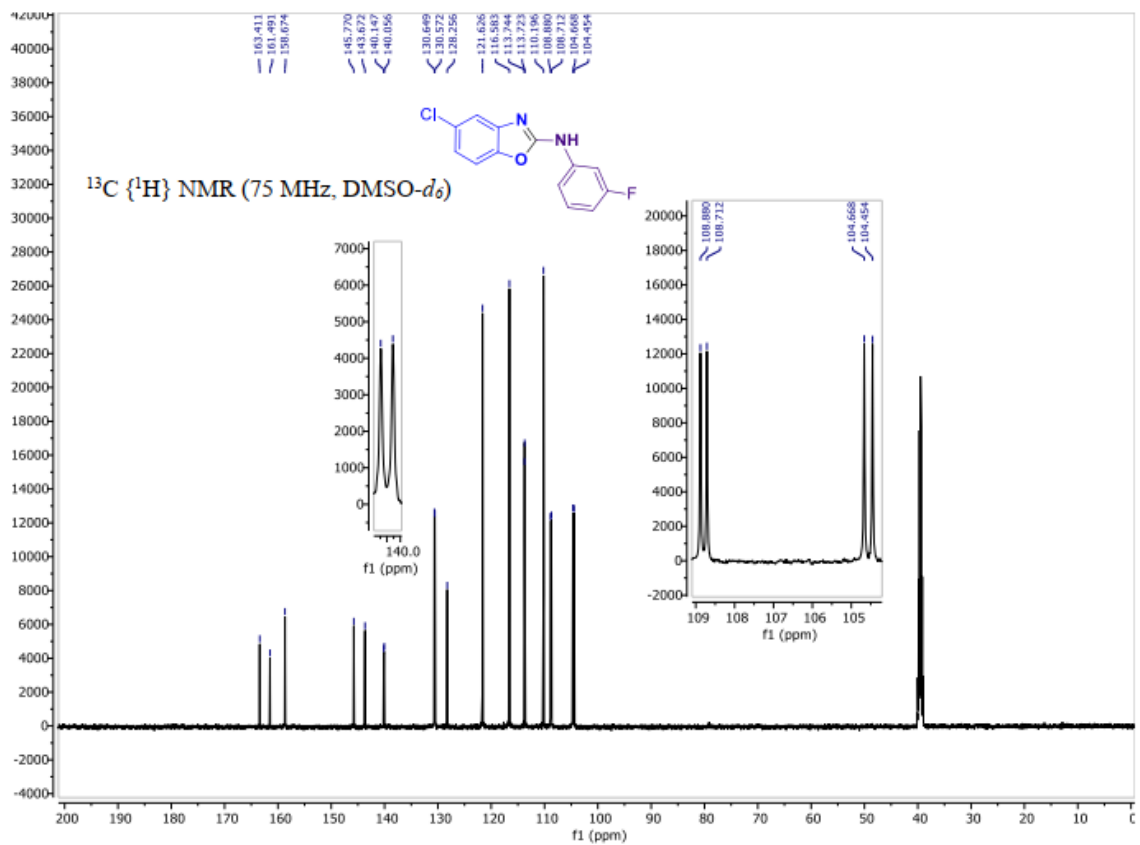
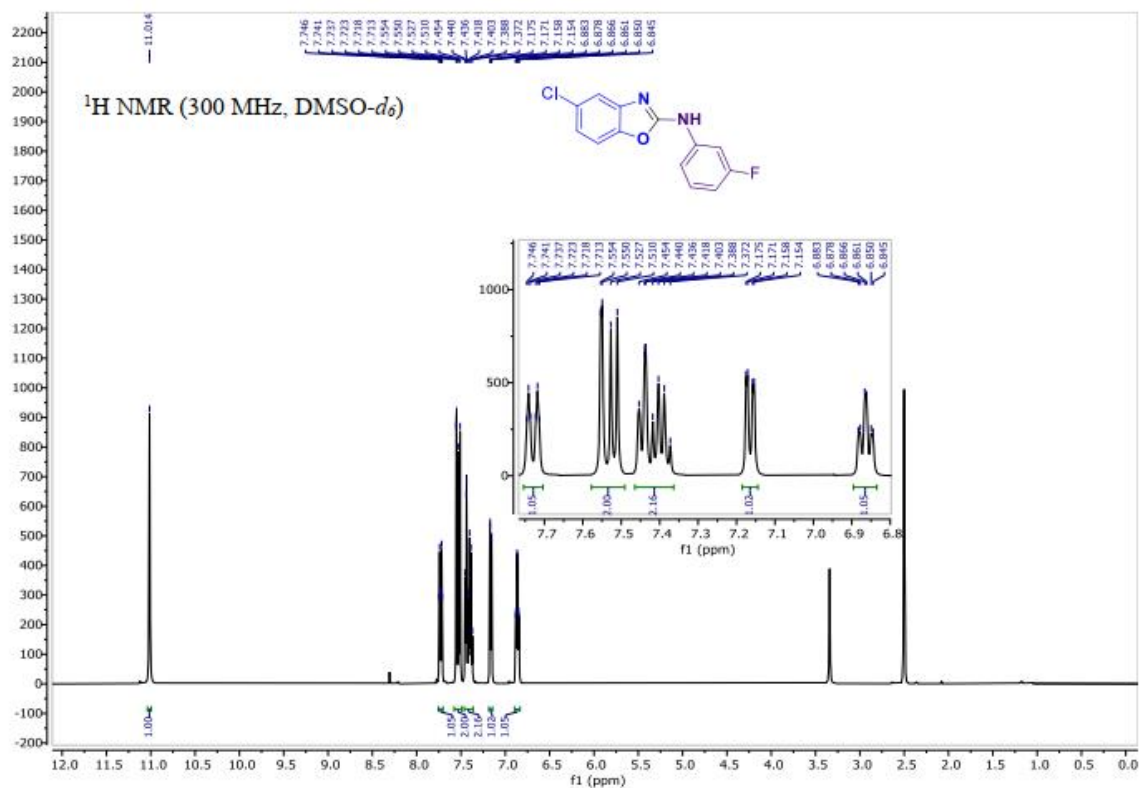
***N*-(*o*-Tolyl)benzoxazol-2-amine (145am)**

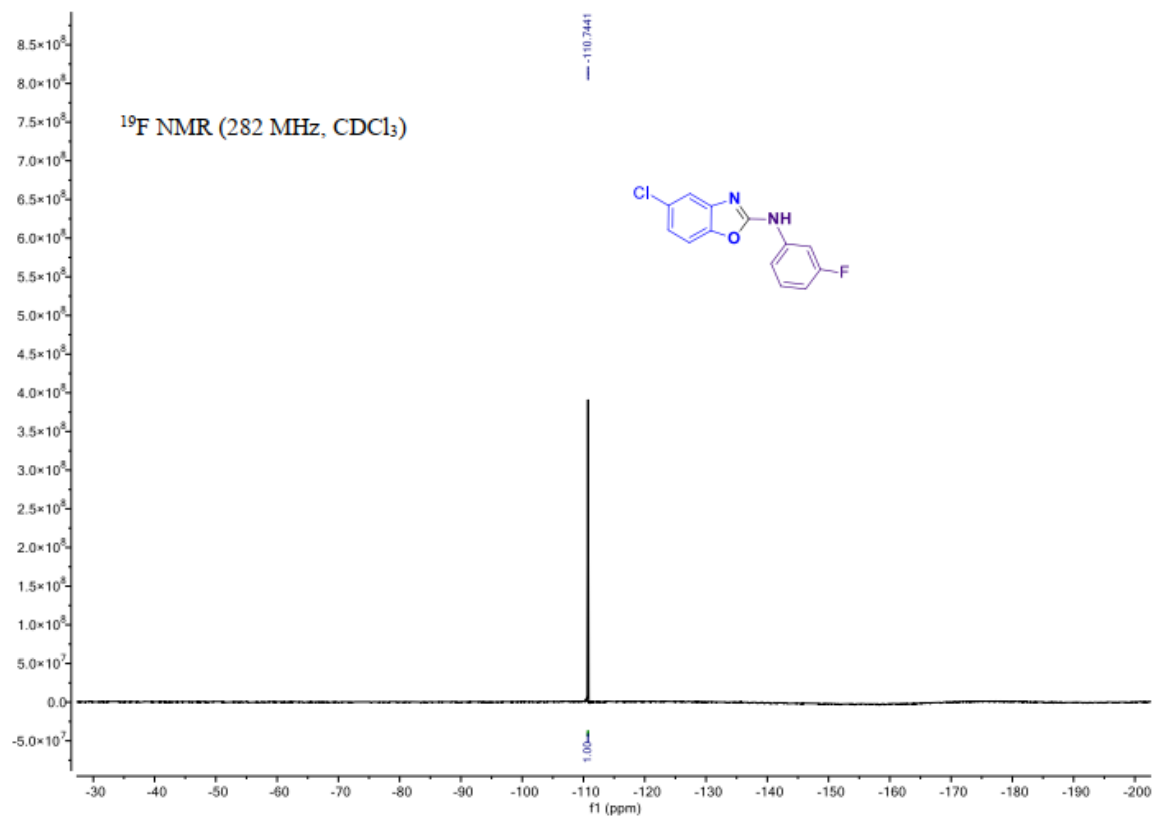
***N*-(Naphthalen-1-yl)benzoxazol-2-amine (145an)**

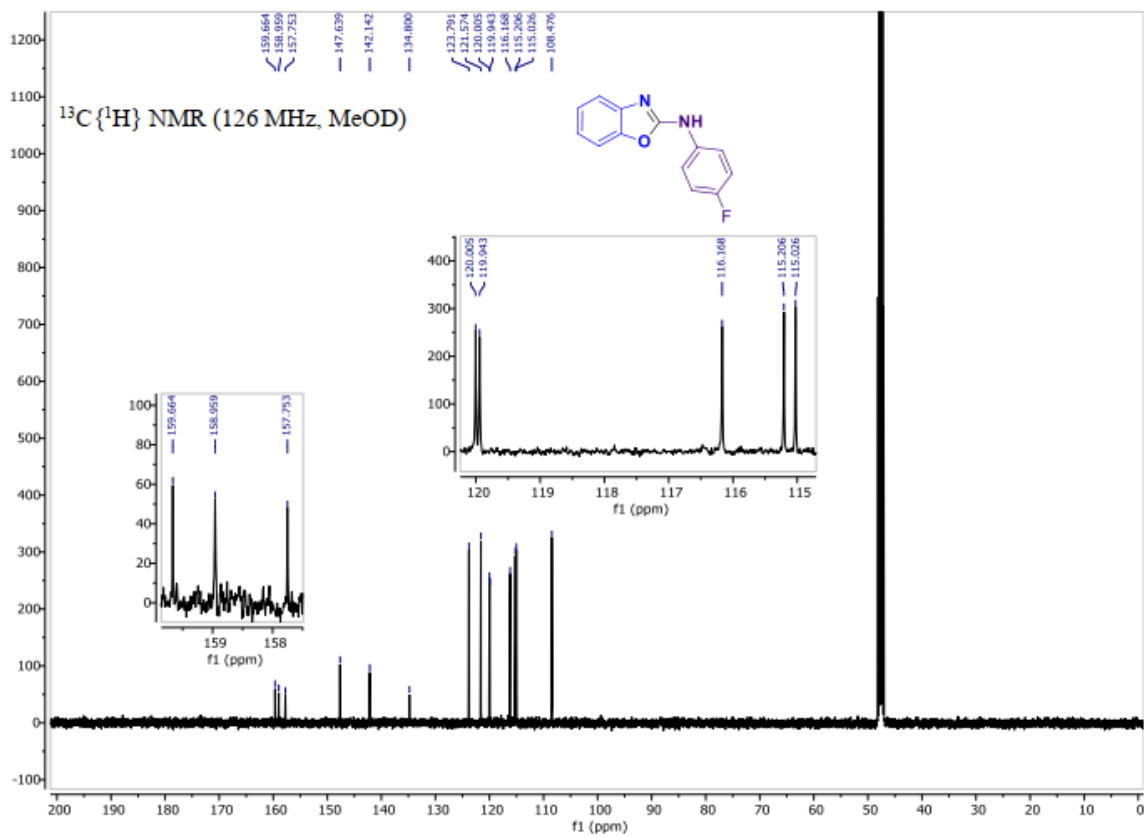
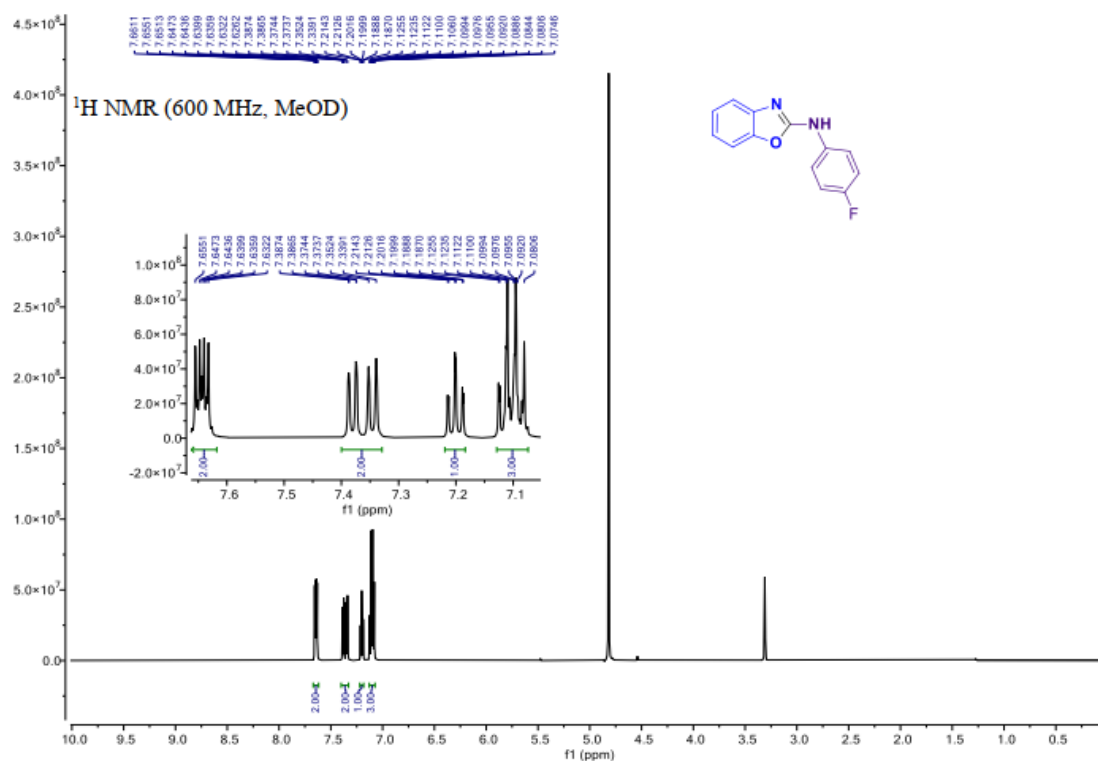
5-Chloro-N-(2-fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ao)

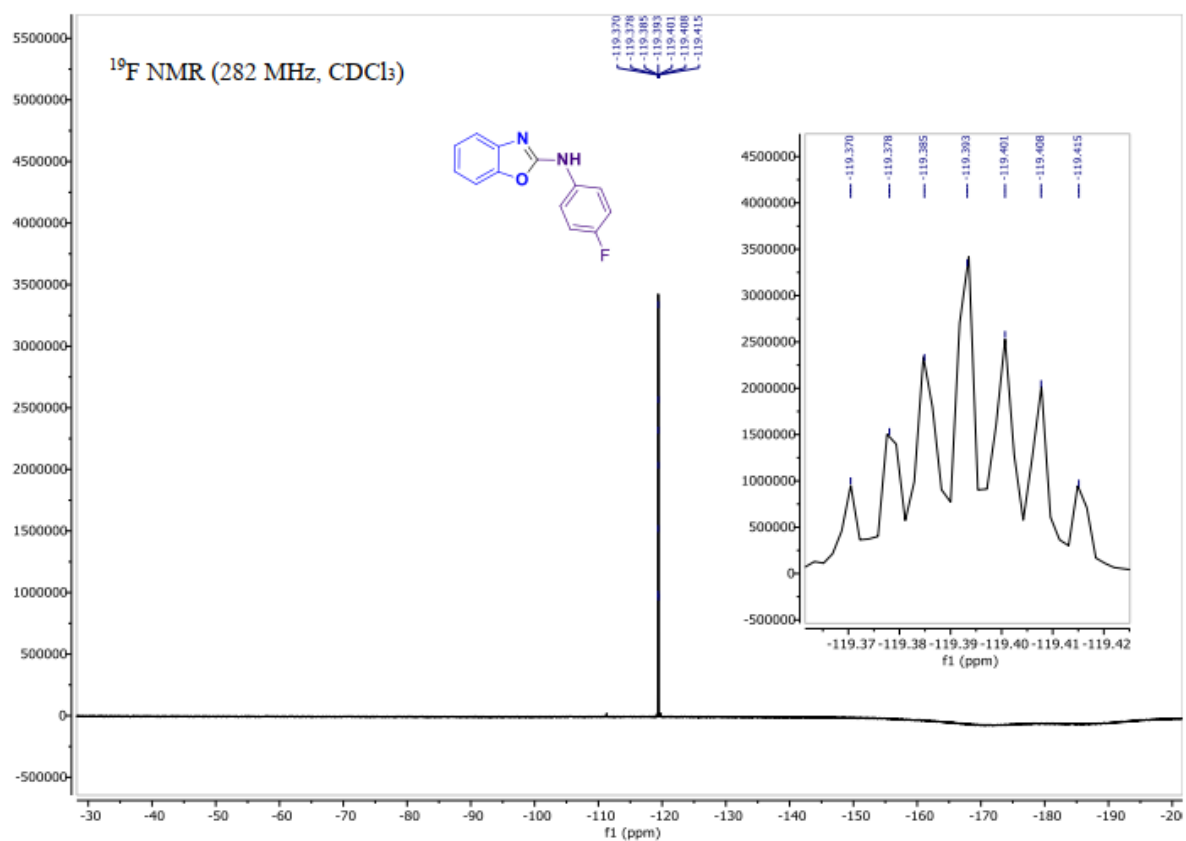


5-Chloro-*N*-(3-fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ap)

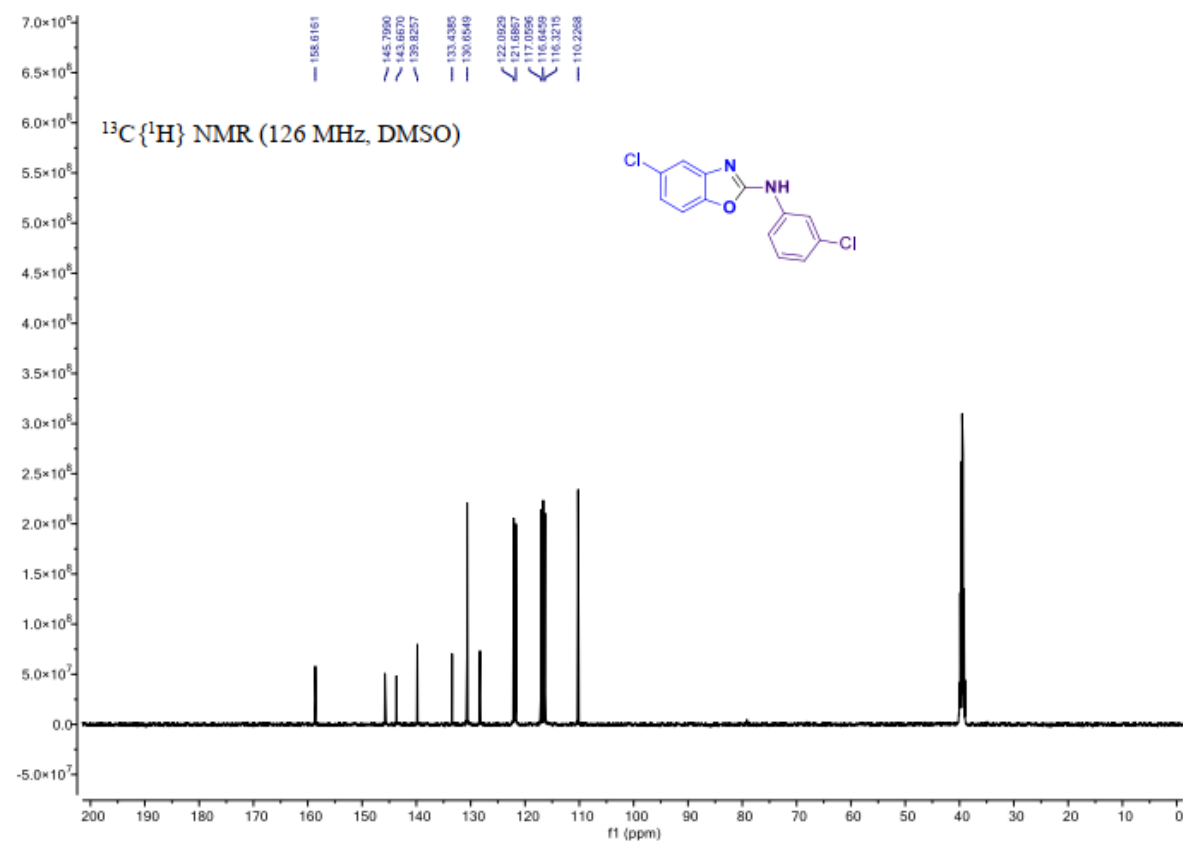
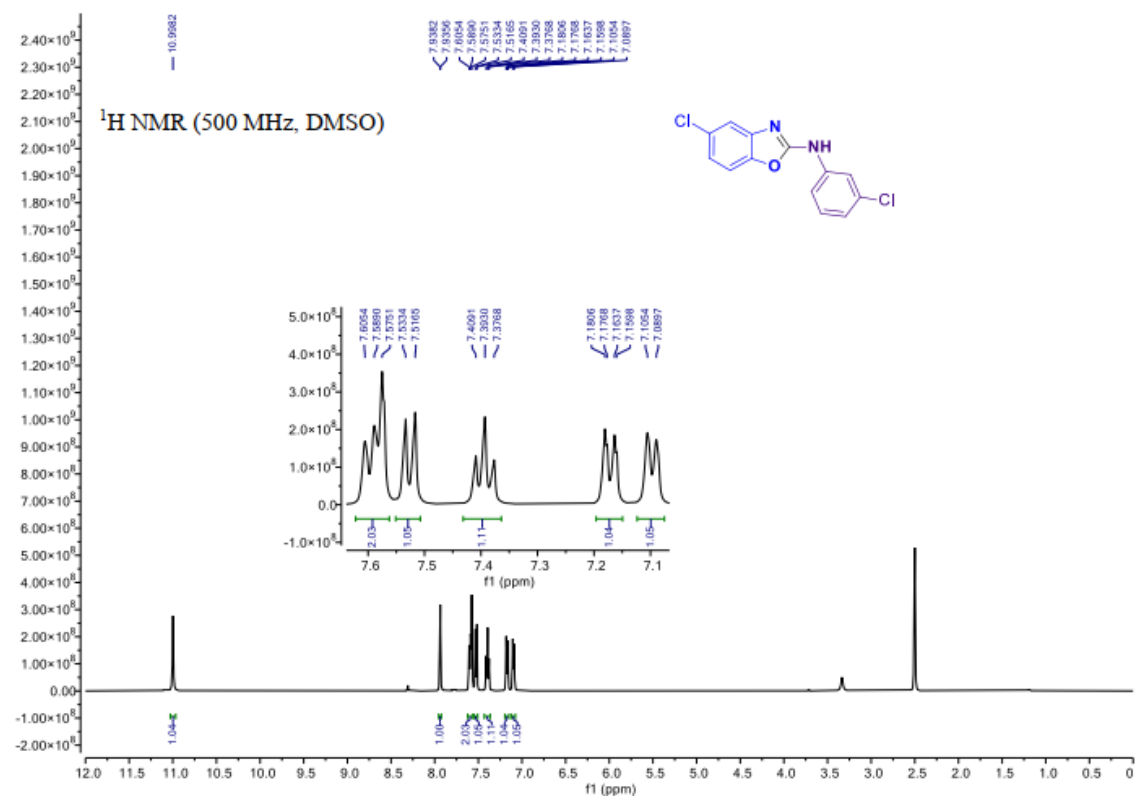


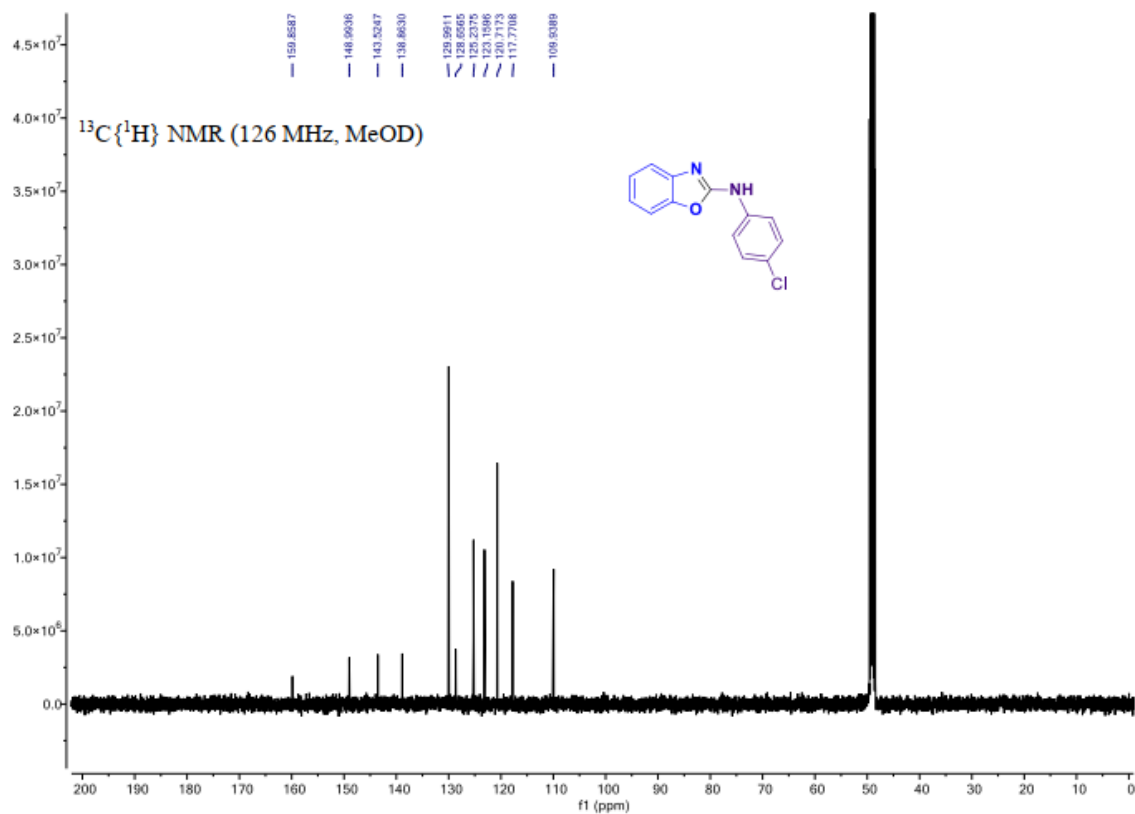
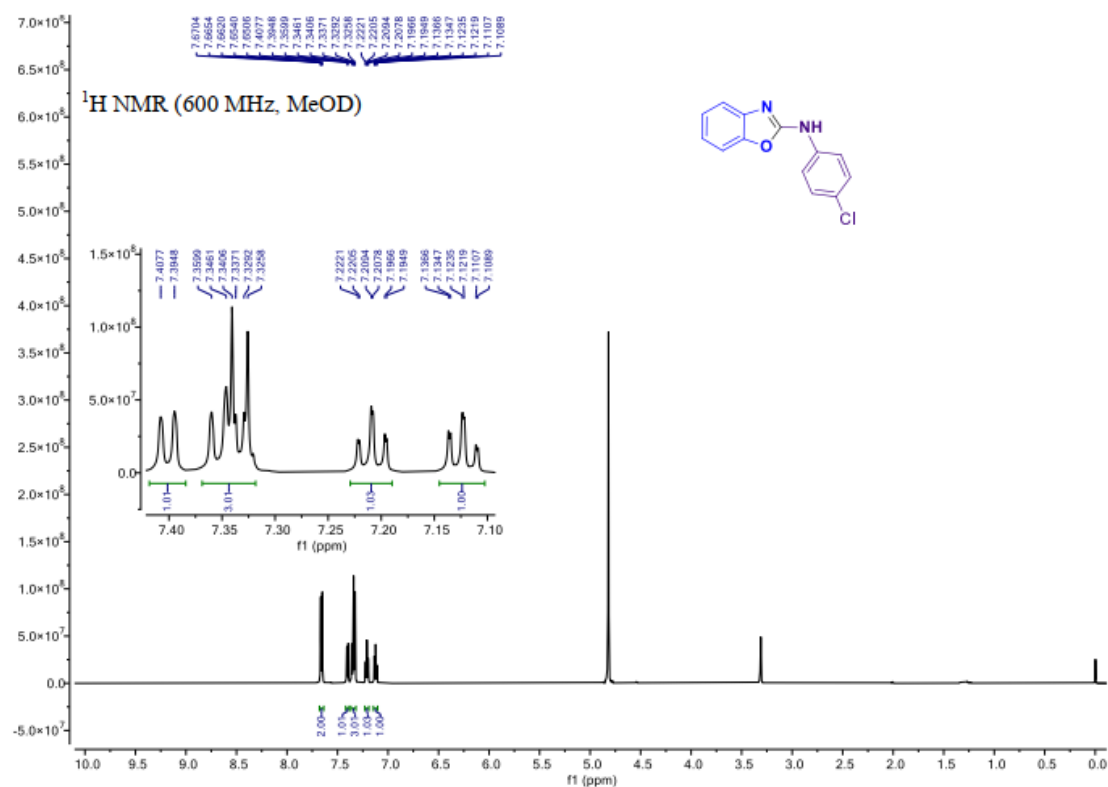


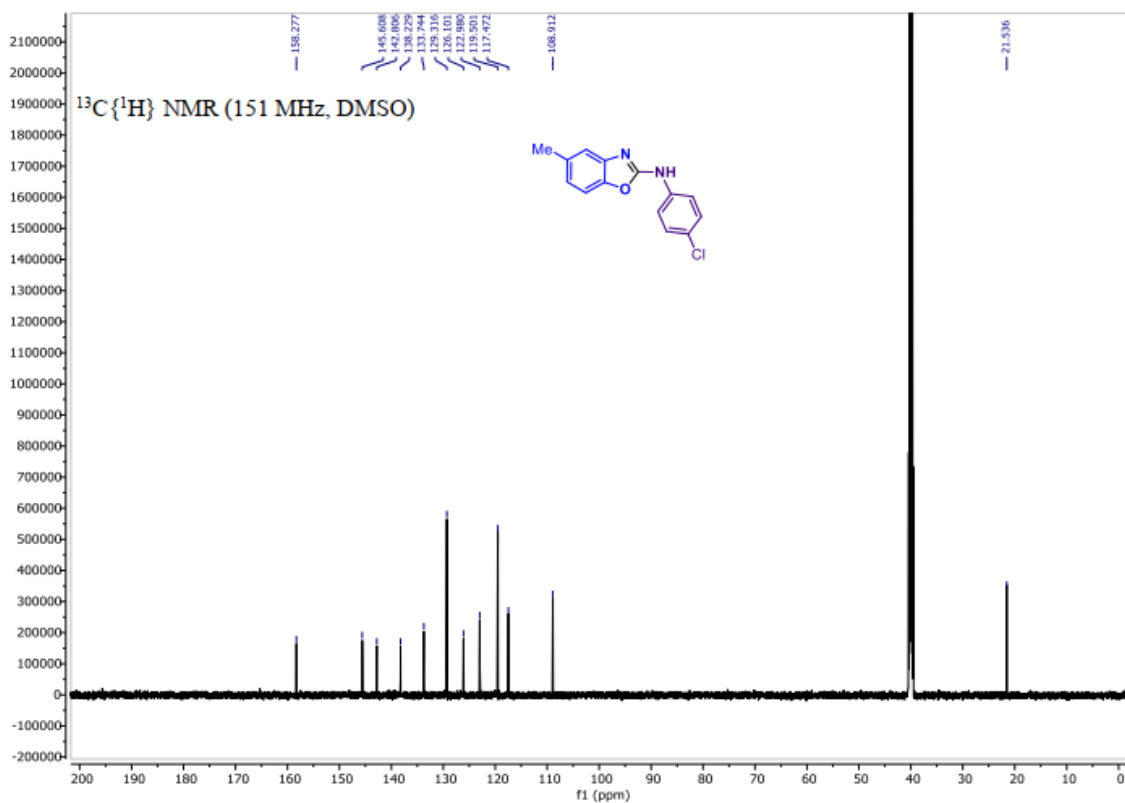
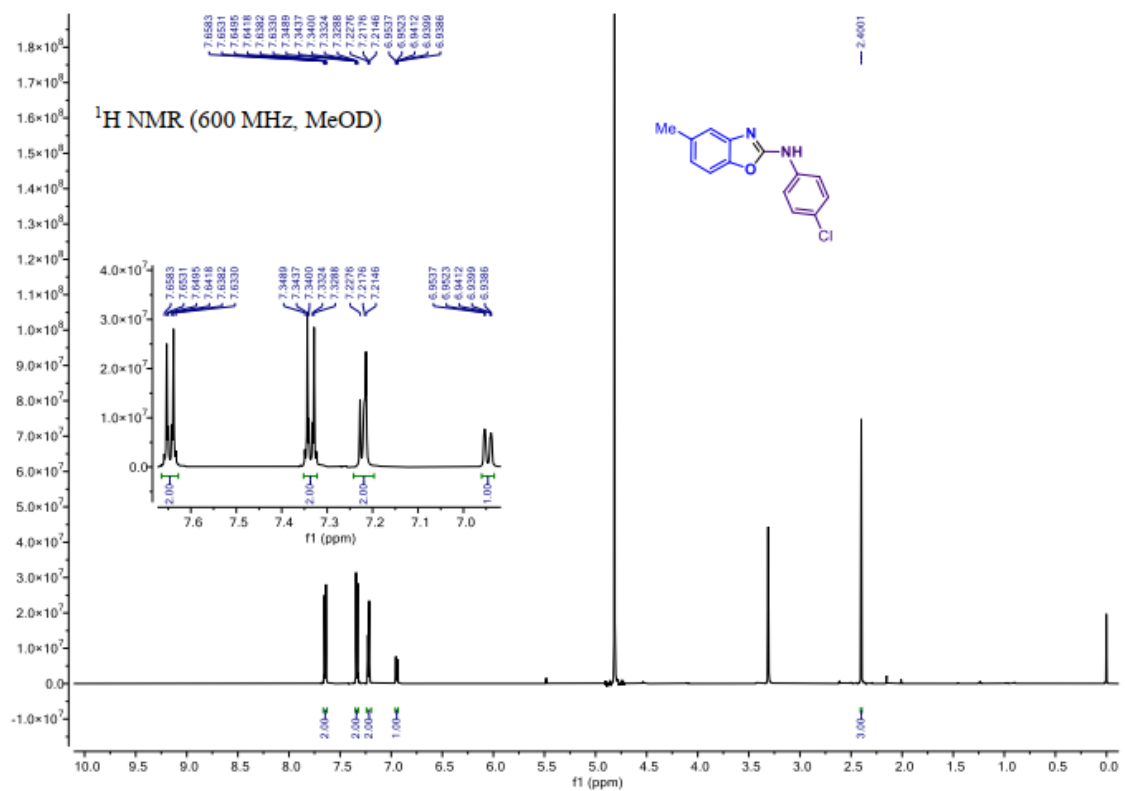
***N*-(4-Fluorophenyl)benzoxazol-2-amine (145aq)**

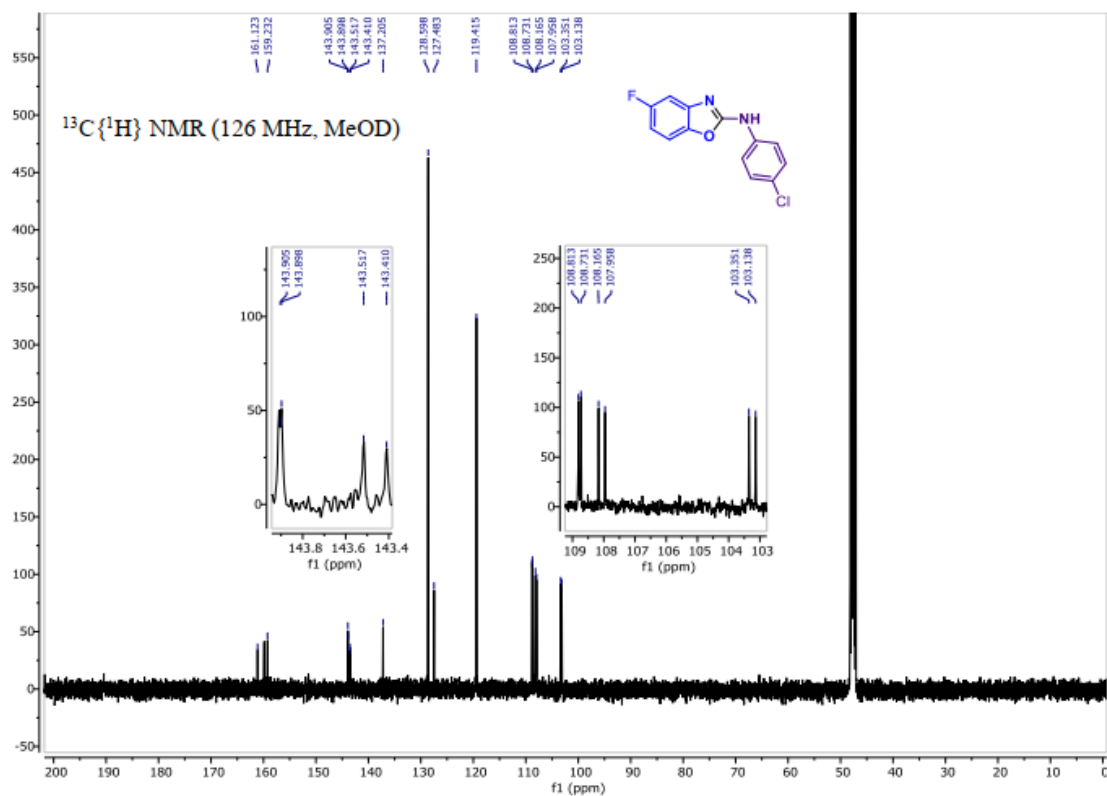
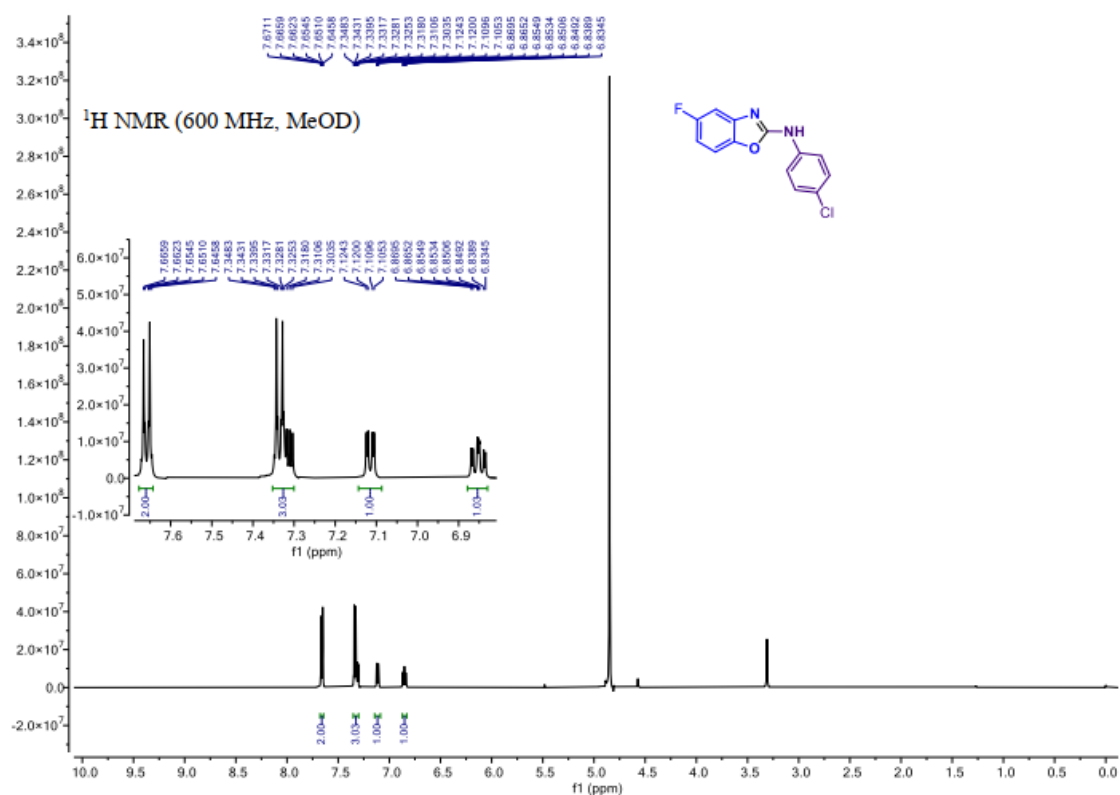


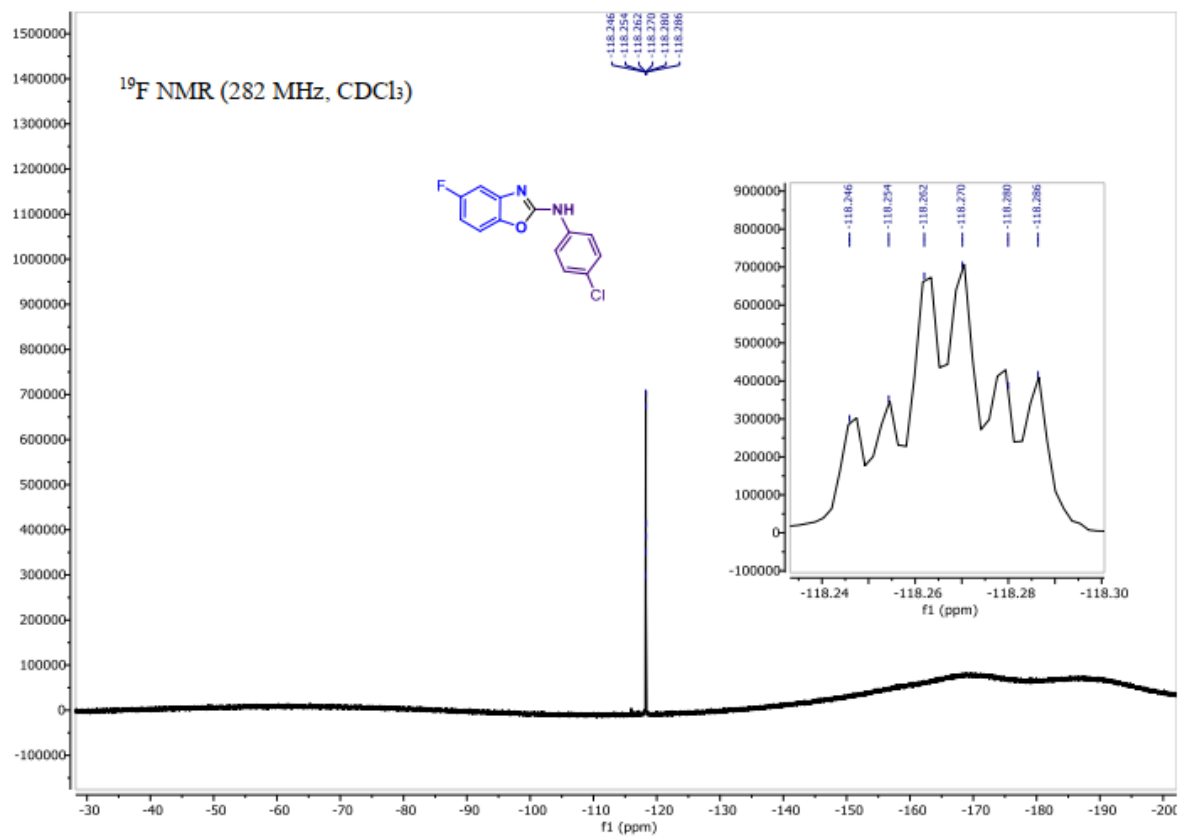
5-Chloro-N-(3-chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145ar)



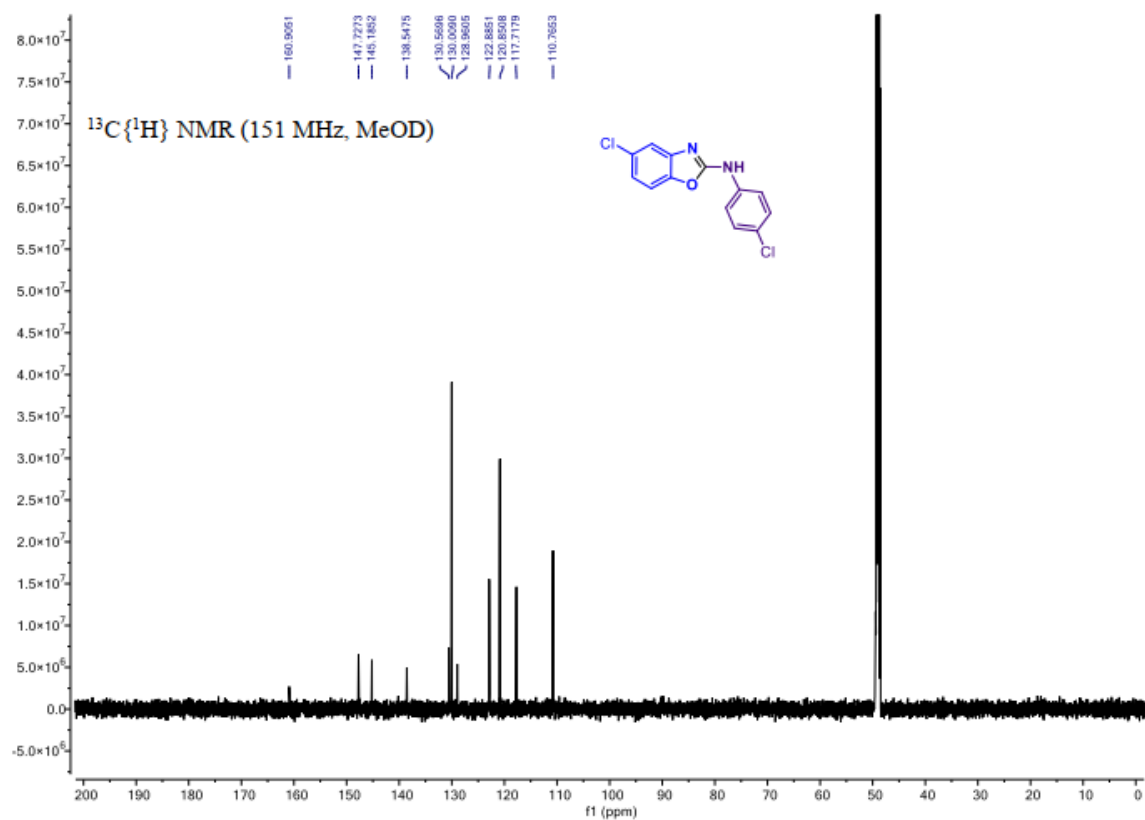
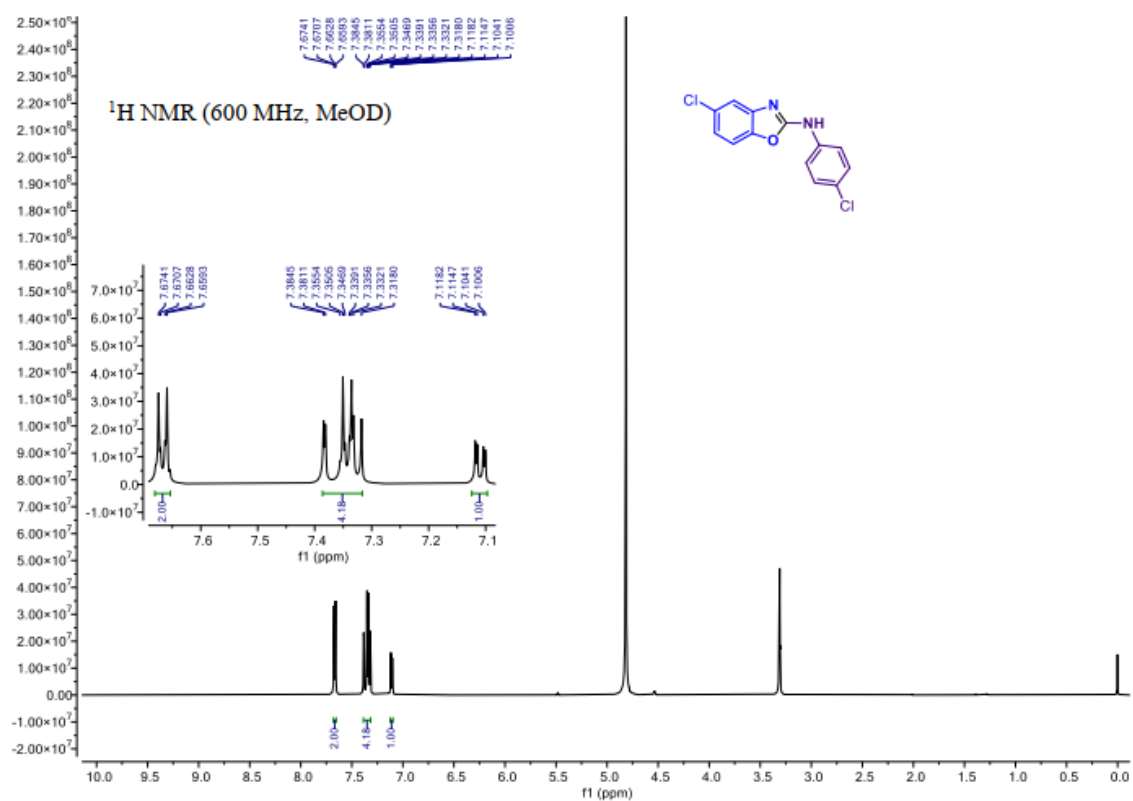
***N*-(4-Chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145as)**

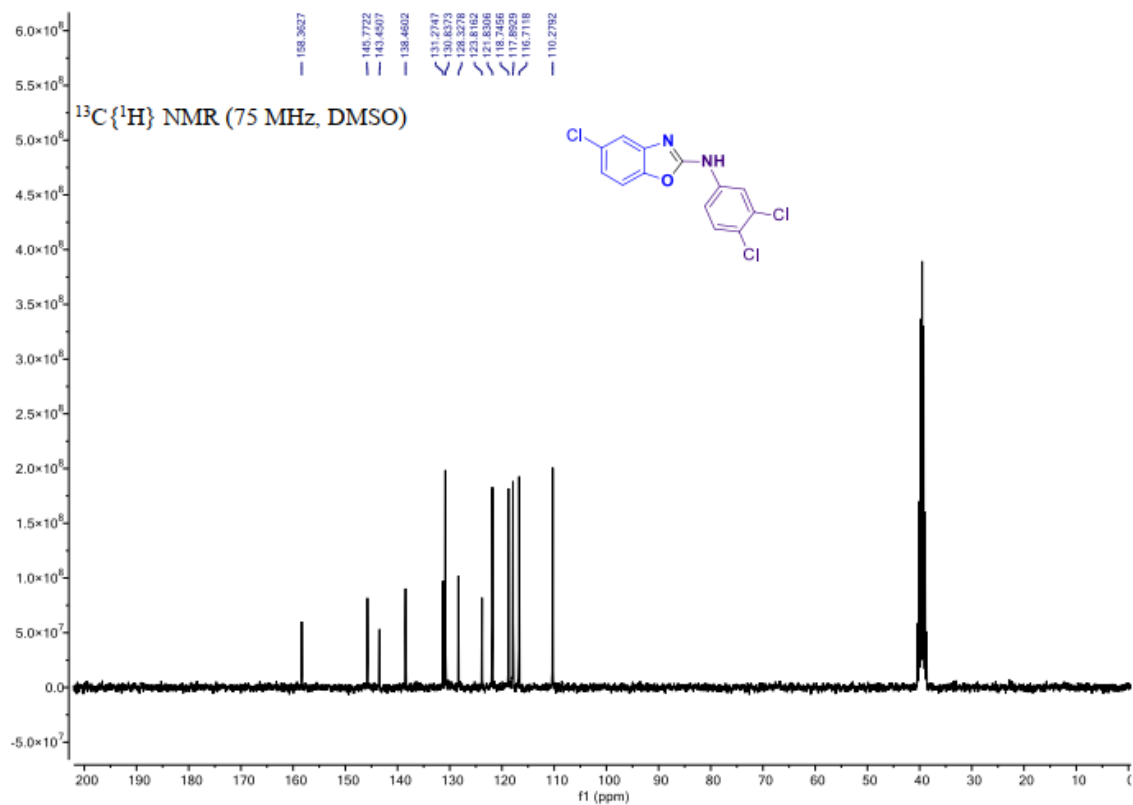
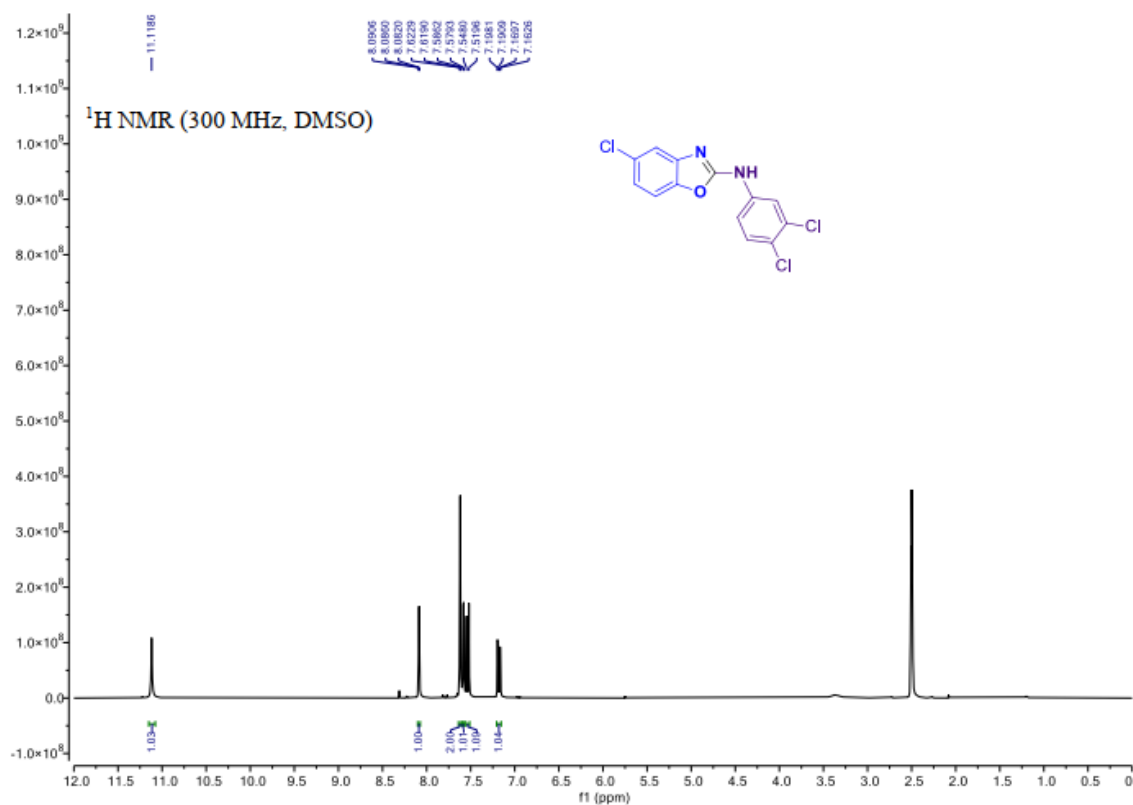
***N*-(4-Chlorophenyl)-5-methylbenzoxazol-2-amine (145at)**

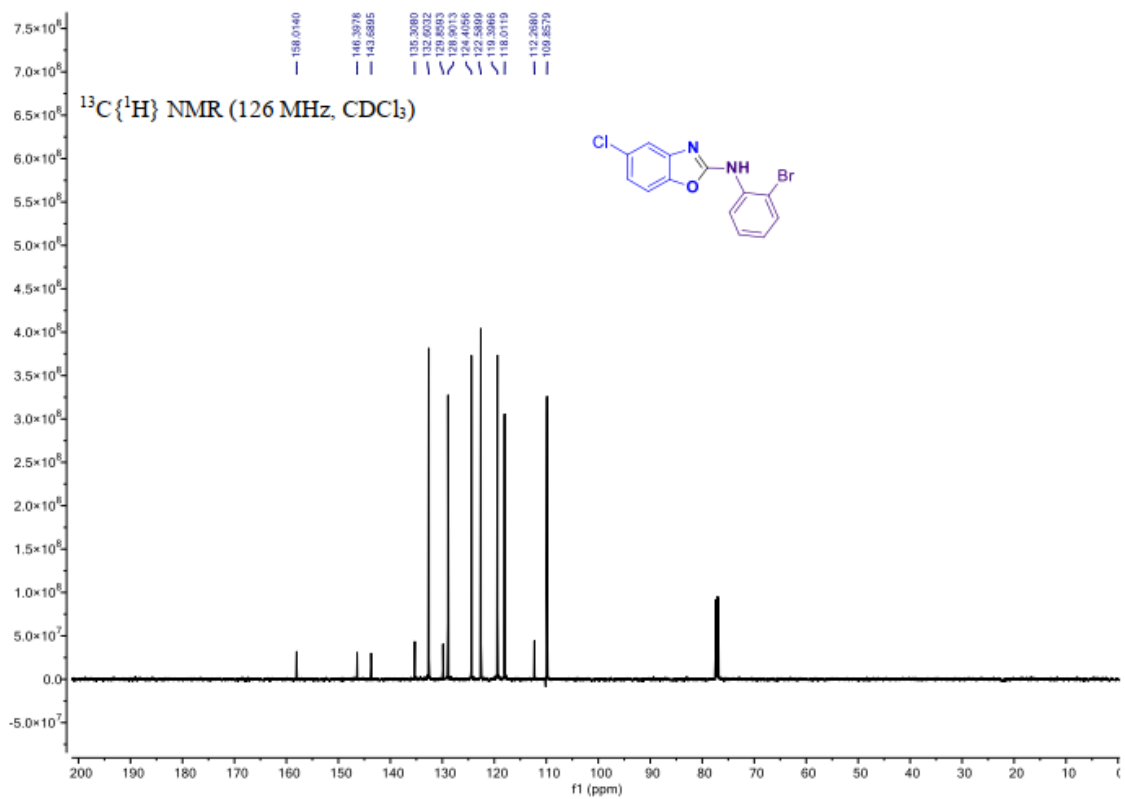
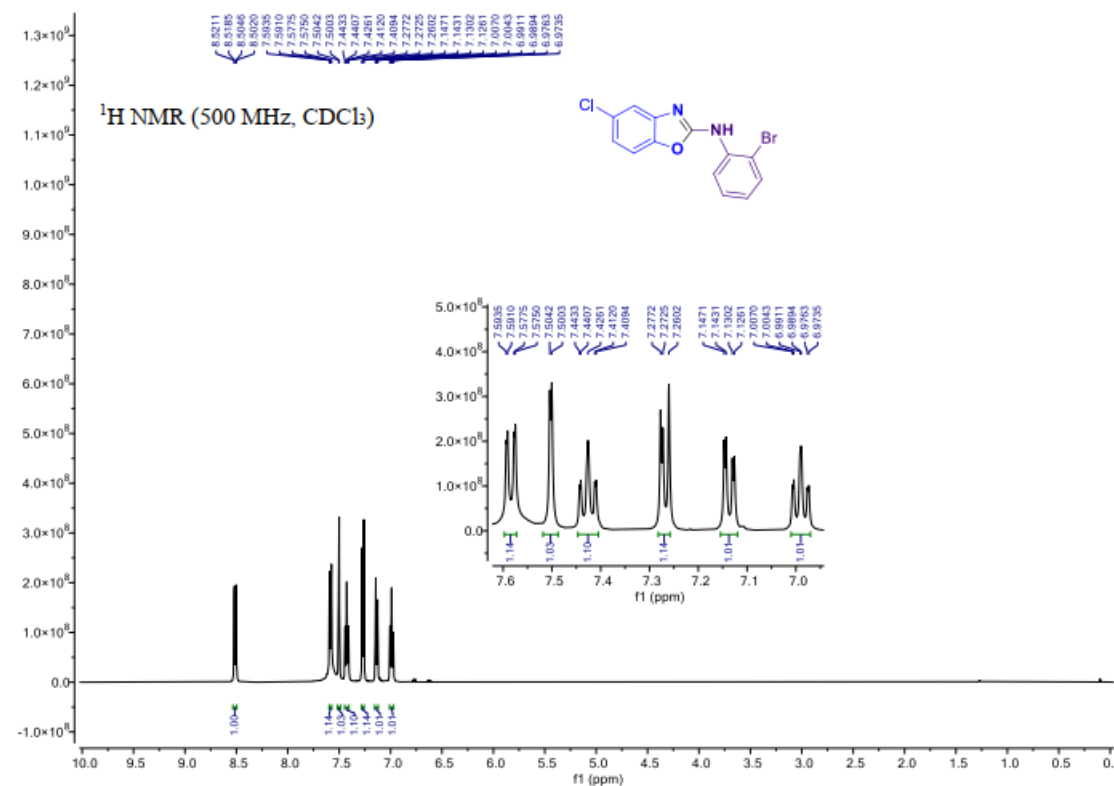
***N*-(4-Chlorophenyl)-5-fluorobenzoxazol-2-amine (145au)**

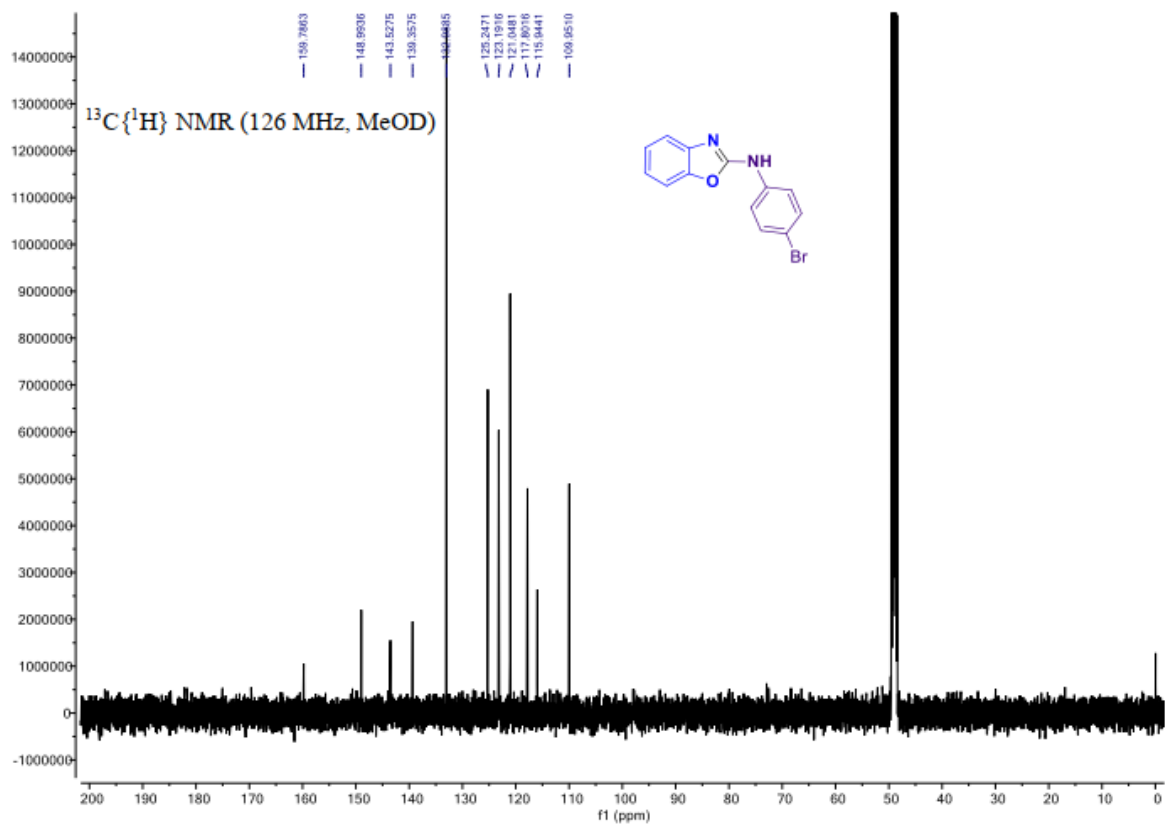
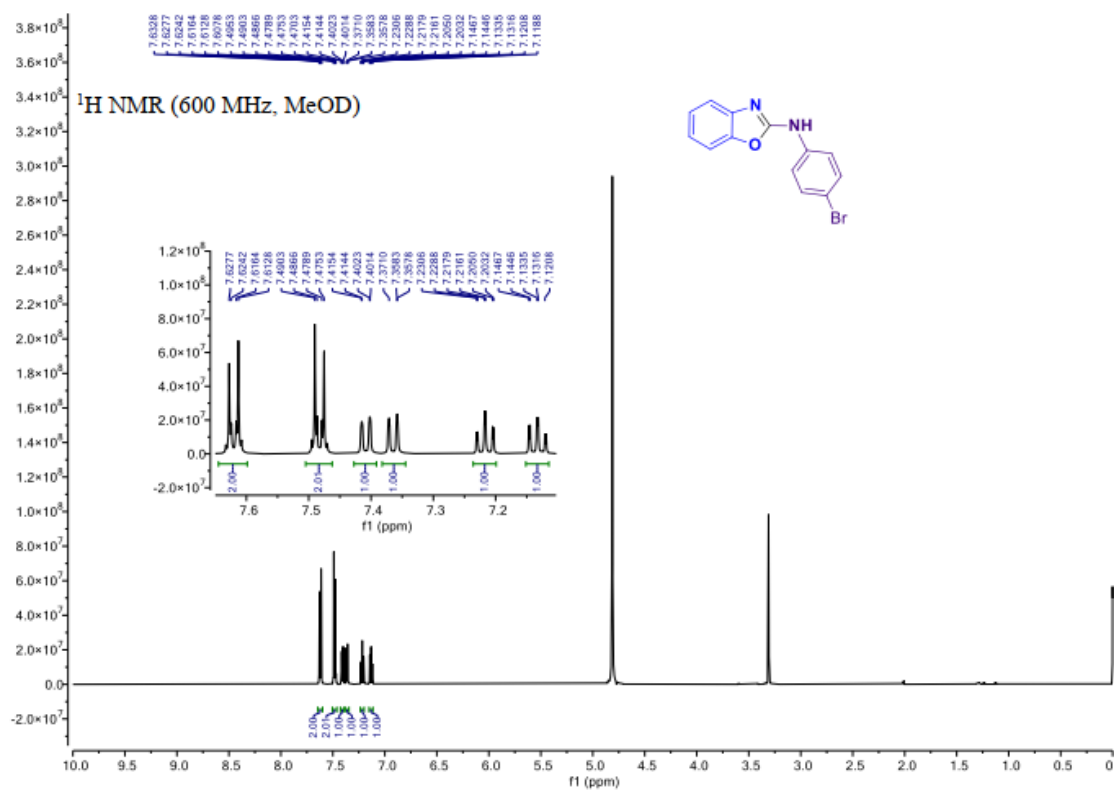


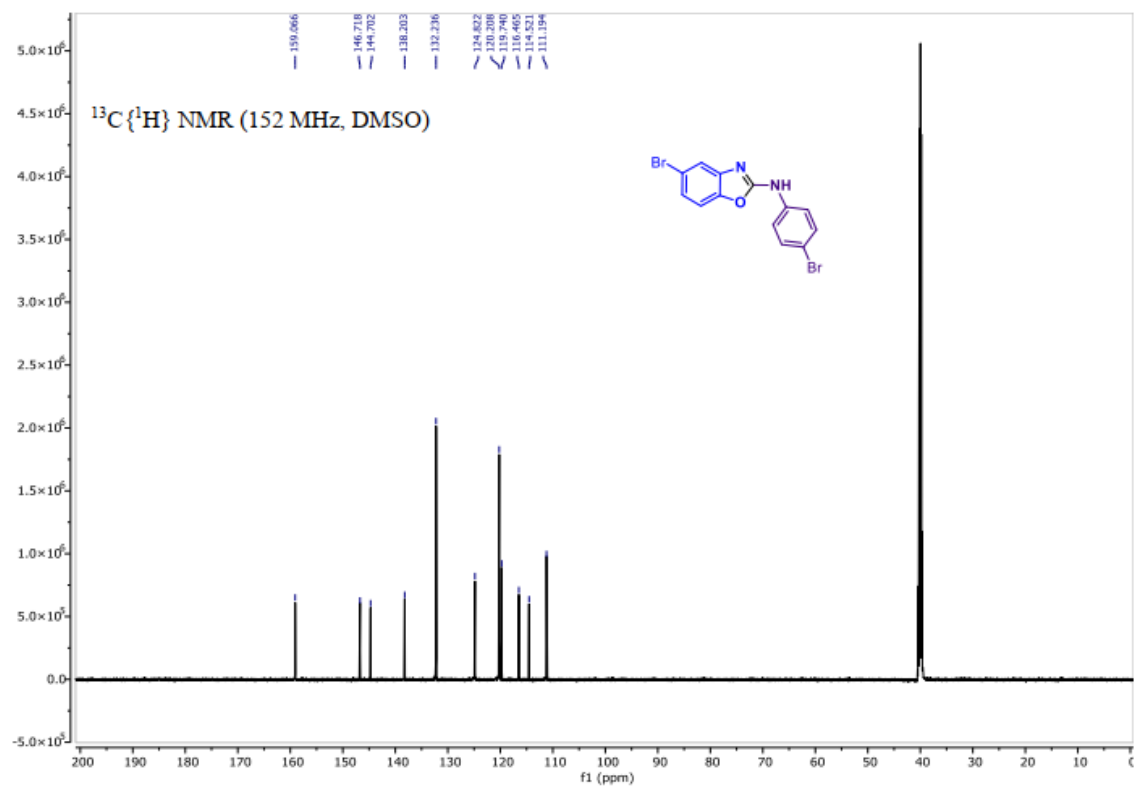
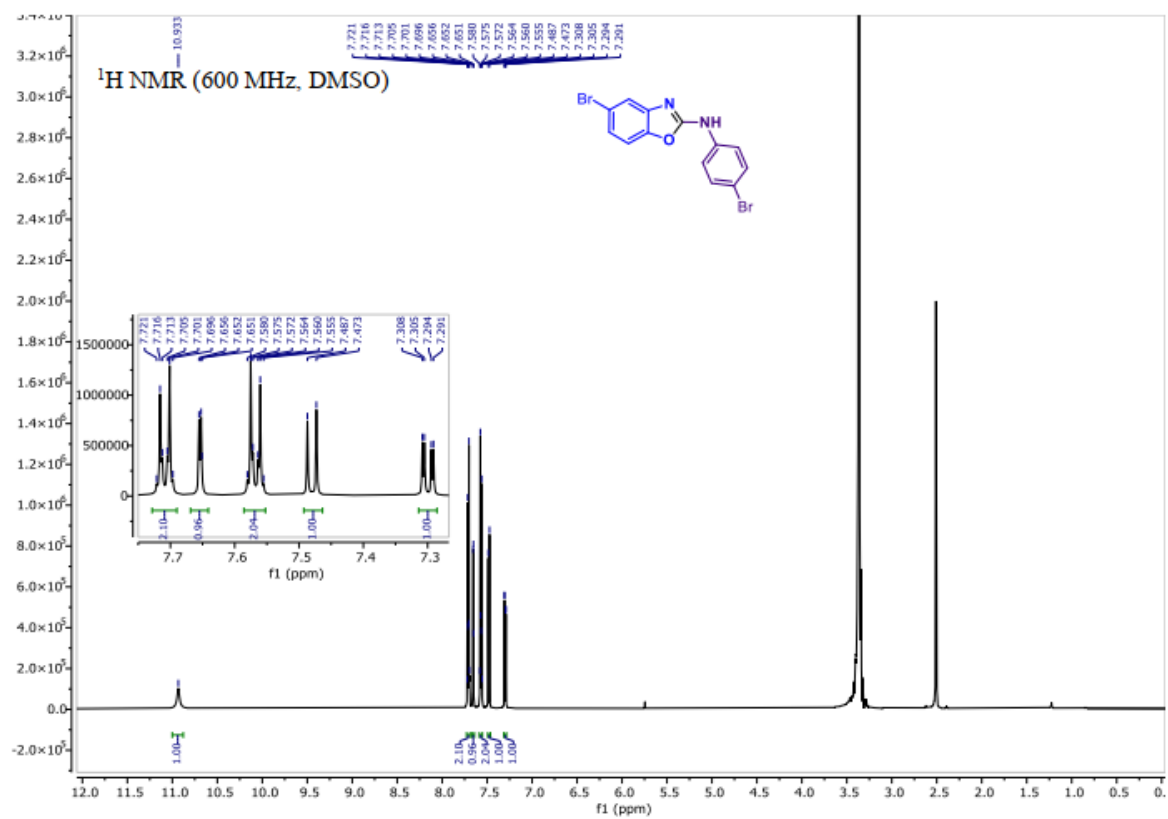
5-Chloro-N-(4-chlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145av)



5-Chloro-N-(3,4-dichlorophenyl)benzoxazol-2-amine (145aw)

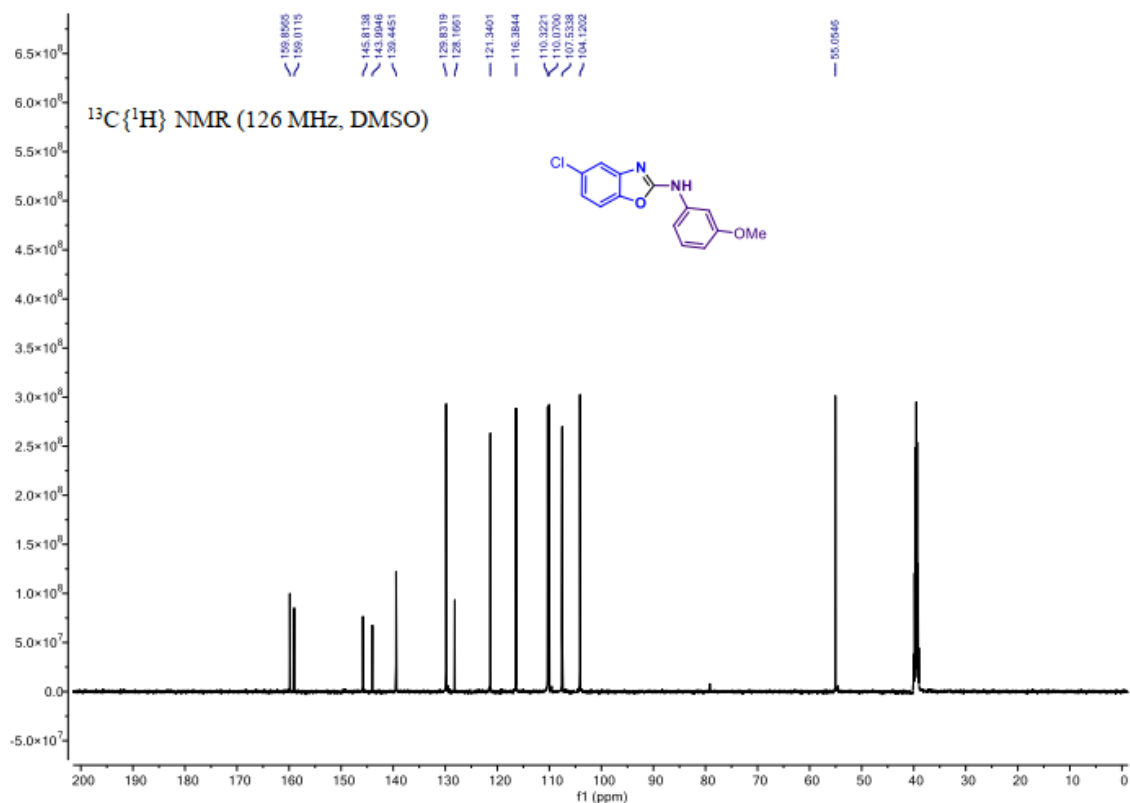
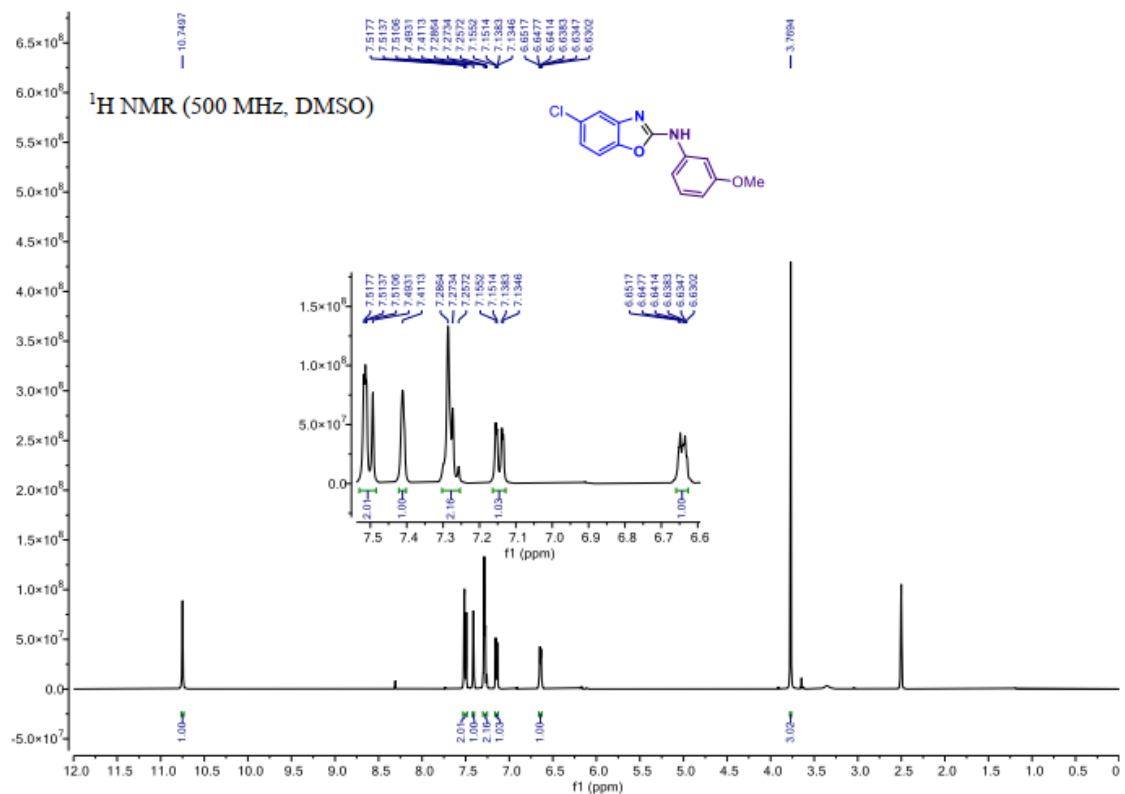
***N*-(2-Bromophenyl)-5-chlorobenzoxazol-2-amine (145ax)**

***N*-(4-Bromophenyl)benzoxazol-2-amine (145ay)**

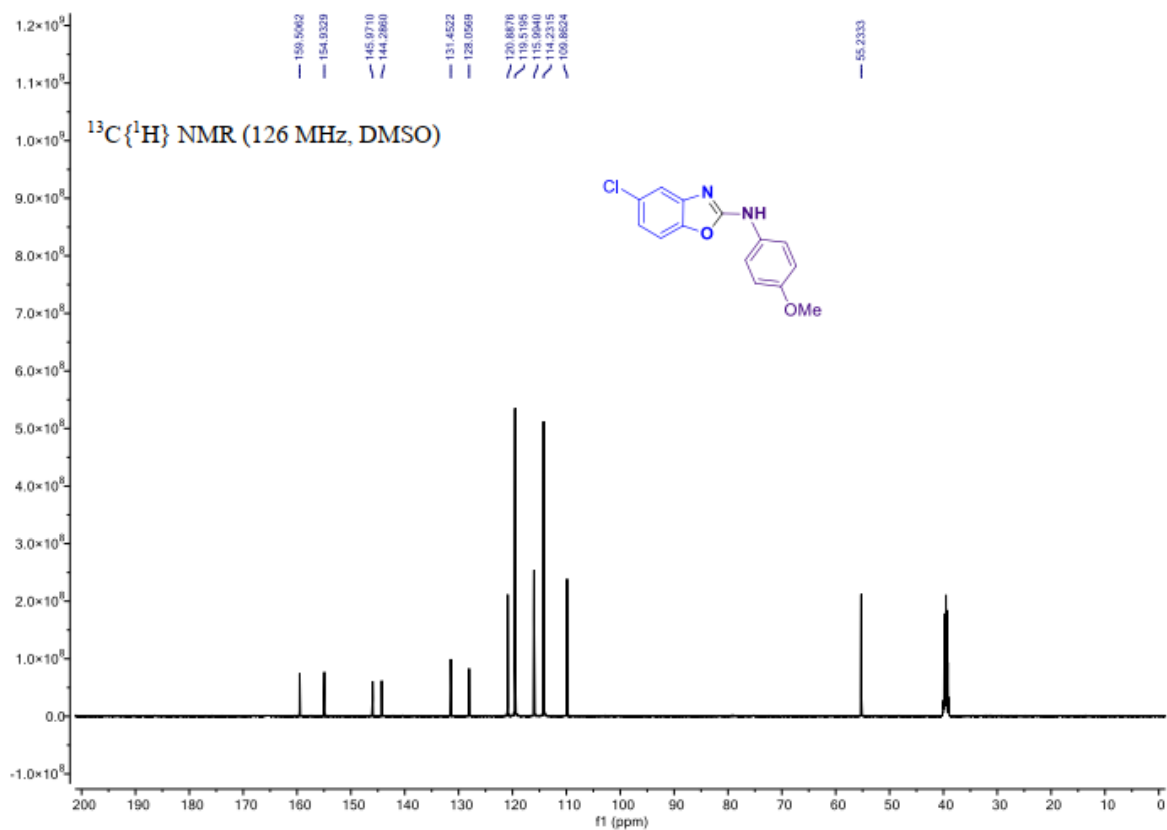
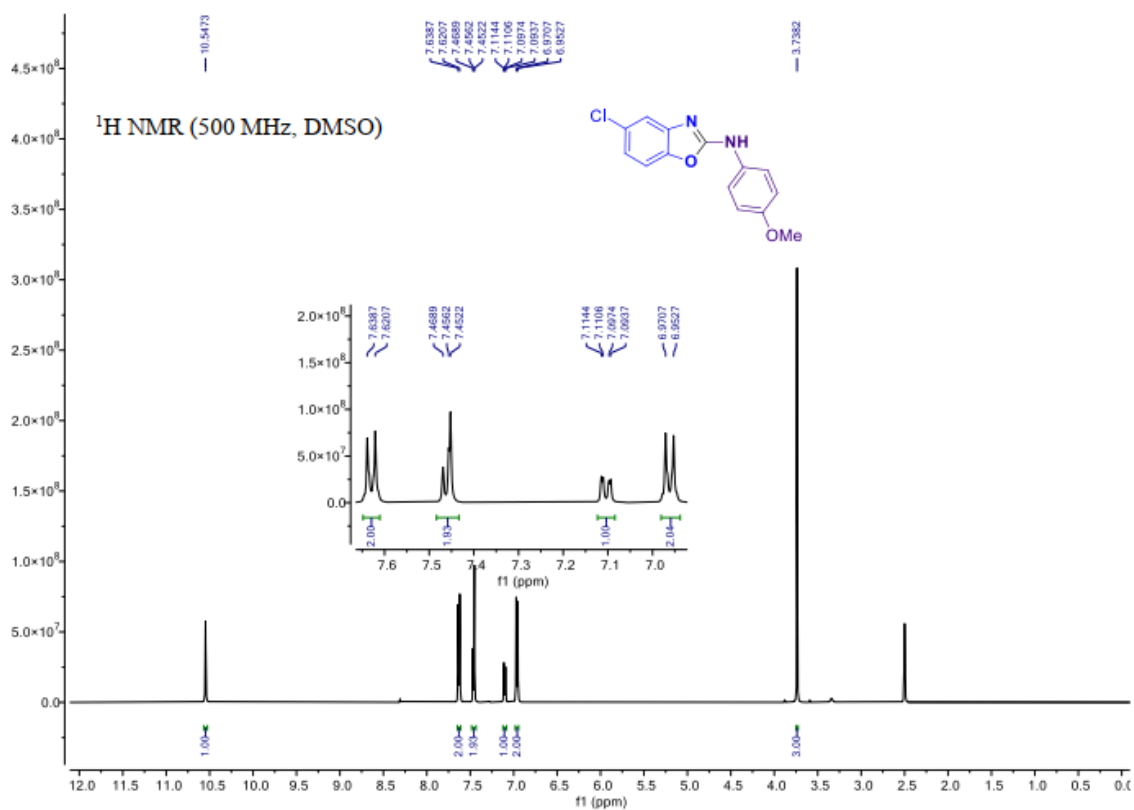
5-Bromo-N-(4-bromophenyl)benzoxazol-2-amine (145az)

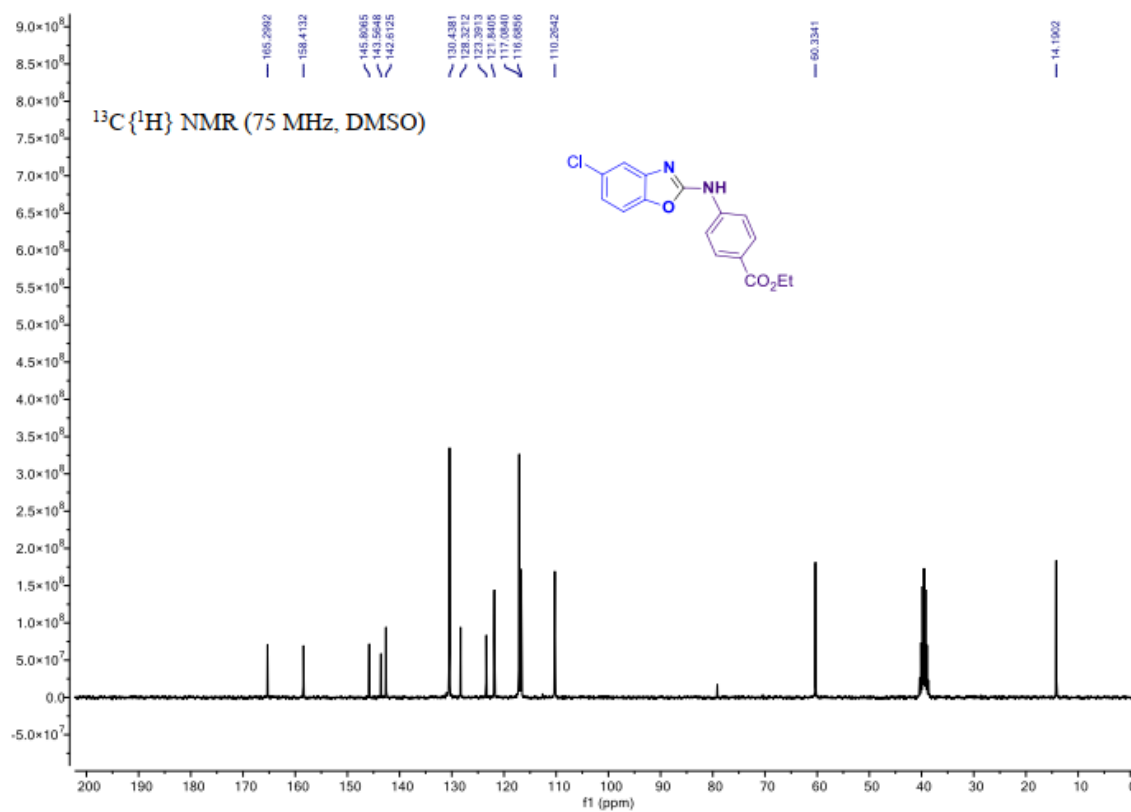
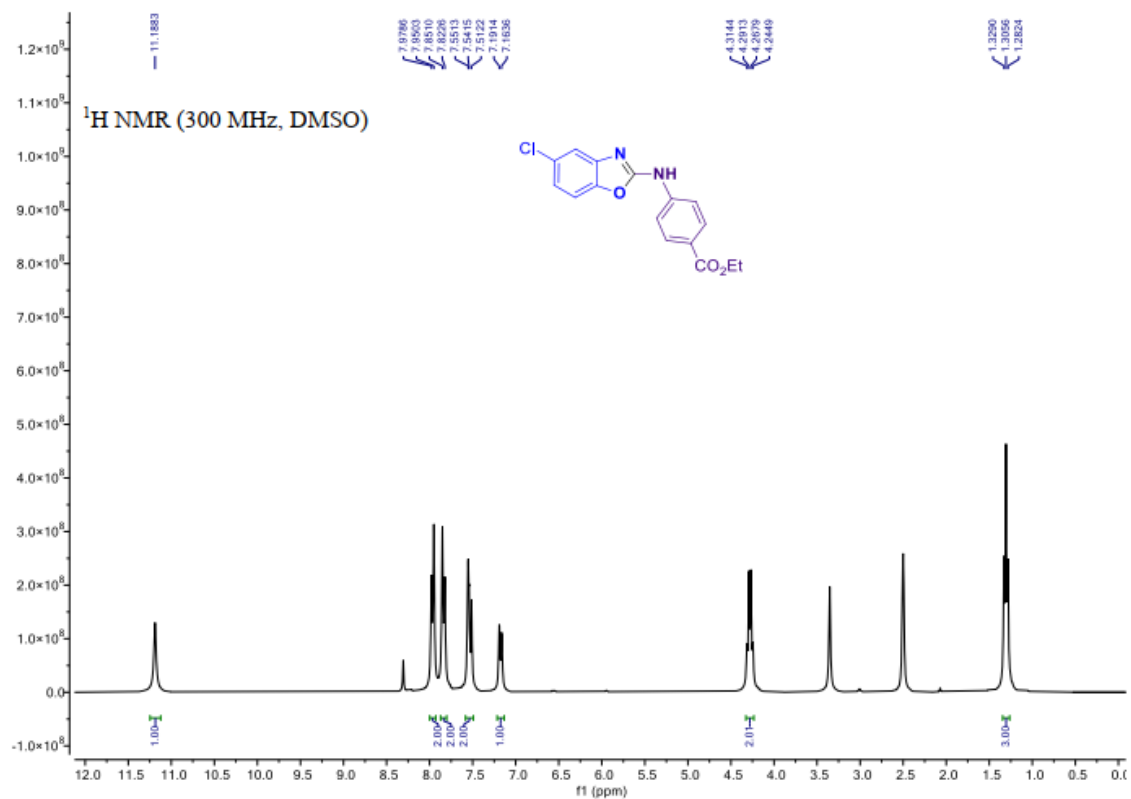


5-Chloro-N-(3-methoxyphenyl)benzoxazol-2-amine (145ca)

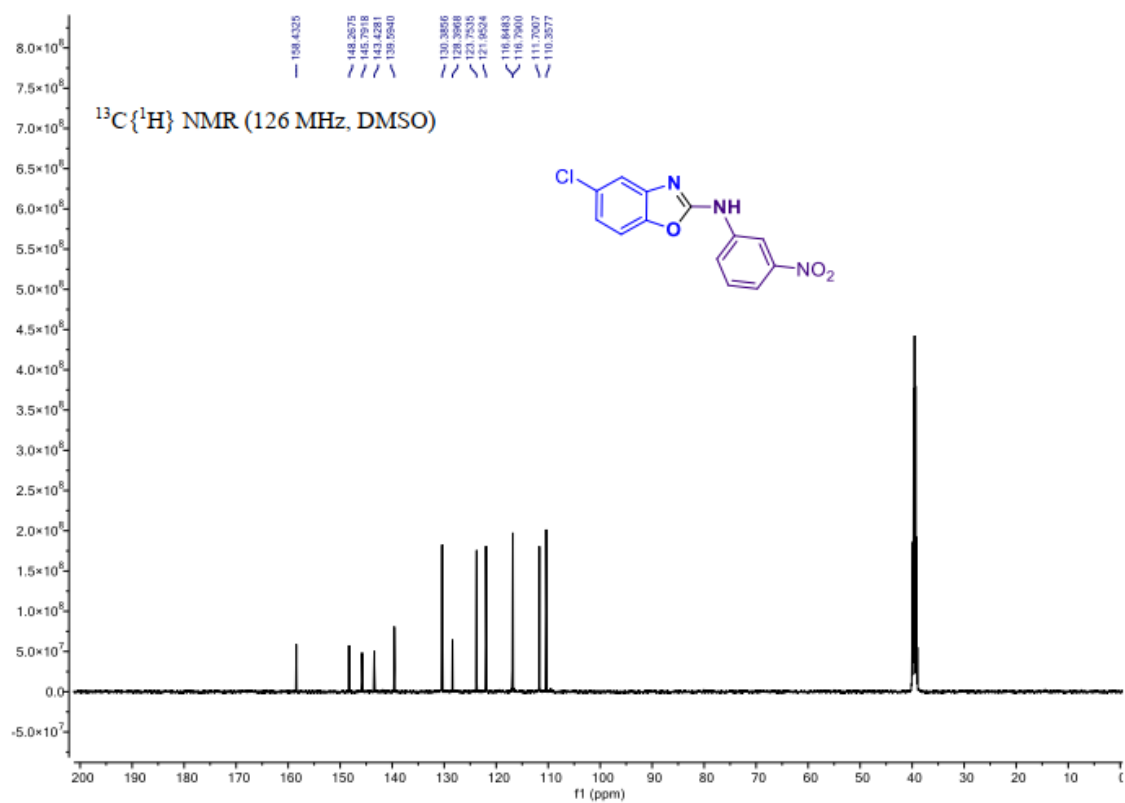
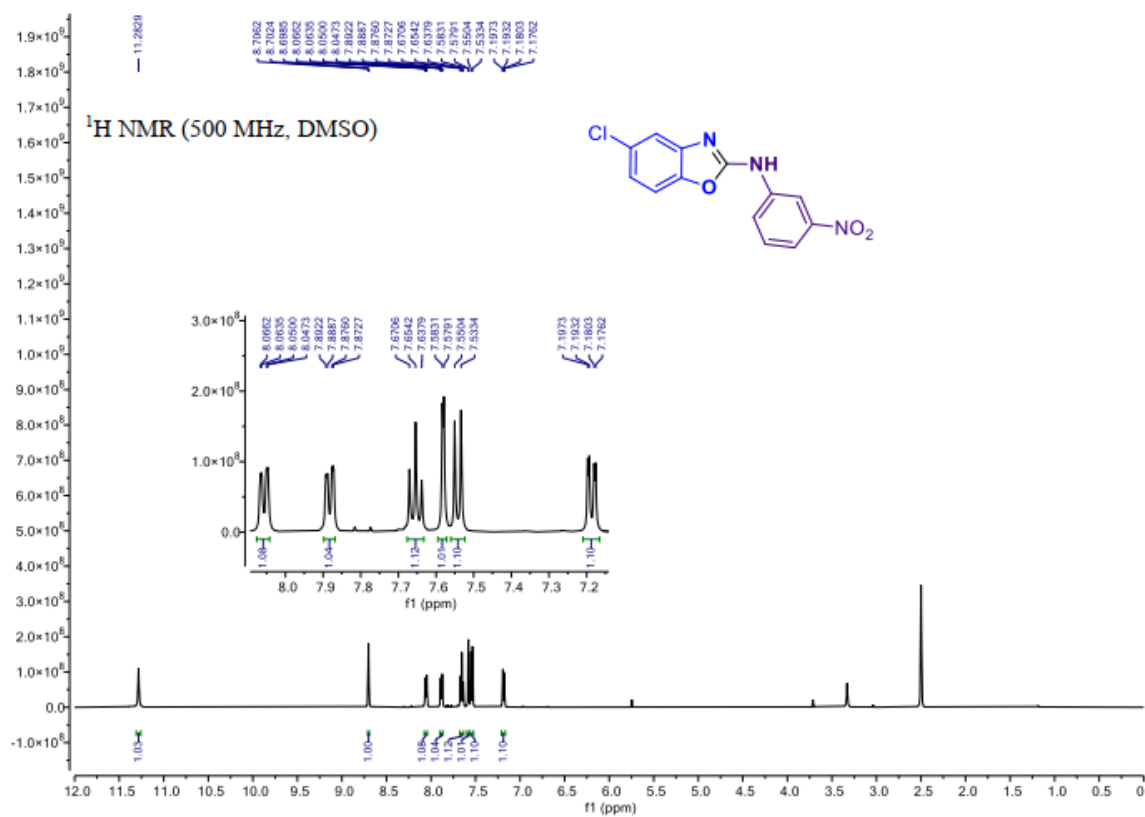


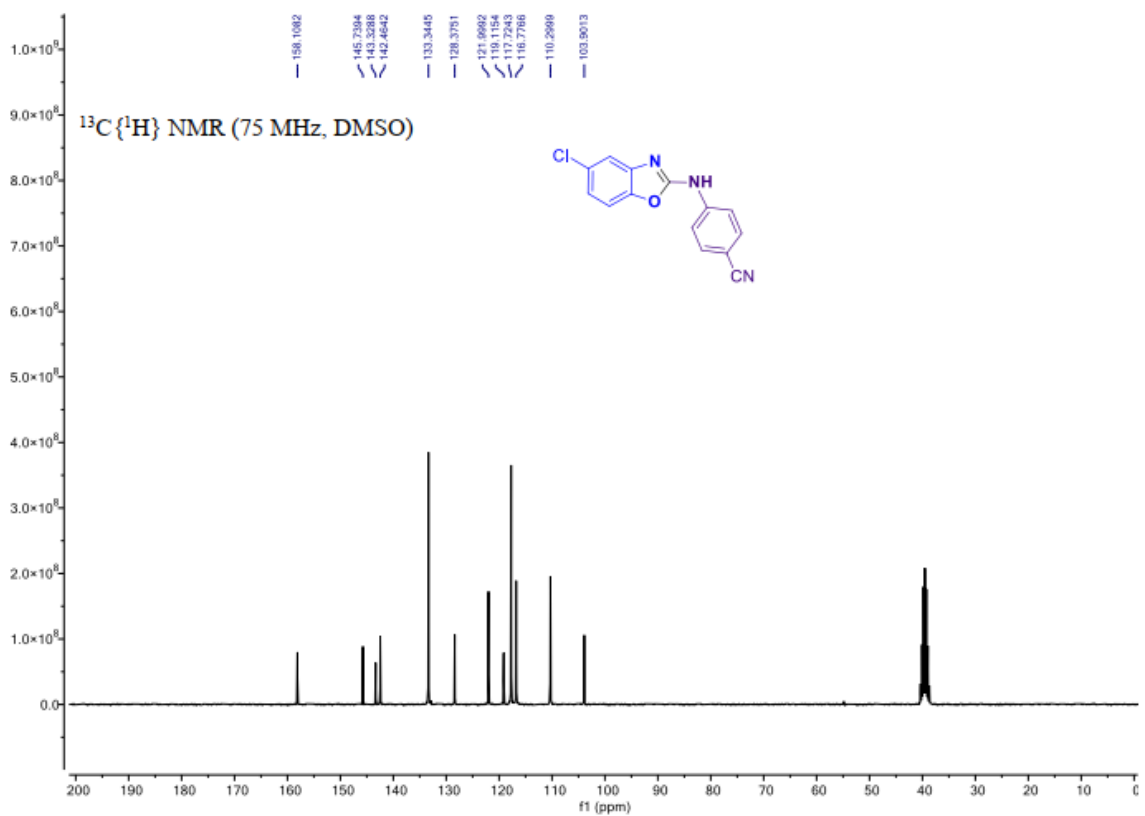
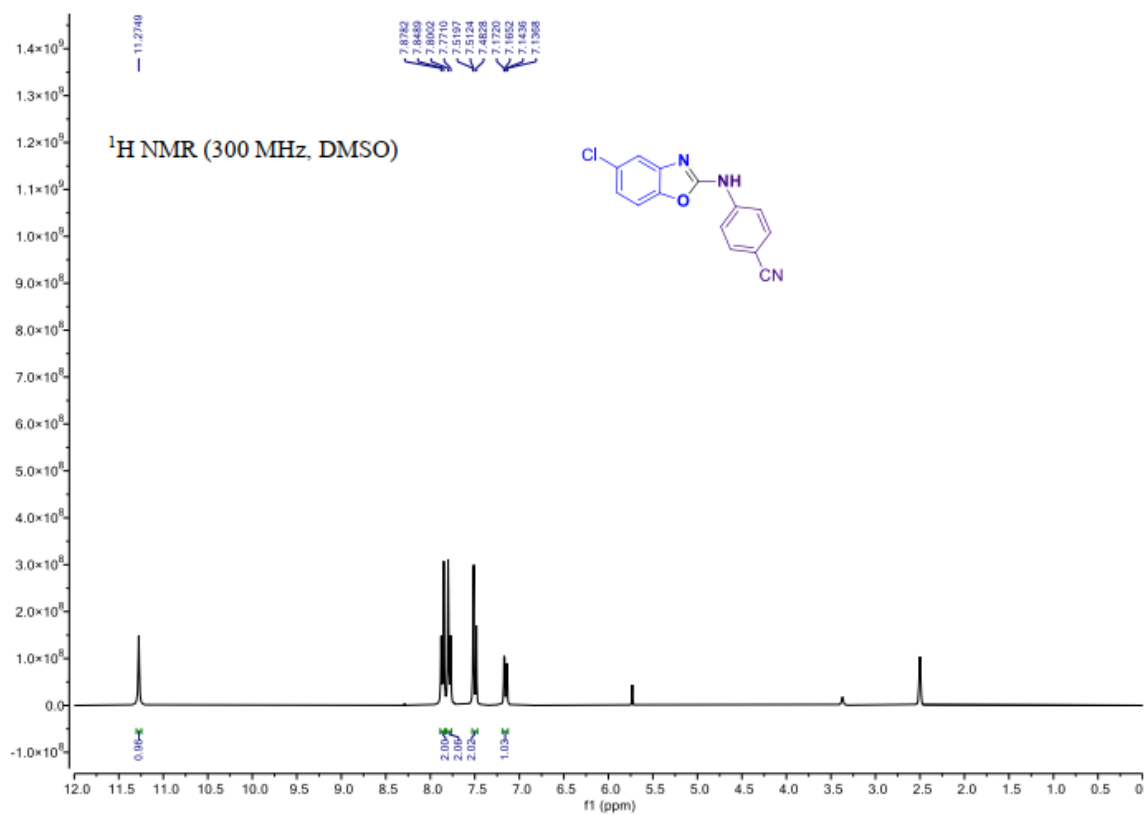
5-Chloro-*N*-(4-methoxyphenyl)benzoxazol-2-amine (145da)

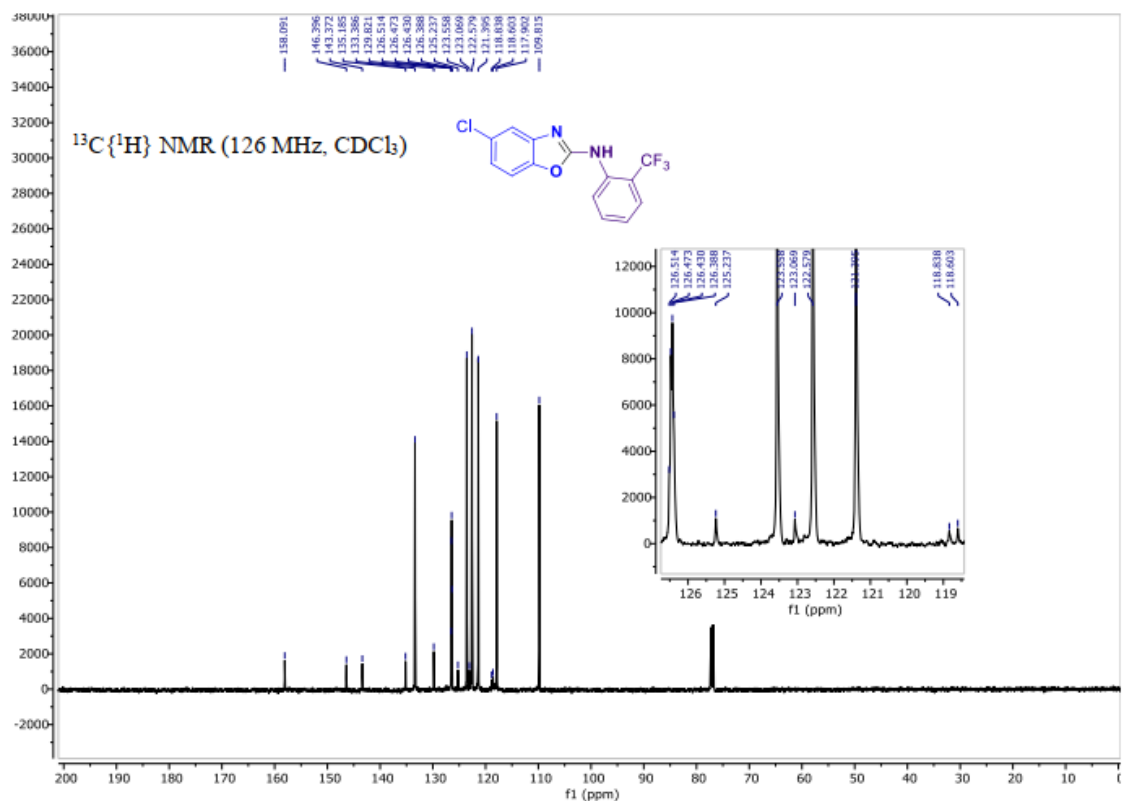
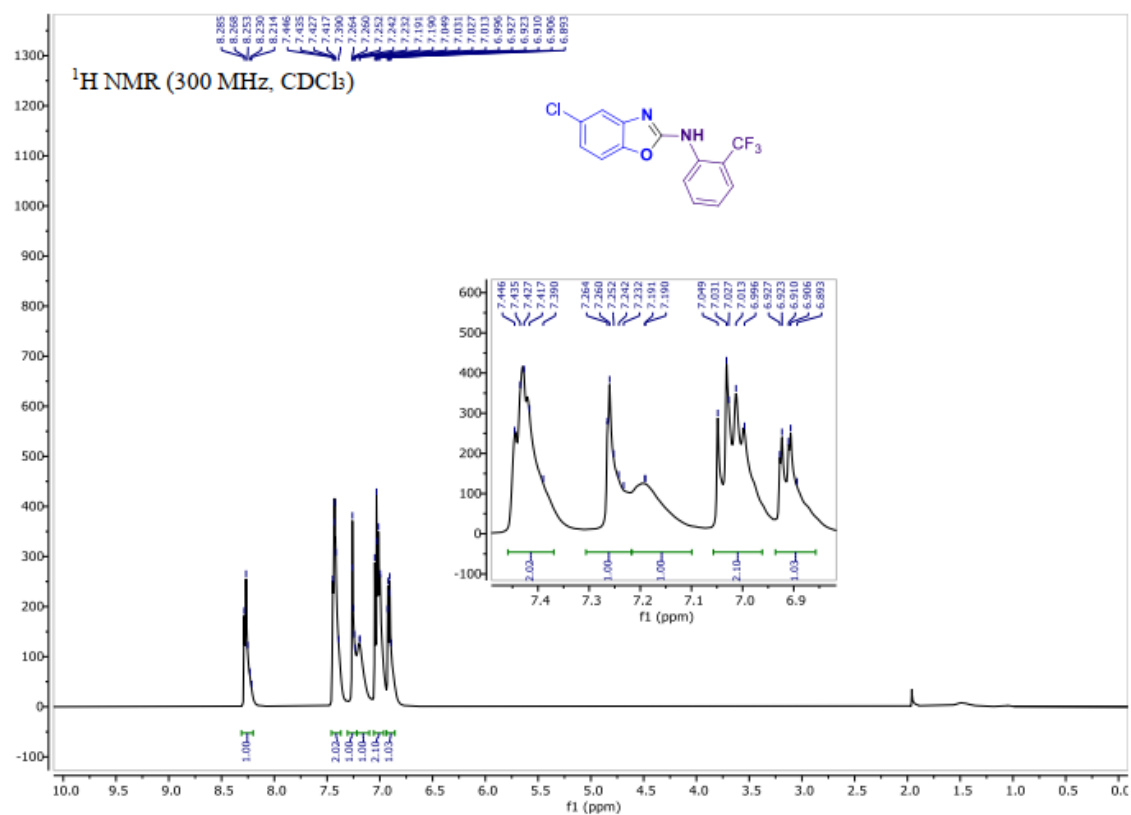


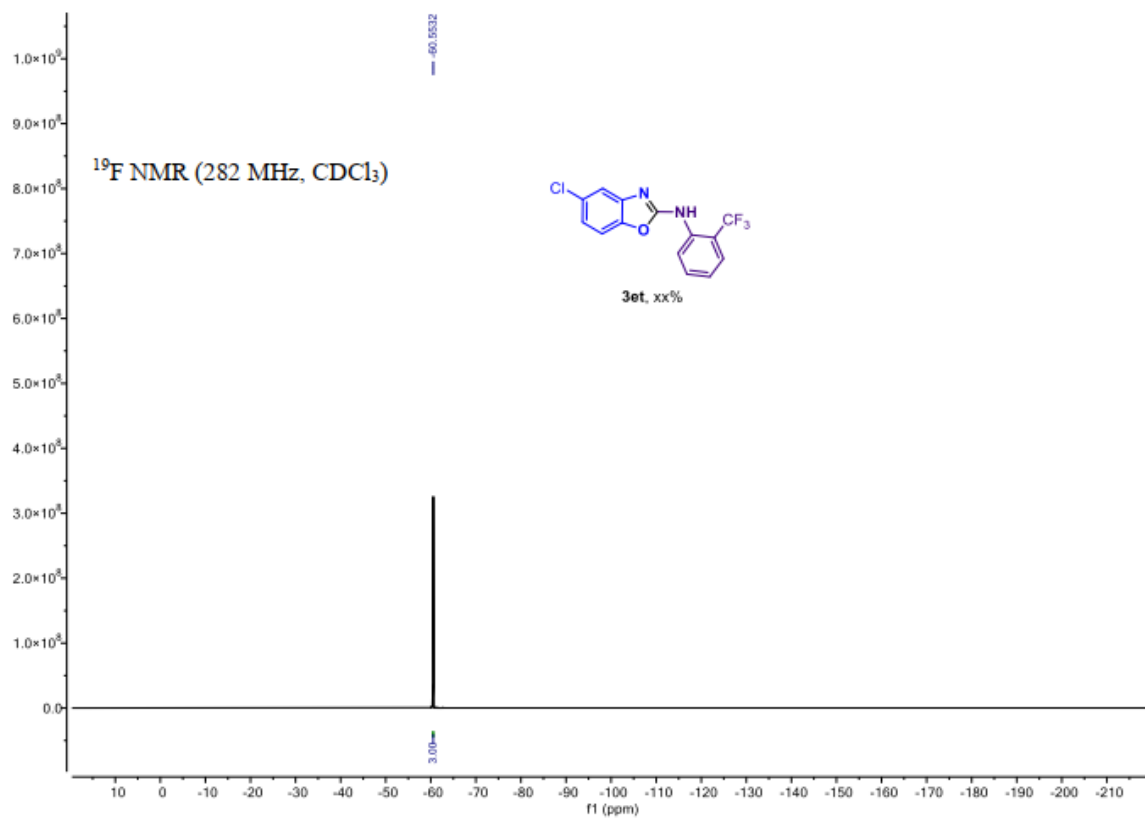
Ethyl 4-((5chlorobenzoxazol-2-yl)amino)benzoate (145ea)

5-Chloro-*N*-(3-nitrophenyl)benzoxazol-2-amine (145fa)

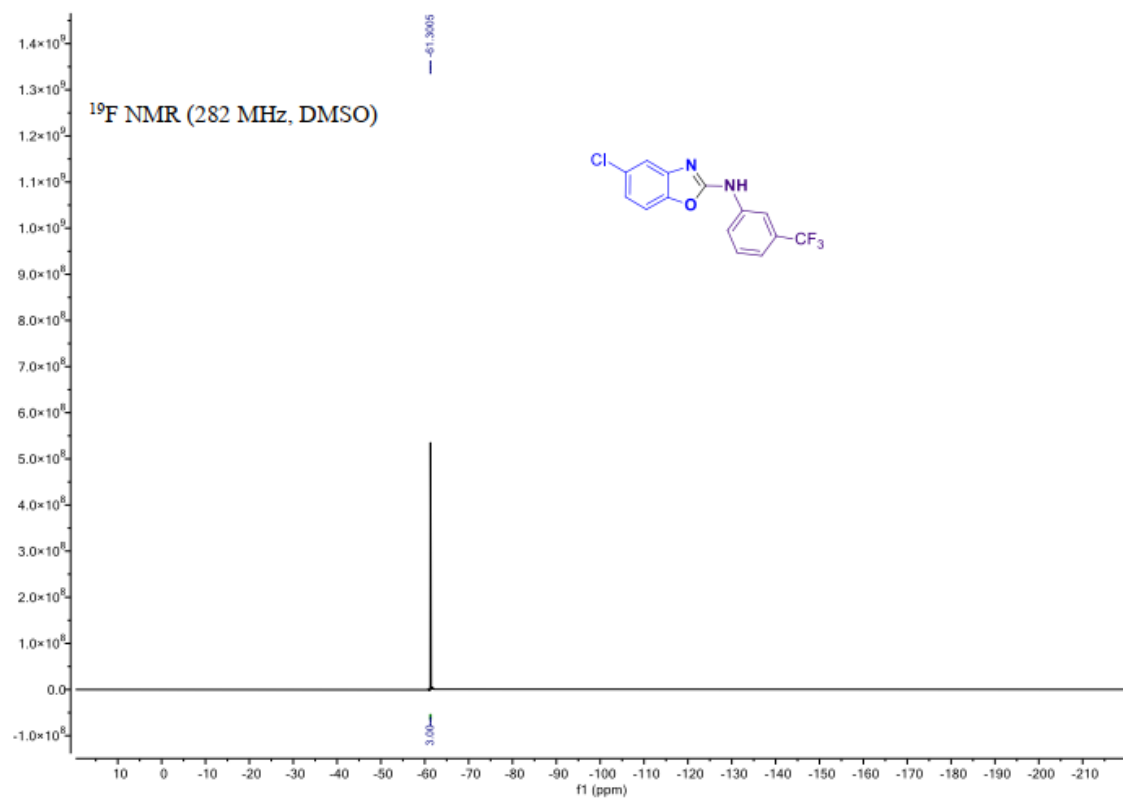


4-((5-Chlorobenzoxazol-2-yl)amino)benzonitrile (145ga)

5-Chloro-*N*-(2-(trifluoromethyl)phenyl)benzoxazol-2-amine (145ha)

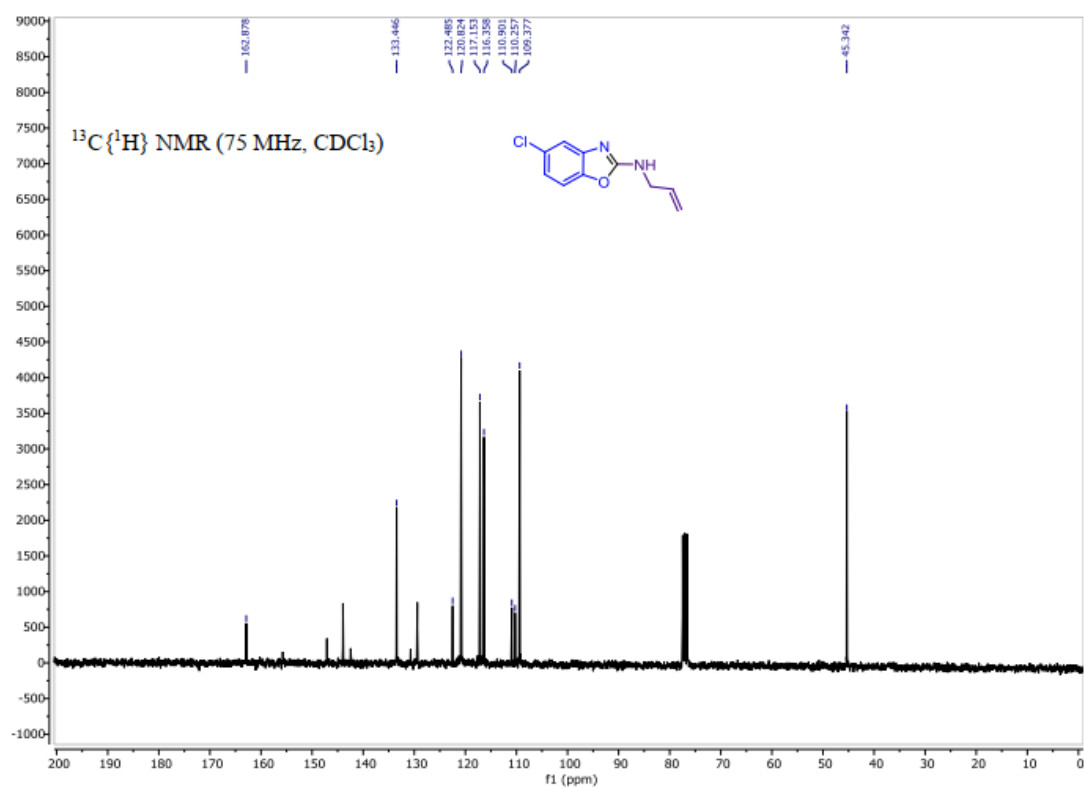
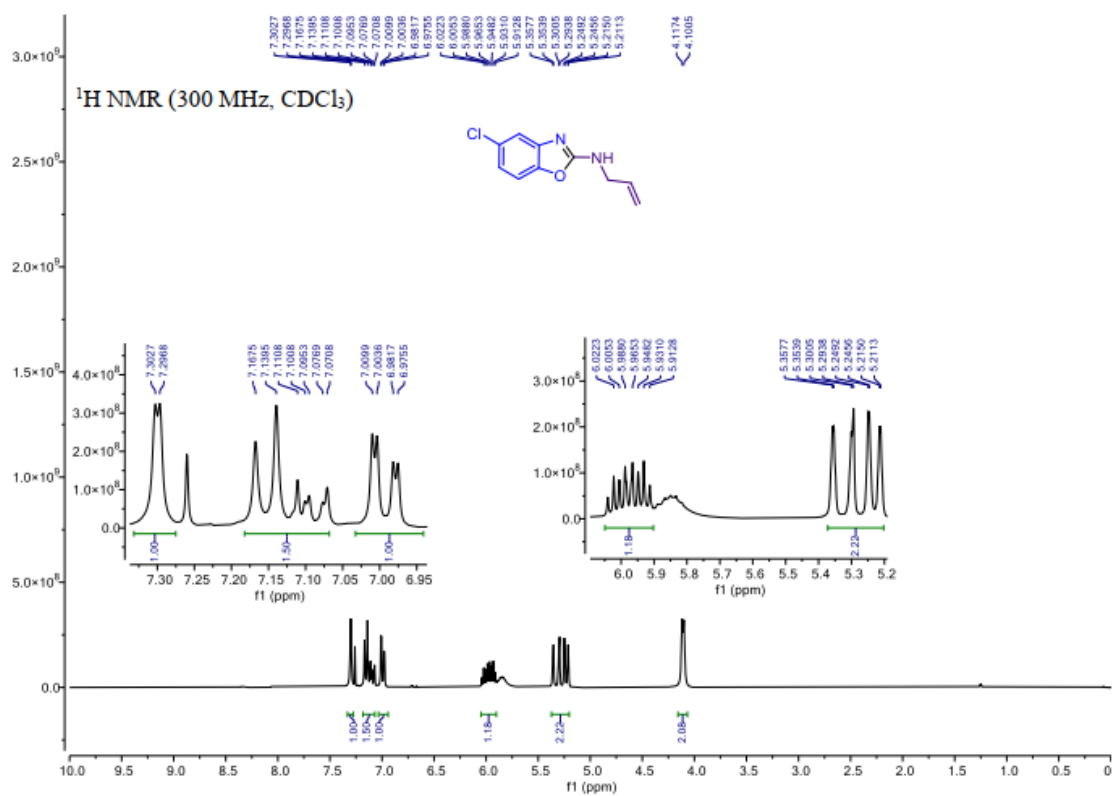


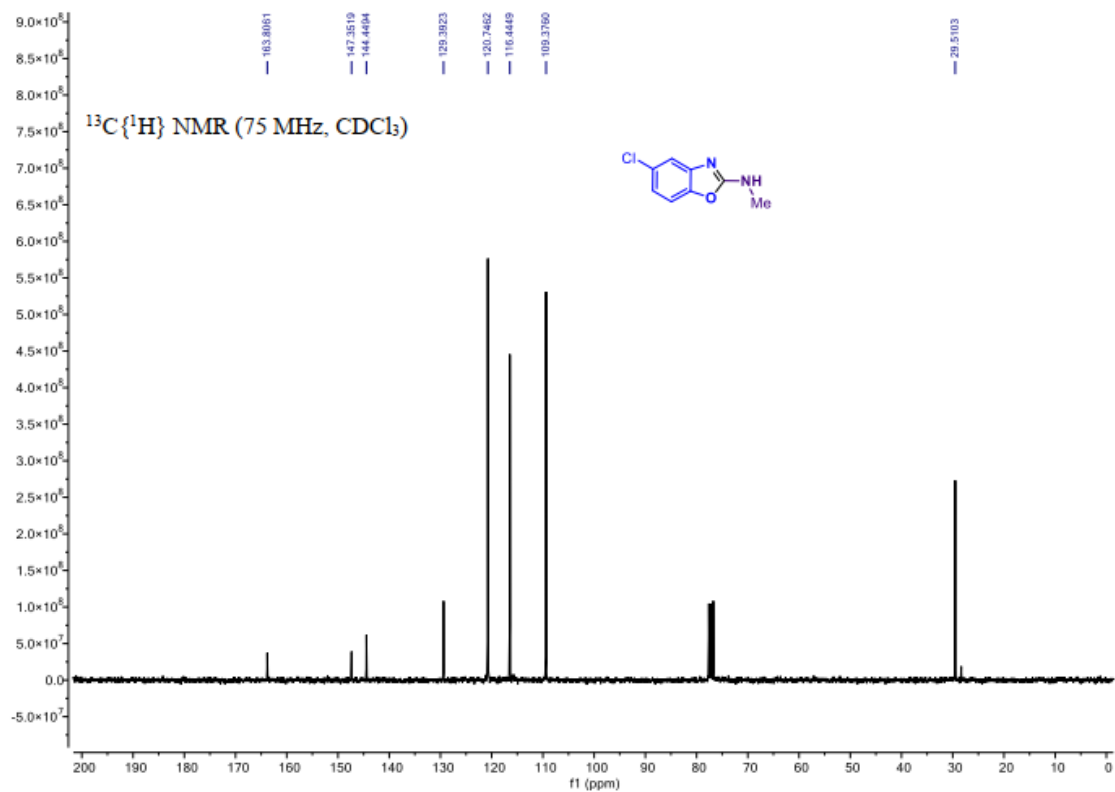
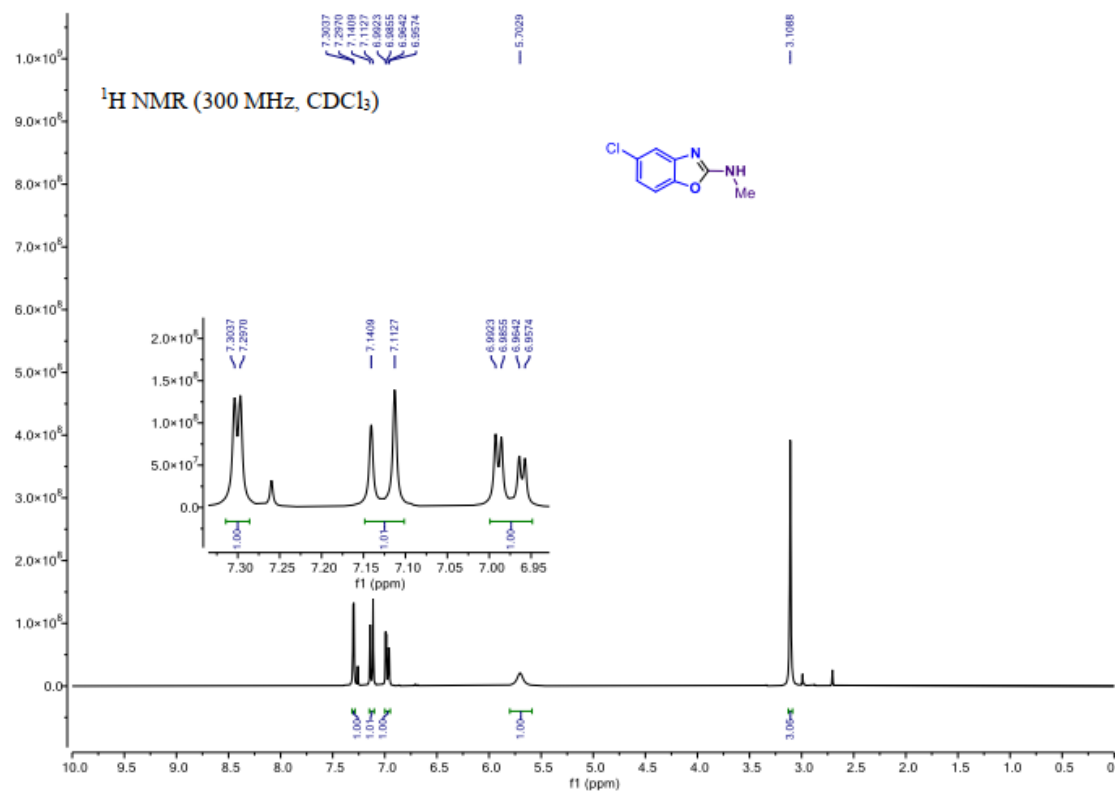




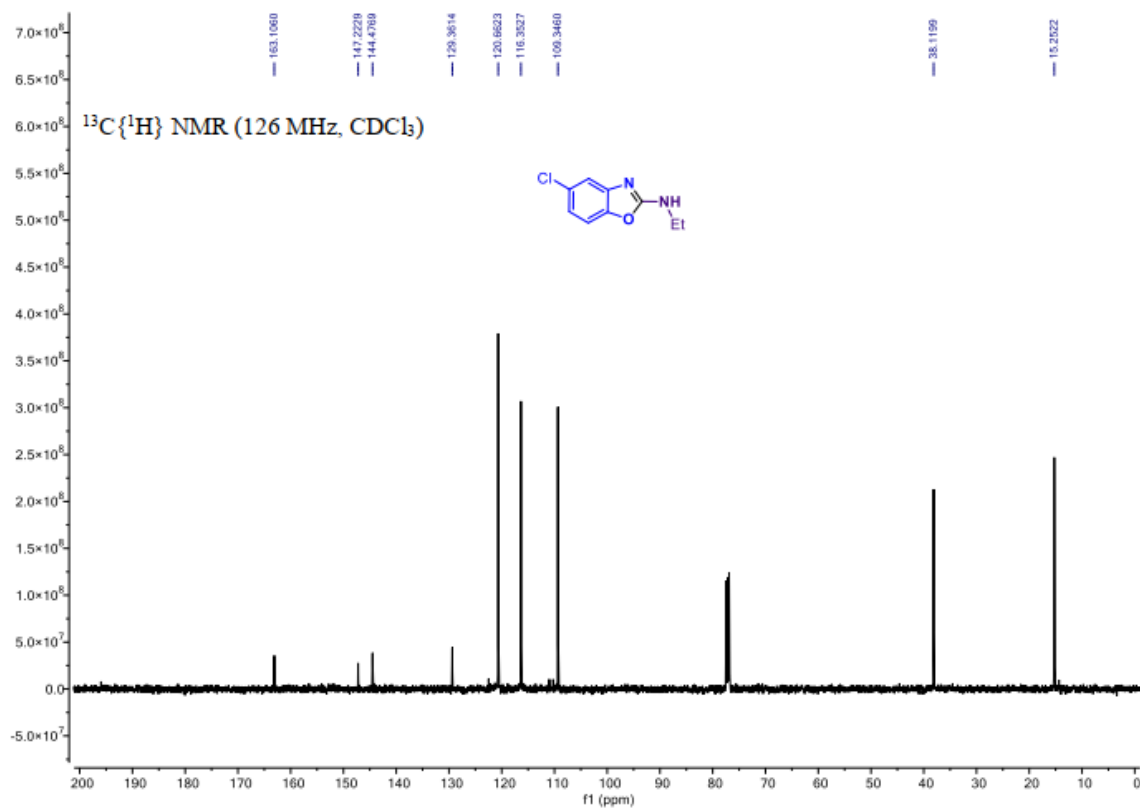
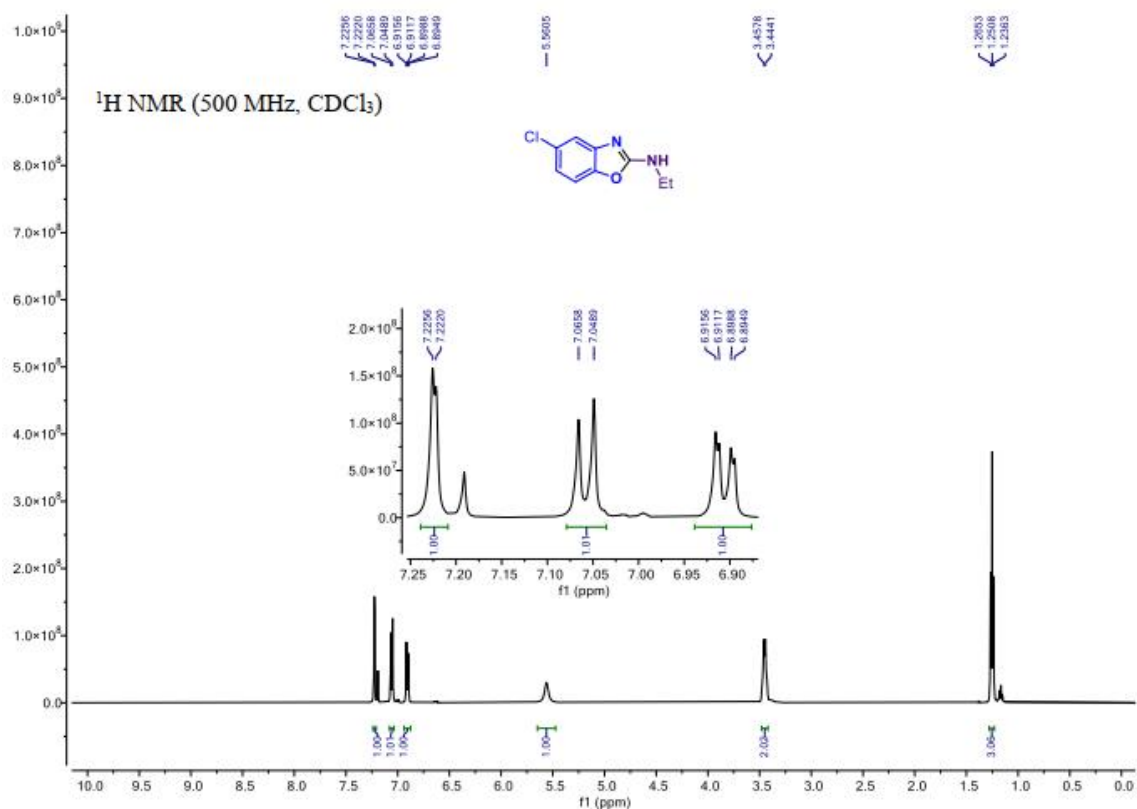




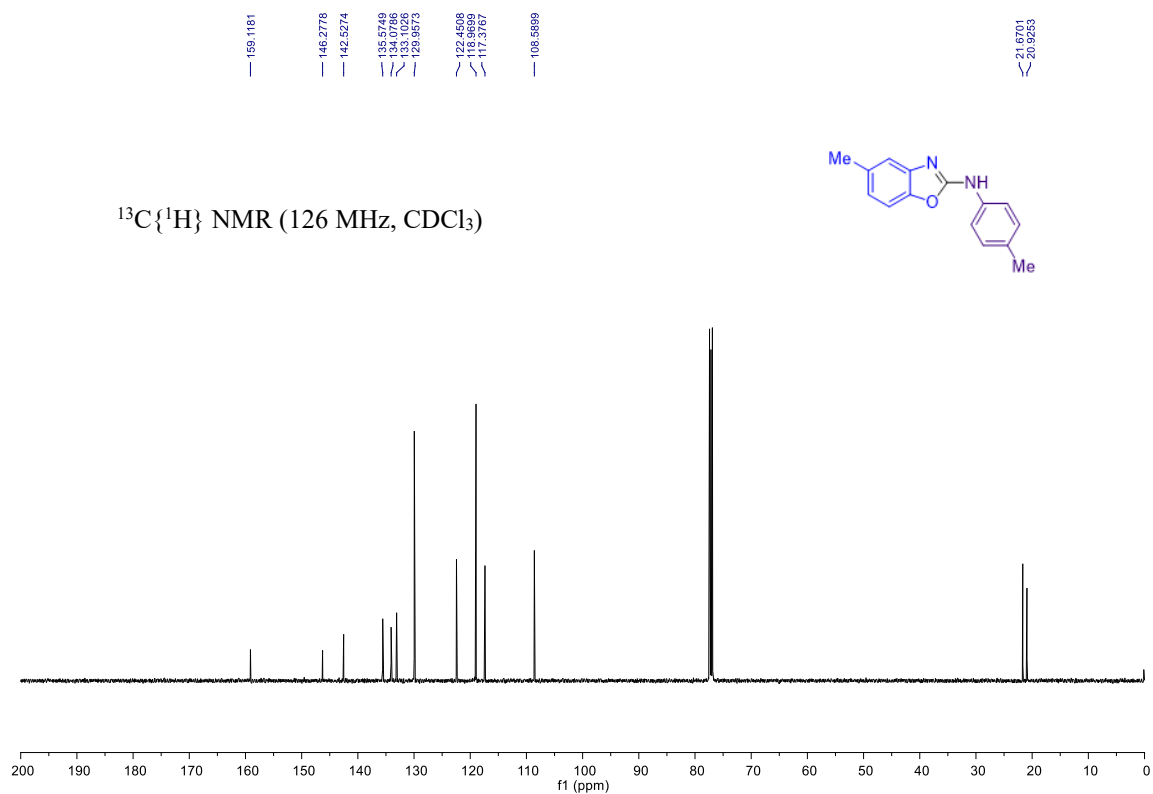
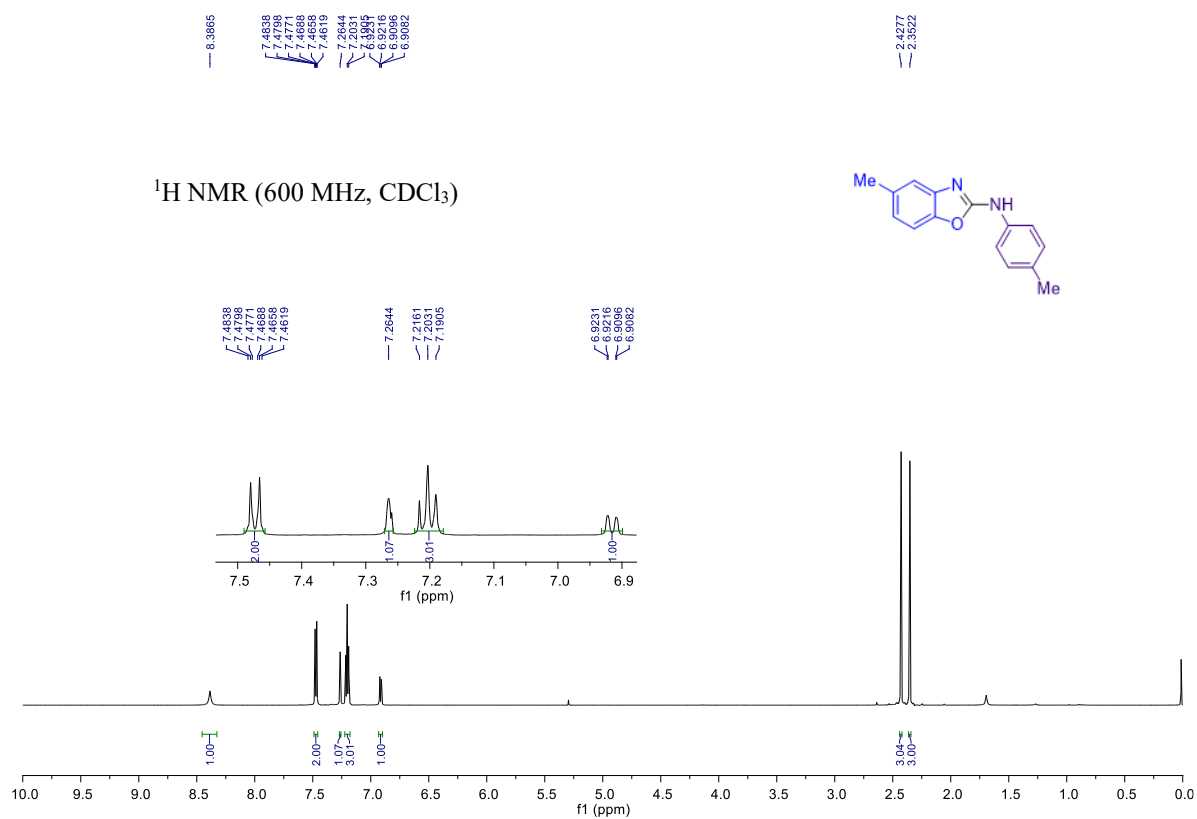
***N*-Allyl-5-chlorobenzoxazol-2-amine (145la)**

5-Chloro-N-methylbenzoxazol-2-amine (145ma)

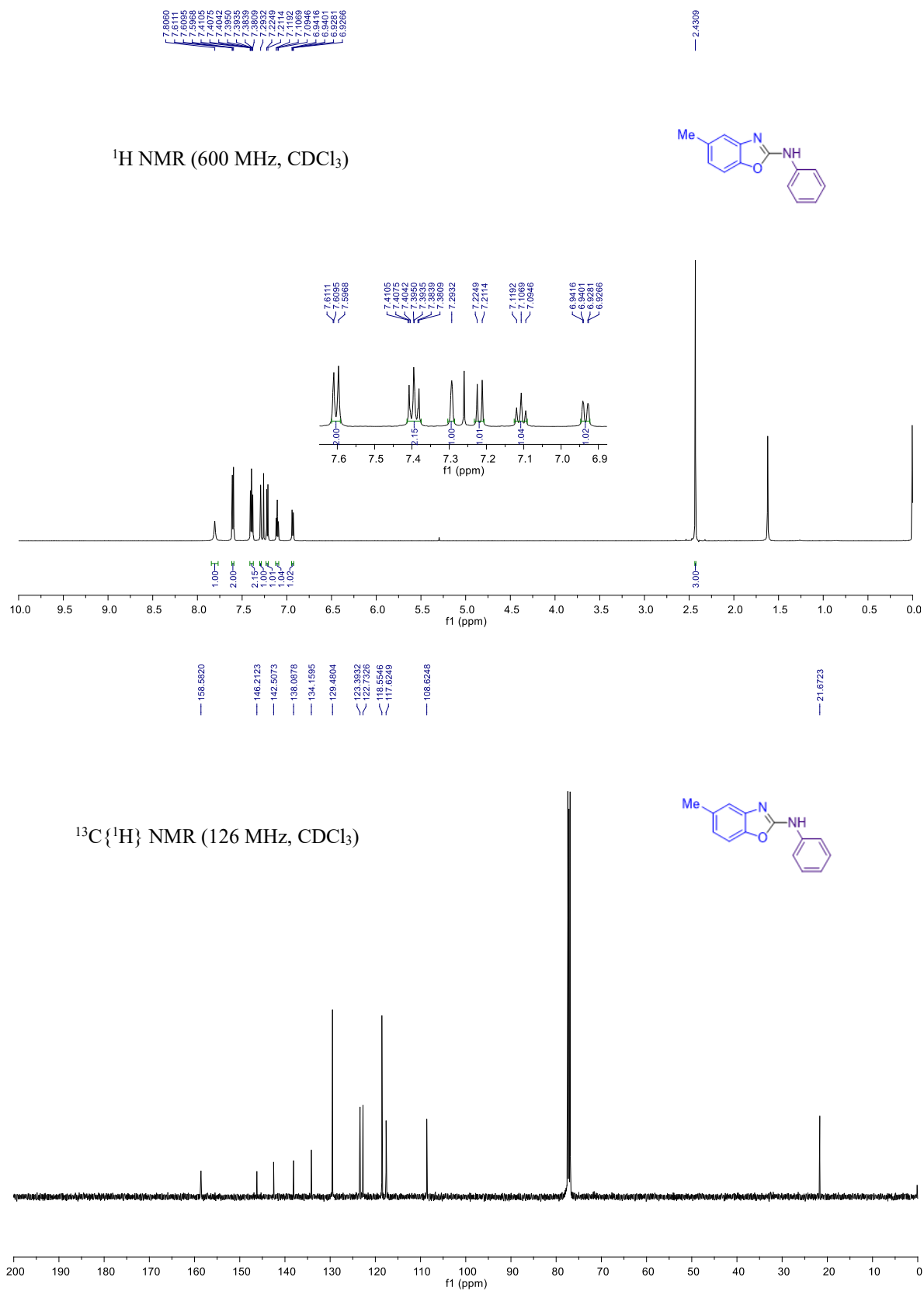
5-Chloro-*N*-ethylbenzoxazol-2-amine (145na)



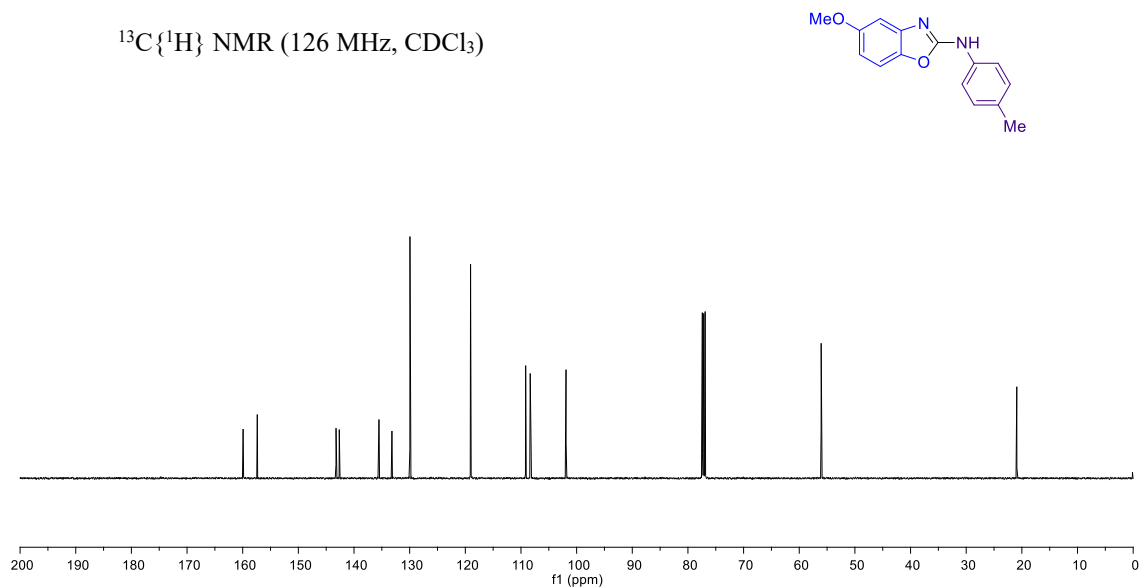
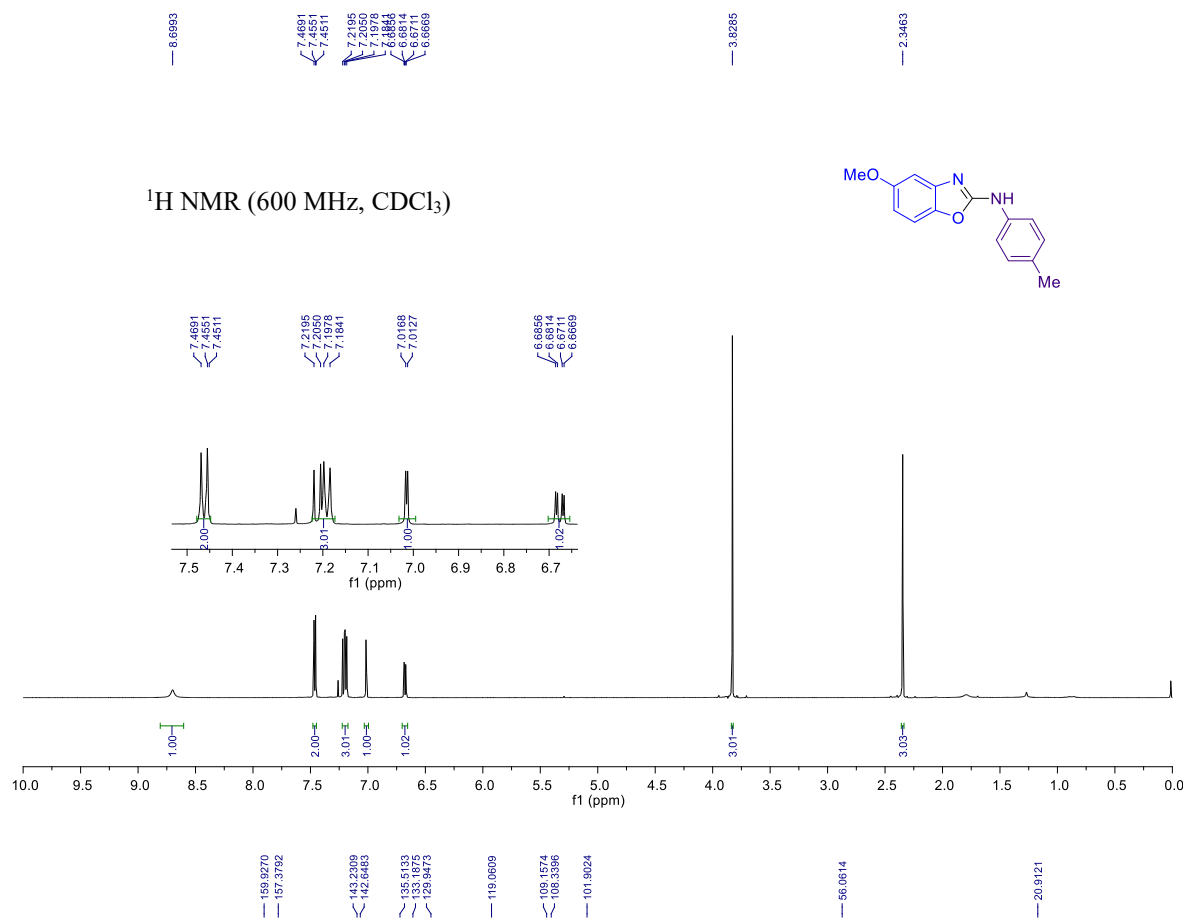
5-methyl-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148aa)



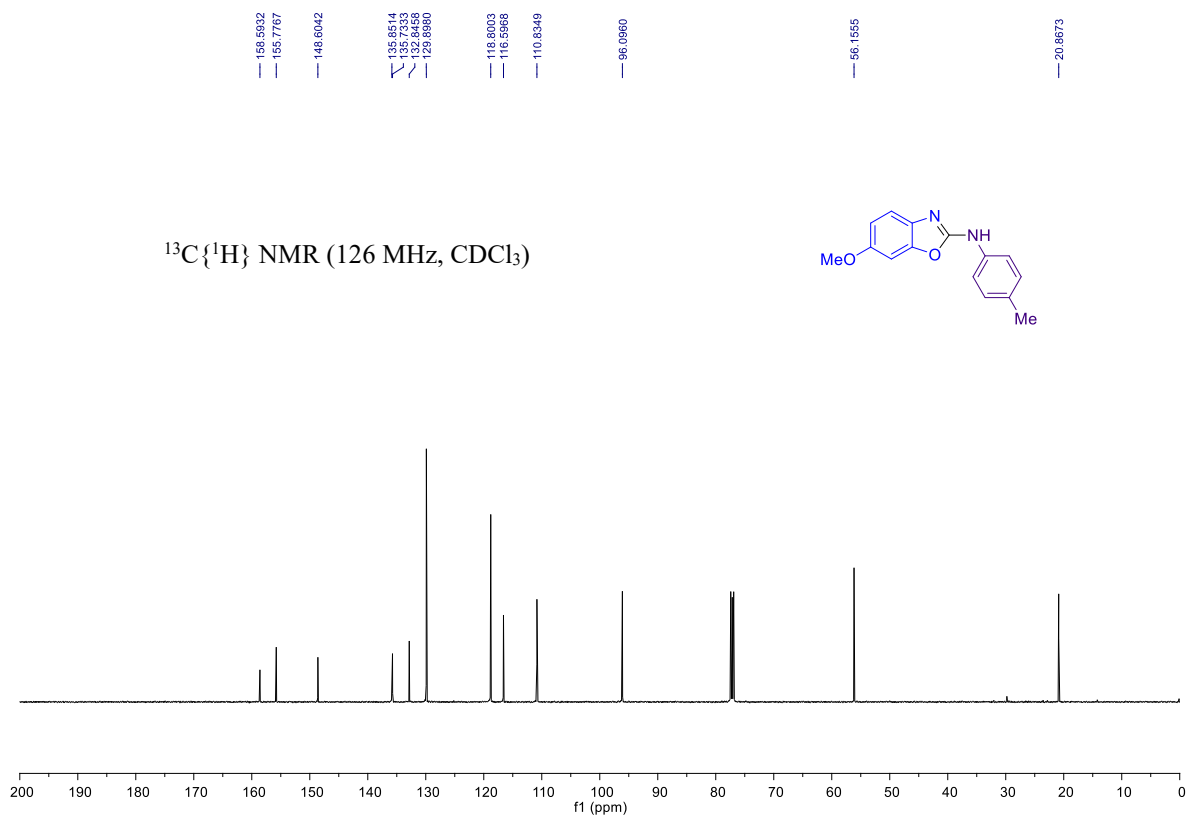
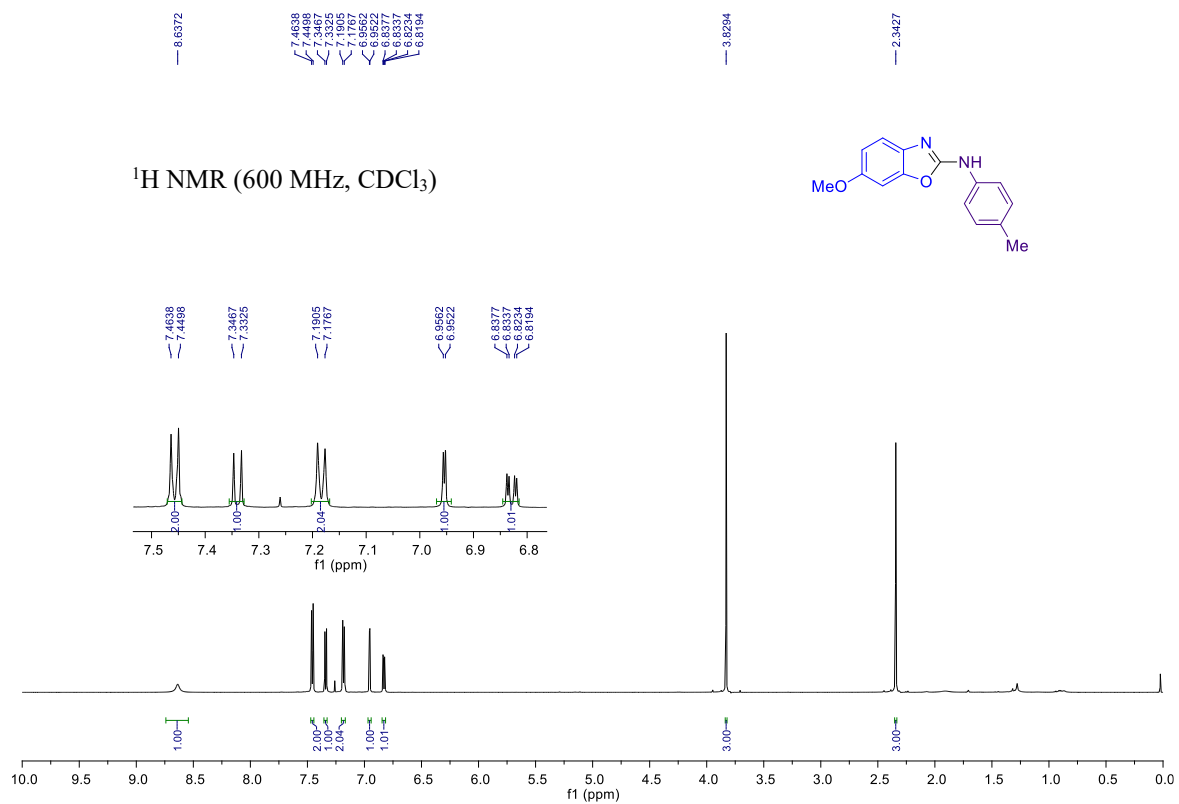
5-methyl-*N*-phenylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (148ab)



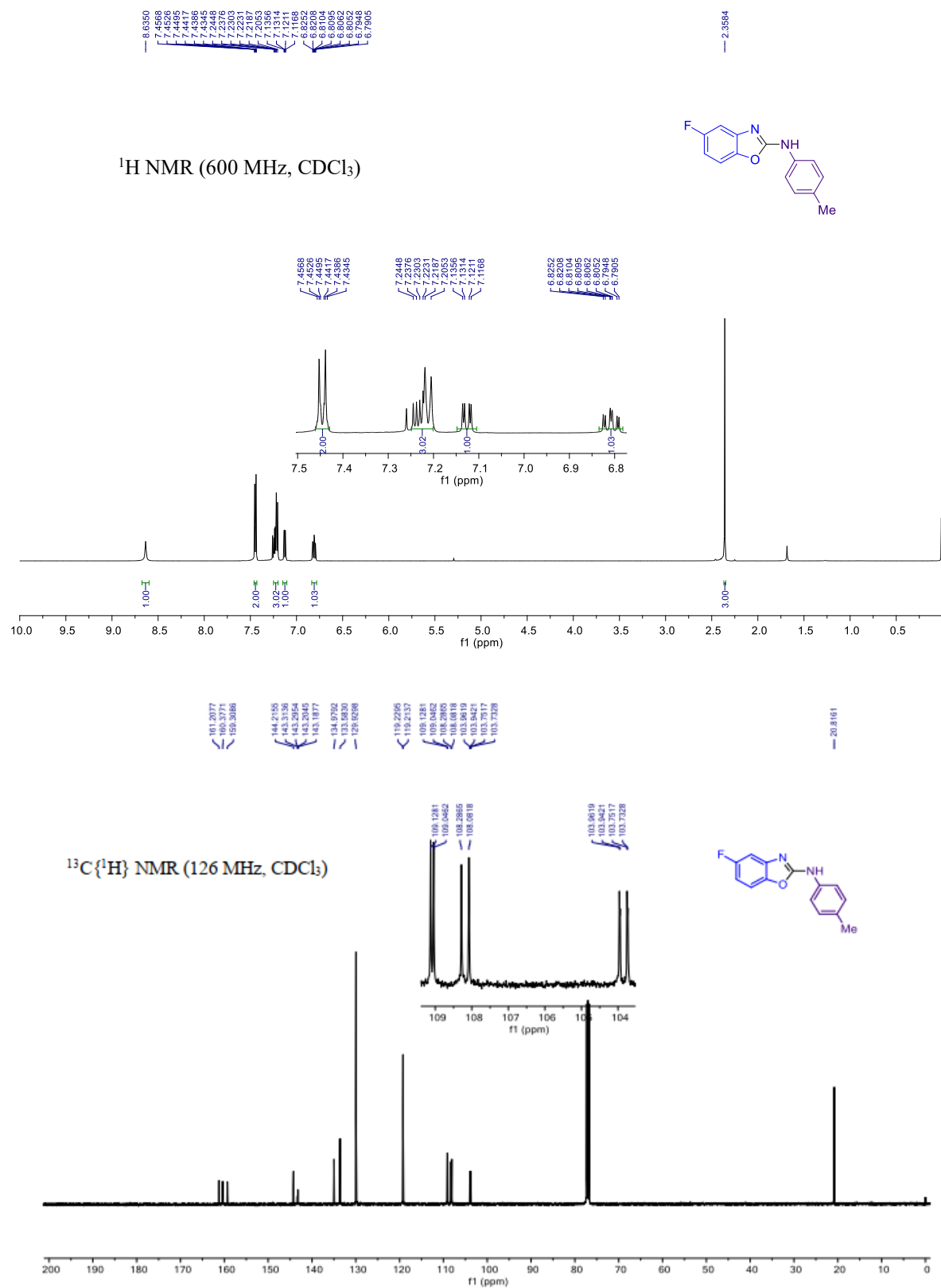
5-methoxy-*N*-(*p*-tolyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148ac)



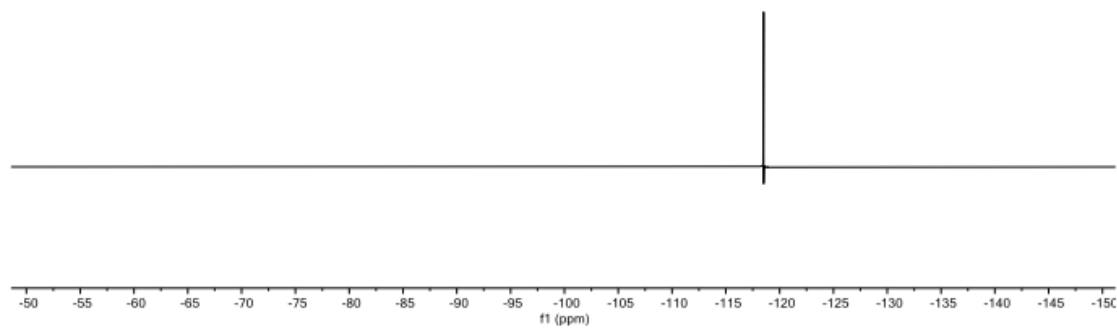
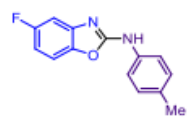
6-methoxy-*N*-(*p*-tolyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148ad)

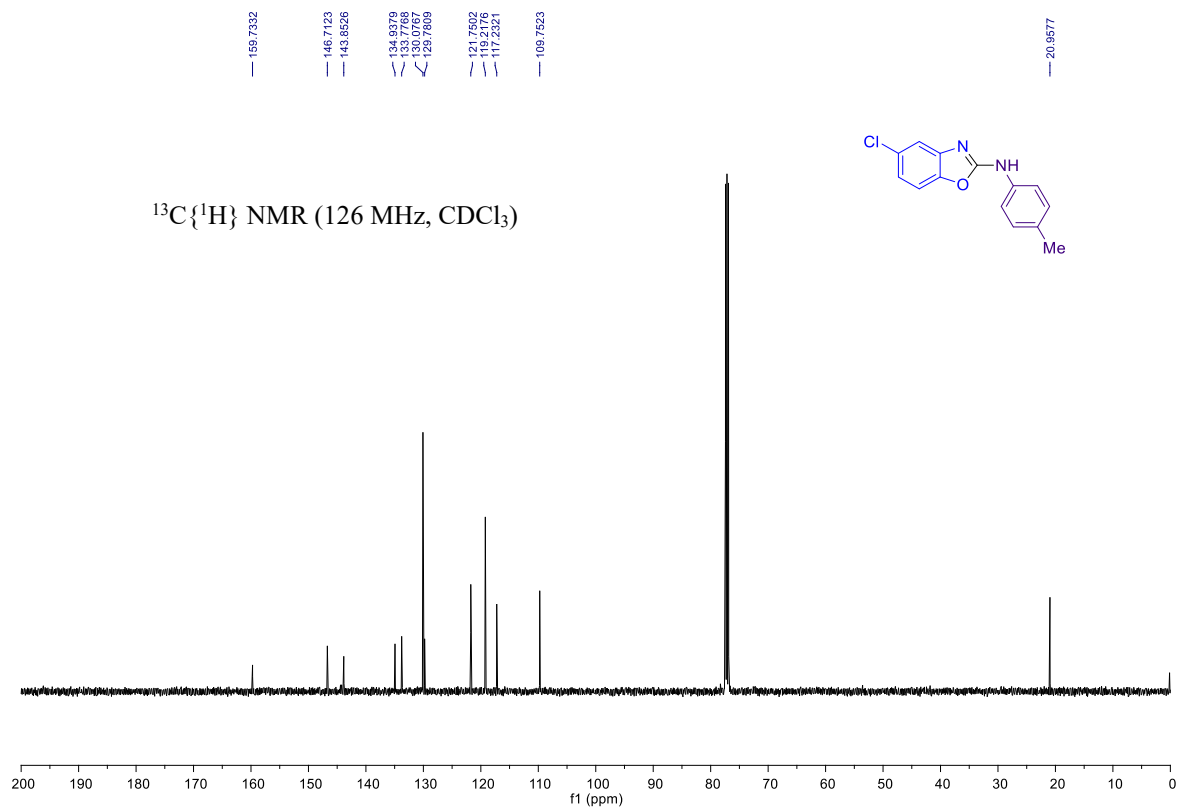
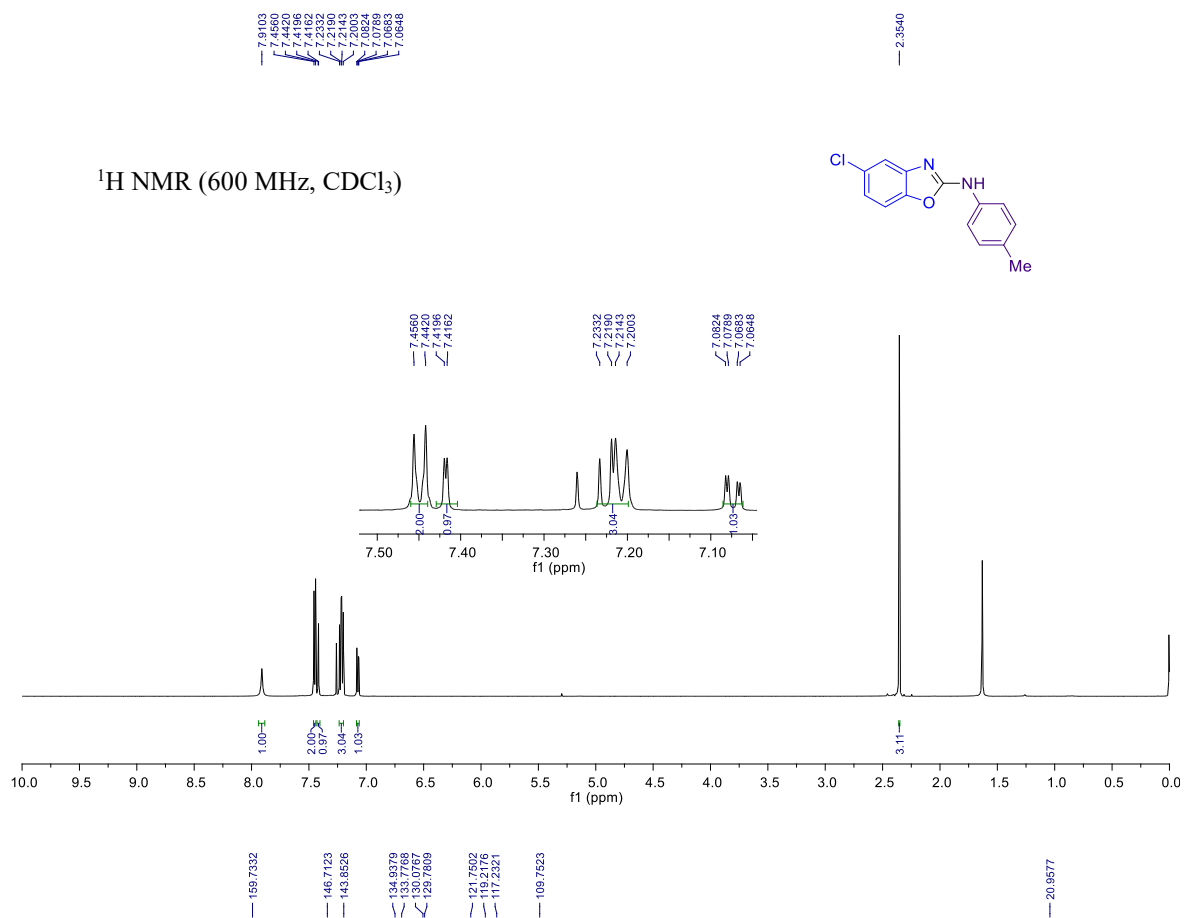


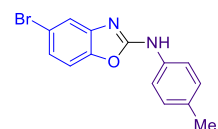
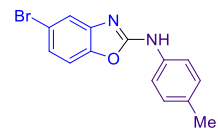
5-fluoro-*N*-(*p*-tolyl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ae)

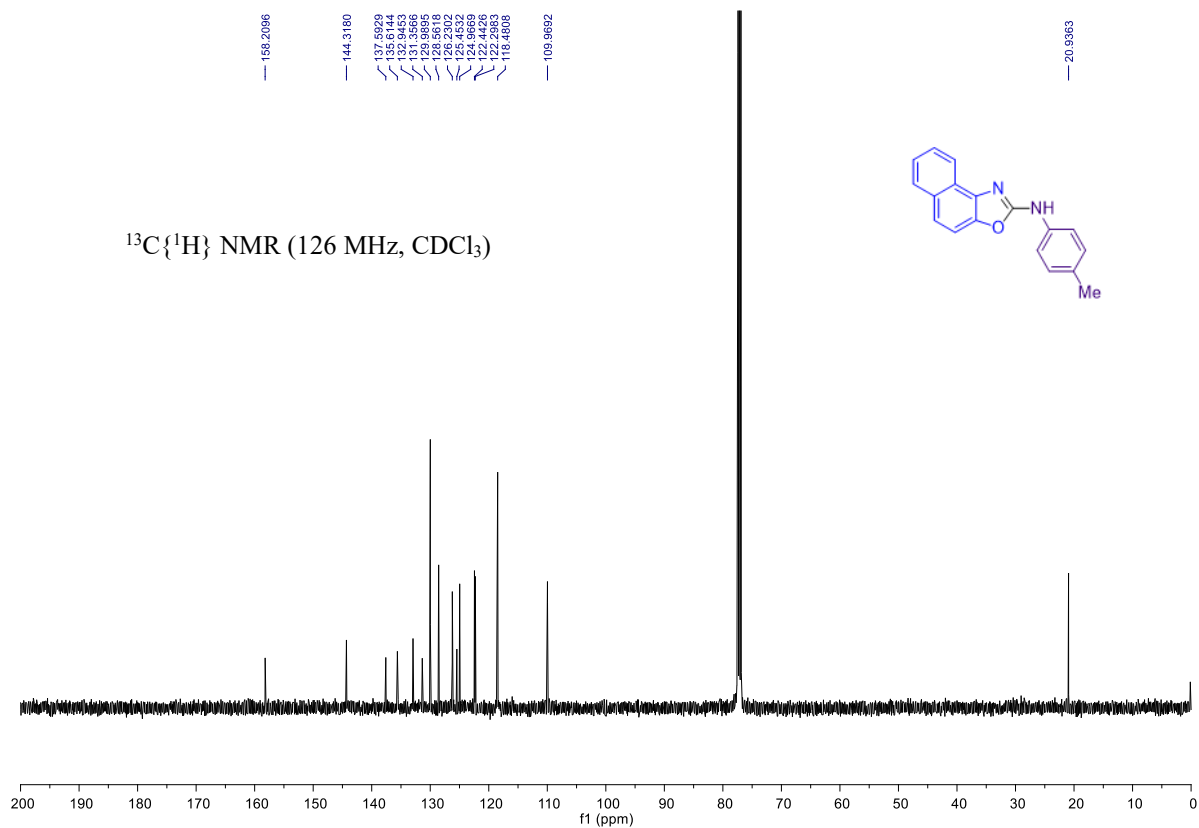
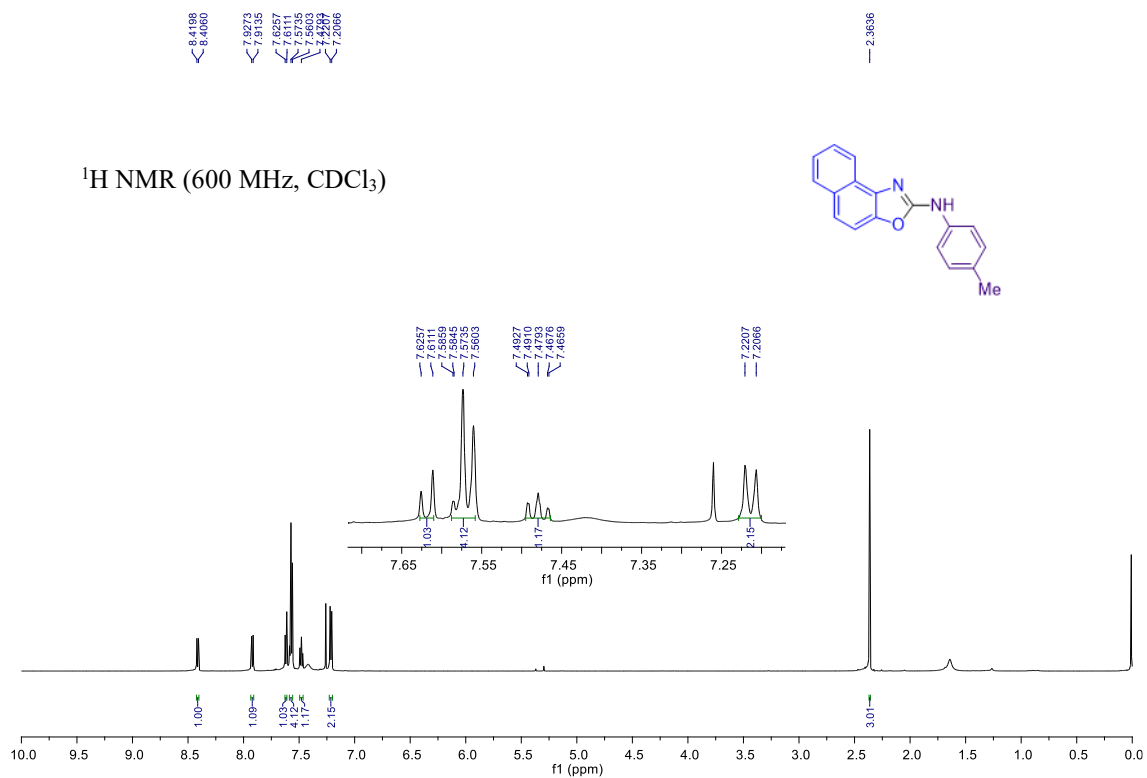


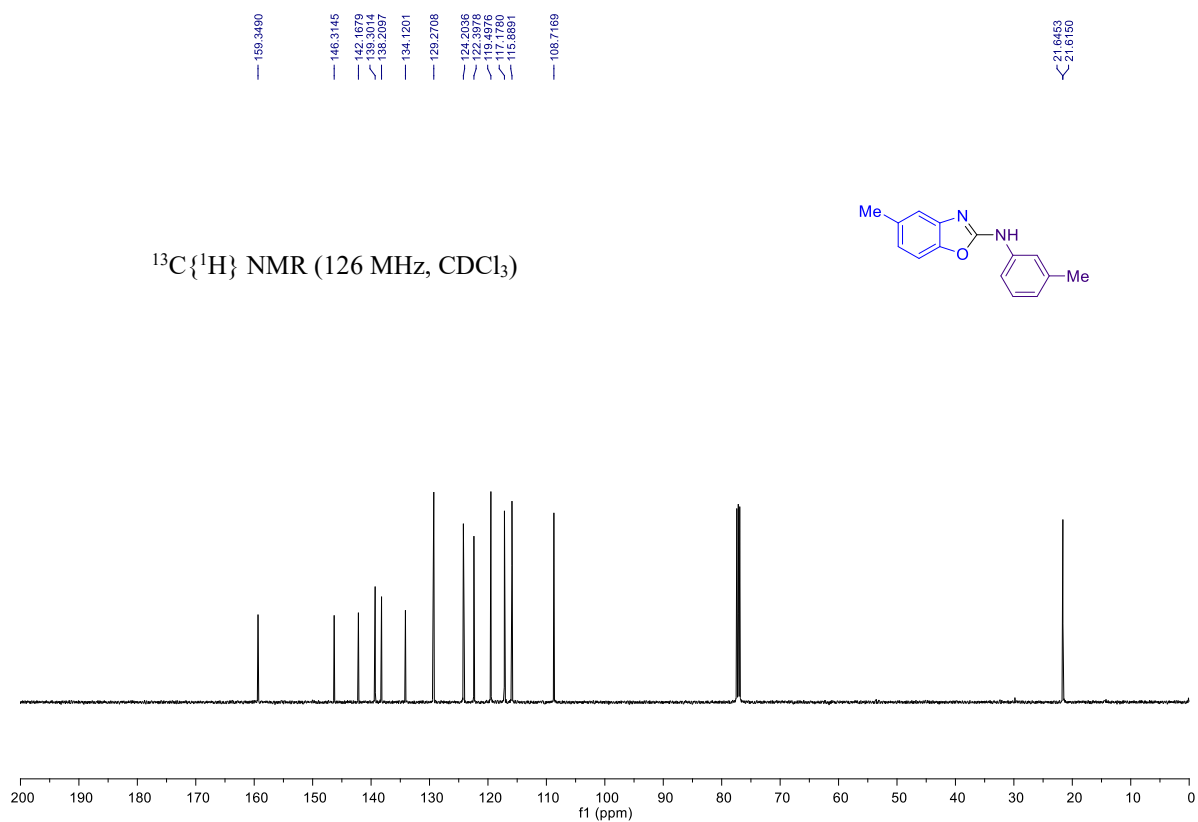
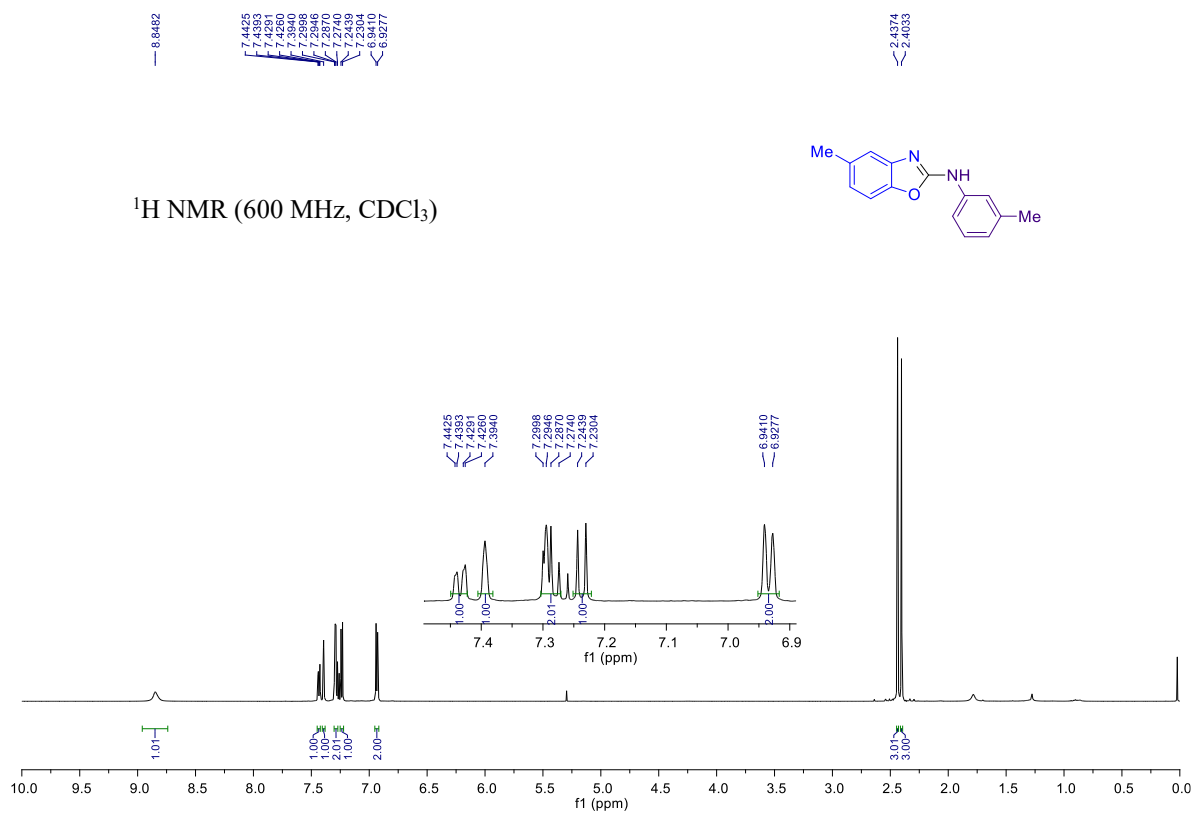
^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3)

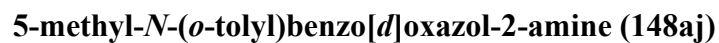


5-chloro-*N*-(*p*-tolyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148af)

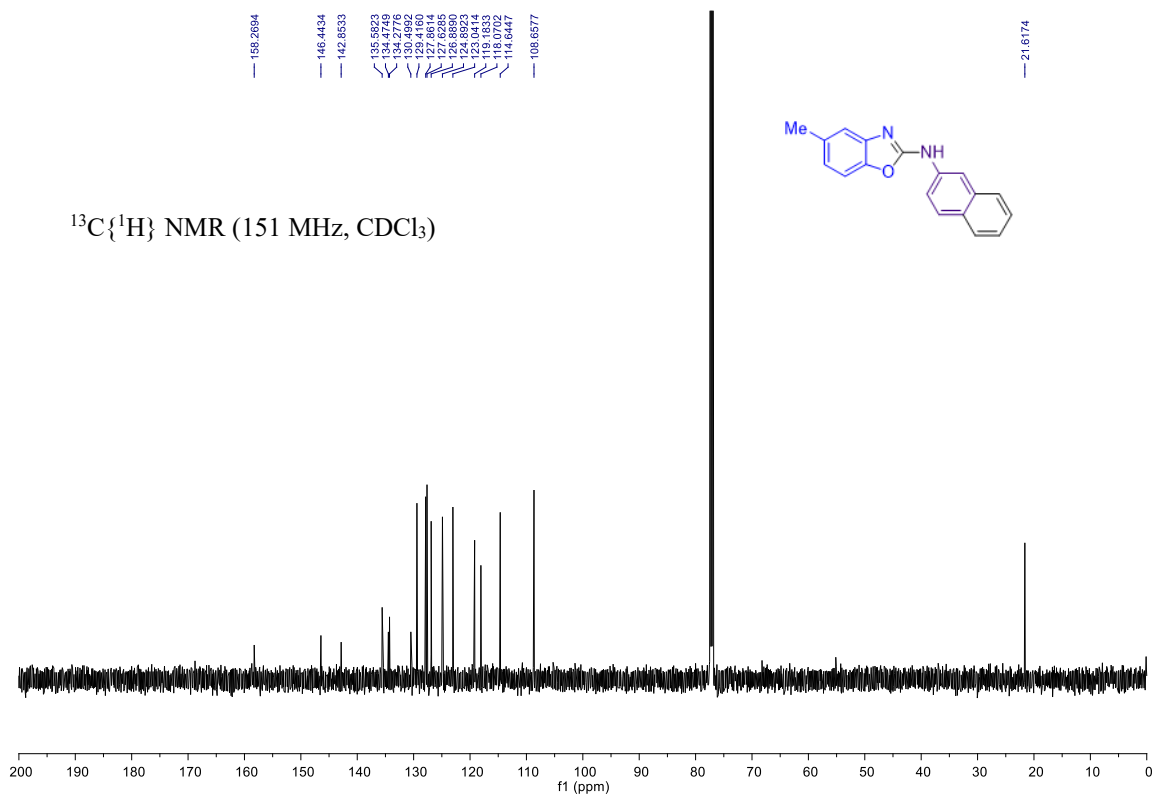
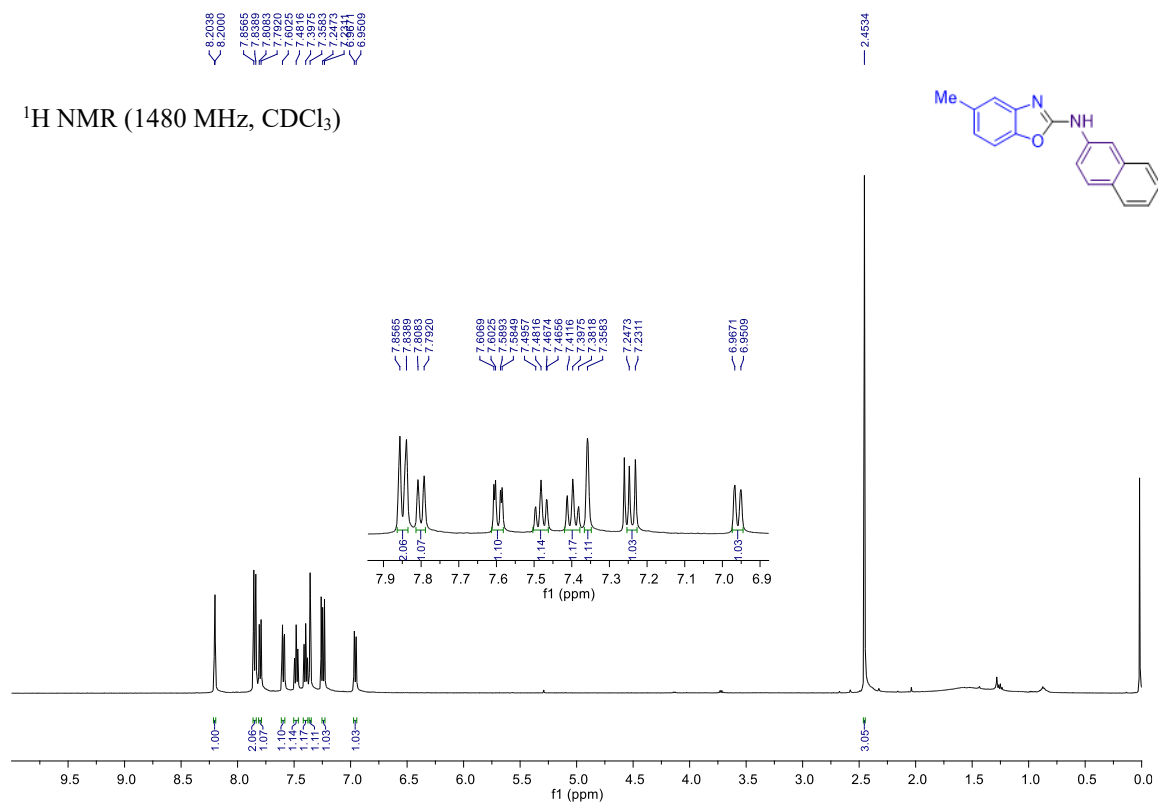


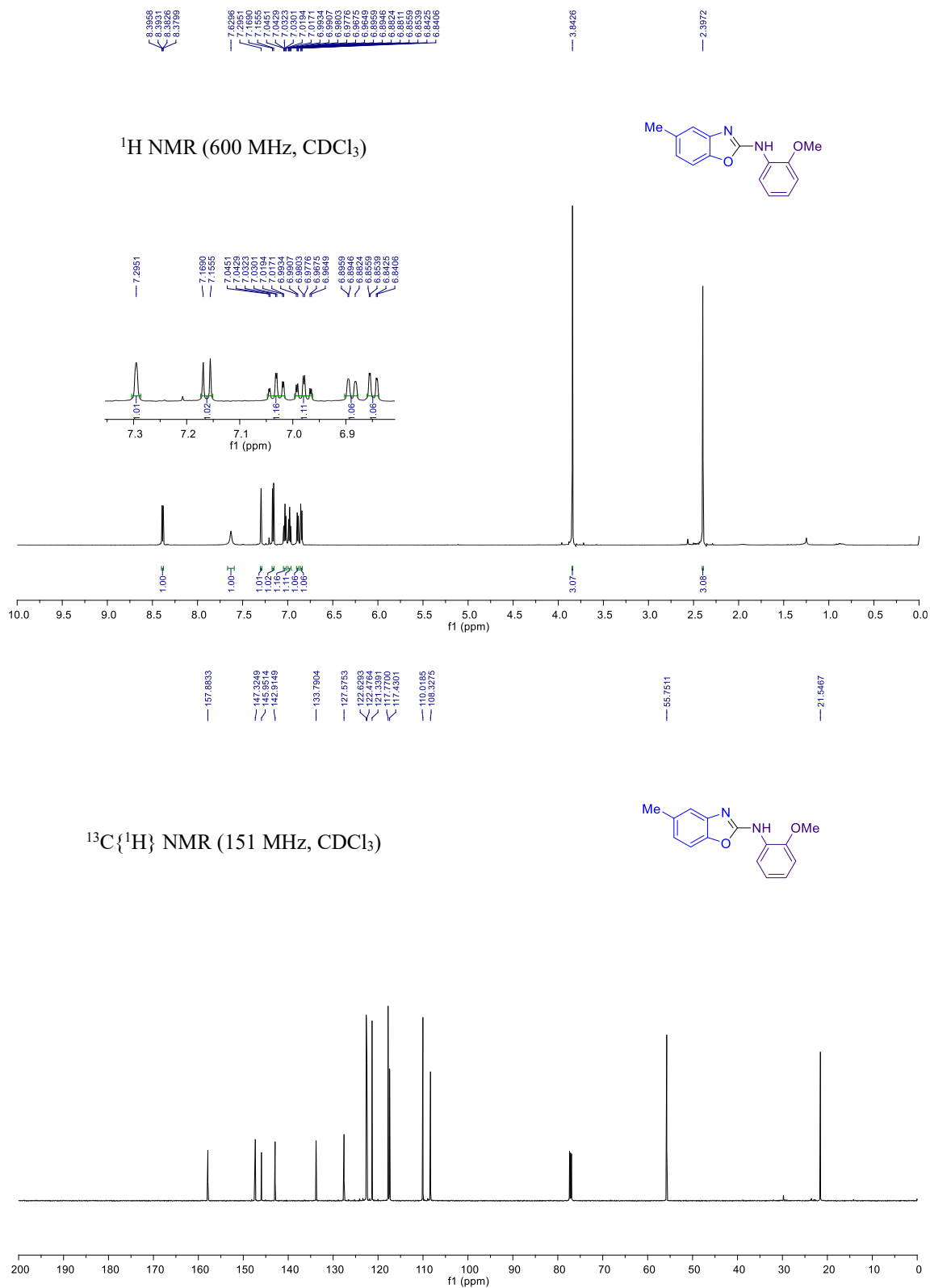
***N*-(*p*-tolyl)naphtho[1,2-*d*]oxazol-2-amine (148ah)**

5-methyl-*N*-(*m*-tolyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148ai)

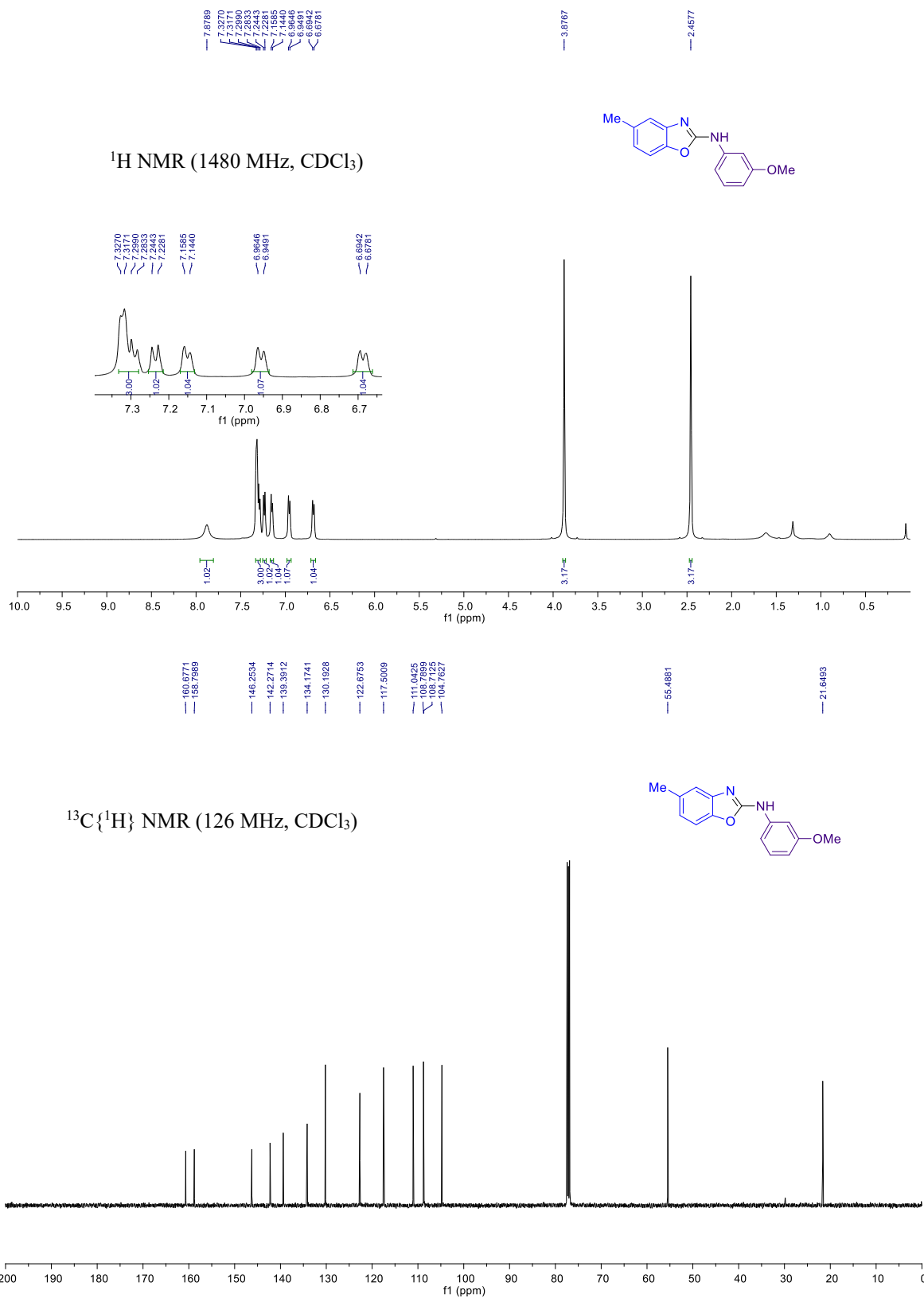


5-methyl-*N*-(naphthalen-2-yl)benzo[*d*]oxazol-2-amine (148ak)

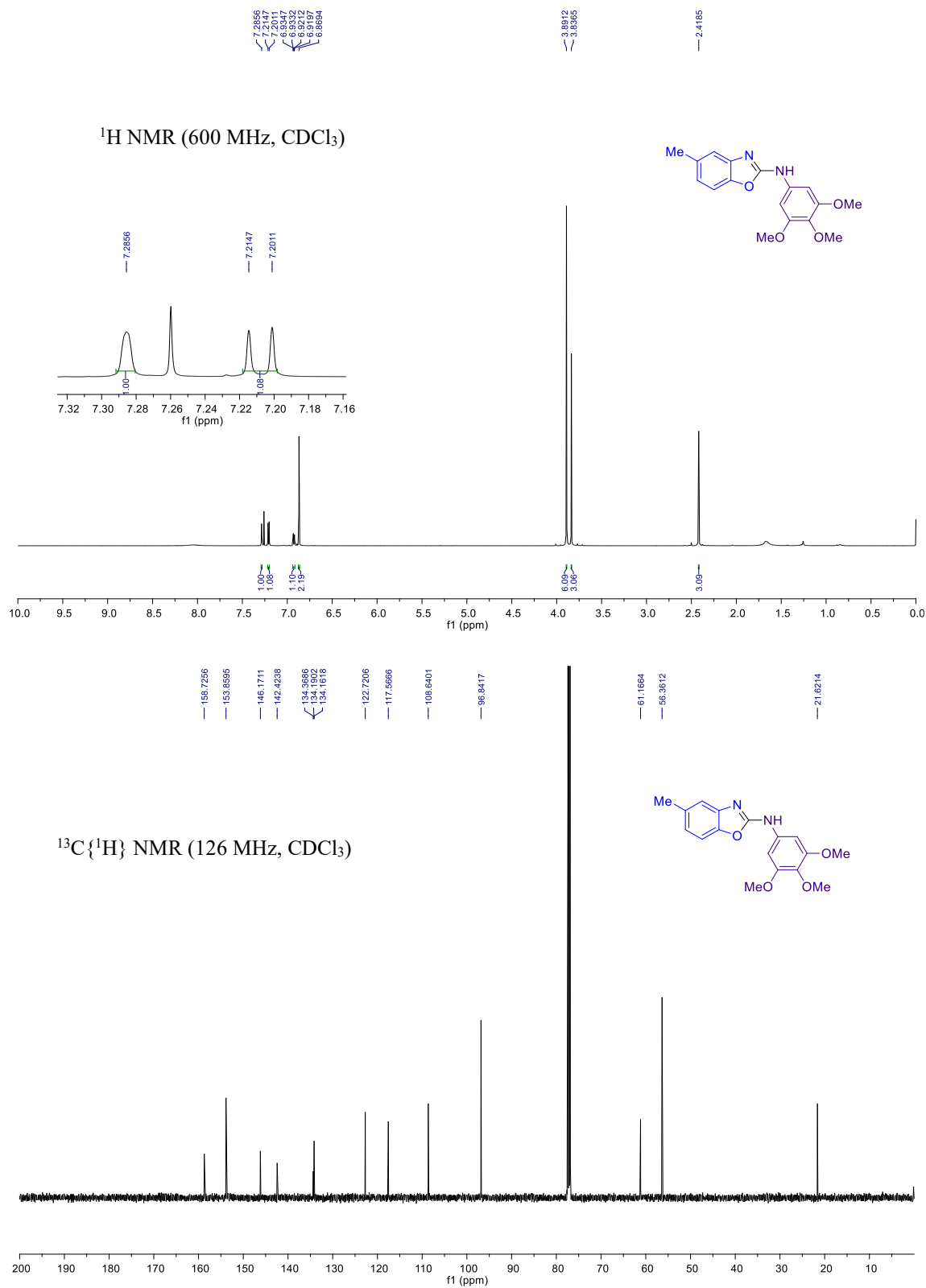


***N*-(2-methoxyphenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148al)**

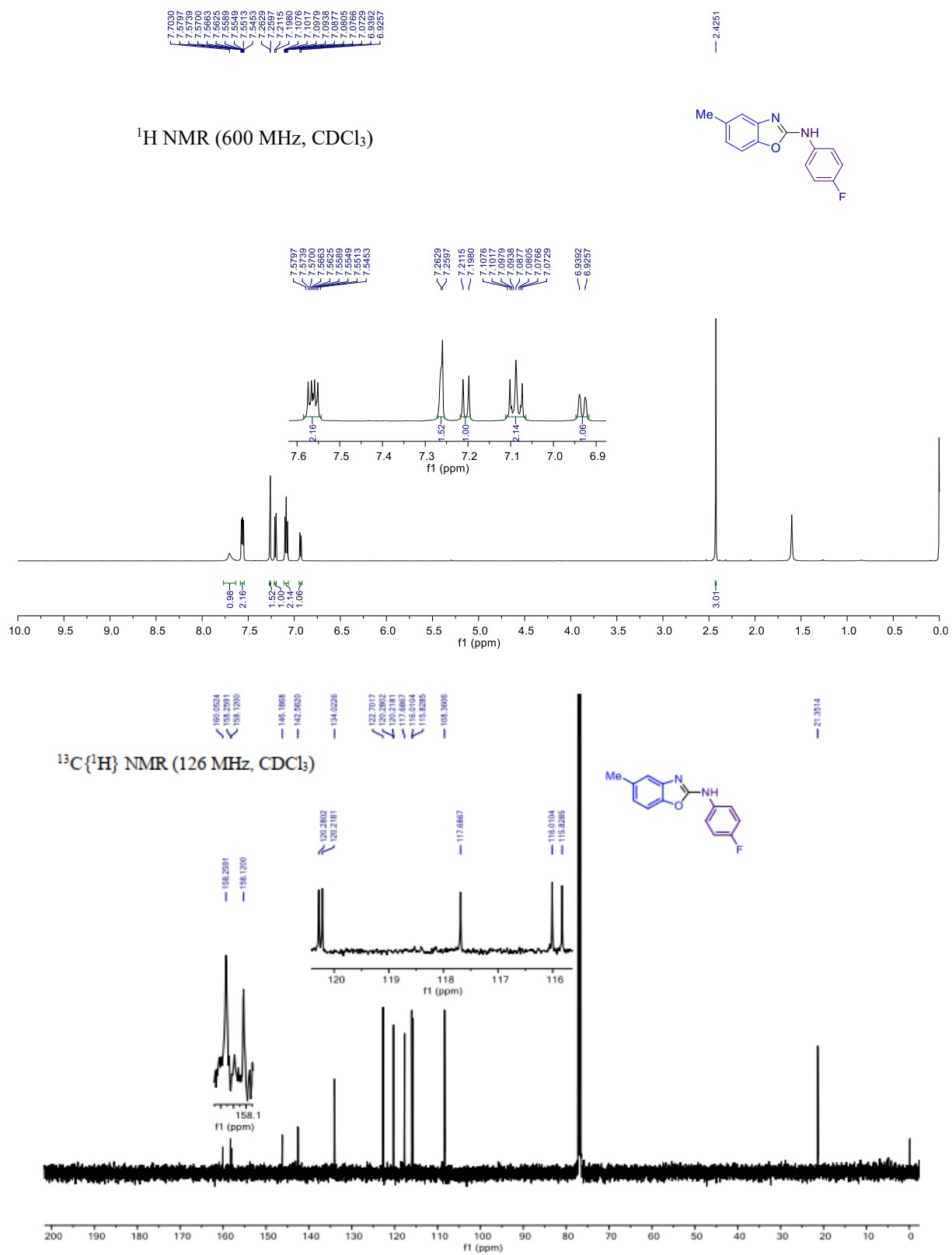
***N*-(3-methoxyphenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148am)**

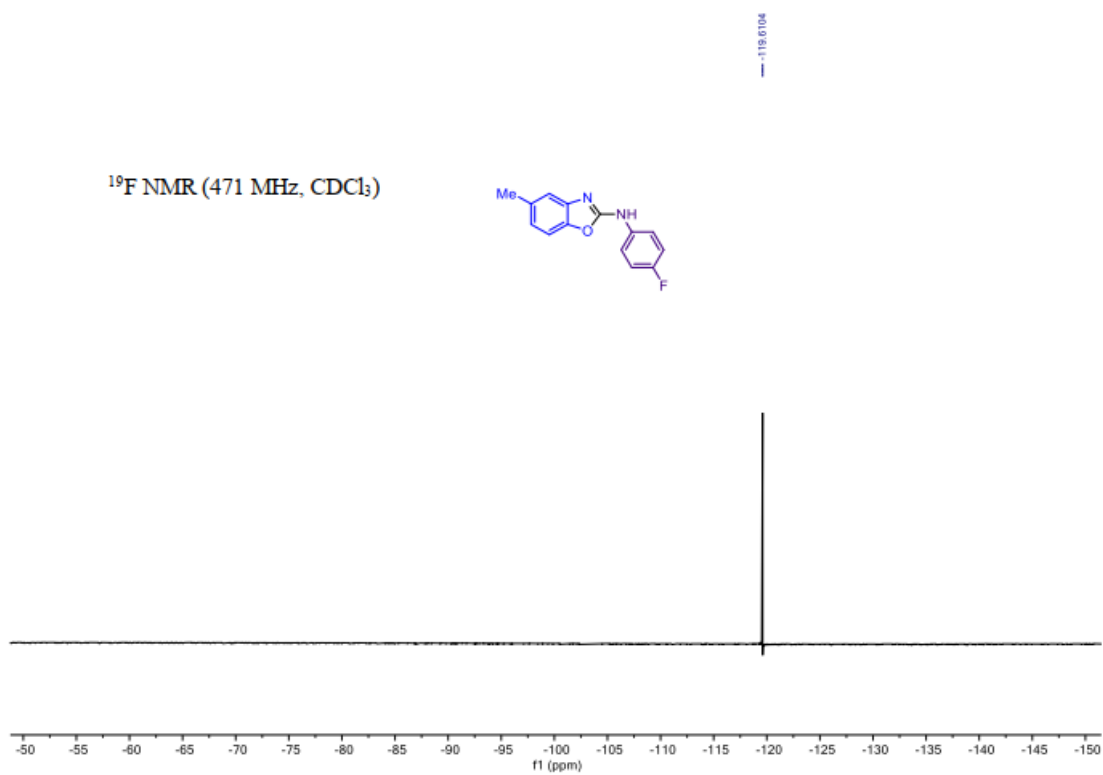


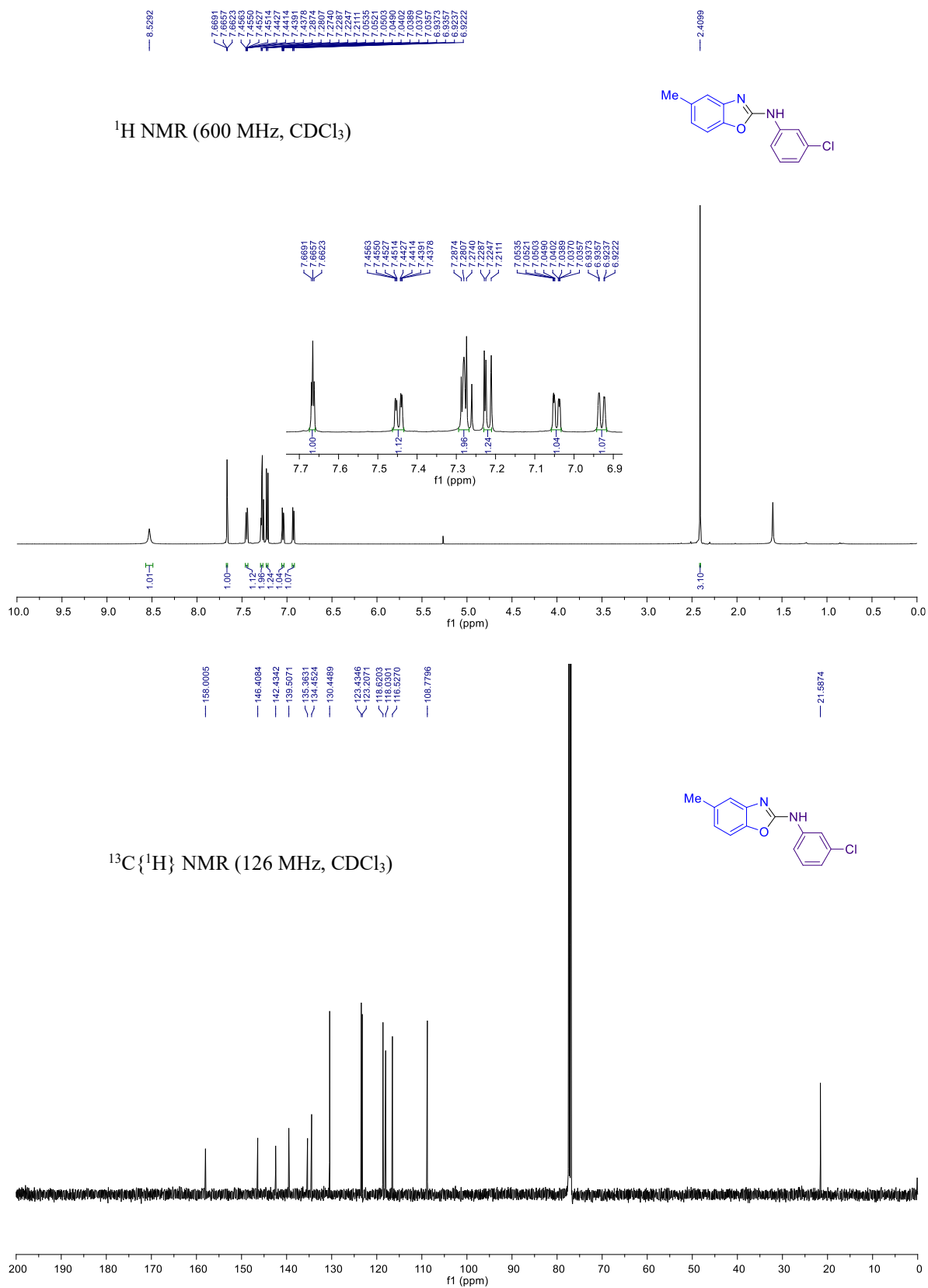
5-methyl-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148an)



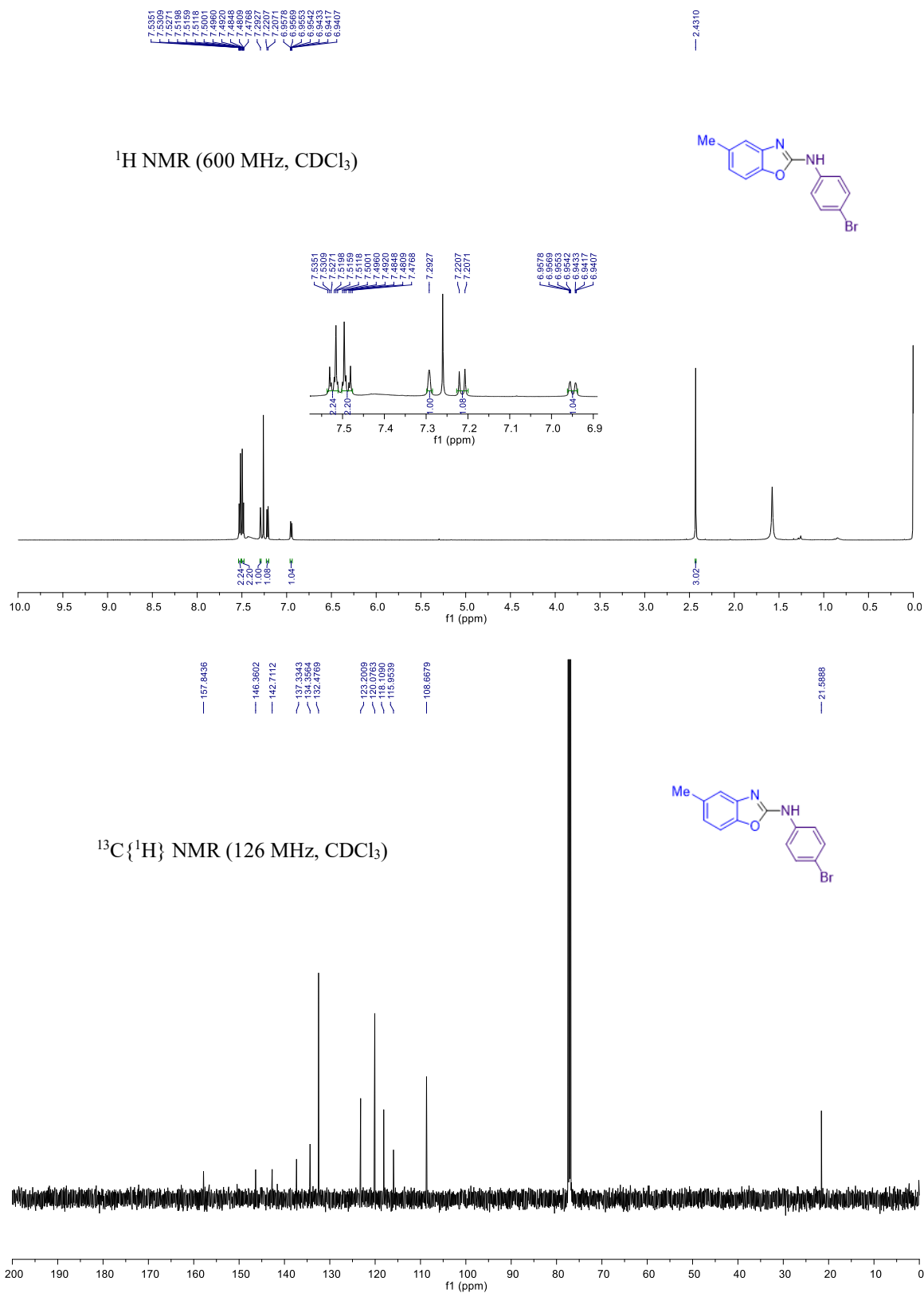
***N*-(4-fluorophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ao)**

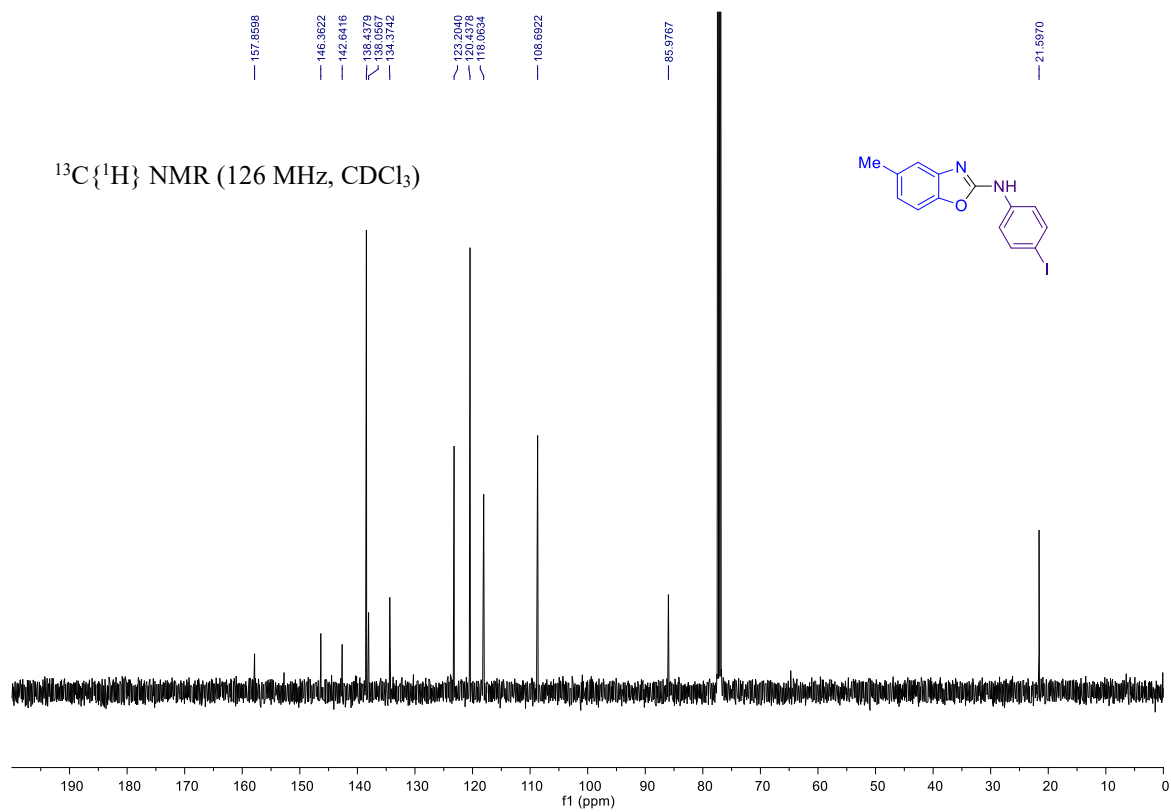
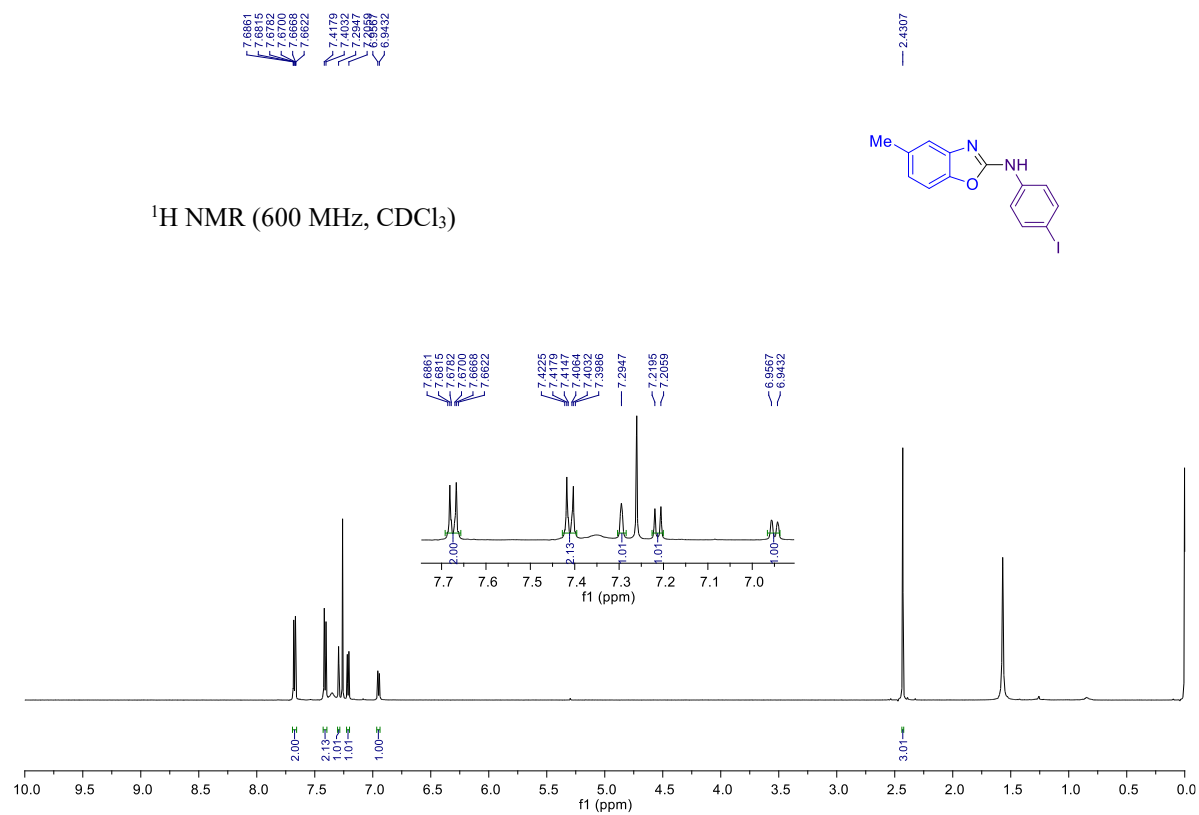


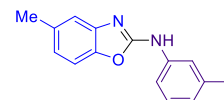
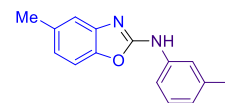


***N*-(3-chlorophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ap)**

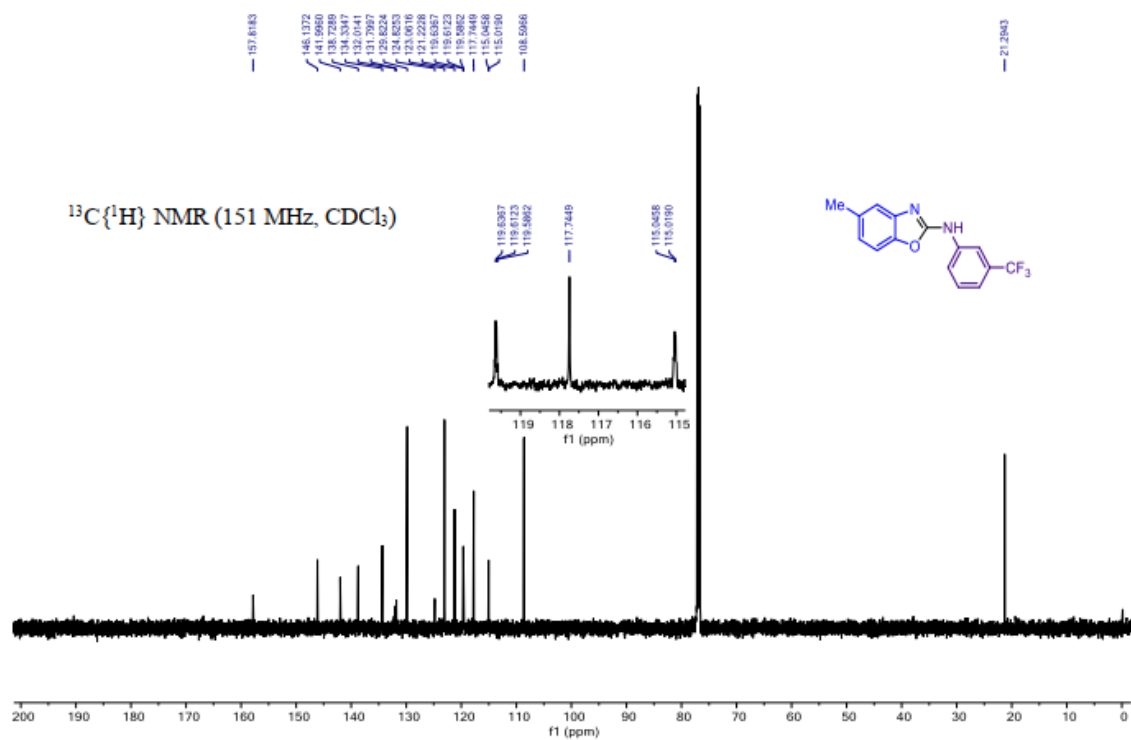
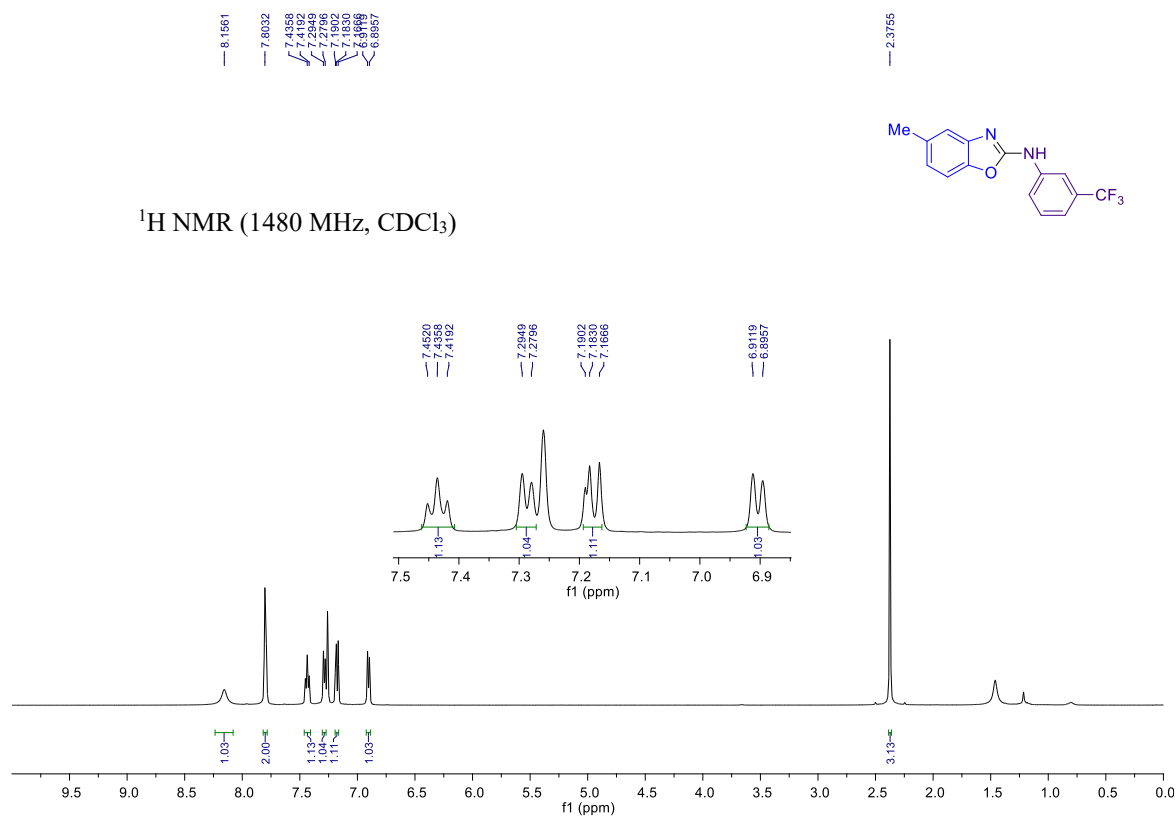
***N*-(4-Bromophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148aq)**

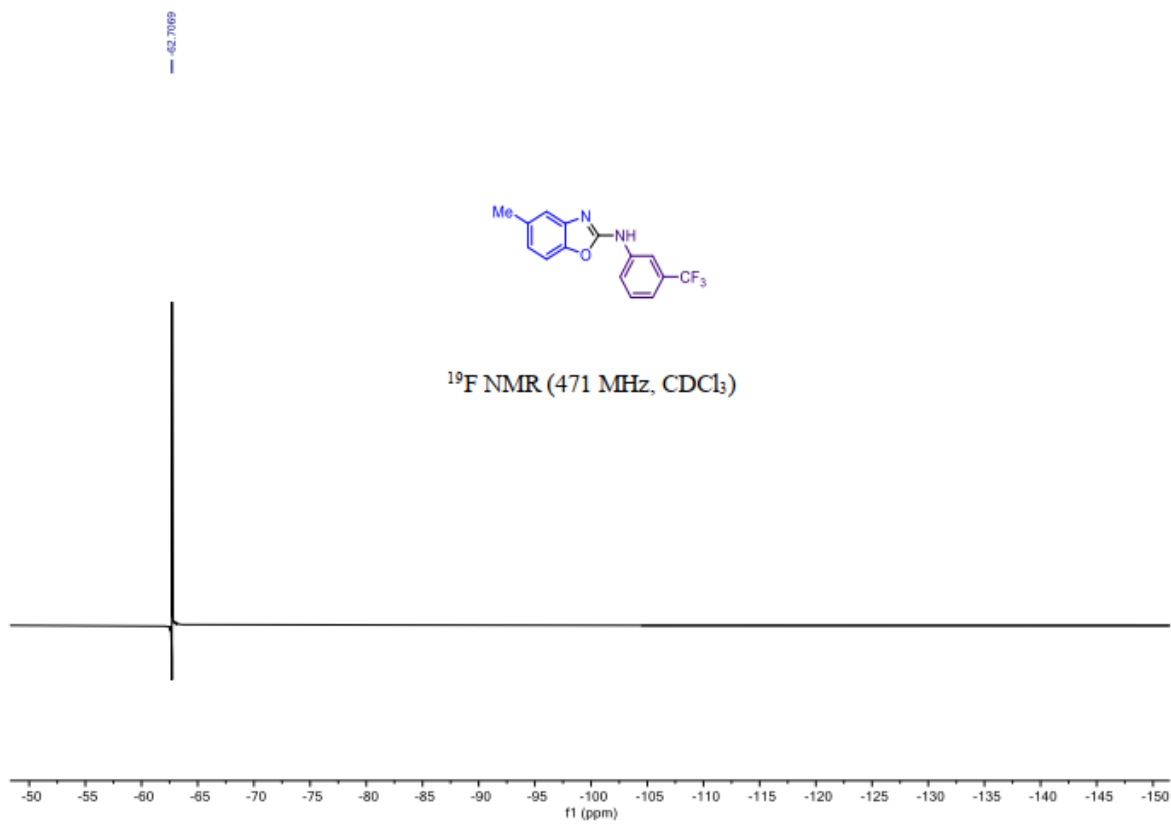


***N*-(4-Iodophenyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ar)**

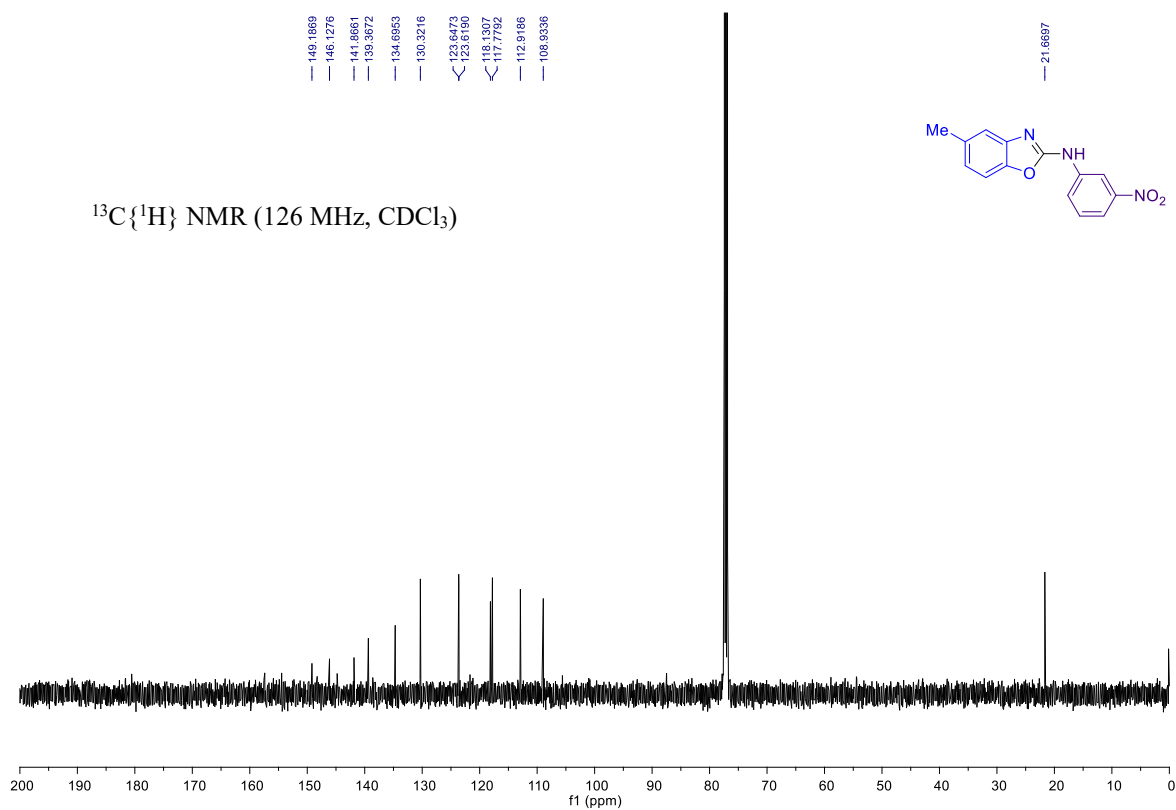
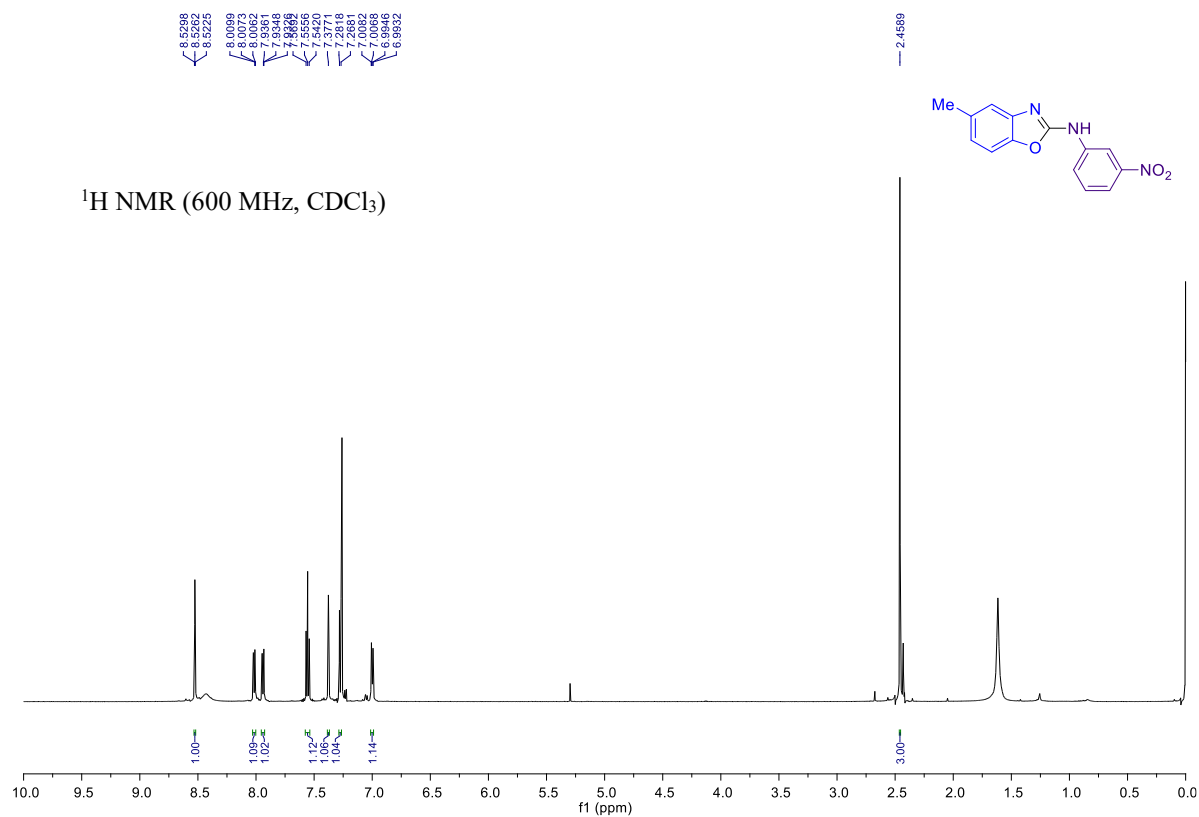


5-methyl-*N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148at)

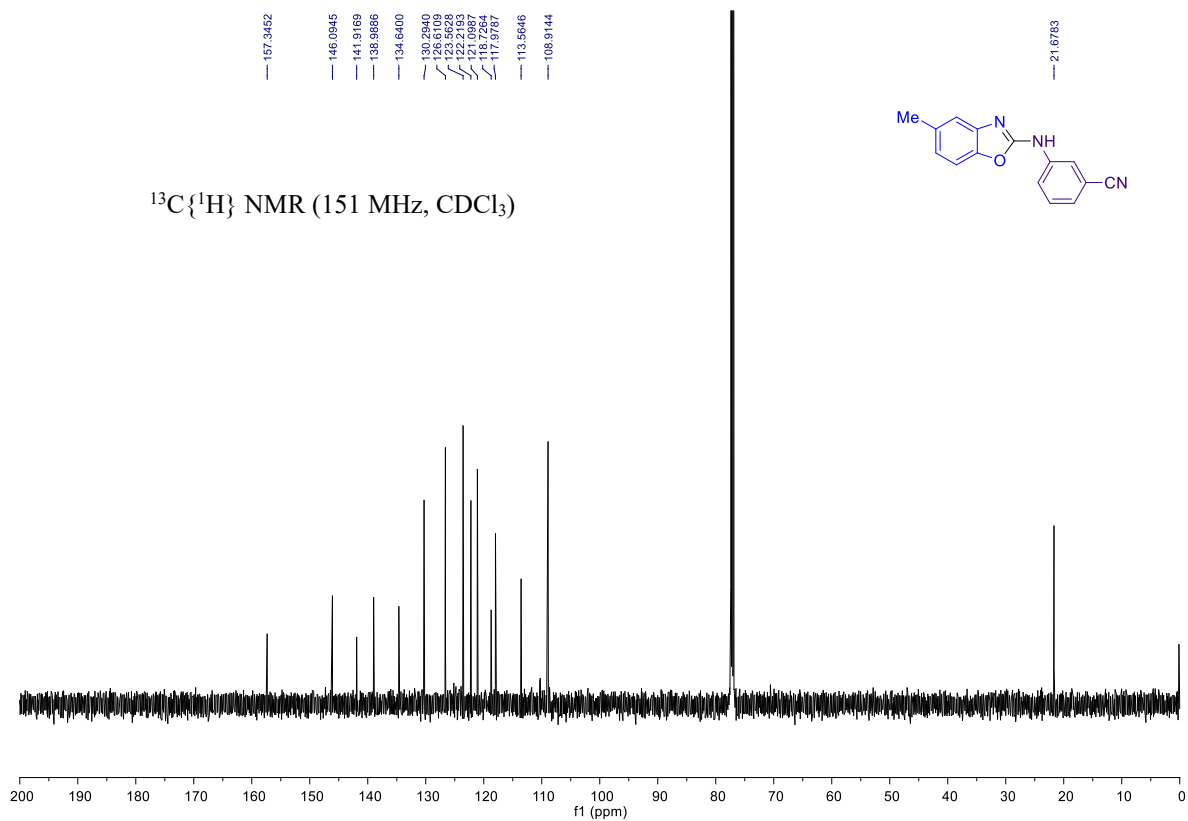
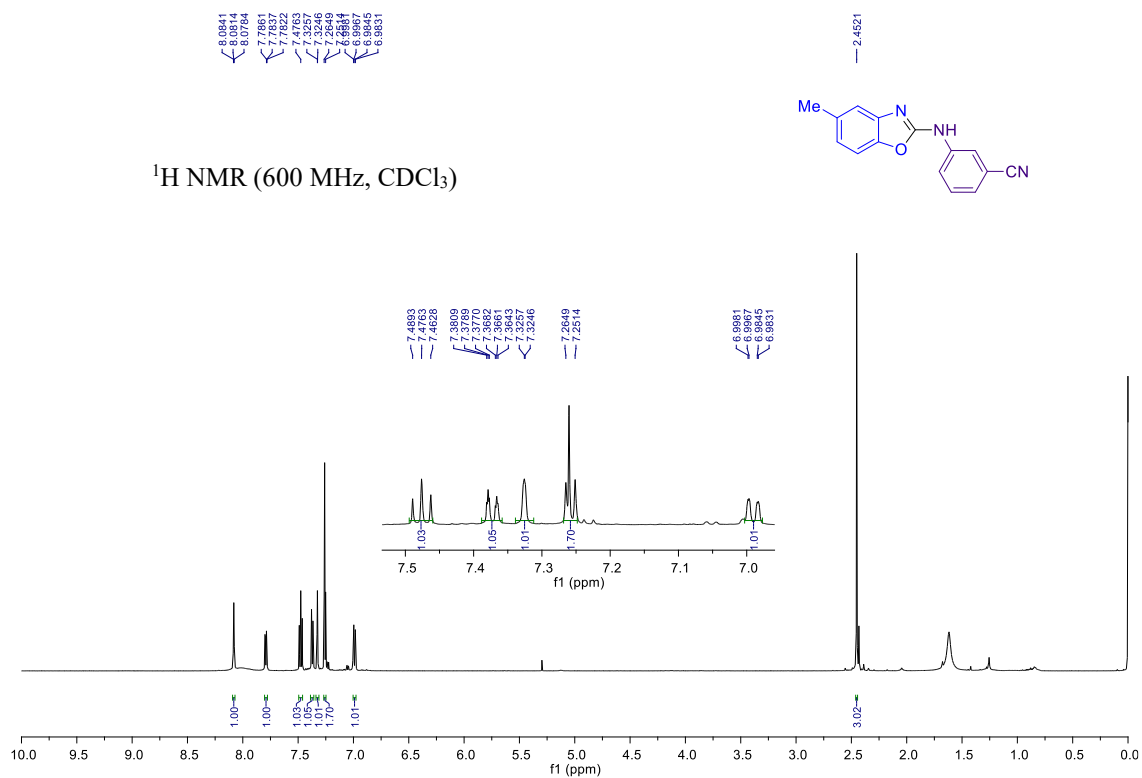




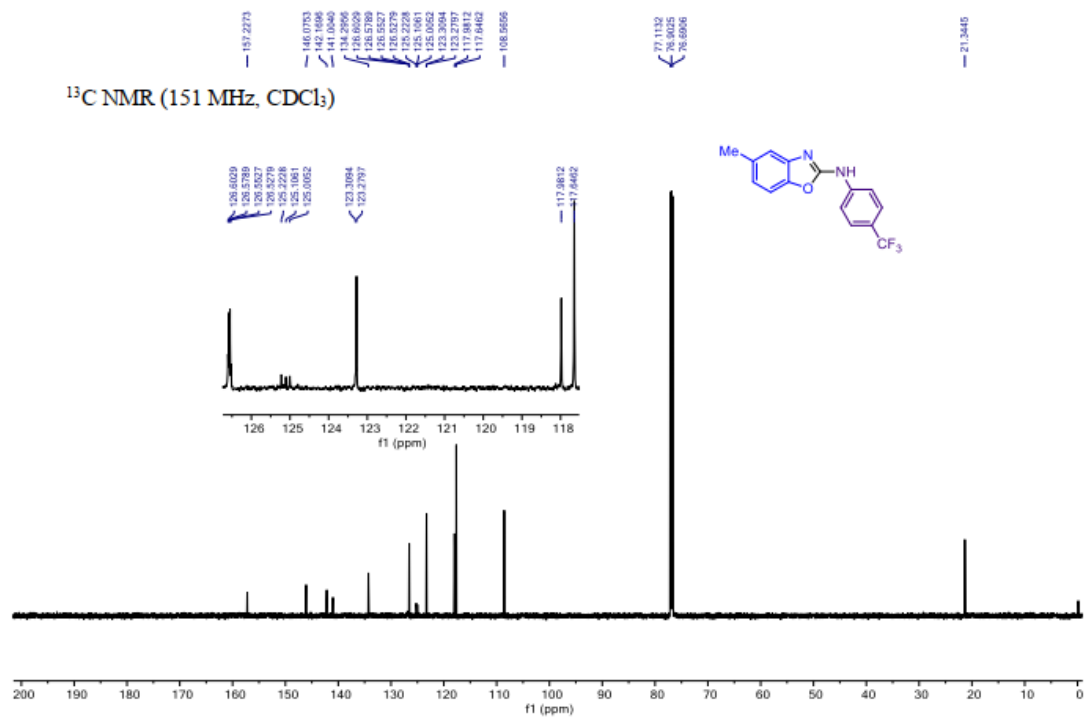
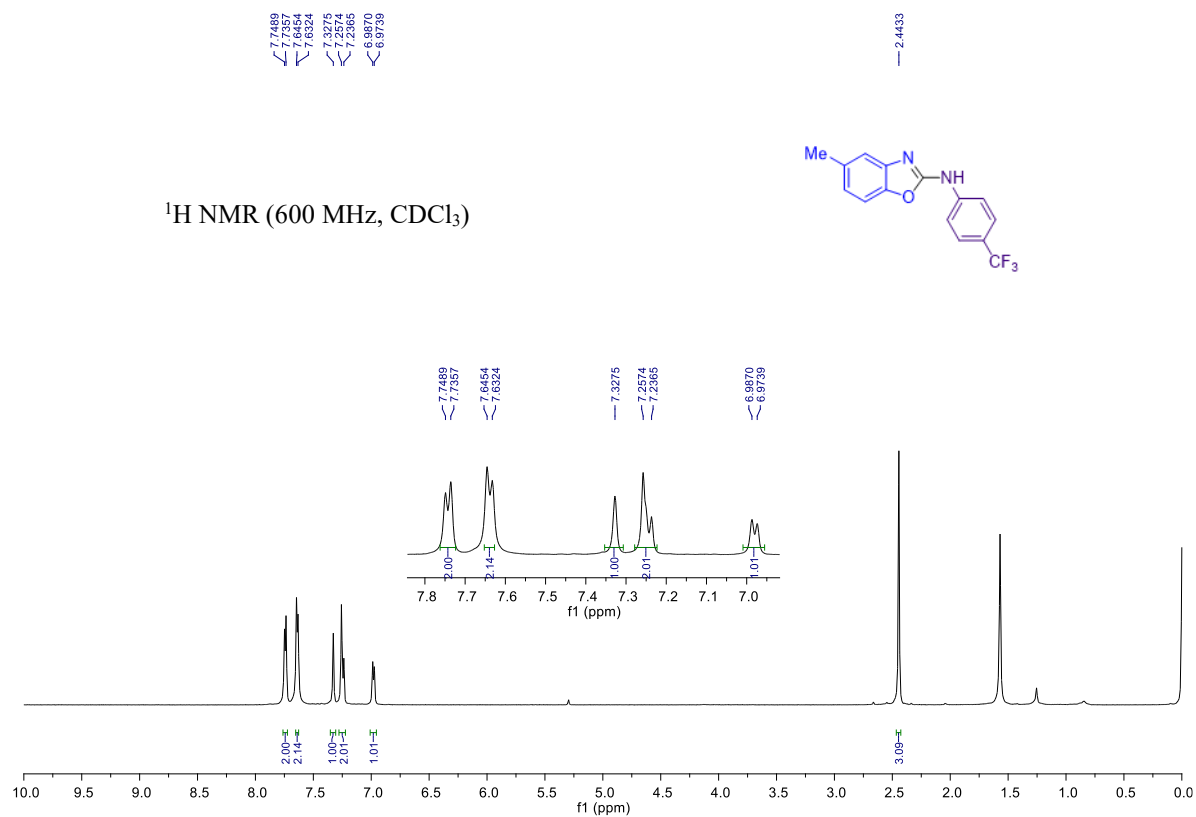
5-methyl-*N*-(3-nitrophenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148au)



3-((5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)amino)benzonitrile (148av)

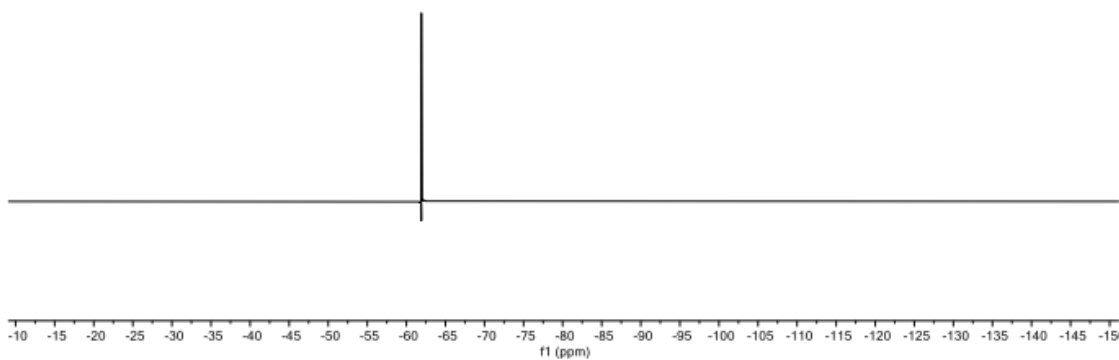
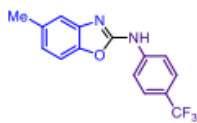


5-methyl-N-(4-(trifluoromethyl)phenyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148aw)

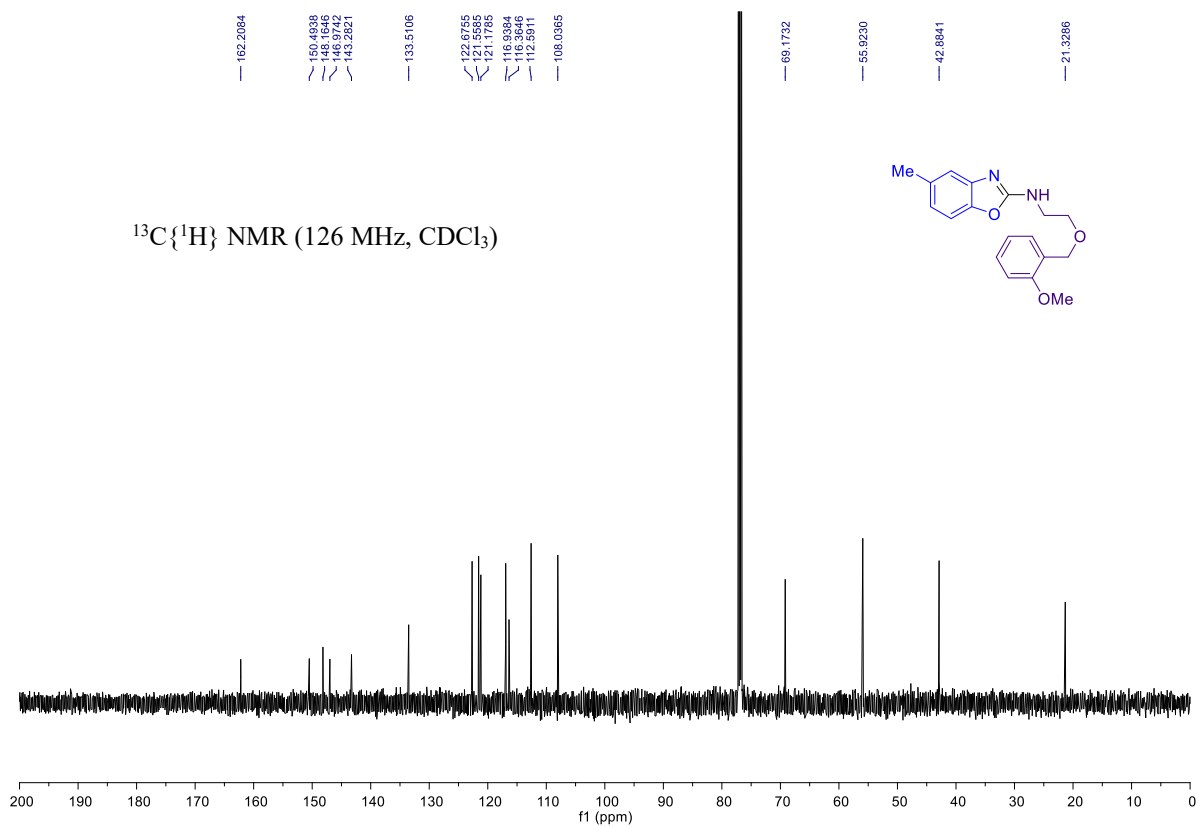
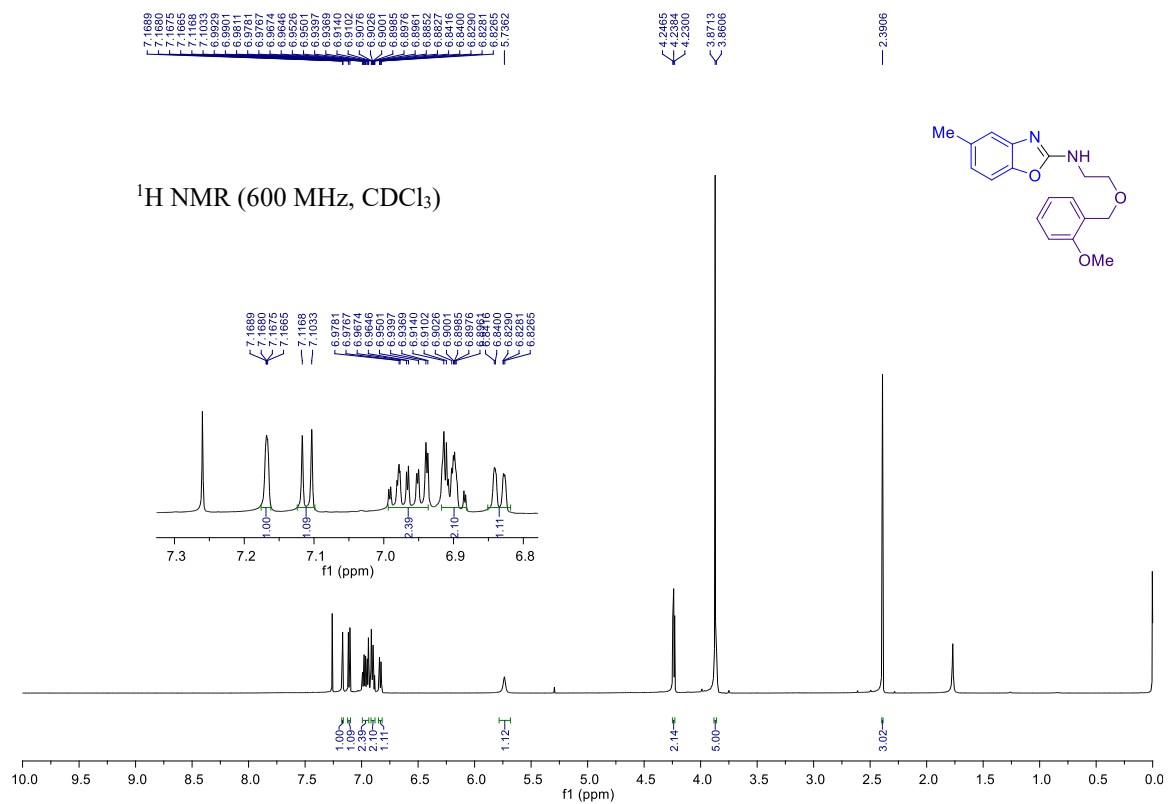


^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3)

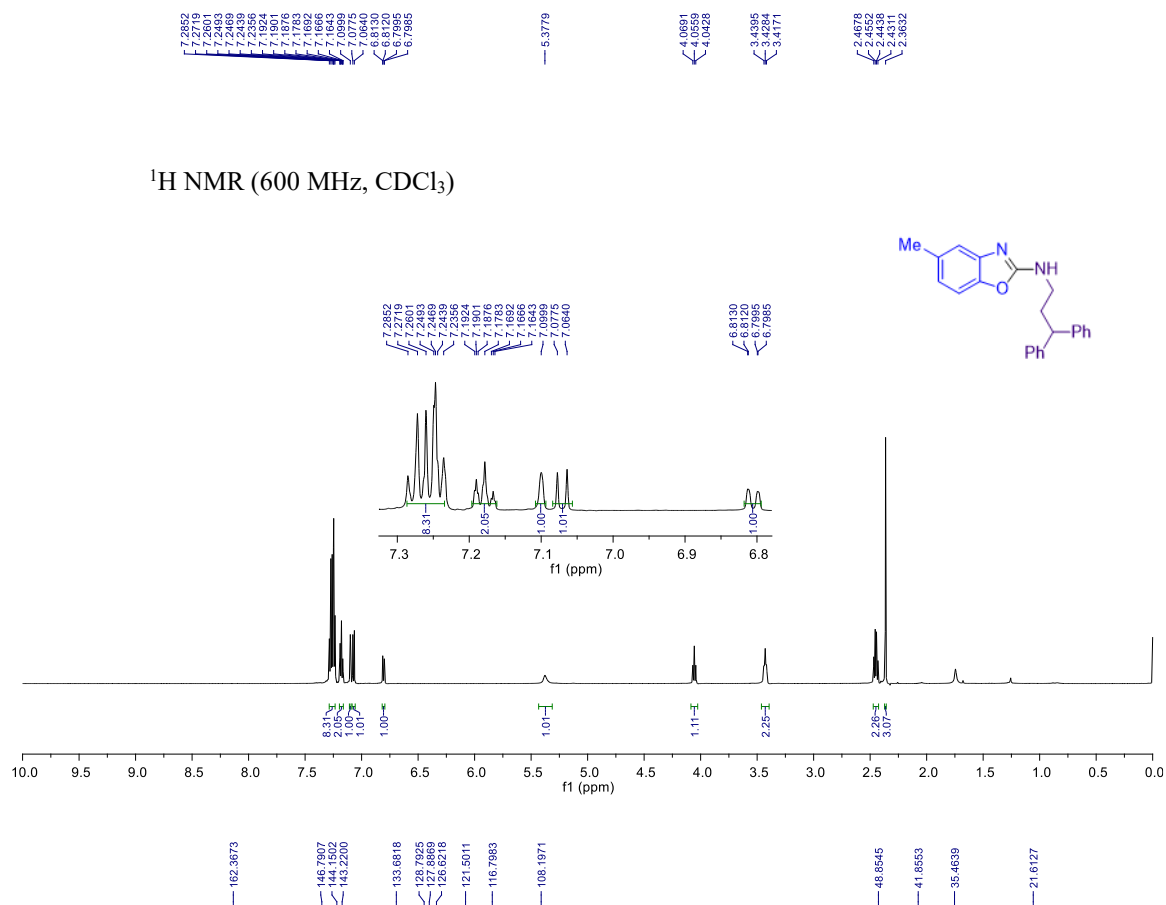
— 41.9186

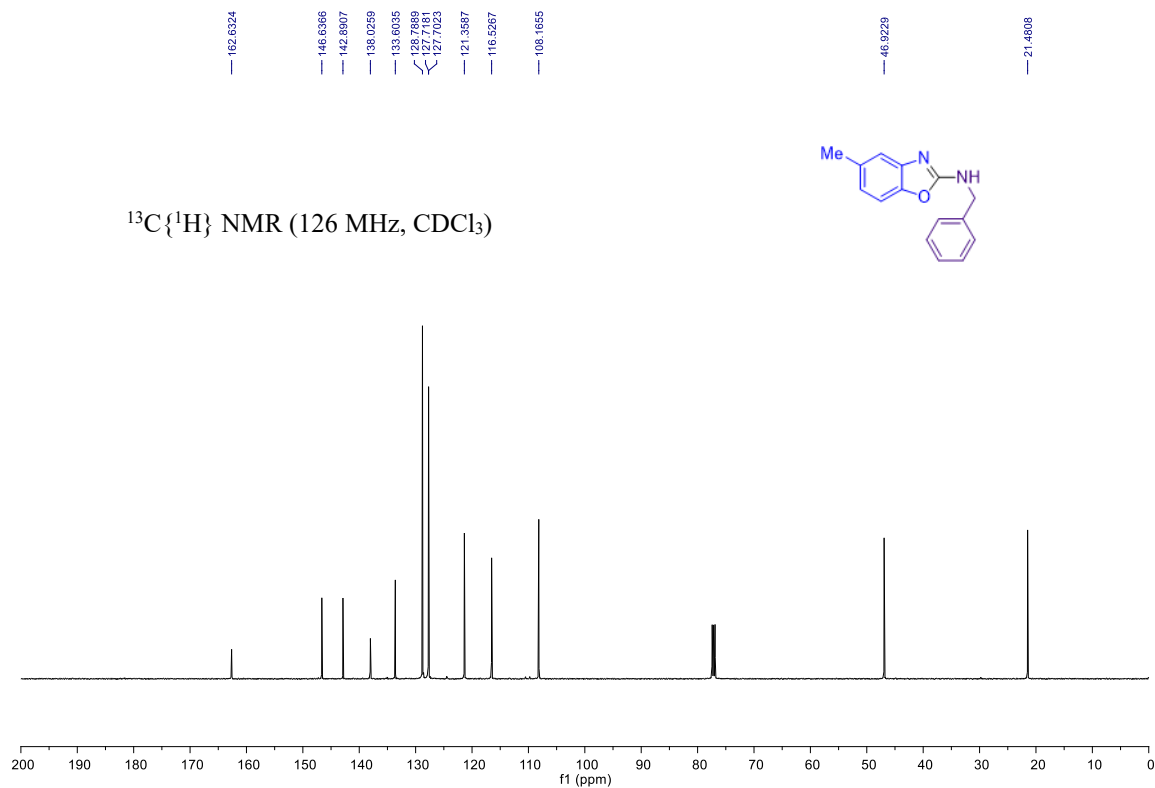
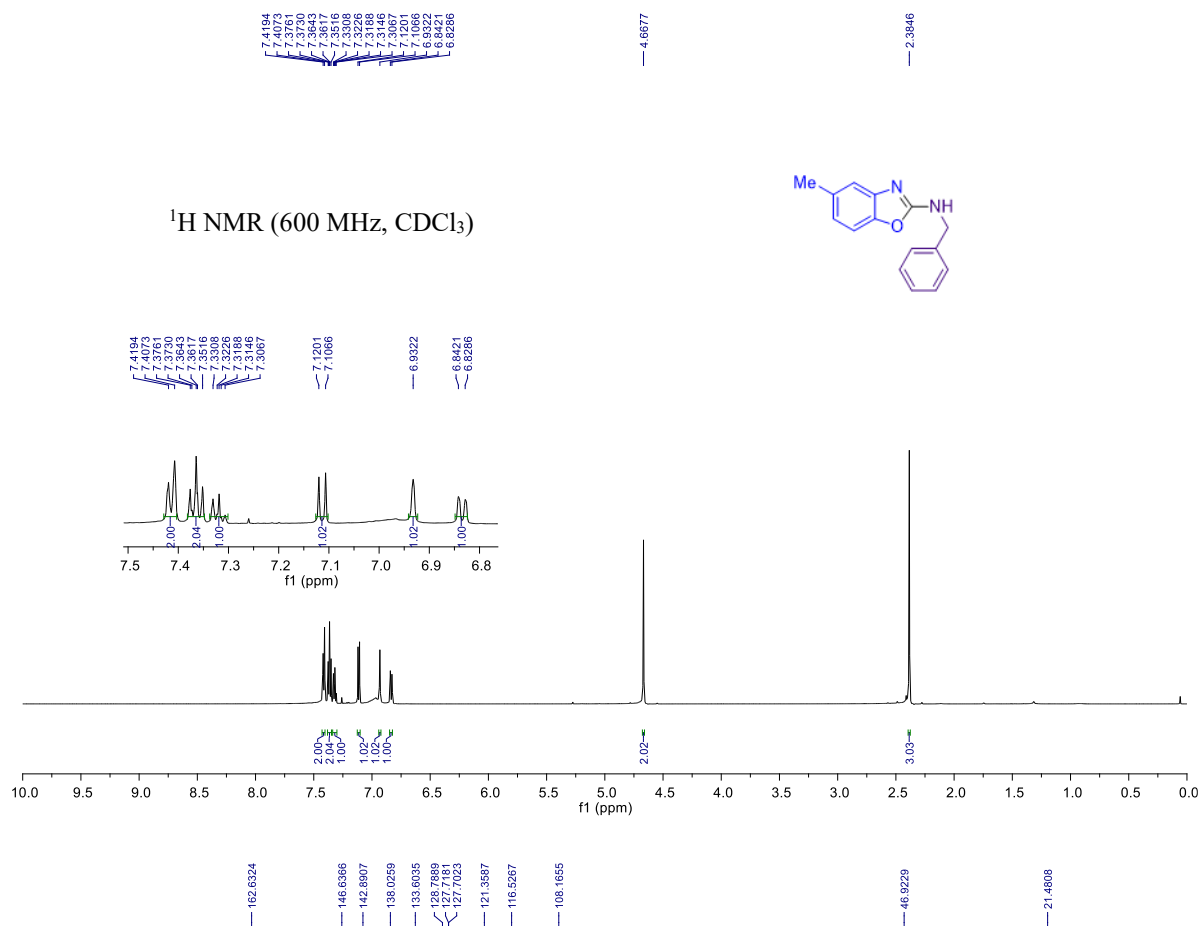


***N*-(2-(2-methoxyphenoxy)ethyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ax)**

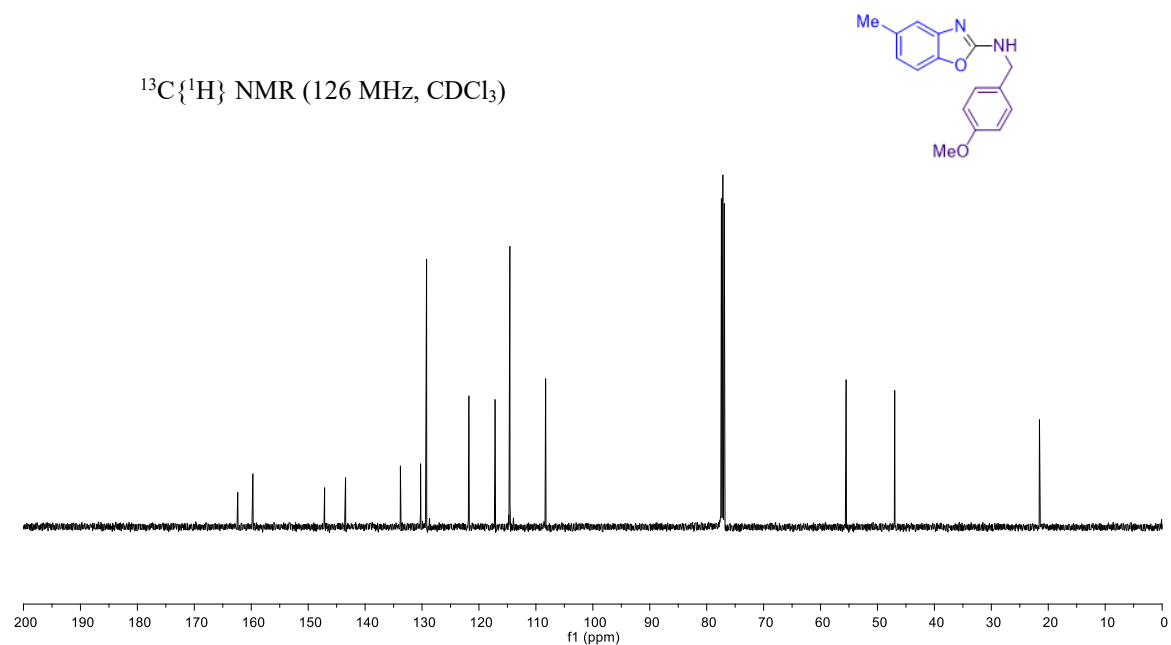
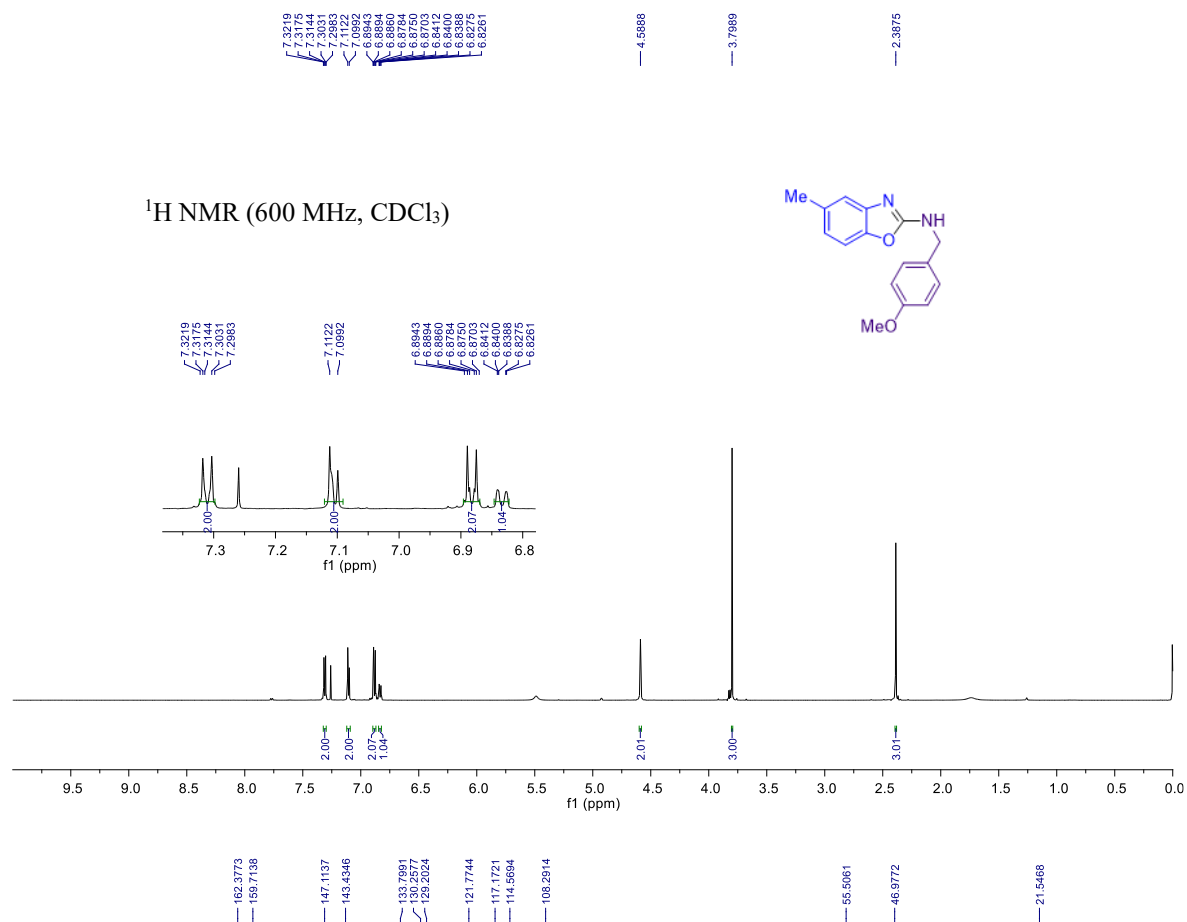


***N*-(3,3-diphenylpropyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ay)**

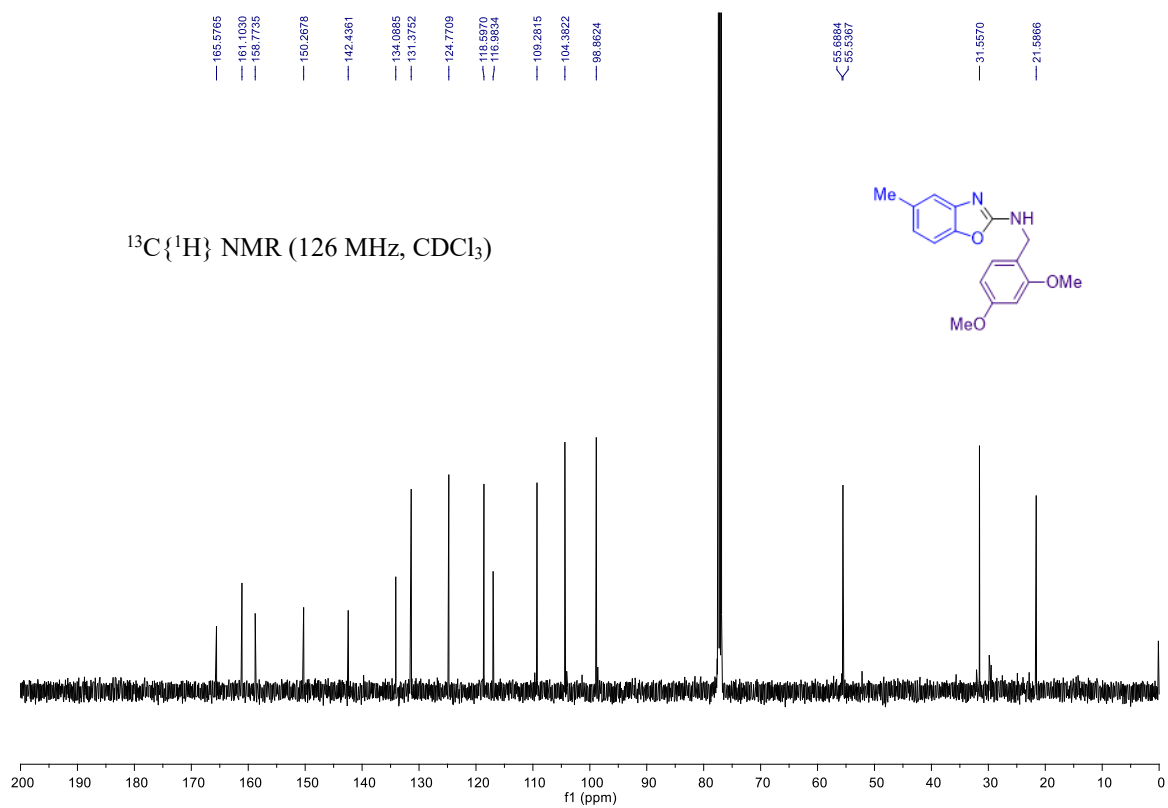
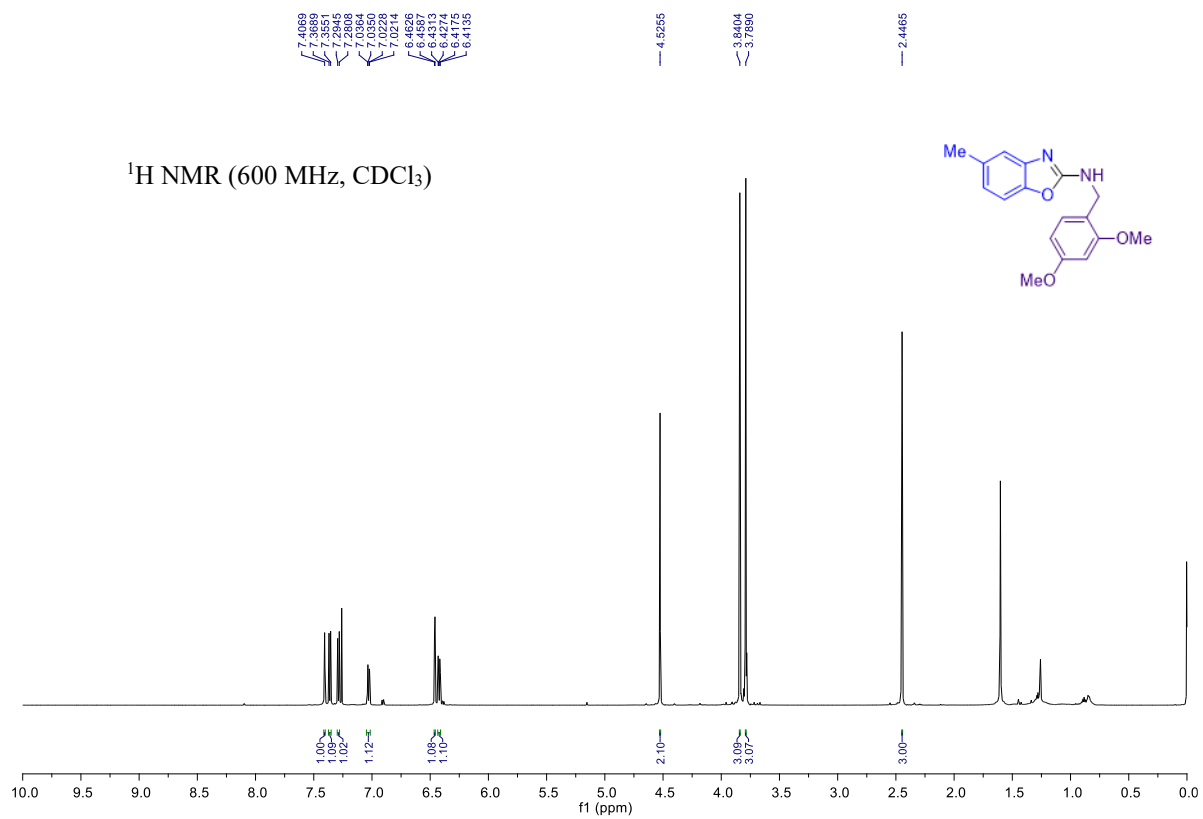


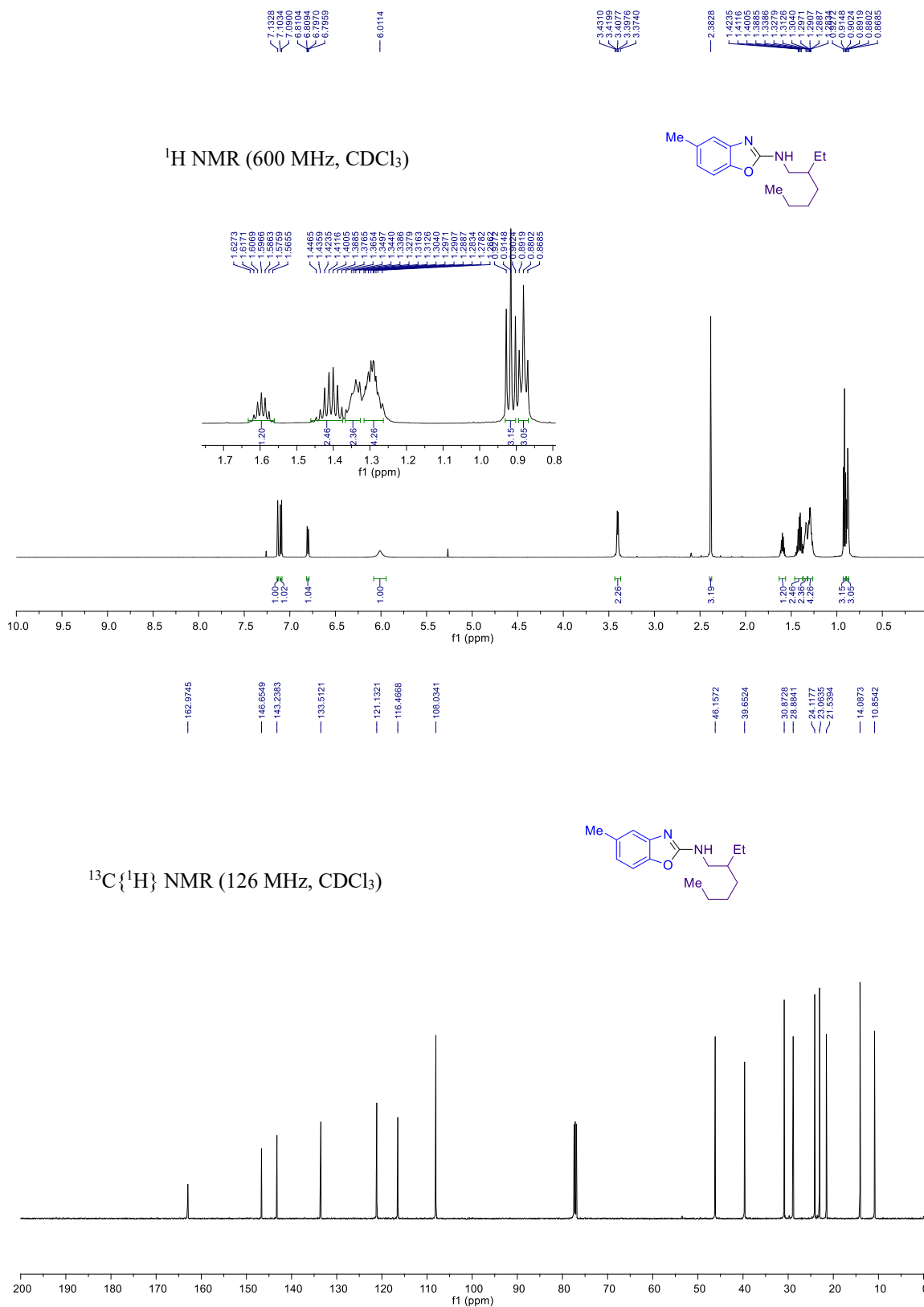
***N*-benzyl-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148az)**

***N*-(4-methoxybenzyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ba)**

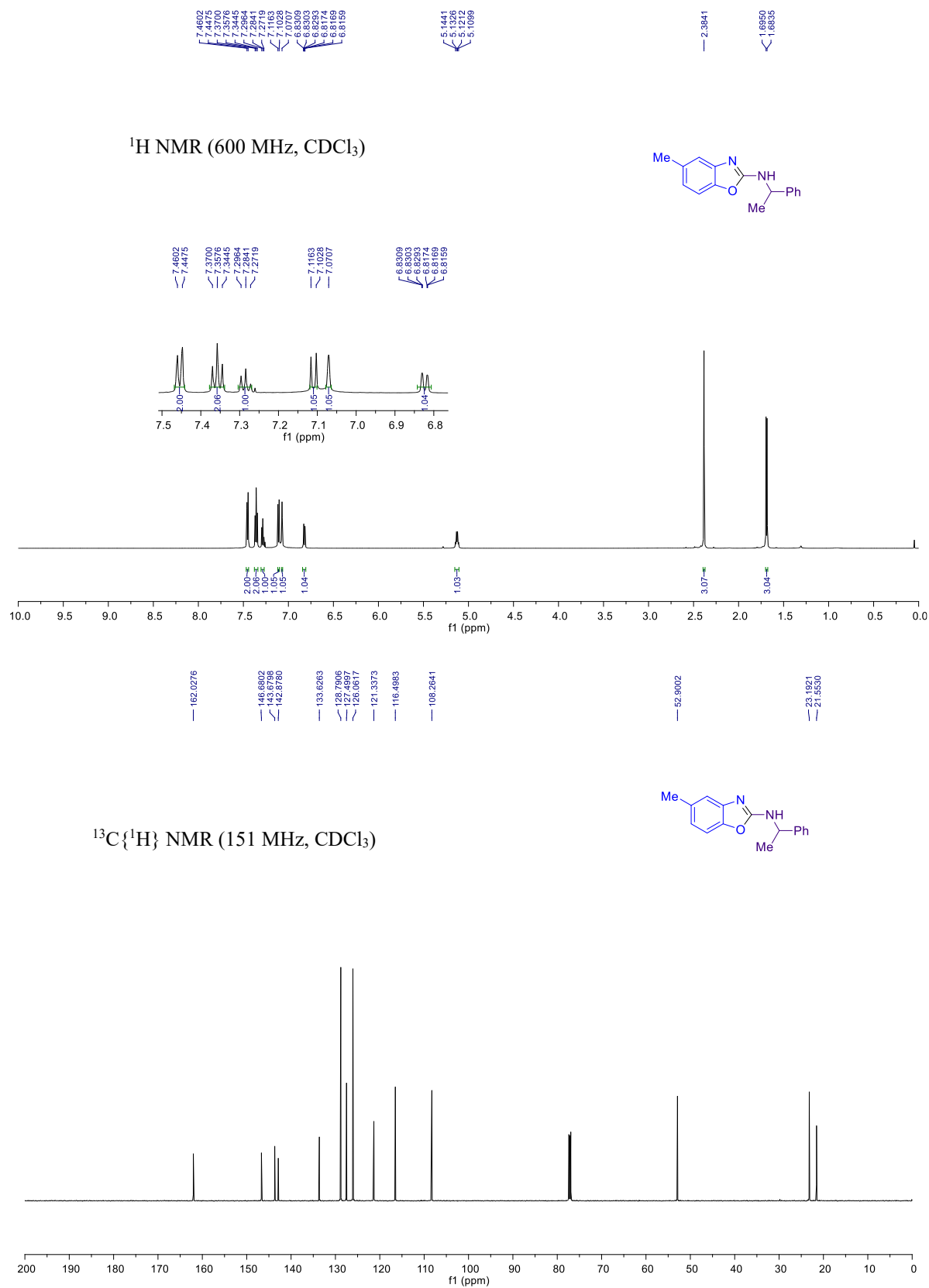


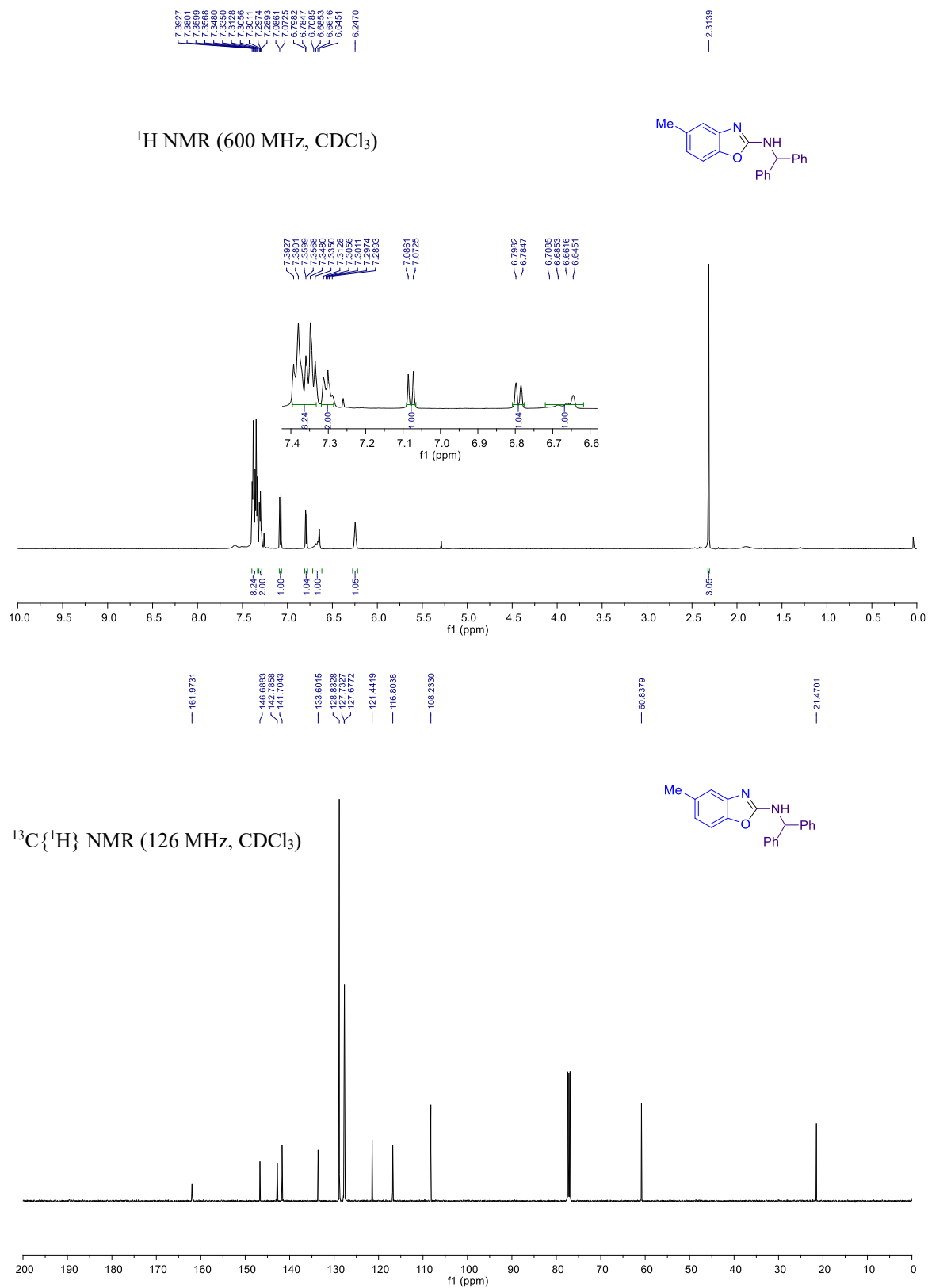
***N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148ca)**



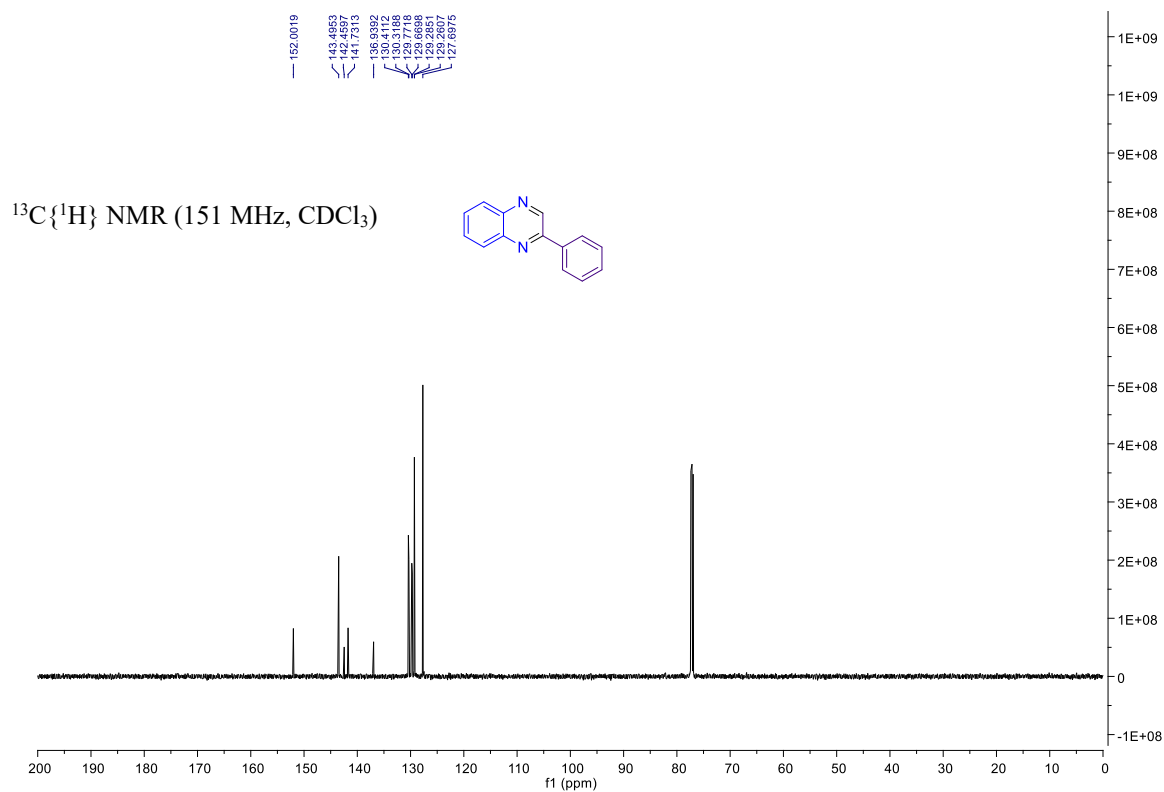
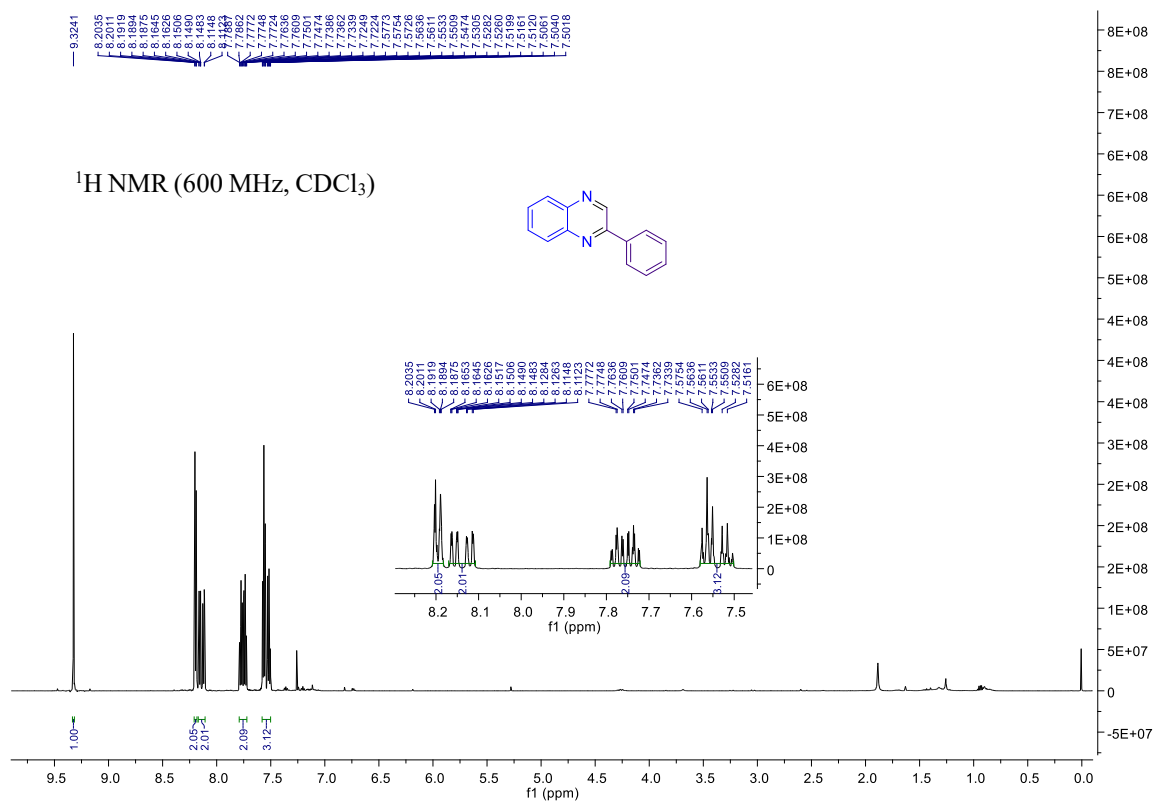
***N*-(2-ethylhexyl)-5-methylbenzo[*d*]oxazol-2-amine (148da)**

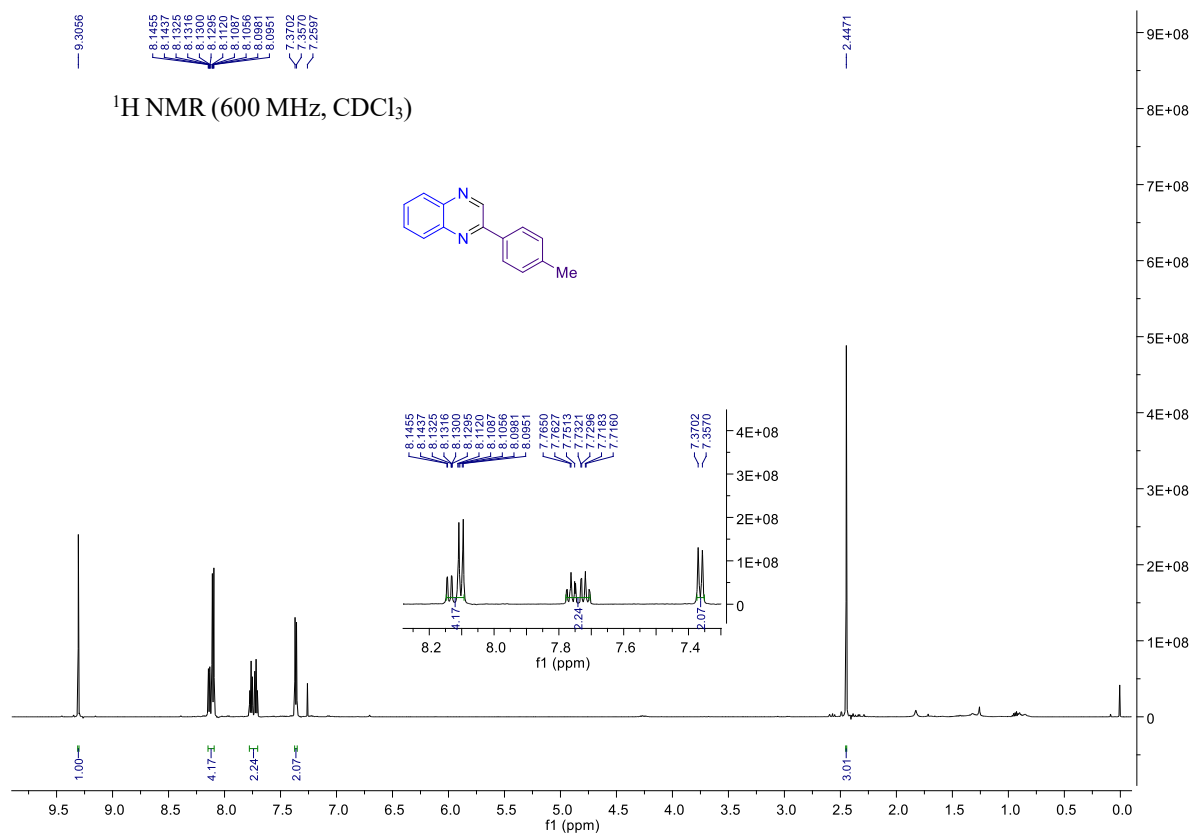
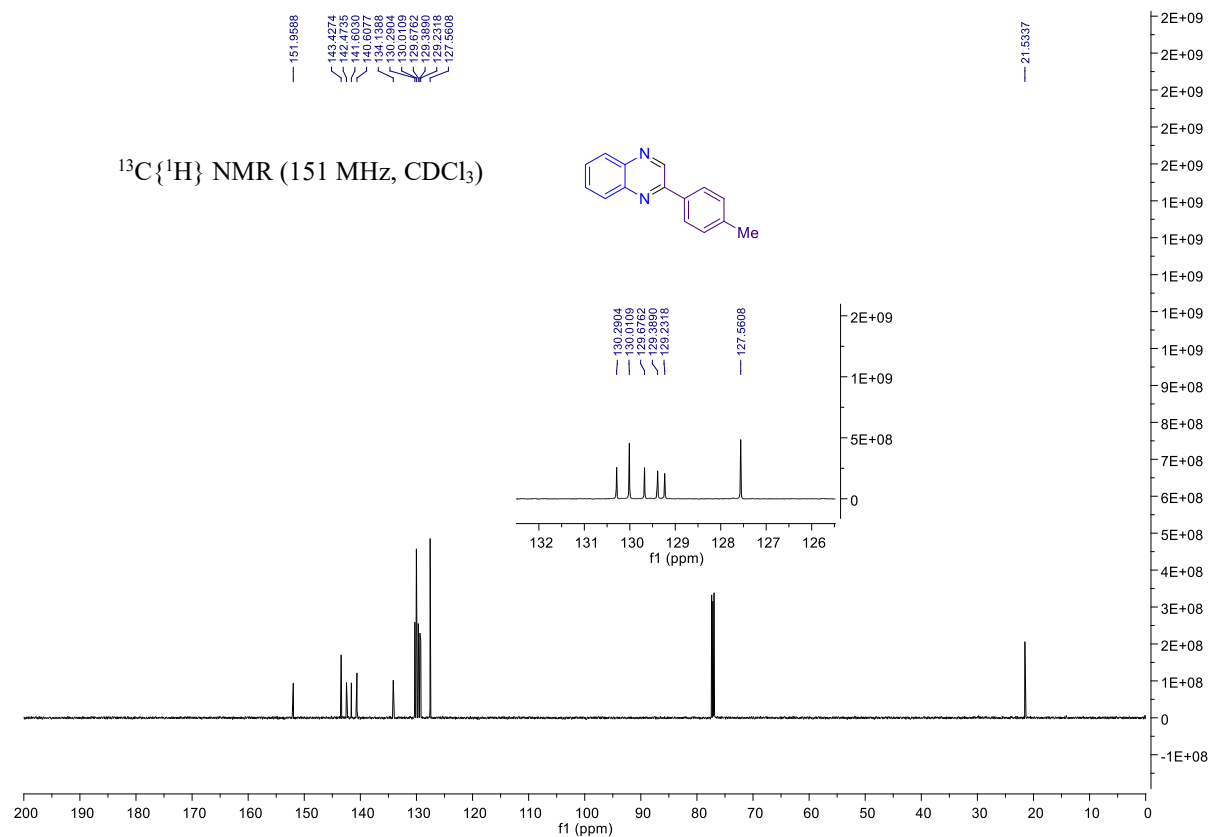
5-methyl-*N*-(1-phenylethyl)benzo[d]oxazol-2-amine (148ea)



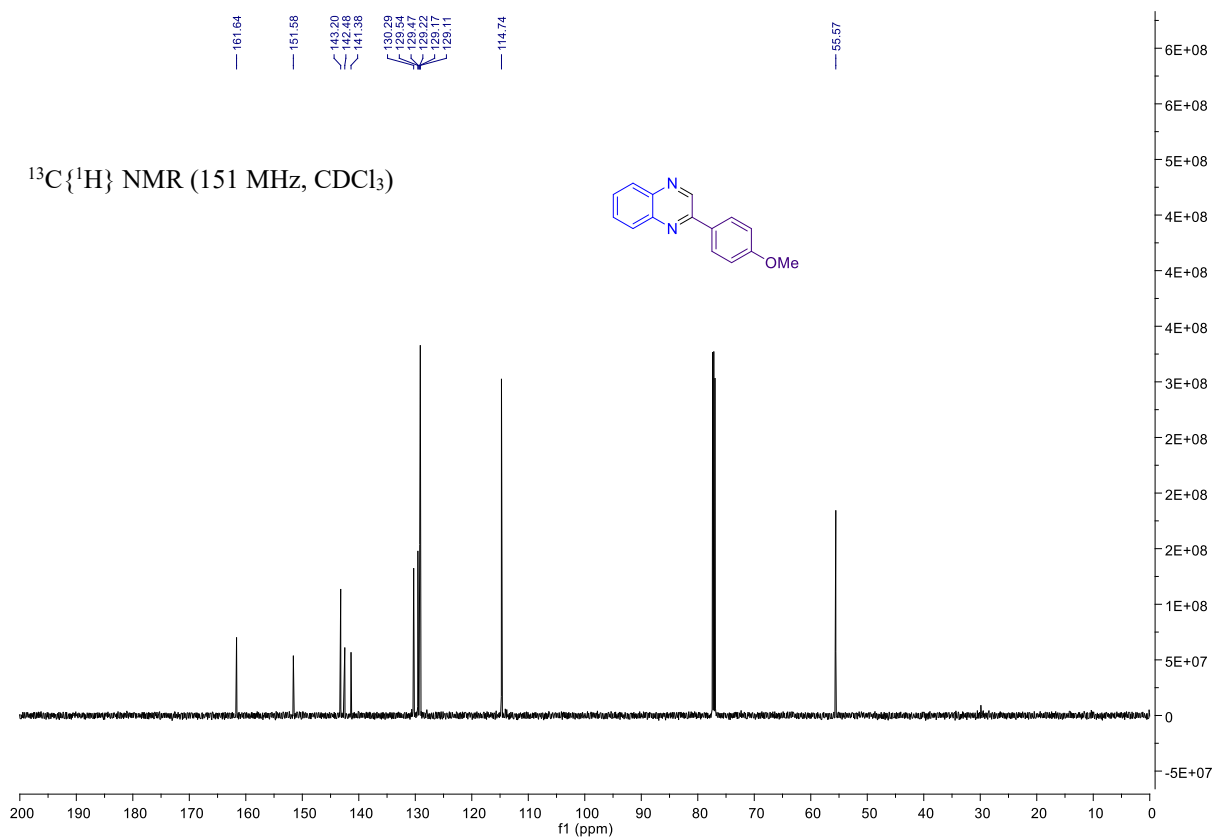
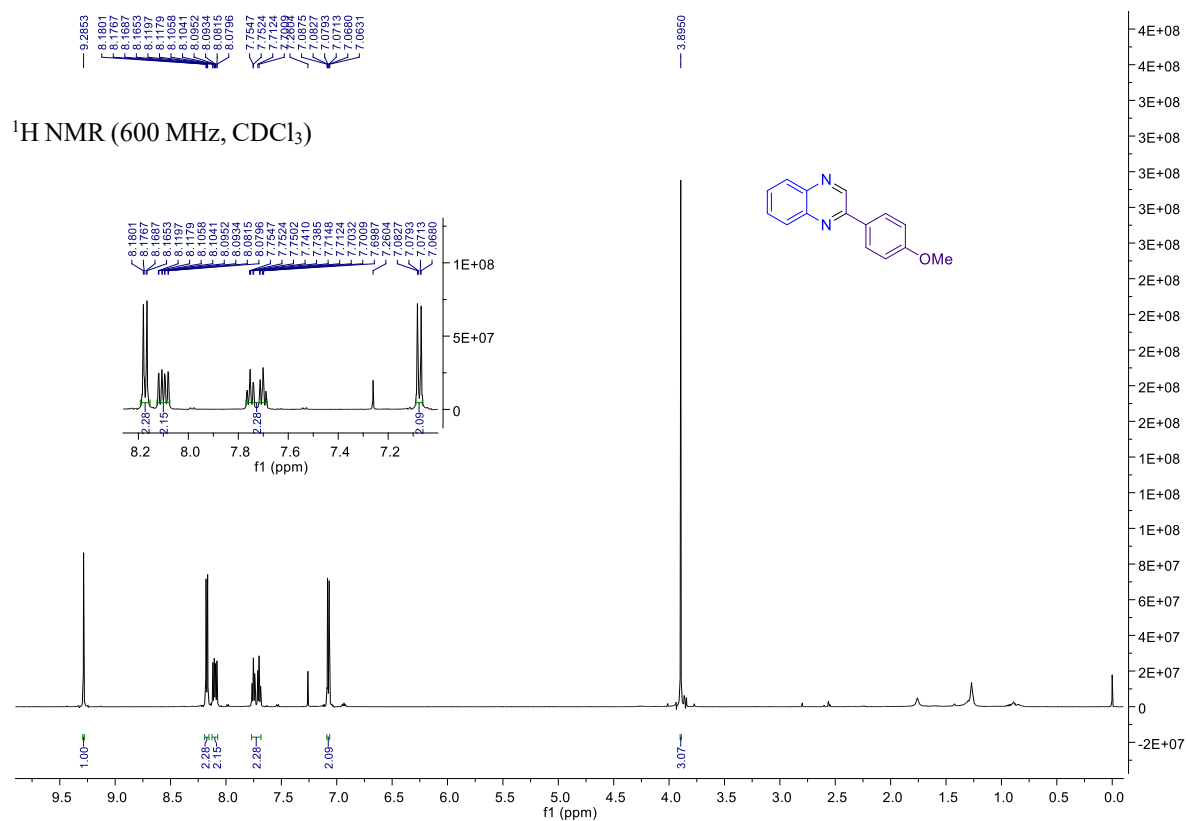
***N*-benzhydryl-5-methylbenzo[d]oxazol-2-amine (148fa)**

2-Phenylquinoxaline (151aa)

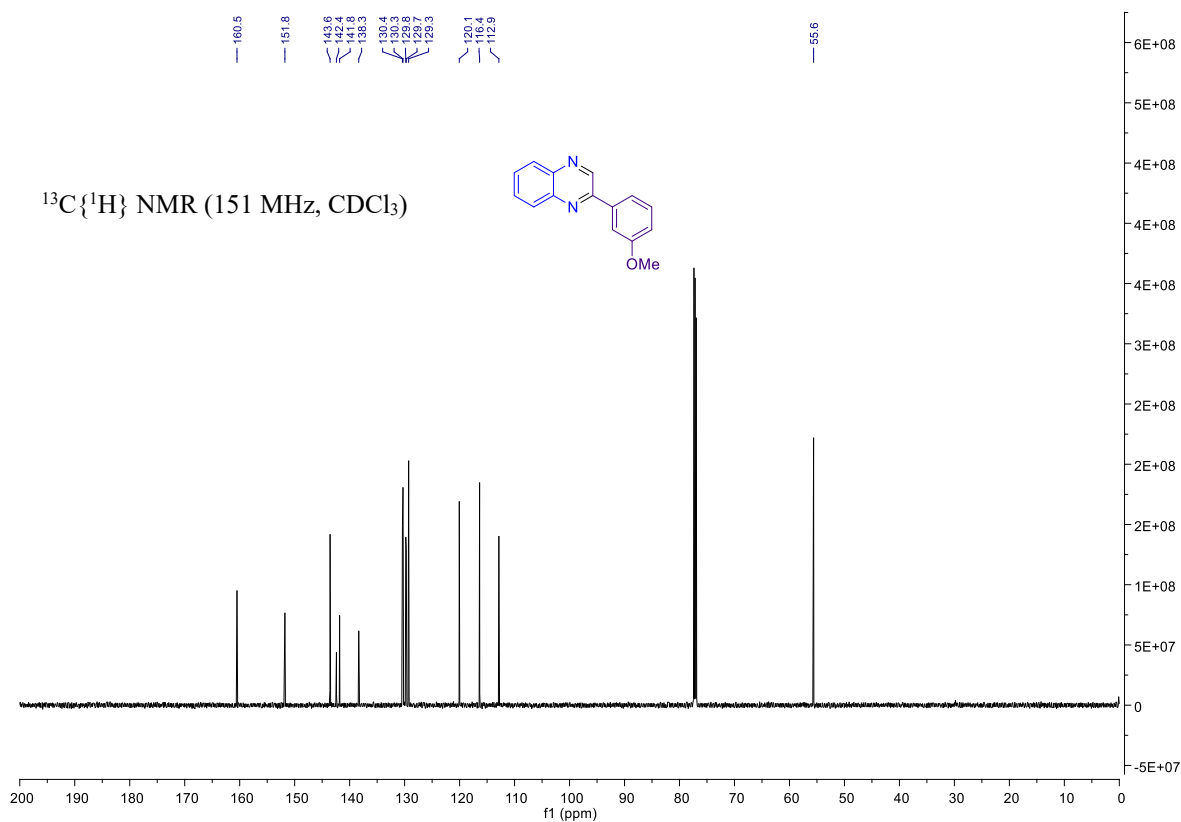
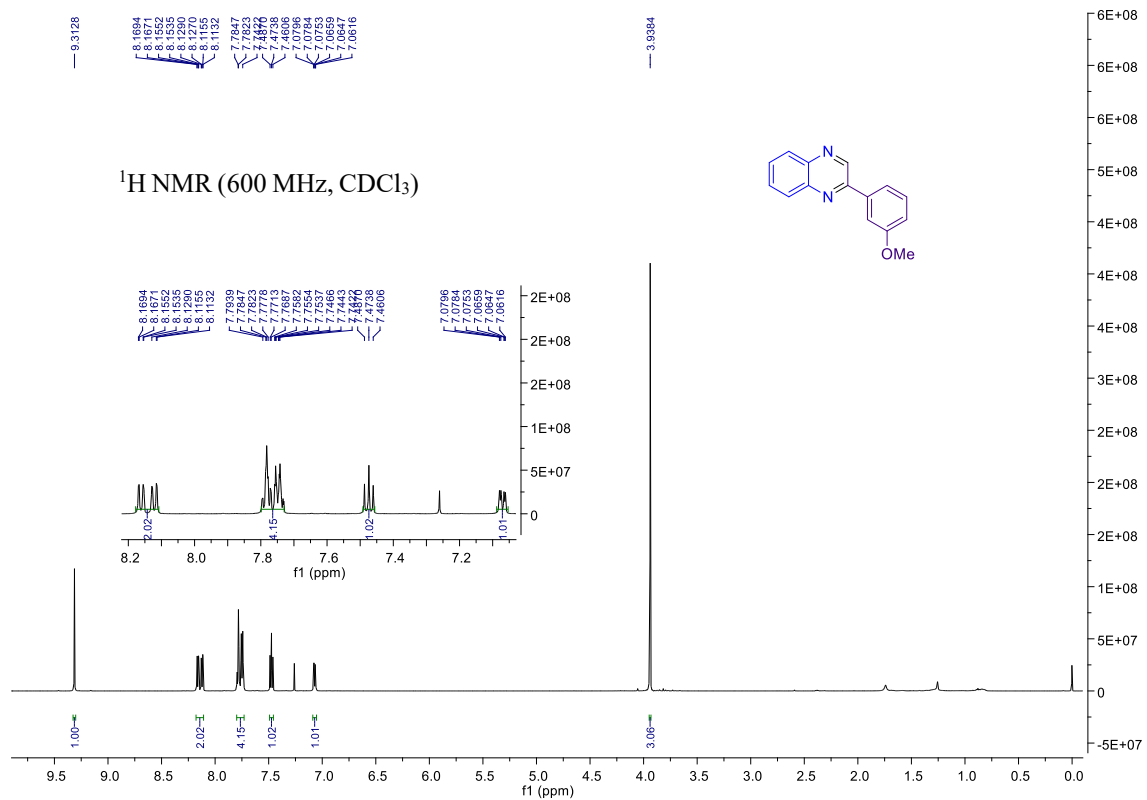


2-(*p*-Tolyl)quinoxaline (151ab) ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3)

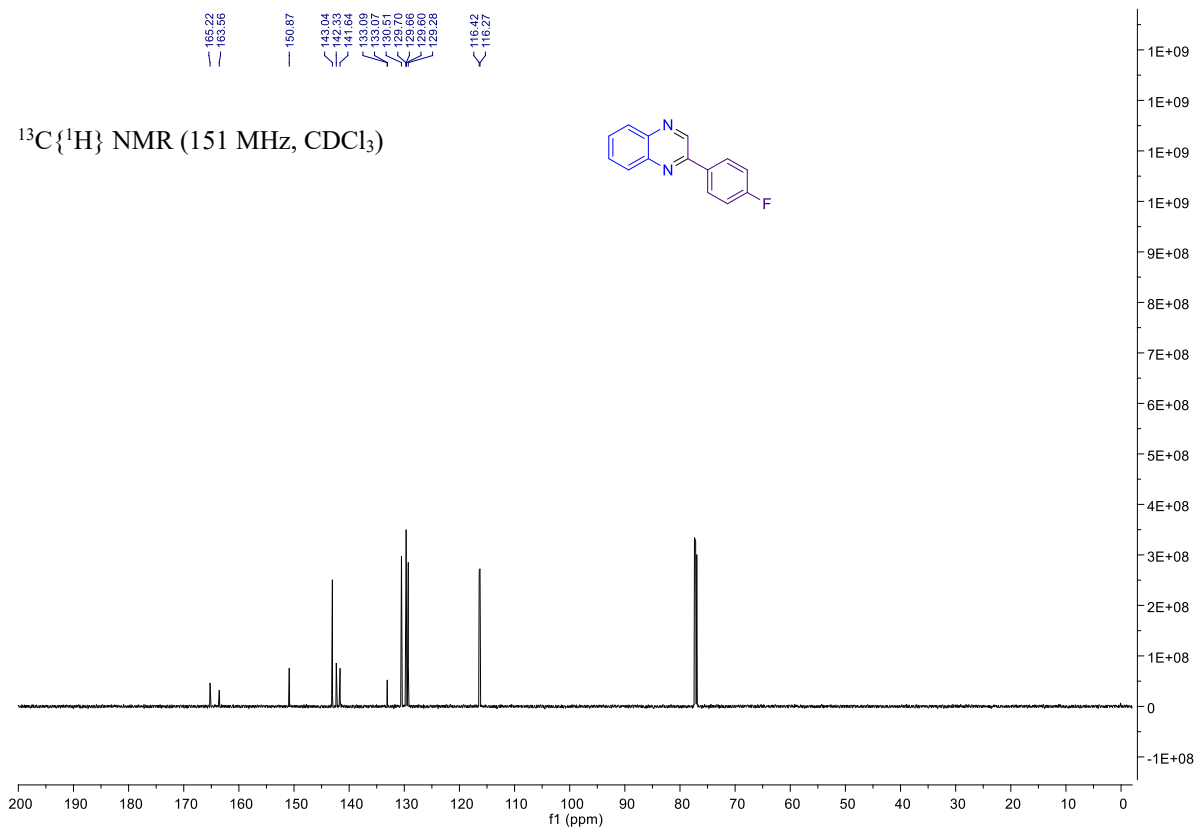
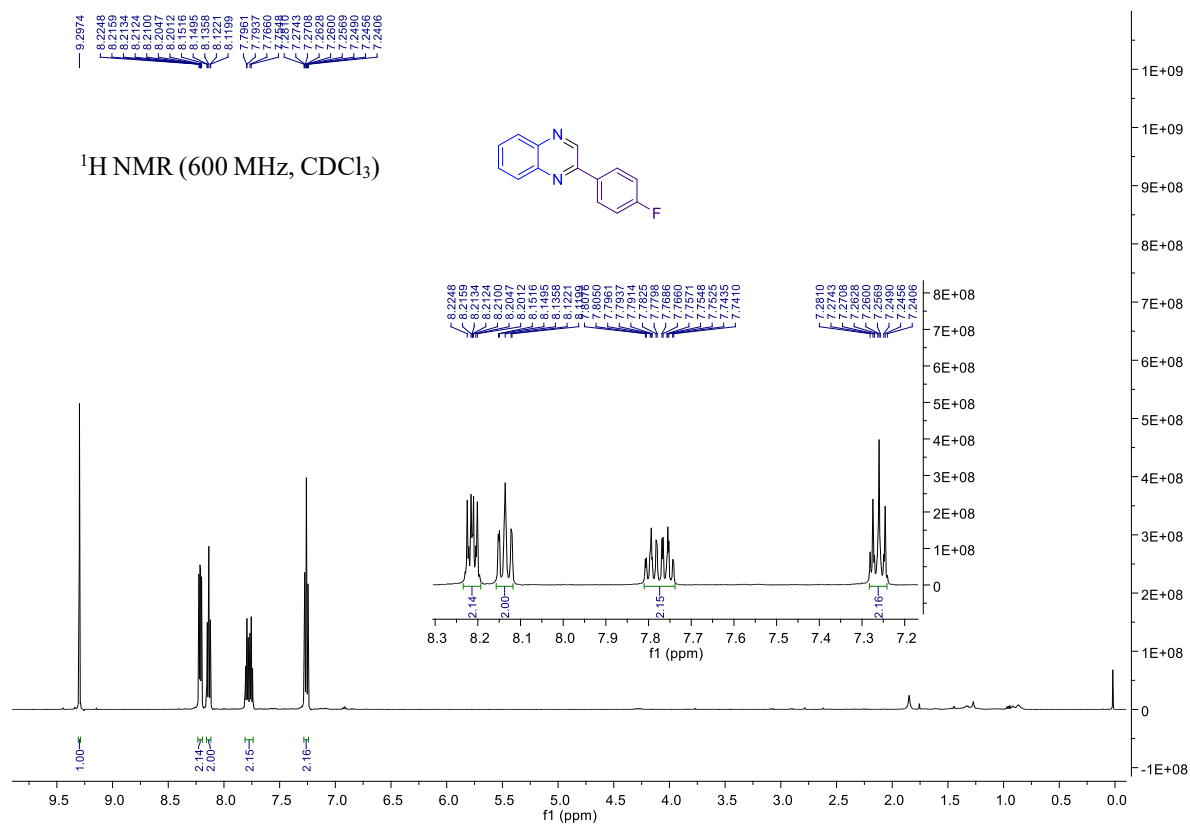
2-(4-Methoxyphenyl)quinoxaline (151ac)



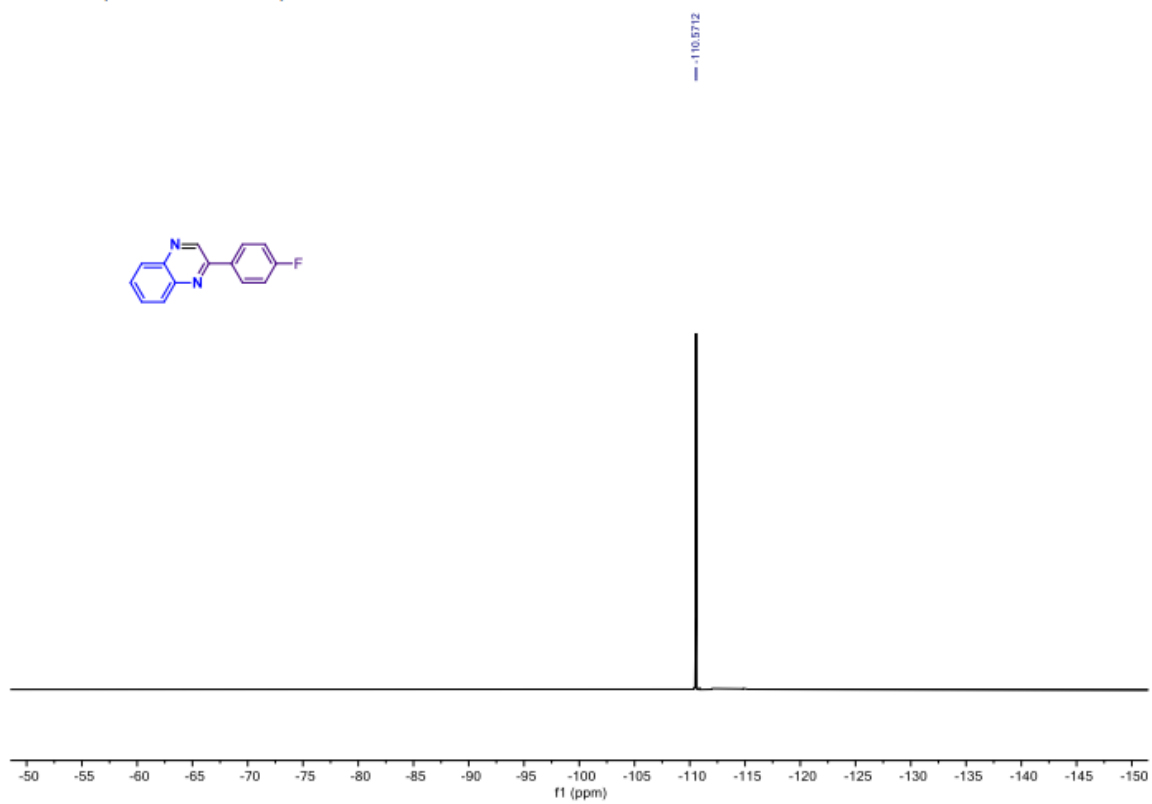
2-(3-Methoxyphenyl)quinoxaline (151ad)



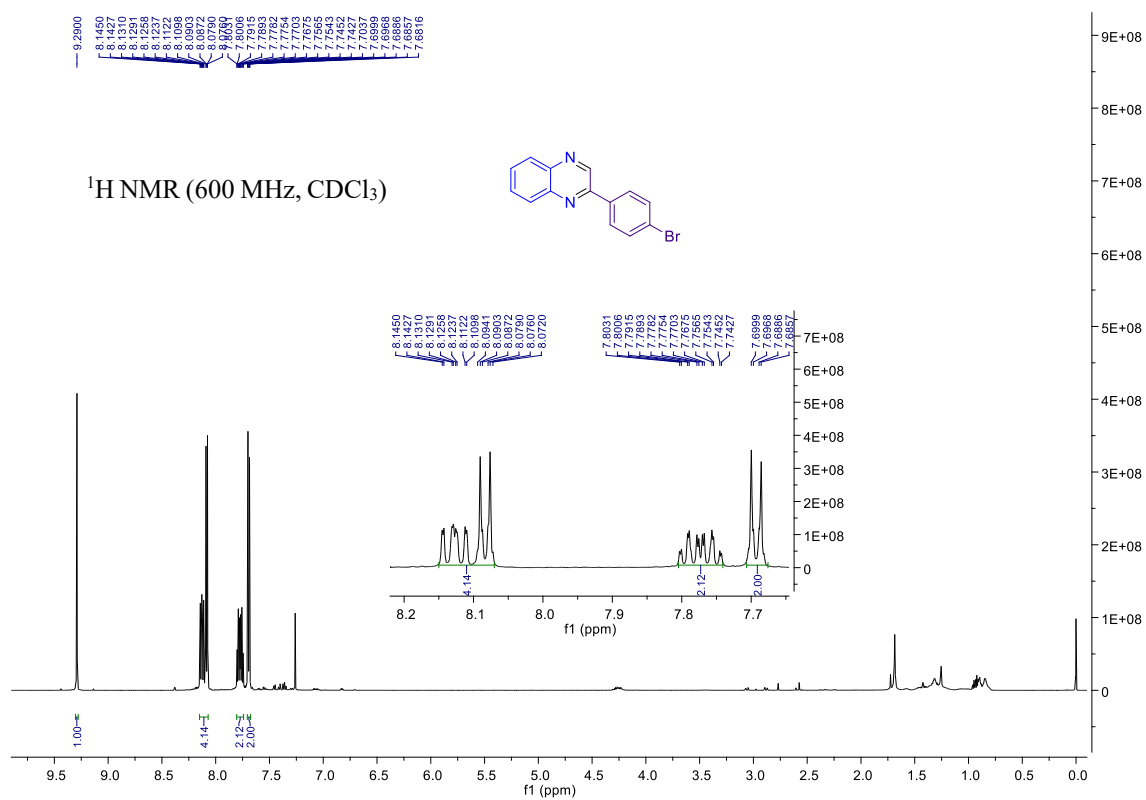
2-(4-Fluorophenyl)quinoxaline (151ae)



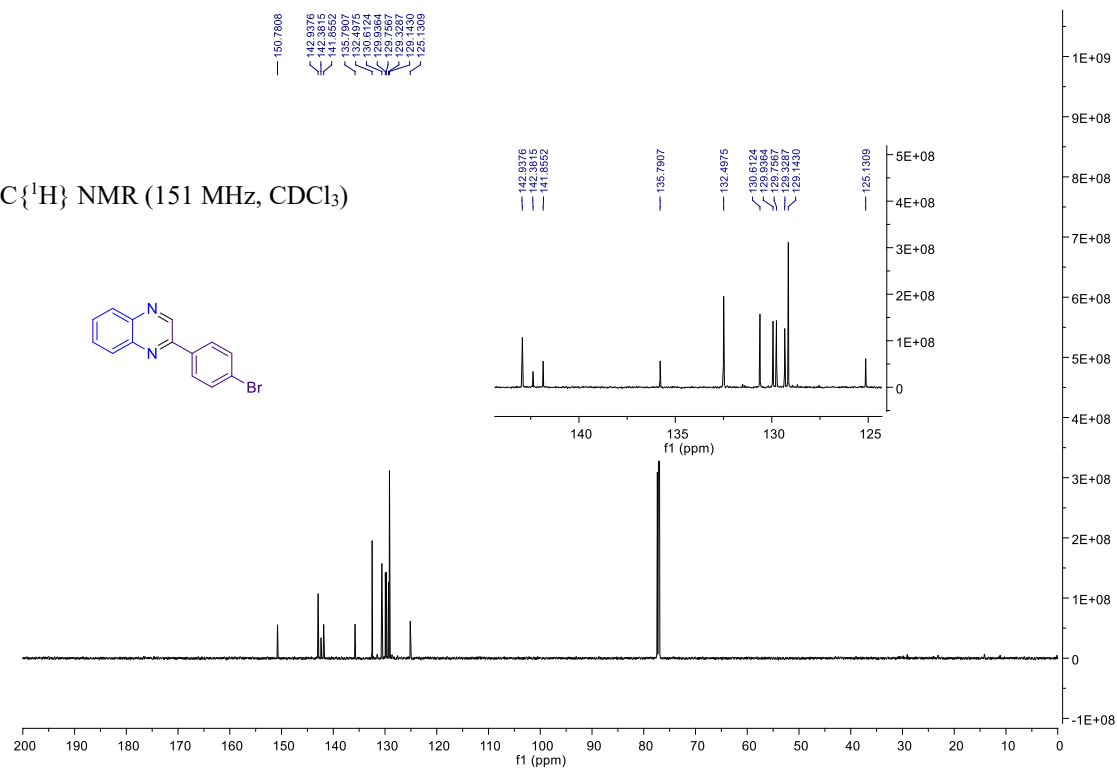
^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3)

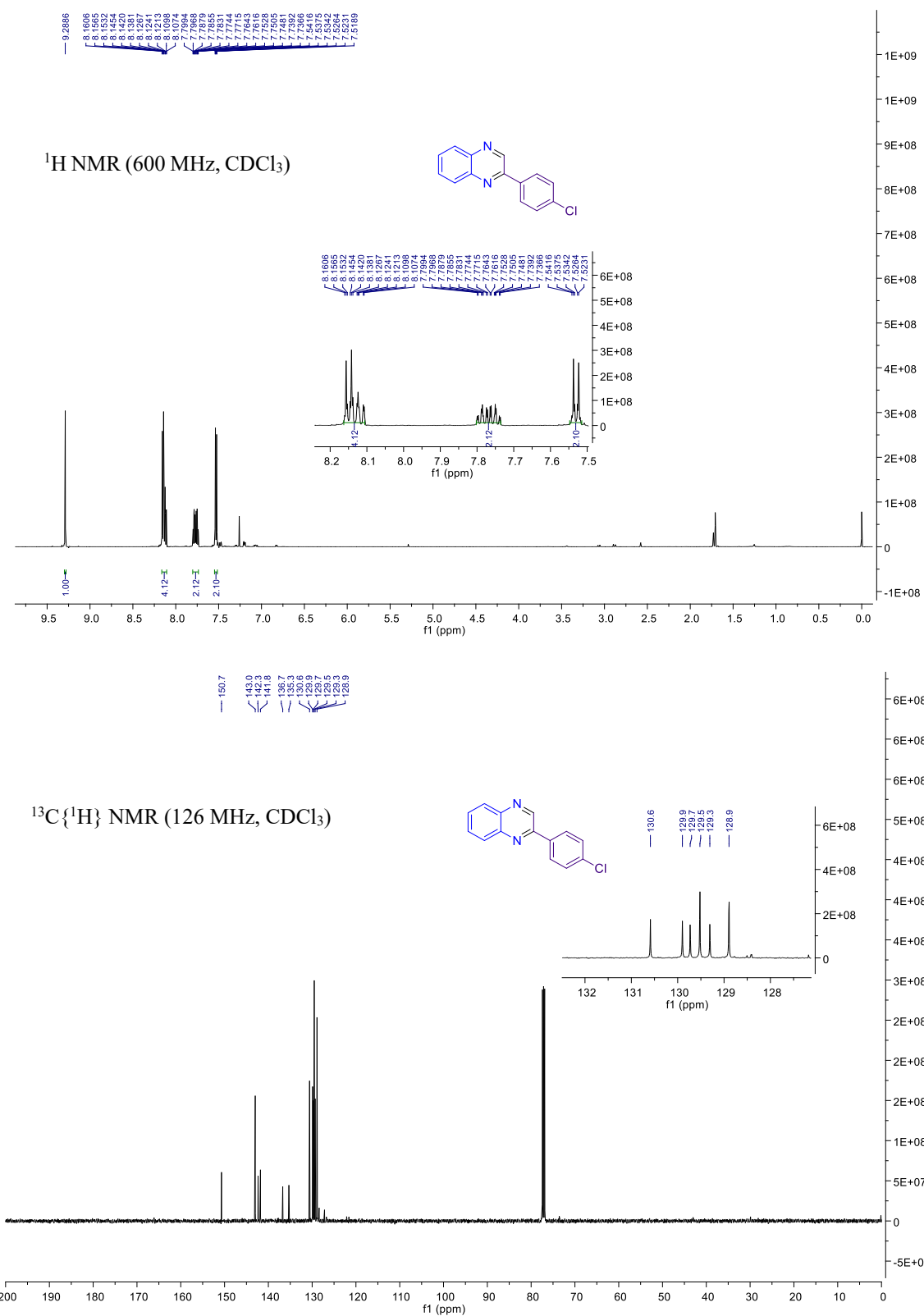


2-(4-Bromophenyl)quinoxaline (151af)

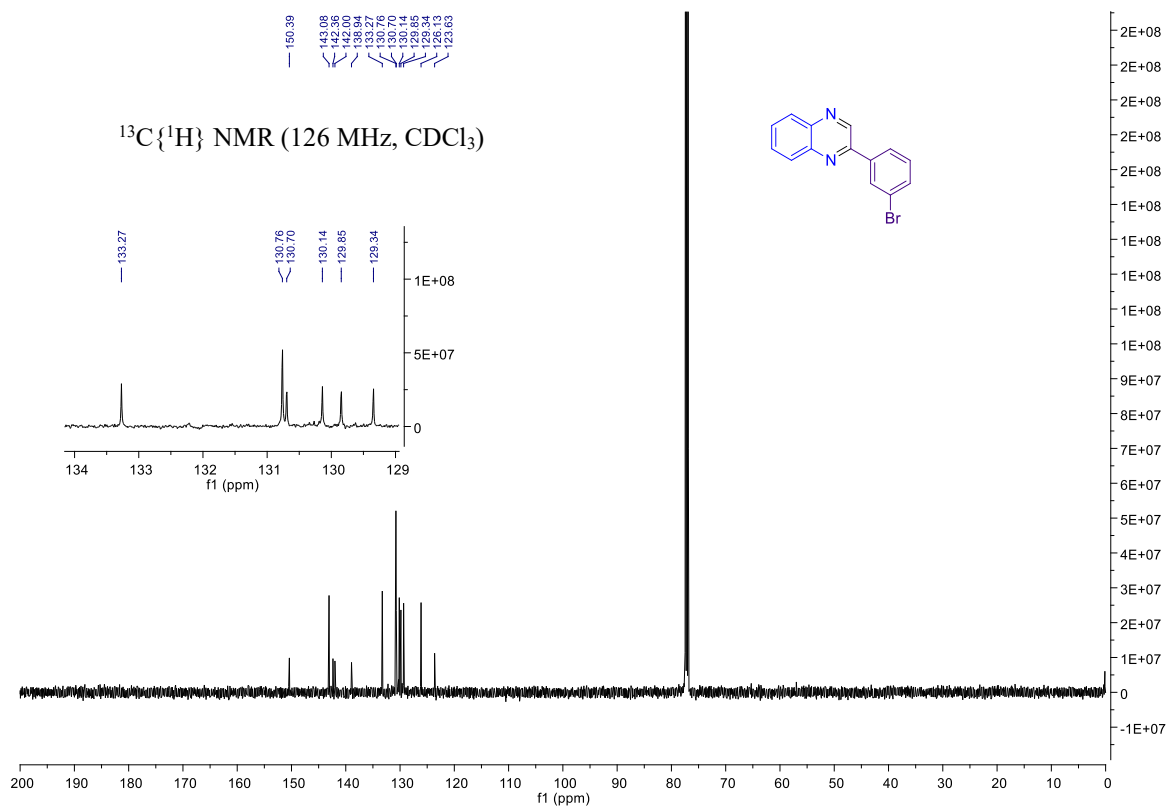
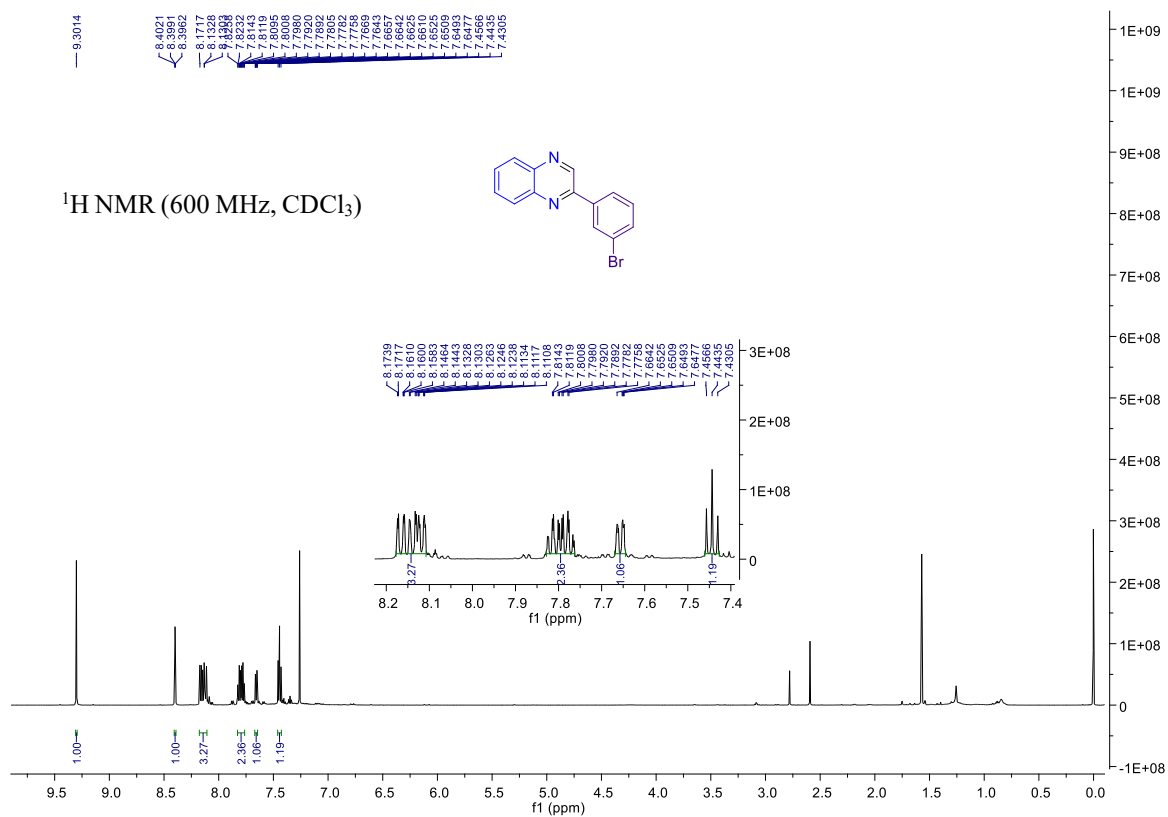


$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3)

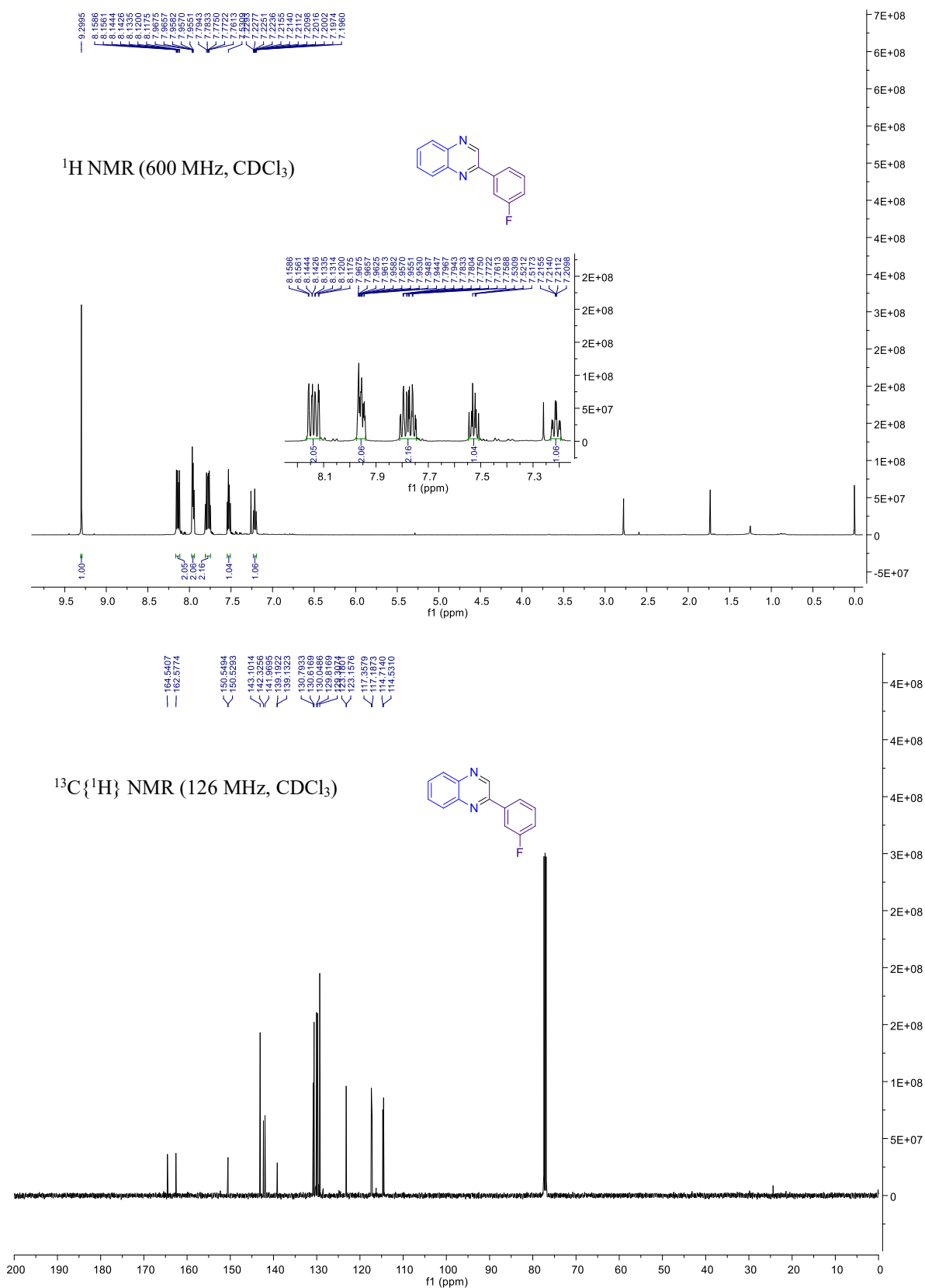


2-(4-Chlorophenyl)quinoxaline (151ag)

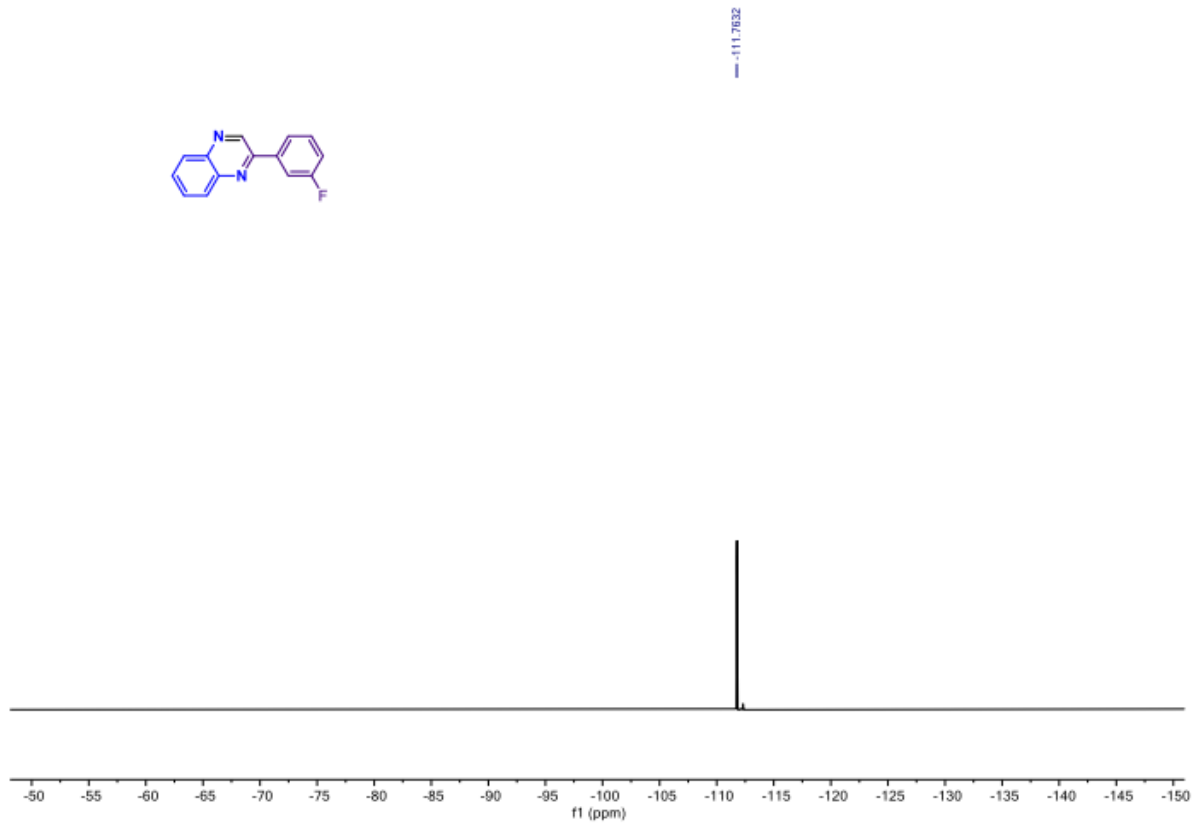
2-(3-Bromophenyl)quinoxaline (151ah)



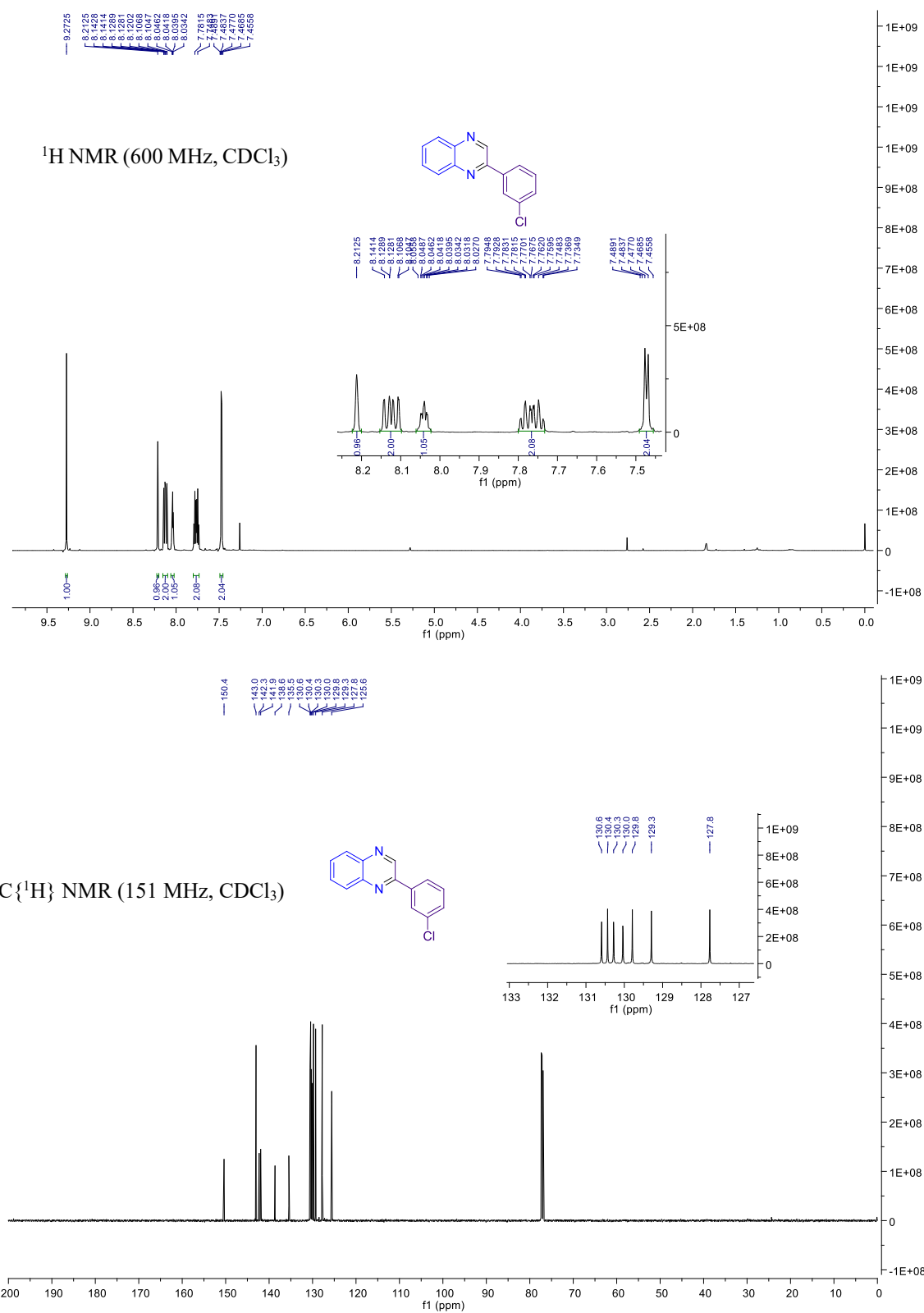
2-(3-Fluorophenyl)quinoxaline (151ai)



^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3)

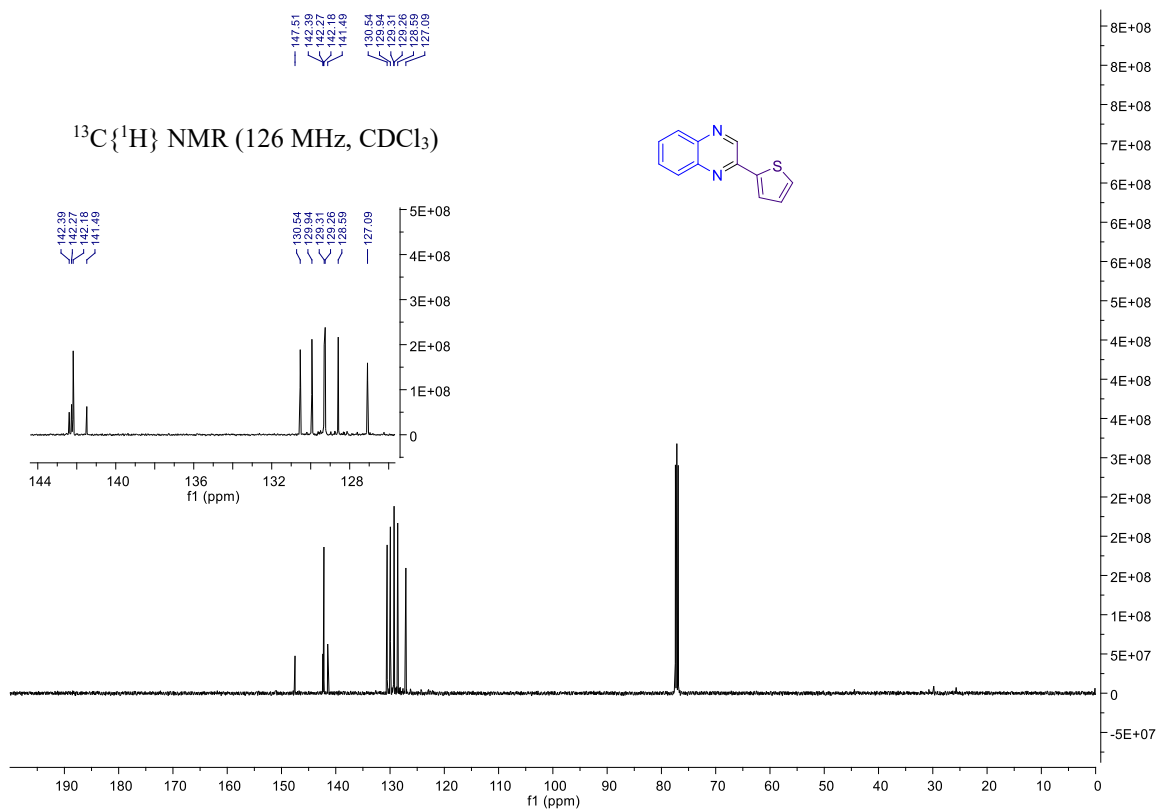
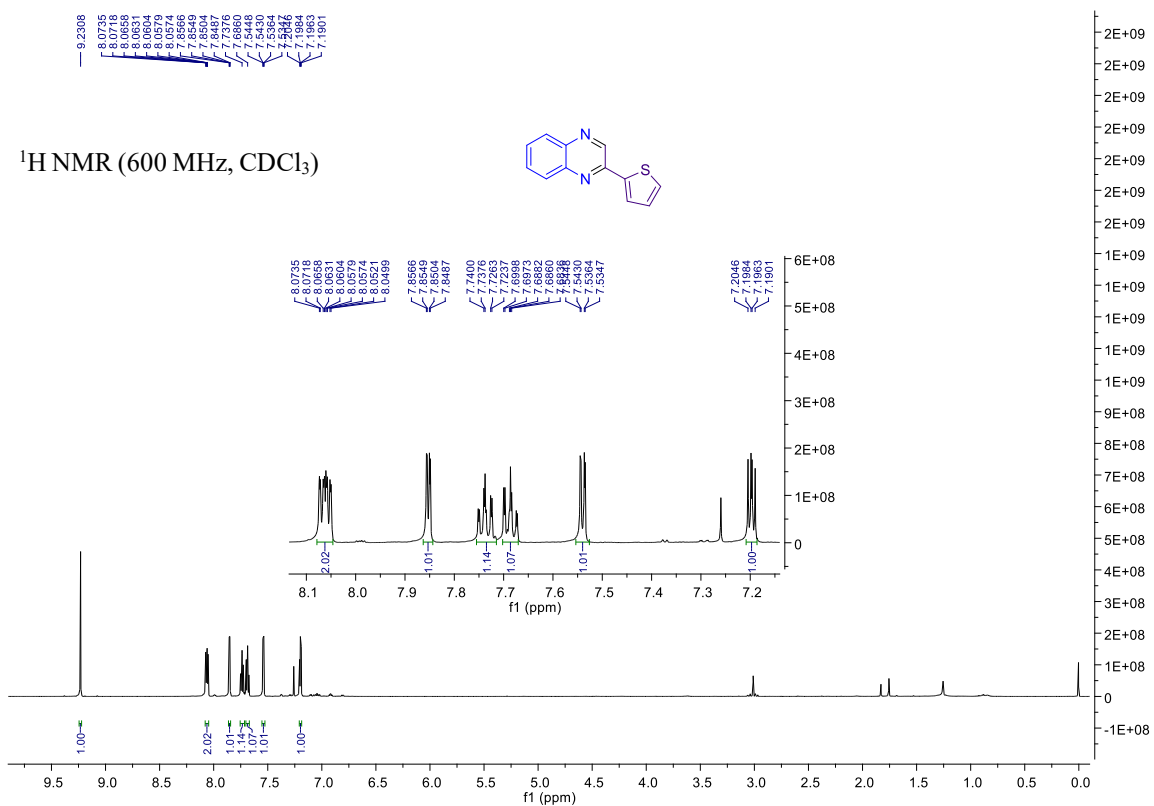


2-(3-Chlorophenyl)quinoxaline (151aj)

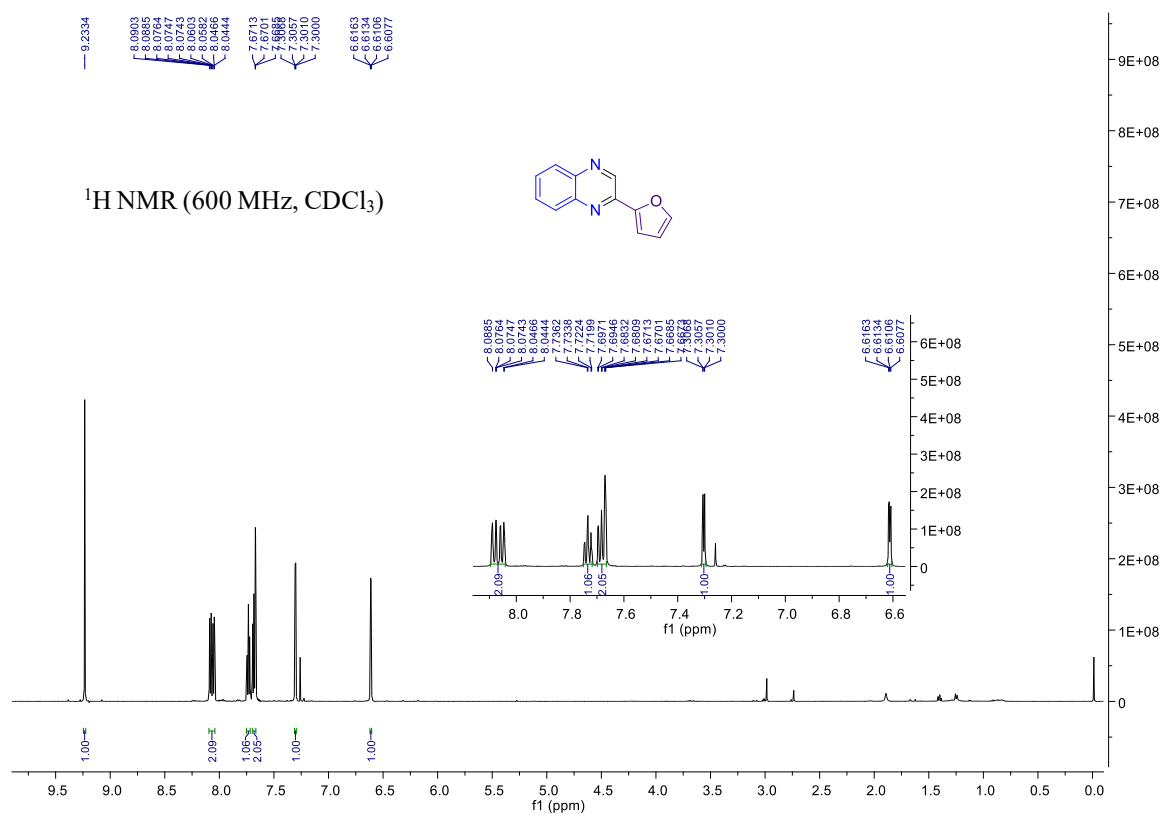




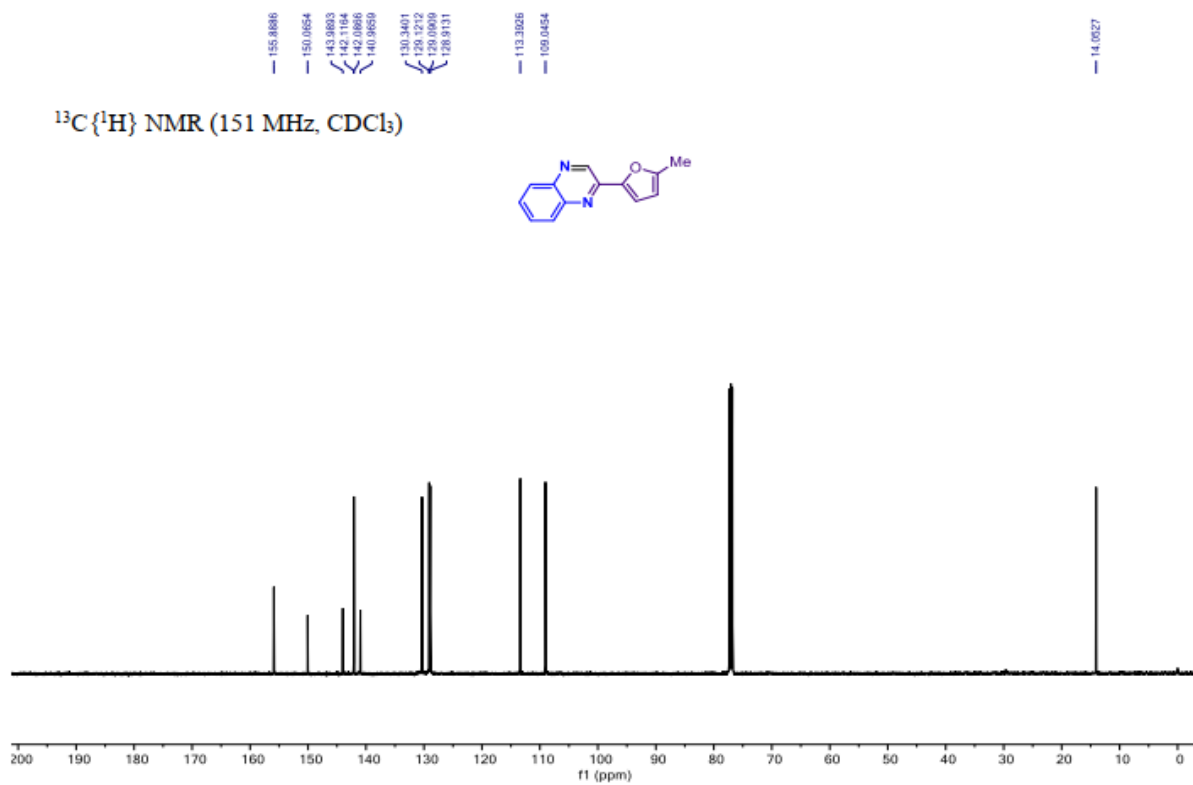
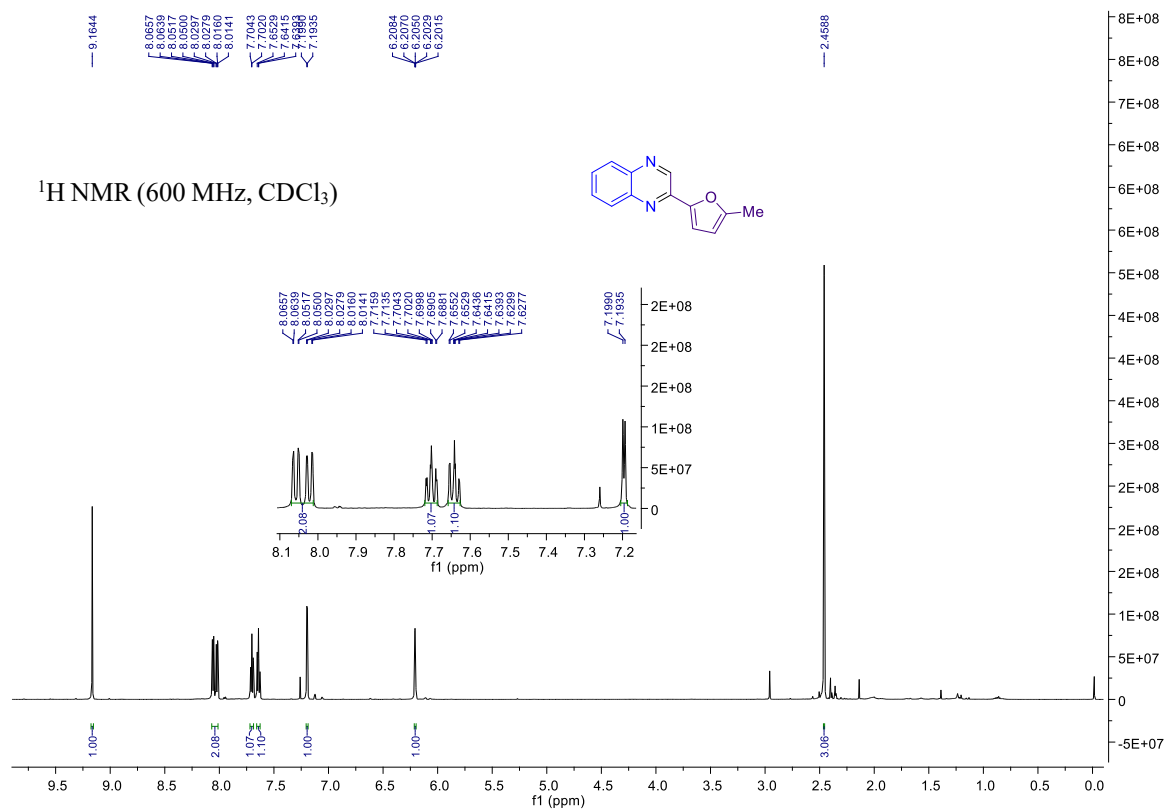
2-(Thiophen-2-yl)quinoxaline (151al)



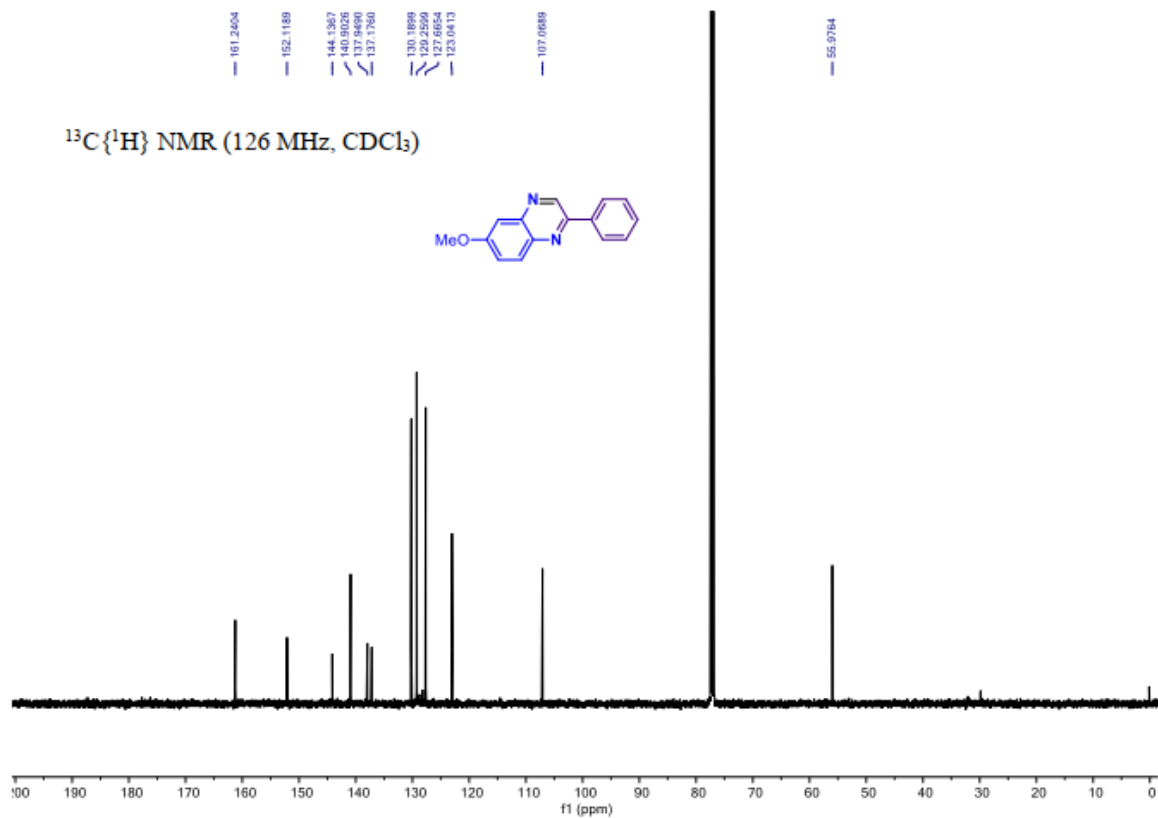
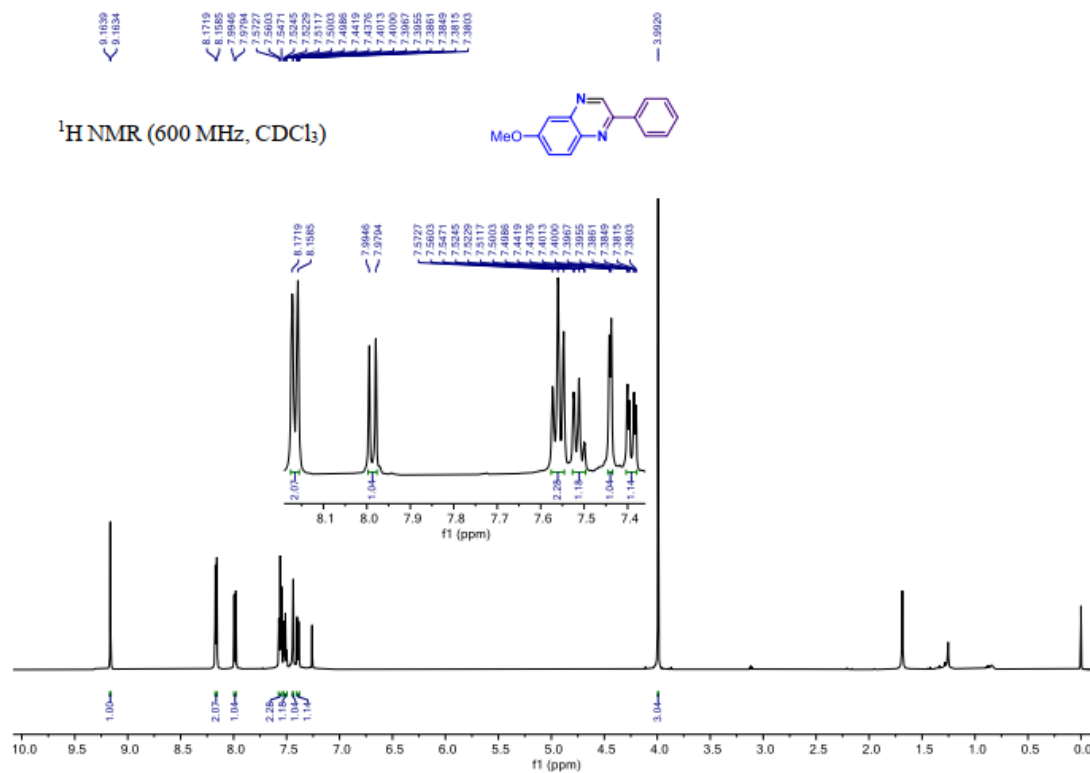
2-(Furan-2-yl)quinoxaline (151am)



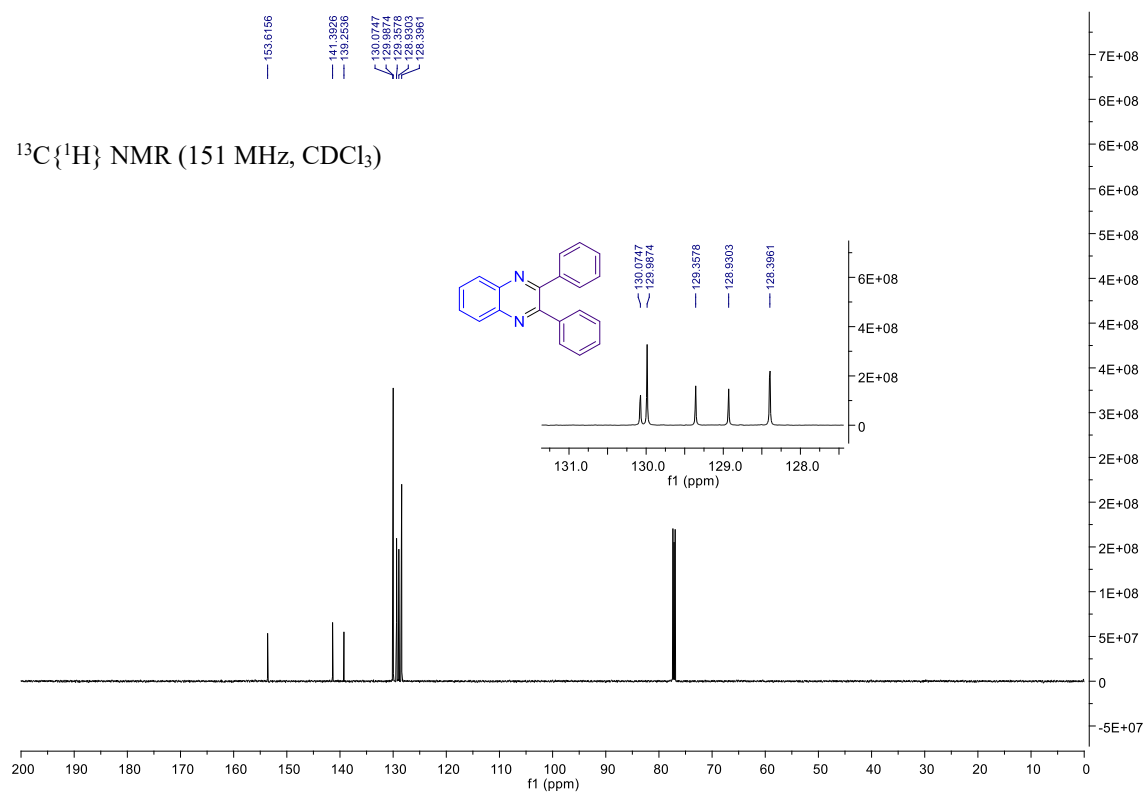
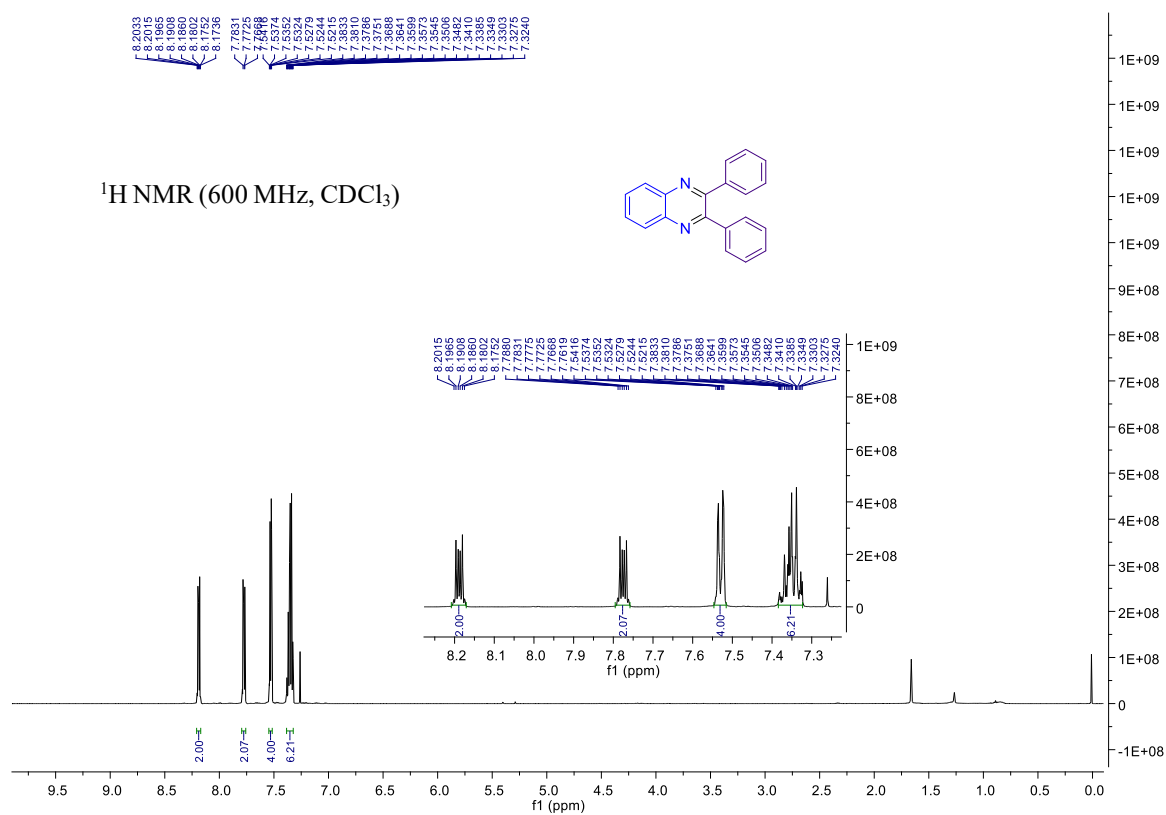
2-(5-Methylfuran-2-yl)quinoxaline (151an)

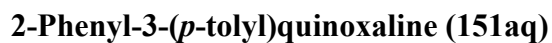


6-methoxy-2-phenylquinoxaline (151ao)

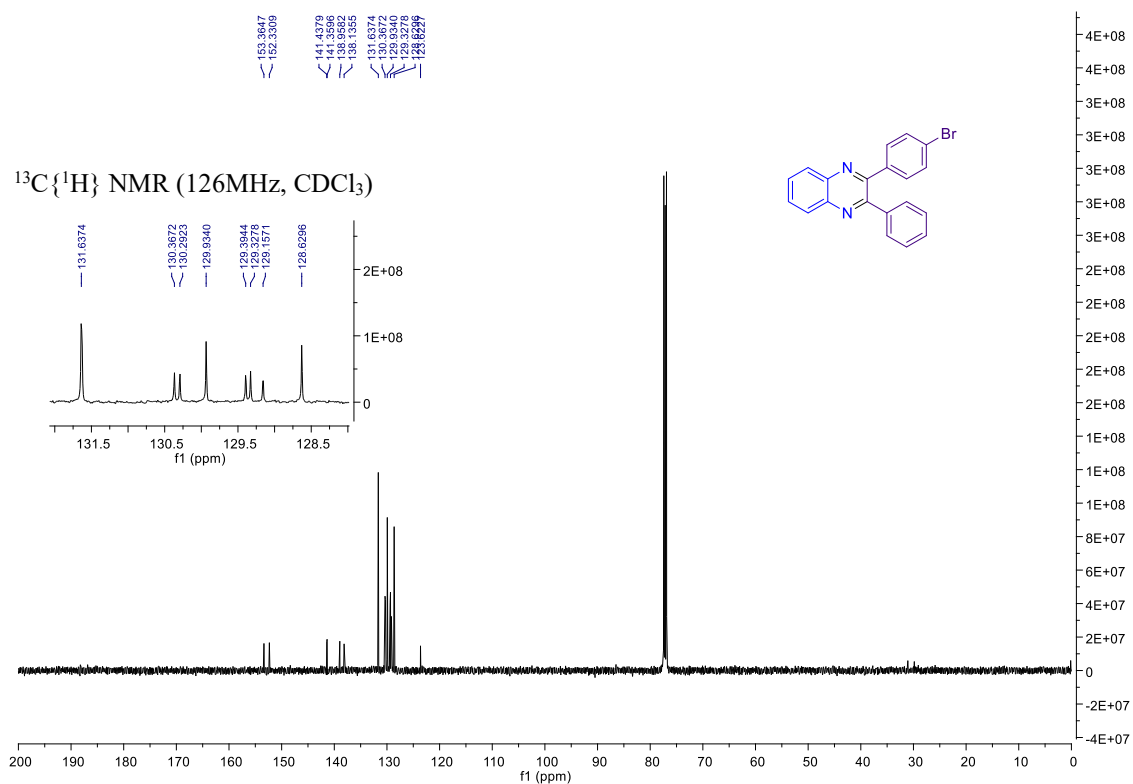
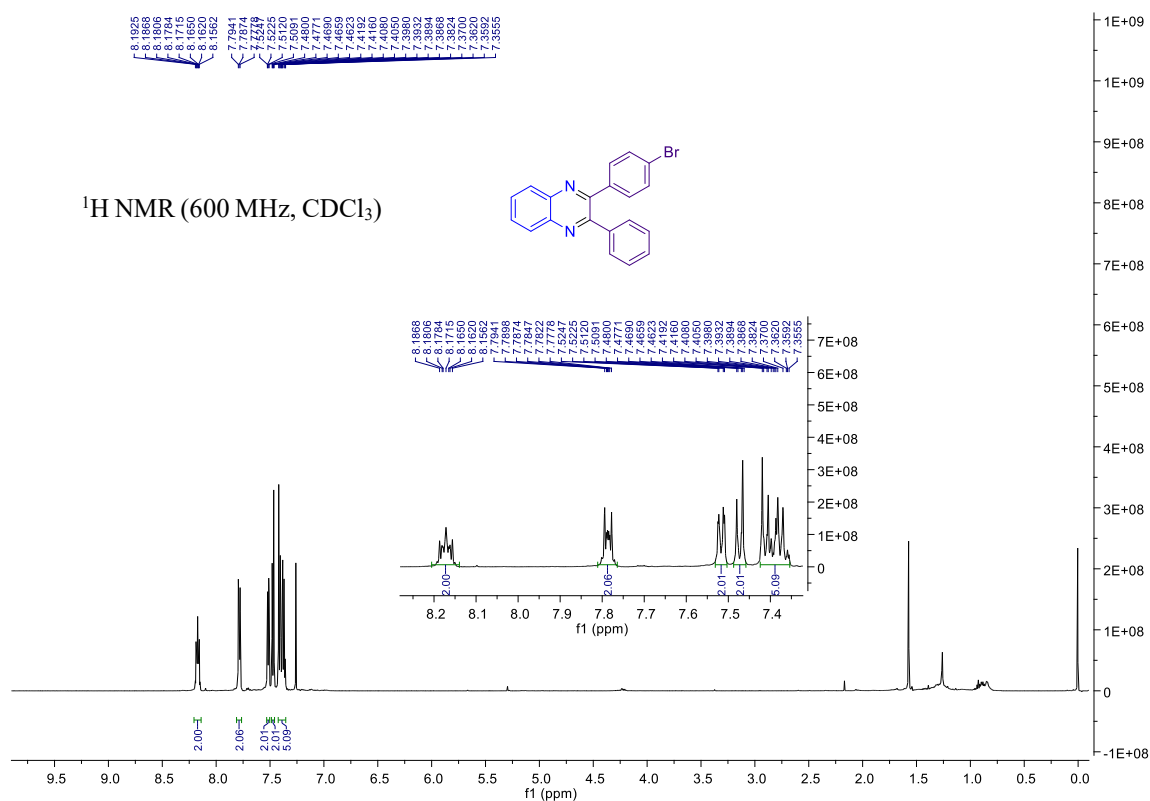


2,3-Diphenylquinoxaline (151ap)

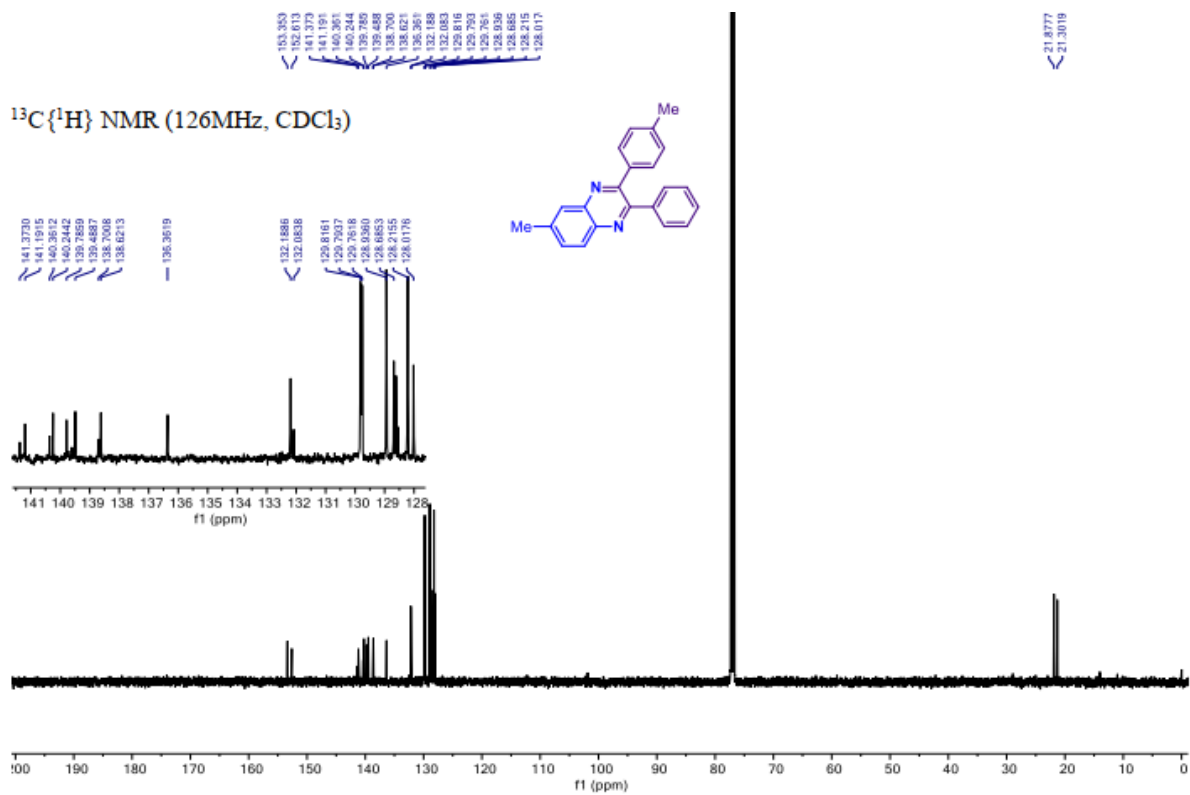
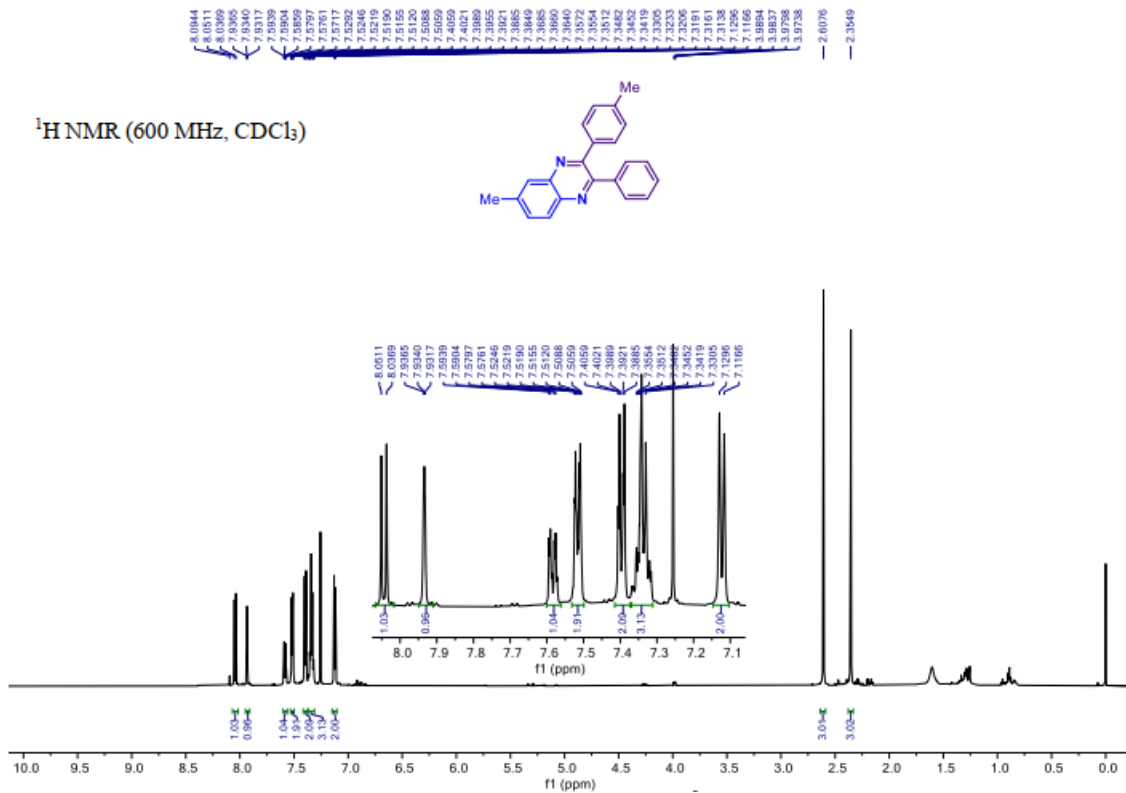




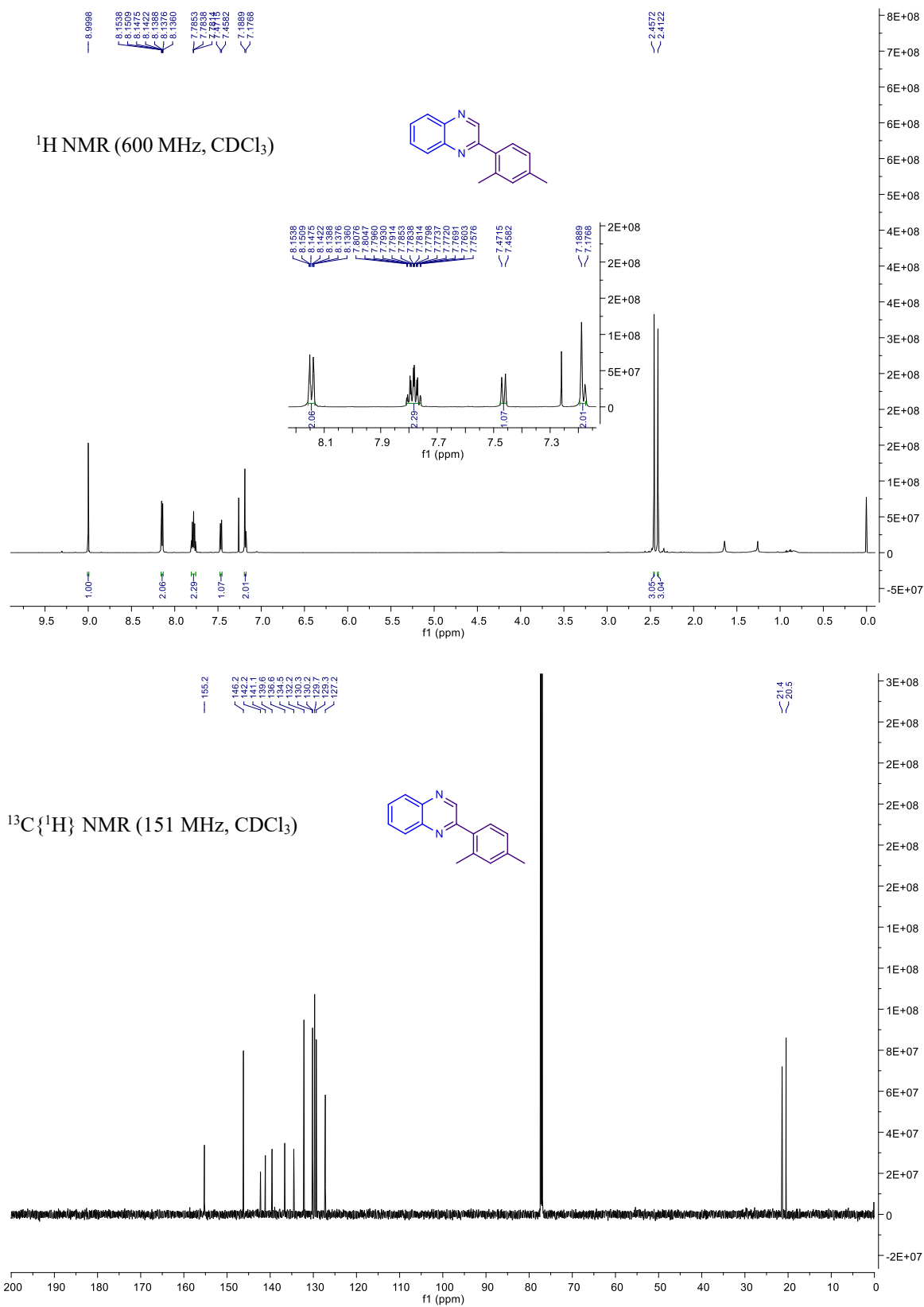
2-(4-Bromophenyl)-3-phenylquinoxaline (151ar)



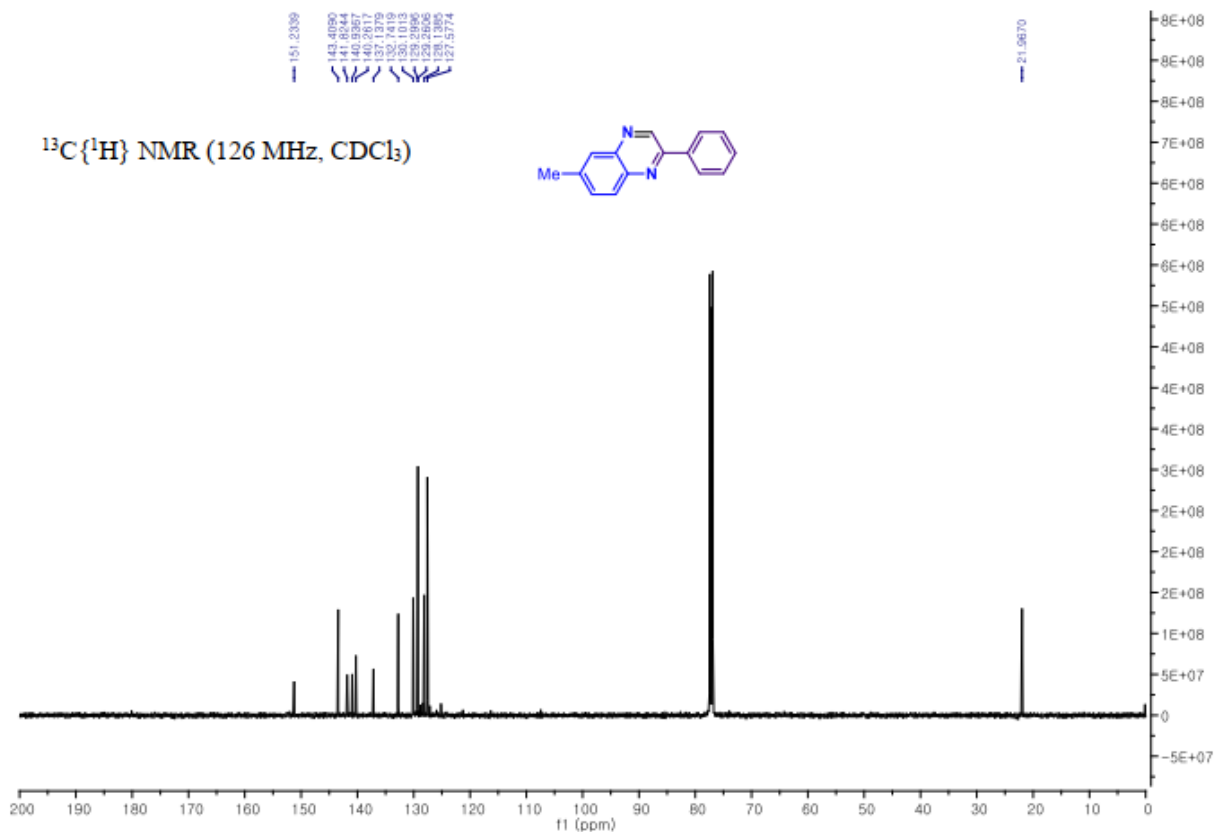
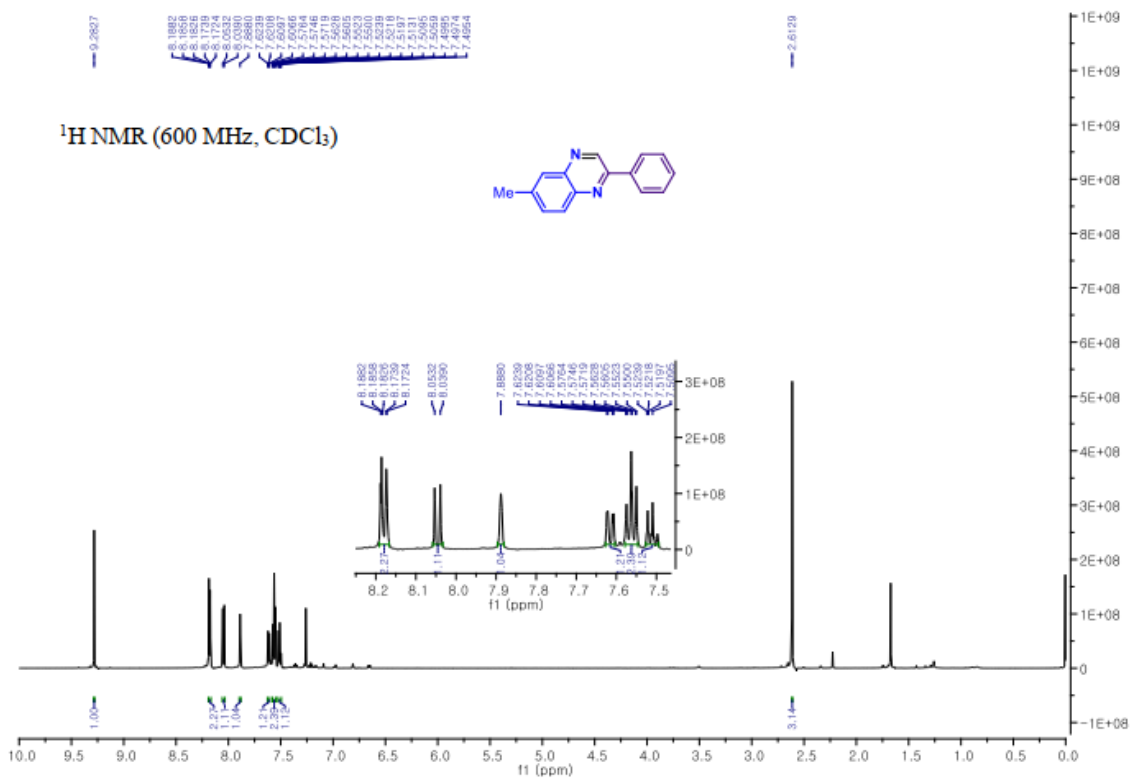
6-Methyl-2-phenyl-3-(p-tolyl)quinoxaline (151as)



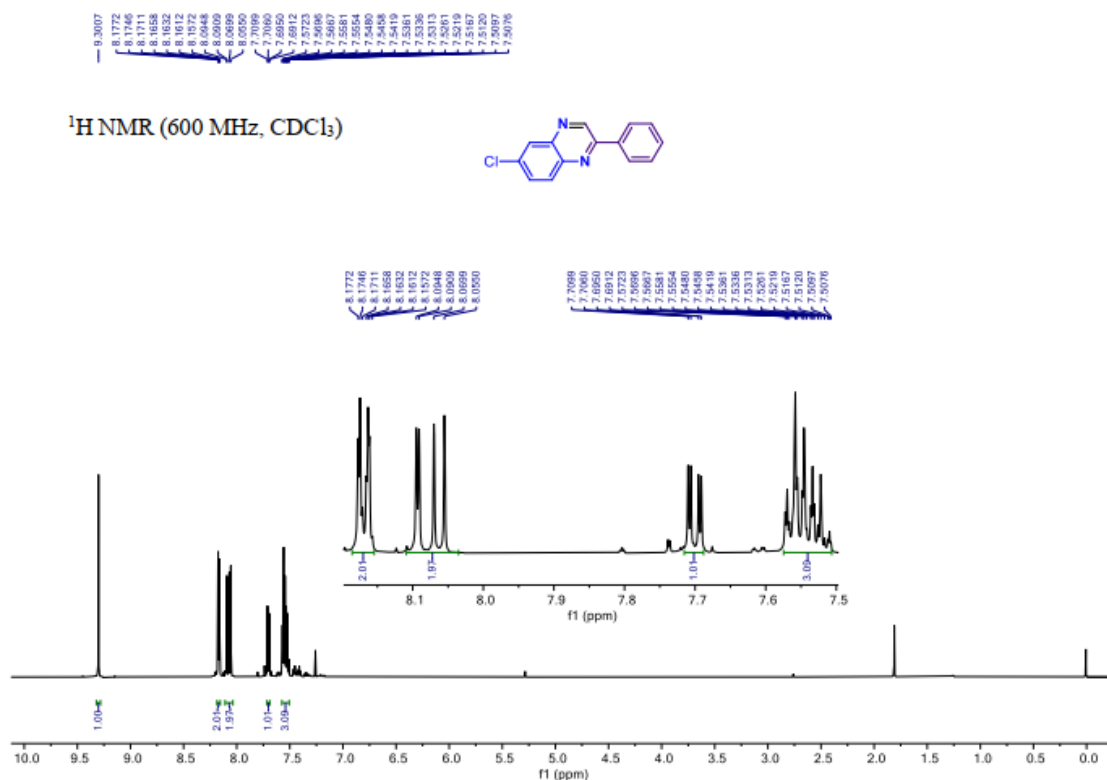
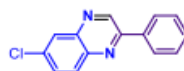
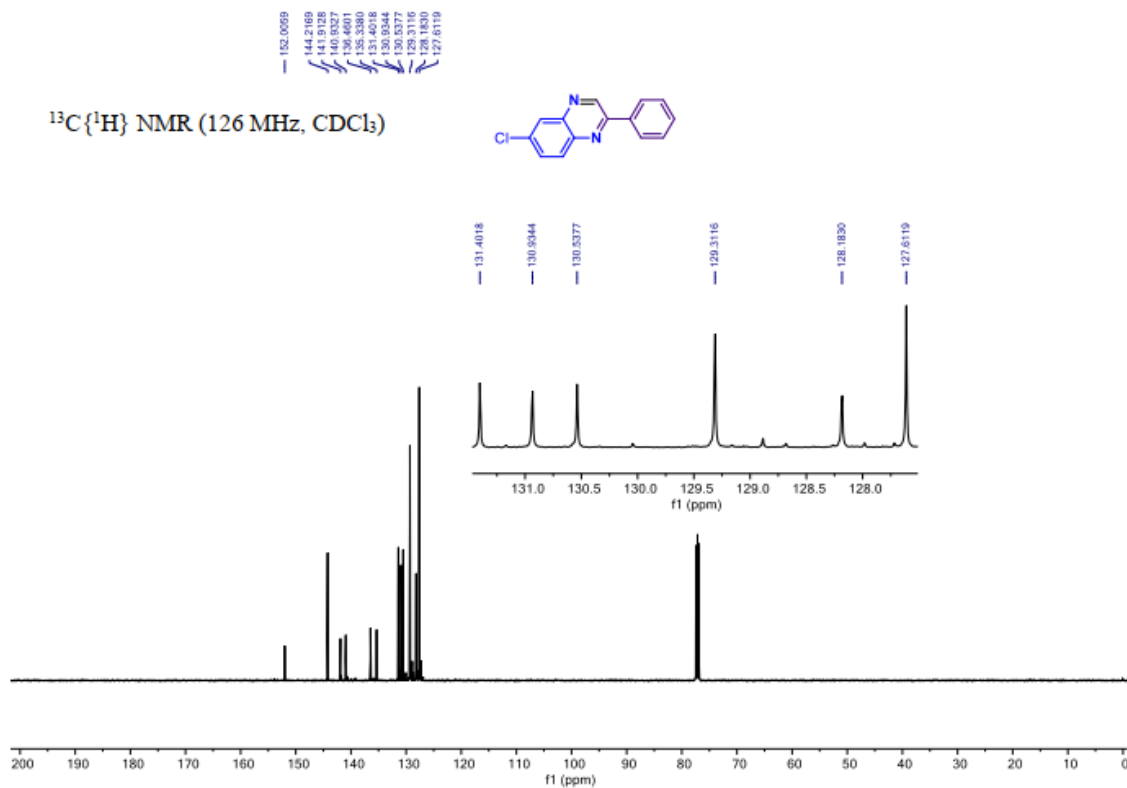
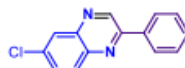
2-(2,4-dimethylphenyl)quinoxaline (151at)



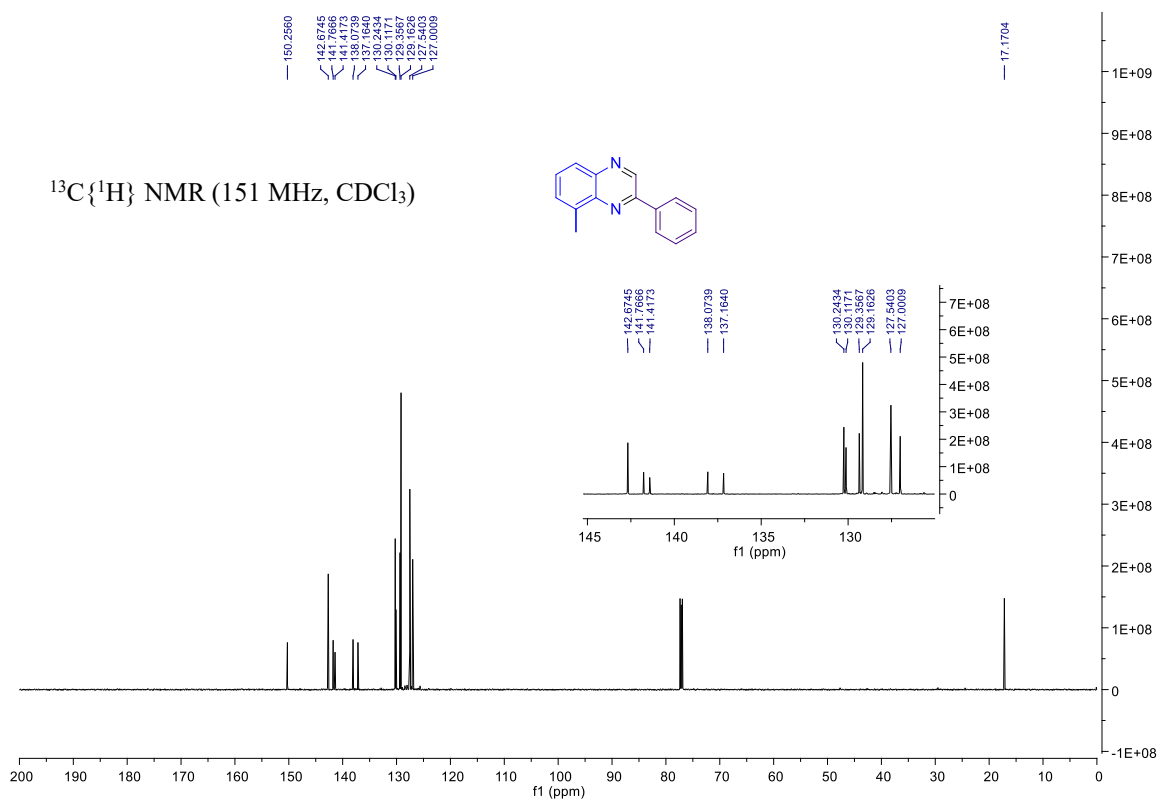
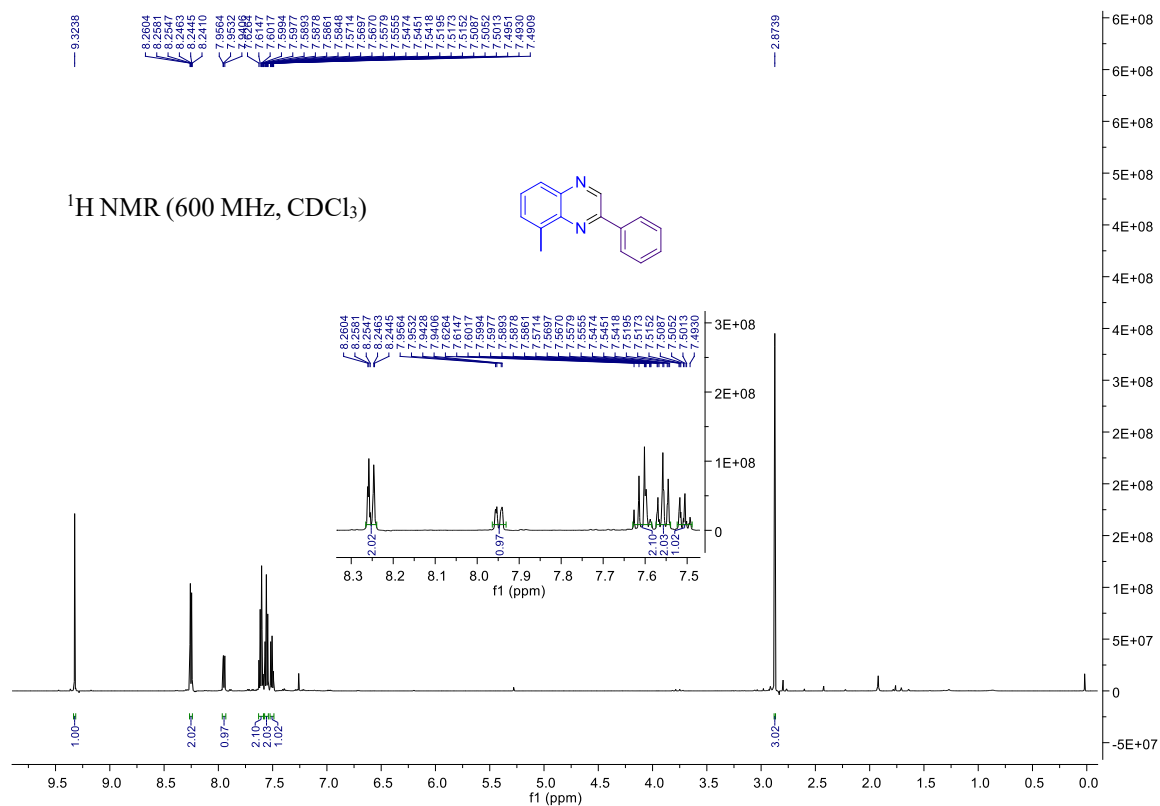
6-methyl-2-phenylquinoxaline (151au)



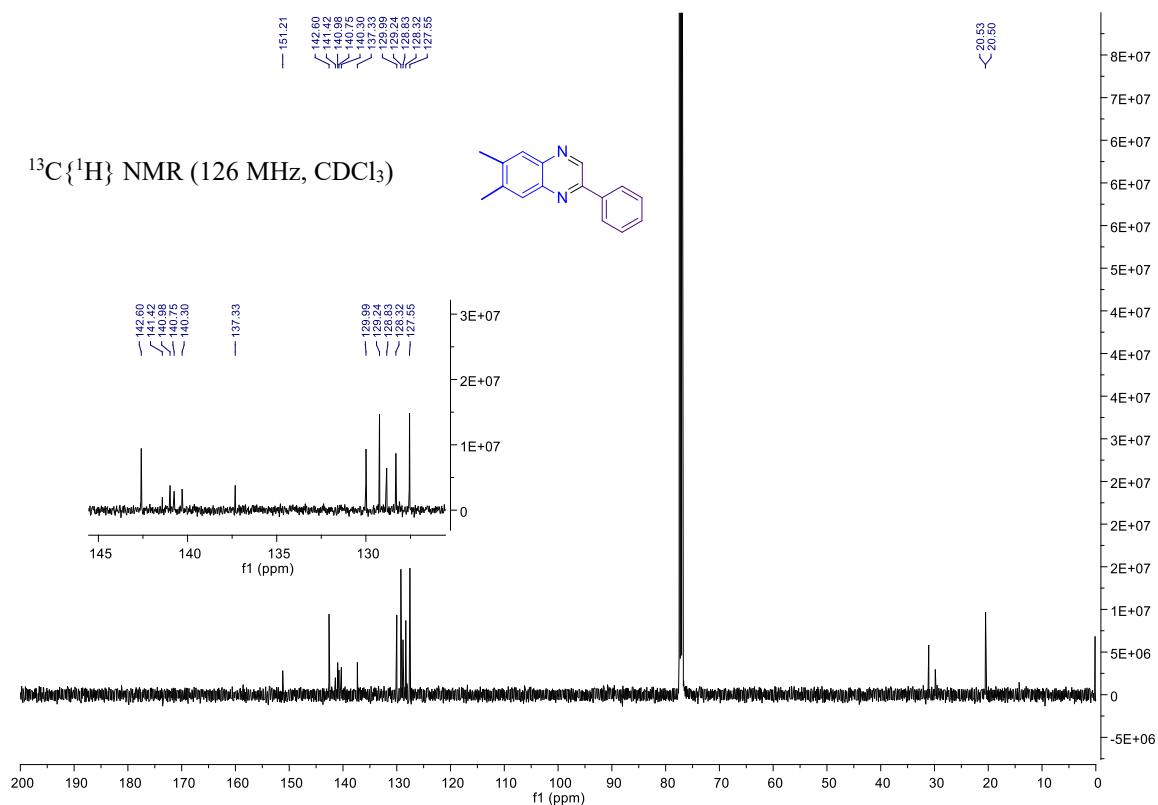
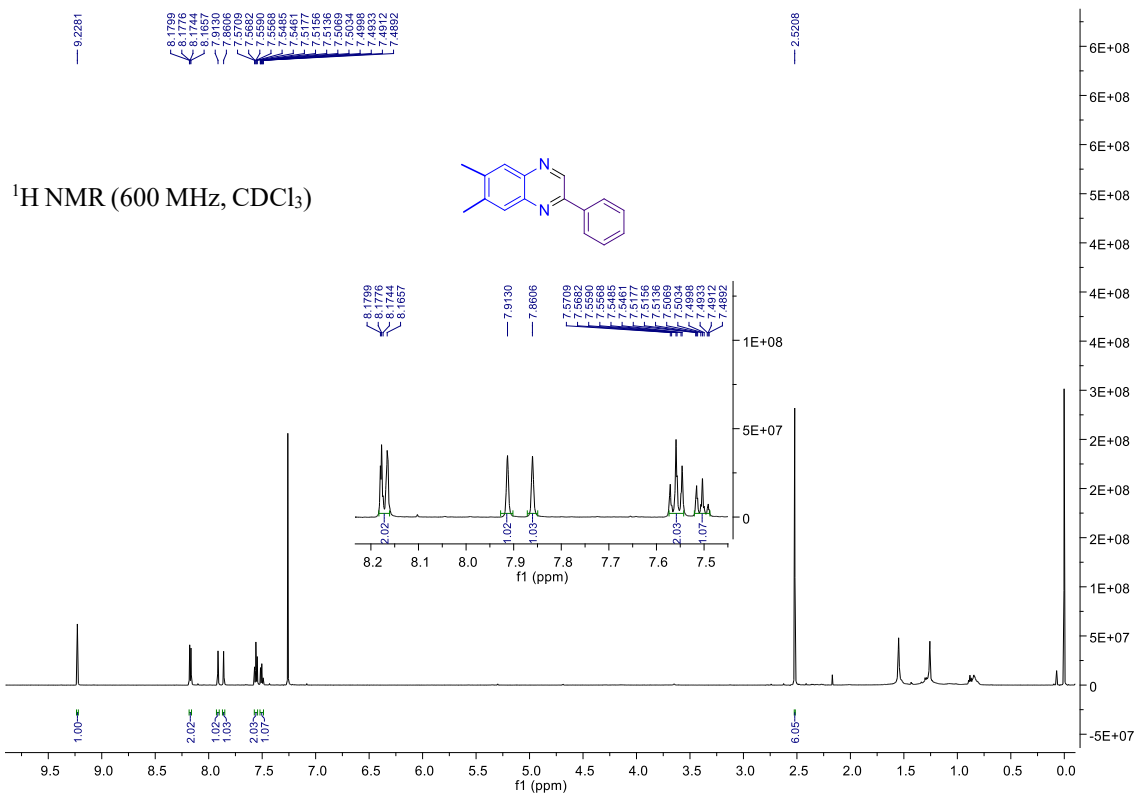
6-Chloro-2-phenylquinoxaline (151av)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃)

¹³C {¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃)


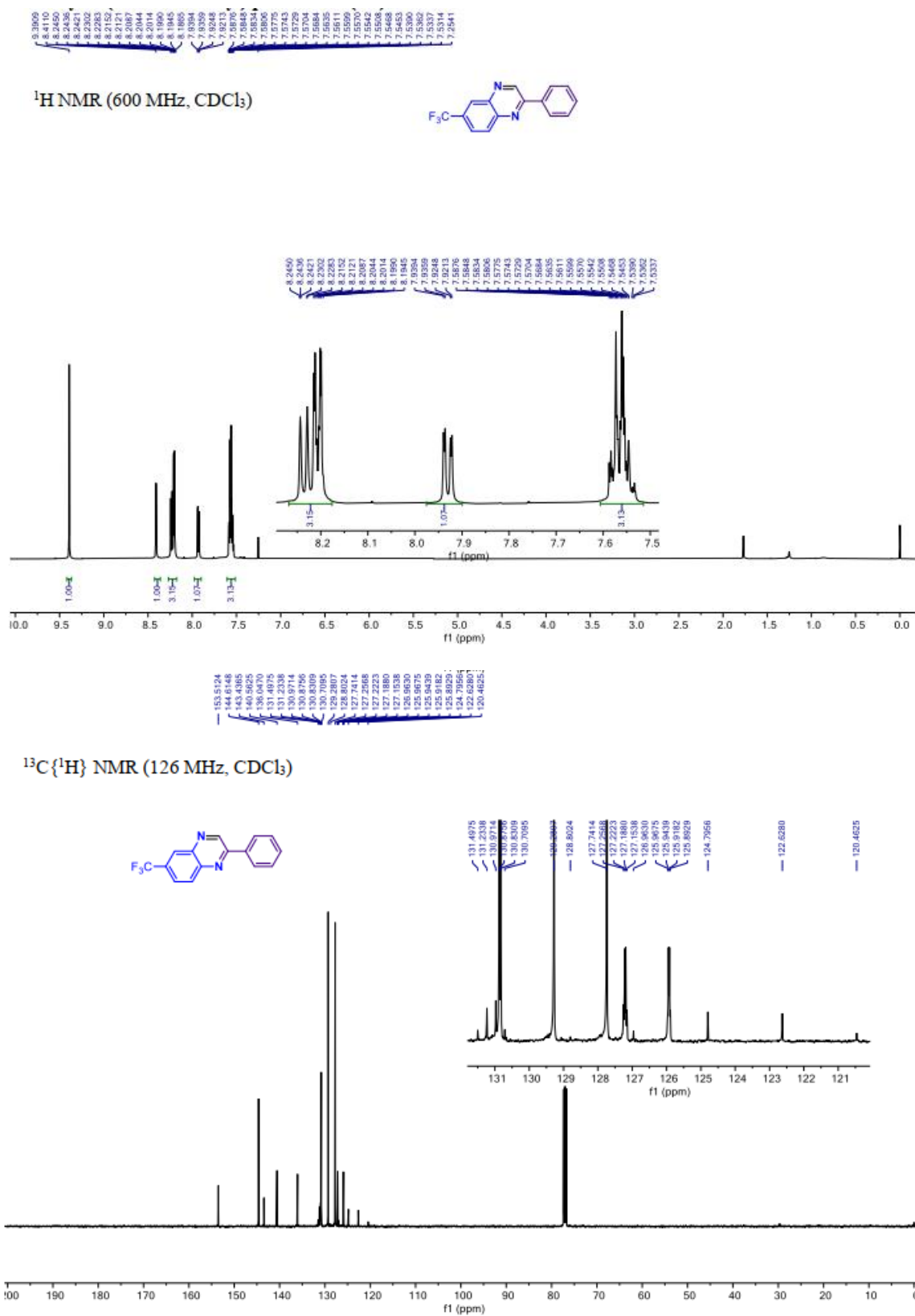
8-Methyl-2-phenylquinoxaline (151aw)



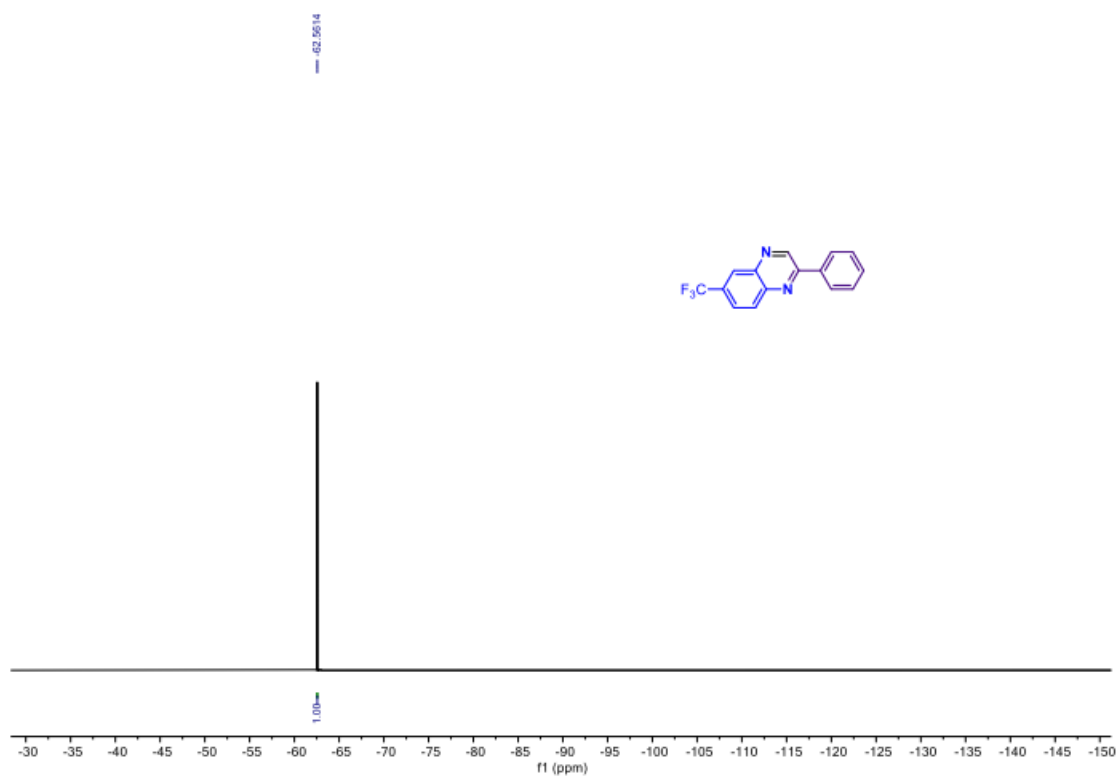
6,7-Dimethyl-2-phenylquinoxaline (151ax)



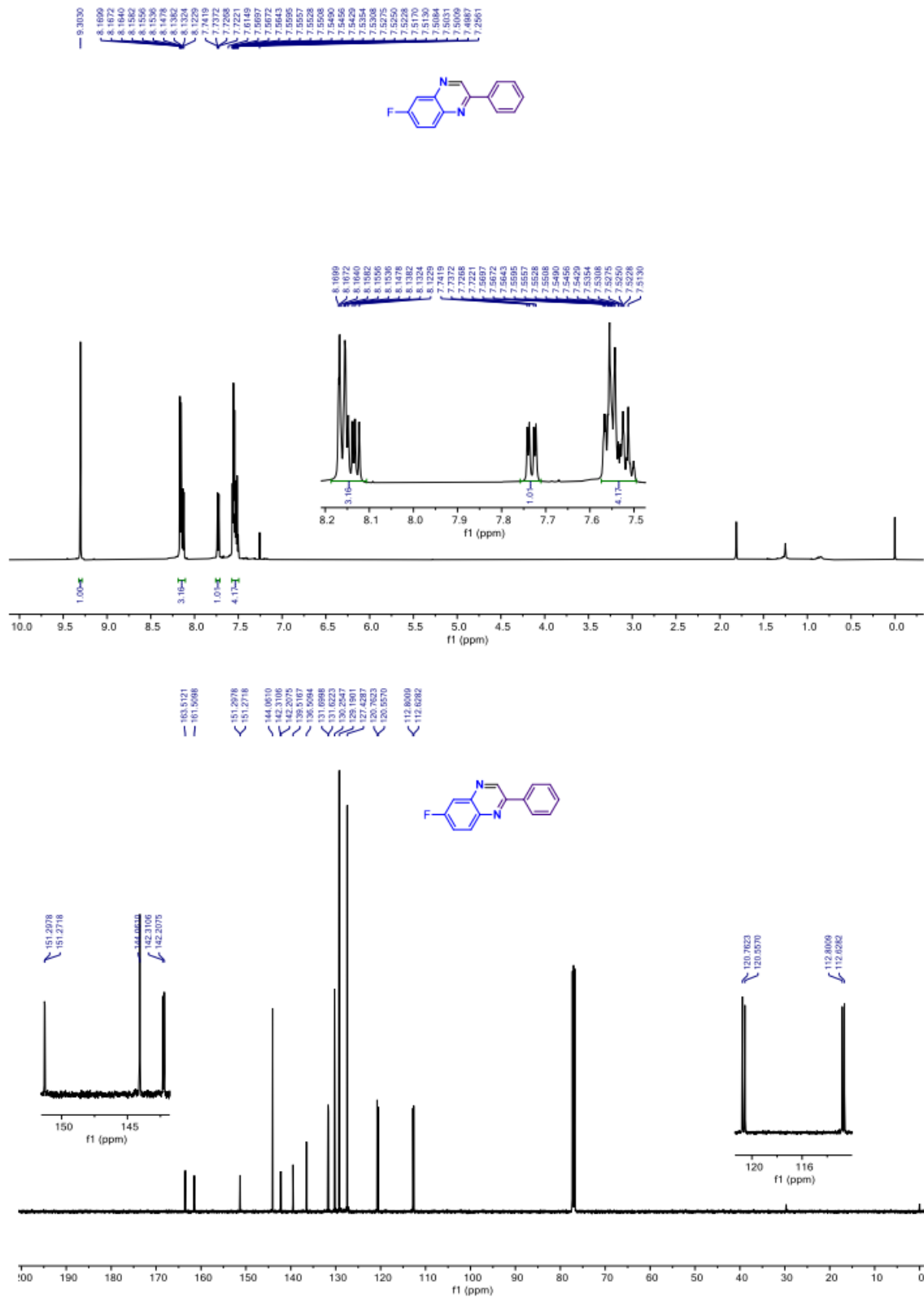
6-(trifluoromethyl)-2-phenylquinoxaline (151ay)



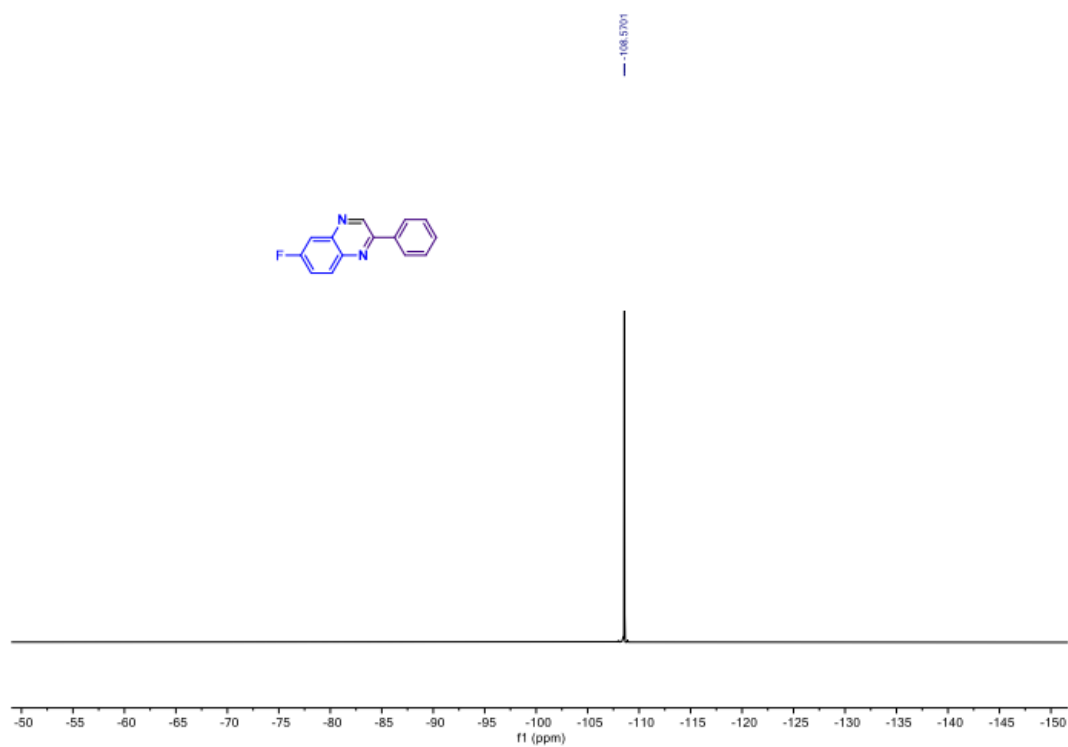
^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3)



6-fluoro-2-phenylquinoxaline (151az)

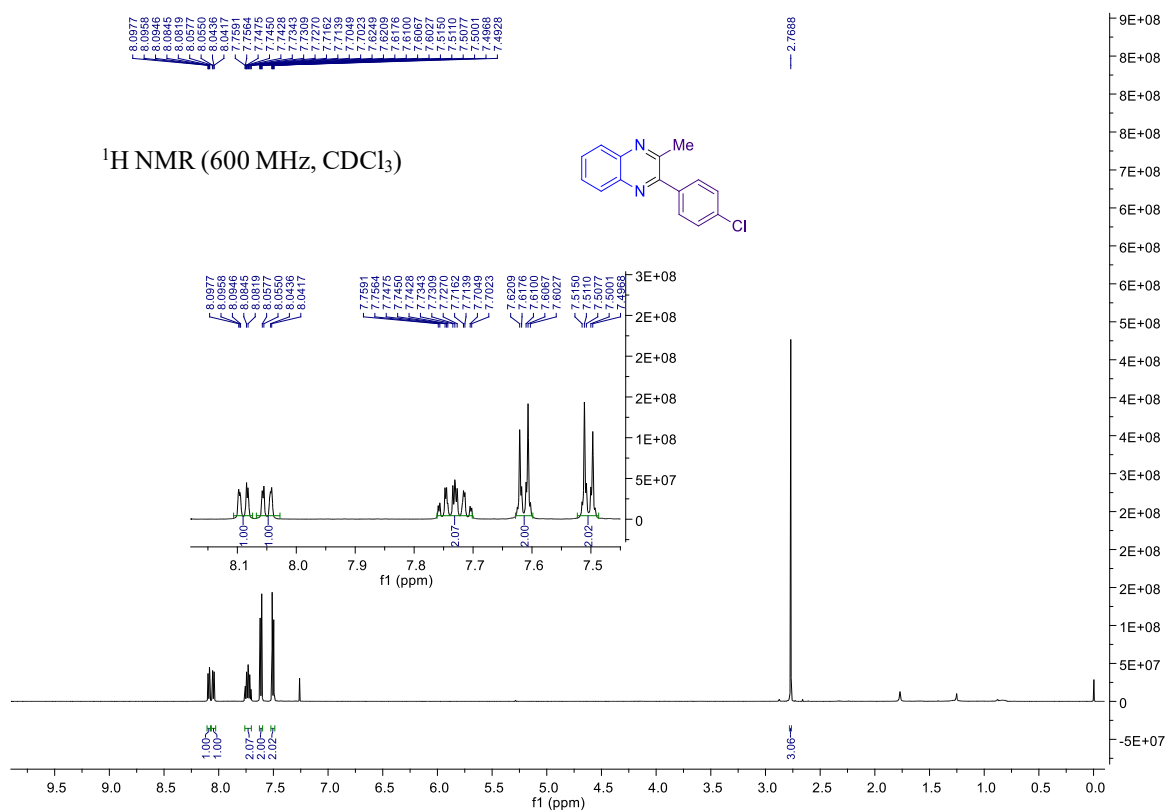
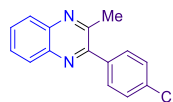


^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3)

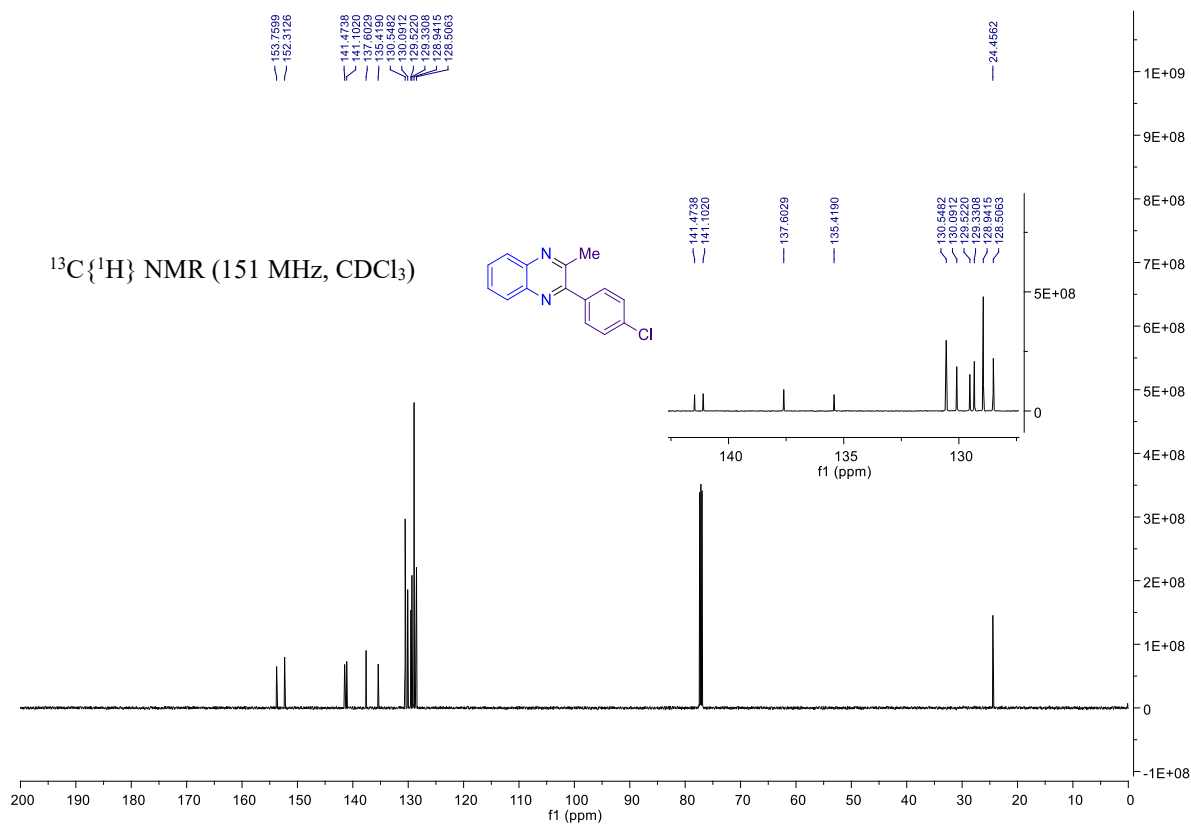
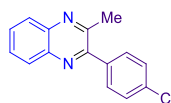


2-(4-Chlorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ba)

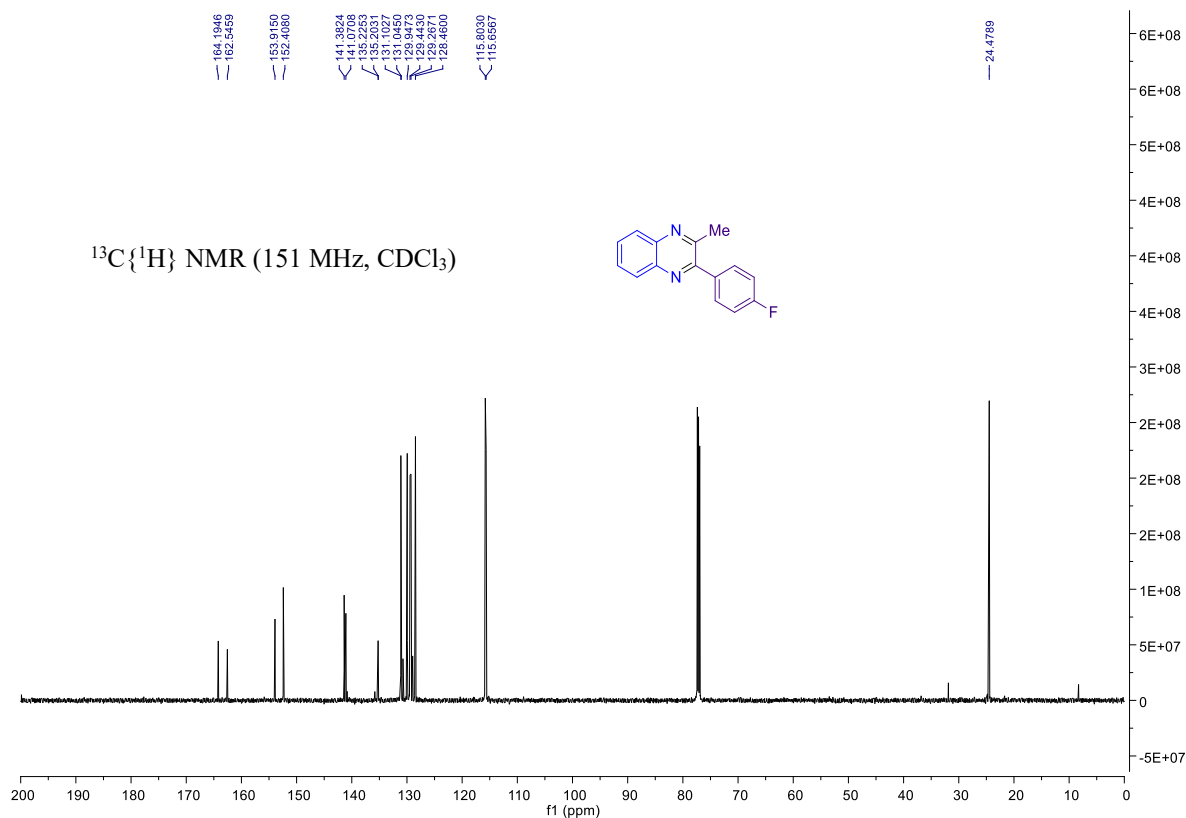
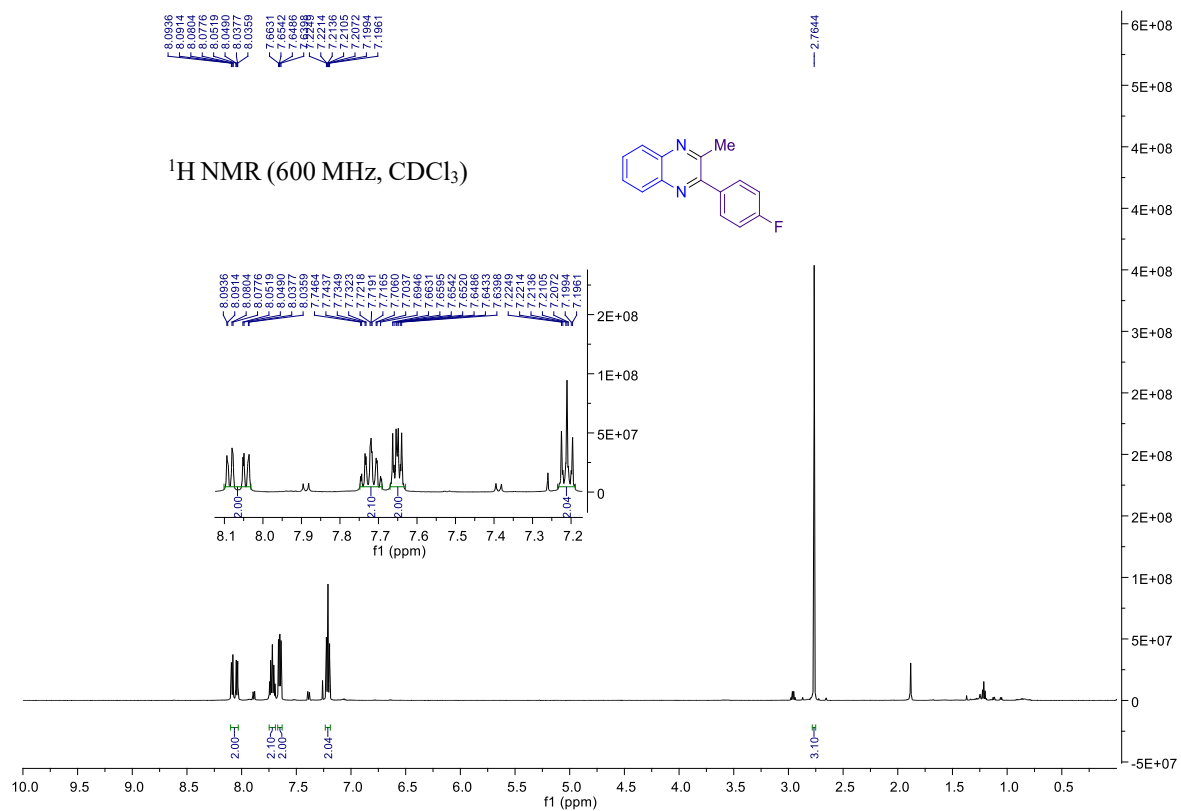
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3)



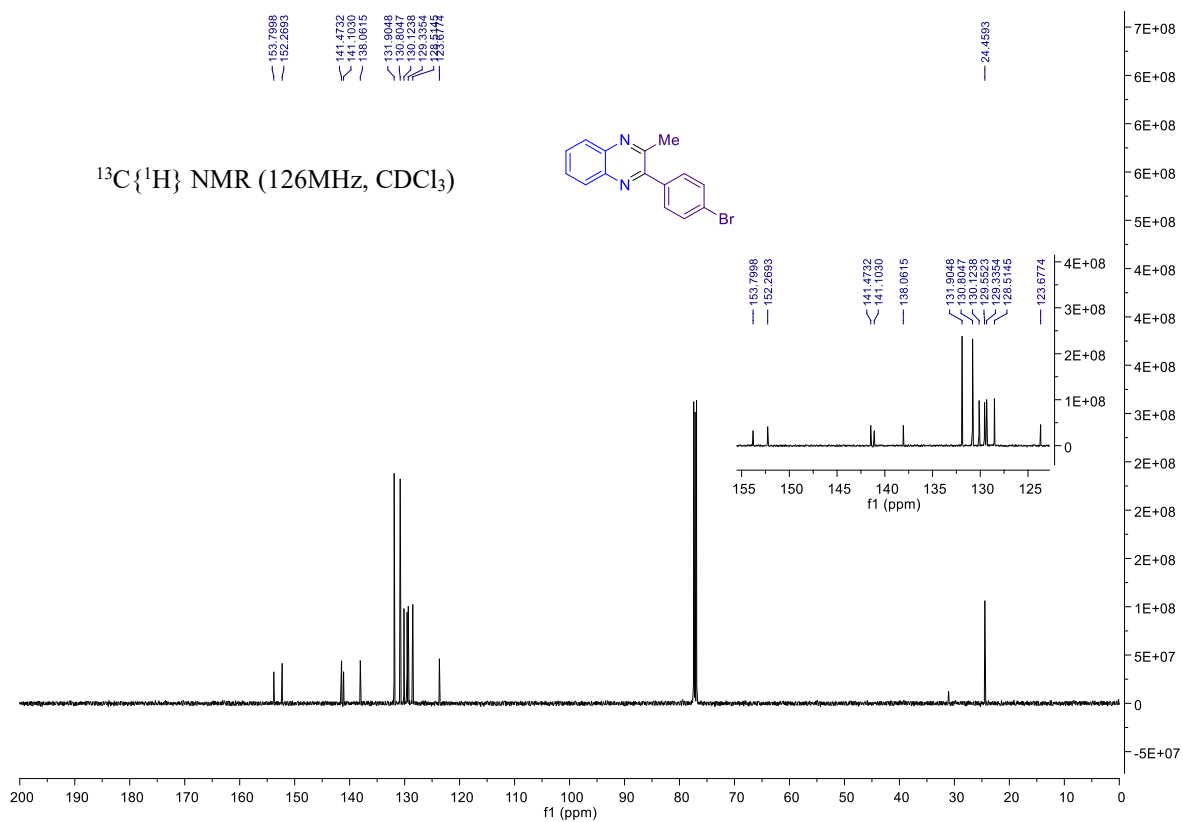
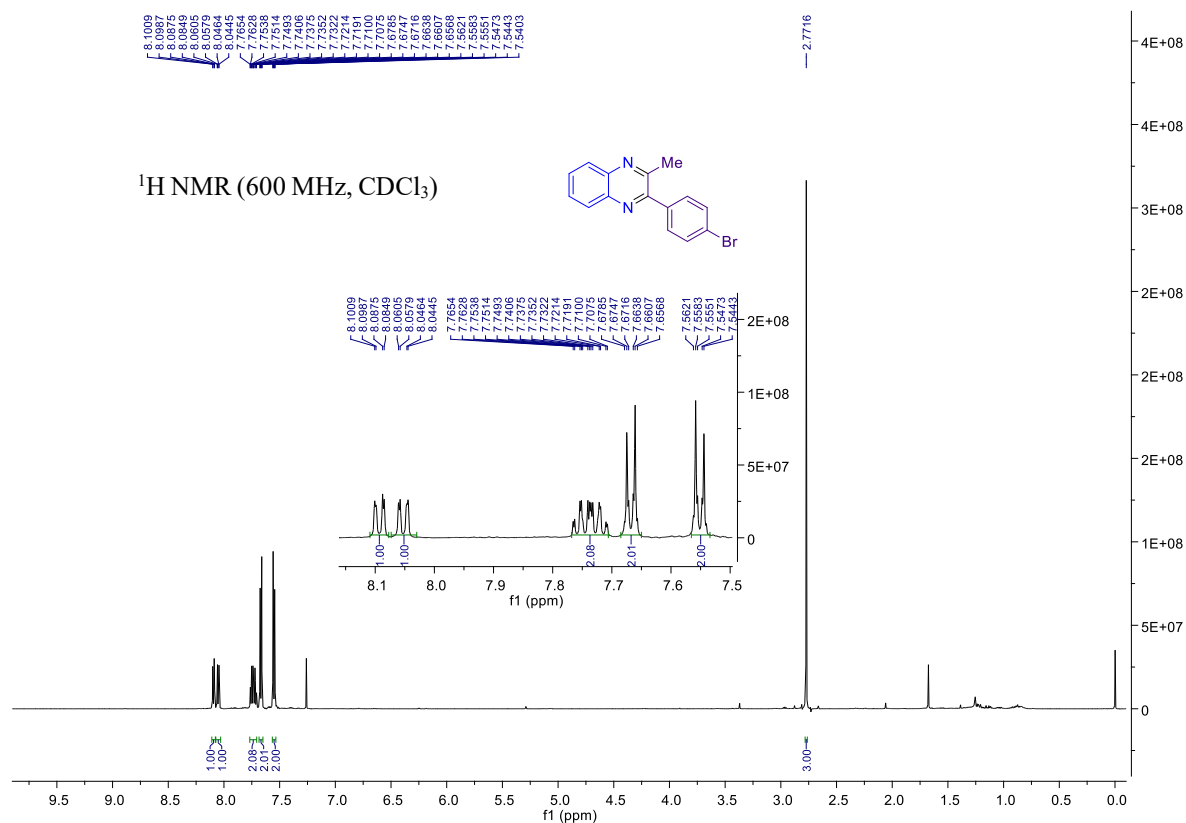
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (151 MHz, CDCl_3)



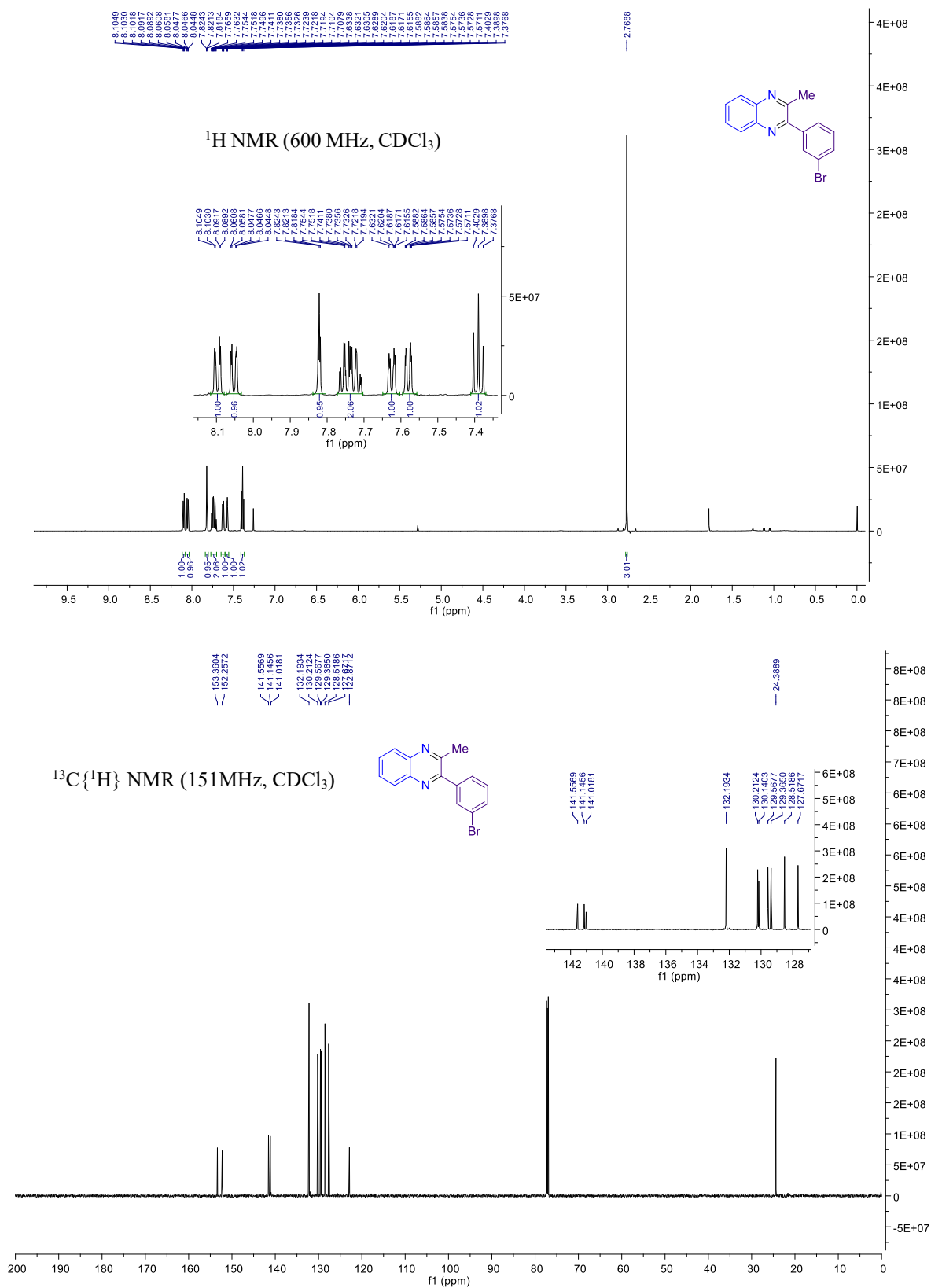
2-(4-Fluorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ca)



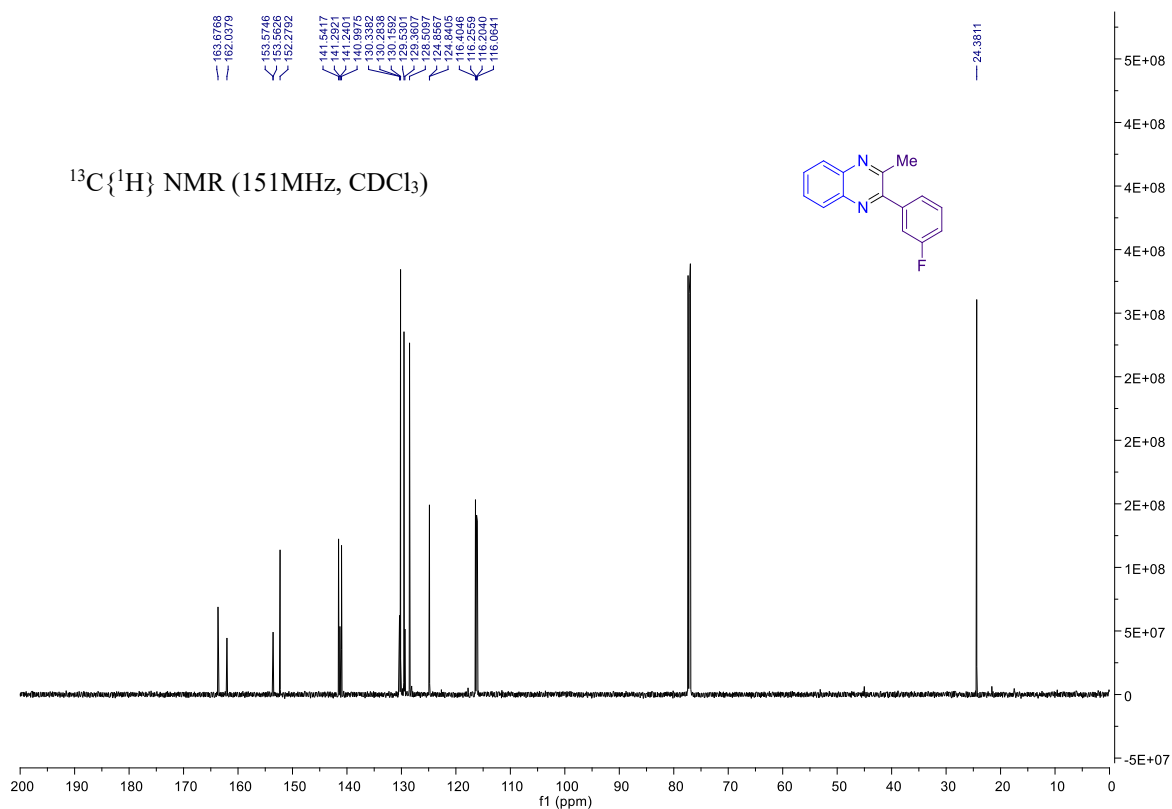
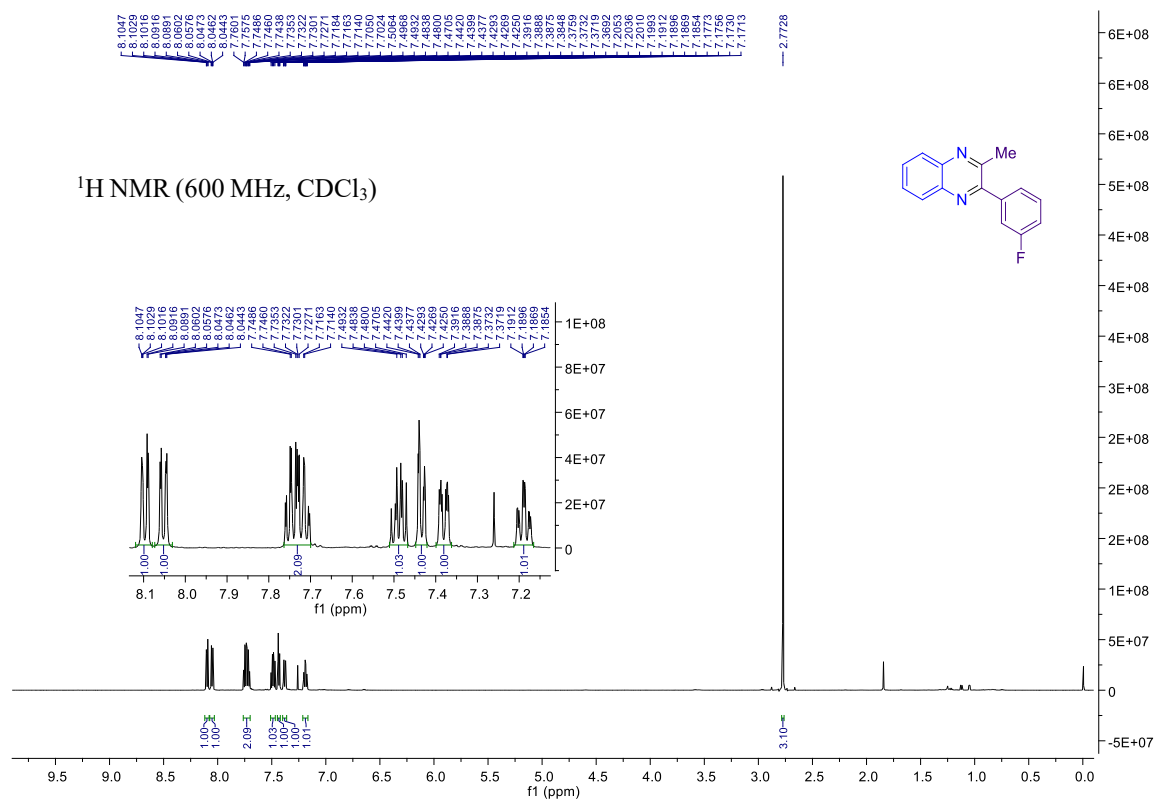
2-(4-Bromophenyl)-3-methylquinoxaline (151da)



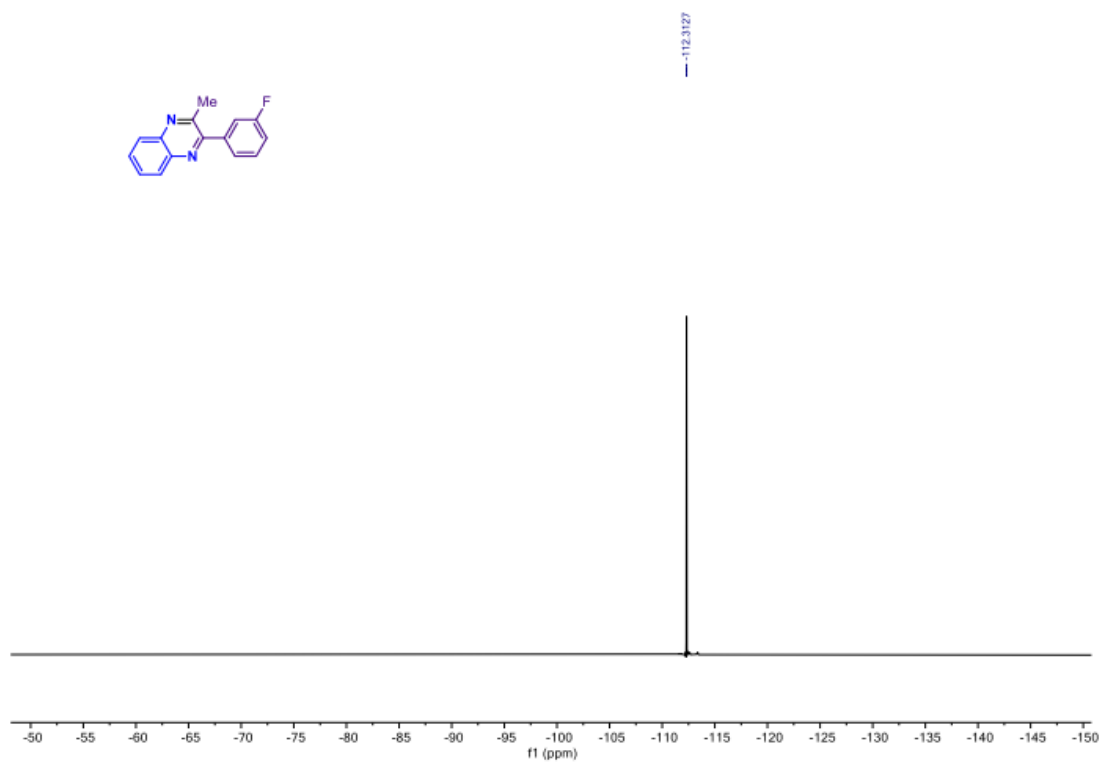
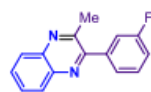
2-(3-Bromophenyl)-3-methylquinoxaline (151ea)



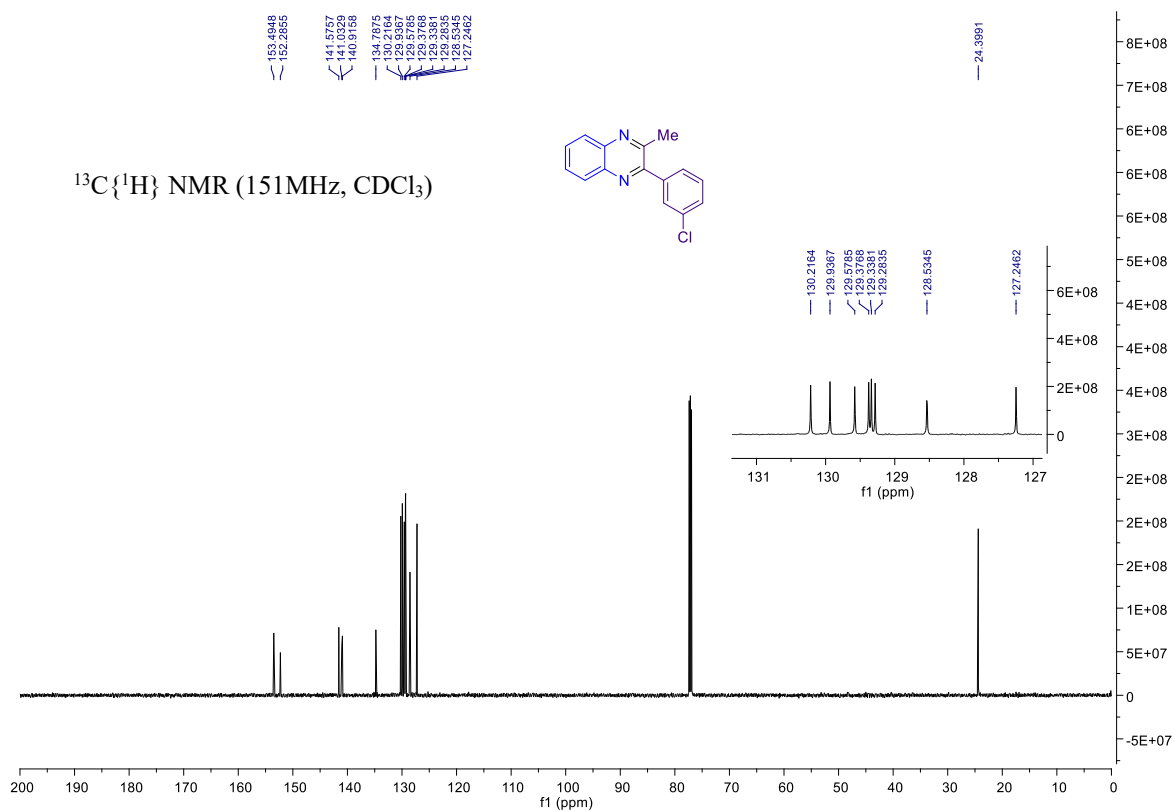
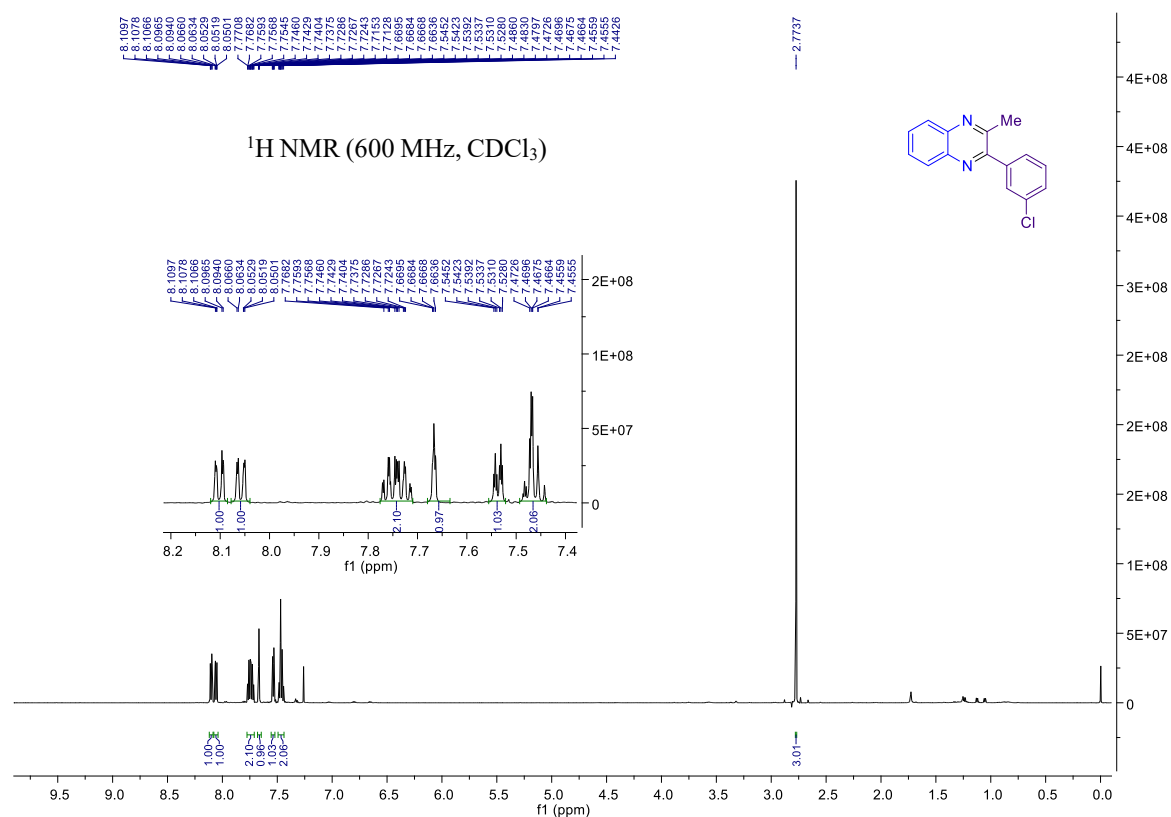
2-(3-Fluorophenyl)-3-methylquinoxaline (151fa)



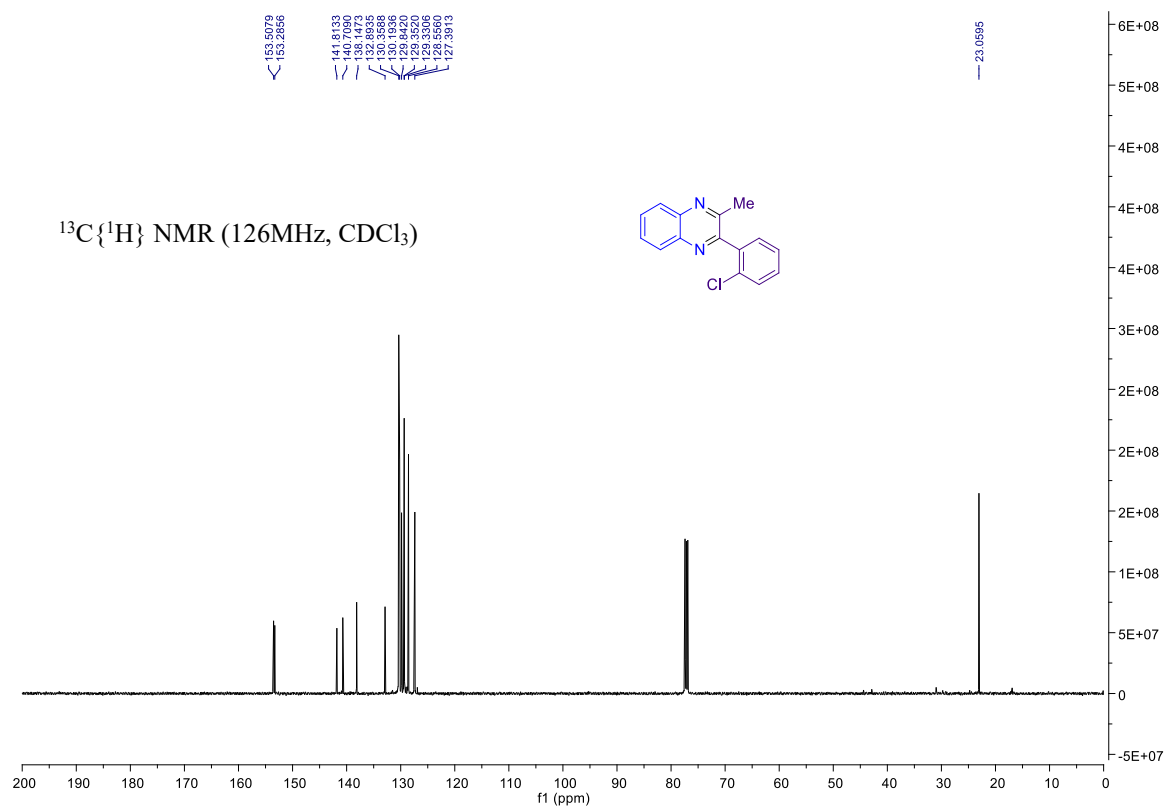
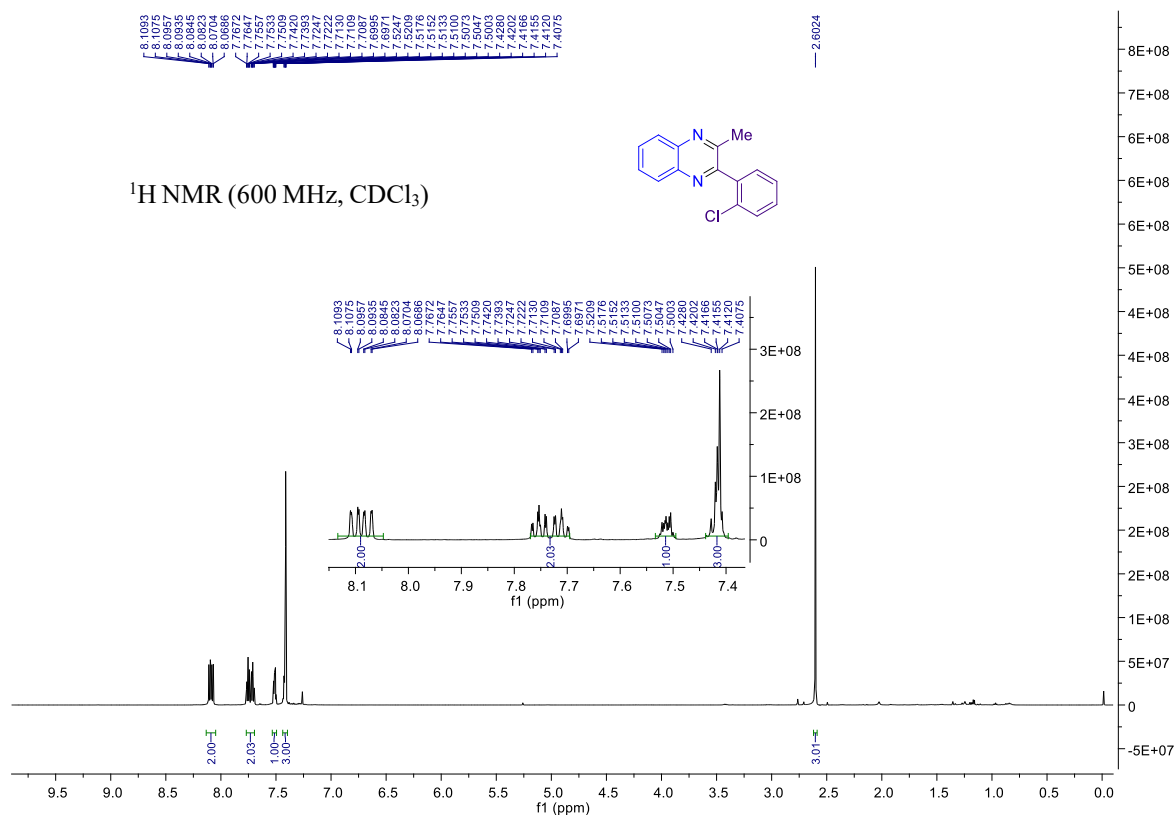
^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3)



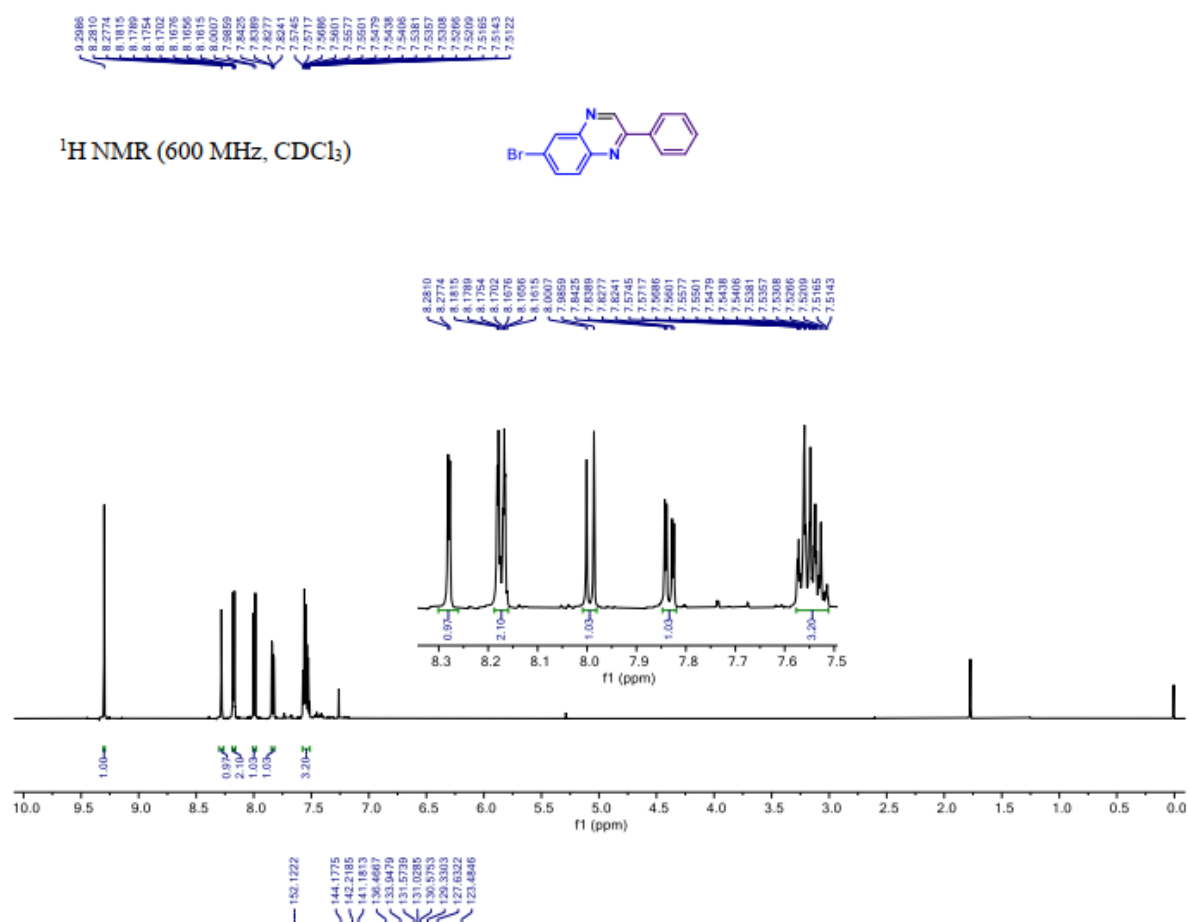
2-(3-Chlorophenyl)-3-methylquinoxaline (151ga)



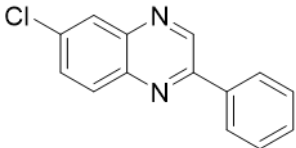
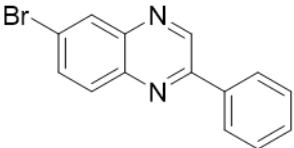
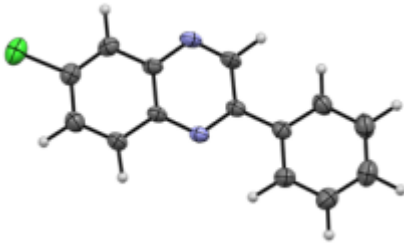
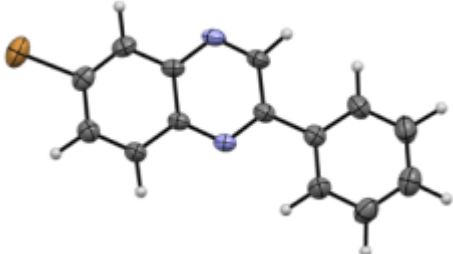
2-(2-Chlorophenyl)quinoxaline (151ha)



6-bromo-2-phenylquinoxaline (151ia)



Bảng 1. Thông tin về dữ liệu tinh thể, phương pháp thu thập và tinh chỉnh cấu trúc của hai dẫn xuất quinoxaline

Kí hiệu	151av	151ia
Công thức		
Cấu trúc		
Công thức phân tử	C ₁₄ H ₉ ClN ₂	C ₁₄ H ₉ BrN ₂
Phân tử khối	240.693	285.144
Nhiệt độ (K)	293.0(2)	293.0(2)
Máy nhiễu xạ tia X	Rigaku XtaLABpro mm003 Pilatus 200	Rigaku XtaLABpro mm003 Pilatus 200
Bước sóng (λ, Å)	0,71073	0,71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Đơn nghiêng (Monoclinic), P2 ₁	Một nghiêng (Monoclinic), P2 ₁
Thông số ô mạng cơ sở (Unit cell parameters)	9.5508(6) 4.7677(3) 12.4996(9) 103.508(7)	9.6512(5) 4.9125(2) 12.4349(9) 104.633(6)
Thể tích ô mạng (Å ³)	553.43(7)	570.43(6)

Số đơn vị công thức trong ô mạng (Z)	2	2
Khối lượng riêng tính toán ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1,444	1,660
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0,319	3,578
F(000)	248	284
Kích thước tinh thể (mm)	$0,30 \times 0,13 \times 0,08$	$0,99 \times 0,12 \times 0,05$
Khoảng góc θ thu thập dữ liệu ($^{\circ}$)	3,35 – 30,51	3,39 – 29,13
Giới hạn chỉ số mạng (h, k, l)	$-13 \leq h \leq 12$ $-6 \leq k \leq 6$ $-17 \leq l \leq 18$	$-13 \leq h \leq 14$ $-6 \leq k \leq 7$ $-17 \leq l \leq 17$
Số phản xạ thu được / phản xạ độc lập	10590 / 3070	10735 / 2878
R _{int}	0,0333	0,0285
Độ đầy đủ dữ liệu (ở θ = 25,24 $^{\circ}$)	99,6%	99,7%

Hiệu chỉnh hấp thụ	Gaussian	Gaussian
Hệ số truyền tối đa và tối thiểu	1,000 và 0,650	1,000 và 0,356
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu toàn ma trận trên F ² (Full-matrix least-squares on F ²)	Bình phương tối thiểu toàn ma trận trên F ²
Số liệu / ràng buộc / tham số	3070 / 1 / 235	2878 / 13 / 236
Chỉ số phù hợp (Goodness-of-fit) trên F ²	1,1208	1,0575
Chỉ số R cuối cùng [I > 2σ(I)] (R1)	R1 0,0295 wR2 0.0539	R1 0,0240 wR2 0.0400
Chỉ số R cuối cùng (tất cả dữ liệu)	R1 0.0427 wR2 0.0573	R1 0.0338 wR2 0.0419
Cấu trúc tuyệt đối (Absolute structure)	−0.01(3)	0.002(5)

Hệ số tắt (Extinction coefficient)	n/a	0.0165(14)
Đỉnh và hố sai khác lớn nhất (Largest diff. peak and hole, $\text{e} \cdot \text{\AA}^{-3}$)	0.1845 và -0.2707	0.6002 và -0.4865
Số lưu trữ CCDC (CCDC Deposit number)	2310625	2310626