

Deep eutectic solvent điều chế từ acid *para*-toluenesulfonic xúc tác hiệu quả phản ứng tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole

Nguyễn Trường Hải^{1,2}, Nguyễn Tiến Công³, Trần Hoàng Phương^{1,2}, Phạm Đức Dũng^{3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Bài báo nghiên cứu điều chế chất lỏng ion thế hệ mới (Deep eutectic solvent, DES) từ choline chloride và acid *para*-toluenesulfonic. Kết quả nghiên cứu tính chất dựa trên phổ hồng ngoại của DES điều chế cho thấy có sự hình thành tương tác giữa choline chloride và acid *para*-toluenesulfonic thông qua liên kết hydrogen. DES được sử dụng xúc tác phản ứng tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole từ một số dẫn xuất của benzaldehyde và 2-aminothiophenol trong điều kiện không dung môi. Các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng được nghiên cứu khảo sát gồm: nhiệt độ phản ứng, thời gian thực hiện phản ứng, lượng xúc tác sử dụng và tỉ lệ mol giữa benzaldehyde và 2-aminothiophenol. Điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất thu được: nhiệt độ phản ứng 50°C, thời gian phản ứng 30 phút, tỉ lệ benzaldehyde:2-aminothiophenol=1:1,1 (mmol) và lượng xúc tác sử dụng là 20% mol so với benzaldehyde. Xúc tác sau khi sử dụng được tiến hành thu hồi, tinh chế và nghiên cứu khả năng tái sử dụng. Kết quả nghiên cứu khả năng tái sử dụng của xúc tác cho thấy DES có khả năng sử dụng 4 lần mà không thay đổi hoạt tính đáng kể sau mỗi lần sử dụng. Ngoài ra, bài báo cũng nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole khác bằng cách thay benzaldehyde thành những dẫn xuất mang nhóm thế tại vị trí *para*. Kết quả tổng hợp cho thấy các nhóm thế halogen làm giảm hiệu suất phản ứng trong khi những nhóm thế cho điện tử không ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng.

Từ khoá: deep eutectic solvent, acid *para*-toluenesulfonic, choline chloride, 2-arylbenzothiazole, tái sử dụng

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, TP. Hồ Chí Minh

²Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh

³Trường Đại học Sư Phạm TP. Hồ Chí Minh

Liên hệ

Phạm Đức Dũng, Trường Đại học Sư Phạm TP. Hồ Chí Minh

Email: dungpd@hcmue.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 29-5-2022
- Ngày chấp nhận: 22-11-2022
- Ngày đăng: 15-1-2023

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjns.v6i4.1196>



Bản quyền

© ĐHQG TP.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



GIỚI THIỆU

Benzothiazoles và các dẫn xuất là nhóm các dị vòng bicyclic quan trọng, đóng vai trò cơ bản trong hóa học hữu cơ và hóa sinh. Các dẫn xuất benzothiazole có hoạt tính tiềm năng chống khối u và những ứng dụng quan trọng khác trong dược phẩm như điều trị các bệnh tự miễn dịch và kháng viêm, ngăn ngừa động kinh, giảm đau, kháng virus, kháng ung thư, kháng bệnh tiểu đường và kháng bệnh lao¹⁻⁷.

Phương pháp tổng hợp benzothiazole được phân làm hai nhóm chính: ngưng tụ 2-aminothiophenol với aldehyde, acid carboxylic, acid chloride hay ester và đóng vòng thiobenzalnilide.⁸⁻¹¹ Một số xúc tác đã được nghiên cứu sử dụng tổng hợp dẫn xuất benzothiazole như I₂¹², TMSCl¹³, H₂O¹⁴, H₂O₂/Fe(NO₃)₃¹⁵, Dowex 50W¹⁶, chất lỏng ion từ tính 1-butyl-3-methylimidazolium tetrachloro ferrate(III) ([bmim][FeCl₄])¹⁷, xúc tác nano Fe₃O₄@SiO₂ trên nền collagen¹⁸, xúc tác Cu(II) gắn trên (MeO)₃Si(CH₂)₃Cl với glycerol¹⁹, xúc tác hữu cơ camphor sulfonic acid²⁰ cho hiệu suất tổng hợp tốt. Tuy nhiên những phương pháp này tồn tại những hạn chế như điều kiện phản ứng khó khăn, xúc tác sử dụng không thể thu hồi và tái sử dụng.

Chất lỏng ion là những hợp chất tạo thành từ những ion có nhiệt độ nóng chảy thấp thay đổi trong phạm vi rộng, không bay hơi, không cháy và dễ dàng thiết kế cấu trúc. Bên cạnh những ưu điểm, chất lỏng ion cũng tồn tại những khuyết điểm như có tính ăn mòn, khó phân hủy sinh học và phức tạp trong quy trình điều chế đã hạn chế ứng dụng trong tổng hợp lượng lớn²¹. Để khắc phục những hạn chế và duy trì những ưu điểm hiện có của chất lỏng ion, dung môi eutectic sâu (deep eutectic solvent, DES) được nghiên cứu phát triển như là chất lỏng ion thế hệ mới. DES được điều chế từ những hợp chất nhận liên kết hydrogen (HBA) và hợp chất cho liên kết hydrogen (HBD). DES sở hữu những ưu điểm vượt trội so với chất lỏng ion truyền thống như dễ dàng điều chế, giá thành thấp, dễ dàng phân hủy sinh học²². Trong hầu hết các loại DES, HBA thường là những muối ammonium, muối phosphate và HBD thường là amine, alcohol và acid carboxylic²³. Choline chloride thường được sử dụng để điều chế DES do giá thành thấp và không độc hại²⁴. Nhiều nghiên cứu cho thấy DES điều chế từ choline chloride xúc tác hiệu quả một số phản ứng như Diels-Alder, tổng hợp dẫn xuất 2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one, tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine, điều

Trích dẫn bài báo này: Hải N T, Công N T, Phương T H, Dũng P D. Deep eutectic solvent điều chế từ acid *para*-toluenesulfonic xúc tác hiệu quả phản ứng tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 6(4):2481-2488.

chế ester của acid formic và acid acetic tại nhiệt độ phòng²⁵⁻²⁹. Dựa trên kết quả đã nghiên cứu sử dụng DES được điều chế từ acid *p*-toluenesulfonic (PTSA) và *L*-proline²⁹, chúng tôi thực hiện tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole sử dụng xúc tác DES được điều chế từ choline chloride và acid *p*-toluenesulfonic trong điều kiện không dung môi.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Vật liệu

Choline chloride 99% (HiMedia), acid *p*-toluenesulfonic monohydrate 98,5% (Sigma-Aldrich), 2-aminothiophenol 99% (HiMedia), benzaldehyde 99%, 4-methylbenzaldehyde 97%, 4-fluorobenzaldehyde 98%, 4-chlorobenzaldehyde 97%, 4-methoxybenzaldehyde 98% (Sigma-Aldrich). Silicagel 230–400, TLC (silicagel 60 F₂₅₄, Merck), ethyl acetate, hexane (Trung Quốc). Tất cả hóa chất đều được sử dụng mà không cần tinh chế lại.

Thiết bị

Phản ứng được thực hiện trên máy khuấy từ điều nhiệt IKA-RET. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân được thực hiện trên máy Bruker Avance II 500MHz tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia TP HCM. Phương pháp đo phổ hồng ngoại (IR) được thực hiện trên máy Jasco tại Trường Đại học Sư Phạm TP HCM, kỹ thuật đo phổ IR theo phương pháp ATR. Đo độ nhớt được thực hiện trên máy Brookfield DVIII tại Viện Khoa Học Vật Liệu Ứng Dụng. Đo độ dẫn điện được thực hiện trên máy Thermo Scientific Orion tại Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng.

Quy trình điều chế xúc tác

Choline chloride (ChCl) (0,698 g, 5 mmol) và PTSA.H₂O (0,950 g, 5 mmol) được thêm vào bình cầu 50 mL. Hỗn hợp được đun tại 80°C đến khi thu được dung dịch đồng nhất (thời gian đun là 1 h). Sản phẩm sau đó được bảo quản trong bình hút ẩm³⁰. Ký hiệu xúc tác là ChCl-PTSA.

Quy trình tổng hợp dẫn xuất benzothiazole

Bình cầu 25 mL được thêm vào hỗn hợp benzaldehyde (0,212 g, 2 mmol), 2-aminothiophenol (0,275 g, 2,2 mmol) và xúc tác ChCl-PTSA (0,062 g, 20% mol). Hỗn hợp được đun khuấy từ tại nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, 2 mL nước và 20 mL ethyl acetate được thêm vào, chiết thu hồi lớp nước chứa xúc tác. Lớp hữu cơ sau khi chiết được làm khan bằng Na₂SO₄, bay hơi dung môi dưới áp suất thấp thu được sản phẩm thô. Thực hiện sắc

kí cột sản phẩm thô với hệ dung môi hexane-ethyl acetate (7:3, v/v) thu được sản phẩm tinh khiết.

Xác định cấu trúc sản phẩm

3a Chất rắn màu trắng, m.p.111-112°C, R_f = 0,58. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d₆) δ_H 7,45 (td, J = 1,5 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,56-7,57 (m, 3H), 8,04 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ_C 121,9; 123,1; 125,4; 126,5; 127,3; 129,2; 131,1; 133,6; 135,0; 154,3; 167,5 ppm.

3b Chất rắn màu trắng, m.p. 113-115°C, R_f = 0,40. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d₆) δ_H 7,46 (td, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,5 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ_C 122,0; 123,2; 125,6; 126,6; 128,8; 129,3; 132,4; 135,1; 136,6; 154,2; 166,1 ppm.

3c Chất rắn màu vàng, m.p.120-122°C, R_f = 0,63. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d₆) δ_H 3,90 (s, 3H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,5 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,98 (ddd, J = 8,5 Hz, J = 1,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,02 (ddd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ_C 55,0; 114,5; 121,8; 122,7; 125,0; 126,3; 128,9; 134,8; 154,4; 162,3; 167,3 ppm.

3d Chất rắn màu trắng, m.p.98-100°C, R_f = 0,53. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d₆) δ_H 7,34 (tt, J = 8,5 Hz, J = 2,0 Hz, 2H), 7,45 (td, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 7,54 (td, J = 7,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 8,17-8,20 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ_C 116,1 (J = 22,3 Hz); 121,9; 123,1; 125,4; 126,5; 129,6 (J = 8,9 Hz); 130,1 (J = 3,1 Hz); 135,1; 154,2; 164,4 (J = 248,5 Hz); 166,2 ppm.

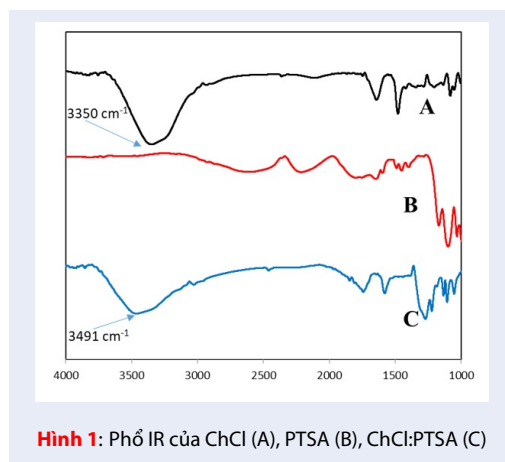
3e Chất rắn màu vàng, m.p. 84-86°C, R_f = 0,58. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d₆) δ_H 2,41 (s, 3H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (td, J = 8,5 Hz, J = 1Hz, 1H), 7,52 (td, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H) và 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 8,0 Hz, J = 0,5 Hz, 1H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, acetone-d₆) δ_C 20,5; 121,8; 122,9; 125,2; 126,4; 127,3; 129,8; 131,0; 134,9; 141,6; 154,3; 167,6 ppm.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phân tích tính chất của xúc tác

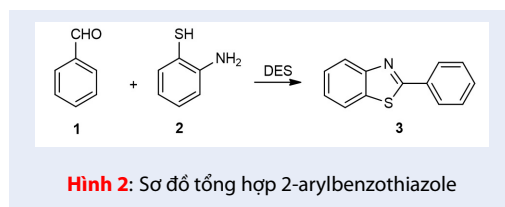
Phổ IR của ChCl đặc trưng bởi tín hiệu dao động của nhóm OH tại số sóng 3350 cm⁻¹. Sự hình thành liên kết hydrogen sau khi ChCl kết hợp với PTSA thể hiện

qua sự thay đổi dao động của nhóm OH về mặt dịch chuyển số sóng và sự trải rộng tín hiệu dao động. Kết quả xác định phổ IR (Hình 1) của ChCl, PTSA và ChCl:PTSA cho thấy khi hình thành DES dao động của nhóm OH bị giảm cường độ, tín hiệu dãn trải rộng hơn và dịch chuyển về số sóng cao hơn (3491 cm^{-1}). Phổ IR của DES có sự trải rộng tín hiệu nhóm OH cho thấy nhóm OH đang trong hệ thống liên kết hydrogen liên phân tử trải rộng giữa ChCl và PTSA, sự dịch chuyển số sóng của nhóm OH cho thấy nhóm OH hình thành liên kết hydrogen yếu hơn so với liên kết hydrogen của ChCl³⁰. Kết quả phân tích tính chất vật lý của mẫu xúc tác cho thấy ChCl-PTSA có độ nhớt 1198,4 (cP) và độ dẫn điện $0,33\text{ mS/cm}^{-1}$.



Hình 1: Phổ IR của ChCl (A), PTSA (B), ChCl:PTSA (C)

Khảo sát ảnh hưởng của các điều kiện phản ứng

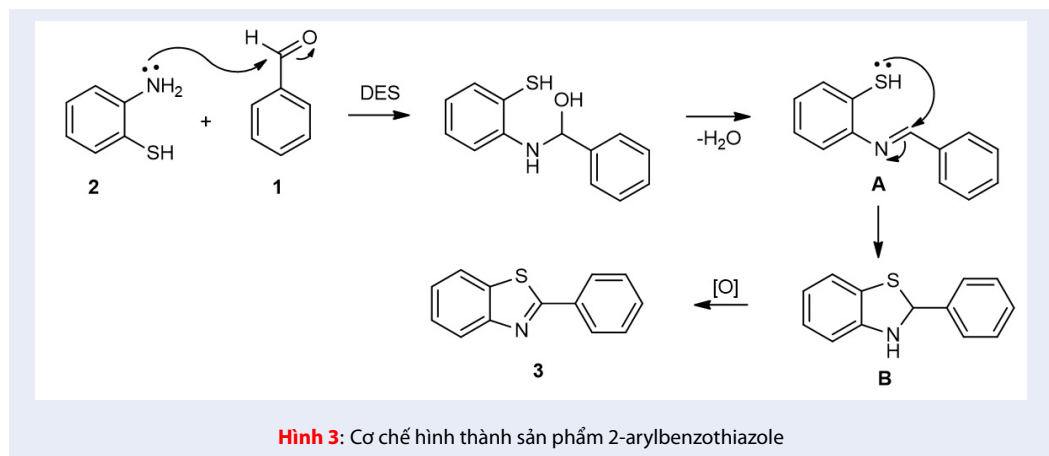


Hình 2: Sơ đồ tổng hợp 2-arylbenzothiazole

Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole được thực hiện bằng phương pháp đun khuấy từ giữa hai thành phần là dẫn xuất của benzaldehyde và 2-aminothiophenol sử dụng xúc tác DES điều chế từ choline chloride và acid *para*-toluenesulfonic trong điều kiện không dung môi (Hình 2). Cơ chế phản ứng tổng hợp 2-arylbenzothiazole xảy ra qua ba giai đoạn: Giai đoạn một hình thành trung gian base Schiff A, giai đoạn hai nguyên tử sulfur thực hiện phản ứng đóng vòng với nhóm imine của A hình

thành trung gian 2-arylbenzothiazoline B. Giai đoạn cuối cùng là phản ứng oxi hóa B hình thành sản phẩm 2-arylbenzothiazole 3 (Hình 3)³¹. DES điều chế từ acid *para*-toluenesulfonic được nghiên cứu sử dụng trên phản ứng tổng hợp benzothiazole do quá trình khử nước hình thành trung gian A xảy ra thuận lợi hơn trong môi trường acid và PTSA là tác nhân oxi hóa thúc đẩy quá trình hình thành sản phẩm từ trung gian B.

Điều kiện thực hiện phản ứng ban đầu khi tiến hành nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp 2-arylbenzothiazole như sau: 1:2=1:1,1 (mmol), thời gian phản ứng 30 phút, lượng xúc tác sử dụng là 20% mol (so với benzaldehyde). Đầu tiên nhiệt độ thực hiện phản ứng được tiến hành khảo sát từ nhiệt độ phòng đến 90°C , kết quả cho thấy hiệu suất tạo thành sản phẩm tăng dần khi tăng nhiệt độ lên đến 50°C do phản ứng khử nước hình thành trung gian A thực hiện thuận lợi tại nhiệt độ này (Bảng 1, thí nghiệm 3). Khi nhiệt độ phản ứng cao hơn 50°C thì hiệu suất giảm dần, kết quả này do sự oxi hóa nguyên tử sulfur của trung gian A bởi acid *para*-toluenesulfonic tại nhiệt độ cao²⁷. Sau khi xác định nhiệt độ thực hiện phản ứng tốt nhất là 50°C , thời gian thực hiện phản ứng được tiến hành nghiên cứu. Kết quả khảo sát thời gian tiến hành phản ứng cho thấy khi tăng thời gian thực hiện phản ứng từ 30 phút thành 60 phút thì hiệu suất phản ứng không thay đổi (Bảng 1, thí nghiệm 8). Tiến hành phản ứng với thời gian lâu hơn thì hiệu suất phản ứng giảm do sản phẩm bị phân hủy. Do đó, thời gian phản ứng tốt nhất được lựa chọn cho yếu tố khảo sát kế tiếp là 30 phút. Khi thực hiện phản ứng không sử dụng xúc tác thì không tạo thành sản phẩm (Bảng 1, thí nghiệm 11) do quá trình cần thiết để hình thành sản phẩm là oxi hóa trung gian B. Khi không sử dụng acid *para*-toluenesulfonic thì quá trình oxi hóa không xảy ra nên không thể tạo thành sản phẩm cuối cùng. Lượng xúc tác thích hợp cho hiệu suất tốt nhất là 20% mol, gia tăng lượng xúc tác lên 30% mol hiệu suất không thay đổi nhưng khi tăng lượng xúc tác đến 60% thì hiệu suất phản ứng giảm do sản phẩm bị phân hủy (Bảng 1, thí nghiệm 13,14). Tỷ lệ tác chất sử dụng tốt nhất là 2-aminothiophenol sử dụng dư 10% so với benzaldehyde, tỷ lệ này giúp quá trình hình thành trung gian A thuận lợi hơn. Khi sử dụng lượng dư benzaldehyde so với 2-aminothiophenol thì hiệu suất giảm do benzaldehyde dư có thể phản ứng với nhóm thiol làm giảm lượng 2-aminothiophenol tự do dẫn đến giảm lượng trung gian A hình thành (Bảng 1, thí nghiệm 16). Phản ứng tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole không hình thành sản phẩm khi sử dụng trực tiếp choline chloride với vai trò xúc tác và hiệu suất thu



Hình 3: Cơ chế hình thành sản phẩm 2-arylbenzothiazole

Bảng 1: Kết quả khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp 2-arylbenzothiazole

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Lượng xúc tác (% mol)	1:2 (mmol)	Khối lượng sản phẩm (mg)	Hiệu suất (%) ^a
1	Nhiệt độ phòng	30	20	1:1,1	215	51
2	40	30	20	1:1,1	299	71
3	50	30	20	1:1,1	354	84
4	60	30	20	1:1,1	325	77
5	70	30	20	1:1,1	304	72
6	80	30	20	1:1,1	308	73
7	90	30	20	1:1,1	270	64
8	50	60	20	1:1,1	359	85
9	50	90	20	1:1,1	308	73
10	50	120	20	1:1,1	295	70
11	50	30	-	1:1,1	0	0
12	50	30	10	1:1,1	274	65
13	50	30	30	1:1,1	354	84
14	50	30	60	1:1,1	270	64
15	50	30	20	1:1	312	74
16	50	30	20	1,5:1	224	53
17	50	30	20	1:1,5	297	71
18	50	30	20	1:1,1	0	0 ^b
19	50	30	20	1:1,1	279	66 ^c

^a Hiệu suất cô lập ^b Sử dụng xúc tác choline chloride ^c Sử dụng xúc tác acid *para*-toluenesulfonic

được thấp hơn khi sử dụng trực tiếp PTSA so với sử dụng xúc tác DES điều chế từ PTSA tại cùng điều kiện phản ứng (Bảng 1, thí nghiệm 18,19). Kết quả này cho thấy khả năng xúc tác của PTSA được cải thiện đáng kể khi chuyển thành DES. Điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp 2-arylbenzothiazole tốt nhất: 1:2=1:1,1 (mmol), nhiệt độ 50°C, thời gian phản ứng 30 phút, lượng xúc tác sử dụng 20% mol so với benzaldehyde.

Nghiên cứu khả năng tái sử dụng xúc tác

Xúc tác sau khi sử dụng được rửa lại bằng CH₂Cl₂, bay hơi nước dưới áp suất thấp thu được xúc tác thu hồi. Xúc tác này được bảo quản trong bình hút ẩm cho lần sử dụng tiếp theo. Điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất đã nghiên cứu được áp dụng cho quá trình khảo sát khả năng tái sử dụng của xúc tác. Kết quả Bảng 2 cho thấy xúc tác đã điều chế có khả năng tái sử dụng tốt với hiệu suất tổng hợp thay đổi không đáng kể sau 4 lần sử dụng. Kết quả này cho thấy ưu điểm vượt trội của xúc tác DES so với những phương pháp nghiên cứu đã công bố khác như nhiệt độ phản ứng thấp, không sử dụng dung môi, hiệu suất cao, thời gian thực hiện phản ứng được rút ngắn, quy trình xử lý sau khi kết thúc phản ứng đơn giản và xúc tác có khả năng sử dụng nhiều lần.

Tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole

Điều kiện thực hiện phản ứng tổng hợp 2-arylbenzothiazole tốt nhất khi sử dụng benzaldehyde được sử dụng nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole khác khi thay benzaldehyde thành những dẫn xuất mang các nhóm thế tại vị trí *para*. Kết quả Bảng 3, Hình 4 cho thấy các nhóm thế halogen gắn trên benzaldehyde làm giảm hiệu suất phản ứng, đặc biệt khi sử dụng 4-fluorobenzaldehyde hiệu suất thu được giảm đáng kể. Các nhóm -Me và -OMe tại vị trí *para* không ảnh hưởng đến hiệu suất tạo thành sản phẩm.

KẾT LUẬN

DES được điều chế từ choline chloride và acid *para*-toluenesulfonic xúc tác hiệu quả phản ứng tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole trong điều kiện không dung môi, ngoài ra DES cũng cho thấy sự gia tăng khả năng xúc tác của acid *para*-toluenesulfonic so với sử dụng trực tiếp acid này. Xúc tác điều chế đã chứng minh điểm mạnh so với những nghiên cứu khác là thực hiện phản ứng êm dịu hơn với thời gian phản ứng ngắn và có khả năng tái sử dụng tốt. Kết quả nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole khác cho thấy các nhóm thế halogen trên benzaldehyde làm giảm hiệu suất tạo thành

sản phẩm trong khi các nhóm thế -Me, -OMe tại vị trí *para* không ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp 2-arylbenzothiazole.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi chương trình nghiên cứu cơ bản của Bộ Giáo Dục và Đào Tạo với mã số B2020-SPS-06.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

DES Deep eutectic solvent
ChCl Choline chloride
PTSA Acid *para*-toluenesulfonic

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không mâu thuẫn quyền lợi và nghĩa vụ của các thành viên.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Nguyễn Trường Hải thực hiện tổng hợp dẫn xuất 2-arylbenzothiazole, Trần Hoàng Phương và Phạm Đức Dũng thực hiện tổng hợp xúc tác, Nguyễn Tiến Công xác định cấu trúc các sản phẩm tổng hợp, Phạm Đức Dũng viết bản thảo bài báo, Nguyễn Tiến Công hiệu chỉnh lại bài báo.

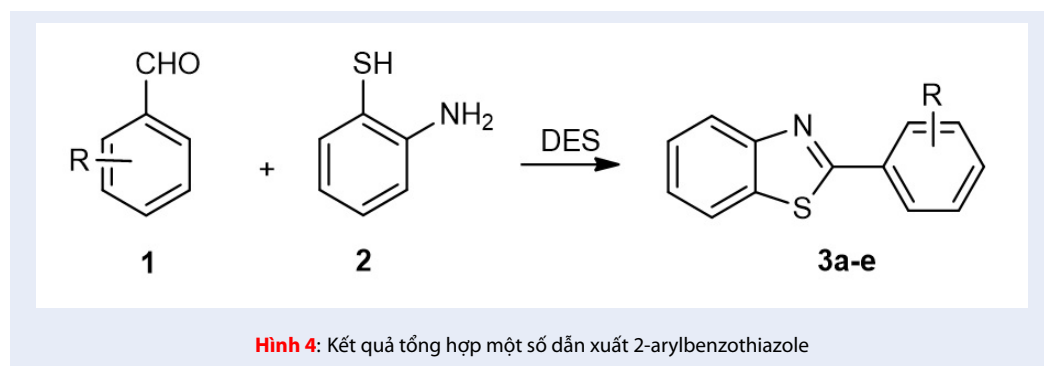
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hays SJ, Rice MJ, Ortwine DF, Johnson G, Schwarz RD, Boyd DK et al. Substituted 2-Benzothiazolamines as sodium flux inhibitors: quantitative structure-activity relationships and anticonvulsant activity. *J Pharm Sci.* 1994;83(10):1425-32; PMID: 7884664. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.2600831013>.
2. Wang Z, Shi XH, Wang J, Zhou T, Xu YZ, Huang TT et al. Synthesis, structure-activity relationships and preliminary antitumor evaluation of benzothiazole-2-thiol derivatives as novel apoptosis inducers. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(4):1097-101; PMID: 21262571. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.12.124>.
3. Sahu PK, Sahu PK, Lal J, Thavaselvam D, Agarwal DD. A facile green synthesis and in vitro antimicrobial activity 4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazole derivatives using aluminum trichloride under solvent free conditions. *Med Chem Res.* 2012;21(11):3826-34; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9908-6>.
4. Moreno-Díaz H, Villalobos-Molina R, Ortiz-Andrade R, Díaz-Coutiño D, Medina-Franco JL, Webster SP et al. Antidiabetic activity of N-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)benzenesulfonamides. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18(9):2871-7; PMID: 18424136. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.086>.
5. Pereira GA, Massabni AC, Castellano EE. Abroad study of two new promising antimycobacterial drugs: Ag(I) and Au(I) complexes with 2-(2-thienyl)benzothiazole. *Polyhedron.* 2012;38(1):291-6; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2012.03.016>.
6. Nagarajan SR, De Crescenzo GA, Getman DP, Lu HF, Sikorski JA, Walker JL et al. Discovery of novel benzothiazole sulfonamides as potent inhibitors of HIV-1 protease. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(22):4769-77; PMID: 14556792. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.07.001>.

Bảng 2: Kết quả khảo sát khả năng tái sử dụng của xúc tác

Số lần sử dụng	Khối lượng sản phẩm (mg)	Hiệu suất (%) ^a
1	354	84
2	346	82
3	338	80
4	333	79

^a Hiệu suất cô lập



Bảng 3: Kết quả tổng hợp một số dẫn xuất 2-arylbenzothiazole

Stt	Aldehyde	Khối lượng sản phẩm (mg)	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1	Benzaldehyde	354	3a	84
2	4-Chlorobenzaldehyde	354	3b	72
3	4-Methoxybenzaldehyde	424	3c	88
4	4-Fluorobenzaldehyde	252	3d	55
5	4-Methylbenzaldehyde	383	3e	85

- Shai S, Alam MM, Mulakayalaetal N. Synthesis of novel 2-mercaptobenzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and antinociceptive activities, *European. J Medicinal Chem.* 2012;49:324-33;PMID: 22305614. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.032>.
- Mourtas S, Gatos D, Barlos K. Solid phase synthesis of benzothiazolyl compounds. *Tetrahedron Lett.* 2001;42(11):2201-4;Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00109-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00109-5).
- Matsushita H, Lee SH, Joung M, Clapham BK, Janda KD. Smart cleavage reactions: the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from polymer-bound esters. *Tetrahedron Lett.* 2004;45(2):313-6;Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.10.168>.
- Chakraborti AK, Selvam C, Kaur G, Bhagat S. An efficient synthesis of benzothiazoles by direct condensation of carboxylic acids with 2-Aminothiophenol under microwave irradiation. *Synlett.* 2004;5(5):851-5;Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2004-820012>.
- Hutchinson I, Stevens MFG, Westwell AD. The regioselective synthesis of 5- and 7-monosubstituted and 5,6-disubstituted 2-arylbenzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* 2000;41(3):425-8;Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02076-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02076-6).
- Li Y, Wang YL, Wang JY, Simple A. A Simple Iodine-promoted synthesis of 2-substituted benzothiazoles by condensation of aldehydes with 2-Aminothiophenol. *Chem Lett.* 2006;35(4):460-1;Available from: <https://doi.org/10.1246/cl.2006.460>.
- Ryabakhin SV, Plaskon AS, Volochnyak DM, Tolmachev AA. Synthesis of fused imidazoles and benzothiazoles from (hetero)aromatic Ortho-diamines or Ortho-Aminothiophenol and aldehydes promoted by chlorotrimethylsilane, *Synthesis.* 2006;21:3715-26;Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2006-950289>.
- Chakraborti AK, Rudrawar S, Jadhav KB, Kaur G, Chankeshwara SV. 'On water' organic synthesis: a highly efficient and clean synthesis of 2-aryl/heteroaryl/styryl benzothiazoles and 2-alkyl/aryl alkyl benzothiazolines. *Green Chem.* 2007;9(12):1335-40;Available from: <https://doi.org/10.1039/b710414f>.
- Kiumars B, Mohammad MK, Fardin N. H2O2/Fe(NO3)3-promoted synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *Synlett.* 2009;4:569-72;Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087911>.
- Mukhopadhyay C, Datta A. Water-promoted Dowex 50W catalyzed highly efficient green protocol for 2-arylbenzothiazole formation. *J Heterocycl Chem.* 2009;46(1):91-5;Available from: <https://doi.org/10.1002/jhet.9>.

17. Sayyahi S, Shabani S, Ghasemi S, Azin A, Hasani SM. Magnetic ionic liquid [bmim][FeCl₄] as an efficient catalyst for the synthesis of 2-aryl benzimidazoles and 2-aryl benzothiazoles derivatives. *Orient J Chem*. 2015;31(3):1773-8; Available from: <https://doi.org/10.13005/ojc/310359>.
18. Ghafari H, Esmaili E, Talebi M. Fe₃O₄@SiO₂/collagen: an efficient magnetic nanocatalyst for the synthesis of benzimidazole and benzothiazole derivatives. *C R Chim*. 2016;19(8):942-50; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.05.003>.
19. Noroozi Pesyan N, Batmani H, Havasi F. Copper supported on functionalized MCM-41 as a novel and a powerful heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of benzothiazoles. *Polyhedron*. 2019;158:248-54; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.11.005>.
20. Kaur G, Moudgil R, Shamim M, Gupta VK, Banerjee B. Camphor sulfonic acid catalyzed a simple, facile, and general method for the synthesis of 2-arylbenzothiazoles, 2-arylbenzimidazoles, and 3H-spiro[benzo[d]thiazole-2,3'-indoline. *Synth Commun*. 2021;51(7):1100-20; Available from: <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1870043>.
21. Hallett JP, Welton T. Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis. 2. *Chem Rev*. 2011;111(5):3508-76; PMID: 21469639. Available from: <https://doi.org/10.1021/cr1003248>.
22. Smith EL, Abbott AP, Ryder KS. Deep eutectic solvents (DESs) and their applications. *Chem Rev*. 2014;114(21):11060-82; PMID: 25300631. Available from: <https://doi.org/10.1021/cr300162p>.
23. Qin H, Hu Xutao, Wang J, Cheng H, Chen L, Qi Z. Overview of acidic deep eutectic solvents on synthesis, properties and applications. *Green Energy Environ*. 2020;5(1):8-21; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.03.002>.
24. Mjalli FS, Al-Hajri R, Al-Muhtaseb A, Ahmed O, Nagaraju M. Novel amino acid-based ionic liquid analogues: neutral hydroxylic and sulfur-containing amino acids. *Asia Pac J Chem Eng*. 2016;11(5):683-94; Available from: <https://doi.org/10.1002/apj.1995>.
25. Ramachary DB, Chowdari NS, Barbas CF. Organocatalytic asymmetric domino Knoevenagel/Diels-Alder reactions: A bioorganic approach to the diastereospecific and enantioselective construction of highly substituted spiro 5,5 undecane-1,5,9-triones. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2003;42(35):4233-7; PMID: 14502744. Available from: <https://doi.org/10.1002/anie.200351916>.
26. Lobo HR, Singh BS, Shankarling GS. Bio-compatible eutectic mixture for multi-component synthesis: A valuable acidic catalyst for synthesis of novel 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives, *Catalysis Communications* 27 (2012). p. 179-83; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2012.07.020>.
27. Azizi N, Dezfooli S. Catalyst-free synthesis of imidazo [1,2-A] pyridines via Groebke multicomponent reaction. *Environ Chem Lett*. 2016;14(2):201-6; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0541-3>.
28. Cao J, Qi B, Liu J, Shang Y, Liu H, Wang W et al. Deep eutectic solvent choline chloride-2CrCl₃-6H₂O: an efficient catalyst for esterification of formic and acetic acid at room temperature. *RSC Adv*. 2016;6(26):21612-6; Available from: <https://doi.org/10.1039/C6RA01029F>.
29. Tài NH, Dũng PD. Tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline dùng xúc tác điều chế từ L-proline và acid p-toluenesulfonic, [Tạp chí Phát triển Khoa học và Công nghệ - Khoa học Tự nhiên]. 2021;5(3):1275-83;.
30. Rodriguez Rodriguez N, Machiels L, Binnemans Koen. p-Toluenesulfonic Acid-based Deep-Eutectic Solvents for solubilizing Metal oxides. *ACS Sustainable Chem Eng*. 2019;7(4):3940-8; Available from: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b05072>.
31. Kumar P, Meenakshi, Kumar S, Kumar A, Hussain K, Kumar S. Solvent-free one pot synthesis of 2-aryl/Heteroarylbenzothiazoles using hypervalent iodine (III) reagents. *J Heterocycl Chem*. 2012;49(5):1243-9; Available from: <https://doi.org/10.1002/jhet.962>.