

Tổng hợp các dẫn xuất 2-benzylbenzoxazole sử dụng hạt nano gắn dung môi eutectic sâu làm xúc tác

Nguyễn Thái Thế^{1,2}, Trần Hoàng Phương^{1,*}



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

TÓM TẮT

Dung môi eutectic sâu cố định trên hạt nano từ tính (DES@MNP) được điều chế từ [Urea]₄[ZnCl₂] mang lên các hạt nano từ tính Fe₃O₄ thông qua 3-chloropropyltrimethoxysilane như một cầu nối. Cơ cấu của xúc tác được xác định bằng các phương pháp hóa lí như SEM, TEM, VSM, EDX, IR, XRD, TGA. Trong nghiên cứu này, hợp chất dị hoàn 2-benzylbenzoxazole được lựa chọn tổng hợp thông qua phản ứng đồng vòng giữa hai loại chất nền đơn giản 2-nitrophenol và acetophenone sử dụng lưu huỳnh/1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) như là chất khử. Hỗn hợp lưu huỳnh và DABCO là một hệ oxid hóa – khử êm dịu, hiệu quả cao cho phản ứng này. Ngoài ra, phương pháp đun khuấy được lựa chọn và các điều kiện ảnh hưởng đến hiệu suất của phản ứng đã được khảo sát. Tại 130 °C, có 6 hợp chất dẫn xuất của 2-benzylbenzoxazole đã được tổng hợp thành công sau 16 giờ với hiệu suất cao (86-91%) từ các chất nền và hoạt chất (tỉ lệ acetophenone:2-nitrophenol:DABCO:lưu huỳnh là 2:1:1:3, 10% mol xúc tác DES@MNP). Sản phẩm được nhận danh cấu trúc bằng các phương pháp phổ nghiệm (phổ hồng ngoại FT-IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H và ¹³C NMR và sắc kí khí ghép khối phổ GC-MS). Các kết quả nghiên cứu cho thấy hạt nano DES@MNP là một xúc tác hiệu quả cho phản ứng này và được tách loại khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng nam châm từ tính và tái sử dụng 5 lần với hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể.

Từ khoá: lưu huỳnh, 2-benzylbenzoxazol, DES, acetophenone, xúc tác từ tính

GIỚI THIỆU

Cơ cấu benzoxazole là một khung dị hoàn điển hình thường gặp trong thiên nhiên cũng như trong tổng hợp. Các dẫn xuất benzoxazole được sử dụng trong các quá trình nghiên cứu dược phẩm với ứng dụng làm các chất vận chuyển thụ thể melatonin (hormone điều chỉnh nhịp sinh học của cơ thể), chất ức chế amyloidogenesis, chất ức chế Rhokinase hay thuốc chống ung thư¹. Các hoạt tính thường được biết đến ở khung benzoxazole như kháng khuẩn, kháng virus, chống dị ứng, chống co giật, chống trầm cảm, kháng oxid hóa, giảm đau¹⁻³. Một số hoạt tính đặc biệt nổi bật trong điều trị HIV, viêm gan C, bệnh Alzheimer, tiểu đường... cũng đã được phát hiện và nghiên cứu⁴. Ngoài ra, một số loại chất màu nhạy quang (dye, là thành phần chủ yếu trong pin mặt trời nhạy quang) đã được điều chế từ cơ cấu khung benzoxazole⁵⁻⁷.

Có nhiều phương pháp tổng hợp các dẫn xuất benzoxazole đã được nghiên cứu như aryl hóa benzoxazole với các aldehyde hương thơm^{8,9}, đóng vòng các dẫn xuất của các hợp chất 2-nitrophenol hay 2-aminophenol với các loại chất nền khác nhau như halobenzene^{10,11}, alcol¹², aldehyde¹³⁻¹⁵, ketone^{16,17}, carboxylic acid¹⁸, orthoester¹⁹, acid chloride²⁰, isocyanide²¹, oxime amide²², diphenylacety-

lene²³, phenyl-boronic acid²⁴ hay iodobenzene diacetate²⁵. Đồng thời, các loại xúc tác khác nhau như acid Bronsted (H₂SO₄, amberlyst-15, TsOH...) ^{17,19} hay các acid Lewis (muối và phức của Pd²⁺, Cu²⁺, Bi³⁺, Ru³⁺) ^{10-12,17} cũng được sử dụng. Ngoài ra, I₂ và cũng được sử dụng làm xúc tác cho loại phản ứng này⁹. Tuy nhiên, hầu hết các loại xúc tác trên khó thu hồi sau phản ứng cũng như khó kiểm soát các sản phẩm phụ.

Trong những năm gần đây, dung môi eutectic sâu (DES) được biết đến rộng rãi như là một loại chất lỏng ion bởi vì chúng có những tính chất và đặc điểm tương tự với các loại chất lỏng ion²⁶. Tuy nhiên, dạng đồng thể của DES gây khó khăn trong quá trình xử lí sau phản ứng vì độ nhớt cao. Hạt nano từ tính Fe₃O₄ được sử dụng như một đế mang quan trọng cho các xúc tác đồng thể khác nhau do diện tích bề mặt cao, tính chất siêu thuận từ, độ tính thấp, dễ điều chế, giá thành thấp. Do đó, các xúc tác DES đồng thể thường được gắn lên chất mang hạt nano từ tính nhằm có thể thu hồi và tái sử dụng xúc tác²⁶⁻³². Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng xúc tác dung môi eutectic sâu cố định trên hạt nano có mặt của hoạt chất lưu huỳnh/DABCO để thực hiện khử hóa 2-nitrophenol và sau đó ngưng tụ trực tiếp với

¹Bộ môn Hóa Hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

²Bộ môn Hóa Hóa Hữu cơ và Hóa Dược, Khoa Dược, Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng, Việt Nam

Liên hệ

Trần Hoàng Phương, Bộ môn Hóa Hữu cơ, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: thphuong@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 04-4-2020
- Ngày chấp nhận: 07-7-2020
- Ngày đăng: 14-8-2020

DOI: 10.32508/stdjns.v4i3.901



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.



Trích dẫn bài báo này: Thế N T, Phương T H. Tổng hợp các dẫn xuất 2-benzylbenzoxazole sử dụng hạt nano gắn dung môi eutectic sâu làm xúc tác. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(3):611-620.

các dẫn xuất của acetophenone để tổng hợp các dẫn xuất 2-benzylbenzoxazole.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

Lưu huỳnh, acetophenone, 4-methylacetophenone, 2-acetylthiophene, 4-methoxyacetophenone, 2-nitrophenol, 4-chloro-2-nitrophenol, 4-methyl-2-nitrophenol, 4-ethylmorpholine, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]-octane (DABCO), 3-chloropropyltrimethoxysilane được mua từ Sigma-Aldrich. Silica gel 230–400, băng mỏng (silica gel 60 F254), acetone- d_6 , *N,N*-dimethylformamide, piperidine, *N,N*-dimethylaniline, kẽm chloride được mua từ Meck. Sắt (II) chloride, sắt (III) chloride, potassium hydroxide, urea được mua từ Xilong.

Qui trình điều chế xúc tác

Xúc tác DES@MNP được điều chế theo qui trình theo tài liệu tham khảo trước đây^{26,27}. Ban đầu, hạt nano Fe_3O_4 được tổng hợp bằng phương pháp chiếu xạ siêu âm. Tiếp theo đó, bảo vệ hạt nano Fe_3O_4 bằng cách bao phủ lớp silicat với phương pháp đun hoàn lưu trong ethanol. Chất trung gian tạo cấu nối là (3-chloropropyl)triethoxysilane được gắn lên bằng phương pháp đun hoàn lưu trong toluene. Sau cùng, DES $[ZnCl_2][Urea]_4$ được tổng hợp bằng phương pháp khuấy từ hỗn hợp $ZnCl_2:Urea$ (tỉ lệ 1:4) ở 100 °C và được gắn lên hạt nano.

Qui trình tổng hợp 2-benzylbenzoxazole

Cho vào bình cầu phản ứng hỗn hợp acetophenone (2,0 mmol), 2-nitrophenol (1,0 mmol), lưu huỳnh (3,0 mmol), DABCO (1,0 mmol) và xúc tác DES@MNP (10% mol). Hỗn hợp phản ứng được đun khuấy ở 130 °C trong 16 giờ và theo dõi bằng sắc kí lớp mỏng. Sau khi phản ứng kết thúc, để hỗn hợp nguội đến nhiệt độ phòng và tiến hành ly trích với ethyl acetate. Xúc tác để tách ra khỏi hỗn hợp bằng nam châm. Dịch ly trích được cô quay áp suất thấp để thu hồi dung môi. Hiệu suất cô lập được tính sau khi tiến hành sắc ký cột silica gel bằng hệ dung môi hexane và ethyl acetate tỉ lệ 10:1. Sản phẩm tinh khiết được định danh bằng GC-MS, IR, 1H và ^{13}C NMR.

Phương pháp phân tích

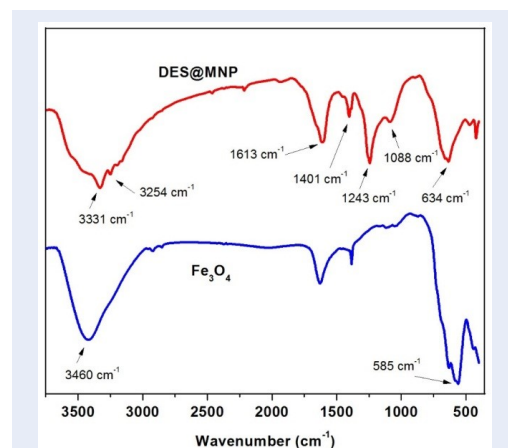
Phản ứng được thực hiện trên máy khuấy từ điều nhiệt IKA-RET và bồn siêu âm Elma S30H (tần số siêu âm là 37 kHz). Phổ hồng ngoại (FT-IR) được ghi trên máy Bruker E400 (KBr). Giảm nhiễu xạ tia X (PXRD) được ghi trên máy đo nhiễu xạ D8 Advance đầu dò Lynxeye. Giảm độ phân tích khối lượng

nhệt (TGA) được thực hiện trên máy phân tích khối lượng nhiệt Q-500 dưới luồng không khí với tốc độ gia nhiệt là 5 °C.phút⁻¹. Hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) được chụp trên kính hiển vi điện tử quét S-4800 của Hitachi. Hình ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) được chụp trên kính hiển vi điện tử nguyên tử phân giải lớn Jem-Arm 300 F. Phổ tia X phân tán năng lượng (EDX) được thực hiện bằng thiết bị EMAX EX-400 EDX. Phân tích từ kế mẫu rung (VSM) được ghi lại trên máy Model 10 Mark II VSM. Dữ liệu quang phổ khối plasma (khối phổ cảm ứng cao tần ICP-MS) đã được ghi trên thiết bị Agilent ICP-MS 7700x. Điểm nóng chảy được ghi bằng máy đo điểm nóng chảy Buchi B-545. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (1H và ^{13}C NMR) được ghi trên máy Bruker Advance II. Khối phổ (MS) được ghi trên máy sắc ký khí ghép phổ khối lượng GC-MS Agilent 7890, đầu dò MS 5973N, cột mao quản DB-5 MS (30 m x 250 mm x 0,25 mm).

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Xác định cơ cấu của xúc tác

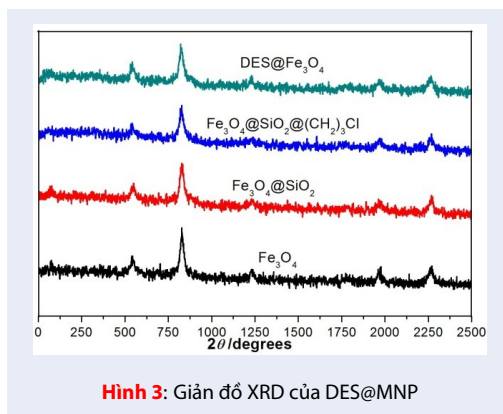
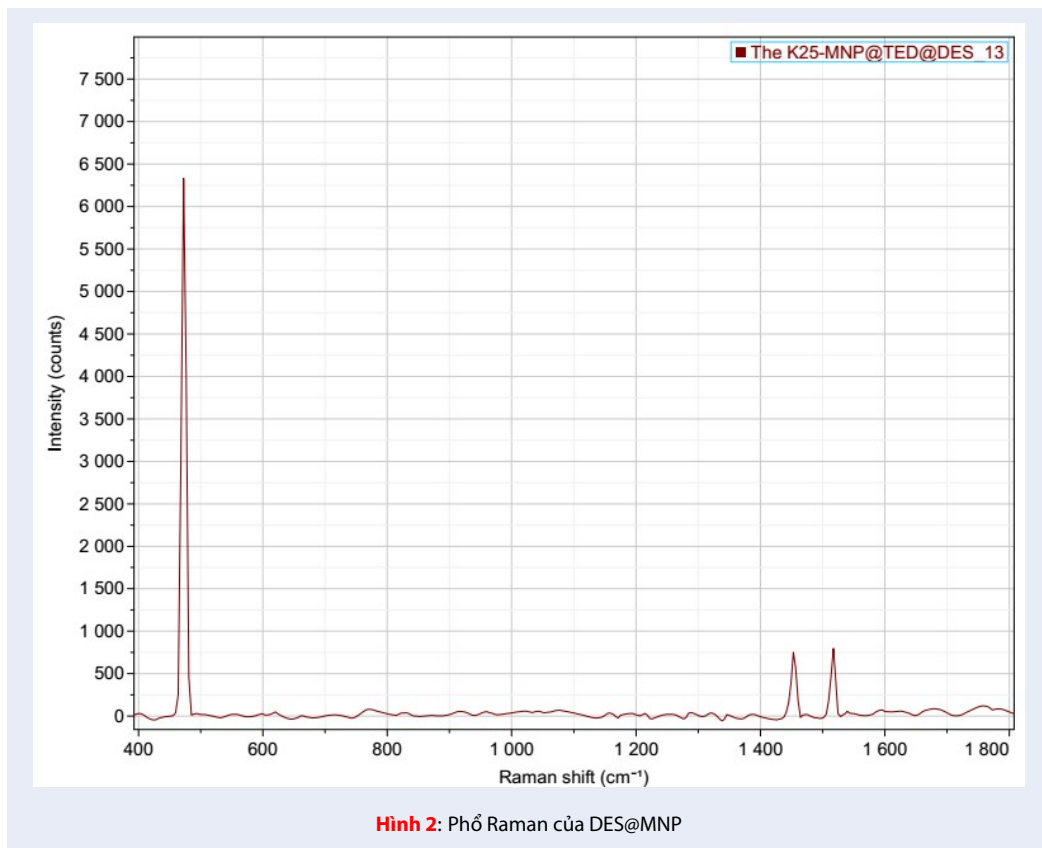
Trên phổ hồng ngoại (Hình 1), hạt nano Fe_3O_4 có vân hấp thụ của nối Fe–O ở khoảng 585 cm^{-1} . Phổ FT-IR của DES@MNP có gắn DES, xuất hiện thêm các đỉnh hấp thụ ở 1613, 1401, 1243, 3254 và 3331 cm^{-1} tương ứng với dao động trong nối C=O, C–N, N–H trong nhóm amid.



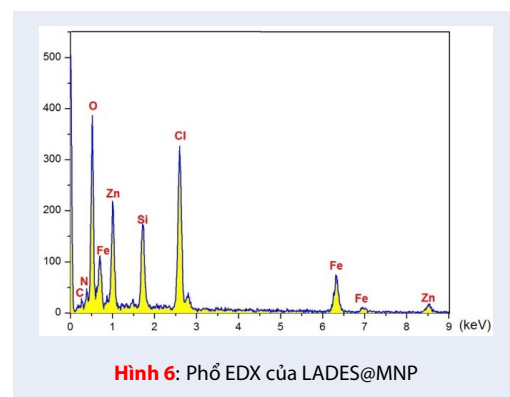
Hình 1: Phổ FT-IR của Fe_3O_4 và DES@MNP

Phổ Raman (Hình 2) ghi nhận tín hiệu Zn-Cl tại 487 cm^{-1} . Ngoài ra, phổ nhiễu xạ tia X (Hình 3) của DES@MNP cho thấy các vị trí đỉnh nhiễu xạ và cường độ tương đối của các tín hiệu hấp thụ phù hợp với mẫu Fe_3O_4 chuẩn.

Theo giảm độ phân tích nhiệt (Hình 4), xúc tác DES@DES bền nhiệt dưới 250 °C. Ở 250–650 °C, có



MS, thành phần của nguyên tố Zn là 277600 ppm, tương ứng với hàm lượng Zn trong DES@MNP là 4,1 mmol.g⁻¹.

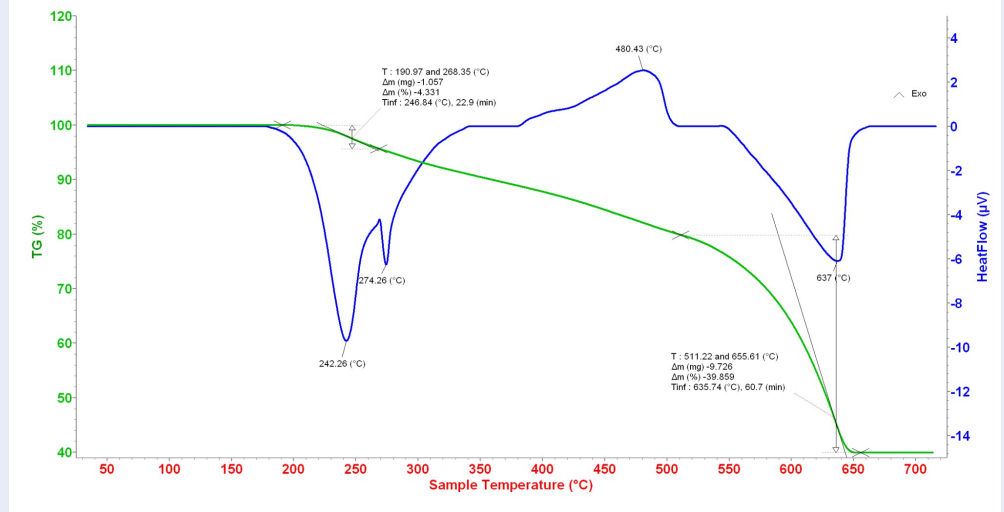


sự giảm khối lượng (40%) được cho là trong xúc tác có thành phần hữu cơ của DES.

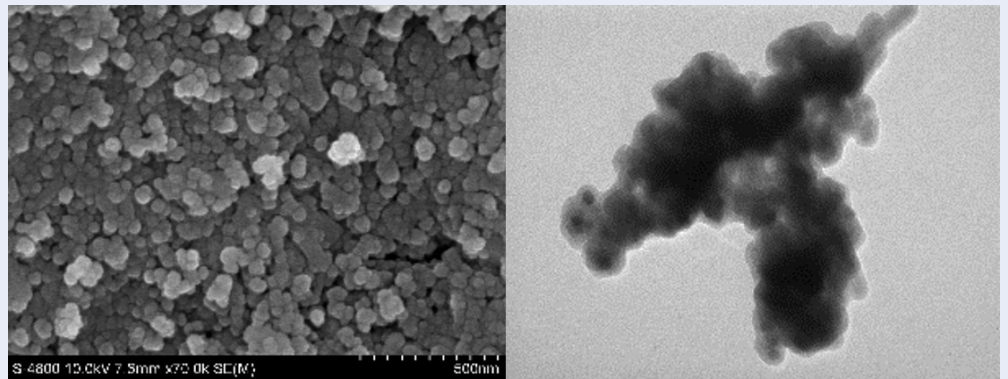
Ảnh SEM và TEM của DES@MNP (Hình 5) cho thấy các hạt nano có cấu trúc lõi-vỏ, với sự phân bố đồng đều, kích thước trung bình là 15–25 nm.

Thành phần hóa học của DES@MNP được xác định bằng phổ tán xạ năng lượng tia X (Hình 6), xác nhận sự hiện diện của các nguyên tố C (5,7%), N (13,7%), O (31,3%), Fe (2,5%), Zn (26,7%), Si (3,0%) và Cl (17,0%). Kết quả này phù hợp với dữ liệu ICP-

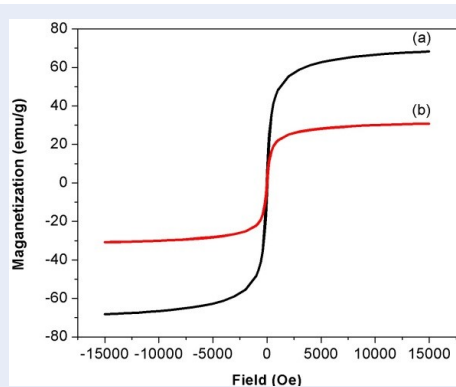
Tính chất từ của DES@MNP và Fe₃O₄ đã được ghi lại từ kế mẫu rung (Hình 7). Từ độ bão hòa của các mẫu này được tìm thấy giảm từ 69,2 xuống 30,8 emu.g⁻¹ do lớp phủ silica và phần hữu cơ trên bề mặt Fe₃O₄. Tuy nhiên, vẫn có thể thu hồi DES@MNP từ hỗn hợp phản ứng bằng cách sử dụng nam châm vĩnh cửu. Sự hình thành xúc tác được xác nhận bởi các dữ liệu IR, Raman, TGA, VSM, SEM, TEM và EDX đều phù



Hình 4: Giải đồ TGA của DES@MNP

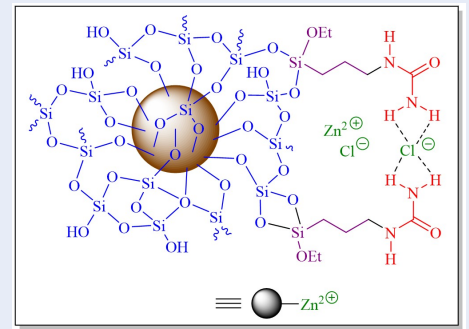


Hình 5: Hình SEM và TEM của DES@MNP



Hình 7: Đường cong từ trễ của Fe_3O_4 (a) và DES@MNP (b)

hợp với các nghiên cứu trước đây^{26,27}. Cơ cấu của DES@MNP được mô tả ở Hình 8.



Hình 8: Cơ cấu đề nghị của DES@MNP

Khảo sát điều kiện phản ứng

Kết quả nghiên cứu khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp 2-benzylbenzoxazole được trình bày ở *Bảng 1*. Với xúc tác acid Lewis $ZnCl_2$ hay DES $[Urea]_4[ZnCl_2]$ thì phản ứng đạt hiệu suất trên 70% (*Stt 1 và 5, Bảng 1*). Tuy nhiên, vì trạng thái tồn tại của DES ở dạng lỏng nên khó thu hồi và xử lý sau phản ứng. Xúc tác dị thể dạng $Fe_3O_4@SiO_2@(CH_2)_3-Urea-ZnCl_2$ (DES@MNP) được thay thế cho phản ứng với hiệu suất 90% (*Stt 4, Bảng 1*). Hiệu suất phản ứng được xác định ở các mốc thời gian 6, 12, 16 giờ thì nhận thấy hiệu suất phản ứng cao ở thời gian 16 giờ và hầu như tăng không đáng kể khi kéo dài đến 20 giờ (*Stt 6, 8 và 9, Bảng 1*). Bên cạnh đó, yếu tố nhiệt độ cũng ảnh hưởng nhiều trong phản ứng này. Vì phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi và lưu huỳnh có điểm nóng chảy là $115^\circ C$ nên tại khoảng $120^\circ C$ hiệu suất chỉ đạt 64% (*Stt 7, Bảng 1*). Tại $130^\circ C$, phản ứng đạt hiệu suất 90% nên $130^\circ C$ được chọn là nhiệt độ thích hợp cho phản ứng.

Ngoài ra, các hoạt chất khác nhau cũng được nghiên cứu trong phản ứng này. *N,N*-dimethylformamide (DMF) là amide nên hiệu suất phản ứng thấp nhất (đôi điện tử trên nitrogen của nhóm amide tham gia cộng hưởng với nhóm $C=O$ nên không còn tự do) (*Stt 12, Bảng 1*). So với các amine còn lại (*Stt 10, 11 và 13, Bảng 1*), DABCO cho hiệu suất phản ứng cao nhất.

Tỉ lệ giữa chất nền (acetophenone, 2-nitrophenol), hoạt chất (DABCO, lưu huỳnh) và xúc tác DES@MNP cũng được khảo sát và các kết quả được trình bày ở *Bảng 2*. Tỉ lệ tối ưu cho phản ứng này là acetophenone:2-nitrophenol:DABCO:lưu huỳnh là 2:1:1:3 (10% mol xúc tác).

Ảnh hưởng của chất nền

Dựa trên điều kiện tối ưu đã khảo sát ở trên, 6 dẫn xuất khác nhau của 2-benzylbenzoxazole đã được tổng hợp. Hiệu suất phản ứng giảm nhẹ khi trên nhân benzene của phân tử acetophenone có các nhóm đẩy điện tử như methyl, methoxy (*Stt 2 và 3, Hình 9*). Điều này được giải thích là do nhóm thế methyl gây ra hiệu ứng cảm ứng dương (+I) và nhóm methoxy gây ra hiệu ứng liên hợp dương (+C) làm cho mật độ điện tử của nguyên tử carbon trong nhóm carbonyl kém dương điện nên hoạt tính giảm. Ngoài ra, dị vòng 2-acetylthiophene cũng được sử dụng làm chất nền, sản phẩm sinh ra đạt hiệu suất cao (*Stt 4, Hình 9*). Sự ảnh hưởng của nhóm thế trên 2-nitrophenol cũng được nghiên cứu (*Stt 5 và 7, Hình 9*). Tuy nhiên, với các dẫn xuất thế methyl và chloro tại vị trí tại vị trí *para* so với nhóm $-OH$ phenol thì hiệu suất phản ứng cũng không bị ảnh hưởng đáng kể.

Dữ liệu phổ nghiệm

2-Benzylbenzoxazole (3a): dạng dầu, màu vàng; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 2921, 2851, 1629, 1570, 1454, 1384; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7,65 (m, 1H), 7,57–7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,38–7,31 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 4,31 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 152,1, 142,7, 136,5, 133,3, 130,0, 129,7, 128,1, 125,7, 125,2, 120,6, 111,4, 35,5; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 209,08 ($[M]^+$).¹⁶

2-(4-Methylbenzyl)benzoxazole (3b): dạng dầu, màu vàng; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 2921, 2853, 1614, 1567, 1515, 1454, 1242, 805, 745; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7,66–7,64 (m, 1H), 7,55–7,53 (m, 1H), 7,33–7,31 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 166,5, 152,0, 142,7, 137,5, 133,4, 130,2, 129,9, 125,7, 125,1, 120,5, 111,3, 35,1, 21,1; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 223,10 ($[M]^+$).¹⁶

2-(4-Methoxybenzyl)benzoxazole (3c): chất rắn, màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: $45^\circ C$; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 2924, 2843, 1649, 1598, 1511, 1454, 1356, 1309, 1267, 1176, 741, 645; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7,69 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 171,8, 159,7, 148,5, 131,2, 128,3, 127,6, 125,8, 122,2, 120,3, 117,5, 114,8, 55,5, 43,3; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 239,09 ($[M]^+$). [16]

2-(Thiophen-2-ylmethyl)benzoxazole (3d): chất rắn, màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: $60-61^\circ C$; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 3073, 2923, 2853, 1644, 1532, 1454, 1413, 1242, 1159, 747, 701; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7,68 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,02–6,94 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 6,81 (td, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 170,1, 148,7, 137,6, 127,8, 127,7, 126,2, 126,0, 122,4, 122,3, 120,6, 117,9, 38,3; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 215,04 ($[M]^+$).¹⁶

2-Benzyl-5-chlorobenzoxazole (3e): chất rắn, màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: $51^\circ C$; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 2922, 2853, 1630, 1565, 1453, 1384; 1H NMR (500 MHz, acetone- d_6) δ 7,70–7,67 (m, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,0, 0,5$ Hz, 1H), 7,42–7,41 (m, 2H), 7,38–7,34 (m, 3H), 7,31–7,28 (m, 1H), 4,33 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, acetone- d_6) δ 168,1, 150,7, 143,8, 136,0, 133,1, 130,0, 129,6, 128,1, 125,8, 120,3, 112,5, 35,4; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 243,05 ($[M]^+$).¹⁶

2-Benzyl-5-methylbenzoxazole (3f): dạng dầu, màu vàng; FT-IR (KBr, $4000-400\text{ cm}^{-1}$): 2922, 1648, 1550,

Stt	Tác chất	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1				90
2				86
3				87
4				91
5				89
6				90

Hình 9: Tổng hợp một số dẫn xuất 2-benzylbenzoxazole sử dụng xúc tác DES@MNP

Bảng 1: Khảo sát điều kiện phản ứng giữa 2-nitrophenol và acetophenone

Stt	Xúc tác	Hoạt chất	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)
1	ZnCl ₂	DABCO	130	16	72
2	Fe ₃ O ₄	DABCO	130	16	14
3	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	DABCO	130	16	15
4	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ Cl	DABCO	130	16	15
5	[Urea] ₄ [ZnCl ₂]	DABCO	130	16	84
6	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	DABCO	130	16	90
7	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	DABCO	120	16	64
8	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	DABCO	130	12	35
9	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	DABCO	130	20	91
10	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	Piperidine	130	16	67
11	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	4-Ethylmorpholine	130	16	81
12	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	DMF	130	16	27
13	Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ @(CH ₂) ₃ -Urea-ZnCl ₂	N,N-Dimethylaniline	130	16	72

Bảng 2: Khảo sát tỉ lệ chất nền và hoạt chất

Stt	2-Nitrophenol (mmol)	Acetophenone (mmol)	DABCO (mmol)	Lưu huỳnh (mmol)	Xúc tác (% mol)	Hiệu suất (%)
1	1	0.5	1	3	10	25
2	1	1	1	3	10	39
3	1	2	1	3	10	90
4	1	2	1	2	10	66
5	1	2	1	1	10	33
6	1	2	1	3	5	59

1475, 1334, 1262, 1197, 1052, 825, 796; ¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ 7,46 (s, 1H), 7,42–7,37 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,5, 1,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,42 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, acetone-*d*₆) δ 166,2, 150,2, 142,8, 136,4, 134,7, 129,8, 129,5, 127,9, 126,5, 120,4, 110,6, 35,4, 21,4; GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 223,10 ([M]⁺).¹⁶

Thu hồi và tái sử dụng xúc tác

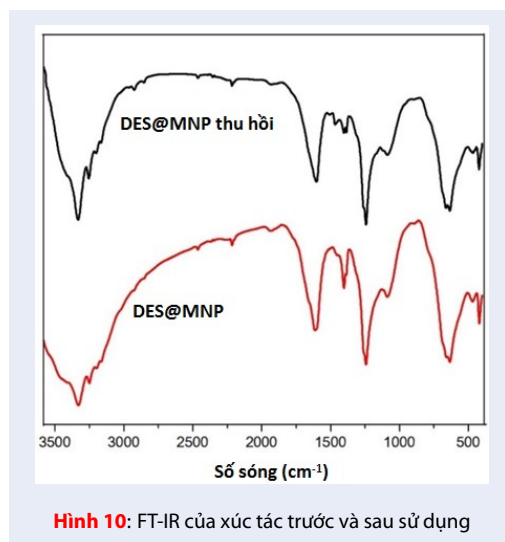
Xúc tác DES@MNP dễ dàng tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng nam châm từ tính. Sau đó, cơ cấu của xúc tác được tái xác định bằng phổ hồng ngoại (FT-IR), các vân hấp thụ không thay đổi đáng kể (Hình 10).

Ngoài ra, hàm lượng Zn²⁺ tự do trong dung dịch được xác định < 1 ppm nên có thể thấy xúc tác không thay

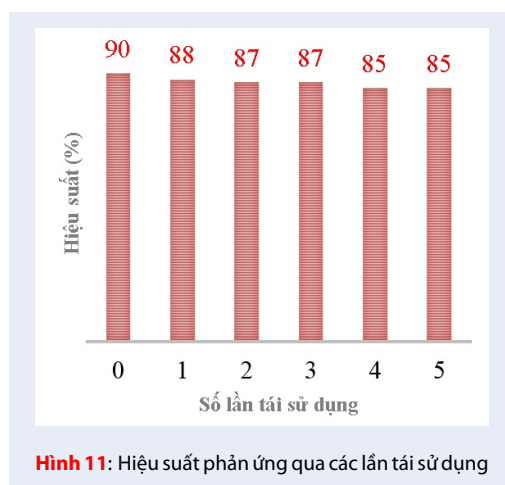
đổi sau phản ứng. Đặc biệt, sau 5 lần tái sử dụng hiệu suất phản ứng chỉ giảm 5%. Vì vậy, hoạt tính xúc tác được ghi nhận không thay đổi nhiều sau nhiều lần thu hồi và tái sử dụng (Hình 11).

KẾT LUẬN

Phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 2-benzylbenzoxazole từ các dẫn xuất của acetophenone và 2-nitrophenol được thực hiện thành công bằng phương pháp đun khuấy tại 130 °C trong 16 giờ. Phản ứng sử dụng hạt nano từ tính DES@MNP làm xúc tác và hỗn hợp lưu huỳnh/DABCO là hoạt chất phản ứng. Đã có 6 dẫn xuất khác nhau của 2-benzylbenzoxazole được tổng hợp thành công và nhận danh cấu trúc. Xúc tác DES@MNP sau phản ứng được tách loại ra khỏi hỗn hợp và thu hồi, tái sử dụng một cách dễ dàng.



Hình 10: FT-IR của xúc tác trước và sau sử dụng



Hình 11: Hiệu suất phản ứng qua các lần tái sử dụng

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

¹³ C NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon.

DES: Dung môi cộng tinh sâu.

DES@MNP: Dung môi cộng tinh sâu cố định trên hạt nano từ tính.

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

EDX: Phương pháp phổ tia X tán xạ năng lượng.

GC-MS: Phương pháp sắc kí khí ghép khối phổ.

¹ H NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton.

IR: Phương pháp phổ hồng ngoại.

MS: Phổ khối lượng.

SEM: Phương pháp chụp ảnh kính hiển vi điện tử quét.

TEM: Phương pháp chụp ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua.

TGA: Phương pháp phân tích khối lượng nhiệt.

VSM: Phương pháp đo độ từ trễ.

XRD: Phương pháp nhiễu xạ tia X.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố rằng họ không có xung đột lợi ích.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nguyễn Thái Thế đóng góp thực hiện thực nghiệm, thu thập số liệu và viết bản thảo. Trần Hoàng Phương đóng góp trong việc hỗ trợ khảo sát, góp ý và chỉnh sửa bản thảo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2019.26.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Singh S, Veeraswamy G, Bhattarai D, Goo Ji, Lee K, Choi Y. Recent Advances in the Development of Pharmacologically Active Compounds that Contain a Benzoxazole Scaffold. *Asian Journal of Organic Chemistry*. 2015;4(12):1338–1361. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajoc.201500235>.
- Hohmann C, Schneider K, et al. Caboxamycin, a new antibiotic of the benzoxazole family produced by the deep-sea strain *Streptomyces* sp. NTK 937. *The Journal of Antibiotics*. 2009;62(2):99–104. PMID: 19198633. Available from: <https://doi.org/10.1038/ja.2008.24>.
- Seth K, Garg SK, Kumar R, et al. 2-(2-Arylphenyl)benzoxazole As a Novel Anti-Inflammatory Scaffold: Synthesis and Biological Evaluation. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2014;5(5):512–516. PMID: 24900871. Available from: <https://doi.org/10.1021/ml400500e>.
- Oksuzoglu E, Temiz-Arpaci O, et al. A study on the genotoxic activities of some new benzoxazoles. *Medicinal Chemistry Research*. 2008;16(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00044-007-9005-z>.
- Rullière C, Jousset-Dubien J. Dye laser action at 330 nm using benzoxazole: A new class of lasing dyes. *Optics Communications*. 1978;24(1):38–40. Available from: [https://doi.org/10.1016/0030-4018\(78\)90261-4](https://doi.org/10.1016/0030-4018(78)90261-4).
- Rajakumar P, Kalpana V, Ganesan S, Maruthamuthu P. Synthesis of benzothiazole-benzoxazole dendrimers with triazole as bridging unit and their application in dye-sensitized solar cells. *New Journal of Chemistry*. 2013;37(11):3692–3700. Available from: <https://doi.org/10.1039/c3nj00887h>.
- Nishio Y, Imaizumi K, Yamashita K, Mori T, Mizutani T, Miyazaki H. New organic light-emitting-diodes using benzoxazole derivatives. *IEEE*. 1998;p. 587–590.
- Tran PH, Hang AHT. Deep eutectic solvent-catalyzed arylation of benzoxazoles with aromatic aldehydes. *RSC Advances*. 2018;8(20):11127–11133. Available from: <https://doi.org/10.1039/C8RA01094C>.
- Teo YC, Riduan SN, Zhang Y. Iodine-mediated arylation of benzoxazoles with aldehydes. *Green Chemistry*. 2013;15(9):2365–2368. Available from: <https://doi.org/10.1039/c3gc41027g>.
- Derridj F, Djebbar S, Benali-Baitich O, Doucet H. Direct arylation of oxazole and benzoxazole with aryl or heteroaryl halides using a palladium-diphosphine catalyst. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2008;693(1):135–144. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.10.028>.

11. Yan XM, Mao XR, Huang ZZ. An efficient arylation of benzoxazoles with aryl bromides by a practical palladium-copper cocatalytic system. *Methods in Organic Synthesis*. 2011;83(6):1371–1376. Available from: <https://doi.org/10.3987/COM-11-12176>.
12. Keun-Tae H, Sang CS. Ruthenium Complex Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from o-Aminophenol and Alcohol with Spontaneous Hydrogen Evolution. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 1993;14(4):449–452.
13. Nguyen LHT, Nguyen TT, Nguyen HL, Doan TLH, Tran PH. A new superacid hafnium-based metal-organic framework as a highly active heterogeneous catalyst for the synthesis of benzoxazoles under solvent-free conditions. *Catalysis Science & Technology*. 2017;7(19):4346–4350. Available from: <https://doi.org/10.1039/C7CY01668A>.
14. Nguyen TT, Nguyen XTT, Nguyen TLH, Tran PH. Synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles, and benzothiazoles using a brønsted acidic ionic liquid gel as an efficient heterogeneous catalyst under a solvent-free condition. *ACS Omega*. 2019;4(1):368–373. PMID: 31459336. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02932>.
15. Nguyen QT, Hang TAH, Nguyen HTL, Nguyen CDK, Tran PH. Phosphonium acidic ionic liquid: an efficient and recyclable homogeneous catalyst for the synthesis of 2-arylbenzoxazoles, 2-arylbenzimidazoles, and 2-arylbenzothiazoles. *RSC Advances*. 2018;8(21):11834–11842. Available from: <https://doi.org/10.1039/C8RA01709C>.
16. Nguyen TB, Retaillieu P. Elemental Sulfur-Promoted Oxidative Rearranging Coupling between o-Aminophenols and Ketones: A Synthesis of 2-Alkyl benzoxazoles under Mild Conditions. *Organic Letters*. 2017;19(14):3887–3890. PMID: 28681608. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01775>.
17. Mayo MS, Yu X, Zhou X, Feng X, Yamamoto Y, Bao M. Synthesis of Benzoxazoles from 2-Aminophenols and β -Diketones Using a Combined Catalyst of Brønsted Acid and Copper Iodide. *The Journal of Organic Chemistry*. 2014;79(13):6310–6314. PMID: 24893749. Available from: <https://doi.org/10.1021/jo500604x>.
18. Xie K, Yang Z, Zhou X, Li X, et al. Pd-Catalyzed Decarboxylative Arylation of Thiazole, Benzoxazole, and Polyfluorobenzene with Substituted Benzoic Acids. *Organic Letters*. 2010;12(7):1564–1567. PMID: 20201587. Available from: <https://doi.org/10.1021/ol100296b>.
19. Mohammadpoor-Baltork I, Moghadam M, Tangestaninejad S, Mirkhani V, Zolfigol MA, Hojati SF. Silica sulfuric acid catalyzed synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles and oxazolo[4,5-b]pyridines under heterogeneous and solvent-free conditions. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2008;5(1):65–570. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF03246491>.
20. Pottorf RS, Chadha NK, Katkevics M, et al. Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating. *Tetrahedron Letters*. 2003;44(1):175–178. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02495-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02495-4).
21. Akbay A, Ören İ, Temiz-Arpacı Ö, Aki-Sener E, Yalçın I. Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo[4,5-b]pyridine Derivatives. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(04):266–271. PMID: 12785123. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1297107>.
22. Kolen I, Kocevar M, Polanc S. Application of oximes for the transfer of a CH fragment. *Acta chimica slovenica*. 1999;46(2):281–288.
23. Xie HZ, Gao Q, Liang Y, Wang HS, Pan YM. Palladium-catalyzed synthesis of benzoxazoles by the cleavage reaction of carbon-carbon triple bonds with o-aminophenol. *Green Chemistry*. 2014;16(4):2132–2135. Available from: <https://doi.org/10.1039/c3gc42499e>.
24. Ranjit S, Liu X. Direct Arylation of Benzothiazoles and Benzoxazoles with Aryl Boronic Acids. *Chemistry - A European Journal*. 2011;17(4):1105–1108. PMID: 21243674. Available from: <https://doi.org/10.1002/chem.201002787>.
25. Yu P, Zhang G, Chen F, Cheng J. Direct arylation of benzoxazole C-H bonds with iodobenzene diacetates. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(34):4588–4590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.076>.
26. Nguyen TT, Tran PH. One-pot multicomponent synthesis of thieno[2,3-b]indoles catalyzed by a magnetic nanoparticle-supported [Urea]4[ZnCl2] deep eutectic solvent. *RSC Advances*. 2020;10(16):9663–9671. Available from: <https://doi.org/10.1039/D0RA00773K>.
27. Nguyen TT, Le NPT, Nguyen TT, Tran PH. An efficient multicomponent synthesis of 2,4,5-trisubstituted and 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles catalyzed by a magnetic nanoparticle supported Lewis acidic deep eutectic solvent. *RSC Advances*. 2019;9(65):38148–38153. Available from: <https://doi.org/10.1039/C9RA08074K>.
28. Wu W, Wu Z, Yu T, Jiang C, Kim WS. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Science and Technology of Advanced Materials*. 2015;v(2):023501. PMID: 27877761. Available from: <https://doi.org/10.1088/1468-6996/16/2/023501>.
29. Govan J, Gun'ko YK. Recent advances in the application of magnetic nanoparticles as a support for homogeneous catalysts. *Nanomaterials*. 2014;4(2):222–2v. PMID: 28344220. Available from: <https://doi.org/10.3390/nano4020222>.
30. Lu AH, Salabas EL, Schüth F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition*. 2007;46(8):1222–1244. PMID: 17278160. Available from: <https://doi.org/10.1002/anie.200602866>.
31. Zolfigol MA, Ayazi-Nasrabadi R, Bagheri S. The first urea-based ionic liquid-stabilized magnetic nanoparticles: an efficient catalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes and pyrano[2,3-d]pyrimidinone derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*. 2016;30(5):273–281. Available from: <https://doi.org/10.1002/aoc.3428>.
32. Tavakol H, Keshavarzpour F. Preparation of choline chloride-urea deep eutectic solvent-modified magnetic nanoparticles for synthesis of various 2-amino-4H-pyran derivatives in water solution. *Applied Organometallic Chemistry*. 2017;31(11):e3811. Available from: <https://doi.org/10.1002/aoc.3811>.

Synthesis of various 2-benzylbenzoxazole derivatives catalyzed by deep eutectic solvent-supported onto magnetic nanoparticles

Nguyen Thai The^{1,2}, Tran Hoang Phuong^{1,*}



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

ABSTRACT

Magnetic nanoparticle supported deep eutectic solvents have been synthesized by preparing and grafting [Urea]₄[ZnCl₂] deep eutectic solvent onto the surface of silica-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles using 3-chloropropyltrimethoxysilane as a linker. DES@MNP was fully characterized using scanning and transmission electron microscopies, Fourier transforms infrared, energy-dispersive X-ray spectroscopies, vibrating sample magnetometer X-ray diffraction, and thermogravimetric analysis. In this study, we have developed the synthesis of 2-benzylbenzoxazole via condensation reaction of 2-nitrophenols and acetophenones using a magnetic nanoparticle supported [Urea]₄[ZnCl₂] deep eutectic solvent as a novel, green and efficient catalyst. In the presence of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, elemental sulfur acted as an excellent reductant in promoting oxidative rearranging coupling in this reaction. The reaction has been conducted via the stirring method and the reaction conditions were surveyed (16 h, 130 °C, acetophenone, 2-nitrophenol, DABCO and sulfur molar ratio of 2:1:1:3, 10 mol% DES@MNP catalyst). Six 2-benzylbenzoxazole derivatives have been synthesized via this method with good yield (86-91%). The structure of the pure product has been confirmed through FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and GC-MS methods. More importantly, DES@MNP has been separated from the reaction mixture by a magnet and reused over five consecutive runs without significant loss of catalytic activity.

Key words: sulfur, 2-benzylbenzoxazole, DES, acetophenone, magnetic catalyst

¹Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, VNU HCM-University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Department of Organic Chemistry and Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hong Bang International University, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Tran Hoang Phuong, Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, VNU HCM-University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: thphuong@hcmus.edu.vn

History

- Received: 04-4-2020
- Accepted: 07-7-2020
- Published: 14-8-2020

DOI : 10.32508/stdjns.v4i3.901



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : The N T, Phuong T H. Synthesis of various 2-benzylbenzoxazole derivatives catalyzed by deep eutectic solvent-supported onto magnetic nanoparticles. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 4(3):611-620.