

## TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU CẤU TRÚC MỘT SỐ DẪN XUẤT CỦA 1,3-BENZOTHIAZOLE

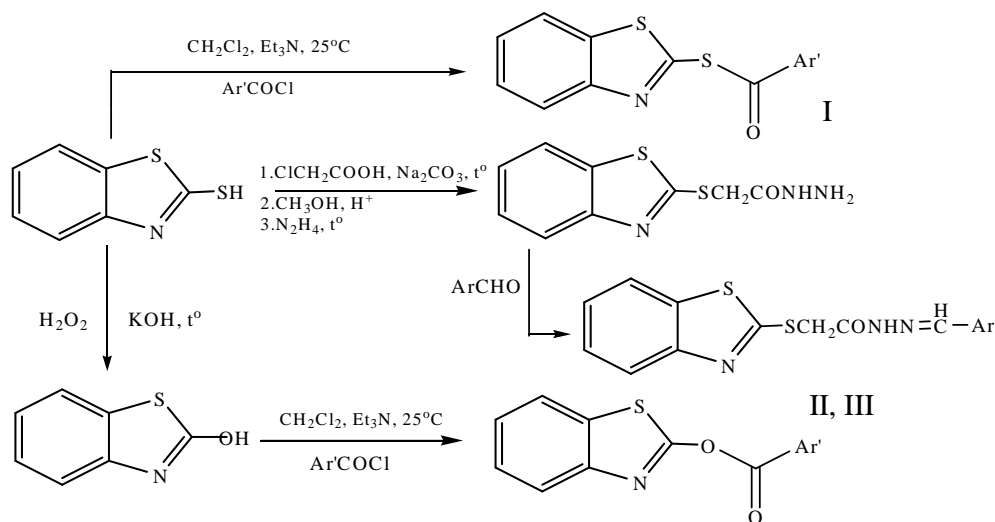
Hồ Xuân Đậu\*, Tiêu Tuấn Kiệt,  
Trần Thị Thư, Ngô Thị Hạnh†

### 1. Đặt vấn đề

1,3-Benzothiazole và các dẫn xuất của nó đại diện cho một nhóm các hợp chất dị vòng ngưng tụ được các nhà hoá học trên khắp thế giới quan tâm và nghiên cứu rất nhiều bởi hoạt tính sinh học đa dạng được ứng dụng nhiều trong công nghiệp, nông nghiệp và đặc biệt trong lĩnh vực y dược học [1]. Các dẫn xuất thế ở vị trí số 2 của benzothiazole có tác dụng ngăn ngừa ung thư, chống khuẩn lao, chống nấm, chống kí sinh trùng như *Euglena gracilis*, vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus aureus* và *Bacillus subtilis*, một vài dẫn xuất có hoạt tính giống như auxine và cytokinin trong quá trình điều hoà tăng trưởng thực vật [2]. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành tổng hợp một số hydrazone và ester thơm chứa vòng 1,3-benzothiazole.

### 2. Thục nghiệm

Chúng tôi đã tiến hành tổng hợp các hydrazone và ester thơm chứa vòng benzothiazole theo sơ đồ sau:



Ar: 4-Methoxyphenyl, 4-Pyridyl

Ar': Phenyl

\* ThS, Khoa Hóa - Trường ĐH Sư Phạm Tp. HCM

† SV Khoa Hóa - Trường ĐH Sư Phạm Tp. HCM

## a. Điều chế các hydrazone (II, III) và 2-hydroxybenzothiazole

Các hydrazone được điều chế bằng phản ứng ngưng tụ giữa 1,3-benzothiazol-2-ylthio) acetylhydrazine với các aldehyde thơm [3]. Thực hiện phản ứng oxy hóa 2-MBT trong môi trường kiềm mạnh bằng  $H_2O_2$  ở  $50^\circ C$  thu được 2-hydroxibenzothiazole [4]

## b. Điều chế các ester thơm (I, IV)

Phản ứng được thực hiện trong bình cầu 2 cổ 250 ml có sử dụng máy khuấy từ và khuấy nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng gồm 8,35g (0,05 mol) 2-MBT hoặc 7,55g (0,05 mol) 2-HBT và 8,4 ml (0,06 mol)  $(C_2H_5)_3N$  trong 40 ml  $CH_2Cl_2$ . Sau đó thêm từ từ 7 ml (0,06 mol)  $C_6H_5COCl$  trong 20 phút ở  $25^\circ C$ . Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp 10 phút ở  $25^\circ C$ . Lọc lấy phần muối trắng tách ra. Nước lọc được rửa lần lượt với dung dịch HCl loãng 10% và  $H_2O$  (thường thì 3 lần rửa đối với mỗi dung dịch) cho đến khi không còn tính base (thử bằng giấy quì) và được làm khô với  $Na_2SO_4$  khan, sau đó cô quay cho bay bớt dung môi. Chất rắn kết tinh xuất hiện, lọc và kết tinh lại trong acetone.

Phổ hồng ngoại (IR) của các hydrazone và ester thơm được đo ở phòng máy – Khoa Hóa – Trường Đại học Sư Phạm Tp. Hồ Chí Minh bằng máy FTIR 8400S. Phổ  $^1H$ -NMR được đo tại Viện Hóa học thuộc Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## 3. Kết quả và thảo luận

Một số tính chất vật lý của các hydrazone và ester thơm được ghi ở Bảng 1.

Cấu trúc của các hydrazone và ester thơm được xác định bằng phổ IR,  $^1H$ -NMR.

**Bảng 1: Công thức và một số tính chất vật lý các chất tổng hợp**

Ký hiệu	CTPT	M	Hình dạng, (dmkt)	$t_{nc}^\circ (^\circ C)$	Hs (%)
I	$C_{14}H_9NS_2O$	271	Hình kim, màu vàng nhạt (Acetone)	128 – 130	58
II	$C_{17}H_{12}N_3S_2O$	325	Dạng bột, màu trắng (Dioxan: $H_2O$ )	152 – 153	77

III	$C_{15}H_{12}N_4S_2O$	328	Hình kim, màu trắng (EtOH:H <sub>2</sub> O)	158 - 160	90
IV	$C_{14}H_9NSO_2$	255	Hình kim, màu trắng (Acetone)	119 - 121	90

Đối với các hydrazone, chúng tôi phân làm 2 hợp phần, hợp phần vòng benzothiazole và hợp phần arylidenacetohydrazide để tiện việc khảo sát.

Hợp phần vòng benzothiazole được đặc trưng bởi 2 vân sắc nhọn có cường độ vừa cho đến mạnh, vân thứ nhất vào khoảng  $1427 - 1431\text{ cm}^{-1}$  (dao động hóa trị của vòng benzothiazole, vân thứ hai vào khoảng  $756 - 758\text{ cm}^{-1}$  (dao động biến dạng của 4 nguyên tử H kề nhau ở vòng benzene).

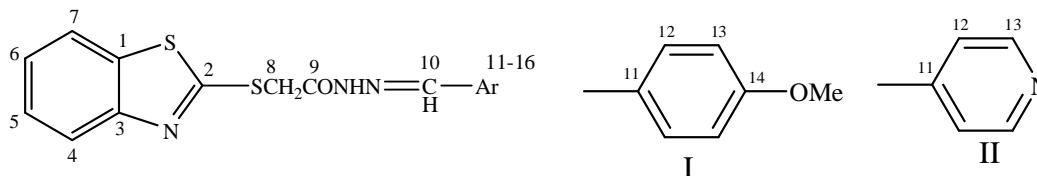
Hợp phần arylidenacetohydrazide có các dao động đặc trưng như dao động hóa trị của N-H ( $3182 - 3190\text{ cm}^{-1}$ ), dao động hóa trị của nhóm C=O amide ( $1672 - 1691\text{ cm}^{-1}$ ). Hợp chất (II) có nhóm thế methoxy đẩy electron làm giảm tần số của nhóm C=O, ngược lại vòng pyridine có hiệu ứng rút electron làm tăng tần số của nhóm C=O.

**Bảng 2: Số liệu về phổ IR (KBr) của các hydrazone**

Hợp chất	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$					$\delta\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
	N-H	C-H (thơm)	C-H (no)	C=O	C=C và C=N	C-H thơm
II	3182	3059	2980 2935 2839	1672	1597 1546 1427	756
III	3190	3088	2974 2939 2835	1691	1606 1502 1431	758

Việc xác định cấu trúc hợp chất bằng phổ hồng ngoại chỉ mang tính chất định tính. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành khảo sát thêm phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$  cũng như so sánh với một số dãy hydrazone tương đồng [3]. Từ đó, chúng tôi đã qui kết tín hiệu của các proton qua Bảng 3.

**Bảng 3: Tín hiệu <sup>1</sup>H-NMR của các hydrazone trong d<sub>6</sub>-DMSO**



Vị trí	I	II	Vị trí	I	II
4	7.86÷7.84, <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	7.86÷7.84, <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	10	8.18, 8.03, <i>s</i>	8.26, 8.04, <i>s</i>
5	7.39÷7.35, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	7.39÷7.36, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	12	7.66÷7.62 <i>m</i> , <sup>3</sup> J 8.5, 9	7.66÷7.65 <i>d</i> , <sup>3</sup> J 5
6	7.49÷7.45 <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8, <sup>4</sup> J 1	7.49÷7.45 <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8, <sup>4</sup> J 1	13	7.02÷6.96 <i>m</i> , <sup>3</sup> J 8.5, 9	8.62÷8.61 <i>d</i> , <sup>3</sup> J 5
7	8.03÷8.01 <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	8.02÷8.01 <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	NH	11.68, 11.59; <i>s</i>	12.09, 11.98, <i>s</i>
8	4.67, 4.28; <i>s</i>	4.73, 4.33; <i>s</i>	OMe	3.8, <i>s</i>	

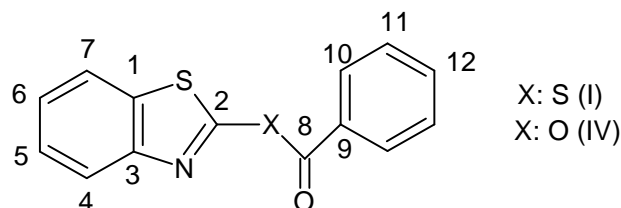
Đối với các ester thơm trên phổ IR đều có các vân hấp thụ đặc trưng cho các nhóm chức và các liên kết trong phân tử như dao động của vòng benzothiazole (1413-1438 cm<sup>-1</sup>, 754-759 cm<sup>-1</sup>). Đặc trưng thấy rõ nhất đối với các ester thơm là các dao động hóa trị của nhóm C=O, ester thơm có vân hấp thụ ở 1730 cm<sup>-1</sup> còn thioester thơm có vân hấp thụ thấp hơn ở 1670 cm<sup>-1</sup>. Bên cạnh đó các vân có cường độ mạnh trong vùng 1120-1280 cm<sup>-1</sup> là đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm CX (CO) của ester thơm (trong đó X = S, O).

**Bảng 4: Vài dữ liệu về phổ IR(KBr) của các ester thơm**

Hợp chất	ν ( cm <sup>-1</sup> )				δ ( cm <sup>-1</sup> )
	C-H (thơm)	C=C <sub>thơm</sub> , C=N	C=O	CX(CO)	C-H (thơm)
I ( X=S)	3086	1577, 1446, 1423	1672	1201, 1174	754, 684
IV(X=O)	3065	1597, 1516, 1438	1732	1288, 1265	759, 702

Trên phổ cộng hưởng từ proton của các ester thơm đều xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho độ dịch chuyển hóa học của các proton trong phân tử được quy kết ở Bảng 5.

**Bảng 5: Tín hiệu <sup>1</sup>H-NMR của các ester thơm được đo trong d<sub>6</sub>-CDCl<sub>3</sub>**



Vị trí	I(X=S)	IV(X=O)	Vị trí	I(X=S)	IV(X=O)
4	7.94 ÷ 7.93, <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	7.95 ÷ 7.93, <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	10	8.05 ÷ 8.03, <i>dd</i> , <sup>3</sup> J 8.5 <sup>4</sup> J 1	7.66 ÷ 7.62, <i>dd</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1
5	7.52 ÷ 7.49, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	7.51 ÷ 7.48, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	11	7.55 ÷ 7.52, <i>m</i> , <sup>3</sup> J 7.5; 8.5 <sup>4</sup> J 1	7.66 ÷ 7.65, <i>m</i> , <sup>3</sup> J 7.5 ; 8 <sup>4</sup> J 1
6	7.45 ÷ 7.42, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	7.41 ÷ 7.39, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1	12	7.68 ÷ 7.65, <i>m</i> , <sup>3</sup> J 7.5 <sup>4</sup> J 1	7.71 ÷ 7.68, <i>m</i> , <sup>3</sup> J 7.5 <sup>4</sup> J 1.5
7	8.08 ÷ 8.06, <i>d</i> , <sup>3</sup> J 8	7.85 ÷ 7.83, <i>td</i> , <sup>3</sup> J 8 <sup>4</sup> J 1			

Trên phổ cộng hưởng từ proton của các ester, khi chuyển đổi từ thioester thơm sang ester thơm, nhìn chung các proton trên vòng benzothiazole dịch chuyển về trường mạnh hơn một ít và tín hiệu các proton trên vòng benzen (nhóm benzoyl) dịch chuyển về trường yếu hơn một chút. Điều này cho thấy sự xen phủ kiểu p-π của orbital 3p (nguyên tử S) kém hơn 2p (nguyên tử O).

Các tín hiệu bất thường thể hiện khá rõ khi S được thay bởi O. Thông qua các dạng cộng hưởng của vòng thơm bezothiazole thì mật độ điện tích ở vị trí số 4 tập trung nhiều hơn vị trí số 7 do đó tín hiệu proton số 7 trong thioester ở trường yếu hơn so với vị trí số 4 (tương tự như dãy hydrazone chứa nhân bezothiazole). Tuy nhiên khi dị tố O thay thế S thì tín hiệu proton số 7 bị dịch chuyển về trường mạnh hơn proton số 4 còn tín hiệu proton số 4 hầu như thay đổi rất ít, nguyên nhân bởi proton số 4 có sự bù trừ giữa hai hiệu ứng cộng hưởng

(p- $\pi$ ) và hiệu ứng cảm âm(-I) của oxy. Trong khi đó proton số 7 thì yếu tố hiệu ứng cảm âm(-I) quyết định.

Ngoài ra hiệu ứng chắn bất đẳng hướng của vòng thơm benzothiazole là vòng benzen (nhóm benzoyl), cộng với nhóm C=O làm cho tín hiệu của các proton 7, 10, 11 có sự thay đổi bất thường còn proton số 4 hầu như thay đổi rất ít.

#### 4. Kết luận

Chúng tôi đã tổng hợp được 4 hợp chất gồm 2 hydrazone và 2 ester thơm chứa vòng bezothiazole có tiềm năng mang hoạt tính sinh học cao tương tự như các dẫn xuất thế ở vị trí số 2 của vòng benzothiazole. Bằng việc phân tích phổ IR,  $^1\text{H-NMR}$  cấu trúc các hợp chất đã được xác định, tạo tiền đề mở ra các hướng nghiên cứu tiếp theo tổng hợp các ester khác từ hợp chất đầu là 2-MBT và các thioester như thioester S-benzothiazol-2-yl thiobenzoat chứa liên kết S-(CO) dùng để benzoyl hóa bảo vệ nhóm chức khi thực hiện phản ứng với các hợp chất tự nhiên vốn khá nhạy cảm với acid choride hay anhydrid acid.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Maria Henselova, Renata Gaspariva. Margita Lacova (2008), *Nova Biotechnologica*, **Vol.8**, No.1, pp. 79-86.
- [2]. E.Simonova (2005), *Plant soil environ* **Vol.51**, No.11, pp. 495-505.
- [3]. Nguyễn Hữu Đĩnh, Hoàng Thị Huệ (2006), *Journal of chemistry* (in vietnam), **Vol.44**, No.4,pp.524-529.
- [4]. Hồ Xuân Đậu, Trần Thị Từ, Lê Thị Bích (1994), *Nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất benzothiazole*, đề tài cấp Bộ mã số B19-30-06 nghiệm thu 1995, Trường Đại học Sư phạm TP. Hồ Chí Minh.
- [5]. Joung Hee Lee, Sang Hyun Park, Hyosun Lee, Bull (2007), *Korean Chem. Soc.* **Vol.28**, No.7 pp 1211-1214.

### **Tóm tắt**

Tổng hợp và nghiên cứu cấu trúc một số dẫn xuất hydrazon và ester của benzothiazole từ 2-mercaptobenzothiazole (2-MBT). Xác định cấu trúc phân tử bằng các phương pháp đo phổ IR,  $^1\text{H-NMR}$ .

### **Abstract**

#### **Synthesis and investigate some structures of derivatives of 1.3-benzothiazole**

Some hydrazones and aromatic esters containing benzothiazole ring were synthesized from pure 2-mercaptobenzothiazole (2-MBT) through condensation, oxidation and benzylation reactions. Their structures were elucidated by spectroscopic methods as IR,  $^1\text{H-NMR}$ .