

TỔNG HỢP VÀ XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC MỘT SỐ CARBOXYLIC ACID CÓ CHỨA DỊ VÒNG BENZOTHIAZOLE TỪ ALDEHYDE THƠM

Nguyễn Thị Ngọc Mai¹, Vũ Hồng Nam¹, Đinh Ngọc Thức², Trịnh Ngọc Cường³

TÓM TẮT

Trong bài báo này, ba hợp chất carboxylic acid **7A1**, **7A2**, **7B1** có chứa dị vòng benzothiazole đã được tổng hợp thành công từ các chất đầu là 4-hydroxybenzaldehyde và vanillin thông qua 6 giai đoạn phản ứng. Trong đó, giai đoạn đóng vòng benzothiazole có hỗ trợ chiếu xạ vi sóng đã rút ngắn thời gian và nâng cao hiệu suất của phản ứng. Cấu trúc của ba carboxylic acid **7A1**, **7A2**, **7B1** được xác định chính xác thông qua các phương pháp phổ hiện đại như NMR và MS.

Từ khóa: Aldehyde thơm, benzothiazole, carboxylic acid, lò vi sóng.

DOI: <https://doi.org/10.70117/hdujs.84.2.2026.1029>

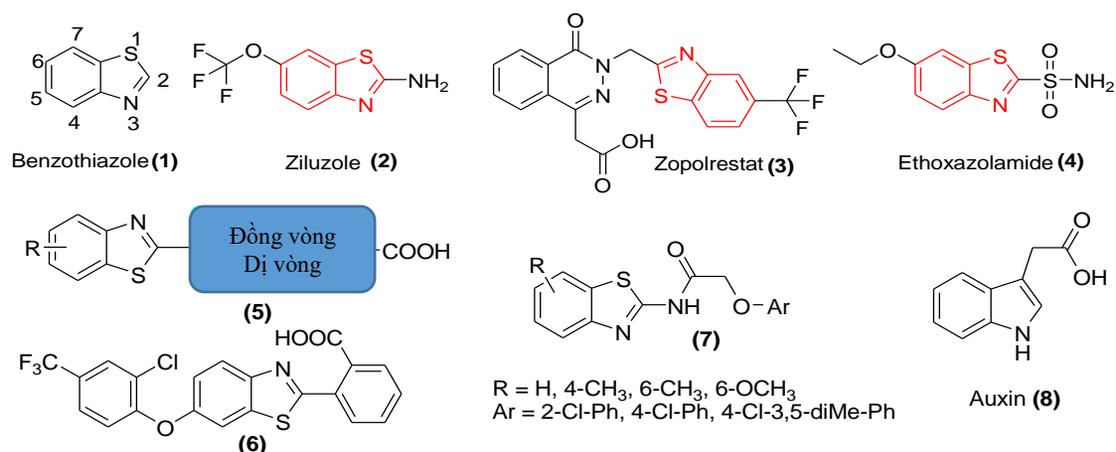
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Benzothiazole (**1**) là hợp chất dị vòng ngưng tụ gồm 1,3-thiazole gắn với vòng benzene. Hiện nay, các dẫn xuất benzothiazole đang nhận được nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học vì những ứng dụng của nó trong các ngành công nghiệp hóa chất và dược phẩm [1]. Một số hợp chất chứa dị vòng benzothiazole đã trở thành thuốc thương mại như: Riluzole (**2**) được sử dụng để điều trị bệnh nhân mắc chứng xơ cứng teo cơ một bên, Zopolrestat (**3**) được sử dụng để điều trị bệnh đa dây thần kinh do tiểu đường, Ethoxazolamide (**4**) được sử dụng để điều trị tăng nhãn áp, say độ cao, một số dạng động kinh và tình trạng phù nề do suy tim [2÷3]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã chứng minh các dẫn xuất của benzothiazole có khả năng ức chế virus (đặc biệt là HIV-1) [4], kháng viêm [5], chống khối u [6], kháng khuẩn [7], kháng nấm [8] ... Đáng chú ý, một số dẫn xuất của benzothiazole có hoạt tính kích thích sinh trưởng thực vật trên một số giống lúa, ngô, đậu như các chất **5**, **6** và **7** [9-11]. Điểm chung của các hợp chất này về mặt cấu tạo là chúng gồm 3 hợp phần: đồng vòng thơm (benzene, naphthalene); dị vòng thơm (indole, quinoline, pyridine); gốc carboxylic (-COOH) hoặc $-(CH_2)_nCOOH$ hoặc $-O-(CH_2)_nCOOH$ tương tự chất kích thích sinh trưởng thực vật loại auxin (**8**) [12]. Dựa trên cơ sở khoa học này, nghiên cứu tập trung thiết kế và tổng hợp dãy carboxylic acid chứa dị vòng benzothiazole nhằm tìm kiếm các hoạt chất kích thích sinh trưởng thực vật mới. Bài viết này trình bày phương pháp tổng hợp và xác định cấu trúc một số carboxylic acid có chứa dị vòng benzothiazole được tổng hợp thành công từ 4-hydroxybenzaldehyde và vanillin. Cấu trúc của các carboxylic acid được xác định chính xác thông qua các phương pháp phổ hiện đại NMR và MS.

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Hồng Đức; Email: nguyenthingocmai@hdu.edu.vn

² Phòng Thanh tra - Pháp chế, Trường Đại học Hồng Đức

³ Phòng Đào tạo và Đảm bảo chất lượng, Trường Đại học FPT



Hình 1. Một số dẫn xuất của benzothiazole có hoạt tính sinh học

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

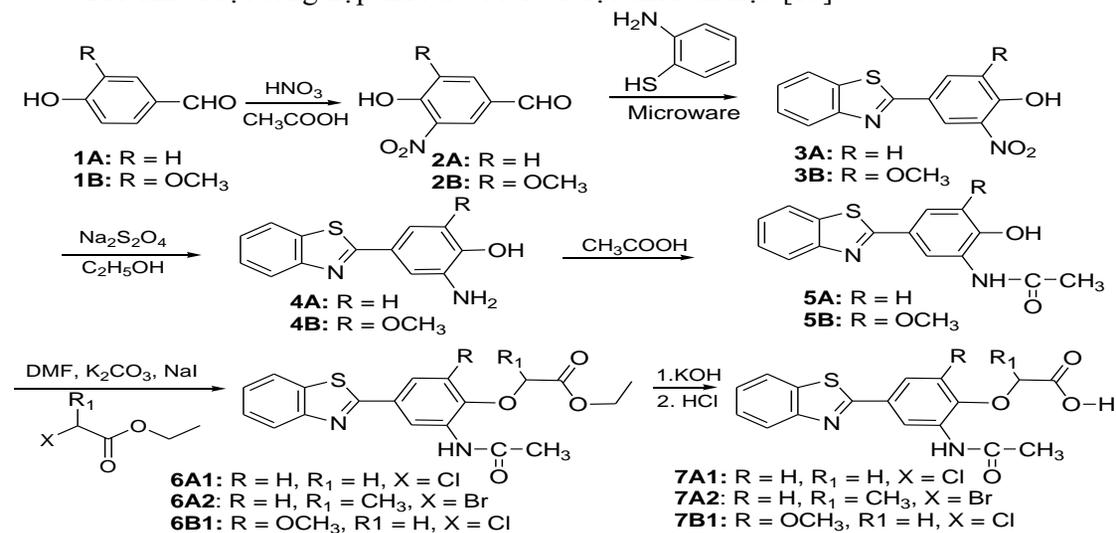
2.1. Hoá chất và thiết bị

Hoá chất: vanillin, 4-hydroxybenzaldehyde, acetic acid, nitric acid, *o*-aminothiophenol, ethanol, sodium dithionite, potassium hydroxide, hydrochloric acid, có xuất xứ Việt Nam, Trung Quốc và Merck.

Thiết bị: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên máy Avance Bruker 500 MHz (¹H NMR) và 125 MHz (¹³C NMR), trong dung môi DMSO-*d*₆ ở nhiệt độ phòng, đo tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối lượng ESI – MS được đo trên máy LQT Orbitrap XL trong dung môi CH₃OH. Lò vi sóng dân dụng được sử dụng hỗ trợ trong một vài giai đoạn tổng hợp.

2.2. Sơ đồ tổng hợp các chất

Các chất được tổng hợp theo Sơ đồ 1 và dựa theo tài liệu [13].



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp các carboxylic acid có chứa dị vòng benzothiazole

2.3. Tổng hợp các chất

2.3.1. Tổng hợp 2A, 2B

Tổng hợp 2A: Dung dịch HNO₃ đặc (2,5 ml) được nhỏ từ từ vào bình cầu 4 g 4-hydroxybenzaldehyde và 50 ml acid acetic ở 0-5°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 30 phút, sau đó gia nhiệt lên 80°C cho đến khi có khí màu nâu đỏ thoát ra thì dừng lại. Hỗn hợp phản ứng được thêm 50 ml nước lạnh có chất rắn màu vàng nhạt tách ra. Lọc, rửa chất rắn nhiều lần với nước lạnh đến pH = 6 ÷ 7 và làm khô thu được chất rắn, dạng bột mịn, màu vàng nhạt, ký hiệu 2A (*4-hydroxy-3-nitrobenzaldehyde*), hiệu suất đạt 80%.

Tổng hợp 2B: Nhỏ từ từ 2,5 ml dung dịch HNO₃ đặc vào bình cầu chứa 5 g vanillin và 50 ml acetic acid ở 0-5°C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút thì dừng phản ứng. Chất rắn được lọc và rửa nhiều lần với nước lạnh cho đến pH = 6 ÷ 7 và làm khô thu được nitrovanillin, ký hiệu 2B (*4-hydroxy-3-methoxy-5-nitrobenzaldehyde*), hiệu suất đạt 85%.

2.3.2. Tổng hợp 3A, 3B

Trộn đều hỗn hợp gồm **2A** hoặc **2B** (3,3 mmol) với 2-aminothiophenol (3,3 mmol, 0,35 ml) trong cốc thủy tinh dung tích 100 ml. Bịt kín cốc và chiếu xạ vi sóng trong thời gian từ 6-8 phút. Chất rắn thu được, kết tinh trong ethanol tuyệt đối, thu được tinh thể màu vàng cam, ký hiệu **3A** (*4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-nitrophenol*) hoặc **3B** (*4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-methoxy-6-nitrophenol*), hiệu suất đạt 92-96%.

2.3.3. Tổng hợp 4A, 4B

2 mmol **3A** hoặc **3B** được hoà tan hoàn toàn trong bình cầu chứa 20 ml ethanol. Cho từ từ 2,1 gam Na₂S₂O₄ vào bình cầu chứa **3A** hoặc **3B** đã được hoà tan ở trên. Hỗn hợp được đun hồi lưu 6-8 giờ đến khi dung dịch phản ứng mất màu hoàn toàn. Lọc nóng hỗn hợp, bỏ chất rắn, lấy phần dung dịch. Phần dung dịch cô cạn 1/3 thể tích, sau đó cho thêm nước lạnh thu được tinh thể hình kim màu vàng nhạt, ký hiệu là **4A** (*2-amino-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenol*) và **4B** (*2-amino-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-6-methoxyphenol*), hiệu suất 85-87%.

2.3.4. Tổng hợp 5A, 5B

Hỗn hợp gồm 2 mmol **4A** hoặc **4B** và 50 ml acetic acid được đun hồi lưu trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng thì có chất rắn tách ra. Chất rắn được lọc và kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối thu được tinh thể hình kim màu hồng nhạt, ký hiệu là **5A** (*N-(5-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxyphenyl)acetamide*) và **5B** (*N-(5-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetamide*), hiệu suất đạt 78-80%.

2.3.5. Tổng hợp dẫy ester 6A, 6B

Hỗn hợp gồm 0,8 g K₂CO₃, 0,4 ml ClCH₂COOC₂H₅ hoặc CH₃CH(Br)COOC₂H₅ (0,4 ml) và 0,6 g NaI được cho vào bình cầu chứa 2 mmol hợp chất **5A** hoặc **5B** và 10ml DMF. Khuấy hỗn hợp ở 70°C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp sản phẩm được lọc để loại chất rắn, giữ phần dung dịch. Làm bay hơi dung dịch thu được chất rắn màu trắng và kết tinh lại trong ethanol thu được tinh thể hình kim màu trắng, ký hiệu là **6A1**, **6A2** và **6B1**, hiệu suất >75%.

2.3.6. Tổng hợp dãy acid carboxylic 7A1, 7A2, 7B1

Phương pháp tổng hợp chung: Hợp chất **6A1** hoặc **6A2**, **6B1** (3 mmol) được cho vào 5 ml dung dịch NaOH 1M (0,6 g NaOH, 15 ml H₂O). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó acid hóa bằng dung dịch HCl 5% đến pH = 6. Kết tủa trắng tách ra sau khi acid hóa được lọc và kết tinh lại trong MeOH, ký hiệu là **7A1** (**7A2**, **7B1**), hiệu suất các phản ứng đạt >90%.

Tổng hợp chất 2-(2-acetamido-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)phenoxy) acetic acid (**7A1**)

Được thực hiện theo phương pháp chung, **6A1** (1,11g, 3,0mmol) được thủy phân bằng dung dịch NaOH ở 80°C. Acid hoá dung dịch sau phản ứng bằng dung dịch HCl (5%) đến pH = 6. Chất rắn thu được đem kết tinh trong ethanol thu được tinh thể hình kim, màu vàng (**7A1**, 0,92g, 90%, mp: 272-273°C); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): H2: 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); H3: 7,44 (td, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H); H4: 7,52 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H); H5: 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); H9: 7,76 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H); H10: 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); H13: 8,86 (s, 1H); H14: 4,88 (s, 2H); H12b: 2,16 (s, 3H); NH: 9,36 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 134,2 (C1); 122,1 (C2); 125,1 (C3); 126,4 (C4); 122,4 (C5); 153,5 (C6); 167,0 (C7); 126,1 (C8); 123,0 (C9); 113,0 (C10); 150,1 (C11); 125,8 (C12); 120,0 (C13); 65,4 (C14); 169,8 (C15); 168,8 (C12a); 23,9 (C12b); ESI-MS *m/z*: 342,9 [M+H]⁺ (C₁₇H₁₅O₄N₂S 343).

Tổng hợp 2-(2-acetamido-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-6-methoxyphenoxy) acetic acid (**7A2**)

Được thực hiện theo phương pháp chung, **6A2** (1,20g, 3,0 mmol) được thủy phân bằng dung dịch NaOH ở 80°C. Acid hoá dung dịch sau phản ứng bằng dung dịch HCl (5%) đến pH = 6. Chất rắn thu được đem kết tinh trong ethanol thu được tinh thể hình kim, màu vàng (**7A2**, 1,00g, 90%, 356 g/mol, mp: 258-259°C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) và ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) (**Bảng 1**); ESI-MS *m/z*: 356,9 [M+H]⁺ (C₁₈H₁₇O₄N₂S 357) và 354,8 [M-H]⁻ (C₁₈H₁₅O₄N₂S 355).

Tổng hợp 2-(2-acetamido-4-(benzo[d]thiazol-2-yl)-6-phenoxy) propionic acid (**7B1**)

Được thực hiện theo phương pháp chung, **6B1** (1,20g, 3,0 mmol) được thủy phân bằng dung dịch NaOH ở 80°C. Acid hoá dung dịch sau phản ứng bằng dung dịch HCl (5%) đến pH = 6. Chất rắn thu được đem kết tinh trong ethanol thu được tinh thể hình kim, màu vàng (**7B1**, 1,00g, 90%, mp: 282-283°C). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): H2: 8,15 (d, 1H); H3: 7,46 (td, *J* = 8,5; 1,5 Hz, 1H); H4: 7,53 (td, *J* = 7,0; 1,0 Hz, 1H); H5: 8,08 (d, 1H); H9: 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); H13: 8,60 (s, 1H); H10a: 3,97 (s, 3H); H12b: 2,17 (s, 3H); H14: 4,71 (s, 2H); NH: 9,88 (s, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 134,2 (C1); 122,1 (C2); 125,1 (C3); 126,4 (C4); 122,5 (C5); 153,6 (C6); 167,0 (C7); 125,7 (C8); 113,6 (C9); 128,6 (C10); 149,8 (C11); 123,1 (C12); 120,0 (C13); 73,0 (C14); 172,6 (C15); 56,1 (C10a); 168,7 (C12a); 24,0 (C12b); ESI-MS *m/z*: 372,9 [M+H]⁺ (C₁₈H₁₇O₅N₂S 373) và 370,8 [M-H]⁻ (C₁₈H₁₅O₅N₂S 371).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp

Quy trình tổng hợp từ hợp chất **1A** đến **4A** được thực hiện theo tài liệu tham khảo [13-14], với ưu điểm nổi bật là sử dụng hỗ trợ chiếu xạ vi sóng ở giai đoạn đóng vòng benzothiazole, trong điều kiện không sử dụng dung môi và chất xúc tác. Việc sử dụng chiếu

xạ vi sóng đã làm cho phản ứng xảy ra trong thời gian ngắn và với hiệu suất cao hơn so với các phương pháp đóng vòng benzothiazole thông thường. Mặt khác, việc không sử dụng dung môi và chất xúc tác giúp tiết kiệm chi phí, đồng thời hạn chế chất thải ra môi trường nên đáp ứng được yêu cầu của tổng hợp hóa học xanh. Quy trình tổng hợp amine **4A** từ hợp chất nitro tương ứng **3A** cũng đã được cải tiến so với tài liệu tham khảo [14] nhằm tạo ra hợp chất *o*-aminophenol **4A** ở dạng tự do. Ở đây, phản ứng khử được thực hiện trong môi trường trung tính, sử dụng dung môi là ethanol tuyệt đối và tác nhân khử là $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Ưu điểm của phương pháp khử này là sản phẩm **4A** thu được ở dạng *o*-aminophenol tự do, quy trình xử lý đơn giản, hiệu suất cao (75%), tác nhân $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ khá rẻ và dễ kiếm [15].

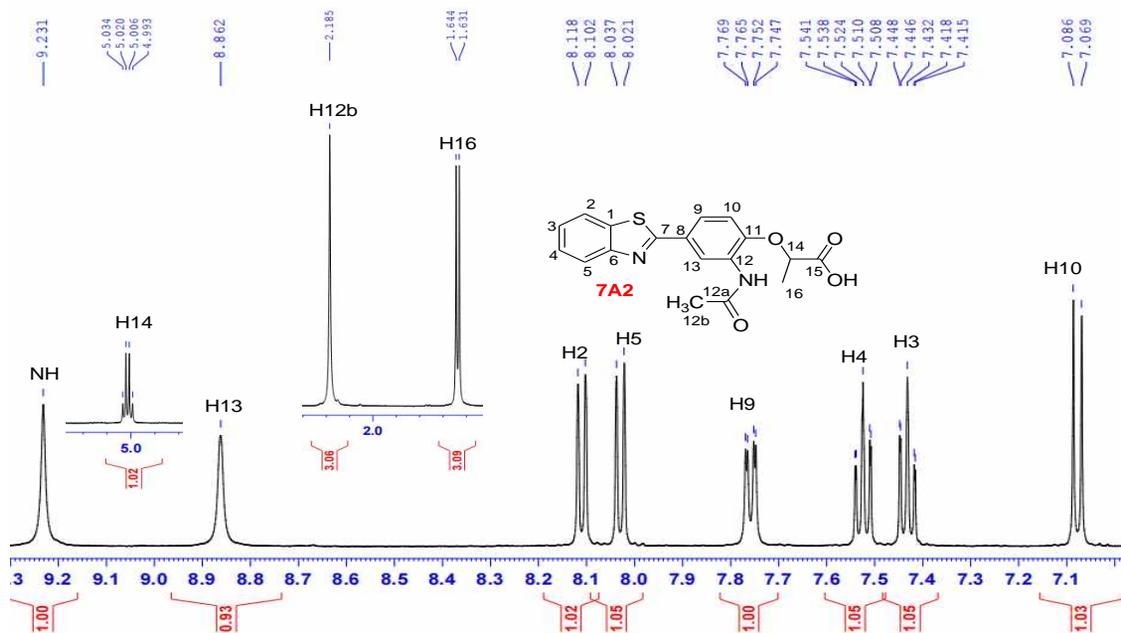
Tổng hợp hợp chất **5A** từ *o*-aminophenol **4A** là quá trình acetyl hóa nhóm $-\text{NH}_2$ bằng cách đun hồi lưu **4A** với AcOH. Ether **6A** được tổng hợp thông qua phản ứng Finkelstein với xúc tác NaI và K_2CO_3 . Ở đây có sự trao đổi ion halide (Cl⁻ và Br⁻ được thay thế bằng I⁻) nên tạo ra các dẫn xuất alkyl iodide có khả năng phản ứng mạnh hơn so với alkyl chloride và bromide. Điều kiện của phản ứng cũng được cải tiến, cụ thể là sử dụng dung môi DMF thay thế cho dung môi acetone đã làm cho phản ứng xảy ra dễ dàng hơn và hiệu suất cao hơn. Điều này được giải thích là do điểm sôi của DMF cao hơn acetone và DMF có khả năng hoà tan chất phản ứng tốt hơn [16].

3.2. Xác định cấu trúc

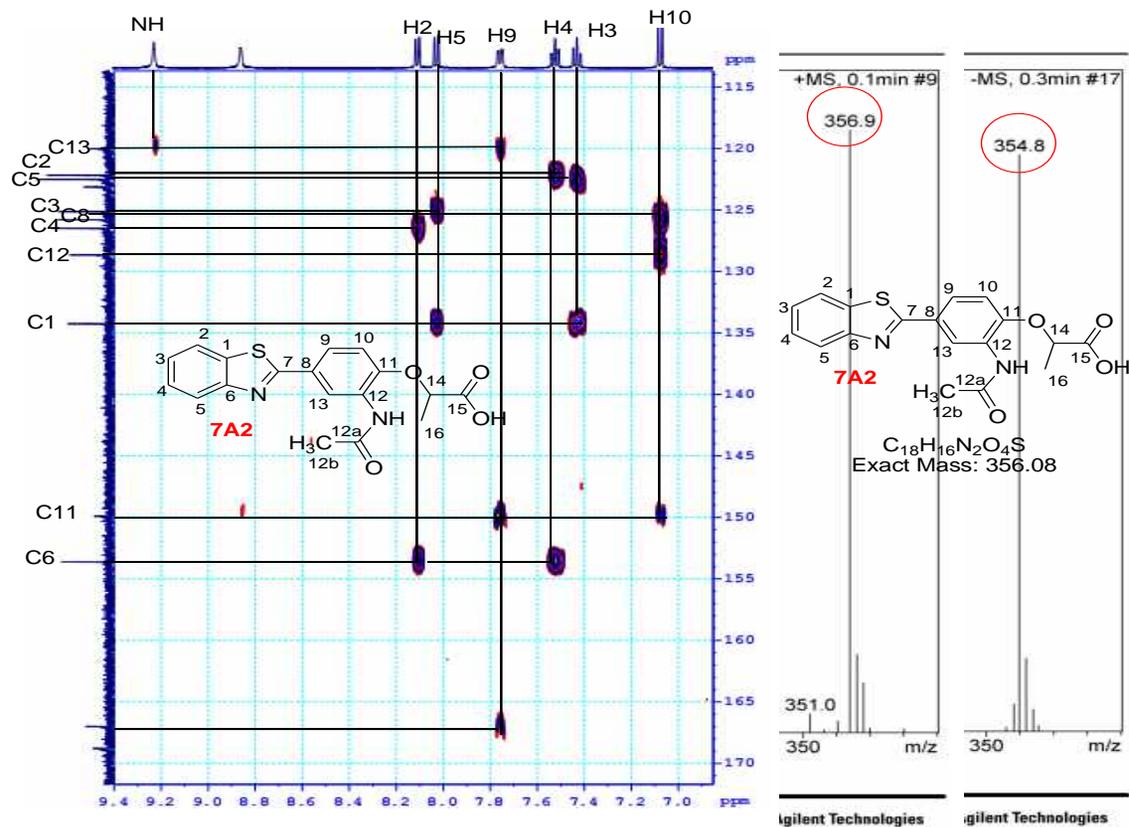
Các tín hiệu của proton và carbon được quy kết thông qua việc phân tích phổ ^1H , ^{13}C NMR và HMBC dựa vào tài liệu [17]. Hợp chất **7A2** được lựa chọn làm chất đại diện để trình bày chi tiết kết quả phân tích phổ để xác định cấu trúc, hai chất còn lại **7A1** và **7B1** được suy ra tương tự như **7A2**. Để thuận tiện cho việc quy kết phổ, các tín hiệu C và H của **7A2** được đánh số thứ tự như công thức ở **Hình 2 và 3**.

Theo công thức dự kiến, hợp chất **7A2** có công thức phân tử là $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M = 356$ amu) ứng với phổ $[\text{M}+\text{H}]^+$ là $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($m/z = 357$ amu) và phổ $[\text{M}+\text{H}]^-$ là $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($m/z = 355$ amu). Kết quả đo phổ (+) ESI-MS (**Hình 3**) có pic $m/z = 356,9$ amu (100%) và phổ (-) ESI-MS có pic $m/z = 354,8$ amu (100%). Do đó công thức phân tử của hợp chất **7A2** như dự kiến ban đầu là chính xác.

Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **7A2** (**Hình 2**) có đầy đủ tín hiệu của các proton. Tín hiệu của các proton bão hòa (H12b, H14, H16) thể hiện ở vùng $\delta < 3$ ppm. Cụ thể, tín hiệu của H12b là một vân đơn, cường độ 3H ở $\delta = 2,18$ ppm; tín hiệu của H14 là một vân bốn, cường độ 1H ở $\delta = 2,18$ ppm ($J = 7,0$ Hz); tín hiệu của H16 là một vân đôi, cường độ 3H ở $\delta = 1,64$ ppm ($J = 6,5$ Hz). Vùng phổ với độ chuyển dịch hóa học $\delta = 7 \div 9$ ppm là tín hiệu của các proton thơm. Dựa vào độ chuyển dịch hóa học, hình dạng vân phổ và hằng số tương tác spin – spin có thể quy kết như sau: tín hiệu của H2 là vân đôi ở $\delta = 8,11$ ppm (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) do H2 có tương tác với H3; tín hiệu của H5 là vân đôi ở $\delta = 8,02$ ppm (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) do H5 có tương tác với H4; tín hiệu của H3 là vân ba - đôi ở $\delta = 7,43$ ppm (td, $J = 1,0$ Hz và $8,0$ Hz, 1H) do H3 có tương tác với H2 và H4; tín hiệu của H4 là vân ba - đôi ở $\delta = 7,52$ ppm (td, $J = 1,5$ Hz và $7,5$ Hz, 1H) do H4 có tương tác với H3 và H5; tín hiệu của H9 là một vân đôi – đôi ở $\delta = 7,76$ ppm (dd, $J = 2,0$ Hz và $8,5$ Hz, 1H) do H9 có tương tác với H10 và H13; tín hiệu của H10 là một vân đôi ở $\delta = 7,08$ ppm (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); tín hiệu của H13 là một vân đơn ở $\delta = 8,86$ ppm (s, 1H). Tín hiệu cộng hưởng của NH được thể hiện là một vân đơn, cường độ 1H ở $\delta = 9,23$ ppm.



Hình 2. Một phần phổ ^1H NMR của hợp chất 7A2



Hình 3. Một phần phổ HMBC và (+) MS, (-) MS của hợp chất 7A2

Đối với tín hiệu cộng hưởng của carbon của **7A2**, dựa vào phổ ^{13}C NMR có thể dễ dàng quy kết được các tín hiệu C ở vùng no: C12b ($\delta = 24,0$ ppm), C14 ($\delta = 73,0$ ppm), C16 ($\delta = 18,1$ ppm) và 2 tín hiệu C của 2 nhóm carbonyl: C12a ($\delta = 168,7$ ppm), C16 ($\delta = 172,6$ ppm), còn các tín hiệu cộng hưởng của carbon vùng thơm (C1 ÷ C13) phải dựa vào các peak giao trên phổ 2 chiều HMBC (Hình 3).

Tín hiệu của C6 ($\delta = 153,6$ ppm) được xác định thông qua vân giao của H2 và H4; tín hiệu của C1 ($\delta = 134,2$ ppm) được xác định qua vân giao của H3 và H5. Từ vân giao của H10 suy ra được tín hiệu của C8 ($\delta = 125,7$ ppm) và C12 ($\delta = 123,1$ ppm). Tín hiệu của C13, C11, C7 được quy kết dựa vào vân giao của H9; tín hiệu của C9, C11, C7 được quy kết dựa vào vân giao của H13. Một cách tương tự có thể quy kết được tất cả các tín hiệu cộng hưởng của C vùng thơm. Kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân của **7A2** được trình bày chi tiết ở Bảng 1.

Bảng 1. Tín hiệu cộng hưởng của ^1H NMR, ^{13}C NMR và HMBC của **7A2**

^1H NMR		^{13}C NMR		HMBC
Proton	δ (ppm), J (Hz)	Carbon	δ (ppm)	x: có vân giao
-	-	C1	134,2	-
H2	8,11 (d, $J=8,0$, 1H)	C2	122,1	H2xC4, H2xC6
H3	7,44 (td, $J=8,0$, 1,5, 1H)	C3	125,1	H3xC5, H3xC1
H4	7,52 (td, $J=7,5$, 1,0, 1H)	C4	126,4	H4xC2, H4xC6
H5	8,02 (d, $J=8,0$, 1H)	C5	122,5	H5xC3, H5xC1
-	-	C6	153,6	-
-	-	C7	167,0	-
-	-	C8	125,7	-
H9	7,76 (dd, $J=8,5$, 2,0, 1H)	C9	113,6	H9xC13, H9xC11, H9xC7
H10	7,08 (d, $J=8,5$, 1H)	C10	128,6	H10xC8, H10xC12
-	-	C11	149,8	-
-	-	C12	123,1	-
H13	8,86 (s, 1H)	C13	120,0	H13xC7, H13xC9, H13xC11
H14	5,02 (q, $J=7,0$; 1H)	C14	73,0	H14xC16, H14xC15
-	-	C15	172,6	-
H16	1,64 (d, $J=6,5$; 3H)	C16	18,1	H16xC14; H16xC15
-	-	C12a	168,7	-
H12b	2,18 (s, 3H)	C12b	24,0	H12bxC12a
NH	9,23	-	-	NHxC13

4. KẾT LUẬN

Từ hai aldehyde thơm là 4-hydroxylbenzaldehyde và vanillin, thông qua 6 giai đoạn phản ứng đã tổng hợp thành công 3 chất mới là các carboxylic acid **7A1**, **7A2** và **7B1** có chứa dị vòng benzothiazole. Trong quy trình tổng hợp có cải tiến ở một số bước đã giúp tăng hiệu suất tổng hợp. Cấu trúc của các chất mới **7A1**, **7A2**, **7B1** được xác định chính xác thông qua các phương pháp phổ hiện đại $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, HMBC và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Subba R. C., (2025), *Benzothiazole-Based therapeutics: FDA insights and clinical advances*, Chemistry, 7(4):118.
- [2] Inskeep P. B., Reed, A. E., Ronfeld, R. A., (1991), *Pharmacokinetics of zopolrestat, a carboxylic acid aldose reductase inhibitor, in normal and diabetic rats*, Pharmaceutical Research, 8(12) 1511-1515.
- [3] Zarate C. A., Manji H. K., (2008), *Riluzole in psychiatry: a systematic review of the literature*, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol, 4(9) 1223-1234.
- [4] Kavita P. K., (2013), *Complex of 2-amino acetate-6-fluoro benzothiazole with some metal ion, its effect on germination of wheat plant*, Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 5(2) 299.
- [5] Srivastava S. D., Sen J. P., (2008), *Synthesis and biological evaluation of 2-amino benzothiazole derivatives*, Journal of Chemistry, 47B, 1583.
- [6] Evren A. E., Ekselli B., Yurrtas L., Temel H. E., Akalin Ç., Gülşen, (2025), *Design and synthesis of new benzothiazole-piperazine derivatives and in vitro and in silico investigation of their anticancer activity*, Journal of Molecular Structure, 1320.
- [7] Bahaa S., Zuhair M., Al-kaissi E., Ibrahim S. A., (2016), *Synthesis, structural elucidation and anti-microbial evaluation of 2-{4-(tamino)-2-(but-2-yn-1-yl)}-1,3-benzothiazole derivatives*, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 8(4) 189.
- [8] Tian J., Liu Y., Xin H., Hu C., Li J., Wang Y., Luo X., Qiu Y., Xue W., (2025), *Discovery of novel flavonoid derivatives containing benzothiazole as potential antifungal agents*, Pest Management Science, 81(4) 2288-2299.
- [9] Jonathan S. B., Pennington; Tsong M. C., (1985), *Benzothiazole derivatives for Plant growth and development Modification*, Patent Number, 4, 556, 411.
- [10] Šimonová E., Henselová M., Zahradník P., (2005), *Benzothiazole derivatives substituted in position 2as biologically active substances with plant growth regulation activity*, Plant, Soil and Environment, 51(11) 496-505.
- [11] Mahajan D. P., Bhosale J. D., Bendre R. S. (2013), *Synthesis, Characterization and Plant Growth Regulator Activity of Some Substituted 2-Amino Benzothiazole Derivatives*, Journal of Applicable Chemistry, 2 (4) 765-771.
- [12] Lalit M. S., (2022), *Plant Growth and Development*, Hormones and Environment CHAPTER 6 - Auxins, pp.155-169.

- [13] Mai N. T. N, Anh T. T. P., May P. T. M., Thao P. P., Trang N. V., Hoan D. Q., (2019), *Preparation of some benzo[d]thiazole-containing acetohydrazide derivatives*, Journal of Science HNUE, 64(6) 3-10.
- [14] Hoan D. Q., Tuyet V. T. A., Duong L. T., Hien N., (2017), *Preparation of some new benzo[d]thiazole derivatives*, Vietnam Journal of Chemistry, 55(4) 433-437.
- [15] Siddiqui N., Sarafroz M., Alam M. M., Ahsan W., (2008), *Synthesis, anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of 5-carbomethoxybenzoxazole derivatives*, Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 65(4) 449-455.
- [16] Ervithayasuporn V., (2013), *One-pot synthesis of halogen exchanged silsesquioxanes: octakis(3-bromopropyl)octasilsesquioxane and octakis(3-iodopropyl)octasilsesquioxane*, Dalton Transactions, 42 (37) 13747-13753.
- [17] Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle, David L. Bryce (2014), *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Wiley; 8th Edition.

SYNTHESIS AND DETERMINATION OF THE STRUCTURE OF SOME CARBOXYLIC ACIDS CONTAINING BENZOTHIAZOLE FROM AROMATIC ALDEHYDES

Nguyen Thi Ngoc Mai, Vu Hong Nam, Dinh Ngoc Thuc, Trinh Ngoc Cuong

ABSTRACT

In this study, three carboxylic acids 7A1, 7A2 and 7B1 containing benzothiazole heterocyclic moiety were successfully synthesized from the starting materials 4-hydroxybenzaldehyde and vanillin through 6 reaction steps. In particular, the benzothiazole ring-closing step using microwave irradiation method shortened the reaction time and improved the reaction efficiency. The structures of carboxylic acids were accurately determined by modern spectroscopic methods such as NMR and MS.

Keywords: *Aromatic aldehydes, benzothiazole, carboxylic acid, microwave.*

* Ngày nộp bài: 12/10/2025; Ngày gửi phản biện: 28/10/2025; Ngày duyệt đăng: 28/02/2026