

Hà Nội, ngày tháng năm

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Nguyễn Bích Ngọc
2. Giới tính: Nữ
3. Ngày sinh: 04/06/1986
4. Nơi sinh: Hà Nội
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: 2408/QĐ-ĐHKHTN ngày 01/09/2021 của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo (nếu có):
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu tổng hợp một số dẫn xuất cyanopyridine, quinoxaline và thioamide bằng các phản ứng sử dụng lưu huỳnh
8. Chuyên ngành: Hóa hữu cơ
9. Mã số: 9440112.02
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS. TS Mạc Đình Hùng
PGS. TS Cao Hải Thường
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:

Hợp chất dị vòng là một cấu trúc quan trọng trong hóa học hữu cơ. Các hợp chất này chứa ít nhất 1 dị tố, thường là nitơ, oxy, lưu huỳnh, trong vòng. Với tính chất hóa lý khác biệt, hợp chất dị vòng được ứng dụng nhiều trong hóa học vật liệu làm chất ức chế ăn mòn, phẩm nhuộm hay tế bào quang điện. Các hợp chất này còn là xúc tác hay chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là lĩnh vực tổng hợp hóa dược.

Gần đây, xu hướng sử dụng lưu huỳnh là tác nhân và chất xúc tác cho các phản ứng tổng hợp dị vòng có hoặc không chứa lưu huỳnh đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học. Lưu huỳnh có tính oxy hóa yếu hơn oxy, dễ định lượng trong các phản ứng hóa học nên các phản ứng sử dụng lưu huỳnh thường xảy ra ở điều kiện êm dịu, dễ điều khiển để thu được sản phẩm mong muốn, có hoặc không sử dụng dung

môi, xử lý phản ứng dễ dàng, hiệu suất tốt. Đây là những tiêu chí trong tổng hợp hóa học xanh mà các nhà hóa học đều hướng tới.

Luận án nghiên cứu phương pháp mới tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one, 2,3-diarylquinoxaline và thioamide có sự tham gia của lưu huỳnh đơn chất được hoạt hóa bởi một base trong các điều kiện êm dịu. Luận án đã nghiên cứu điều kiện tối ưu hóa của phản ứng tổng hợp, phạm vi ứng dụng của phương pháp và đề xuất cơ chế phản ứng. Các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối lượng phân giải cao và nhiễu xạ tia X cũng được sử dụng để xác nhận cấu trúc của sản phẩm. Luận án đã đạt được những kết quả chính như sau:

Một là, đã tổng hợp thành công 16 hợp chất 3-cyanopyrid-2-one từ cyanoacetamide và các chalcone khác nhau cho sản phẩm với hiệu suất 49-75%. So với các phương pháp trước đây, quy trình này sử dụng xúc tác base êm dịu hơn. Việc sử dụng S₈ làm tác nhân oxy hóa cũng giúp khắc phục sự oxy hóa quá mức bởi O₂.

Hai là, đã tổng hợp thành công 23 hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline từ các deoxybenzoin và *o*-phenylenediamine khác nhau cho sản phẩm với hiệu suất 52-87%. So với các phương pháp trước đây, quy trình này đã khai thác vai trò hoạt hóa S₈ của base, không cần sự tham gia của xúc tác kim loại chuyển tiếp nên thân thiện với môi trường. Đáng chú ý, phản ứng trong điều kiện tương tự của acetophenone cho 3-arylquinoxaline-2-thione với hiệu suất cao.

Ba là, đã tổng hợp thành công 43 hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide từ các aniline và arylacetylene khác nhau cho sản phẩm *N*-arylthioamide với hiệu suất 58-94%. Trước nghiên cứu này, chưa có công bố nào về việc tổng hợp trực tiếp *N*,2-diarylethanethioamide từ arylamine và arylacetylene. Quy trình này cũng được áp dụng cho các aniline chứa nhóm thế có thể đóng vòng ở vị trí *ortho* như OH, SH, CONH₂ tạo ra 5 dị vòng benzoxazole, benzothiazole và quinazolinone.

Các kết quả này có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao thể hiện ở số lượng chất tổng hợp được và quy trình tổng hợp đáp ứng tiêu chí hóa học xanh. Các phương pháp mà đề tài luận án nghiên cứu thành công đã đóng góp vào kho tàng tri thức về tổng hợp dị vòng và các hợp chất hữu cơ chứa dị tố lưu huỳnh.

12. Các hướng nghiên cứu tiếp theo: Tổng hợp các hoạt chất sinh học bằng các phản ứng sử dụng lưu huỳnh

13. Các công trình công bố liên quan đến luận án:

- Thanh Binh Nguyen, Dinh Hung Mac, Thi Minh Chau Tran, Bich Ngoc Nguyen, Hai Thuong Cao (2022), “Base-catalyzed multicomponent access to quinoxalin-2-thiones from o-phenylenediamines, aryl ketones and sulfur”, *Org. Biomol. Chem.* 20, 7226-7231.

- Bich Ngoc Nguyen, Minh Hieu Tran, Thai Thanh Thu Bui, Dinh Hung Mac, Van Phong Pham, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), “Sulfur-Promoted Oxidative Condensation of Chalcones with Unsubstituted Cyanoacetamide in DMSO: Access to 3-Cyanopyrid-2-ones”, *J. Org. Chem.* 88(15), 11197–11204.

- Minh Hang Nguyen, Hai Sam Nguyen, Le Anh Nguyen, Bich Ngoc Nguyen, Hai Thuong Cao, Dinh Hung Mac, Thanh Binh Nguyen (2024), “Base-Catalyzed Synthesis of N-Aryl Thioacetamides from Multicomponent Reaction of Phenylacetylenes, Sulfur and Anilines”, *European Journal of Organic Chemistry* 27(10), e202301319.

T/M TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

PGS. TS Mạc Đình Hùng

Nguyễn Bích Ngọc

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Nguyen Bich Ngoc
2. Sex: Female
3. Date of birth: 4th June 1986
4. Place of birth: Hanoi
5. Admission decision number 2408/QĐ-ĐHKHTN dated 01/09/2021 by Rector of Hanoi University of Science, Vietnam National University Hanoi,
6. Changes in academic process
7. Official thesis title: Development of elemental sulfur – promoted syntheses of cyanopyridines, quinoxalines and thioamides
8. Major: Organic Chemistry
9. Code: 9440112.02
10. Supervisors: Associate Professor Dr Mac Dinh Hung
Associate Professor Dr Cao Hai Thuong
11. Summary of the new findings of the thesis

Heterocyclic compounds are important structures in organic chemistry. These compounds contain at least one heteroatom, usually nitrogen, oxygen, or sulfur, in the ring. The replacement of carbon atoms with heteroatoms has given this group of compounds unique chemical properties, completely different from other carbon-containing ring compounds. With distinct physicochemical properties, heterocyclic compounds are widely used in materials chemistry as corrosion inhibitors, dyes or photovoltaic cells. These compounds are also important catalysts or intermediates in organic synthesis, especially in pharmaceutical chemistry.

There is a rapid development in the synthesis of heterocyclic compounds. Recently, the utility of sulfur as reagent or catalyst for synthesis of heterocycles with or without sulfur attracts many attentions of scientists. Sulfur is a weaker oxidizing agent than oxygen. In addition, sulfur is a stable solid at room temperature so it is easy to quantify in chemical reactions, leading reactions using sulfur often occur under mild conditions, is easily controlled to obtain the desired product, with or without solvent, easy performance and have good yield. They are criteria of green chemistry.

The thesis focused on new methods for synthesizing 3-cyanopyrid-2-ones, 2,3-diarylquinoxalines and thioamides with the participation of elemental sulfur that is activated by a base under mild conditions. The thesis represented the optimization of reactions, the scope of methods and proposed the reaction mechanism. Modern physicochemical methods such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H NMR, ^{13}C NMR), high resolution mass spectrometry (HRMS) and X-ray diffraction are also used to confirm the structure of products.

The thesis has achieved the following main results:

Firstly, an efficient one-pot cascade of condensation-oxidative cyclization of chalcones and unsubstituted cyanoacetamide was established to provide 3-cyanopyrid-2-ones in 49-75% yields. Compared to previous methods, this protocol utilized DABCO to provide a mild condition. The utility of elemental sulfur as oxidizing agent avoided unwanted overoxidation that is frequently encountered with aerobic oxidation.

Secondly, 2,3-di-C-substituted quinoxalines were synthesized via three-component oxidative condensation of deoxybenzoins with *o*-phenylenediamines and elemental sulfur in the presence of piperidine as a catalyst. Different functional groups in deoxybenzoin and *o*-phenylenediamine moiety were tolerated under reaction conditions giving corresponding products in 52-87% yields. Compared to previous methods, this facile protocol employed the base-catalyzed ring-opening of S_8 , therefore, transition metal catalyst is unnecessary. Notably, the same reaction of acetophenones gave quinoxaline-2-thiones in high yields.

Finally, *N*,2-diarylethanethioamides were obtained via base-catalyzed sulfurative amination of phenylacetylenes with elemental sulfur and anilines under neat conditions. Different functional groups in aniline and phenylacetylene moiety were tolerated under reaction conditions giving corresponding *N*-arylthioamide in 58-94% yields. This protocol was applied successfully to anilines bearing an *o*-cyclizable group such as OH, SH, CONH_2 leading the formation of benzoxazole, benzothiazole and quinazolinone. Up to date, there is no previous report about the direct syntheses of *N*,2-diarylethanethioamides from arylamines and arylacetylenes.

These results have noticeable theoretical and practical significances, reflected in the number of products and the synthesis protocols that meet green chemistry's criteria. The

methods developed in the thesis have contributed to both the knowledge of synthesizing heterocycles and chemistry of sulfur-containing organic compounds.

12. Further research directions: Synthesis of biologically active compounds using elemental sulfur

13. Thesis-related publications

- Thanh Binh Nguyen, Dinh Hung Mac, Thi Minh Chau Tran, Bich Ngoc Nguyen, Hai Thuong Cao (2022), “Base-catalyzed multicomponent access to quinoxalin-2-thiones from o-phenylenediamines, aryl ketones and sulfur”, *Org. Biomol. Chem.* 20, 7226-7231.

- Bich Ngoc Nguyen, Minh Hieu Tran, Thai Thanh Thu Bui, Dinh Hung Mac, Van Phong Pham, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), “Sulfur-Promoted Oxidative Condensation of Chalcones with Unsubstituted Cyanoacetamide in DMSO: Access to 3-Cyanopyrid-2-ones”, *J. Org. Chem.* 88(15), 11197–11204.

- Minh Hang Nguyen, Hai Sam Nguyen, Le Anh Nguyen, Bich Ngoc Nguyen, Hai Thuong Cao, Dinh Hung Mac, Thanh Binh Nguyen (2024), “Base-Catalyzed Synthesis of N-Aryl Thioacetamides from Multicomponent Reaction of Phenylacetylenes, Sulfur and Anilines”, *European Journal of Organic Chemistry* 27(10), e202301319.

Academic supervisor

Date: 21st November 2024

Signature:

Full name: Assoc. Prof. Dr Mac Dinh Hung

PhD student

Date: 21st November 2024

Signature:

Full name: Nguyen Bich Ngoc