

ĐẠI HỌC QUỐC GIA HÀ NỘI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC TỰ NHIÊN

Nguyễn Bích Ngọc

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT
CYANOPYRIDINE, QUINOXALINE VÀ THIOAMIDE
BẰNG CÁC PHẢN ỨNG SỬ DỤNG LƯU HUỖNH

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440112.02

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2024

Công trình được hoàn thành tại: Khoa Hóa học, trường Đại học
Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Hà Nội.

Người hướng dẫn khoa học: 1. PSG. TS Mạc Đình Hùng
2. PGS. TS Cao Hải Thường

Phản biện: PGS. TS. Dương Quốc Hoàn
Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Phản biện: PGS. TS. Trần Thị Thu Thủy
Viện hóa học các hợp chất thiên nhiên – Viện hàn lâm
khoa học và công nghệ Việt Nam

Phản biện: PGS. TS. Trần Khắc Vũ
Trường Hóa và Khoa học sự sống – Đại học Bách khoa
Hà Nội

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ
họp tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc Gia
Hà Nội vào hồi giờ ngày tháng năm 20...

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam;
- Trung tâm Thư viện và Tri thức số, Đại học Quốc gia Hà Nội

MỞ ĐẦU

1. Lý do lựa chọn đề tài

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. Sự thay thế nguyên tử carbon bằng nguyên tử dị tố đã tạo nên cho nhóm hợp chất này những tính chất hóa học đặc trưng, khác biệt hoàn toàn với các hợp chất vòng chứa cacbon khác.

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, chất ổn định ảnh, đồng trùng hợp polyme, 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.

Ứng dụng rộng rãi của hợp chất dị vòng trong hóa dược xuất phát từ việc khung phân tử dị vòng tồn tại trong rất nhiều phân tử sinh học như các aminoaxit histidine, proline và tryptophan. Vật chất di truyền ADN, ARN cũng được cấu tạo từ các bazơ dị vòng pyrimidine (cytosine, uracil, thymine) và purine (adenine, guanine). Chất diệp lục hay heme của tế bào hồng cầu chứa dị vòng porphyrin. Nhiều hợp chất dị vòng là các vitamin quan trọng như thiamin (vitamin B₁), riboflavin (vitamin B₂), pyridoxol (vitamin B₆), nicotinamide (vitamin B₃), ascorbic acid (vitamin C). Các thuốc giảm đau như papaverine, morphine, codeine, thuốc chống co thắt atropine, thuốc chống tăng huyết áp reserpine đều là các dị vòng có nguồn gốc từ tự nhiên. Bên cạnh đó, nhiều dược phẩm là các hợp chất dị vòng được tổng hợp theo con đường hóa học như thuốc chống tăng nhãn áp Timolol, thuốc điều trị rối loạn cholesterol và tăng lipid máu Atorvastatin, thuốc điều trị ung thư biểu mô Sunitinib, thuốc chống đau nửa đầu Anastrozole, thuốc chống co giật

Rufinamide, thuốc điều trị tâm thần phân liệt Risperidone, thuốc điều trị căng thẳng Captopril, thuốc điều trị viêm loét dạ dày Ranitidine vv....

Cũng chính bởi khả năng ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực nên nhu cầu tổng hợp các hợp chất dị vòng ngày càng cao. Các phương pháp tổng hợp những hợp chất này cũng vì thế mà rất đa dạng, phong phú.

Đáng chú ý, gần đây, lưu huỳnh nguyên tố nổi lên như là tác nhân đa năng trong tổng hợp hữu cơ nói chung và tổng hợp dị vòng nói riêng. Lưu huỳnh là một nguyên tố phi kim thuộc chu kỳ 3, nhóm VIA trong bảng tuần hoàn các nguyên tố hóa học, là nguyên tố phổ biến thứ mười ba trong lớp vỏ trái đất. Lưu huỳnh có thể tồn tại ở dạng đơn chất hoặc ở dạng hợp chất trong các quặng khác nhau như pyrite (iron sulfide), sphalerite (zinc sulfide), gypsum (calcium sulfate), barite (barium sulfate). Lưu huỳnh đơn chất là chất rắn không mùi, không vị, có màu vàng nhạt, dẫn điện kém và không tan trong nước. Về mặt hóa học, lưu huỳnh tương đối kém hoạt động ở nhiệt độ thường nhưng trở nên hoạt động khi đun nóng, có mặt base hoặc kim loại chuyển tiếp. Từ lâu lưu huỳnh đã được sử dụng để sản xuất phân bón và nhiều hóa chất vô cơ khác nhau. Trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, lưu huỳnh không chỉ được sử dụng làm chất phản ứng mà còn có thể đóng vai trò chất oxy hóa, chất khử hay chất xúc tác cho phản ứng.

Do đó, phạm vi của luận án sẽ tập trung vào phát triển phương pháp tổng hợp một số dẫn xuất cyanopyridone, quinoxaline và thioamide sử dụng lưu huỳnh nguyên tố là tác nhân sẵn có, rẻ tiền và ít có tác động đến môi trường.

2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài

Nội dung luận án bao gồm các mục tiêu nghiên cứu sau:

Nghiên cứu tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one từ cyanoacetamide, chalcone khi có mặt lưu huỳnh và base.

Nghiên cứu tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline từ *o*-phenylenediamine, deoxybenzoin khi có mặt lưu huỳnh và base.

Nghiên cứu tổng hợp các hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide từ arylamine, arylacetylene và lưu huỳnh, trên cơ sở đó ứng dụng tổng hợp một số dị vòng.

3. Nội dung nghiên cứu

Trong khuôn khổ luận án, nghiên cứu sinh đã khảo sát các điều kiện phản ứng khác nhau, qua đó xây dựng điều kiện tối ưu cho các phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one, 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline, *N*,2-diarylethanethioamide. Trên cơ sở đó, tác giả đã tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one, 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline, *N*,2-diarylethanethioamide đa dạng về nhóm thế và 5 dị vòng benzoxazole, benzothiazole và quinazolinone. Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR, ^{13}C NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) và nhiễu xạ tia X.

4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

So với các phương pháp trước đây, ba quy trình tổng hợp được xây dựng trong luận án sử dụng nguyên liệu rẻ tiền, sẵn có, tương đối thân thiện với môi trường và điều kiện phản ứng diễn ra êm dịu hơn. Việc sử dụng lưu huỳnh làm tác nhân oxy hóa giúp khắc phục sự oxy hóa quá mức bởi oxy không khí. Phản ứng đã khai thác vai trò hoạt hóa lưu huỳnh nguyên tố của base nên không cần sự

tham gia của xúc tác kim loại chuyển tiếp. Cơ chế của các phản ứng cũng được nghiên cứu và đề xuất.

Các kết quả thu được tạo ra một dãy hoạt chất hữu cơ mới với đầy đủ các dữ liệu hóa lý giúp xác định chính xác công thức cấu tạo, không chỉ góp phần bổ sung, phát triển lý thuyết về tổng hợp các hợp chất dị vòng và hóa học của lưu huỳnh mà còn có ý nghĩa thực tiễn trong tổng hợp hóa dược.

5. Những đóng góp mới của luận án

Tổng hợp thành công 16 hợp chất 3-cyanopyrid-2-one từ cyanoacetamide và các chalcone khác nhau với hiệu suất 49-74%. Tổng hợp thành công 23 hợp chất 2,3-diarylquinoxaline hoặc 2-phenyl-3-alkylquinoxaline từ các deoxybenzoin và *o*-phenylenediamine khác nhau với hiệu suất 52-87%. Tổng hợp thành công 43 hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide từ các aniline và arylacetylene khác nhau với hiệu suất 58-86% và 5 dị vòng benzoxazole, benzothiazole và quinazolinone. Trong các sản phẩm tổng hợp được, có 40 hợp chất mới chưa từng được công bố trong các tài liệu trước đây.

Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR, ^{13}C NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể đã xác định chính xác cấu trúc cho 1 hợp chất 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile.

Cơ chế của các phản ứng đã được nghiên cứu và đề xuất.

6. Bố cục của luận án

Luận án gồm 168 trang chưa kể phụ lục, trong đó có 5 bảng số liệu, 115 sơ đồ, 19 hình vẽ và 226 tài liệu tham khảo. Bố cục của luận án: Mở đầu (5 trang); Chương 1: Tổng quan (54 trang); Chương

2: Thực nghiệm (38 trang); Chương 3: Kết quả và Thảo luận (25 trang); Kết luận (2 trang); Tài liệu tham khảo (24 trang). Ngoài ra còn có Phụ lục (92 trang), danh sách các hợp chất mới được tổng hợp (3 trang) và danh mục 3 công trình đã công bố (1 trang).

CHƯƠNG I. TỔNG QUAN

Phần tổng quan của luận án đề cập vai trò của lưu huỳnh trong tổng hợp các hợp chất dị vòng trên cả hai mặt tác nhân phản ứng và xúc tác cho phản ứng. Tiếp đó, tác giả trình bày ứng dụng của các hợp chất 3-cyanopyridine và pyrid-2-one trong hóa dược và vật liệu, đồng thời liệt kê các phương pháp tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one đã được công bố. Tương tự, ứng dụng của quinoxaline và 2,3-diarylquinoxaline cũng như phương pháp tổng hợp các hợp chất này cũng được đề cập trong phần tổng quan. Cuối cùng, tác giả đề cập ứng dụng trong hóa dược và các phương pháp tổng hợp thioamide.

CHƯƠNG II. THỰC NGHIỆM

Luận án đã trình bày chi tiết quá trình nghiên cứu quy trình tổng hợp, quá trình thực nghiệm tiến hành tổng hợp, tinh chế và xác định cấu trúc của sản phẩm.

Quy trình tổng hợp hữu cơ: Các phản ứng được tiến hành bằng cách đun hồi lưu gia nhiệt trực tiếp trong môi trường khí trơ, kiểm tra tiến độ phản ứng và thời điểm kết thúc phản ứng bằng sắc ký bản mỏng với hệ dung môi phù hợp.

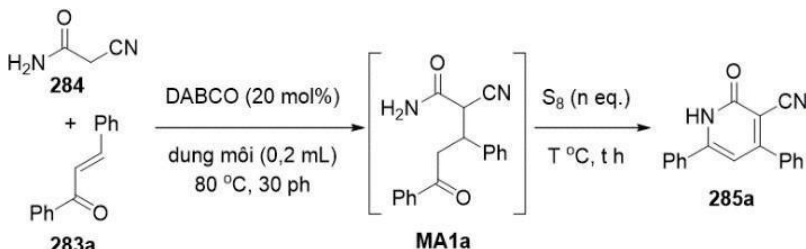
Quy trình tinh chế: Sản phẩm 3-cyanopyrid-2-one được kết tinh lại trong dung môi phù hợp hoặc sử dụng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi thích hợp để thu sản phẩm tinh khiết đối với hai dãy chất còn lại.

Quy trình xác định cấu trúc sản phẩm: Cấu trúc của các sản phẩm được xác định bằng ^1H và ^{13}C NMR, HRMS, nhiễu xạ tia X.

CHƯƠNG III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one

Để nghiên cứu phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one, trước hết khảo sát phản ứng giữa chalcone **283a**, cyanoacetamide **284** và lưu huỳnh (Sơ đồ 3.1).



Sơ đồ 3.1 Khảo sát điều kiện tối ưu

Phản ứng được tiến hành với tỷ lệ mol tương ứng của chalcone và cyanoacetamide là 1:1,2. Trên cơ sở nghiên cứu các phản ứng tổng hợp dị vòng có sự tham gia của lưu huỳnh, luận án lựa chọn base DABCO là tác nhân quen thuộc, thường được sử dụng phổ biến để kích hoạt lưu huỳnh và dung môi DMSO ở nhiệt độ 80°C để bước đầu khảo sát điều kiện cho phản ứng này. Khi đun nóng với xúc tác DABCO (20 mol%) trong DMSO ở 80°C, sau 30 phút, hỗn hợp chalcone **283a** và cyanoacetamide **284** được chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm cộng Micheal **MA1a**. Tiếp đó, lưu huỳnh (1 eq.) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và đun nóng ở 80°C trong môi trường khí argon. Theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký bản mỏng, sau 16 giờ thu được sản phẩm mong muốn 3-cyanopyrid-2-one **285a** với hiệu suất 70% sau khi phân lập. Khi giảm lượng lưu huỳnh xuống còn 50 mol% thì hiệu suất tăng lên 72%, nhưng hiệu suất giảm đáng kể chỉ còn 55% khi chỉ sử dụng 20 mol% S_8 . Vai trò

quan trọng của lưu huỳnh trong quá trình oxy hóa đóng vòng của **MA1a** được khẳng định bởi các phản ứng số 4 và 5. Khi vắng mặt S₈, **285a** không được phát hiện thấy ở 80°C hoặc hiệu suất rất thấp (29%) mặc dù đun nóng ở 130°C trong thời gian dài. Như vậy, lượng lưu huỳnh tối ưu được xác định là 50 mol%.

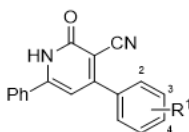
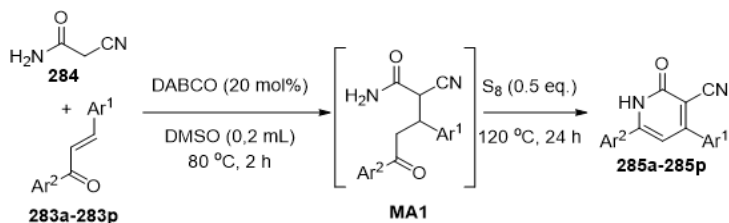
Tiếp theo, nhiệt độ phản ứng được khảo sát. Kết quả thí nghiệm cho thấy thời gian phản ứng được rút ngắn lại đáng kể khi nâng nhiệt độ phản ứng lên 120°C. Sau 2 giờ phản ứng, hiệu suất sản phẩm thu được đã đạt 75%. Tuy nhiên, tiếp tục nâng nhiệt độ lên 140°C cũng không đem lại cải thiện gì về hiệu suất. Do đó, nhiệt độ 120°C được lựa chọn là nhiệt độ tối ưu.

Cuối cùng, khảo sát dung môi tiến hành phản ứng. Khi thay thế DMSO bằng các dung môi phân cực aprotic không có tính oxy hóa như DMF hay NMP, chỉ còn lưu huỳnh đóng vai trò tác nhân oxy hóa duy nhất thì hiệu suất giảm rõ rệt (29-37%). Sản phẩm **285a** có thể được phát hiện thấy ở dạng lượng vết khi phản ứng được tiến hành trong môi trường không khí mà không sử dụng lưu huỳnh. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của hệ oxy hóa S₈/DMSO trong quá trình đóng vòng – thơm hóa của **MA1a**.

Với kết quả quá trình khảo sát điều kiện phản ứng như trên, điều kiện tối ưu được thiết lập cho phản ứng như sau: tỷ lệ mol của chalcone và cyanoacetamide là 1:1,2, 20 mol% DABCO, 50 mol% S₈ trong DMSO ở 120°C.

Sau khi thiết lập điều kiện tối ưu của phản ứng, tiến hành tổng hợp thư viện chất từ cyanoacetamide **284** và các chalcone **283a-283p** khác nhau (Sơ đồ 3.2). Các chalcone mang nhóm thế hút electron cũng như đẩy electron bao gồm methyl, methoxy, phenyl, halogen, cyano, ester ở các vị trí khác nhau trên vòng benzene đều

phản ứng dễ dàng, tạo thành sản phẩm **285b-285l** tương ứng với hiệu suất 49-74%.



285a, R¹ = H, 75%

285b, R¹ = 4-Me, 63%

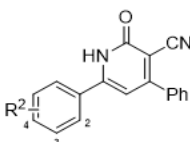
285c, R¹ = 2,4-Cl₂, 62%

285d, R¹ = 3-Br, 69%

285e, R¹ = 4-CN, 74%

285f, R¹ = 4-CO₂Et, 53%

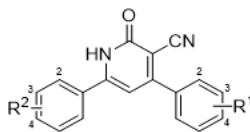
285g, R¹ = 3,4-C₄H₄, 61%



285h, R² = 4-Ph, 49%

285i, R² = 3-Cl, 70%

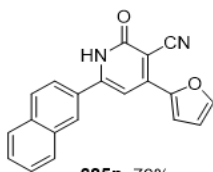
285j, R² = 3-Br, 72%



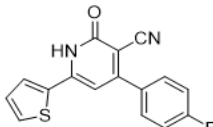
285k, R² = 4-OMe, R¹ = 3-OMe, 61%

285l, R² = Br, R¹ = 4-F, 73%

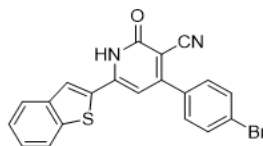
285m, R² = 3,4-C₄H₄, R¹ = 2-Cl, 54%



285n, 70%



285o, 59%



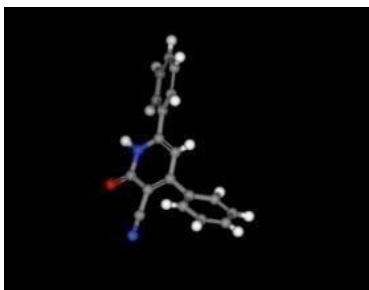
285p, 57%

Sơ đồ 3. 2 Các 3-cyanopyrid-2-one đã tổng hợp được

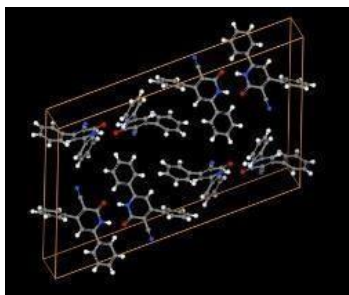
Đáng chú ý là các chalcone **283m-283p** chứa vòng naphthalene hoặc dị vòng thơm như furan, thiophene, benzothiophene cũng tham gia phản ứng và tạo thành sản phẩm **285m-285p** với hiệu suất từ trung bình tới cao. Các sản phẩm đều được phân lập, tinh chế dễ dàng bằng cách lọc, rửa với methanol và

kết tinh lại trong hệ dung môi DMSO/methanol/dichloromethane. Trong số 16 hợp chất 3-cyanopyrid-2-one tổng hợp được, có 10 hợp chất mới chưa từng được công bố trong bất kỳ tài liệu khoa học nào là **285c-285f**, **285h**, **285j-285l**, **285o** và **285p**.

Các dữ liệu phổ NMR và MS khẳng định các hợp chất **285** đã được tổng hợp thành công. Trên phổ ^1H NMR của các hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng singlet ở 11.99-12.99 ppm của NH, các tín hiệu cộng hưởng ở 6.88-8.59 ppm của hai nhóm phenyl, tín hiệu cộng hưởng singlet ở 6.77-6.97 ppm của CH vòng pyridine. Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 161.9-164.8 ppm của nhóm C=O, các tín hiệu cộng hưởng ở 106.7-162.8 ppm của nguyên tử carbon trong các nhân thơm, tín hiệu cộng hưởng ở 115.9-118.8 ppm của nhóm C \equiv N. Phổ HRMS xuất hiện peak đặc trưng phù hợp với giá trị tính theo lý thuyết của peak ion giả phân tử $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



(a)

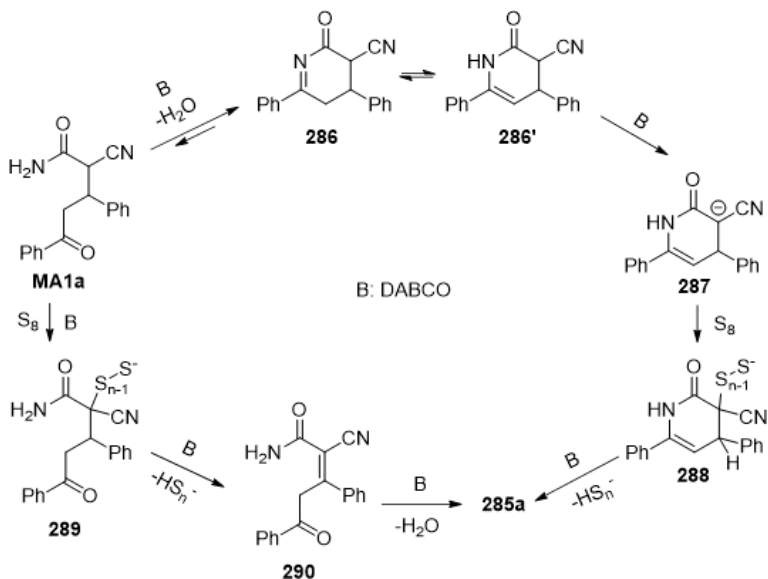


(b)

Hình 3. 1 Hình ảnh 3D của **285a** (a) và hình ảnh ô mạng cơ sở (b)

Để khẳng định chắc chắn cấu trúc của sản phẩm 3-cyanopyrid-2-one, cấu trúc tinh thể của **285a** được tiến hành phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ tia X. Từ kết quả phân tích dữ liệu đơn tinh thể, phân tử **285a** thuộc hệ tinh thể đơn tà (monoclinic) – nhóm không gian I2/a.

Phân tử không đồng phẳng. Mỗi ô mạng cơ sở gồm 8 phân tử **285a**, giữa các phân tử liền kề có tương tác hydro giữa nhóm C=O và NH và tương tác π - π giữa các nhóm phenyl (Hình 3.1).



Sơ đồ 3.3 Cơ chế phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one

Trên cơ sở nghiên cứu cơ chế của các phản ứng oxy hóa – đóng vòng với sự tham gia của lưu huỳnh, cơ chế của phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one từ cyanoacetamide và chalcone được đề xuất như Sơ đồ 3.3. Trước hết, dưới tác dụng của base, **MA1a** tham gia phản ứng đóng vòng thành dihydropyridone **286** nằm trong cân bằng imine-enamine với **286'**. Tiếp đó, anion **287** tham gia quá trình sulfur hóa cho polysulfide **288**, sự tách loại hydropolysulfide tạo ra sản phẩm thơm hóa **285a**. Một cơ chế khác được đề xuất là sulfur hóa trực tiếp **MA1a** dưới tác dụng của base cho amide **289**, theo sau là tách loại hydropolysulfide và ngưng tụ đóng vòng chosản phẩm cuối cùng.

3.2 Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline

Các công trình khoa học trước đây đã công bố vai trò của lưu huỳnh trong việc kích hoạt phản ứng oxy hóa – ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine và arylketone trong môi trường DMSO với xúc tác acid hoặc kim loại chuyển tiếp tạo thành 2,3-diarylquinoxaline. Khi vắng mặt xúc tác acid, sự tạo thành 2,3-diarylquinoxaline bị ức chế hoàn toàn. Do đó, luận án tập trung nghiên cứu phản ứng giữa arylketone và *o*-phenylenediamine trong môi trường không acid.

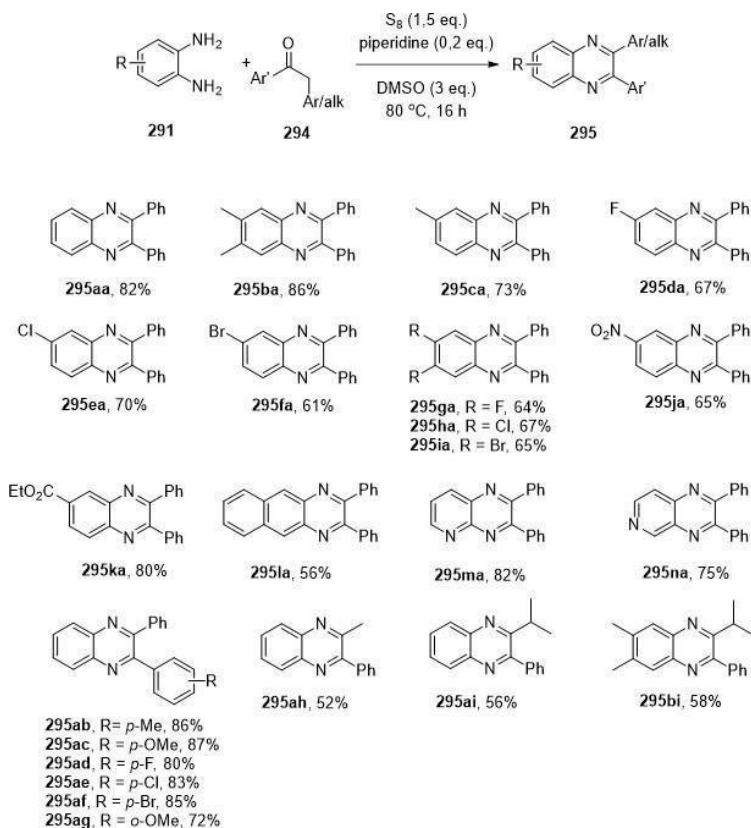
Trước hết, luận án mô phỏng lại phản ứng giữa *o*-phenylenediamine **291a** và acetophenone **292a** với 1,5 eq. lưu huỳnh trong dung môi DMSO ở 80°C như công trình đã được công bố trước đây, tuy nhiên phản ứng không dùng xúc tác, kết quả là thu được sản phẩm quinoxaline-2-thione **293aa** dưới dạng chất rắn màu vàng. Do đặc tính ít tan trong methanol, **293aa** dễ dàng được tách loại khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách lọc rửa với MeOH cho hiệu suất sau phân lập là 25%. Phản ứng giữa **291a** và **292a** tiếp tục được khảo sát với các base khác nhau như *N*-methylpiperidine, Et₃N, DIPEA, *N*-methylmorpholine, pyridine, 3-picoline. Trong khi các base yếu xúc tác kém hiệu quả, các base mạnh giúp tạo ra **293aa** với hiệu suất đáng kể. Piperidine xúc tác rất hiệu quả cho sự tạo thành **293aa** với hiệu suất 77% sau phân lập. Kết quả này rất bất ngờ vì về mặt lý thuyết, sự tạo thành **293aa** bị cạnh tranh bởi phản ứng Willgerodt của acetophenone và S₈ với piperidine cho *N*-thiophenylacetyl piperidine. Tương tự, các amine bậc hai khác như pyrrolidine, 2,2,6,6-tetramethylpiperidine, dibutylamine cũng như amine bậc một octylamine và cyclohexylamine đều giúp tạo ra **293aa**. Kết quả khảo sát base cho thấy piperidine là lựa chọn tối ưu.

Tiếp theo, luận án tiến hành khảo sát nhiệt độ phản ứng. Hạ thấp nhiệt độ xuống 60°C hay nâng nhiệt độ lên 100°C đều làm giảm đáng kể hiệu suất. Như vậy, 80°C là nhiệt độ tối ưu để tạo ra **293aa**. Khi phản ứng chỉ tiến hành với 1 eq. lưu huỳnh, hiệu suất tạo thành **293aa** giảm đi nhanh chóng và hoàn toàn không thu được sản phẩm khi vắng mặt lưu huỳnh. Khi thay thế DMSO bằng DMF hoặc NMP, hiệu suất phản ứng giảm đáng kể cho thấy DMSO cũng đóng vai trò oxy hóa trong phản ứng này.

Từ các kết quả trên, điều kiện tối ưu được thiết lập cho phản ứng tổng hợp **293aa** là 1 eq. *o*-phenylenediamine, 1,2 eq. acetophenone, 1,5 eq. S₈, 20 mol% piperidine trong DMSO ở 80°C. Đáng chú ý, khi áp dụng điều kiện phản ứng này cho các deoxybenzoin **294**, sản phẩm thu được không phải là quinoxaline-2-thione mà là 2,3-diaryl quinoxaline hoặc 2-phenyl-3-alkyl quinoxaline **295**.

Sau khi thiết lập điều kiện tối ưu của phản ứng, tiến hành tổng hợp thư viện chất từ các *o*-phenylenediamine **291** và các deoxybenzoin **294** khác nhau (Sơ đồ 3.4). Một loạt *o*-phenylenediamine **291a–291n** chứa các nhóm thế alkyl, halogen, nitro, ester, benzo hoặc pyridine dễ dàng tham gia phản ứng với deoxybenzoin **294a** cho các dẫn xuất 2,3-diphenylquinoxaline **295aa–295ka** cũng như các dẫn xuất benzo **295la** và aza **295ma–295na** với hiệu suất từ trung bình đến cao. Tương tự, deoxybenzoin **294b–294g** chứa hai vòng thơm khác nhau phản ứng với *o*-phenylenediamine **291a** tạo ra quinoxaline **295aa–295ag** với hiệu suất cao. Phản ứng cũng được tiến hành với các aryl ketone **294h–294l** chứa mạch alkyl dài. Propiophenone **294h** cũng như isovalerophenone **294i** phản ứng với *o*-phenylenediamine **291a** và

291b cho 2-phenyl-3-alkylquinoxaline **295ah**, **295ai** và **295bi** với hiệu suất trung bình.



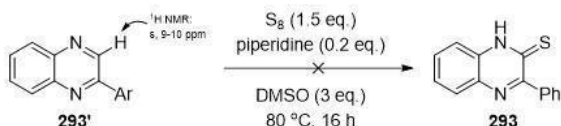
Sơ đồ 3. 4 Tổng hợp các 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline

Các dữ liệu phổ NMR khẳng định hợp chất **295** đã được tổng hợp thành công. Trên phổ ^1H NMR của các sản phẩm xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 7.54-9.65 ppm của vòng quinoxaline, các tín hiệu cộng hưởng ở 7.43-7.70 ppm của các nhóm phenyl. Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 152.2-157.9 ppm của hai carbon C=N, tín hiệu cộng hưởng ở 139.1-151.6

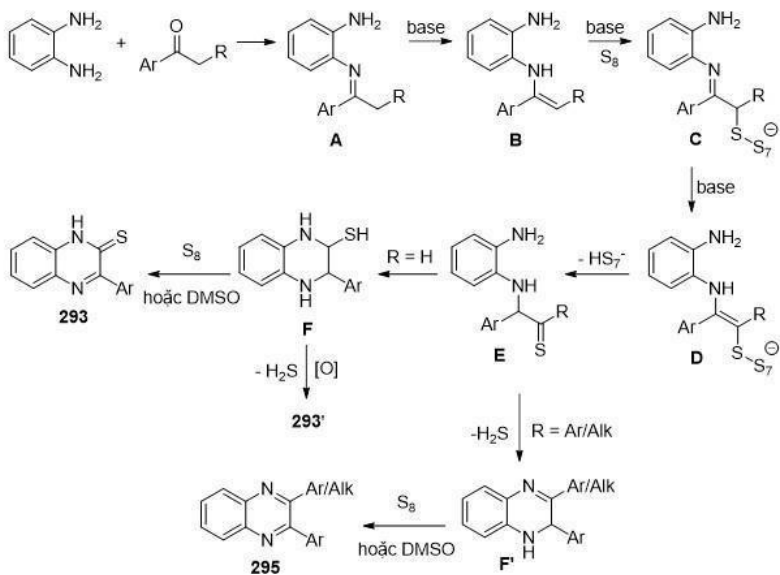
ppm của hai carbon C-N, tín hiệu cộng hưởng ở 121.3-163.0 ppm của các carbon trong vòng quinoxaline, các tín hiệu cộng hưởng ở 128.2-138.9 ppm của carbon trong hai nhóm phenyl.

Như vậy, 23 hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline **295** đã được tổng hợp thành công với hiệu suất cao từ *o*-phenylenediamine và deoxybenzoin khi có mặt lưu huỳnh và base piperidine, trong đó, hợp chất 2-(2-methoxyphenyl)-3-phenylquinoxaline (**295ag**) là hợp chất mới, chưa từng được công bố trong bất kỳ tài liệu nào.

Thí nghiệm nghiên cứu cơ chế phản ứng:



Cơ chế phản ứng được đề xuất:



Sơ đồ 3.5 Đề xuất cơ chế phản ứng

Để hiểu rõ về cơ chế phản ứng, các hỗn hợp phản ứng chưa tinh chế được phân tích bằng phổ ^1H NMR, kết quả phát hiện thấy tín hiệu rất yếu ở vùng 9–10 ppm tương ứng với proton 3-H của 2-aryl-3-hydroquinoxaline **293'**. Sự tồn tại với lượng vết này cho thấy **293'** có thể là sản phẩm phụ hoặc hợp chất trung gian tạo nên quinoxaline-2-thione **293**. Tuy nhiên, khi đun nóng **293'** với lưu huỳnh và piperidine trong điều kiện tối ưu của phản ứng tổng hợp quinoxaline-2-thione, không có biến đổi nào xảy ra với **293'**.

Do đó, cơ chế của phản ứng tổng hợp quinoxalin-2-thione **293** cũng như 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline **295** được đề xuất như Sơ đồ 3.5. Trước hết, diamine ngưng tụ với ketone tạo thành imine **A**, xúc tác base chuyển hóa **A** thành enamine **B**. Enamine **B** tham gia phản ứng sulfur hóa bởi lưu huỳnh thành polysulfane **C**. Sau đó, **C** tautomerize hóa thành enamine **D** và desulfur hóa thành thiocarbonyl hoạt động **E**. Phản ứng đóng vòng của **E** tạo ra benzopiperazine **F** (R = H) hoặc 1,2-dihydroquinoxaline **F'** (R = aryl/alkyl), dehydrogen hóa các hợp chất **F** và **F'** bởi lưu huỳnh hoặc DMSO cho sản phẩm **293** và **295**. Sản phẩm phụ quinoxaline **293'** được tạo thành bởi quá trình dehydrosulfur hóa **F** rồi mới oxy hóa.

3.3 Tổng hợp các hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide

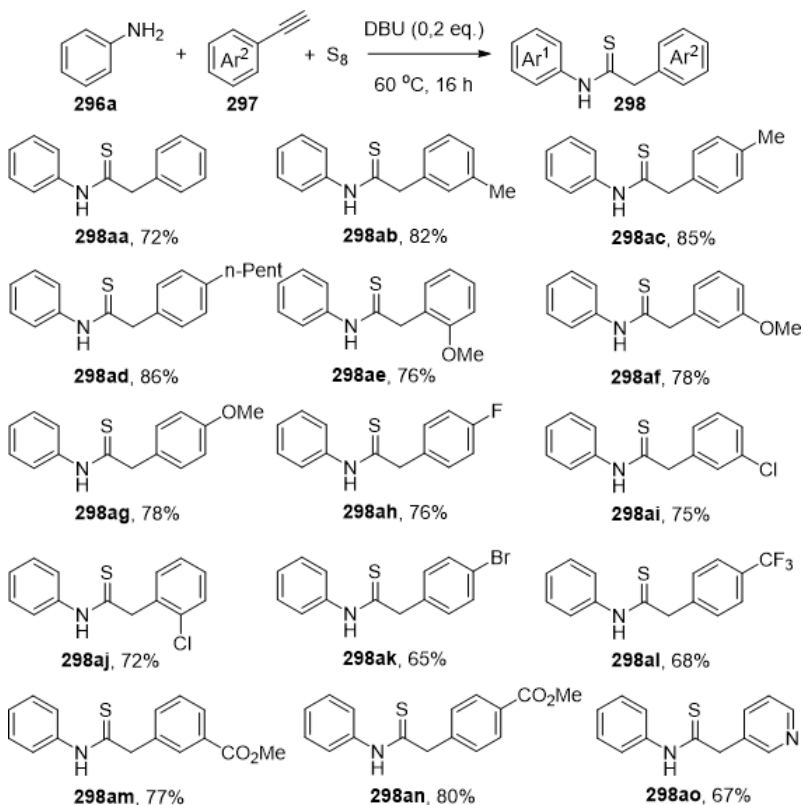
Để khảo sát phản ứng tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide, trước hết, hỗn hợp aniline **296a** (1 mmol), lưu huỳnh (1,5 mmol) và phenylacetylene **297a** (1,2 mmol) được đun nóng trong điều kiện tương tự các phản ứng tổng hợp thioamide mà nhóm nghiên cứu của PGS. TS Mạc Đình Hùng đã công bố. Phản ứng không xảy ra ở 60°C khi không có mặt xúc tác base. Tiếp theo, các base khác nhau được khảo sát. Các base DABCO và *N*-methylpiperidine từ lâu được biết đến là các chất xúc tác quan trọng cho phản ứng của lưu huỳnh, cũng

cho thấy hiệu quả trong phản ứng này với hiệu suất tương ứng là 65 và 56%. Ngược lại, các amine bậc ba mạch hở như Et₃N hay DIPEA chỉ tạo ra sản phẩm ở dạng lượng vết (<5%). Trong khi đó, amine vòng bậc hai như piperidine, bên cạnh vai trò xúc tác, còn phản ứng với phenylacetylene **297a** tạo sản phẩm phụ thioamide. Đáng chú ý, DBU giúp tạo ra thioamide **298aa** với hiệu suất cao. Tiếp đó, một loạt base vô cơ như Na₂S, K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ cũng được khảo sát. Kết quả cho thấy Na₂S.3H₂O khi có mặt NMP xúc tác hiệu quả cho sự tạo thành **298aa**. Qua quá trình khảo sát xúc tác, các base DABCO, DBU và Na₂S.3H₂O/NMP được lựa chọn để tối ưu hóa phản ứng.

Phản ứng được tiến hành với lượng base khác nhau. Với cả ba base, hiệu quả xúc tác giảm đi rõ rệt khi lượng base giảm còn 0,1 eq, trong khi đó hiệu suất phản ứng không có nhiều cải thiện dù dùng đến 1 eq. xúc tác. Do đó DBU (20 mol%) được lựa chọn là xúc tác tối ưu. Với DBU, nhiệt độ 80°C không dẫn đến thay đổi nào về hiệu suất, còn sản phẩm chỉ xuất hiện ở dạng lượng vết (<5%) khi hạ nhiệt độ phản ứng xuống 40°C. Vì phản ứng ở dạng đồng thể và khảo sát ban đầu cho thấy việc có hoặc không có mặt dung môi không ảnh hưởng đến kết quả thu được nên phản ứng được tiến hành trong điều kiện không dùng dung môi. Từ các dữ liệu khảo sát, điều kiện tối ưu được thiết lập là 1 eq. aniline, 1,2 eq. arylacetylene, 1,5 eq. S₈ và 20 mol% DBU ở 60°C.

Sau khi thiết lập điều kiện tối ưu của phản ứng, tiến hành tổng hợp thư viện chất từ aniline **296a** và các arylacetylene **297**. Kết quả phản ứng được trình bày ở Sơ đồ 3.6. Phenylacetylene chứa các nhóm thế khác nhau như alkyl, methoxy, halogen, CF₃, CO₂Me ở các vị trí *ortho*, *meta*, *para* đều tham gia phản ứng và tạo thành sản phẩm

thioamide **298** với hiệu suất từ trung bình đến cao. Chất phản ứng **297o** chứa hợp phần pyridine phản ứng dễ dàng cho thioamide **298ao** với hiệu suất 67%. Tuy nhiên, trong điều kiện thiết lập ở trên, các alkylacetylene như 1-hexyne và 1-octyne đều không tham gia phản ứng dù xúc tác bởi DBU, DABCO hay $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{NMP}$.

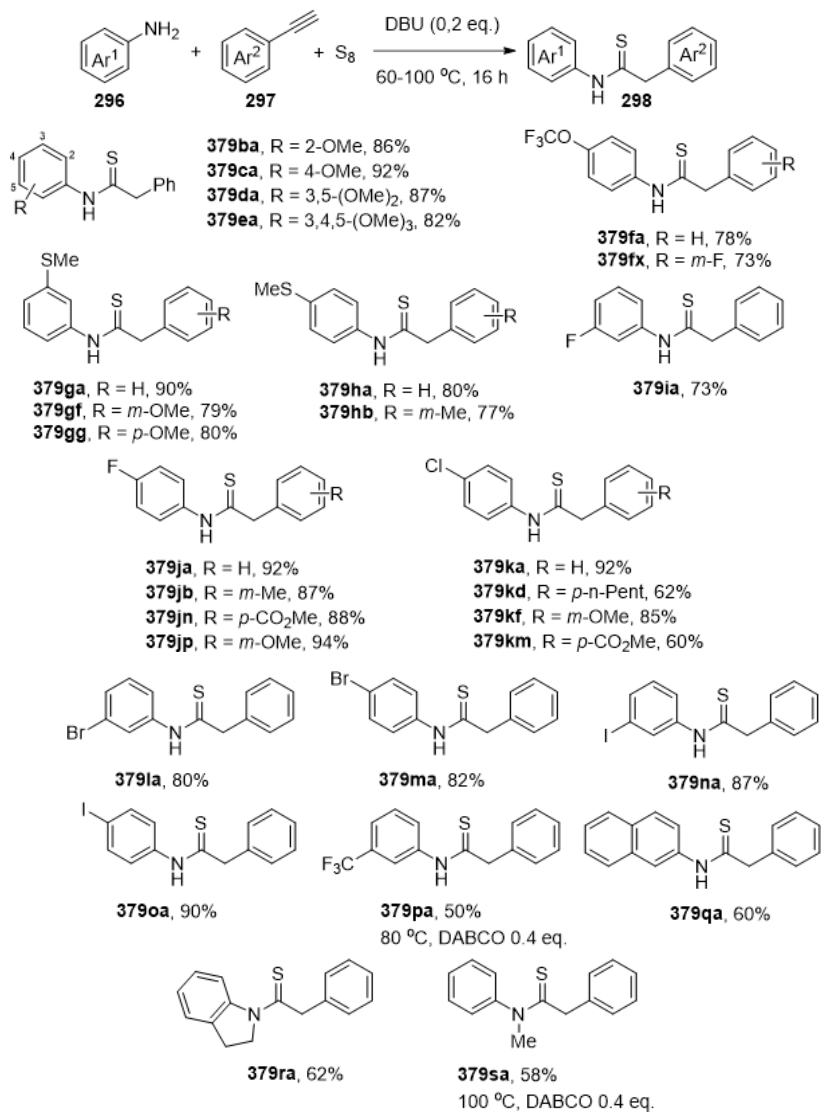


Sơ đồ 3. 6 Tổng hợp *N,2*-diarylethanethioamide từ các aniline

Sơ đồ 3.7 trình bày kết quả phản ứng của các aniline khác nhau. Nhìn chung, aniline chứa các nhóm thế đẩy electron (OMe, SMe, OCF_3) hoặc hút electron yếu như halogen đều phản ứng dễ

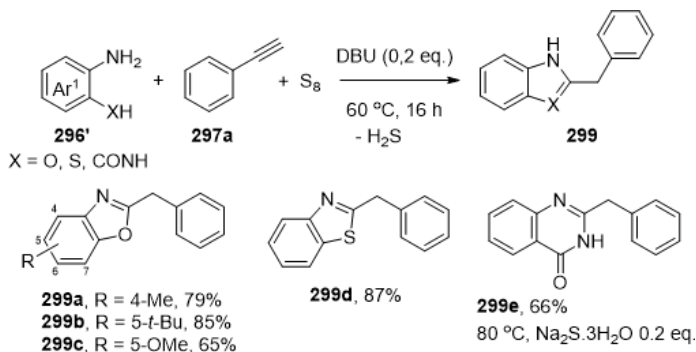
dễ dàng, cho hiệu suất cao. Ngược lại, aniline chứa nhóm thế hút electron mạnh như CF_3 phản ứng khó khăn ở nhiệt độ cao hơn và cho hiệu suất thấp. Trong trường hợp này, để nâng cao hiệu suất cần sử dụng tới 40 mol% DABCO. Khả năng phản ứng kém của aniline **296p** được giải thích là do nhóm thế hút electron mạnh làm giảm tính nucleophilic của nguyên tử nitơ dẫn đến làm giảm hoạt tính. Tương tự, hợp chất 2-naphthylamine cũng phản ứng cho thioamide **298qa**. Trong khi indoline phản ứng dễ dàng cho thioamide bậc ba **298ra** thì *N*-methylaniline lại phản ứng vô cùng chậm. Một lần nữa, DABCO được sử dụng để thay thế cho DBU, giúp tạo ra thioamide bậc ba **298sa** ở 100 °C với hiệu suất trung bình.

Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H , ^{13}C và phổ khối lượng. Trên phổ ^1H NMR của các sản phẩm xuất hiện tín hiệu cộng hưởng singlet ở 8.33-11.94 ppm của NH, các tín hiệu cộng hưởng ở 6.96-9.75 ppm của hai nhóm phenyl, tín hiệu cộng hưởng singlet ở 4.22-4.69 ppm của nhóm CH_2 . Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 196.6-202.8 ppm của nhóm $\text{C}=\text{S}$, tín hiệu cộng hưởng ở 134.8-147.2 ppm của $\text{C}_{\text{Ph}}-\text{N}$, các tín hiệu cộng hưởng ở 102.8-161.9 ppm của các nguyên tử carbon còn lại trong hai vòng phenyl, tín hiệu cộng hưởng ở 49.5-56.0 ppm của nhóm CH_2 . Phổ HRMS xuất hiện peak đặc trưng phù hợp với giá trị tính theo lý thuyết của peak ion giả phân tử $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Sơ đồ 3. 7 Tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide từ các aniline và các arylacetylene

Cuối cùng, quy trình phản ứng được khảo sát với các aniline **296'** chứa nhóm thế -OH, -SH, -CONH₂ ở vị trí *ortho* có thể đóng vòng. Các sản phẩm benzoxazole, benzothiazole và quinazolinone **299** được tạo thành là kết quả của quá trình dehydrosulfur hóa thioamide (Sơ đồ 3.8). So với phương pháp sẵn có để tổng hợp các dị vòng kể trên, phản ứng này có ưu điểm là tổng hợp trực tiếp, thuận tiện và nhanh chóng (quy trình tổng hợp truyền thống từ tosyl azide trải qua nhiều giai đoạn), nhiệt độ phản ứng cũng thấp hơn nhiều (phương pháp cũ tiến hành ở 110°C). Hơn nữa, quy trình này cũng thành công với hợp chất có tính nucleophilic yếu như anthranilamide, tạo ra quinazolinone **299e** khi dùng Na₂S.3H₂O/NMP làm xúc tác.



Sơ đồ 3. 8 Tổng hợp các hợp chất dị vòng

Như vậy, 43 hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide **298** và 5 hợp chất dị vòng **299** đã được tổng hợp thành công với hiệu suất cao từ các aniline và arylacetylene khác nhau khi có mặt lưu huỳnh và base, trong đó các hợp chất **298ac-298am**, **298da-298ha**, **298la**, **298ma**, **298kf**, **298km**, **298jb-298jd**, **298ha**, **298hb**, **298gf**, **298gg**

sulfide vào liên kết ba (phản ứng số 3). Từ các kết quả trên, cơ chế của phản ứng tổng hợp thioamide từ aniline và phenylacetylene được đề xuất như sơ đồ 3.9. Phản ứng bắt đầu bằng việc mở vòng cyclooctasulfur dưới tác dụng của base tạo thành zwitterion **302** có tính nucleophilic cao. **302** cộng hợp vào liên kết ba của phenylacetylene **297a** tạo ra thioketene **304** rất hoạt động. **304** phản ứng với aniline cho thioamide **298a** thông qua tautomer mercaptoenamine **305**. Qua cơ chế này có thể thấy rằng các alkylacetylene không tham gia phản ứng do liên kết ba kém phân cực hơn liên kết ba ở các phenylacetylene. Hơn nữa, sự cộng hợp của zwitterion **302** vào liên kết ba trước hết tạo ra sản phẩm mang điện tích âm được bền hóa bởi nhóm aryl.

KẾT LUẬN

Qua quá trình nghiên cứu về vai trò của lưu huỳnh trong tổng hợp dị vòng cũng như các phương pháp điều chế hợp chất 3-cyanopyrid-2-one, 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline, thioamide và thực tiễn hành thực nghiệm, luận án đã đạt được một số kết quả như sau:

Một là, đã thiết lập điều kiện tối ưu cho phản ứng *one-pot* tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one từ chalcone và cyanoacetamide khi có mặt lưu huỳnh và DABCO. Trên cơ sở đó, đã tổng hợp thành công 16 hợp chất 3-cyanopyrid-2-one từ cyanoacetamide và các chalcone khác nhau. Điều kiện phản ứng tương thích với các nhóm thế khác nhau như alkyl, alkoxy, halogen, cyano, ester cũng như các dị vòng furan và thiophene 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 lưu huỳnh làm tác nhân oxy hóa cũng giúp khắc phục sự oxy hóa quá mức bởi oxy không khí. Sản phẩm được phân lập, tinh chế dễ dàng bằng cách lọc, rửa với methanol và kết tinh lại trong hệ dung môi DMSO/methanol/ dichloromethane.

Hai là, đã thiết lập điều kiện tối ưu cho phản ứng *one-pot* tổng hợp 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline từ deoxybenzoin và *o*-phenylenediamine khi có mặt lưu huỳnh và piperidine. Trên cơ sở đó, đã tổng hợp thành công 23 hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline từ các deoxybenzoin và *o*-phenylenediamine khác nhau. Điều kiện phản ứng tương thích với các nhóm thế khác nhau như alkyl, halogen, nitro, ester cũng như các dị vòng aza 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 lưu huỳnh của base, không cần sự tham gia của xúc tác kim loại chuyển tiếp nên thân

thiện với môi trường. Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy lưu huỳnh tham gia tạo thioaldehyde hoạt động trong giai đoạn trung gian của phản ứng, đồng thời hệ S₈/DMSO tạo môi trường oxy hóa êm dịu cho phản ứng. Đáng chú ý, phản ứng trong điều kiện tương tự của acetophenone cho 3-arylquinoxaline-2-thione với hiệu suất cao.

Ba là, đã thiết lập điều kiện tối ưu cho phản ứng ba thành phần tổng hợp *N*,2-diphenylethanethioamide từ aniline, phenylacetylene và lưu huỳnh với xúc tác base DBU, DABCO hoặc Na₂S.3H₂O/NMP trong điều kiện không dùng dung môi. Trên cơ sở đó, đã tổng hợp thành công 43 hợp chất *N*,2-diarylethanethioamide từ các aniline và arylacetylene khác nhau. Điều kiện phản ứng tương thích với đa dạng các nhóm thế cho sản phẩm *N*-arylethioamide 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. So với phương pháp tổng hợp truyền thống qua nhiều giai đoạn từ tosyl azide, phản ứng tổng hợp các dị vòng này có ưu điểm là tiến hành trực tiếp, thuận tiện, nhanh chóng và nhiệt độ thấp.

Bốn là, cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H NMR, ¹³C NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) và nhiễu xạ tia X.

Năm là, cơ chế của các phản ứng tổng hợp cũng đã được nghiên cứu và đề xuất.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. 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.
2. **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.
3. 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.