

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội - 2025

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. PGS.TS. MẠC ĐÌNH HÙNG
2. PGS.TS. CAO HẢI THƯỜNG

Hà Nội - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan nội dung luận án là công trình nghiên cứu của tôi và các cộng sự. Các kết quả nghiên cứu không trùng lặp và chưa từng công bố trong các tài liệu khác.

Hà Nội, ngày 1 tháng 2 năm 2025

Tác giả luận án

Nguyễn Bích Ngọc

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành, sâu sắc nhất tới hai thầy hướng dẫn của tôi là PGS. TS Mạc Đình Hùng và PGS. TS Cao Hải Thường. Các thầy đã tận tình hướng dẫn, truyền đạt nhiều kinh nghiệm nghiên cứu quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi nhất giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới các thầy cô trong bộ môn Hóa hữu cơ nói riêng và Khoa Hóa học - trường Đại học Khoa học Tự nhiên nói chung đã truyền đạt và trang bị kiến thức cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến các thủ trưởng Khoa Hóa – Lý kỹ thuật, thủ trưởng Bộ môn Phòng hóa và các đồng nghiệp của tôi ở Học viện Kỹ thuật Quân sự đã luôn động viên, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn đến gia đình, bạn bè và các bạn học viên, sinh viên đã luôn chia sẻ, giúp đỡ tôi trong thời gian hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 1 tháng 2 năm 2025

Nghiên cứu sinh

Nguyễn Bích Ngọc

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT	4
DANH MỤC CÁC BẢNG	6
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	7
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ	12
MỞ ĐẦU	13
1. Lý do lựa chọn đề tài	13
2. Mục tiêu nghiên cứu của đề tài.....	15
3. Nội dung nghiên cứu.....	15
4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài.....	16
5. Những đóng góp mới của luận án	16
6. Bố cục của luận án	17
CHƯƠNG I TỔNG QUAN	18
1.1. Vai trò của lưu huỳnh nguyên tố trong tổng hợp dị vòng	18
1.1.1. Lưu huỳnh đóng vai trò là tác nhân phản ứng.....	18
1.1.1.1. Tổng hợp thiophene	18
1.1.1.2. Tổng hợp benzothiophene.....	20
1.1.1.3. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – indole.....	22
1.1.1.4. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – pyridine	24
1.1.1.5. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – pyrimidine và thiophene – imidazole	26
1.1.1.6. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – chromenone	27
1.1.1.7. Tổng hợp thiazole và isothiazole	27
1.1.1.8. Tổng hợp benzothiazole.....	31
1.1.1.9. Tổng hợp benzoisothiazole	38
1.1.1.10. Tổng hợp thiadiazole	39
1.1.1.11. Tổng hợp 1,2,3,4-thiatriazole.....	41
1.1.1.12. Tổng hợp benzothiazine.....	42
1.1.1.13. Tổng hợp 1,3,6-thiadiazepine	43

1.1.1.14. Tổng hợp 1,3-oxathiolane	43
1.1.1.15. Tổng hợp thienothiazole	44
1.1.1.16. Tổng hợp oxathiine	45
<i>1.1.2. Lưu huỳnh đóng vai trò chất xúc tác</i>	<i>45</i>
1.2. Tổng quan về 3-cyanopyrid-2-one.....	52
<i>1.2.1. Ứng dụng của các dẫn xuất 3-cyanopyridine và pyrid-2-one</i>	<i>52</i>
<i>1.2.2. Các phương pháp tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one</i>	<i>56</i>
1.3. Tổng quan về 2,3-diarylquinoxaline	62
<i>1.3.1. Ứng dụng của quinoxaline và 2,3-diarylquinoxaline</i>	<i>62</i>
<i>1.3.2. Các phương pháp tổng hợp quinoxaline và 2,3-diarylquinoxaline</i>	<i>63</i>
1.4. Tổng quan về thioamide.....	68
<i>1.4.1. Ứng dụng của thioamide</i>	<i>68</i>
<i>1.4.2. Các phương pháp tổng hợp thioamide</i>	<i>70</i>
CHƯƠNG II THỰC NGHIỆM	74
2.1. Hóa chất.....	74
2.2. Thiết bị.....	76
2.3. Phương pháp nghiên cứu	76
2.4. Thực nghiệm.....	77
<i>2.4.1. Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one</i>	<i>77</i>
2.4.1.1. Tổng hợp các chalcone	77
2.4.1.2. Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one	81
<i>2.4.2. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline</i>	<i>88</i>
<i>2.4.3. Tổng hợp các hợp chất N,2-diarylethanethioamide</i>	<i>95</i>
CHƯƠNG III KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	111
3.1. Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one.....	111
3.2. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline.....	119
3.3. Tổng hợp các hợp chất N,2-diarylethanethioamide	126
KẾT LUẬN	136
DANH SÁCH CÁC HỢP CHẤT MỚI ĐƯỢC TỔNG HỢP.....	138

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN	
ĐẾN LUẬN ÁN	141
TÀI LIỆU THAM KHẢO	142

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Ý nghĩa chữ viết tắt
HRMS	High resolution mass spectroscopy: phổ khối lượng độ phân giải cao
^1H -NMR	Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy: phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
^{13}C -NMR	Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy: phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13
s	singlet
d	doublet
t	triplet
q	quartet
m	multiplet
dd	double-doublet
dt	double-triplet
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DMF	Dimethyl formamide
MeCN	Acetonitrile
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
PhMe	Toluene
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidone
Et ₃ N	Triethylamine
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2. 2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIPEA	Diisopropyl ethyl amine
AcOH	Acid acetic
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
1,10-Phen	1,10-Phenanthroline

Chữ viết tắt	Ý nghĩa chữ viết tắt
CuTC	Cu(I) thiophene-2-carboxylate
Cu-Phen	Cu-Phenanthroline
PhH	Benzene
PhCl	Chlorobenzene
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
PivONa	Sodium pivalate
DMAC	Dimethylacetamide
TBHP	<i>tert</i> -Butyl hydroperoxide
EtOAc	Ethylacetate
HMPA	Hexamethylphosphoric triamide
MW	Vi sóng
rt	Nhiệt độ phòng
T _{nc}	Nhiệt độ nóng chảy

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2. 1 Danh mục hóa chất được sử dụng	74
Bảng 3. 1 Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one.....	111
Bảng 3. 2 Dữ liệu tinh thể và chi tiết hiệu chỉnh cấu trúc của 285a	116
Bảng 3. 3 Tối ưu hóa phản ứng giữa <i>o</i> -phenylenediamine và acetophenone	120
Bảng 3. 4 Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp <i>N</i> ,2-diarylethanethioamide.....	127

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Tổng hợp thiophene từ acetophenone và S ₈	18
Sơ đồ 1.2 Phản ứng của phenylacetaldehyde, S ₈ và 1,3-diketone hoặc β-ketoester .	18
Sơ đồ 1.3 Tổng hợp thiophene từ chalcone, S ₈ và 1,3-diketone hoặc β-ketoester....	19
Sơ đồ 1.4 Tổng hợp 2-aminothiophene từ chalcone, arylacetonitrile và S ₈	19
Sơ đồ 1.5 Tổng hợp 3-cyanothiophene hoặc 2-arylthiophene-3-carboxylate.....	19
Sơ đồ 1.6 Tổng hợp thiophene từ alkyne và S ₈	20
Sơ đồ 1.7 Tổng hợp thiophene từ <i>t</i> -cyclobutanol và S ₈	20
Sơ đồ 1.8 Tổng hợp benzoylbenzothiophene từ 2-nitrochalcone và S ₈	21
Sơ đồ 1.9 Tổng hợp benzothiophene từ acid arylboronic và S ₈	21
Sơ đồ 1.10 Phản ứng của diphenylethylene và S ₈	22
Sơ đồ 1.11 Phản ứng giữa <i>N</i> -ethynylindole và S ₈	22
Sơ đồ 1.12 Phản ứng giữa <i>N</i> -methylindole, ketone và S ₈	23
Sơ đồ 1.13 Phản ứng giữa indolylketone và S ₈	24
Sơ đồ 1.14 Phản ứng giữa 2-halo-quinoliny ketone và S ₈	25
Sơ đồ 1.15 Phản ứng giữa methylketoxime, <i>o</i> -halobenzaldehyde và S ₈	25
Sơ đồ 1.16 Phản ứng điều chế thieno[3,4- <i>c</i>]quinoline-4(5H)-thione	26
Sơ đồ 1.17 Phản ứng giữa ketone, malononitrile, formamide và S ₈	26
Sơ đồ 1.18 Phản ứng giữa haloarene và S ₈	26
Sơ đồ 1.19 Phản ứng điều chế 9H-thieno[3,2- <i>b</i>]chromen-9-one	27
Sơ đồ 1.20 Phản ứng điều chế thiazole từ enaminone	27
Sơ đồ 1.21 Phản ứng điều chế 2-amino-5-acylthiazole theo Fu	28
Sơ đồ 1.22 Phản ứng điều chế thiazole-2-thione từ enaminone	28
Sơ đồ 1.23 Phản ứng điều chế thiazole từ phenylacetaldehyde, benzylamine và S ₈	29
Sơ đồ 1.24 Phản ứng điều chế thiazole từ acetophenone, benzylamine và S ₈	29
Sơ đồ 1.25 Phản ứng giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone, aldehyde và S ₈	29
Sơ đồ 1.26 Phản ứng giữa methylketone, benzaldehyde, NH ₄ I và S ₈	30
Sơ đồ 1.27 Phản ứng giữa chalcone, glycine ethyl ester hydrochloride và S ₈	30
Sơ đồ 1.28 Phản ứng giữa alkyne-1, isocyanate và S ₈	30

Sơ đồ 1.29 Phản ứng điều chế isothiazole-3(2 <i>H</i>)-thione	31
Sơ đồ 1.30 Phản ứng giữa 2-mercaptoaniline, acid cinnamic/phenylpropionic và S ₈	31
Sơ đồ 1.31 Phản ứng giữa 2-aminothiophenol, arylacetylene hoặc styrene và S ₈	32
Sơ đồ 1.32 Phản ứng giữa 2-aminothiophenol, <i>N</i> -aryl/alkyl difluorobromoamide và S ₈	32
Sơ đồ 1.33 Phản ứng điều chế benzothiazole từ S ₈	33
Sơ đồ 1.34 Phản ứng giữa arylamine thế và S ₈	33
Sơ đồ 1.35 Phản ứng giữa arylamine, benzaldehyde và S ₈	34
Sơ đồ 1.36 Phản ứng điều chế benzothiazole từ <i>o</i> -iodoaniline.....	35
Sơ đồ 1.37 Phản ứng giữa <i>o</i> -iodoaniline, alkyne-1 và S ₈	35
Sơ đồ 1.38 Phản ứng giữa <i>o</i> -iodoaniline, alkene và S ₈	36
Sơ đồ 1.39 Phản ứng giữa <i>o</i> -iodoaniline, <i>N</i> -tosylhydrazone và S ₈	36
Sơ đồ 1.40 Phản ứng giữa pyrrole iodobenzene, formamide và S ₈	37
Sơ đồ 1.41 Phản ứng điều chế benzothiazole từ <i>o</i> -chloronitrobenzene	37
Sơ đồ 1.42 Phản ứng điều chế benzothiazole từ cyclohexenone oxime	38
Sơ đồ 1.43 Phản ứng điều chế benzisothiazole từ <i>o</i> -halobenzamidine.....	38
Sơ đồ 1.44 Phản ứng điều chế benzoisothiazolone theo Song.....	39
Sơ đồ 1.45 Phản ứng điều chế 4-aryl-1,2,3-thiadiazole từ <i>N</i> -tosylhydrazone	39
Sơ đồ 1.46 Phản ứng điều chế 5-acyl-1,2,3-thiadiazole từ enamionone.....	40
Sơ đồ 1.47 Điều chế 3,5-diaryl-1,2,4-thiadiazole từ aldehyde hoặc 2-methylquinoline	40
Sơ đồ 1.48 Phản ứng điều chế 5-amino-1,2,4-thiadiazole	41
Sơ đồ 1.49 Phản ứng điều chế 5-aryl-1,2,3,4-thiatriazole	42
Sơ đồ 1.50 Phản ứng điều chế sultam từ <i>o</i> -nitrochalcone và S ₈	42
Sơ đồ 1.51 Phản ứng điều chế 1,4-benzothiazine từ acetophenone, aniline và S ₈ ...	42
Sơ đồ 1.52 Phản ứng điều chế 1,3,6-benzothiadiazepine	43
Sơ đồ 1.53 Phản ứng điều chế 4-alkylidene-1,3-oxathiolan-2-one.....	44
Sơ đồ 1.54 Phản ứng điều chế 1,3-oxathiolane từ nitroalkane, oxirane và S ₈	44

Sơ đồ 1.55 Phản ứng điều chế benzothienothiazole từ acetophenone oxime acetate	44
Sơ đồ 1.56 Phản ứng điều chế 2,3-dihydrobenzo[<i>b</i>][1,4]oxathiine	45
Sơ đồ 1.57 Phản ứng điều chế 2-alkylbenzoxazole	45
Sơ đồ 1.58 Phản ứng điều chế benzoxazole từ 2-aminophenol và aldehyde	46
Sơ đồ 1.59 Phản ứng điều chế 2-arylmethyl benzoxazole/benzimidazole	46
Sơ đồ 1.60 Phản ứng điều chế benzoxazole từ anhydride maleic	47
Sơ đồ 1.61 Phản ứng điều chế 2-(2,2,2-trifluoroethyl)benzoxazole	47
Sơ đồ 1.62 Phản ứng điều chế 2-amino-1,3,4-oxadiazole từ hydrazide và isonitrile	47
Sơ đồ 1.63 Phản ứng điều chế benzo[<i>d</i>]imidazo[2,1- <i>b</i>]thiazole	48
Sơ đồ 1.64 Điều chế 6,7,8,9-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2- <i>a</i>]pyridine	48
Sơ đồ 1.65 Phản ứng điều chế chromeno[2,3- <i>b</i>]indole	49
Sơ đồ 1.66 Phản ứng điều chế 3-alkyl/aryl-2-arylquinazolin-4(3 <i>H</i>)-one	49
Sơ đồ 1.67 Phản ứng điều chế 1,2,4,5-tetrazine	49
Sơ đồ 1.68 Phản ứng điều chế dibenzo[1,3]diazepine	50
Sơ đồ 1.69 Điều chế 2-hetaryl-benzimidazole và 2-hetaryl-benzoxazole	50
Sơ đồ 1.70 Điều chế 2-amidobenzimidazole, 2-amido/ester benzoxazole hoặc <i>N</i> -benzo[<i>d</i>]thiazole-2-carboxamide	51
Sơ đồ 1.71 Phản ứng điều chế 4-methyl-2 <i>H</i> -pyrido[1,2- <i>a</i>]pyrimidin-2-one	51
Sơ đồ 1.72 Phản ứng điều chế isoindigo từ 2-oxoindole và S ₈	52
Sơ đồ 1.73 Phản ứng điều chế 2-alkyl/arylquinoxaline	52
Sơ đồ 1.74 Phản ứng điều chế <i>N</i> -aryl-3-cyano-4-methyl/phenylpyridine-2(1 <i>H</i>)-one	57
Sơ đồ 1.75 Điều chế 3-cyanopyrid-2-one từ chalcone và ethyl cyanoacetate	57
Sơ đồ 1.76 Điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Keshavarz và Behbahanithe	58
Sơ đồ 1.77 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one từ enone và cyanoacetamide ...	58
Sơ đồ 1.78 Phản ứng điều chế <i>N</i> -alkyl/aryl-4,6-dimethyl-3-cyano-pyrid-2-one	58
Sơ đồ 1.79 Phản ứng điều chế của Raslan	59

Sơ đồ 1.80 Điều chế 4-aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic acid	59
Sơ đồ 1.81 Phản ứng điều chế 3-cyano-pyrid-2-one theo Sheibani	59
Sơ đồ 1.82 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Abbas	60
Sơ đồ 1.83 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Wang	60
Sơ đồ 1.84 Phản ứng điều chế 1,6-diamino-3,5-dicyano-2-oxopyridine	61
Sơ đồ 1.85 Phản ứng điều chế <i>N</i> -amino-6-amino-3-cyano-pyrid-2-one	61
Sơ đồ 1.86 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Lassagne	63
Sơ đồ 1.87 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Yao	64
Sơ đồ 1.88 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Narsaiah và Kumar	64
Sơ đồ 1.89 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Kim	64
Sơ đồ 1.90 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Provot và Alami	65
Sơ đồ 1.91 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Hu	65
Sơ đồ 1.92 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Kundu	66
Sơ đồ 1.93 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Wu	66
Sơ đồ 1.94 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Wan	67
Sơ đồ 1.95 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Peng	67
Sơ đồ 1.93 Các dạng cộng hưởng của thioamide	69
Sơ đồ 1.97 Điều chế thioamide từ amine bậc một, aldehyde và S ₈	71
Sơ đồ 1.98 Tổng hợp thioamide theo Singh	71
Sơ đồ 1.99 Tổng hợp thioamide theo Wu	71
Sơ đồ 1.100 Tổng hợp α -ketothioamide từ arylglyoxal	72
Sơ đồ 1.101 Tổng hợp thioamide từ nitroarene	72
Sơ đồ 1.102 Tổng hợp thioamide theo Nguyễn Thanh Bình	72
Sơ đồ 1.103 Tổng hợp thioamide từ alkyne-1	73
Sơ đồ 2.1 Tổng hợp chalcone từ benzaldehyde và acetophenone	77
Sơ đồ 2.2 Phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one	81
Sơ đồ 2.3 Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline	88
Sơ đồ 2.4 Tổng hợp <i>N</i> ,2-diarylethanethioamide	95
Sơ đồ 3. 1 Tổng hợp các 3-cyanopyrid-2-one	113

Sơ đồ 3. 2 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one	119
Sơ đồ 3. 3 Tổng hợp các 2,3-diarylquinoxaline và 2-phenyl-3-alkylquinoxaline ..	122
Sơ đồ 3. 4 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp quinoxalin-2-thione 293 và 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline 295.....	125
Sơ đồ 3. 5 Tổng hợp <i>N</i> ,2-diarylethanethioamide từ aniline và các arylacetylene ..	129
Sơ đồ 3. 6 Tổng hợp <i>N</i> ,2-diarylethanethioamide từ các aniline và các arylacetylene	130
Sơ đồ 3. 7 Tổng hợp các hợp chất dị vòng.....	131
Sơ đồ 3. 8 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp <i>N</i> ,2-diarylethanethioamide	135

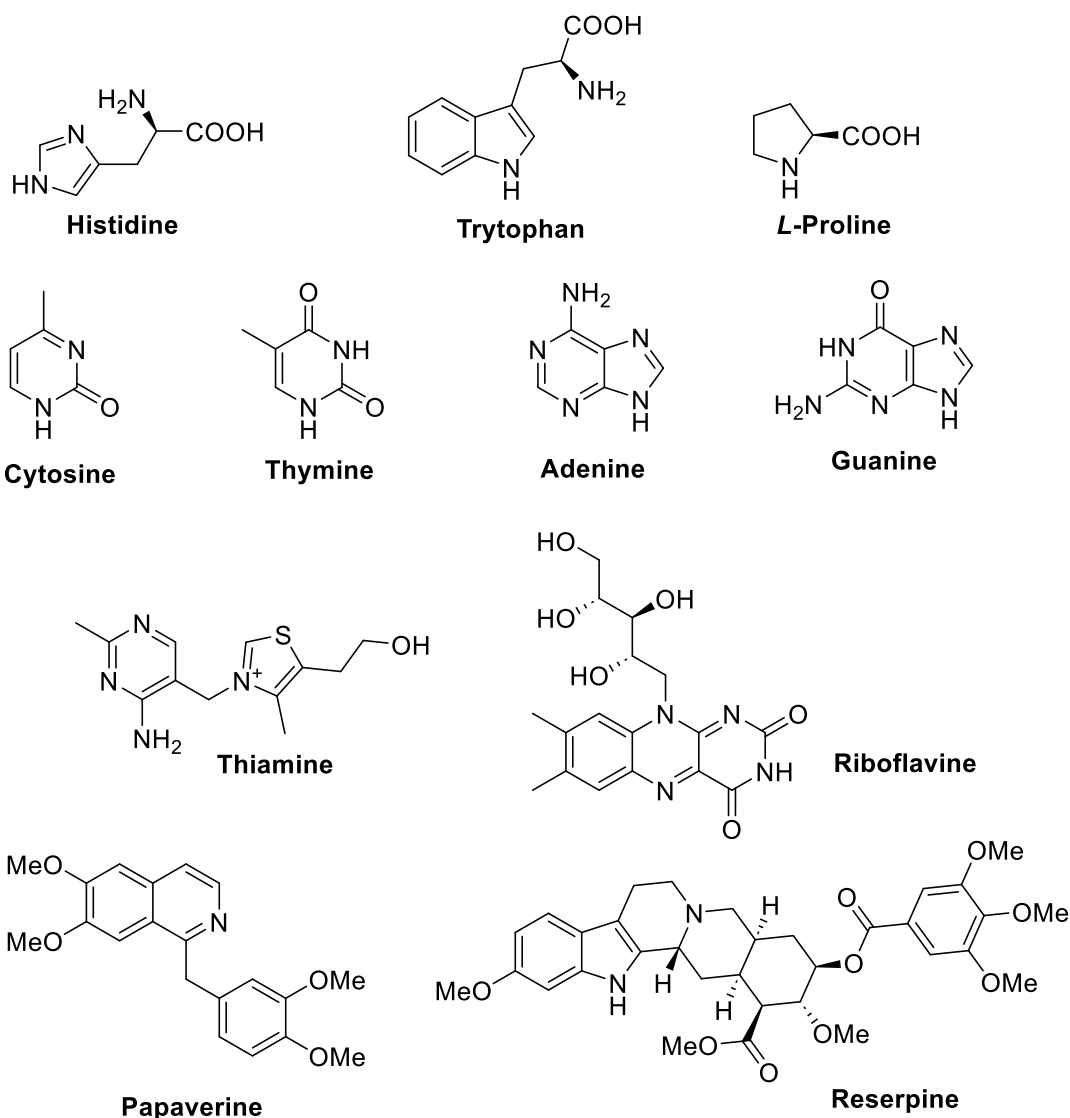
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ

Hình i Một số hợp chất thiên nhiên chứa dị vòng.....	13
Hình ii Một số dược phẩm chứa khung phân tử dị vòng	14
Hình 1.1 Một số dẫn xuất của pyridine có trong tự nhiên	53
Hình 1.2 Một số dược phẩm chứa khung pyridine	53
Hình 1.3 Các 3-cyanopyrid-2-one hoạt hóa AMPK	54
Hình 1.4 Một số dẫn xuất 3-cyanopyridine làm thuốc điều trị ung thư.....	55
Hình 1.5 Một số dẫn xuất 3-cyanopyrid-2-one làm vật liệu quang học	56
Hình 1.6 Một số quinoxaline ứng dụng trong dược học và vật liệu	62
Hình 1.7 Một số hợp chất thiên nhiên chứa nhóm chức thioamide	68
Hình 3. 1 Phổ ^1H NMR của 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285a)	114
Hình 3. 2 Phổ ^{13}C NMR của 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285a)	115
Hình 3. 3 Hình ảnh của 285a theo phần mềm ORTEP	116
Hình 3. 4 Hình ảnh 3D của 285a (a) và hình ảnh ô mạng cơ sở (b)	118
Hình 3. 5 Phổ ^1H NMR của 2,3-diphenylquinoxaline (295aa)	124
Hình 3. 6 Phổ ^{13}C NMR của 2,3-diphenylquinoxaline (295aa)	124
Hình 3. 7 Phổ ^1H NMR của <i>N</i> -(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ga)	132
Hình 3. 8 Phổ ^{13}C NMR của <i>N</i> -(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ga)	132
Hình 3. 9 Phổ ^1H NMR của 2-benzyl-5-methoxy-3H-1 λ^3 -benzo[d]oxazole (299c)	133
Hình 3. 10 Phổ ^{13}C NMR của 2-benzyl-5-methoxy-3H-1 λ^3 -benzo[d]oxazole (299c)	134

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 với các hợp chất vòng chứa carbon khác.

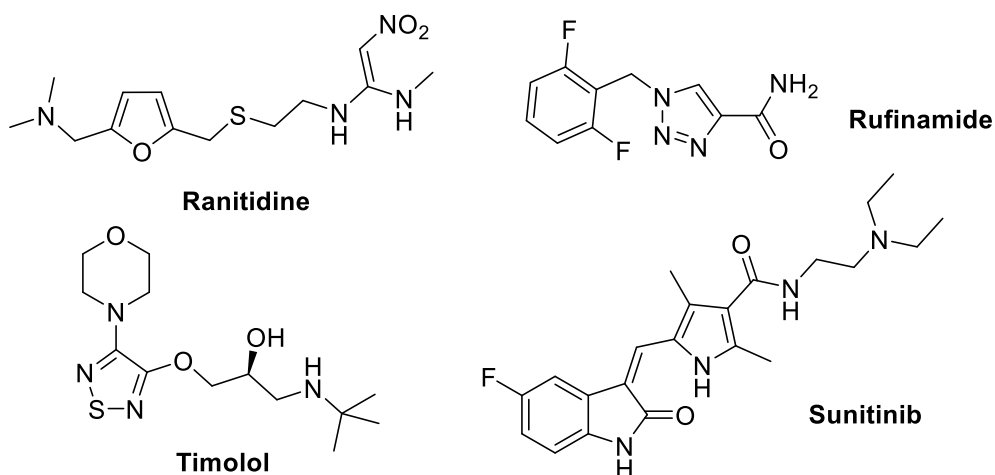


Hình i Một số hợp chất thiên nhiên chứa dị vòng

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, chất ổn định ảnh, đồng trùng hợp polymer,

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 (Hình i) như các aminoacid histidine, proline và tryptophan. Vật chất di truyền ADN, ARN cũng được cấu tạo từ các base 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 thiamine (vitamin B₁), riboflavine (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 (Hình ii) 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....



Hình ii Một số dược phẩm chứa khung phân tử dị vòng

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 oxi 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 cyanopyrid-2-one, quinoxaline và thioamide sử dụng lưu huỳnh nguyên tố là tác nhân sẵn có, rẻ tiền và ít có tác động tiêu cực 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, ¹³C 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 của base nên không cần sự tham gia của xúc tác kim loại chuyên tiếp. Cơ chế của các phản ứng cũng được nghiên cứu và đề xuất.

Các kết quả thu được tạo ra một dãy hợp 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, ¹³C 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 tổng hợp đã được nghiên cứu và đề xuất.

Các kết quả của luận án đã được công bố ở 3 bài báo quốc tế thuộc danh mục ISI/SCOPUS.

6. Bố cục của luận án

Luận án gồm 165 trang chưa kể phụ lục, trong đó có 5 bảng số liệu, 115 sơ đồ, 19 hình vẽ và 217 tài liệu tham khảo. Bố cục của luận án: Mở đầu (4 trang); Chương 1: Tổng quan (55 trang); Chương 2: Thực nghiệm (36 trang); Chương 3: Kết quả và Thảo luận (24 trang); Kết luận (2 trang); Tài liệu tham khảo (23 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

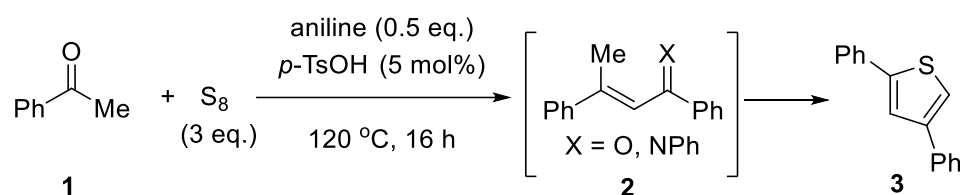
1.1. Vai trò của lưu huỳnh nguyên tố trong tổng hợp dị vòng

1.1.1. Lưu huỳnh đóng vai trò là tác nhân phản ứng

Các dị vòng chứa lưu huỳnh là nhóm hợp chất quan trọng trong hóa học hữu cơ. Việc điều chế trực tiếp các dị vòng này từ lưu huỳnh mở ra con đường tổng hợp mới hiệu quả hơn, đa dạng về chất phản ứng và tránh được các hạn chế của chất phản ứng chứa lưu huỳnh như mùi khó chịu hay tính dễ bay hơi.

1.1.1.1. Tổng hợp thiophene

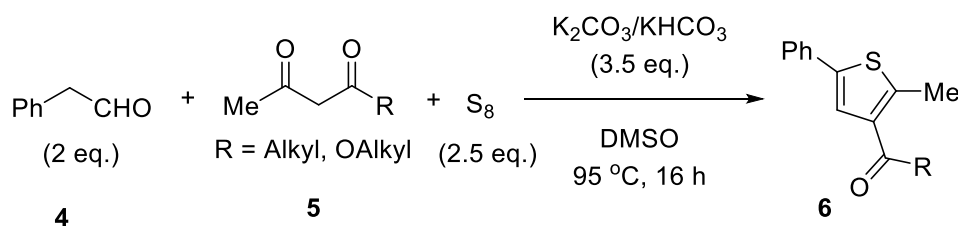
Thiophene có thể được điều chế bằng cách đun nóng acetophenone **1** với lưu huỳnh. Phản ứng được xúc tác bởi aniline và axit *p*-toluenesulfonic (*p*-TsOH) [127].



Sơ đồ 1.1 Tổng hợp thiophene từ acetophenone và S_8

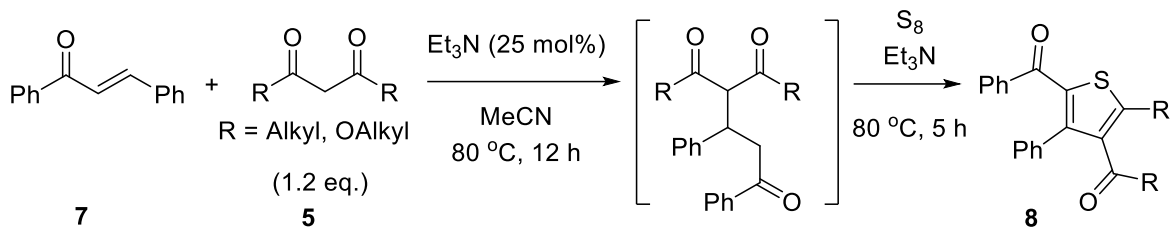
Quá trình tổng hợp trải qua giai đoạn dime hóa acetophenone tạo nên khung phân tử cơ sở but-2-en-1-one **2** hoặc dẫn xuất imine của hợp chất này với aniline (Sơ đồ 1.1). Hợp chất trung gian này sẽ đóng vòng tạo thành furan hoặc pyrole, tiếp đó là phản ứng trao đổi giữa dị tố với lưu huỳnh cho thiophen **3**. Trong khi đó, DABCO xúc tiến quá trình tetrame hóa của acetophenone dẫn đến sự tạo thành thieno[3,4-*b*]thiophene khi đun nóng với lưu huỳnh trong DMSO [129].

Cơ chế tổng hợp thiophene cũng xảy ra tương tự khi ngưng tụ phenylacetaldehyde **4** với 1,3-diketone hoặc β -ketoester **5** trong sự có mặt của xúc tác base $K_2CO_3/KHCO_3$ và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.2).



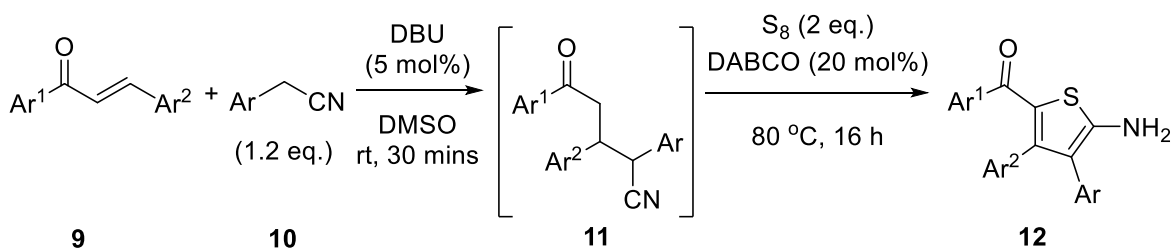
Sơ đồ 1.2 Phản ứng của phenylacetaldehyde, S_8 và 1,3-diketone hoặc β -ketoester

Chalcone [1] **7** thay thế vai trò của aldehyde thơm trong phản ứng cộng hợp Micheal với 1,3-diketone hoặc β -ketoester (Sơ đồ 1.3). Giai đoạn chuyển hóa tiếp theo với S_8 diễn ra theo cơ chế như đã đề cập ở các phản ứng trên cho thiophene **8**.



Sơ đồ 1.3 Tổng hợp thiophene từ chalcone, S_8 và 1,3-diketone hoặc β -ketoester

Hợp chất 2-aminothiophene **12** được điều chế theo Gewald với chất phản ứng là chalcone **9**, arylacetonitrile **10** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.4). Trước hết, phản ứng cộng hợp Micheal giữa chalcone và arylacetonitrile dùng xúc tác base DBU cho 4-cyano-1-propanone **11**. Trong giai đoạn thienyl hóa tiếp theo của **11**, hệ S_8 /DMSO đóng vai trò tác nhân oxy hóa – thơm hóa. Phản ứng này thành công với nhiều chalcone và arylacetonitrile khác nhau. Tuy nhiên với cyanoacetate, trong cùng điều kiện, phản ứng chỉ dừng lại ở giai đoạn tạo *trans*-dihydrothiophene mà không thơm hóa vòng [134].



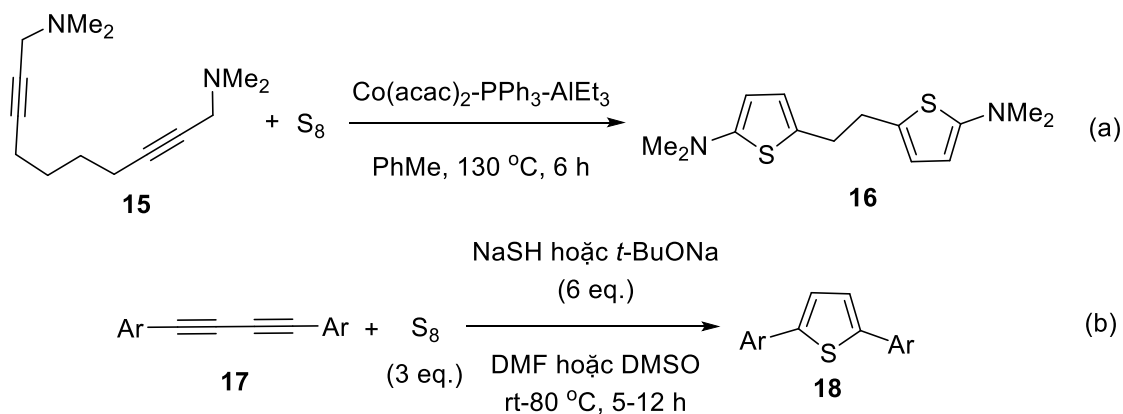
Sơ đồ 1.4 Tổng hợp 2-aminothiophene từ chalcone, arylacetonitrile và S_8

Tương tự, chalcone **9** được đun nóng với benzoylacetonitrile hoặc benzoylacetate **13** trong DMSO khi có mặt S_8 và DABCO [77] cho sản phẩm chính 3-cyanothiophene hoặc 2-arylthiophene-3-carboxylate **14** (Sơ đồ 1.5).



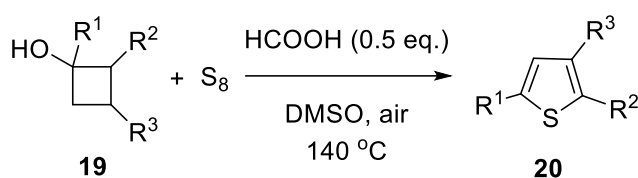
Sơ đồ 1.5 Tổng hợp 3-cyanothiophene hoặc 2-arylthiophene-3-carboxylate

Alkyne **15** và **17** cũng tạo thành thiophene khi phản ứng với lưu huỳnh trên nền xúc tác kim loại chuyển tiếp [60] như $\text{Co}(\text{acac})_2\text{-PPh}_3\text{-AlEt}_3$ (Sơ đồ 1.6a) hoặc có mặt NaSH hay *t*-BuONa [205] (Sơ đồ 1.6b).



Sơ đồ 1.6 Tổng hợp thiophene từ alkyne và S_8

Yan [185] và các cộng sự đã phát triển quy trình tổng hợp thiophene có nhiều nhóm thế từ *t*-cyclobutanol **19** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.7). Phản ứng được xúc tác bởi acid formic ngay trong điều kiện khí quyển. Theo cơ chế phản ứng được đề xuất, trước hết *t*-cyclobutanol bị dehydrat hóa cho 1-phenyl-1-cyclobutene. Phản ứng cộng nucleophile giữa 1-phenyl-1-cyclobutene và S_8 phá vỡ vòng bốn cạnh đồng thời hình thành khung phân tử thiophene. Oxygen đóng vai trò chất oxy hóa để tạo nên sản phẩm cuối cùng **20**.

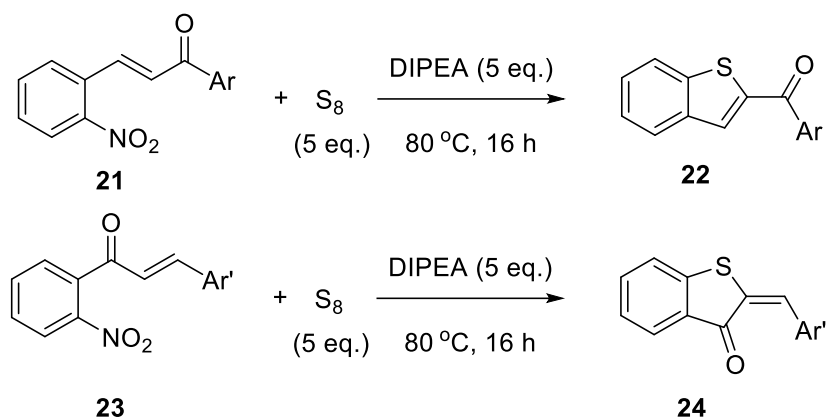


Sơ đồ 1.7 Tổng hợp thiophene từ *t*-cyclobutanol và S_8

1.1.1.2. Tổng hợp benzothiophene

2-Nitrochalcone **21** được đun nóng với lưu huỳnh và DIPEA cho benzoylbenzothiophene **22** (Sơ đồ 1.8). Điều kiện phản ứng êm dịu ngay cả với nhóm halogen cho phép điều chế benzothiophene mang các nhóm chức khác nhau. Phản ứng trải qua các giai đoạn cộng hợp lưu huỳnh vào alkene, sự tấn công của lưu huỳnh

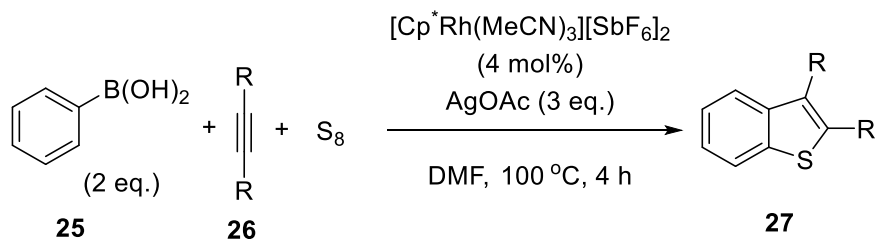
dẫn đến denitro hóa - đóng vòng và thơm hóa. Đáng chú ý là trong phản ứng này, nhóm $-\text{NO}_2$ ở vị trí meta và para không bị ảnh hưởng bởi quá trình denitro hóa.



Sơ đồ 1.8 Tổng hợp benzoylbenzothiophene từ 2-nitrochalcone và S_8

Đặc biệt, khi sử dụng 2'-nitrochalcone **23** làm chất phản ứng, sản phẩm thioaurone **24** thu được với hiệu suất cao, nhờ đó rút ngắn quy trình điều chế hợp chất có nhiều ứng dụng quan trọng trong quang học này [123]. Sự tấn công của lưu huỳnh dẫn đến denitro hóa - đóng vòng còn xảy ra đối với nhóm nitro ở các hệ vòng ngưng tụ thơm khác [66].

Bên cạnh vai trò xây dựng bộ khung phân tử cho thiophene, alkyne cũng được sử dụng để tổng hợp các hệ dị vòng ngưng tụ thơm chứa lưu huỳnh. Benzothiophene được tổng hợp bởi phản ứng coupling giữa acid arylboronic **25**, alkyne **26** và S_8 trên nền xúc tác phức chất rhodium với chất oxy hóa AgOAc (Sơ đồ 1.9).

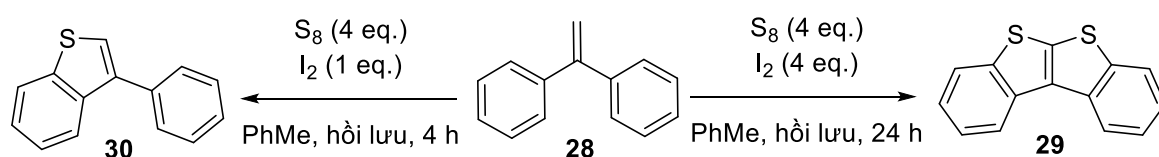


Sơ đồ 1.9 Tổng hợp benzothiophene từ acid arylboronic và S_8

Phản ứng thể hiện tính chọn lọc cao về vùng phản ứng đối với alkyne bất đối xứng do giai đoạn đầu tiên của quá trình chuyển hóa là sự trao đổi giữa phức chất $[\text{Cp}^*\text{RhOAc}][\text{SbF}_6]$ với acid boronic giúp gắn nhóm aryl vào tâm kim loại, tiếp theo là các giai đoạn cộng hợp kim loại vào alkyne, hoạt hóa liên kết C-H tạo thành vòng

5 cạnh, cuối cùng nguyên tử lưu huỳnh xen vào giữa một liên kết Rh-C cho vòng 6 cạnh trung gian. Sự khử hóa tách loại vòng 6 cạnh này giải phóng sản phẩm **27** và phức chất rhodium [103]. Tương tự, khi acid biarylboronic được sử dụng làm chất phản ứng, sản phẩm thu được là dibenzothiophene.

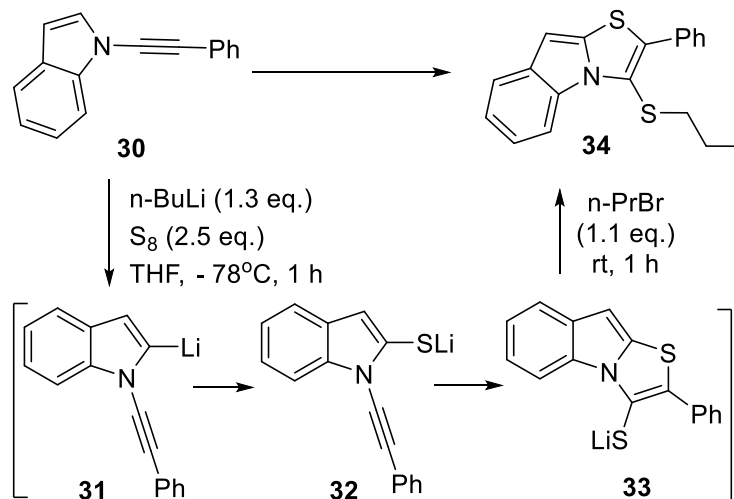
1,1-Diphenylethylene **28** được đun nóng với I_2 và S_8 cho 3-phenylbenzothiophene **30** (Sơ đồ 1.10). Tuy nhiên, nếu phản ứng sử dụng dư chất oxy hóa và kéo dài thời gian phản ứng thì cho sản phẩm chính [1]benzothiopheno[2,3-*b*][1]benzothiophene **29**, một hợp chất được sử dụng nhiều trong chế tạo transistor hữu cơ [156].



Sơ đồ 1.10 Phản ứng của diphenylethylene và S_8

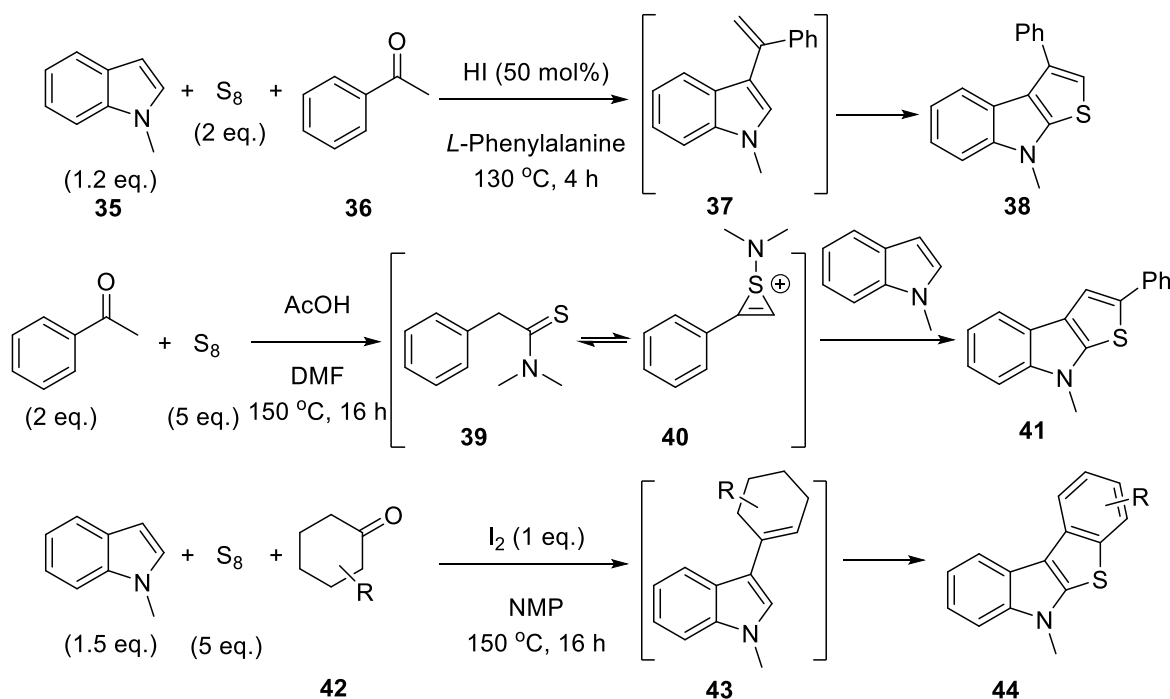
1.1.1.3. Tổng hợp di vòng ngưng tụ thiophene – indole

N-Ethylyndole **30** tham gia phản ứng ngưng tụ đóng vòng với lưu huỳnh [145] cho sản phẩm thiazolo[3,2-*a*]indole **34** ngay ở nhiệt độ thường (Sơ đồ 1.11). Phản ứng trải qua các giai đoạn gắn lithium vào vòng indole, sự tấn công của nguyên tử lưu huỳnh kết hợp đóng vòng và S-alkyl hóa với alkyl halide.



Sơ đồ 1.11 Phản ứng giữa *N*-ethylyndole và S_8

Deng và cộng sự đã phát triển phản ứng tổng hợp ba thành phần để điều chế các thieno[2,3-*b*]indole thế ở vị trí số 2 và số 3 của vòng thiophene [136]. Quy trình cộng hợp – đóng vòng giữa *N*-methylindole, ketone và S₈ được xúc tiến bằng acid, không cần đến xúc tác kim loại và có tính chọn lọc vùng phản ứng cao (Sơ đồ 1.12). Khi dùng xúc tác acid mạnh HI, *N*-methylindole **35** phản ứng với acetophenone **36** theo Friedel – Craft, sau đó là quá trình oxy hóa – thienyl hóa bởi lưu huỳnh cho sản phẩm **38** thế ở vị trí số ba của vòng thiophene. Ngược lại, với xúc tác acid acetic yếu, dung môi DMF đóng vai trò chủ yếu quyết định tính chọn lọc vùng của phản ứng đóng vòng. Các phản ứng nghiên cứu cơ chế cho thấy rằng trước hết acetophenone phản ứng với DMF và S₈ theo Willgerodt – Kindler cho *N,N*-dimethyl-2-phenylethanethioamide **39**. Thioamide **39** đồng phân hóa thành tác nhân electrophile hoạt động **40**. *N*-methylindole phản ứng với **40**, cuối cùng đóng vòng cho sản phẩm **41** thế ở vị trí số hai của vòng thiophene.

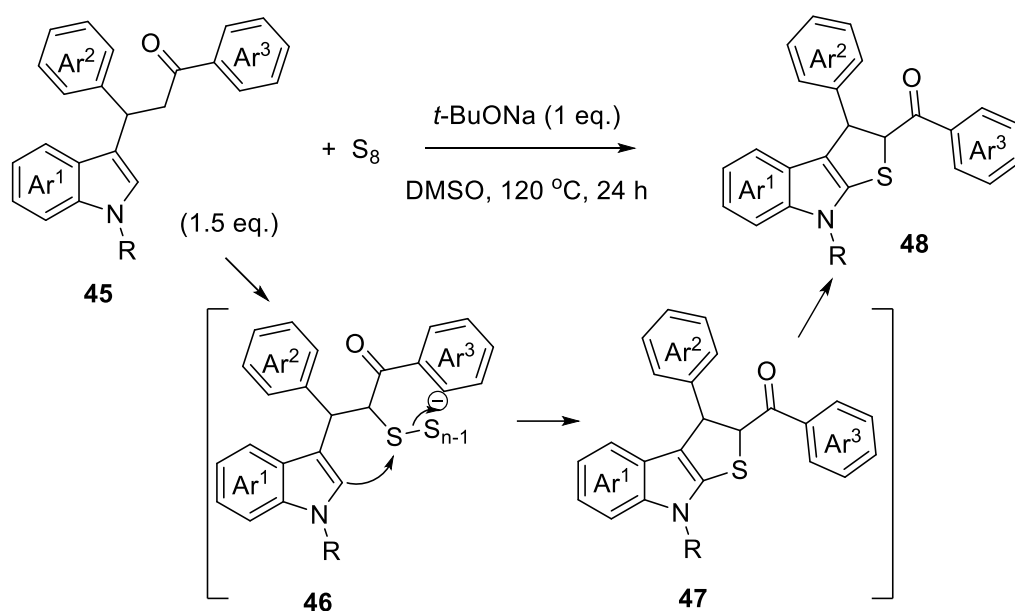


Sơ đồ 1.12 Phản ứng giữa *N*-methylindole, ketone và S₈

Sử dụng xúc tác nanoparticle Fe₃O₄@SiO₂@(CH₂)₃Cl@[Urea]₄[ZnCl₂] giúp nâng cao hiệu suất lên đến 87% [135]. Tuy nhiên, phản ứng của cyclohexanone chỉ cho 3-arylidole trong điều kiện tương tự. Việc sử dụng chất oxy hóa mạnh hơn như

I_2 trong *N*-methylpiperidone giúp tạo ra sản phẩm mong muốn benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]indole **44** [92]. I_2 đóng vai trò quan trọng khi vừa tạo ra acid HI xúc tác cho phản ứng Friedel – Craft ở giai đoạn đầu để giải phóng chất trung gian 3-vinylindole **43** vừa thúc đẩy quá trình thienyl hóa đóng vòng và oxy hóa tạo sản phẩm cuối cùng. Tiếp đó, Fu phát triển phản ứng của Deng với acid cinnamic thay thế cho acetophenone và không sử dụng xúc tác [206] cho sản phẩm thieno[2,3-*b*]indole tương ứng với hiệu suất 40 – 81%.

Indolyketone **57** [86] được đun nóng với lưu huỳnh nguyên tố và *t*-BuONa trong DMSO tạo ra thieno[2,3-*b*]indole **48** với hiệu suất và độ chọn lọc cao (Sơ đồ 1.13). Base deproton hóa β -indolyketone cho carbanion, carbanion tấn công vào S_8 cho **46**, phản ứng đóng vòng và thơm hóa tiếp theo cho sản phẩm mong muốn.



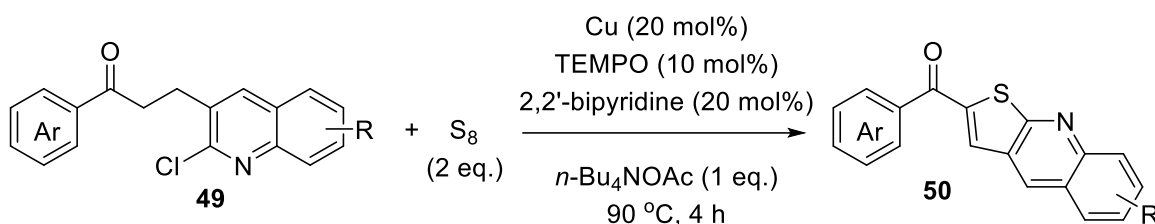
Sơ đồ 1.13 Phản ứng giữa indolyketone và S_8

Tương tự, đun nóng 3-(indol-3-yl)pyrrole-2,5-dione hoặc 2-(indol-3-yl)naphthalene-1,4-dione với lưu huỳnh và K_2HPO_4 hoặc Li_2CO_3 thu được các vòng ngưng tụ thienoindole tương ứng [25].

1.1.1.4. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – pyridine

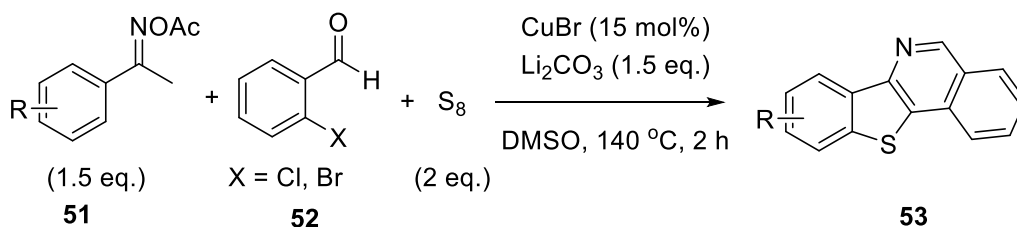
Teja và Khan [168] đã phát triển quy trình tổng hợp 2-acylthieno[2,3-*b*]quinoline **50** không dùng dung môi từ 2-halo-quinolinyl ketone **49** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.14). Trước hết, hệ Cu-TEMPO dehydrogen hóa hợp phần propanone thành

chalcone. Giai đoạn chuyển hóa tiếp theo với lưu huỳnh tương tự phản ứng giữa chalcone với S₈ đã đề cập ở [1,123]. Sự có mặt của Cu giúp thúc đẩy việc thay thế nguyên tử Cl của pyridine bằng nguyên tử lưu huỳnh.



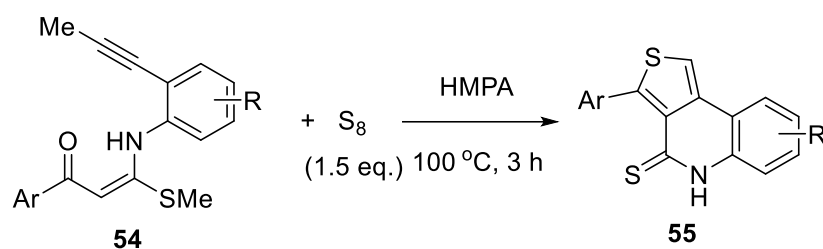
Sơ đồ 1.14 Phản ứng giữa 2-halo-quinolinyl ketone và S₈

Các dị vòng ngưng tụ benzo[4,5]thieno[3,2-*c*]isoquinoline và thieno[3,2-*c*]isoquinoline **53** có thể được tổng hợp dễ dàng từ methylketoxime **51**, lưu huỳnh và *o*-halobenzaldehyde **52** (Sơ đồ 1.15). Theo cơ chế phản ứng được các tác giả đề xuất, trước hết, oxime acetate bị khử hóa bởi xúc tác Cu(I) cho gốc tự do imine và giải phóng Cu(II). Gốc tự do này phản ứng với S₈ tạo thành gốc tự do mới với electron tự do nằm ở nguyên tử lưu huỳnh. Sự tấn công của gốc tự do vào vòng thơm dẫn đến đóng vòng và thơm hóa bởi Cu(II) cho sản phẩm trung gian 3-aminobenzothiophene. Tiếp theo, *o*-chlorobenzaldehyde ngưng tụ với 3-aminobenzothiophene. Thông qua chuỗi các phản ứng bao gồm tấn công của nucleophile vào S₈, trao đổi electron (SET) và cộng hợp đóng vòng của gốc tự do, sản phẩm thieno[3,2-*c*]isoquinoline thu được với hiệu suất lên đến 90% [193].



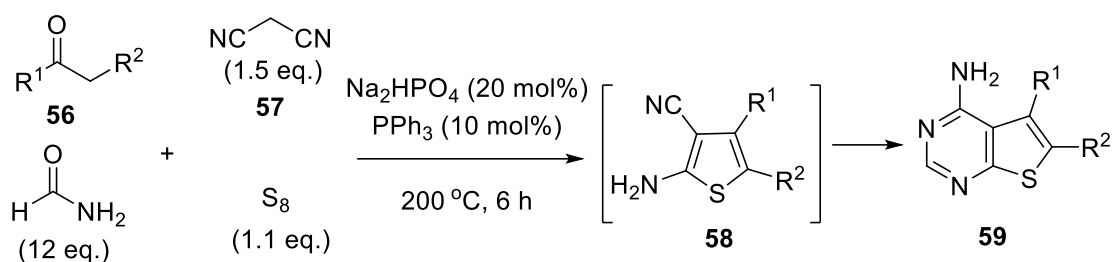
Sơ đồ 1.15 Phản ứng giữa methylketoxime, *o*-halobenzaldehyde và S₈

Hợp phần alkyne cũng tham gia xây dựng khung phân tử cho thienoquinoline. Đun nóng enyne chứa nhóm alkylthio và hợp phần *o*-anilide (*N,S*-1,6-enyne) **70** [91] với lưu huỳnh trong hexamethylphosphoramide (HMPA) cho sản phẩm thieno[3,4-*c*]quinoline-4(5H)-thione **71** với hiệu suất 63 – 76% (Sơ đồ 1.16).



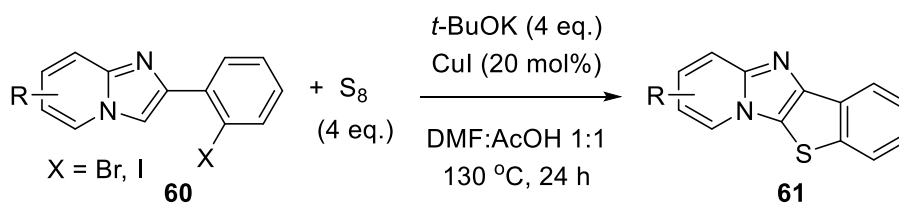
Sơ đồ 1.16 Phản ứng điều chế thieno[3,4-*c*]quinoline-4(5H)-thione

1.1.1.5. Tổng hợp dị vòng ngưng tụ thiophene – pyrimidine và thiophene – imidazole



Sơ đồ 1.17 Phản ứng giữa ketone, malononitrile, formamide và S₈

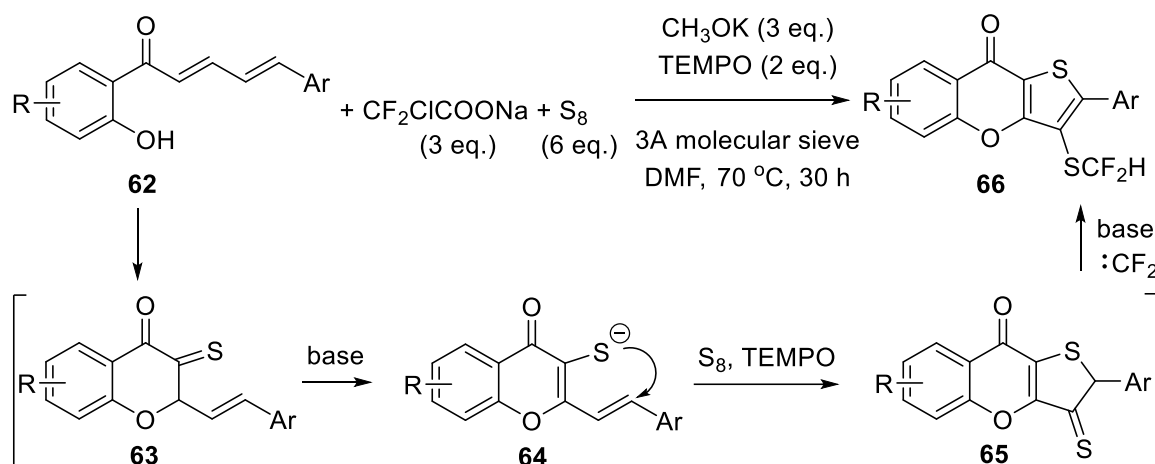
Phản ứng bốn thành phần giữa ketone **56**, malononitrile **57** với lưu huỳnh trong formamide tạo ra thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine **59** (Sơ đồ 1.17). Giai đoạn đầu tiên là ngưng tụ Knoevenagel giữa malononitrile với ketone. Sản phẩm của phản ứng này tiếp tục tấn công vào S₈ với sự tham gia của Na₂HPO₄ và đóng vòng – thơm hóa theo Gewald cho **58**. Tiếp theo là phản ứng ngưng tụ đóng vòng giữa **58** với formamide tạo thành **59**. Giai đoạn này cần nhiệt độ cao lên tới 200°C và xúc tác Na₂HPO₄. Một lượng nhỏ triphenylphosphine được sử dụng để ngăn chặn quá trình dimer hóa sản phẩm [164].



Sơ đồ 1.18 Phản ứng giữa haloarene và S₈

Adimurthy đề xuất phản ứng ba thành phần disulfenyl hóa imidazo[1,2-*a*]pyridine và indole [161] từ lưu huỳnh và haloarene sử dụng xúc tác Cu(I). Trên cơ sở đó, benzo[4',5']thieno[3',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine **61** đã được tổng hợp thành công với hiệu suất lên đến 99% từ dẫn xuất *o*-halo của 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine **60** (Sơ đồ 1.18).

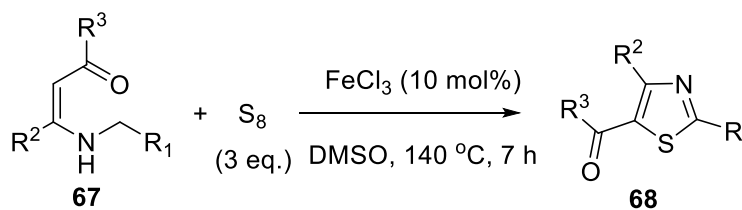
1.1.1.6. Tổng hợp di vòng ngưng tụ thiophene – chromenone



Sơ đồ 1.19 Phản ứng điều chế 9H-thieno[3,2-*b*]chromen-9-one

Khi dẫn xuất penta-2,4-dien-1-one **62** được đun nóng với $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ và lưu huỳnh, xảy ra đồng thời phản ứng đóng vòng thienochromenone và gắn nhóm chức difluoromethylthiol cho sản phẩm 3-((difluoromethyl)thio)-2-phenyl-9H-thieno[3,2-*b*]chromen-9-one **66** (Sơ đồ 1.19). Trước hết, sản phẩm của phản ứng cộng hợp oxa-Michael tham gia phản ứng với lưu huỳnh khi có mặt base cho 3-thioxochroman-4-one **63**, quá trình cộng nucleophile đóng vòng nội phân tử của **64** tiếp theo oxy hóa bởi TEMPO và S_8 tạo thành **65**. Phản ứng giữa **65** với gốc CF_2 hình thành do sự phân hủy nhiệt $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{Na}$ cho sản phẩm cuối cùng với hiệu suất 49-86% [211].

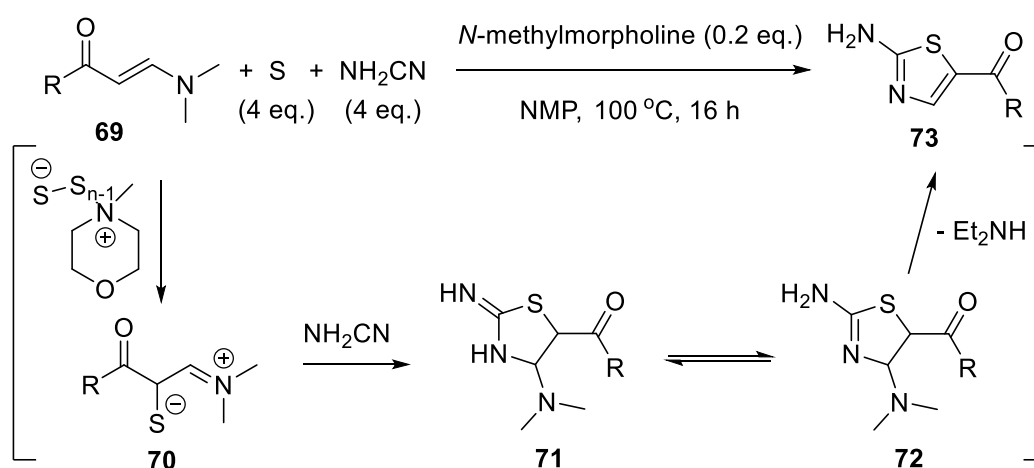
1.1.1.7. Tổng hợp thiazole và isothiazole



Sơ đồ 1.20 Phản ứng điều chế thiazole từ enaminone

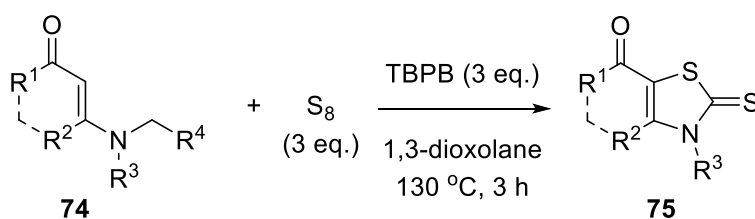
Hợp chất thiazole **68** có nhóm hút electron ở vị trí số 5 như benzoyl hay ester được tổng hợp từ enaminone **67** với lưu huỳnh khi có mặt xúc tác FeCl_3 trong không khí (Sơ đồ 1.20). Phản ứng trải qua giai đoạn hoạt hóa liên kết $\text{C}(\text{sp}^3)/\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ bởi xúc tác kim loại chuyển tiếp và hình thành liên kết mới C-S [185].

Fu [40] tổng hợp 2-amino-5-acylthiazole **73** nhờ phản ứng đóng vòng ba thành phần giữa cyanamide, enaminone **69** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.21). Trước hết lưu huỳnh kết hợp với *N*-methylmorpholine tạo ra tác nhân hoạt động 4-methylmorpholine N-S đóng vai trò trung gian để chuyển nguyên tử S cho enaminone. Sau đó, chất trung gian **70** bị tấn công bởi cyanamide rồi cộng nucleophile đóng vòng nội phân tử và tautomer hóa thành chất trung gian **72**. Chất này tách loại diethylamine cho sản phẩm. Phản ứng không thành công với nitrile hay cyanamide thế. Alkenyl- và alkyl-enaminone phản ứng tương đối khó khăn cho thấy nhân thơm đóng vai trò quan trọng quyết định hoạt tính của enaminone trong chuyển hóa này.



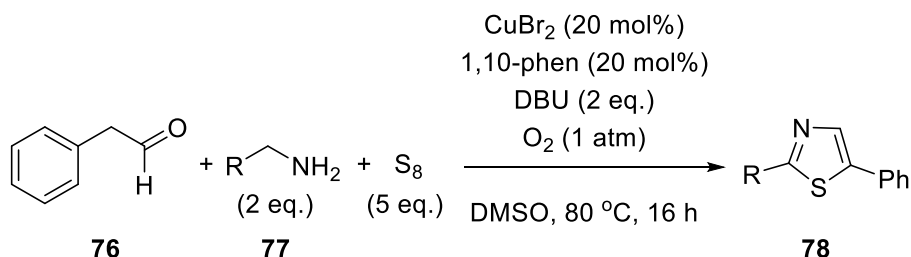
Sơ đồ 1.21 Phản ứng điều chế 2-amino-5-acylthiazole theo Fu

Mặt khác, thiazole-2-thione **74** được tổng hợp thông qua oxy hóa – đóng vòng trực tiếp enaminone **89** với S₈ (Sơ đồ 1.22) nhờ *t*-butyl peroxybenzoate (TBPB). Trong sự chuyển hóa này, hai liên kết C=S và một liên kết C-S được tạo ra thông qua quá trình sulfur hóa liên tiếp liên kết C(sp²)-H và C(sp³)-H, đóng vòng, cuối cùng thiocarbonyl hóa liên kết C(sp³)-H trong điều kiện không có mặt kim loại chuyển tiếp [204].



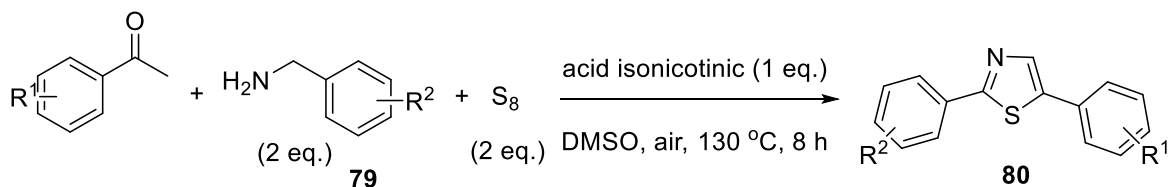
Sơ đồ 1.22 Phản ứng điều chế thiazole-2-thione từ enaminone

Jiao [178] điều chế thiazole từ phenylacetaldehyde **76**, S₈ và benzylamine hoặc alkylamine **77** trong điều kiện oxy hóa bởi oxygen với xúc tác đồng (II) (Sơ đồ 1.23).



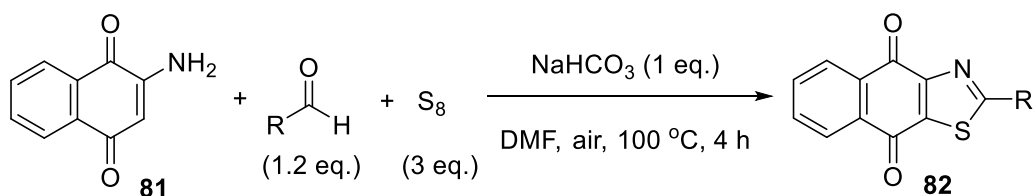
Sơ đồ 1.23 Phản ứng điều chế thiazole từ phenylacetaldehyde, benzylamine và S₈

Theo cơ chế được tác giả đề xuất, trước hết, amine ngưng tụ với phenylacetaldehyde tạo enamine, tiếp đó enamine bị tấn công bởi S₈ theo Willgerodt-Kindler cho sản phẩm polysulfur amine. Amine bị oxy hóa thành imine. Đồng xúc tác quá trình cộng hợp đóng vòng của nguyên tử lưu huỳnh vào imine và thom hóa bởi oxygen tạo ra sản phẩm cuối cùng.



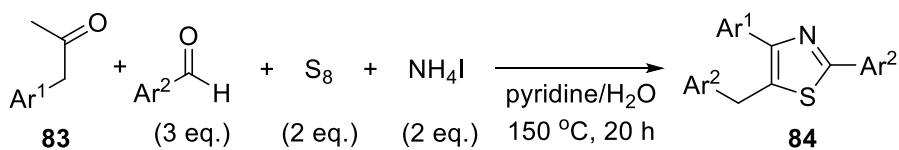
Sơ đồ 1.24 Phản ứng điều chế thiazole từ acetophenone, benzylamine và S₈

Tương tự, acetophenone được đun nóng với benzylamine **79** và S₈ trong DMSO tạo ra 2,4-diarylthiazole **80** (Sơ đồ 1.24). Phản ứng không dùng kim loại chuyển tiếp mà được xúc tác bởi acid isonicotinic. Ketone no như 1-cyclohexylethanone và 3-methylbutan-2-one không tham gia phản ứng. Phản ứng cũng không thành công với ketone không chứa nhóm methyl như propiophenone hay 1,2-diphenylethan-1-one. Một hạn chế nữa là phản ứng chỉ thực hiện được với các benzylamine [137].



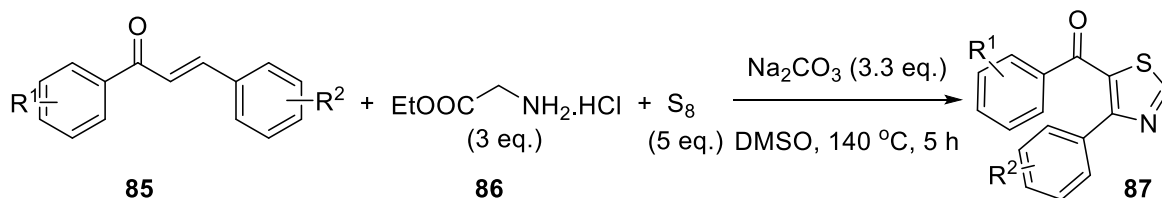
Sơ đồ 1.25 Phản ứng giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone, aldehyde và S₈

Li [199] sử dụng NaHCO₃ xúc tiến quá trình oxy hóa đóng vòng – sulfur hóa giữa 2-amino-1,4-naphthoquinone **81**, aldehyde và lưu huỳnh để tổng hợp nên vòng naphtho[2,3-*d*]-1,3-thiazole-4,9-dione thế ở vị trí số 2 **82** (Sơ đồ 1.25).



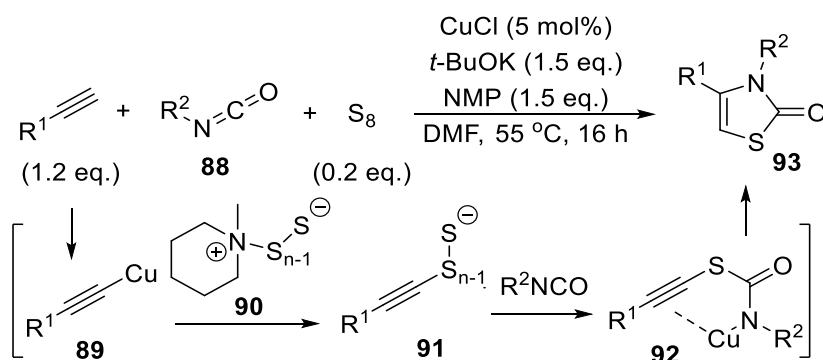
Sơ đồ 1.26 Phản ứng giữa methylketone, benzaldehyde, NH₄I và S₈

Phản ứng bốn thành phần giữa methylketone **83**, benzaldehyde, ammonium iodide và lưu huỳnh trong pyridine tạo ra 2,4-diphenyl-5-benzylthiazole **84** (Sơ đồ 1.26). Quy trình là sự kết hợp của tổng hợp imidazole theo Debus-Radziszewski và tổng hợp thiophene theo Gewald [63]. Phản ứng không sử dụng kim loại chuyển tiếp và có tính chọn lọc vùng phản ứng cao. Khi sử dụng alkylmethylketone và ketone không chứa nhóm methyl, 4-vinylthiazole được tạo thành với hiệu suất 37 – 60%.



Sơ đồ 1.27 Phản ứng giữa chalcone, glycine ethyl ester hydrochloride và S₈

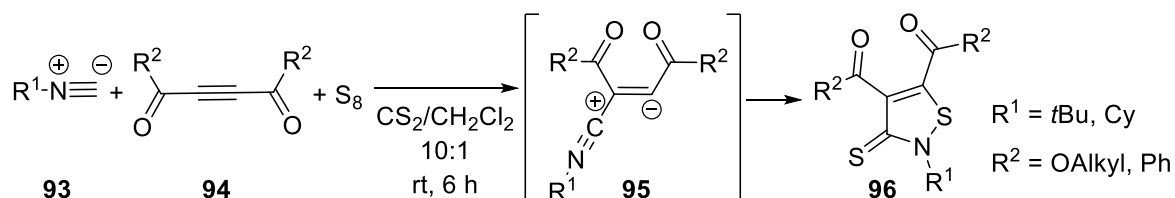
Phản ứng của chalcone **85**, glycine ethyl ester hydrochloride **86** với lưu huỳnh trong DMSO thu được thiazole **87** chứa nhóm thế ở các vị trí 4 và 5 (Sơ đồ 1.27). Quá trình chuyển hóa được đề xuất gồm các giai đoạn gắn nhóm amine vào carbon β, cộng hợp đóng vòng và dealcoxycarbonyl hóa [170].



Sơ đồ 1.28 Phản ứng giữa alkyne-1, isocyanate và S₈

Kermani [54] đã tổng hợp thành công thiazol-2(3*H*)-one **93** từ alkyne-1, isocyanate **88** và S₈ trong DMF với xúc tác CuCl (Sơ đồ 1.28). Đồng acetylide **89** tạo ra từ alkyne-1 và CuCl/*t*-BuOK phản ứng với polysulfide **90** cho alkyne polysulfide **91**. Hợp chất này tiếp tục phản ứng với isocyanate tạo thành phức S-(alkyl/arylethynyl) phenylcarbamothioate **92**. Sự đóng vòng tiếp theo tạo ra sản phẩm.

Lang [7] đã điều chế isothiazole-3(2*H*)-thione **96** nhờ phản ứng ba thành phần giữa isonitrile **93**, acetylenedicarboxylate hoặc dibenzoylacetylene **94** và lưu huỳnh trong hệ dung môi CS₂/CH₂Cl₂ (Sơ đồ 1.29). Phản ứng đạt hiệu suất 80 – 92% ngay cả khi khuấy ở nhiệt độ thường trong 6 giờ. Giai đoạn đầu của phản ứng là cộng nucleophile của isonitrile vào liên kết ba nghèo electron của acetylene tạo ra dipole **95**. Theo sau là quá trình sulfur hóa dipole và đóng vòng theo nhiều con đường khác nhau để tạo nên sản phẩm cuối cùng.

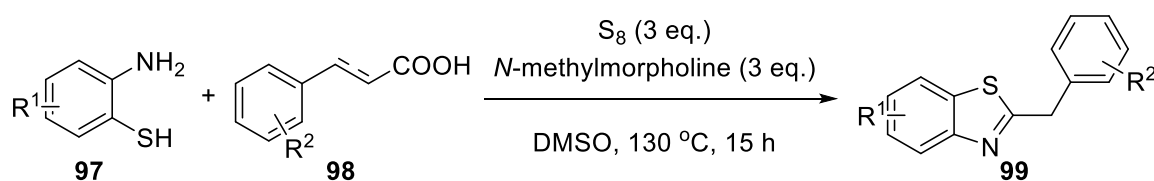


Sơ đồ 1.29 Phản ứng điều chế isothiazole-3(2*H*)-thione

1.1.1.8. Tổng hợp benzothiazole

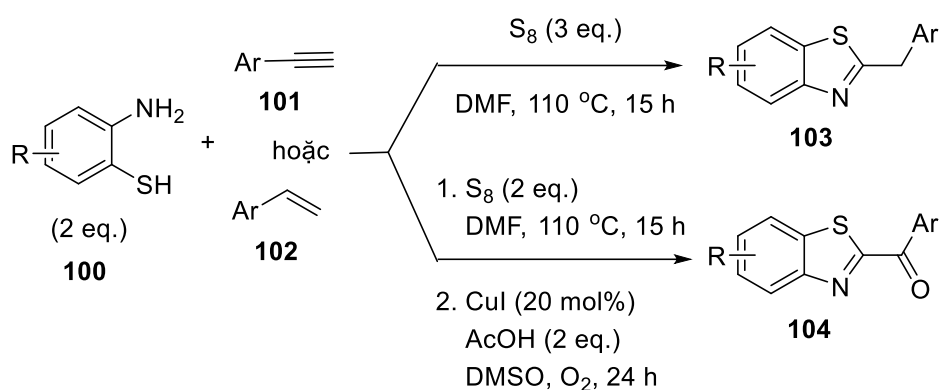
1.1.1.8.1. Tổng hợp từ *o*-aminothiophenol

Singh [47] đã phát triển phản ứng decarboxyl hóa coupling giữa 2-mercaptoaniline **97** và acid cinnamic hoặc acid phenylpropionic **98** để tổng hợp 2-benzylbenzothiazole **99** trong điều kiện không cần dung môi và xúc tác kim loại (Sơ đồ 1.30). Lưu huỳnh tham gia tạo thành hợp chất trung gian trong quá trình chuyển hóa. Đây là công bố đầu tiên về phản ứng Willgerodt-Kindler của amine thơm.



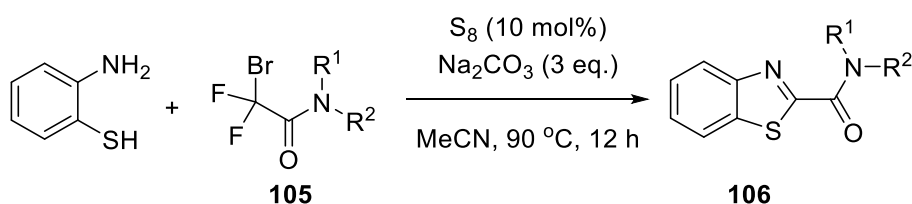
Sơ đồ 1.30 Phản ứng giữa 2-mercaptoaniline, acid cinnamic/phenylpropionic và S₈

Tương tự, lưu huỳnh cũng góp mặt trong phản ứng oxy hóa – đóng vòng của 2-aminothiophenol **100** và arylacetylene **101** hoặc styrene **102** để tổng hợp 2-alkylbenzothiazole **103** hoặc 2-acylbenzothiazole **104** (Sơ đồ 1.31). Trước hết, 2-aminothiophenol phản ứng với S₈ tạo ra hợp chất trung gian R-NH-S₇-SH, hợp chất này cộng hợp vào arylacetylene hoặc styrene cho thioamide. Phản ứng đóng vòng nội phân tử của thioamide và thơm hóa cuối cùng tạo thành sản phẩm benzothiazole [80].



Sơ đồ 1.31 Phản ứng giữa 2-aminothiophenol, arylacetylene hoặc styrene và S₈

Khi 2-aminothiophenol được đun nóng với *N*-aryl hoặc *N*-alkyl difluorobromoamide và S₈ (Sơ đồ 1.32) cho *N*-benzo[*d*]thiazole-2-carboxamide với hiệu suất 54–90% [35].

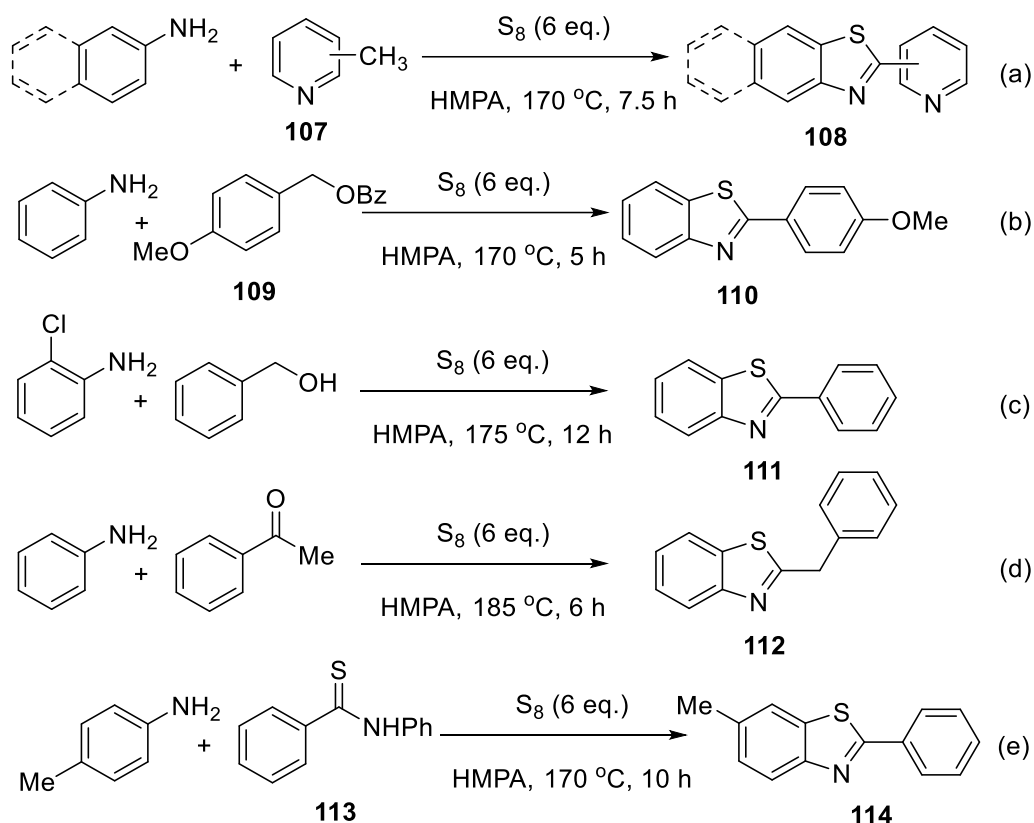


Sơ đồ 1.32 Phản ứng giữa 2-aminothiophenol, *N*-aryl/alkyl difluorobromoamide và S₈

1.1.1.8.2. Tổng hợp từ aniline

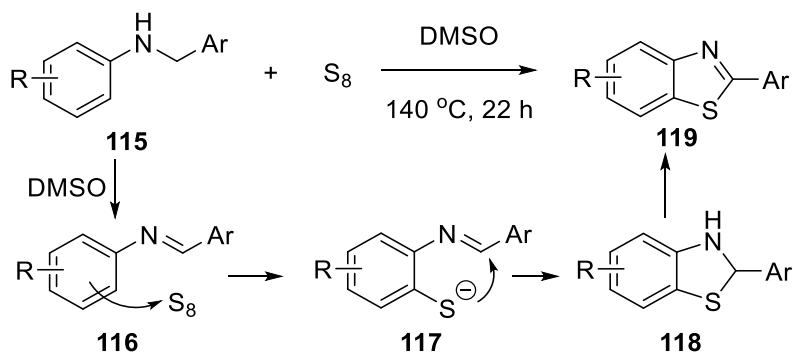
Theo truyền thống, đun nóng amine thơm bậc 1 với lưu huỳnh và các hợp chất như 2-picoline hoặc 4-picoline **107**, benzylic ester **109**, rượu benzylic, acetophenone, thiobenzanilide **113** trong hexamethylphosphoric triamide (HMPA) thu được các sản phẩm tương ứng 2-(2-pyridyl)benzothiazole, 2-(4-pyridyl)benzothiazole hoặc 2-(2-pyridyl)naphtho[2,1-*d*]thiazole **108** (Sơ đồ 1.33a), 2-(4-methoxyphenyl) benzothiazole **110** (Sơ đồ 1.33b), 2-phenylbenzothiazole **111** (Sơ đồ 1.33c), 2-benzylbenzothiazole

112 (Sơ đồ 1.33d), 6-methyl-2-phenylbenzothiazole **114** (Sơ đồ 1.33e) [141]. Các phản ứng này đều được tiến hành trong điều kiện vô cùng khắc nghiệt. Nhiều cải tiến đã được phát triển để mở rộng chất phản ứng, nâng cao hiệu suất và hạ thấp nhiệt độ phản ứng.



Sơ đồ 1.33 Phản ứng điều chế benzothiazole từ S₈

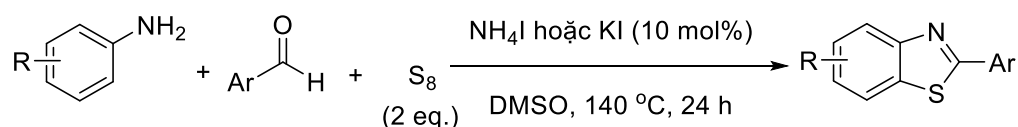
Deng [64] mở rộng chất phản ứng cho phản ứng ở [80] khi thay 2-aminothiophenol bằng aniline nhưng phản ứng xảy ra khó khăn hơn. Quá trình chuyển hóa cũng trải qua giai đoạn trung gian tạo thioamide. Phản ứng không hiệu quả với các nhóm thế hút electron mạnh ở styrene như -NO₂ và -CF₃.



Sơ đồ 1.34 Phản ứng giữa arylamine thế và S₈

Bên cạnh đó, Deng [216] cũng tổng hợp 2-arylbzothiazole từ arylamine bậc hai **115** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.34). DMSO oxy hóa amine thành imine **116**. Tiếp theo, nhân thơm tấn công nguyên tử lưu huỳnh cho hợp chất trung gian **117**. Phản ứng cộng nucleophile đóng vòng nội phân tử cho thiazoline **118**, hợp chất này tiếp tục bị oxy hóa bởi DMSO tạo ra sản phẩm **119**.

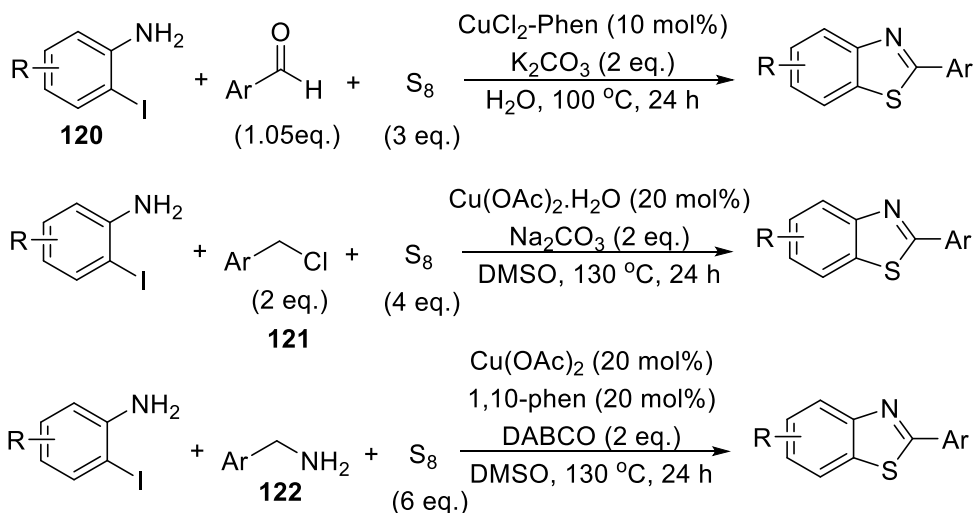
2-Arylbzothiazole **147** còn được tổng hợp trực tiếp từ arylamine, benzaldehyde **148** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.35) nhờ quá trình hoạt hóa liên kết C-H khi không có mặt xúc tác kim loại và oxy hóa – đóng vòng bởi DMSO [21]. NH₄I hoặc KI giúp nâng cao đáng kể hiệu suất chuyển hóa. Hiệu suất phản ứng phụ thuộc nhiều vào bản chất của arylamine. 2-Naphthylamine phản ứng dễ dàng trong khi đó hoạt tính của aniline giảm rõ rệt ngay cả khi nhân thơm có các nhóm thế đẩy electron như alkyl hay alkoxy. 2-Arylbzothiazole cũng được điều chế từ dẫn xuất của acetophenone và arylamine khi có mặt hệ xúc tác I₂/TBAI [89]. Ether thay thế cho benzaldehyde trong phản ứng trên với hệ xúc tác *t*-butyl hydroperoxide/KI [209].



Sơ đồ 1.35 Phản ứng giữa arylamine, benzaldehyde và S₈

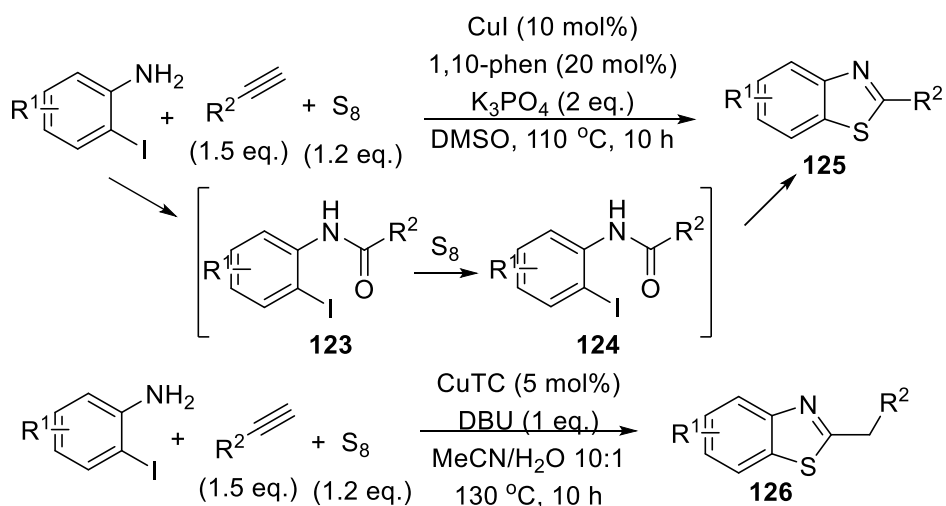
1.1.1.8.3. Tổng hợp từ *o*-iodoaniline

Nguyên tắc chung của phương pháp này là phản ứng của *o*-iodoaniline với lưu huỳnh tạo ra *o*-aminothiophenol. Hợp chất này sẽ ngưng tụ đóng vòng với một tác nhân thích hợp để tạo thành sản phẩm benzothiazole chứa nhóm thế ở vị trí số 2. Tác nhân tạo nên nguyên tử carbon số 2 của benzothiazole thường là benzaldehyde (Sơ đồ 1.36). Zhou [34] sử dụng CuCl₂ xúc tác cho phản ứng coupling ba thành phần giữa *o*-iodoaniline **120**, benzaldehyde và S₈ trong dung môi nước. Sản phẩm 2-arylbzothiazole thu được với hiệu suất lên tới 91%. Trong chuyển hóa này, đồng xúc tác phản ứng coupling giữa *o*-iodoaniline và S₈ cho diaryl disulfide. Sau đó aldehyde tham gia ngưng tụ với hợp phần amine của disulfide tạo imine. Phản ứng oxy hóa – đóng vòng của lưu huỳnh và imine tương tự như các phản ứng đã đề cập ở trên.



Sơ đồ 1.36 Phản ứng điều chế benzothiazole từ *o*-iodoaniline

Ngoài ra, dưới tác dụng của base và DMSO, benzyl chloride **121** [196] cũng giải phóng benzaldehyde, chất này sau đó phản ứng với lưu huỳnh và *o*-iodoaniline như đã đề cập ở trên. Li [174] cho benzylamine **122** phản ứng với *o*-iodoaniline và lưu huỳnh thu được 2-arylbenzothiazole. Tác giả cho rằng trong môi trường DMSO và xúc tác đồng, benzylamine cũng bị oxy hóa thành benzaldehyde. Các tác nhân cung cấp nguyên tử carbon số 2 của benzothiazole còn có muối ammonium bậc bốn [139] và acid arylacetic [176].

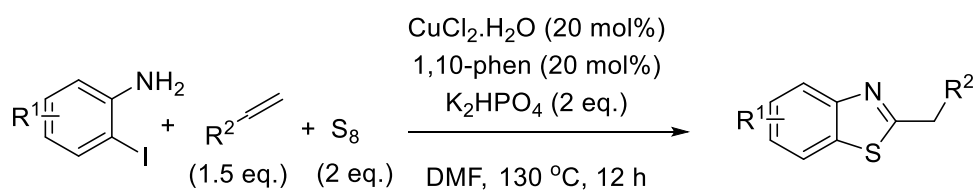


Sơ đồ 1.37 Phản ứng giữa *o*-iodoaniline, alkyne-1 và S₈

Jiang [58] đề xuất tổng hợp benzothiazole từ *o*-iodoaniline, S₈ và alkyne-1 (Sơ đồ 1.37) trên cơ sở phân cắt liên kết C≡C tạo synthon C-2. Khi có mặt xúc tác đồng,

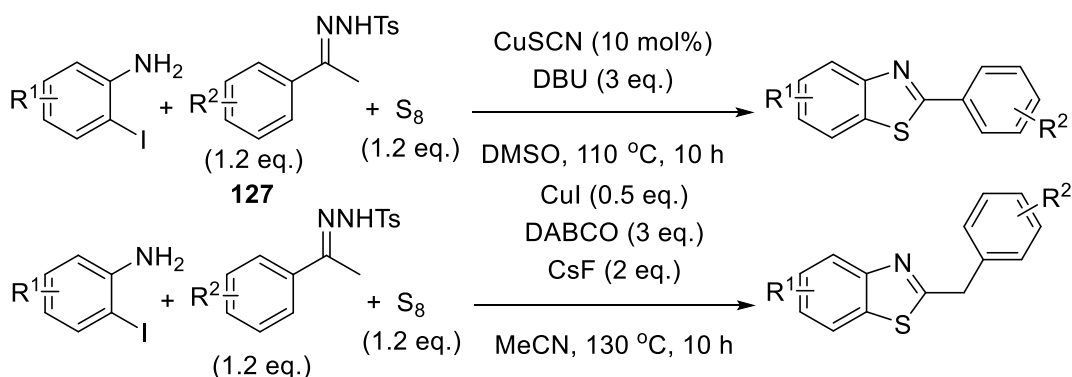
alkyne-1 bị oxy hóa bởi oxygen và lưu huỳnh thành acid benzoylformic hoặc acid α -thio keto. Các hợp chất này ngưng tụ với *o*-iodoarylamine cho α -iminoacid. Phản ứng tiếp theo cho amide **123**, amide phản ứng với S₈ cho thioaminal **124**. Đồng xúc tác quá trình đóng vòng nội phân tử của thioaminal tạo thành sản phẩm **125**. Khi phản ứng xảy ra trong môi trường nước, Cu(I) – acetylđide tham gia phản ứng cộng nucleophile với anion amine cho phức Cu – anion alkenyl, nước trao đổi proton với phức trung gian này tạo nên phức α -aminovinyl–CuI. Thông qua một loạt phản ứng sulfur hóa và oxy hóa, sản phẩm **126** thu được với hiệu suất lên đến 90%.

Pan [50] sử dụng nguyên tử carbon trong liên kết C=C là nguồn synthon C-2, lưu huỳnh vừa tham gia phản ứng sulfur hóa vừa là chất oxy hóa hiệu quả (Sơ đồ 1.38).



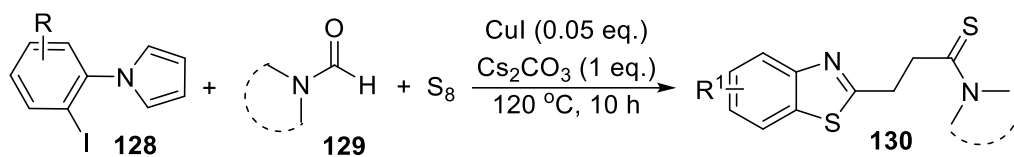
Sơ đồ 1.38 Phản ứng giữa *o*-iodoaniline, alkene và S₈

Đồng cũng xúc tác phản ứng đóng vòng [3+1+1] tạo ra benzothiazole từ lưu huỳnh, *o*-iodoaniline và *N*-tosylhydrazone **127** [207]. Khi thay đổi điều kiện phản ứng, hai nguyên tử carbon của *N*-tosylhydrazone tham gia một cách chọn lọc vào việc hình thành nên khung phân tử benzothiazole (Sơ đồ 1.39).



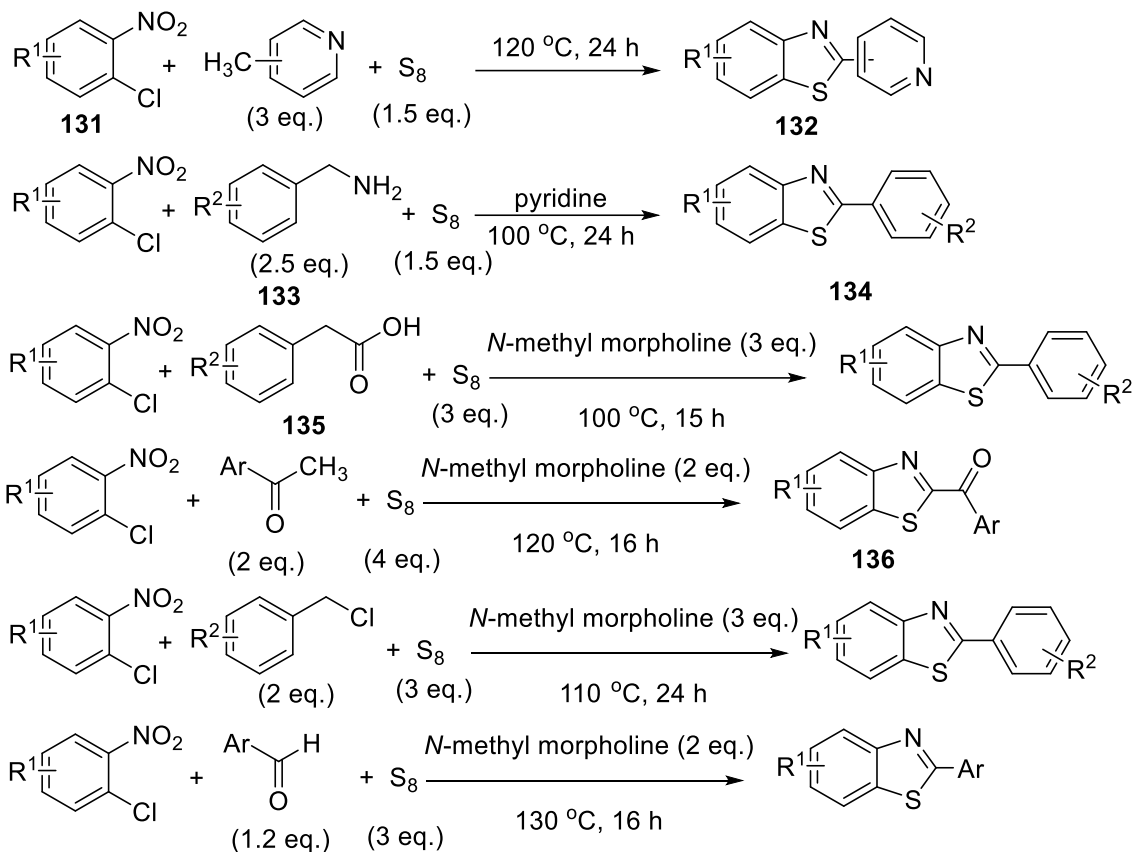
Sơ đồ 1.39 Phản ứng giữa *o*-iodoaniline, *N*-tosylhydrazone và S₈

Li [181] đã phát triển phản ứng mở vòng pyrrole sử dụng S₈, thông qua việc phân cắt liên kết C–N đồng thời sulfur hóa đóng vòng tạo nên benzothiazole có nhóm thiopropionamide gắn ở vị trí carbon số 2 (Sơ đồ 1.40).



Sơ đồ 1.40 Phản ứng giữa pyrrole iodobenzene, formamide và S₈

1.1.1.8.4. Tổng hợp từ *o*-chloronitrobenzene



Sơ đồ 1.41 Phản ứng điều chế benzothiazole từ *o*-chloronitrobenzene

Các phương pháp tổng hợp nói trên còn có một số hạn chế như tiến hành ở nhiệt độ cao, chất phản ứng không sẵn có, cần xúc tác kim loại chuyển tiếp, base mạnh hoặc dung môi không thân thiện với môi trường. Trong nỗ lực phát triển một phương pháp tổng hợp xanh, Nguyễn Thanh Bình đã nghiên cứu điều chế benzothiazole từ các chất phản ứng rẻ tiền và sẵn có, không sử dụng xúc tác cũng như dung môi. 2-Pyridylbenzothiazole **132** đã được tổng hợp thành công nhờ phản ứng coupling giữa *o*-chloronitrobenzene **131**, lưu huỳnh và picoline [117] trong điều kiện không dùng dung môi (Sơ đồ 1.41). Sản phẩm là kết quả của một chuỗi phản ứng

sulfur hóa, khử hóa nhóm nitro, oxy hóa nhóm methyl và ngưng tụ tạo vòng benzothiazole. Ngoài heteroaryl, benzylamine **133** [131], phenylacetic acid **135** [49], acetophenone [122], benzyl chloride [177], benzaldehyde [112] cũng tham gia phản ứng tương tự với *o*-chloronitrobenzene.

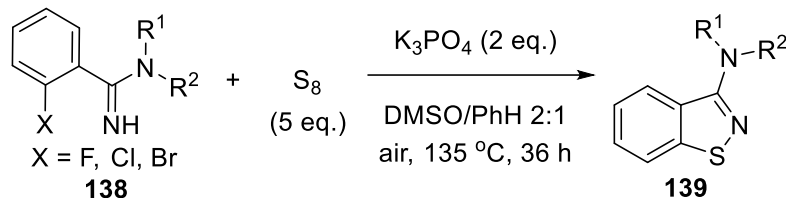
1.1.1.8.5. Tổng hợp từ cyclohex-2-enone *O*-acetyl oxime



Sơ đồ 1.42 Phản ứng điều chế benzothiazole từ cyclohexenone oxime

Deng [194] đề xuất phản ứng tổng hợp naphtho[1,2-*d*]thiazole và benzo[*d*]thiazole từ cyclohexenone oxime **137**, benzaldehyde và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.42). Phản ứng này cũng được ứng dụng để điều chế 2,5,7- triarylbenzo[*d*]thiazole từ các chất đầu sẵn có.

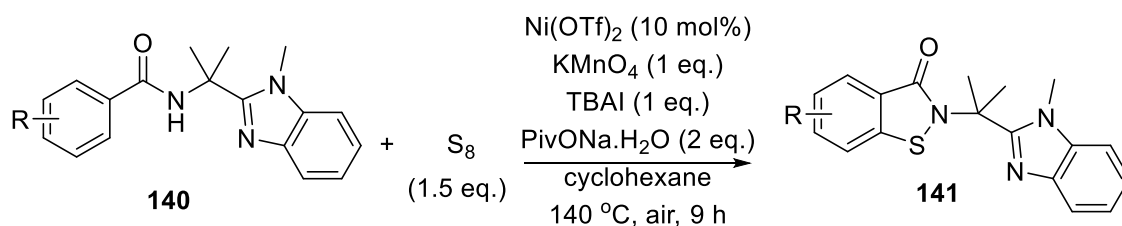
1.1.1.9. Tổng hợp benzoisothiazole



Sơ đồ 1.43 Phản ứng điều chế benzoisothiazole từ *o*-halobenzamidine

3-Arylamino-1,2-benzisothiazole **139** được tạo thành khi đun nóng hỗn hợp lưu huỳnh và *o*-halobenzamidine **138** trong K₃PO₄ (Sơ đồ 1.43). Phản ứng tiến hành ở nhiệt độ cao và trong thời gian dài. Chìa khóa của chuyển hóa này là sự tấn công của hợp phần amidine vào lưu huỳnh tạo liên kết mới N-S, phản ứng đóng vòng tiếp theo dựa trên sự thể nucleophile nội phân tử giữa lưu huỳnh và nguyên tử halogen ở nhân thơm. Phản ứng hiệu quả khi benzamidine chứa nhóm thế hút electron và không xảy ra với nhóm thế không chịu được điều kiện base mạnh như alkoxy, CF₃ [189]. Dẫn xuất *o*-iodobenzamide có thể thay thế *o*-halobenzamidine ở phản ứng trên [191]. Phản ứng tạo ra benzo[*d*]isothiazol-3(2*H*)-one trong vòng 10 phút khi có mặt xúc tác CuBr₂ trong điều kiện vi sóng.

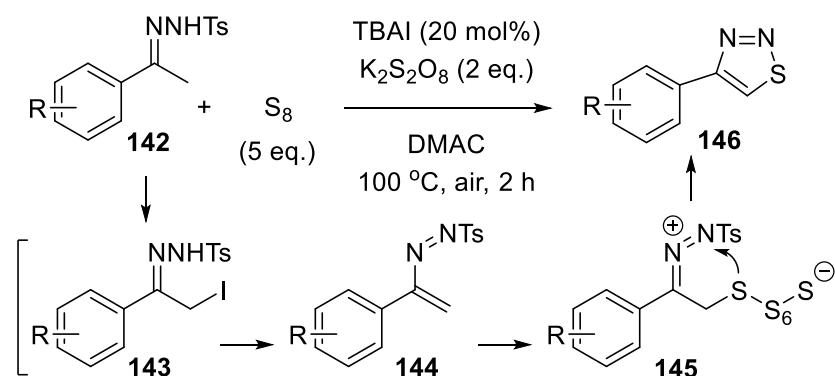
Song [50] phát triển phản ứng sulfur hóa - cộng hợp đóng vòng trực tiếp liên kết C(sp²)-H với lưu huỳnh sử dụng 2-amino alkylbenzimidazole (MBIP-amine) làm nhóm định hướng. Các dẫn xuất benzoisothiazolone chứa khung phân tử benzimidazole **141** được tạo ra với hiệu suất 19-98% (Sơ đồ 1.44). Benzamide không có nhóm thế *o*-halo nhưng cần nhóm định hướng MBIP-amine, phản ứng sử dụng các hóa chất đắt đỏ như xúc tác Ni(OTf)₂ và base sodium trimethylacetate hydrate, chất oxy hóa mạnh KMnO₄ cũng như nhiệt độ cao là những hạn chế của phương pháp này.



Sơ đồ 1.44 Phản ứng điều chế benzoisothiazolone theo Song

1.1.1.10. Tổng hợp thiadiazole

1.1.1.10.1. Tổng hợp 1,2,3-thiadiazole

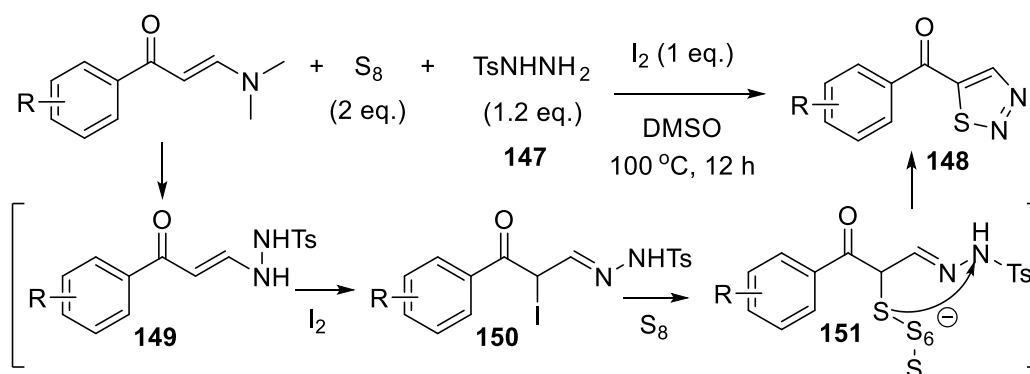


Sơ đồ 1.45 Phản ứng điều chế 4-aryl-1,2,3-thiadiazole từ *N*-tosylhydrazone

4-Aryl-1,2,3-thiadiazole **146** được tạo ra khi *N*-tosylhydrazone **142** phản ứng với S₈ nhờ hệ xúc tác TBAI/K₂S₂O₈ (Sơ đồ 1.45). Sản phẩm thu được với hiệu suất lên tới 98% [22]. Phản ứng bắt đầu với việc α -iodo hóa nhóm methyl của acetophenone tosylhydrazone bởi I⁺ (tạo ra *in situ* từ iodua và K₂S₂O₈) và tách loại HI cho hợp chất trung gian **144**. Diên liên hợp **144** phản ứng với S₈ để gắn nguyên tử lưu huỳnh vào khung carbon. Tiếp theo, quá trình cắt mạch lưu huỳnh và đóng vòng nội phân tử **145** rồi tách loại acid tolylsulfinic tạo thành sản phẩm. Các phản ứng

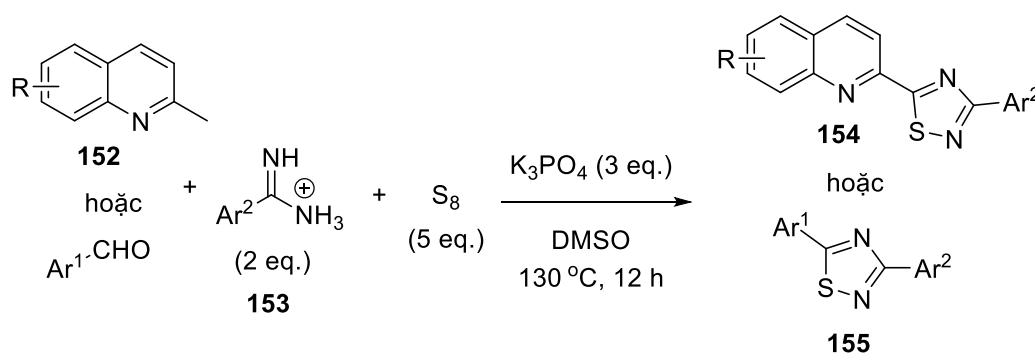
tương tự cũng được tiến hành dựa trên sự xúc tác của cặp oxy hóa khử I_2/I^- . I^- được chuyển lại thành I_2 nhờ các tác nhân oxy hóa như TBHP [62], nhờ dòng điện [102], hay oxy hóa bởi O_2 trên xúc tác flavin [61]. Gu [81] đề xuất quy trình tổng hợp trong đó DMSO đóng vai trò vừa là chất oxy hóa I^- vừa là dung môi cho phản ứng.

Trên cơ sở hệ xúc tác $I_2/DMSO$, 5-acyl-1,2,3-thiadiazole **148** đã được tổng hợp từ enaminone, tosylhydrazine **147** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.46). Trước hết, phản ứng chuyển amine giữa enaminone và tosylhydrazine tạo thành enaminone chứa liên kết NH–NH **149**. Tiếp đó, enaminone **149** bị oxy hóa bởi I_2 cho hợp chất trung gian **150**. Sulfur hóa **150** cho hợp chất trung gian **151**, hợp chất này tham gia phản tách loại mạch lưu huỳnh và deproton hóa cho sản phẩm cuối cùng [197].



Sơ đồ 1.46 Phản ứng điều chế 5-acyl-1,2,3-thiadiazole từ enaminone

1.1.1.10.2. Tổng hợp 1,2,4-thiadiazole



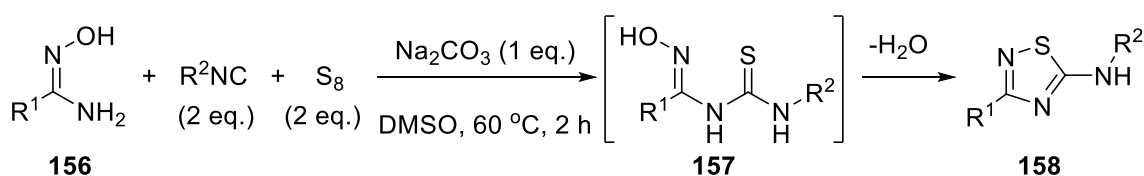
Sơ đồ 1.47 Điều chế 3,5-diaryl-1,2,4-thiadiazole từ aldehyde hoặc 2-methylquinoline

3,5-Diaryl-1,2,4-thiadiazole **154** và **155** được tổng hợp trực tiếp từ amidine **153**, aldehyde hoặc 2-methylquinoline **152** và lưu huỳnh trong điều kiện không có xúc tác kim loại (Sơ đồ 1.47). Nhóm methyl gắn vào quinoline và nhóm –CHO của aldehyde

đóng vai trò synthon C-5 cùng với nguyên tử lưu huỳnh hình thành nên cấu trúc khung phân tử 1,2,4-thiadiazole. Các tác nhân bắt gốc tự do như ethene-1,1-diyldibenzene, 2,2,4,4-tetramethyl-1-piperidinyloxy hay butylated hydroxytoluene (BHT) ức chế hoàn toàn phản ứng cho thấy phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do [188].

Han [214] sử dụng benzyl chloride cung cấp synthon C-5 cho khung phân tử 1,2,4-thiadiazole. Deng [182] tổng hợp 3-aryl-5-acyl-1,2,4-thiadiazole từ ketone, amidine và lưu huỳnh sử dụng xúc tác palladium. Trong phản ứng này, ketone thom cung cấp synthon C-5 của vòng 1,2,4-thiadiazole và nhóm acyl. 3,5-Aryl-1,2,4-thiadiazole cũng được điều chế từ acid phenylacetic, benzamidine hydrochloride và lưu huỳnh khi có mặt xúc tác đồng [90].

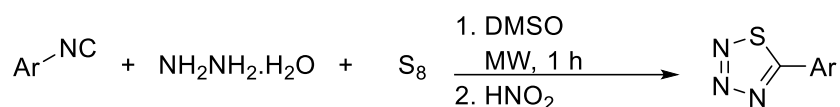
Wang [84] tổng hợp 5-amino-1,2,4-thiadiazole **158** từ amidoxime **156**, isocyanide và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.48). Phản ứng thân thiện với môi trường do sản phẩm phụ của phản ứng chỉ là nước. Trước hết, dưới tác dụng của base, isocyanide phản ứng với S₈ cho isothiocyanate. Cặp electron không liên kết trên nguyên tử nitrogen của N-hydroxybenzimidamide tấn công nguyên tử carbon của isothiocyanate cho hợp chất trung gian **157**, tiếp đó đóng vòng nội phân tử và dehydrate hóa tạo sản phẩm.



Sơ đồ 1.48 Phản ứng điều chế 5-amino-1,2,4-thiadiazole

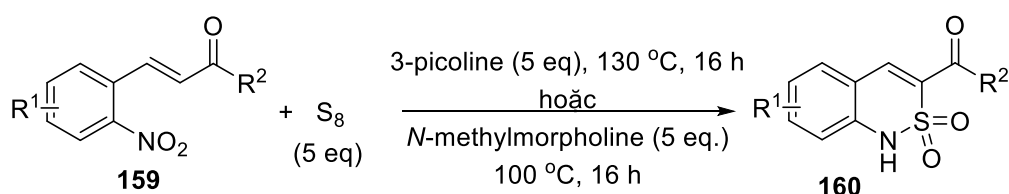
1.1.1.11. Tổng hợp 1,2,3,4-thiatriazole

5-Aryl-1,2,3,4-thiatriazole đã được tổng hợp trực tiếp từ isonitrile thom và lưu huỳnh với hiệu suất cao (51–80 %) mà không cần phân lập tác nhân thioacyl (Sơ đồ 1.49). Phản ứng sử dụng năng lượng vi sóng thay vì cách gia nhiệt truyền thống. Theo cơ chế phản ứng được tác giả đề xuất, trước hết, thiohydrazide được tạo thành từ hydrazine hydrate và lưu huỳnh. Tiếp theo là phản ứng diazo hóa thiohydrazide bởi HNO₂ và đóng vòng tạo sản phẩm 1,2,3,4-thiatriazole [147].



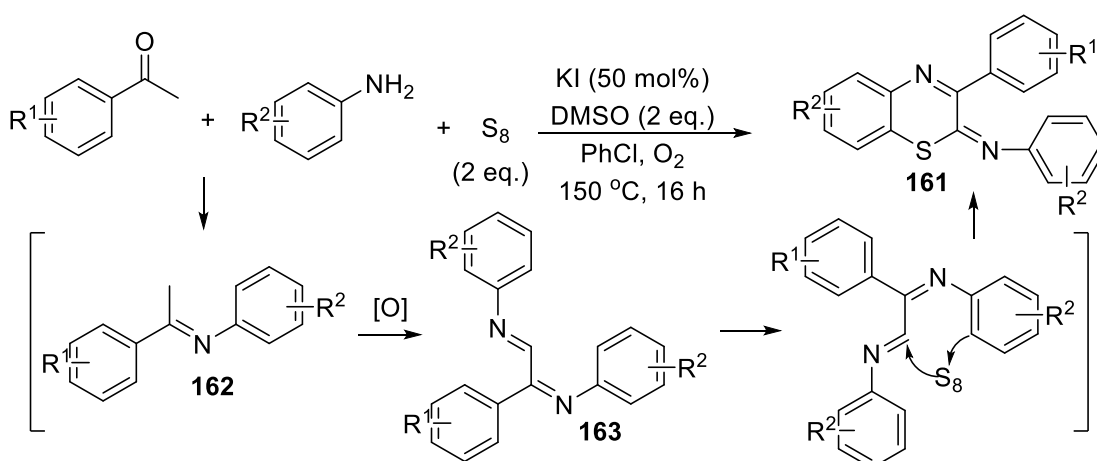
Sơ đồ 1.49 Phản ứng điều chế 5-aryl-1,2,3,4-thiazotriazole

1.1.1.12. Tổng hợp benzothiazine



Sơ đồ 1.50 Phản ứng điều chế sultam từ *o*-nitrochalcone và S₈

Sultam **160** được tổng hợp thành công từ 2-nitrochalcone **159** và S₈ khi có mặt 3-picoline hoặc *N*-methylmorpholine trong điều kiện không dùng xúc tác hay tác nhân oxy hóa (Sơ đồ 1.50). Phản ứng trải qua giai đoạn cộng hợp base vào liên kết C=C của *o*-nitrochalcone, tiếp theo là sự cộng hợp lưu huỳnh, di chuyển hai nguyên tử oxygen từ nhóm nitro sang nguyên tử lưu huỳnh và đóng vòng tạo **160** [126]. Phản ứng này cũng được ứng dụng với *o*-nitrostyrene, *o*-nitrocinnamamide và *o*-nitrocinnamate ester cho các sản phẩm [2,1]benzothiazine *S,S*-dioxide khác nhau với hiệu suất 48-85% [133].



Sơ đồ 1.51 Phản ứng điều chế 1,4-benzothiazine từ acetophenone, aniline và S₈

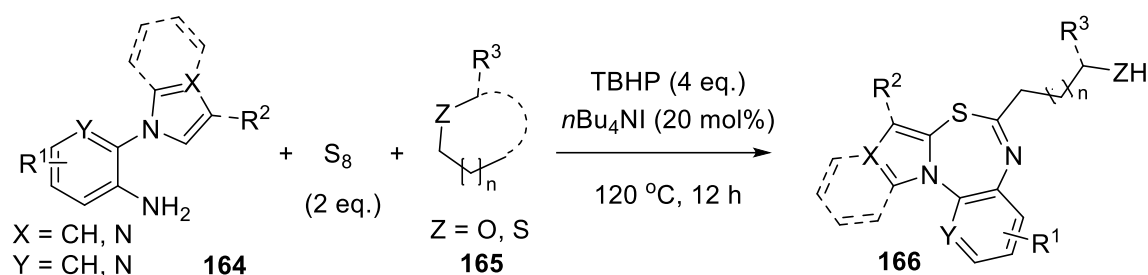
Deng [65] phát triển phản ứng one-pot tổng hợp 1,4-benzothiazine từ acetophenone, aniline và lưu huỳnh trong điều kiện không dùng xúc tác kim loại (Sơ đồ 1.51). Hai phân tử aniline tham gia chuyển hóa tạo thành sản phẩm chứa nhóm chức

imine **161**. Trước hết, acetophenone ngưng tụ với aniline tạo imine **162**. Nhóm methyl của imine bị oxy hóa và sau đó ngưng tụ với phân tử aniline thứ hai cho hợp chất trung gian **163**. Sự tấn công của lưu huỳnh vào vị trí *ortho* của hợp phần aniline, theo sau là tách loại mạch sulfur, đóng vòng nội phân tử và thơm hóa tạo thành sản phẩm cuối cùng. Tác nhân oxy hóa trong chuyển hóa này là sự kết hợp của KI, DMSO và O₂. Khi thay thế acetophenone bằng cyclohexanone thì thu được *N*-alkyl/aryl phenothiazine với hiệu suất lên đến 90% [23].

Trong điều kiện tương tự, aniline bậc hai bao gồm tetrahydroquinoline, benzocyclic amine, *N*-alkylaniline và diarylamine kết hợp với cyclohexanone và lưu huỳnh tạo thành phenothiazine. Phản ứng được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do [24]. Deng [25] cải tiến các phương pháp trên khi sử dụng muối ammonium vô cơ như (NH₄)₃PO₄ và NH₄I để cung cấp hợp phần nitrogen cho khung phân tử phenothiazine và *bis*-phenothiazine.

1.1.1.13. Tổng hợp 1,3,6-thiadiazepine

Sun [208] tổng hợp 1,3,6-benzothiadiazepine **166** từ 1-(2-aminoaryl)pyrrole **164**, ether **165** và lưu huỳnh trong điều kiện không dùng xúc tác kim loại (Sơ đồ 1.52). Trong chuyển hóa này, ether đóng vai trò chất phản ứng và dung môi. Phản ứng xảy ra theo cơ chế gốc tự do.

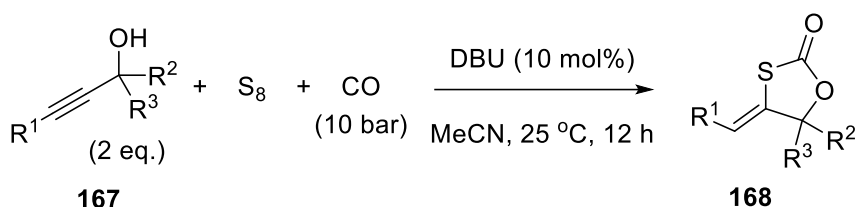


Sơ đồ 1.52 Phản ứng điều chế 1,3,6-benzothiadiazepine

1.1.1.14. Tổng hợp 1,3-oxathiolane

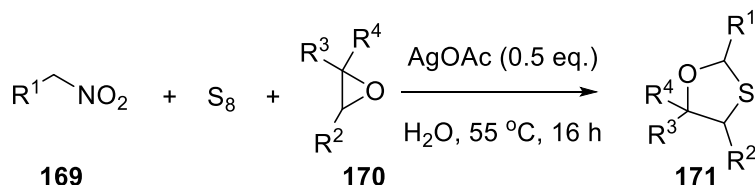
Wu [57] đã phát triển quy trình carbonyl hóa – đóng vòng của ancol propargylic **167** với lưu huỳnh và carbon monoxide để tổng hợp 4-alkylidene-1,3-oxathiolan-2-one **168** (Sơ đồ 1.53). Khi có mặt xúc tác DBU, lưu huỳnh phản ứng với CO tạo carbonyl sulfide O=C=S, sau đó chất trung gian này phản ứng với ancol

propargylic cho sản phẩm 1,3-oxathiolan-2-one với hiệu suất lên đến 97% ngay ở nhiệt độ thường. Phản ứng xảy ra dễ dàng với ancol propargylic bậc hai và bậc ba, tuy nhiên, ancol propargylic bậc một như 3-phenylprop-2-yn-1-ol không tham gia phản ứng do chất phản ứng bị phá hủy trong điều kiện đã cho. Khi sử dụng TFBen (benzene-1,3,5-triyl triformate) làm tác nhân cung cấp CO, phản ứng xảy ra ở nhiệt độ cao hơn (60 °C) và thời gian phản ứng lên tới 48 giờ [198].



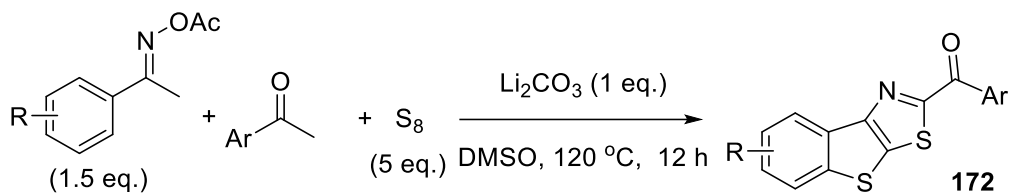
Sơ đồ 1.53 Phản ứng điều chế 4-alkylidene-1,3-oxathiolan-2-one

Phản ứng của nitroalkane **169** và lưu huỳnh với oxirane **170** khi có mặt xúc tác muối bạc tạo nên khung phân tử 1,3-oxathiolane **171** (Sơ đồ 1.54). Phản ứng có tính chọn lọc vùng phản ứng khi mở vòng oxirane nên chỉ tạo ra một isomer [74].



Sơ đồ 1.54 Phản ứng điều chế 1,3-oxathiolane từ nitroalkane, oxirane và S₈

1.1.1.15. Tổng hợp thienothiazole



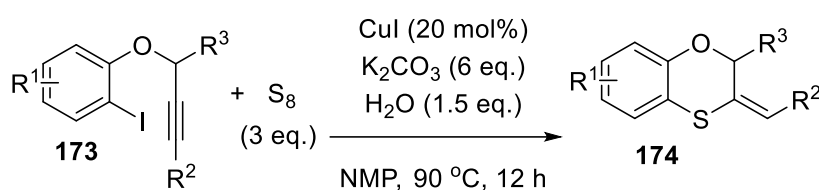
Sơ đồ 1.55 Phản ứng điều chế benzothienothiazole từ acetophenone oxime acetate

Phan Thanh Sơn Nam [142] đã tổng hợp 2-benzoyl benzothienothiazole **172** trên cơ sở phản ứng coupling giữa acetophenone oxime acetate, acetophenone và S₈ trong DMSO với Li₂CO₃ đóng vai trò xúc tác base (Sơ đồ 1.55). Nhóm tác giả cũng phát triển phản ứng tổng hợp thienothiazole từ acetophenone, urea và S₈ [143]. Tùy theo điều kiện phản ứng có thể thu được 2-phenylbenzo[4,5]thieno[3,2-d]thiazole hoặc

benzo[4,5]thieno[3,2-*d*]thiazol-2-yl(phenyl)methanone. Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy sự đóng vòng xảy ra theo cơ chế gốc tự do. Phản ứng cross-coupling giữa liên kết C–H α của acetophenone với liên kết C(sp³)–H của acid phenylacetic hoặc 2-methylazaarene hay aldehyde thơm cũng xảy ra trong điều kiện tương tự.

1.1.1.16. Tổng hợp oxathiine

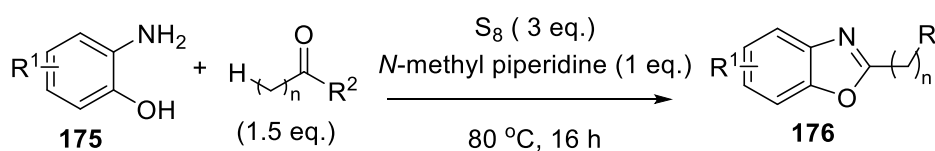
Swamy [43] tổng hợp 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiine **173** từ *o*-iodophenyl propargyl ether **172** và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.56). Phản ứng được xúc tác bằng muối đồng. Không chỉ lưu huỳnh, selenium cũng tham gia chuyển hóa này.



Sơ đồ 1.56 Phản ứng điều chế 2,3-dihydrobenzo[*b*][1,4]oxathiine

1.1.2. Lưu huỳnh đóng vai trò chất xúc tác

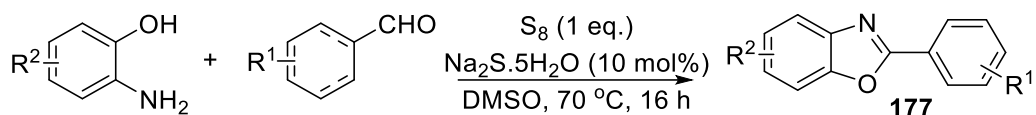
Những phản ứng tổng hợp dị vòng chứa lưu huỳnh nói trên đều có đặc điểm chung là sự oxy hóa – ngưng tụ đóng vòng tuân theo Willgerodt-Kindler. Từ đó mở ra một hướng tổng hợp mới với xúc tác lưu huỳnh, trong đó các nucleophile khác nhau được sử dụng thay thế cho amine. Mặc dù không xuất hiện trong khung phân tử của sản phẩm dị vòng, lưu huỳnh vẫn có mặt ở các trạng thái trung gian.



Sơ đồ 1.57 Phản ứng điều chế 2-alkylbenzoxazole

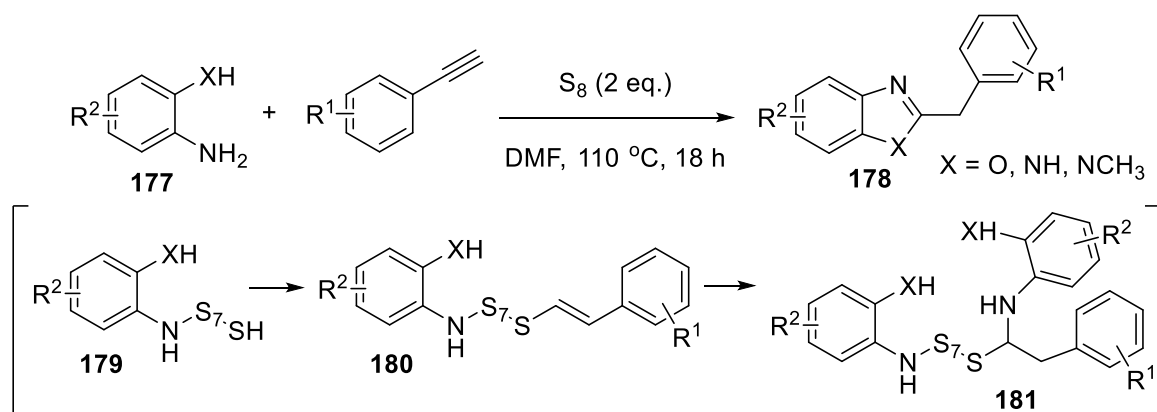
Nguyễn Thanh Bình [125] đã kết hợp lưu huỳnh với base *N*-methylpiperidine để xúc tác phản ứng oxy hóa coupling giữa *o*-aminophenol **175** và ketone tạo ra 2-alkylbenzoxazole **176** (Sơ đồ 1.57). Nghiên cứu cơ chế cho thấy phản ứng tuân theo phân bố lại Willgerodt với *o*-aminophenol đóng vai trò tác nhân *bis*-nucleophile.

Lưu huỳnh làm tác nhân oxy hóa trong phản ứng oxy hóa – ngưng tụ giữa 2-aminophenol với cyclohexanecarboxaldehyde hoặc benzaldehyde [111] tạo ra 2-arylbenzoxazole **177** (Sơ đồ 1.58). Na₂S trong DMSO giúp hoạt hóa lưu huỳnh.



Sơ đồ 1.58 Phản ứng điều chế benzoxazole từ 2-aminophenol và aldehyde

o-Nitrophenol hoặc *o*-nitroaniline thay thế 2-aminophenol trong phản ứng coupling đóng vòng với benzaldehyde sử dụng hệ xúc tác S₈/DABCO. Điều kiện phản ứng khá êm dịu với nhóm chức aldehyde do không sử dụng hydrogen, kim loại hay các tác nhân khử hóa mạnh, tương thích với nhiều nhóm chức khác nhau ở *o*-nitrophenol và *o*-nitroaniline cho các sản phẩm 2-arylbenzoxazole và 2-arylbenzimidazole với hiệu suất lên đến 90% [32].

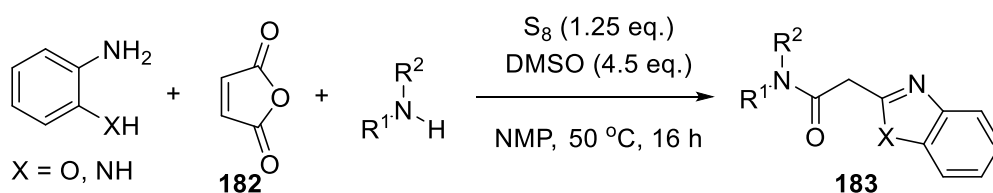


Sơ đồ 1.59 Phản ứng điều chế 2-arylmethyl benzoxazole/benzimidazole

Gan [42] tổng hợp 2-arylmethyl benzoxazole/benzimidazole **178** từ 2-hydroxy/amino aniline **177**, arylacetylene và lưu huỳnh trong DMF (Sơ đồ 1.59). Trong chuyển hóa này, 2-hydroxy/amino aniline phản ứng với lưu huỳnh tạo thành hợp chất trung gian **179**. Cộng hợp **179** vào arylacetylene cho **180**, hợp chất trung gian này phản ứng với một phân tử **177** nữa tạo ra hợp chất trung gian **181**. Hợp chất **181** tách loại mạch lưu huỳnh, đóng vòng và cuối cùng bị oxy hóa tạo sản phẩm **178**.

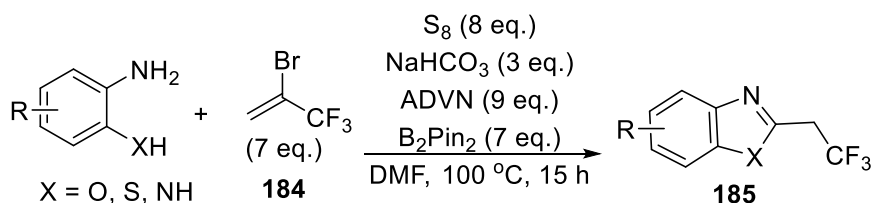
Dẫn xuất malonamide chứa vòng benzoxazole **183** thu được khi cho anhydride maleic **182** phản ứng với *o*-aminophenol hoặc *o*-phenylenediamine và amine thứ hai trong DMSO (Sơ đồ 1.60). Lưu huỳnh tham gia giai đoạn trung gian của phản ứng tạo thành phức hợp sulfur-amine có tính nucleophile. Phức hợp sulfur-amine cộng hợp vào maleate một cách chọn lọc tạo ra succinate. Phản ứng decarboxyl hóa, tách

loại amine và mạch lưu huỳnh cho thioaldehyde. Phản ứng tiếp theo của *o*-aminophenol hoặc *o*-phenylenediamine với thioaldehyde cho benzoxazoline, hợp chất này nhanh chóng bị oxy hóa thành benzoxazole [114].



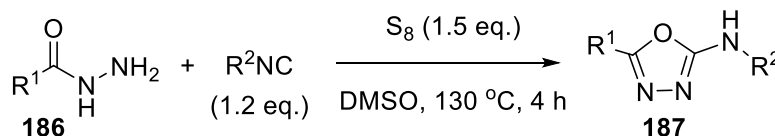
Sơ đồ 1.60 Phản ứng điều chế benzoxazole từ anhydride maleic

Bên cạnh đó, 2-(2,2,2-trifluoroethyl)benzoxazole **185** cũng được tạo thành nhờ phản ứng giữa *o*-aminophenol và 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene **184** khi có mặt lưu huỳnh (Sơ đồ 1.61). Phản ứng trải qua giai đoạn trung gian tạo thành thioamide [82]. Phản ứng có hạn chế là sử dụng 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene có giá thành cao cũng như lượng lớn các chất xúc tiến tạo gốc tự do 2,2'-azobis-(2,4-dimethylvaleronitrile) (ADVN) và bis(pinacolato)diboron (B_2Pin_2).



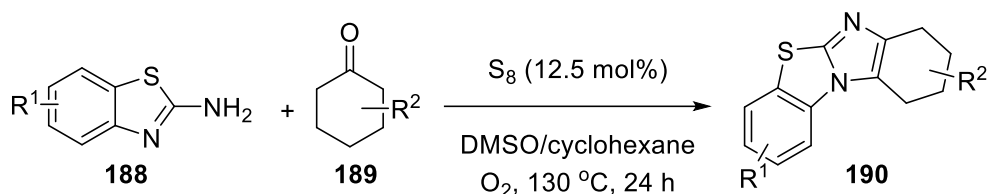
Sơ đồ 1.61 Phản ứng điều chế 2-(2,2,2-trifluoroethyl)benzoxazole

Xiang [8] tổng hợp trực tiếp 2-amino-1,3,4-oxadiazole **187** từ các hydrazide **186** và isonitrile trên cơ sở phản ứng đóng vòng được xúc tiến bởi lưu huỳnh (Sơ đồ 1.62). Trước hết, isonitrile phản ứng với lưu huỳnh tạo thành isothiocyante. Đây được coi là giai đoạn chìa khóa của phản ứng này. Tiếp đó, isothiocyante phản ứng với hydrazide cho thiourea. Hợp chất này sẽ giải phóng H_2S khi đun nóng, tạo thành carbodiimide. Phản ứng cộng nucleophilic nội phân tử của nhóm $-OH$ vào carbodiimide cho sản phẩm cuối cùng.



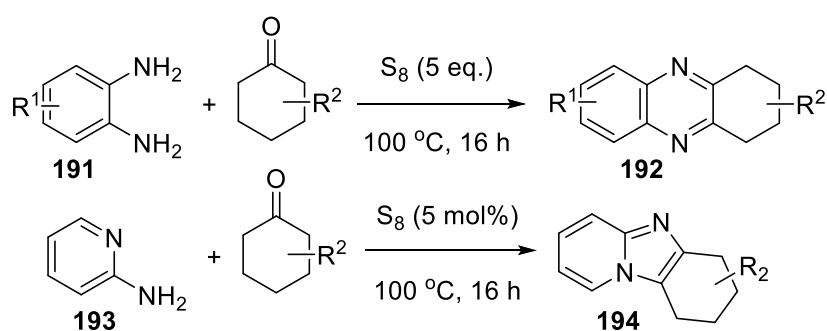
Sơ đồ 1.62 Phản ứng điều chế 2-amino-1,3,4-oxadiazole từ hydrazide và isonitrile

Deng [190] tổng hợp benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole **190** từ 2-aminobenzothiazole **188** và cyclohexanone **189** (Sơ đồ 1.63). Lưu huỳnh kết hợp với oxy tạo thành hệ tác nhân oxy hóa vô cùng hiệu quả đối với chuyển hóa này.



Sơ đồ 1.63 Phản ứng điều chế benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole

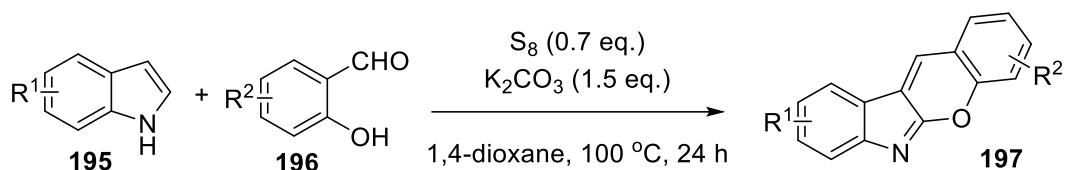
Trong khi đó, 6,7,8,9-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine **192** và 1,2,3,4-tetrahydrophenazine **194** cũng được tạo ra nhờ đun nóng *o*-phenylenediamine **191** hoặc 2-aminopyridine **193** với cyclohexanone khi có mặt lưu huỳnh (Sơ đồ 1.64) [124]. Phản ứng trong cùng điều kiện của *o*-phenylenediamine với aryl ketone hoặc α -tetralone cho 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline và naphthoquinoxaline tương ứng [113]. Phản ứng chuyển hóa tiếp theo của 1,2,3,4-tetrahydrophenazine với amine và S₈ trong DMSO cho 1-aminophenazine [128]. Còn khi đun nóng 2 phân tử *o*-phenylenediamine với cyclohexanone và S₈ khi có mặt xúc tác acid mạnh như HCl, acid trifluoroacetic, acid *p*-toluenesulfonic cho quinoxalino[2,3-*a*]phenazine [121]. Tương tự 2-aminopyridine phản ứng với các aryl/alkylacetaldehyde khác nhau tạo thành 5-aryl/alkyl imidazo[1,2-*a*]pyridine [167].



Sơ đồ 1.64 Điều chế 6,7,8,9-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridine và 1,2,3,4-tetrahydrophenazine

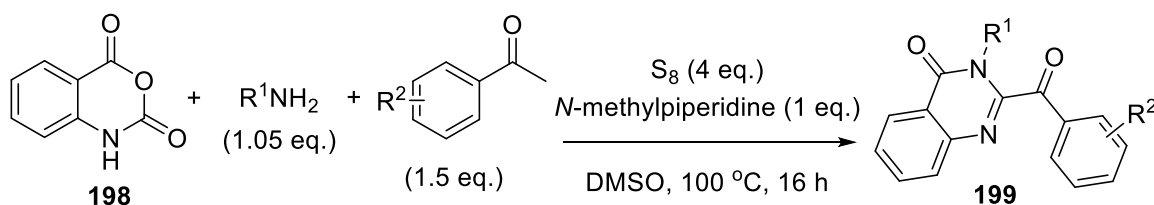
Dẫn xuất của chromeno[2,3-*b*]indole **197** được tổng hợp nhờ phản ứng đóng vòng giữa salicylaldehyde **196** và indole **195** khi có mặt K₂CO₃ và lưu huỳnh (Sơ đồ

1.65). Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy lưu huỳnh không chỉ là tác nhân oxy hóa mà còn góp phần hoạt hóa vị trí số 3 của indole [86].



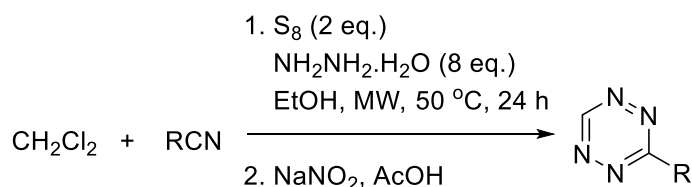
Sơ đồ 1.65 Phản ứng điều chế chromeno[2,3-*b*]indole

Lưu huỳnh xúc tác phản ứng decarboxyl hóa và ngưng tụ giữa isatoic anhydride **198**, amine bậc một và acetophenone tạo thành 3-alkyl/aryl-2-aryloquinazolin-4(3*H*)-one **199** (Sơ đồ 1.66). Giai đoạn chìa khóa là sự oxy hóa chọn lọc nhóm methyl của acetophenone bởi S₈/DMSO, theo sau là phản ứng ngưng tụ với anthranilamide (được tạo ra *in situ* bởi phản ứng decarboxyl hóa và ngưng tụ giữa isatoic anhydride và amine bậc một). Phản ứng này được ứng dụng để tổng hợp tryptanthrin, một alkaloid tự nhiên có hoạt tính kháng viêm và chống ung thư [119].



Sơ đồ 1.66 Phản ứng điều chế 3-alkyl/aryl-2-aryloquinazolin-4(3*H*)-one

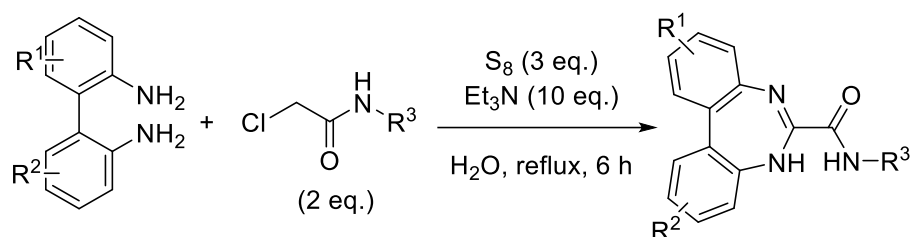
Hợp chất 1,2,4,5-tetrazine được tổng hợp từ dichloromethane, hydrazine hydrate và nitrile qua hai giai đoạn [148] (Sơ đồ 1.67). Lưu huỳnh đóng vai trò hoạt hóa – oxy hóa hydrazine ở giai đoạn đầu tiên để cộng hợp vào dichloromethane, tiếp theo là diazo hóa và thơm hóa.



Sơ đồ 1.67 Phản ứng điều chế 1,2,4,5-tetrazine

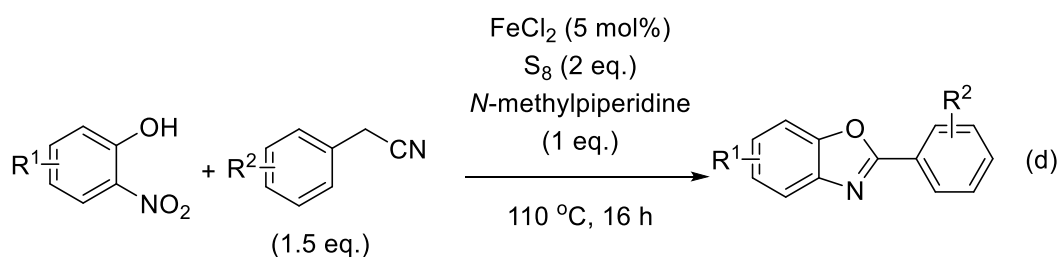
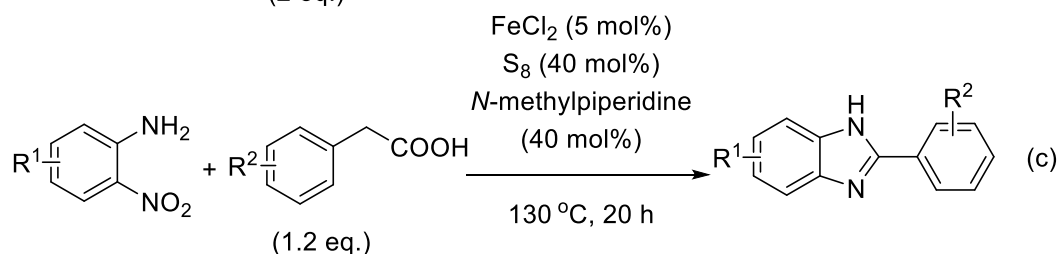
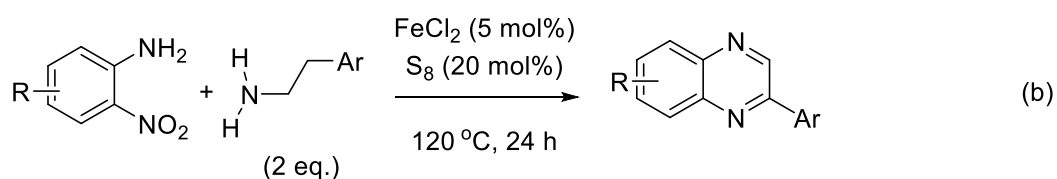
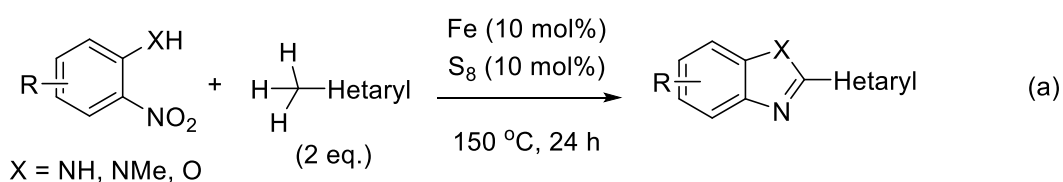
Volkova [169] tổng hợp dibenzo[1,3]diazepine từ 2,2'-biphenyldiamine và 2-chloroacetamide (Sơ đồ 1.68). Phản ứng được xúc tác bởi lưu huỳnh và triethylamine.

Chuyển hóa này cũng tuân theo phản ứng Willgerodt – Kindler tạo thành thioamide. Phản ứng đóng vòng nội phân tử của thioamide đồng thời giải phóng hydrogen sulfide tạo ra sản phẩm.



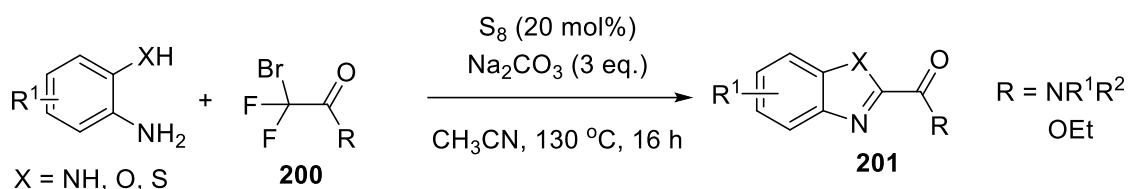
Sơ đồ 1.68 Phản ứng điều chế dibenzo[1,3]diazepine

Sắt sulfide (tạo ra *in situ* từ S₈ và Fe) xúc tác phản ứng oxy hóa khử - ngưng tụ giữa *o*-nitroaniline hoặc *o*-nitrophenol với các dị vòng có nhóm methyl hoạt động [116] như 2-picoline, 4-picoline, quinadine, lepidine và 2-methylbenzimidazole cho 2-hetaryl-benzimidazole và 2-hetaryl-benzoxazole (Sơ đồ 1.69).



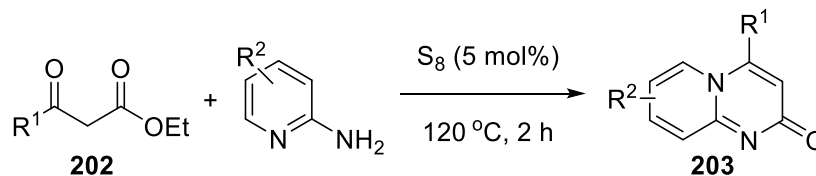
Sơ đồ 1.69 Điều chế 2-hetaryl-benzimidazole và 2-hetaryl-benzoxazole

Tương tự, khi thay dị vòng có nhóm methyl hoạt động bằng 2-arylethylamine [130], sản phẩm thu được là 2-arylquinoxaline. Hệ xúc tác Fe/S còn thể hiện vai trò hiệu quả trong decarboxyl hóa – oxy hóa khử - ngưng tụ giữa acid arylacetic và nitroarene khi có mặt base *N*-methylpiperidine tạo thành 2-arylbenzimidazole [118]. Hệ xúc tác trên cũng xúc tiến phản ứng tách loại cyanide – oxy hóa khử - ngưng tụ để tổng hợp 2-arylbenzoxazole từ *o*-nitrophenol và arylacetonitrile, trong đó lưu huỳnh vừa tách loại nhóm cyanide vừa là tác nhân khử hóa [120].



Sơ đồ 1.70 Điều chế 2-amidobenzimidazole, 2-amido/ester benzoxazole hoặc *N*-benzo[*d*]thiazole-2-carboxamide

Lưu huỳnh xúc tác phản ứng giữa bromodifluoroacetamide **200** với *o*-phenylenediamine, 2-aminophenol hoặc 2-aminothiophenol tạo thành các sản phẩm 2-amidobenzimidazole, 2-amido/ester benzoxazole hoặc *N*-benzo[*d*]thiazole-2-carboxamide **201** với hiệu suất cao (Sơ đồ 1.70). Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy synthon C2 được sinh ra bởi sự phân cắt chọn lọc ba liên kết carbon – halogen bao gồm cả hai liên kết C(sp³)–F khá bền của bromodifluoroacetamide, trong khi đó giữ nguyên liên kết carbon – carbon kém bền hơn [35].

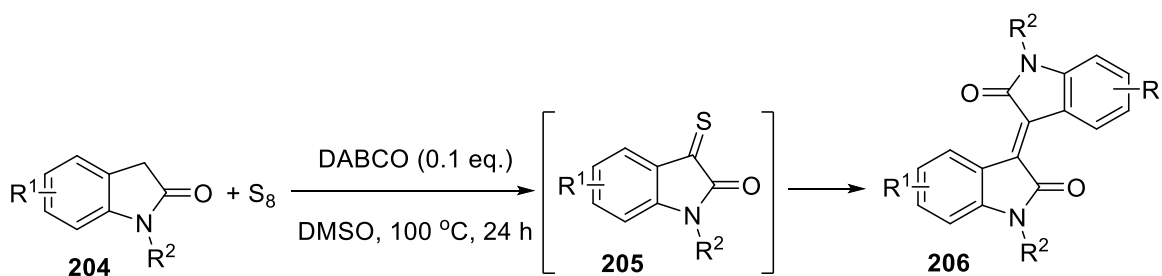


Sơ đồ 1.71 Phản ứng điều chế 4-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-one

Hợp chất 4-methyl-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-one **203** cũng được tổng hợp từ β -oxo ester **202** và 2-aminopyridine trên cơ sở xúc tác lưu huỳnh, trong điều kiện không dùng dung môi, tác nhân oxy hóa hay kim loại (Sơ đồ 1.71). Lưu huỳnh được cho là tạo phức với β -oxo ester làm tăng tính electrophile ở nguyên tử carbon carbonyl của ester, tạo thuận lợi cho sự tấn công của nhóm amino. Các phản ứng oxy hóa đóng

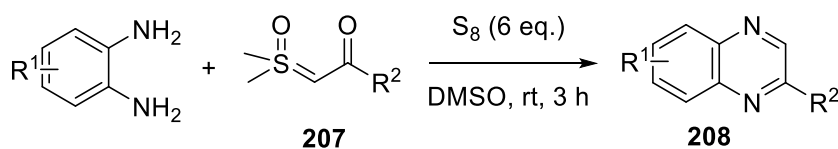
vòng và tách nước tiếp theo cũng có sự tham gia của lưu huỳnh với vai trò làm bền hóa các trạng thái trung gian [148].

Zhou [28] tổng hợp isoindigo **206** thông qua phản ứng của 2-oxoindole **204** với lưu huỳnh khi có mặt DABCO (Sơ đồ 1.72). Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy giai đoạn trung gian tạo ra 3-thioisatin **205**, sau đó hai phân tử 3-thioisatin ngưng tụ với nhau tạo thành sản phẩm cuối cùng isoindigo. Phản ứng này cũng được ứng dụng để tổng hợp chất bán dẫn hữu cơ spirothiopyran.



Sơ đồ 1.72 Phản ứng điều chế isoindigo từ 2-oxoindole và S₈

Pandey [19] đã tổng hợp 2-alkyl/arylquinoxaline **208** với hiệu suất cao ngay ở nhiệt độ phòng từ sulfoxonium ylide **207** và *o*-phenylenediamine khi có mặt lưu huỳnh (Sơ đồ 1.73). Phản ứng này còn được ứng dụng để tổng hợp pyrazine và nhiều hợp chất có hoạt tính sinh học khác.



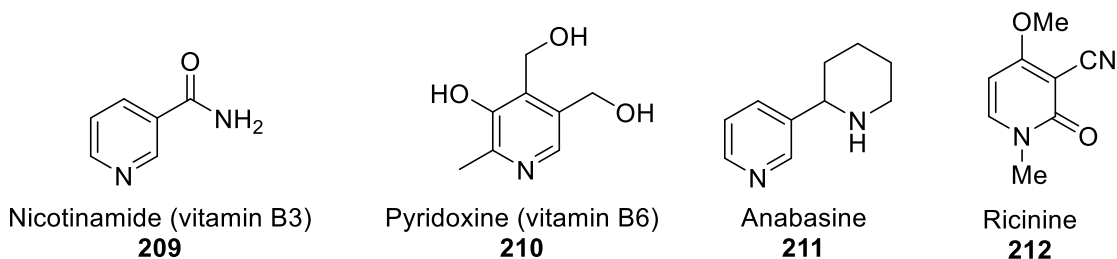
Sơ đồ 1.73 Phản ứng điều chế 2-alkyl/arylquinoxaline

1.2. Tổng quan về 3-cyanopyrid-2-one

1.2.1. Ứng dụng của các dẫn xuất 3-cyanopyridine và pyrid-2-one

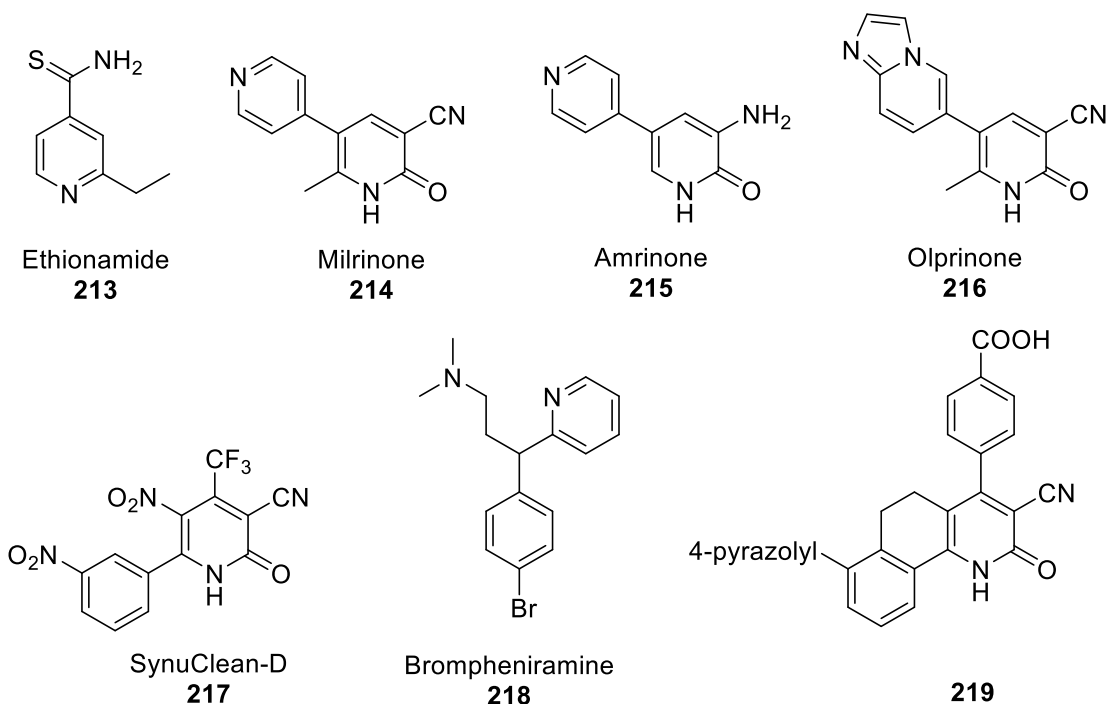
Các dẫn xuất của pyridine, trong đó phải kể đến khung phân tử 3-cyanopyridine và pyrid-2-one, từ lâu đã được biết đến với nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như giảm đau, trợ tim, chống viêm, chống trầm cảm [31], hạ huyết áp, kháng nấm [70], kháng khuẩn và kháng virus [154]. Nhiều hợp chất sẵn có trong tự nhiên, tham gia vào các quá trình sinh học khác nhau và thể hiện dược tính rõ rệt (Hình 1.1). Thí dụ, nicotinamide **209** và pyridoxine **210** là những hợp chất quan trọng

đôi với hệ thần kinh của sinh vật, anabasine **211** có trong cây thuốc lá thường được dùng làm thuốc trừ sâu. Ricinine **212** là một alkaloid có trong cây thầu dầu, dùng làm thuốc kháng côn trùng và chữa bệnh sốt rét [201].



Hình 1.1 Một số dẫn xuất của pyridine có trong tự nhiên

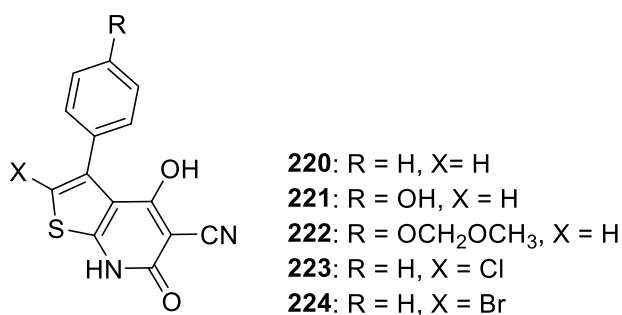
Nhiều dược phẩm quan trọng có chứa khung pyridine (Hình 1.2) như ethionamide **213** là thuốc kháng lao phổ biến. Dẫn xuất pyrid-2-one làm thuốc giãn mạch không chứa glycoside [152]. Milrinone **214** (với tên thương mại Primacor), Amrinone **215** và Olprinone **216** ức chế enzyme phosphodiesterase nên được dùng để điều trị suy tim, đặc biệt trong trường hợp phương pháp điều trị thông thường bằng thuốc giãn mạch và lợi tiểu không đem lại hiệu quả [9].



Hình 1.2 Một số dược phẩm chứa khung pyridine

SynuClean-D **217** cho thấy khả năng chống lại sự tích tụ α -synuclein ở tế bào được nuôi cấy do đó nó là dược phẩm đầy hứa hẹn giúp ngăn ngừa sự thoái hóa của các tế bào thần kinh sản sinh dopamine gây bệnh Parkinson [95]. Brompheniramine **218** đóng vai trò như một chất đối kháng thụ thể histamine H-1 và là một tác nhân chống dị ứng nên thường được dùng để giảm triệu chứng của các tình trạng dị ứng bao gồm viêm mũi và viêm kết mạc [138]. Năm 2015, AstraZeneca công bố một loạt phân tử đồng dạng của thymine như hợp chất **219** được dùng làm chất ức chế non-nucleoside enzyme thymidylate kinase của vi khuẩn lao [107].

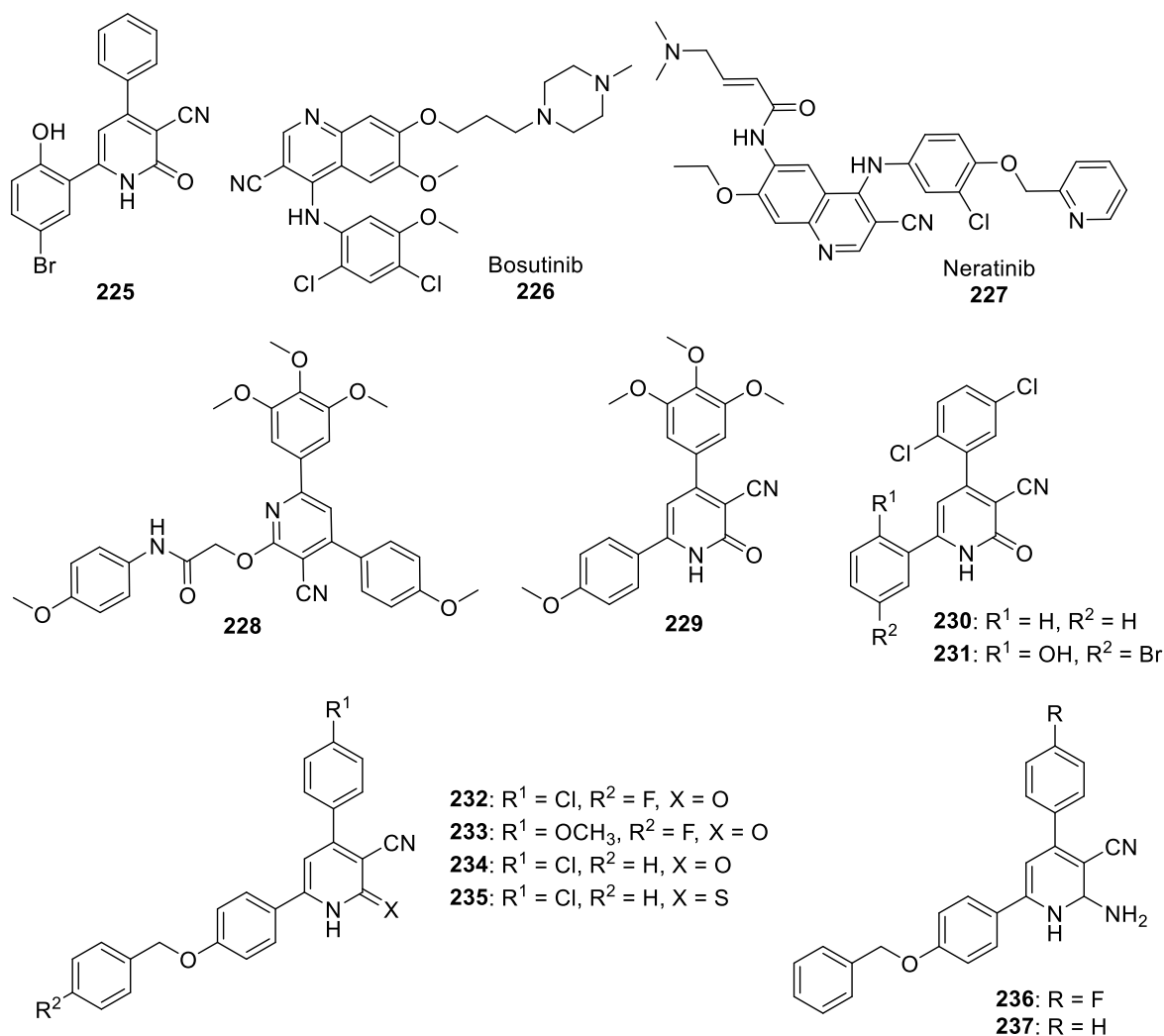
Protein kinase được kích hoạt bằng adenosine monophosphate (AMPK) là sensor chính và điều hòa quá trình chuyển hóa năng lượng nội bào cũng như toàn bộ cơ thể [52]. Khi enzyme này được kích hoạt, nó sẽ làm thay đổi quá trình chuyển hóa carbohydrate và lipid thông qua việc tăng hấp thu glucose và oxy hóa acid béo, đồng thời giảm tổng hợp acid béo và cholesterol. Do đó, AMPK trở thành phân tử mục tiêu trong điều trị bệnh tiểu đường, các hội chứng rối loạn chuyển hóa và béo phì [159]. Một số hợp chất 3-cyanopyrid-2-one **220** - **224** (Hình 1.3) cho thấy khả năng hoạt hóa AMPK [215].



Hình 1.3 Các 3-cyanopyrid-2-one hoạt hóa AMPK

Gần đây, hợp phần 3-cyanopyridine còn cho thấy tác dụng ức chế sự phát triển và gây độc đối với nhiều dòng tế bào ung thư nên đang trở thành một trong các nhóm thuốc chống ung thư đầy tiềm năng (Hình 1.4). PIM kinase liên quan đến nhiều quá trình sinh học khác nhau bao gồm tăng sinh tế bào và biệt hóa tế bào. Chúng là gen sinh ung thư (oncogene) yếu nhưng được phân bố rộng rãi và bất cứ bất thường nào của chúng đều là nguyên nhân gây ra các loại ung thư khác nhau ở người. Các nhà

khoa học nhận thấy rằng dẫn xuất hydroxy **225** có khả năng ức chế mạnh PIM-1 kinase [29]. Bosutinib **226** là thuốc ức chế enzyme tyrosine kinase được chỉ định điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy [42].

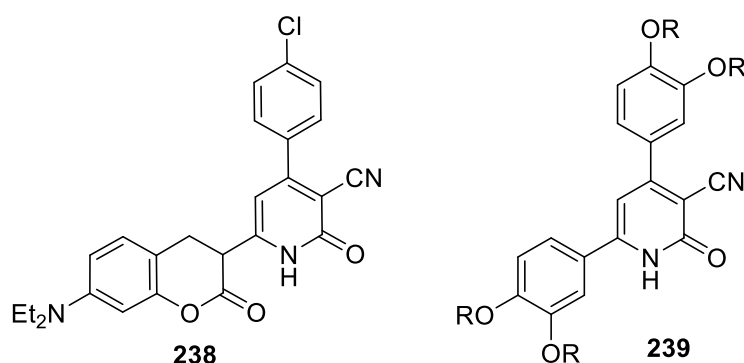


Hình 1.4 Một số dẫn xuất 3-cyanopyridine làm thuốc điều trị ung thư

Neratinib **227** (với tên thương mại Nerlynx) được dùng điều trị ung thư vú giai đoạn hai, giúp kéo dài thời gian sống sau phẫu thuật cắt bỏ [36]. Các dẫn xuất 3-cyanopyridine **230** và **231** cho thấy hoạt tính gây độc tế bào mạnh thông qua việc ức chế quá trình trùng hợp tubulin dẫn đến sự ngừng phân chia tế bào ở giai đoạn giữa của quá trình nguyên phân [153]. Survivin là một protein phân tử lượng nhỏ có vai trò chính trong việc điều chỉnh sự phân chia tế bào. Survivin xuất hiện với tần suất cao trong hầu hết các bệnh ung thư ở người như ung thư phổi, tuyến tụy và vú. Hơn

nữa, survivin còn liên quan đến khả năng kháng lại hóa trị và xạ trị của tế bào ung thư. Do đó, ức chế survivin được coi là mục tiêu quan trọng của các thuốc điều trị ung thư **232 - 237** [3].

Ngoài ra, các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one còn thể hiện tính chất quang lý đặc trưng và có nhiều tiềm năng ứng dụng (Hình 1.5). Cụ thể, hợp chất **238** được dùng làm thể huỳnh quang giúp định vị và theo dõi tương tác của các protein trong tế bào. Nó còn làm sensor điện hóa để phát hiện nitrite [96]. Milrinone **214** là sensor phát quang giúp phát hiện các ion Ru^{3+} , Fe^{3+} , CrO_4^{2-} , $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ và MnO_4^- [186]. Hợp chất 3-cyanopyrid-2-one gắn với alkyl mạch dài **239** là vật liệu phát quang dùng trong chế tạo các thiết bị OLED pha tạp cũng như không pha tạp [173].



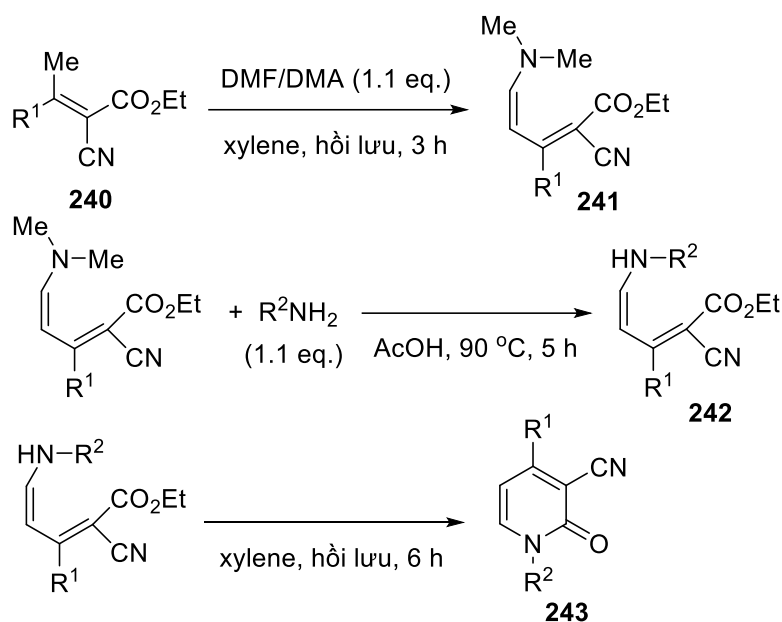
Hình 1.5 Một số dẫn xuất 3-cyanopyrid-2-one làm vật liệu quang học

Như vậy, với khả năng ứng dụng đa dạng và quan trọng của các dẫn xuất của pyridine, đặc biệt là nhóm hợp chất 3-cyanopyrid-2-one, việc nghiên cứu điều chế các hợp chất này không chỉ làm giàu thêm kho tàng lý thuyết về tổng hợp hữu cơ mà còn có ý nghĩa thực tiễn sâu sắc.

1.2.2. Các phương pháp tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one

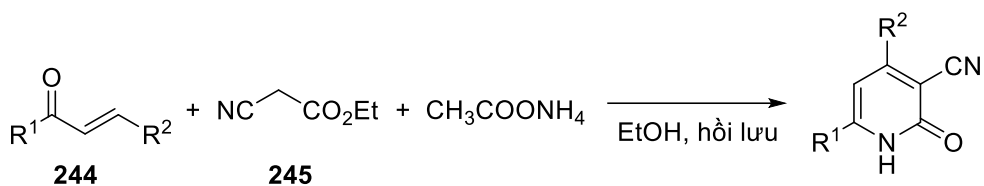
Các phản ứng tổng hợp 3-cyano-pyrid-2-one chủ yếu theo con đường ngưng tụ đóng vòng một dẫn xuất acetonitrile (cyanoacetate ester, cyanoacetamide hoặc malononitrile) với một hợp chất carbonyl thích hợp (1,3-dicarbonyl hoặc α , β -không no) theo kiểu [3 + 3]. Trong đó, trước hết xảy ra phản ứng cộng hợp Michael của dẫn xuất acetonitrile vào hợp chất carbonyl, tiếp theo là đóng vòng và oxy hóa – thơm hóa tạo thành sản phẩm. Piroyan và Melikyan [144] đã tổng hợp *N*-aryl-3-cyano-4-methyl/phenyl pyridine-2(1*H*)-one **243** trên cơ sở phản ứng của ylideneacyanoacetic

acid ethyl ester **240** với *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF/DMA) tạo ra enaminonitrile **241**, amine hóa chất này với arylamine trong acid acetic bằng rồi đóng vòng **242** tạo ra sản phẩm cuối cùng (Sơ đồ 1.74). Villemin [75] phát triển phản ứng của Piroyan và Melikyan khi cho ethyl 2-cyano-5-(dimethylamino)-3-arylpenta-2,4-dienoate (enaminonitrile) phản ứng với các amine bậc một khác nhau ở nhiệt độ thường trong điều kiện không dùng dung môi.



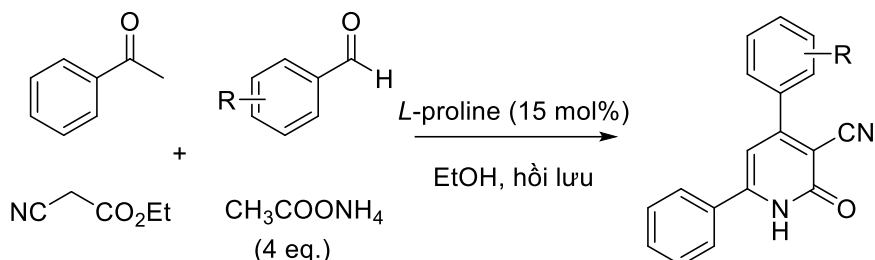
Sơ đồ 1.74 Phản ứng điều chế *N*-aryl-3-cyano-4-methyl/phenylpyridine-2(1*H*)-one

Nhiều phản ứng *one-pot* đã được phát triển nhằm tối ưu hóa các điều kiện và nâng cao hiệu suất phản ứng. Ketone α, β không no có thể ngưng tụ với các hợp phần acetonitrile khác nhau trong lượng dư ammonium acetate tạo ra 3-cyanopyridin-2-one. Thí dụ, đun nóng chalcone **244** với ethyl cyanoacetate **245** khi có mặt lượng dư ammonium acetate trong ethanol thu được 3-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine (Sơ đồ 1.75) với hiệu suất rất thấp 22-28% [217].



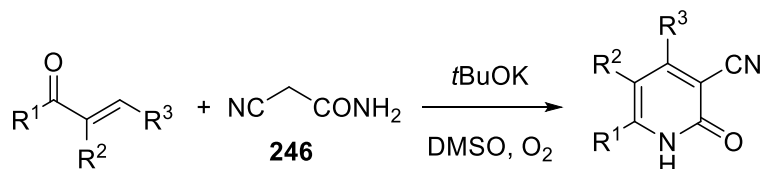
Sơ đồ 1.75 Điều chế 3-cyanopyridin-2-one từ chalcone và ethyl cyanoacetate

Keshavarz và Behbahanithe [72] cải tiến phản ứng trên khi sử dụng *L*-proline làm base khi tổng hợp 3-cyano-4,6-diarylpyrid-2-one từ arylaldehyde, acetophenone, ethyl cyanoacetate và ammonium acetate (Sơ đồ 1.76). Phản ứng dùng tương đối dư ammonium acetate (4 eq.) và oxy không khí đóng vai trò chất oxy hóa. Sản phẩm thu được với hiệu suất cao 60-81% tuy nhiên số lượng chất phản ứng hạn chế (6 chất).



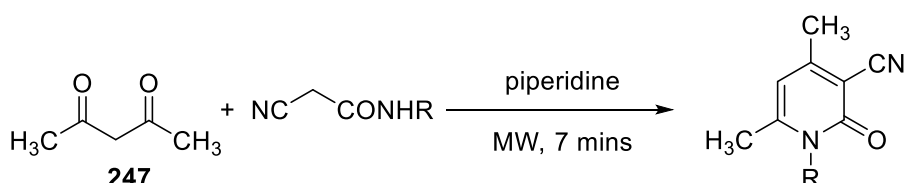
Sơ đồ 1.76 Điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Keshavarz và Behbahanithe

Phản ứng của các enone khác nhau với cyanoacetamide **246** trong DMSO khi có mặt lượng dư *t*-BuOK cũng tạo thành 3-cyano-pyrid-2-one (Sơ đồ 1.77). Phản ứng sử dụng xúc tác base rất mạnh và khí oxy làm tác nhân oxy hóa nên bị hạn chế về nhóm chức ở chất phản ứng cũng như hiệu suất sản phẩm không cao 45-58% [15].



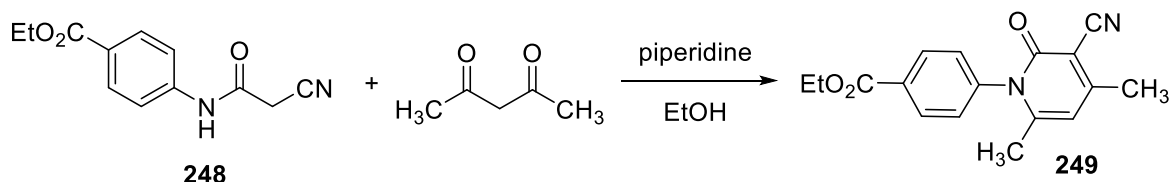
Sơ đồ 1.77 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one từ enone và cyanoacetamide

Bên cạnh đó, hợp phần 1,3-diketone cũng được sử dụng để xây dựng nên khung phân tử của 3-cyanopyrid-2-one. Các hợp chất *N*-alkyl/aryl-4,6-dimethyl-3-cyano-pyrid-2-one được điều chế từ acetylacetone **247** và cyanoacetamide thể tương ứng dưới tác dụng của năng lượng vi sóng (Sơ đồ 1.78). Sản phẩm thu được với hiệu suất lên tới 99% trong thời gian ngắn [101], tuy nhiên phản ứng chỉ sử dụng tác nhân 1,3-diketone duy nhất là acetylacetone.



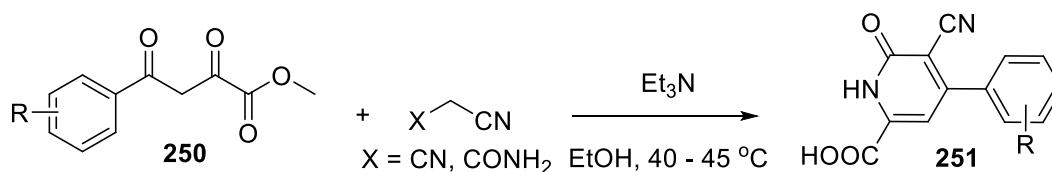
Sơ đồ 1.78 Phản ứng điều chế *N*-alkyl/aryl-4,6-dimethyl-3-cyano-pyrid-2-one

Tương tự, Raslan [149] sử dụng ethyl 4-(2-cyanoacetamido)benzoate (được điều chế từ ethyl 4-aminobenzoate và ethyl cyanoacetate) để tổng hợp nên hợp chất ethyl 4-(3-cyano-4,6-dimethyl-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl)benzoate **249** có khả năng ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư ruột (Sơ đồ 1.79). Gouda [46] cũng thực hiện phản ứng tương tự với 2-cyano-*N*-(4-sulfamoylphenyl) acetamide.



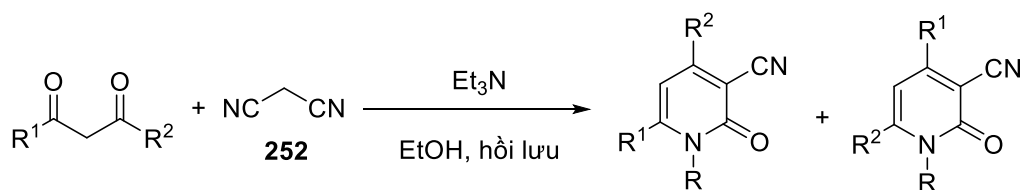
Sơ đồ 1.79 Phản ứng điều chế của Raslan

Trong khi đó, Maryasov [98] tổng hợp 4-aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic acid **251** từ methyl ester của acylpyruvic acid **250** và malononitrile hoặc cyanoacetamide (Sơ đồ 1.80). Nhìn chung, các phản ứng của Raslan, Gouda và Maryasov đều sử dụng chất phản ứng không sẵn có, phải tổng hợp qua nhiều giai đoạn hoặc giá thành cao.



Sơ đồ 1.80 Điều chế 4-aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic acid

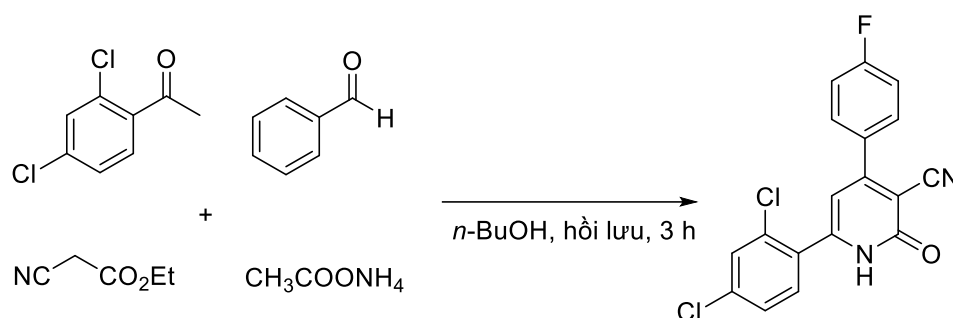
Sheibani [160] đã tổng hợp 3-cyano-pyrid-2-one bằng cách đun hồi lưu malononitrile **252** với 1,3-dicarbonyl và triethylamine trong ethanol (Sơ đồ 1.81). Phản ứng thu được hỗn hợp hai pyrid-2-one hoặc chỉ một sản phẩm duy nhất tùy thuộc vào độ bền vững của enol trung gian.



Sơ đồ 1.81 Phản ứng điều chế 3-cyano-pyrid-2-one theo Sheibani

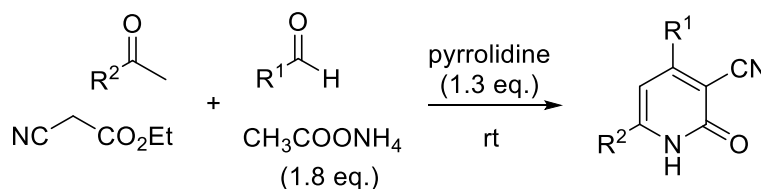
Abbas [39] tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one bằng phản ứng bốn thành phần mô phỏng phản ứng Hantzsch với 2,4-dichloroacetophenone, 4-fluorobenzaldehyde, ethyl

cyanoacetate và ammonium acetate trong *n*-butanol (Sơ đồ 1.82). So với phương pháp truyền thống trải qua nhiều giai đoạn, các phản ứng đa thành phần tiến hành đơn giản hơn với các aldehyde và ketone sẵn có. Tuy nhiên, phản ứng của Abbas cần lượng dư ammonium acetate và hiệu suất không ổn định (20–80%) tùy thuộc chủ yếu vào chất phản ứng. Nhiều giải pháp đã được đưa ra như sử dụng dung môi polyethylene glycol (hiệu suất đạt đến 80% ở 110°C) [157] hoặc sử dụng năng lượng vi sóng [4].



Sơ đồ 1.82 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Abbas

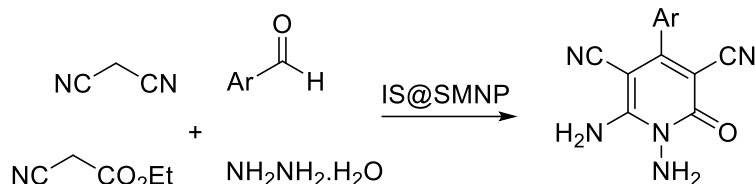
Wang [179] sử dụng base pyrrolidine xúc tác cho phản ứng bốn thành phần tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one (Sơ đồ 1.83). Theo cơ chế phản ứng được đề xuất, trước hết, ethyl cyanoacetate ngưng tụ với aldehyde theo Knoevenagel, tiếp đó cộng hợp theo Michael với enamine (được tạo ra từ ketone và pyrrolidine) cho δ -keto α -cyano ester, cuối cùng là phản ứng với ammonium acetate và đóng vòng nội phân tử. Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ thường, tuy nhiên oxy không khí vẫn là chất oxy hóa chính và hiệu suất phản ứng không ổn định, phụ thuộc nhiều vào chất phản ứng (27-82%).



Sơ đồ 1.83 Phản ứng điều chế 3-cyanopyrid-2-one theo Wang

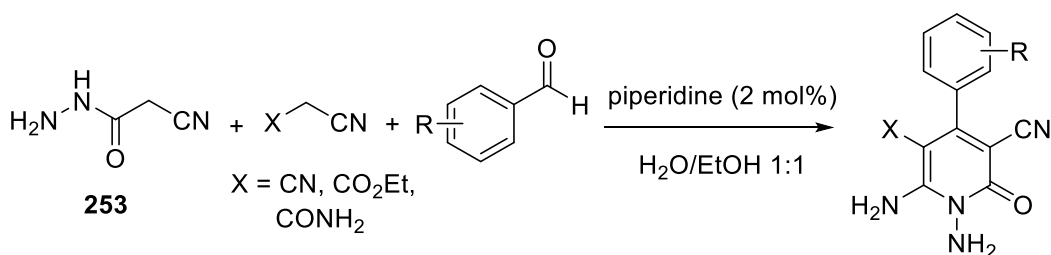
Dinari [165] tổng hợp 1,6-diamino-3,5-dicyano-2-oxopyridine từ benzaldehyde, malononitrile, ethyl cyanoacetate và hydrazine hydrate (Sơ đồ 1.84). Sản phẩm thu được với hiệu suất cao (85%) sau thời gian phản ứng ngắn (40 phút) khi sử dụng 50 mg xúc tác IS@SMNPs (muối ionic piperazinium tẩm vào lớp phủ

silica của nanoparticle Fe₃O₄) ở nhiệt độ phòng. Sau 5 lần tái sử dụng IS@SMNPs, hiệu suất phản ứng vẫn đạt được tới 80% cho thấy đây là một phương pháp tổng hợp hiệu quả và thân thiện với môi trường. Việc điều chế xúc tác tương đối phức tạp là một hạn chế của phản ứng này.



Sơ đồ 1.84 Phản ứng điều chế 1,6-diamino-3,5-dicyano-2-oxypyridine

Bayat [56] tổng hợp *N*-amino-6-amino-3-cyano-pyrid-2-one từ cyanoacetohydrazide **253**, dẫn xuất acetonitrile (malononitrile, ethyl cyanoacetate, cyanoacetamide) và benzaldehyde (Sơ đồ 1.85). Phản ứng trải qua các giai đoạn ngưng tụ Knoevenagel, cộng hợp Micheal, đóng vòng nội phân tử, tautomer hóa imine – enamine và oxy hóa – thơm hóa. Phản ứng sử dụng dung môi xanh là nước hoặc hỗn hợp nước – ethanol cho sản phẩm với hiệu suất cao 65-91%. Tuy nhiên, chất phản ứng cyanoacetohydrazide có giá thành cao và dễ cháy nổ.



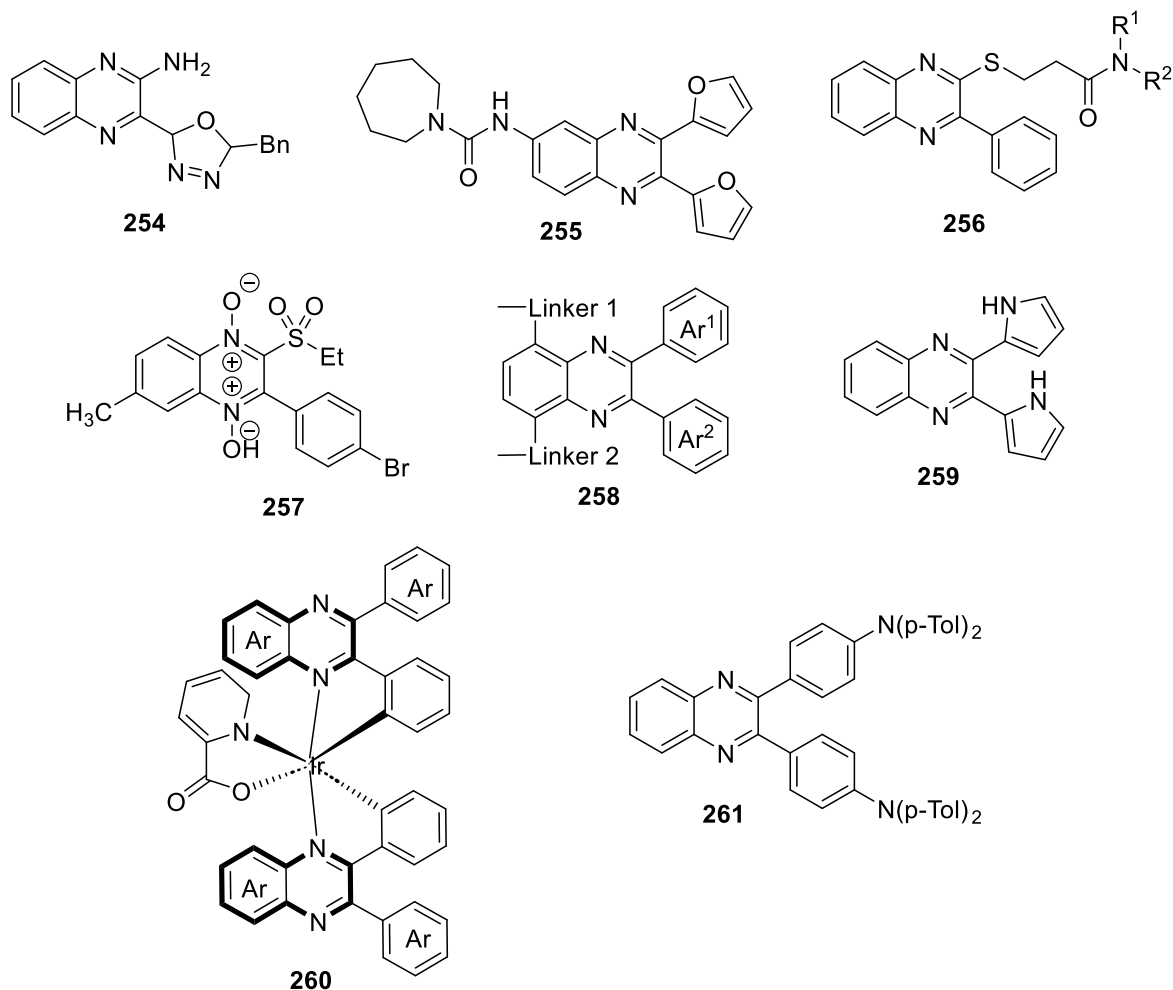
Sơ đồ 1.85 Phản ứng điều chế *N*-amino-6-amino-3-cyano-pyrid-2-one

Tóm lại, các phản ứng tổng hợp khung phân tử 3-cyanopyrid-2-one đã công bố còn tồn tại một số hạn chế như chất phản ứng có cấu trúc phức tạp, không sẵn có phải tổng hợp qua nhiều giai đoạn hoặc có giá thành cao. Phản ứng sử dụng base mạnh và oxy làm chất oxy hóa nên bị giới hạn về loại nhóm thế ở sản phẩm. Đa số phản ứng xảy ra trong điều kiện khắc nghiệt và thời gian phản ứng kéo dài. Do đó, luận án hướng tới việc xây dựng quy trình tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one từ các nguyên liệu sẵn có hoặc dễ dàng tổng hợp, đa dạng về nhóm thế như chalcone và

cyanoacetamide, trong điều kiện êm dịu hơn với base DABCO và lưu huỳnh nguyên tố là tác nhân oxy hóa yếu hơn oxygen, dễ định lượng, dễ điều khiển.

1.3. Tổng quan về 2,3-diarylquinoxaline

1.3.1. Ứng dụng của quinoxaline và 2,3-diarylquinoxaline



Hình 1.6 Một số quinoxaline ứng dụng trong dược học và vật liệu

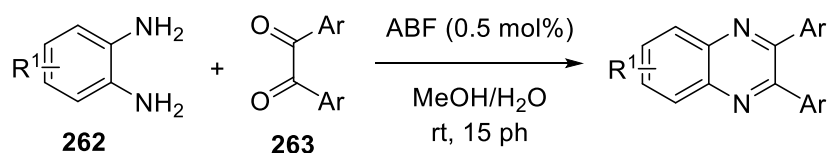
Quinoxaline là nhóm hợp chất dị vòng có nhiều ứng dụng trong hóa học, dược học và vật liệu (Hình 1.6), trong đó đáng chú ý nhất là 2,3-diarylquinoxaline. Các hợp chất quinoxaline có những tính chất dược lý đáng chú ý như 2-aminoquinoxaline **254** là chất đối kháng thụ thể adenosine A2A nên được sử dụng làm thuốc giãn mạch [53], **255** ức chế gen BRCA1 gây ung thư vú, các quinoxal-2-yl thioether **256** được sử dụng làm thuốc chống ung thư và **257** là tác nhân gây độc tế bào [183]. Quinoxaline còn được ứng dụng trong lĩnh vực vật liệu như làm pin năng lượng mặt

trời **258** [18], cảm biến huỳnh quang **259** [12], thiết bị quang điện **260** [105], và vật liệu thay đổi màu sắc theo bức xạ tiếp xúc **261** [41].

1.3.2. Các phương pháp tổng hợp quinoxaline và 2,3-diarylquinoxaline

Quinoxaline được tổng hợp nhờ phản ứng của *o*-phenylenediamine với 1,2-diketone [10], α -hydroxyketone [150], epoxide [5], α -bromoketone [163], alkyne-1 [108], aldehyde [30], deoxybenzoin [146], β -aryl amine [212], và ynone [162]. Các chuyển hóa khác bao gồm phản ứng ngưng tụ của 2-iodoaniline, aryl acetaldehyde và sodium azide với xúc tác đồng [200], ngưng tụ giữa *N*-aryl ketimine và sodium azide [27], khử hóa coupling của 2-nitroaniline với 1,2-diketone [45], đóng vòng dị tố của nitro ketene *N,S*-arylaminoacetal nhờ POCl₃ [172], phản ứng thế nucleophilic giữa *o*-nitrohalobenzene và amine no tiếp đó là khử hóa đóng vòng [187], phản ứng đóng vòng của α -aryliminophenylhydrazone [100] hoặc dẫn xuất oxime [97] của hợp chất α -dicarbonyl với aniline. Các phương pháp này gặp phải một số hạn chế như sử dụng chất xúc tác có giá thành cao, chất phản ứng không sẵn có [38], cấu trúc sản phẩm không đa dạng, điều kiện phản ứng khắc nghiệt và hiệu suất không cao [79].

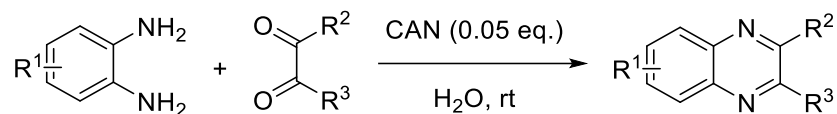
Theo truyền thống, 2,3-diarylquinoxaline được điều chế từ vicinal diketone và *o*-phenylenediamine. Lassagne [78] nghiên cứu phản ứng của *o*-phenylenediamine **262** và diketone hoặc α -ketoaldehyde **263** trên cơ sở xúc tác acid Bronsted ammonium bifluoride (ABF) (Sơ đồ 1.86). Các sản phẩm quinoxaline thế ở vị trí số 2 hoặc vị trí số 2 và 3 được tạo thành với hiệu suất rất cao (lên tới 99%) sau thời gian phản ứng ngắn.



Sơ đồ 1.86 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Lassagne

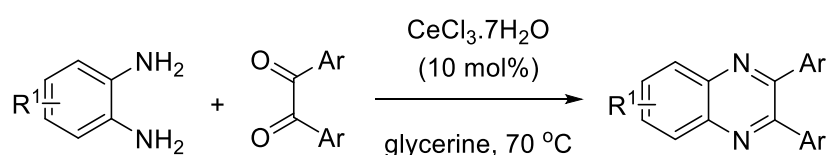
Ngoài xúc tác acid Lewis hay acid Bronsted, nhiều nghiên cứu đã được phát triển cho phản ứng này như sử dụng kim loại chuyển tiếp. Yao [104] sử dụng cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) xúc tác cho phản ứng tổng hợp 2,3-diarylquinoxaline từ *o*-phenylenediamine và vicinal diketone (Sơ đồ 1.87). Phản ứng này có ưu điểm là

sử dụng dung môi nước, tinh chế sản phẩm dễ dàng và sử dụng ít xúc tác. Khi không sử dụng xúc tác, phản ứng trong nước chỉ tạo thành 2,3-dialkylquinoxaline [33].



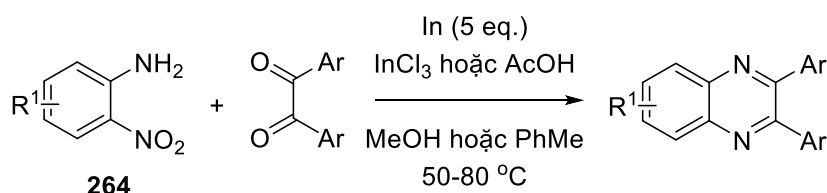
Sơ đồ 1.87 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Yao

Narsaiah và Kumar [109] sử dụng cerium chloride và glycerine cho phản ứng điều chế quinoxaline (Sơ đồ 1.88).



Sơ đồ 1.88 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Narsaiah và Kumar

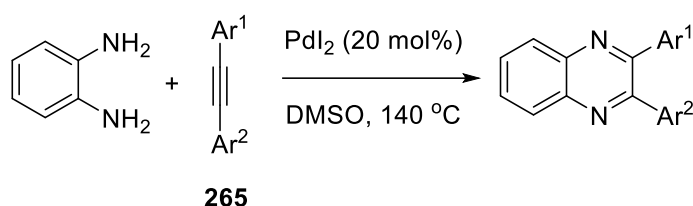
Nhiều xúc tác dị thể khác cũng được nghiên cứu cho phản ứng tương tự bao gồm oxide kim loại ZrO_2/Ga_2O_3 [2], amberlyst-15 [88], graphite [67], vật liệu nano từ $MnFe_2O_4$ [13], nanozeolite kết hợp với acid propylsulfonic [6]. Wang [213] tổng hợp 2,3-diarylquinoxaline nhờ năng lượng vi sóng với xúc tác polyethylene glycol (PEG-400). Trong khi đó, Pawar [10] sử dụng hệ xúc tác $I_2/DMSO$ cho phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline, còn Wu [51] dùng sóng siêu âm để kích thích sự chuyển hóa của *o*-phenylenediamine và diketone ngay ở nhiệt độ phòng.



Sơ đồ 1.89 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Kim

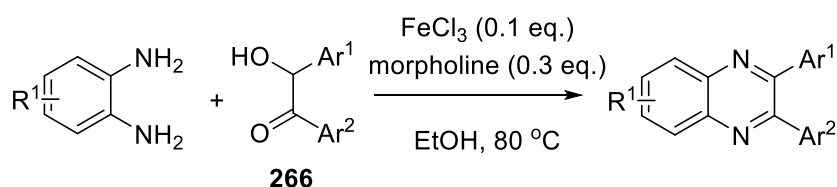
Nhóm nitro có thể chuyển hóa thành nhóm amino nên *o*-nitroaniline thay thế cho *o*-phenylenediamine trong phản ứng tổng hợp quinoxaline. Kim [45] điều chế quinoxaline từ *o*-nitroaniline **264** và vicinal diketone (Sơ đồ 1.89). Sản phẩm được tạo thành với hiệu suất từ trung bình đến cao với đa dạng nhóm thế trên chất phản ứng như dialkyl, diaryl, diheteroaryl ketone và phenanthrene-9,10-dione. Phản ứng vẫn sử dụng kim loại chuyển tiếp, acid Lewis hay acid Bronsted làm chất xúc tác.

Các hợp chất chứa liên kết bội carbon-carbon có khả năng chuyển hóa thành hợp chất carbonyl trong những điều kiện nhất định. Do đó, alkyne, alkene và allene có thể kết hợp với *o*-phenylenediamine để tạo nên khung phân tử quinoxaline. Provot và Alami [106] công bố phản ứng oxy hóa alkyne **265** thành diketone từ đó tổng hợp *one-pot* 2,3-diarylquinoxaline với hệ xúc tác PdI₂/DMSO (Sơ đồ 1.90). Tiếp đó, Chandrasekhar [17] cải tiến phương pháp này bằng xúc tác PdCl₂/CuCl₂ trong PEG-400. Sự oxy hóa alkyne thành vicinal diketone xảy ra hiệu quả ngay ở nhiệt độ phòng. Các phản ứng này đều cần xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp và chất phản ứng 1,2-diarylacetylene có giá thành cao.



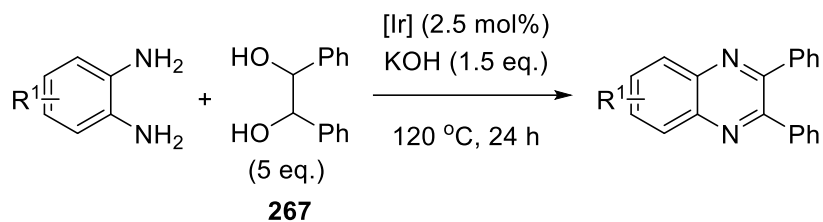
Sơ đồ 1.90 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Provot và Alami

Hu [166] phát triển phản ứng *one-pot* tổng hợp quinoxaline từ 1,2-diamine và α -hydroxyketone **266** sử dụng hệ đồng xúc tác FeCl₃ và morpholine (Sơ đồ 1.91). FeCl₃ và morpholine cùng với oxygen không khí chuyển hóa α -hydroxyketone thành 1,2-diketone, tiếp đó Fe³⁺ đóng vai trò chính trong chuyển hóa 1,2-diketone và 1,2-diamine thành quinoxaline.



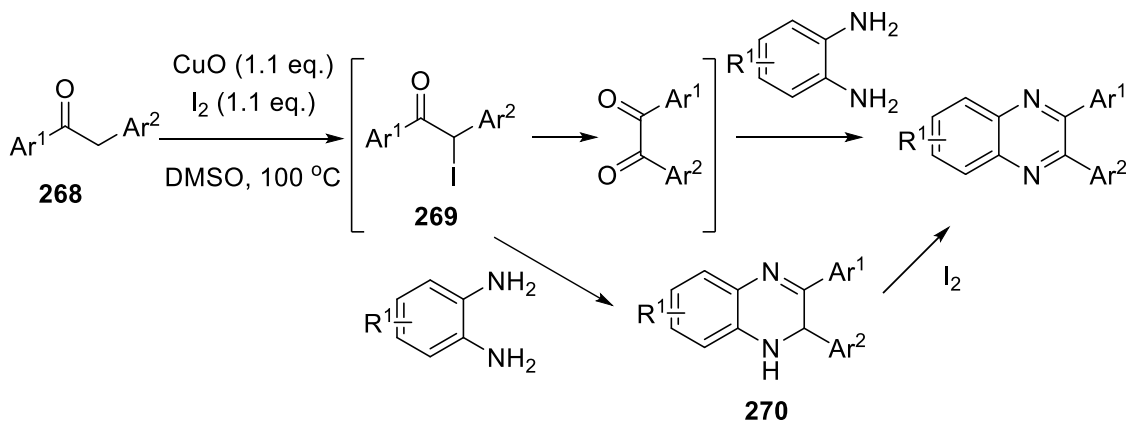
Sơ đồ 1.91 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Hu

Các vicinal diol phản ứng với *o*-phenylenediamine trong chuỗi phản ứng oxy hóa – vòng hóa cũng tạo ra quinoxaline. Kundu [16] điều chế thành công 2,3-diphenylquinoxaline từ *o*-phenylenediamine và diol tương ứng **267** trên nền xúc tác là phức chất iridium (Sơ đồ 1.92). Xúc tác phức chất kim loại chuyển tiếp có giá thành cao, lượng diol và kiềm mạnh sử dụng tương đối dư, điều kiện phản ứng khắc nghiệt và sự giới hạn về chất phản ứng là những hạn chế của phương pháp này.



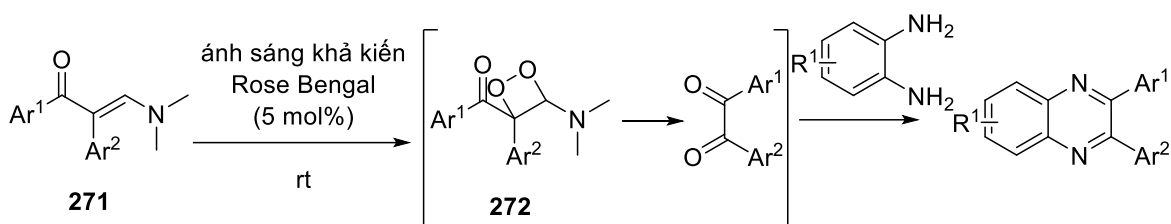
Sơ đồ 1.92 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Kundu

Wu [83] tổng hợp quinoxaline từ methyl hoặc methylene ketone **268** xúc tác bởi CuO và I₂ (Sơ đồ 1.93). Sự chuyển hóa bắt đầu với phản ứng giữa iodine và methylene ketone tạo ra α -iodoketone **269**, tiếp theo là oxy hóa theo Kornblum bởi DMSO cho 1,2-diketone, diketone đóng vòng với *o*-phenylenediamine tạo thành sản phẩm quinoxaline. Hoặc α -iodoketone trực tiếp phản ứng với *o*-phenylenediamine cho dihydroquinoxaline **270**. Phản ứng sử dụng kim loại chuyển tiếp để gắn iodine vào khung phân tử ketone và hệ I₂/DMSO đóng vai trò tác nhân oxy hóa.



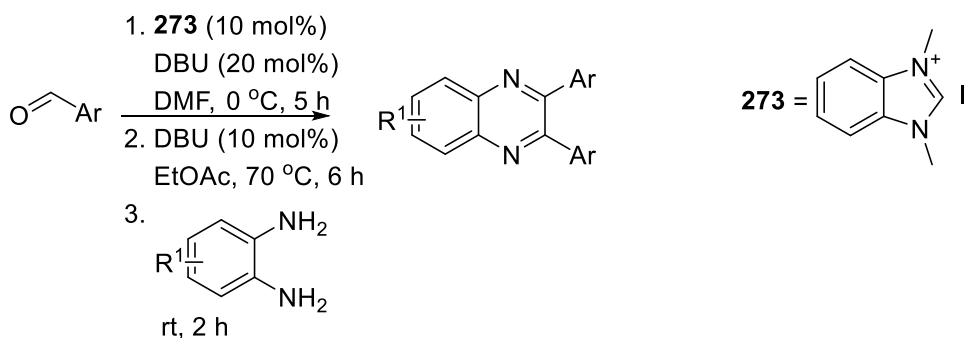
Sơ đồ 1.93 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Wu

Wan [14] tổng hợp quinoxaline từ enaminone **271** và *o*-phenylenediamine với 5 mol% xúc tác quang hóa Rose Bengal dưới ánh sáng khả kiến. Theo cơ chế phản ứng được đề xuất, enaminone bị oxy hóa bởi oxygen khi có mặt Rose Bengal cho peroxide trung gian dạng vòng **272**. Hợp chất trung gian này bị phân tách thành diketone và tiếp theo là phản ứng với *o*-phenylenediamine tạo ra sản phẩm quinoxaline (Sơ đồ 1.94). Phản ứng vẫn sử dụng oxygen làm tác nhân oxy hóa – thơm hóa và chất phản ứng enaminone không sẵn có, phải điều chế qua nhiều giai đoạn.



Sơ đồ 1.94 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Wan

Peng [85] tổng hợp 2,3-diarylquinoxaline từ aldehyde và 1,2-diamine thông qua chuỗi các phản ứng: carbene **273** xúc tác phản ứng umpolung của aldehyde thơm tạo ra α -hydroxy ketone; oxy hóa α -hydroxy ketone thành 1,2-diketone với xúc tác DBU trong không khí; ngưng tụ đóng vòng giữa 1,2-diamine và 1,2-diketone tạo thành sản phẩm cuối cùng 2,3-diarylquinoxaline (Sơ đồ 1.95).

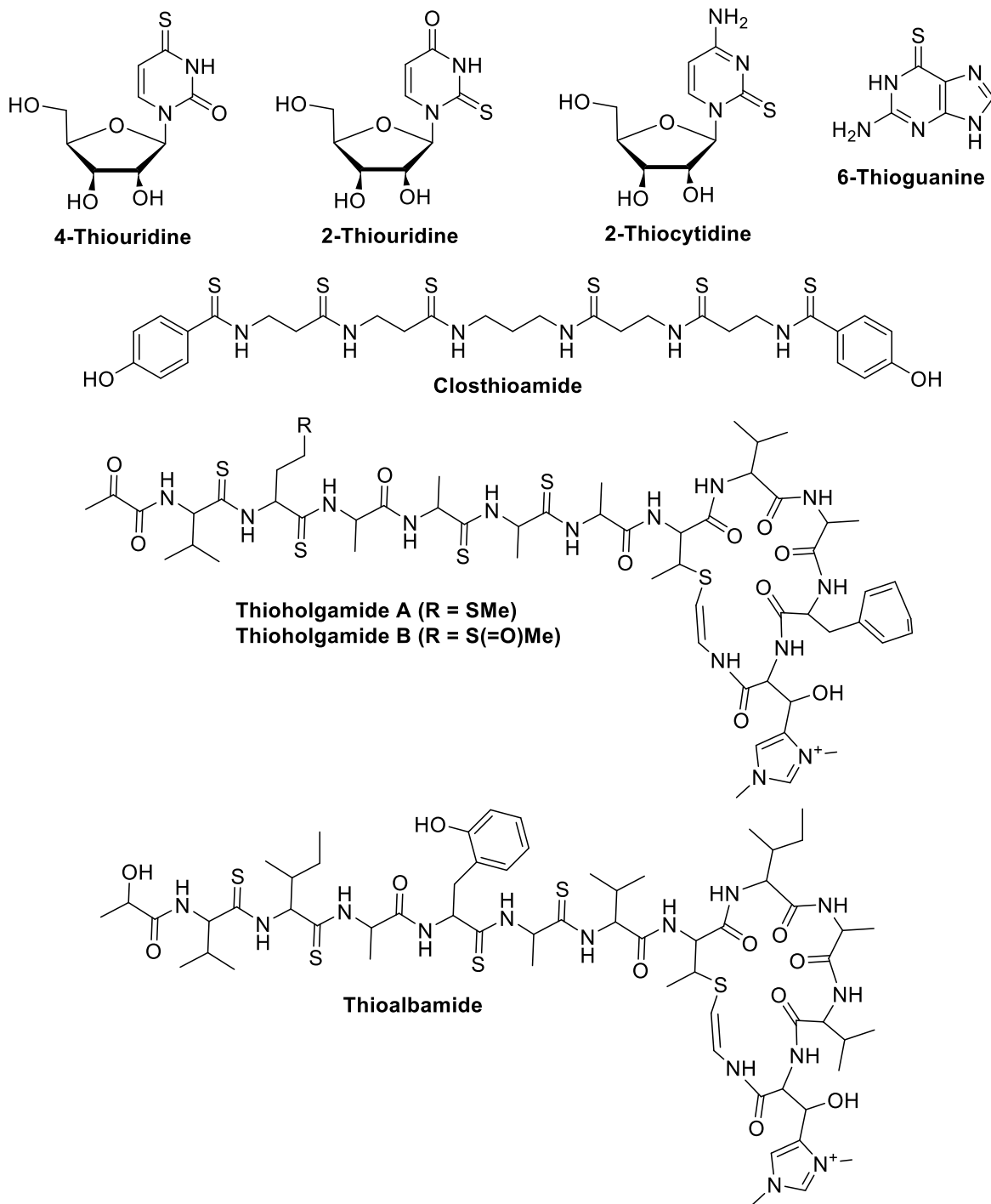


Sơ đồ 1.95 Phản ứng điều chế 2,3-diarylquinoxaline theo Peng

Nhìn chung, 2,3-diarylquinoxaline được tổng hợp trực tiếp trên cơ sở ngưng tụ đóng vòng của 1,2-diketone và *o*-phenylenediamine nên bị hạn chế về sự đa dạng của chất phản ứng. Các phản ứng đã công bố đều sử dụng hoặc xúc tác acid, hoặc kim loại chuyển tiếp hay xúc tác quang hóa có giá thành cao. Chất oxy hóa chính là oxygen hoặc hệ $I_2/DMSO$ có thể gây nên sự oxy hóa quá mức nên cũng hạn chế nhóm thế trên sản phẩm. Phản ứng điều chế từ hợp chất arylaldehyde đơn giản, rẻ tiền, sẵn có lại có quy trình phức tạp, trải qua nhiều giai đoạn. Do đó, luận án hướng tới việc phát triển quy trình tổng hợp trực tiếp 2,3-diarylquinoxaline một cách nhanh chóng từ các nguyên liệu sẵn có là *o*-phenylenediamine và arylketone, sử dụng xúc tác base và môi trường oxy hóa êm dịu hơn với sự tham gia của lưu huỳnh.

1.4. Tổng quan về thioamide

1.4.1. Ứng dụng của thioamide



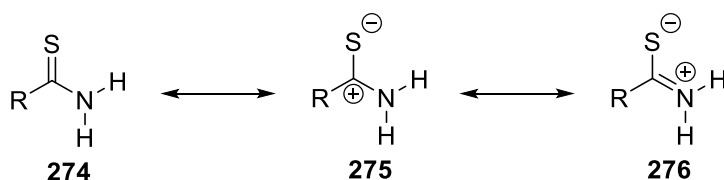
Hình 1.7 Một số hợp chất thiên nhiên chứa nhóm chức thioamide

Thioamide là hợp chất tương tự amide trong đó nhóm C=O của amide được thay thế bởi nhóm C=S. Khung thioamide xuất hiện trong rất nhiều hợp chất thiên

nhiên cũng như dược phẩm (Hình 1.7) với những hoạt tính sinh học quan trọng như kháng khuẩn, kháng nấm [94], diệt trừ sâu bệnh, giun sán [151] và ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư. Hợp chất 2-thiouridine là một nucleoside có trong thành phần của ARN vận chuyển, giúp đảm bảo sự sao mã chính xác và hiệu quả. Clostioamide là polythioamide được sản sinh bởi vi khuẩn kỵ khí, gram dương *Ruminiclostridium cellulolyticum* có trong đất. Clostioamide ức chế sự phát triển của một số tác nhân gây bệnh ở người như vi khuẩn tụ cầu vàng, vi khuẩn lậu. 4-Thiouridine là chất phát quang dùng trong nghiên cứu tương tác giữa acid nucleic và protein. 6-Thioguanine (tên thương mại là Tioguanine) được sử dụng trong điều trị bệnh bạch cầu tủy cấp tính và mãn tính.

2-Thiocytidine là một nucleoside đồng dạng với purine, đóng vai trò trung gian trong quá trình tổng hợp thiamine. Chất này đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt do 2-thiocytidine gắn vào tâm hoạt động của ribonucleotide reductase và ức chế hoạt động của enzyme, do đó ức chế quá trình tổng hợp ADN.

Thioholgamide là một peptide tự nhiên đã được biến đổi, thể hiện hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ đối với nhiều dòng tế bào. Thioalbamide chống lại sự phát triển và gây độc đối với tế bào ung thư vú. Nó còn chống lại sự lan truyền của tế bào gốc ung thư vốn là nguyên nhân của tình trạng di căn và tái phát ung thư.



Sơ đồ 1.96 Các dạng cộng hưởng của thioamide

Giống như amide, thioamide có thể tồn tại ở các cấu trúc cộng hưởng khác nhau (Sơ đồ 1.93). Tuy nhiên, các cấu trúc cộng hưởng **275** và **276** ít phổ biến hơn thioamide **274** do cacbon và lưu huỳnh có độ âm điện tương tự nhau, sự chuyển dịch điện tích từ nguyên tử nitơ đến nhóm C=S và hàng rào thế năng của nhóm C=N ở thioamide lớn hơn amide. Kết quả là nhóm C=S kém bền hơn nhóm C=O nên thioamide hoạt động mạnh hơn amide trong các phản ứng với cả nucleophile và

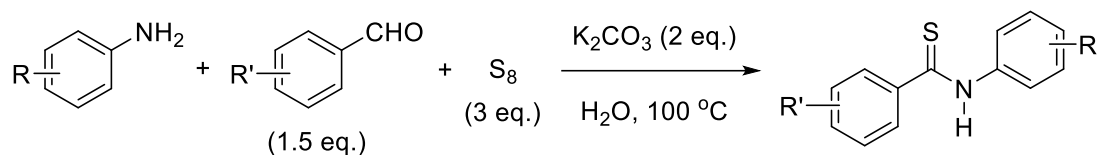
electrophile. Do đó chúng được sử dụng rộng rãi làm chất trung gian trong tổng hợp hữu cơ và hóa dược, đặc biệt trong tổng hợp peptide và hợp chất dị vòng [55]. Thioamide còn được ứng dụng trong lĩnh vực polymer [99] và xúc tác hữu cơ [44].

1.4.2. Các phương pháp tổng hợp thioamide

Cũng chính bởi khả năng ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực nên nhu cầu tổng hợp các thioamide ngày càng cao. Các phương pháp tổng hợp thioamide cũng vì thế mà rất đa dạng, phong phú. Con đường tổng hợp truyền thống là chuyển hóa nhóm amide thành thioamide nhờ các tác nhân chứa lưu huỳnh như hợp chất cơ phosphorus - lưu huỳnh [68], thiol [175], disulfide [203], acid thioacetic [71] hoặc sulfoxonium ylide [20]. Huang [93] sử dụng thiadiazole làm nguồn giải phóng chậm thioketene cho phản ứng điều chế thioamide trên cơ sở xúc tác Cu(I). Thioamide còn được tổng hợp trên cơ sở phản ứng aryl hóa isothiocyanate theo Friedel–Crafts [180]. Phản ứng sử dụng acid Bronsted rất mạnh là acid triflic và chỉ tương thích với arene giàu điện tử. Nhìn chung, các phương pháp này đều sử dụng tác nhân hoặc không sẵn có hoặc dễ bay hơi, có mùi khó chịu, và gây ô nhiễm môi trường.

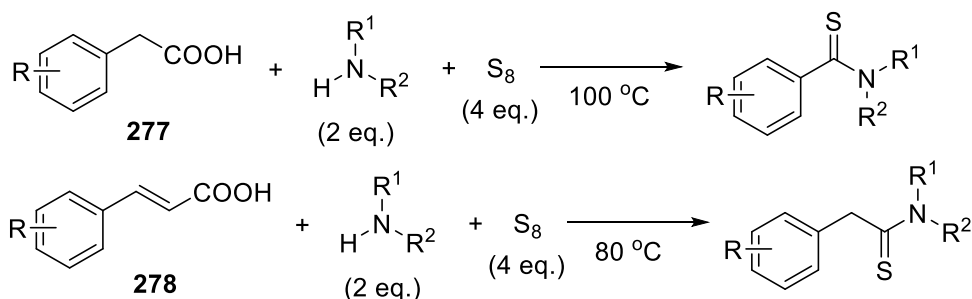
So với các quy trình kể trên, con đường tổng hợp trực tiếp thioamide từ lưu huỳnh và amine được xem là chiến lược hiệu quả, tối ưu cả về hóa học lẫn kinh tế do nguồn nguyên liệu sẵn có, chi phí thấp và đa dạng về nhóm chức. Ngay từ khi ra đời vào năm 1923, phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất carbonyl, amine bậc hai và lưu huỳnh (phản ứng Willgerodt-Kindler) đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhà hóa học do lưu huỳnh sẵn có, rẻ tiền, không có mùi khó chịu và ít gây ô nhiễm môi trường hơn so với các hợp chất chứa lưu huỳnh. Nghiên cứu cơ chế phản ứng cho thấy trước hết hợp chất carbonyl ngưng tụ với amine bậc hai thành enamine. Enamine phản ứng trực tiếp với lưu huỳnh tạo ra hợp chất trung gian chứa nhóm thiol. Tiếp theo là quá trình chuyển vị iminium-aziridinium tạo thành sản phẩm cuối cùng thioamide. Phản ứng này có hạn chế là cần nhiệt độ cao, thời gian phản ứng kéo dài, hiệu suất tương đối thấp. Nhiều cải tiến đã được đưa ra như sử dụng chất lỏng ion [195] hay năng lượng vi sóng [202]. Tuy nhiên, hiệu suất thấp hay chi phí cao là những vấn đề cần giải quyết.

Zhou [192] sử dụng K_2CO_3 để hoạt hóa lưu huỳnh giúp nâng cao hiệu suất tổng hợp thioamide lên đến 88% từ amine bậc một và aldehyde (Sơ đồ 1.97).



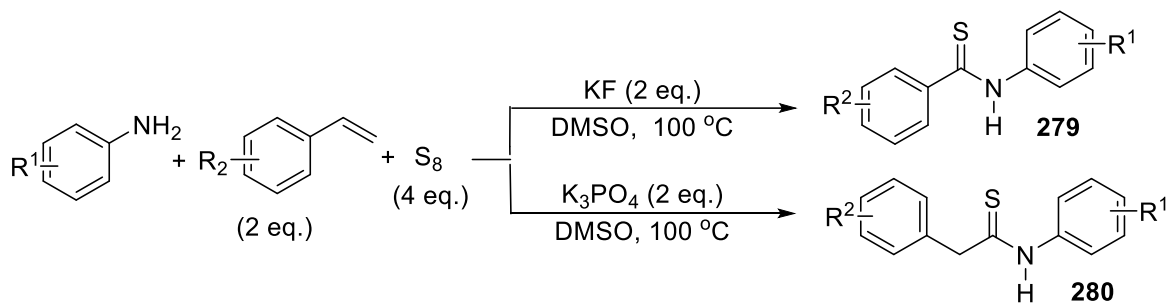
Sơ đồ 1.97 Điều chế thioamide từ amine bậc một, aldehyde và S_8

Các nhà hóa học cũng phát triển nhiều phương pháp tổng hợp thioamide khác nhau từ lưu huỳnh. Singh [48] thực hiện phản ứng decarboxyl hóa – thioamide hóa acid arylacetic **277** và acid cinnamic **278** với lưu huỳnh (Sơ đồ 1.98). Theo cơ chế phản ứng được đề xuất, acid bị decarboxyl hóa đồng thời cộng hợp amine tạo thành imine, imine tham gia phản ứng với nguyên tử amine thứ hai và lưu huỳnh cho sản phẩm thioamide. Phát triển ý tưởng của Singh, Takemoto [155] điều chế thành công thioamide từ α -keto acid.



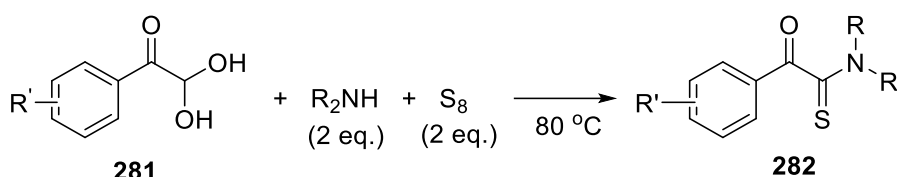
Sơ đồ 1.98 Tổng hợp thioamide theo Singh

Wu [210] tổng hợp benzothioamide **279** và 2-phenylethanethioamide **280** từ arylamine, S_8 và styrene với các base khác nhau (Sơ đồ 1.99). Điều kiện phản ứng tương thích với cả các nhóm nhạy cảm với base như halogen, alkoxy, nitro và trifluoromethyl.



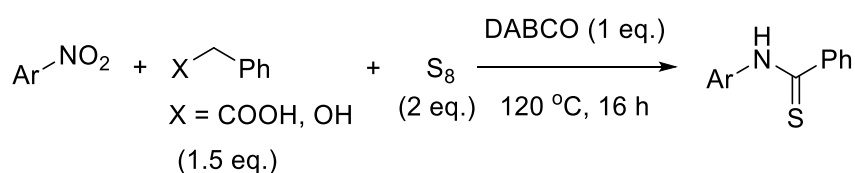
Sơ đồ 1.99 Tổng hợp thioamide theo Wu

α -Ketothioamide **282** được tổng hợp từ arylglyoxal hydrate **281**, amine bậc hai và lưu huỳnh trong điều kiện không dùng dung môi (Sơ đồ 1.100). Phản ứng diễn ra trong thời gian ngắn (0,6-1 giờ) với hiệu suất cao lên tới 90% [73]. Aryl glyoxal chứa các nhóm thế hút electron (ngoại trừ nhóm nitro) cũng như đẩy electron khác nhau và amine vòng bậc hai dễ dàng tham gia chuyển hóa, trong khi đó dialkylamine cho hỗn hợp sản phẩm không thể phân lập, còn amine bậc một không tham gia phản ứng.



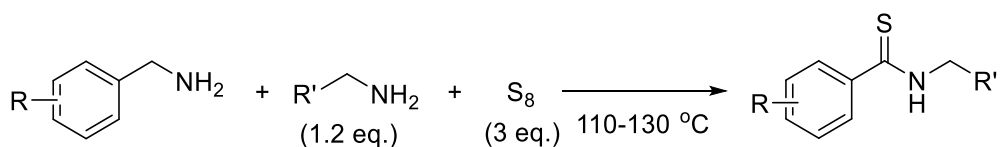
Sơ đồ 1.100 Tổng hợp α -ketothioamide từ arylglyoxal

Phan Thanh Sơn Nam [37] đã đưa ra quy trình tổng hợp thioamide từ nitroarene, lưu huỳnh và phenylacetic acid hoặc benzyl alcohol với xúc tác base DABCO (Sơ đồ 1.101). Phản ứng tương thích với nhiều nhóm chức khác nhau như halogen, alkoxy, amine và trifluoromethyl. Phản ứng được cho là xảy ra theo cơ chế gốc tự do với sự tham gia của gốc benzyl.



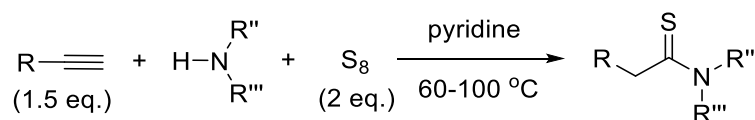
Sơ đồ 1.101 Tổng hợp thioamide từ nitroarene

Nguyễn Thanh Bình [115] đã thực hiện phản ứng tổng hợp ba thành phần giữa benzylamine, amine no bậc một và lưu huỳnh để tạo ra thioamide (Sơ đồ 1.102). Trong phản ứng này, lưu huỳnh vừa là nguồn sulfur vừa là tác nhân oxy hóa. Theo cơ chế phản ứng được đề xuất, trước hết benzylamine bị oxy hóa bởi lưu huỳnh thành benzaldimine. Imine này tiếp tục tham gia cộng hợp lưu huỳnh, amine hóa và oxy hóa bởi lưu huỳnh cho sản phẩm thioamide cuối cùng.



Sơ đồ 1.102 Tổng hợp thioamide theo Nguyễn Thanh Bình

Thioamide cũng được tổng hợp trực tiếp từ alkyne-1, alkylamine và lưu huỳnh (Sơ đồ 1.103). Theo cơ chế phản ứng được đề xuất [132], trước hết amine phản ứng với S₈ rồi cộng hợp vào alkyne tạo thành hợp chất trung gian. Sự cộng hợp liên tiếp các phân tử amine vào hợp chất trung gian này, sau đó tách loại tạo thành sản phẩm thioamide. Phản ứng vẫn còn hạn chế là không xảy ra với arylamine và *t*-butylamine.



Sơ đồ 1.103 Tổng hợp thioamide từ alkyne-1

Luận án sẽ tập trung giải quyết hạn chế của phản ứng tổng hợp thioamide từ alkyne nói trên đó là phát triển quy trình tổng hợp trực tiếp N-arylbenzothioamide từ arylamine, alkyne-1 và lưu huỳnh.

CHƯƠNG II THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất

Bảng 2. 1 Danh mục hóa chất được sử dụng

Hóa chất	Tên hãng	Hóa chất	Tên hãng
NaOH	Aladdin	4-Nitrobenzene-1,2-diamine	Merck
Methanol	Aladdin	Ethyl 3,4-diaminobenzoate	Merck
Benzaldehyde	Aladdin	Quinoline-6,7-diamine	Merck
Acetophenone	Aladdin	Isoquinoline-6,7-diamine	Merck
Dichloromethane	Aladdin	2-(4-Fluorophenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck
2-Cyanoacetamide	AK Scientific	Propiophenone	Merck
DABCO	AK Scientific	Isovalerophenone	Merck
DMSO	Aladdin	2-(4-Chlorophenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck
4-Methylbenzaldehyde	AK Scientific	Phenylacetylene	Fisher
4-Cyanobenzaldehyde	AK Scientific	2-Aminophenol	Fisher
2,4-Dichlorobenzaldehyde	AK Scientific	2-Aminobenzenethiol	Aladdin
3-Bromobenzaldehyde	AK Scientific	2-Aminobenzamide	Aladdin
Ethyl 4-formylbenzoate	AK Scientific	4-Methoxyaniline	Aladdin
2-Naphthaldehyde	Merck	2-Methoxyaniline	Aladdin
1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)ethan-1-one	Merck	1-Ethynyl-3-fluorobenzene	Fisher
1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-one	AK Scientific	2-(4-Bromophenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck

1-(3-Bromophenyl) ethan-1-one	AK Scientific	2-(4-Methylphenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck
1-(3-Chlorophenyl) ethan-1-one	AK Scientific	2-(4-Methoxyphenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck
4-Fluorobenzaldehyde	AK Scientific	4-Fluoroaniline	Aladdin
3-Methoxybenzaldehyde	AK Scientific	4-Chloroaniline	Aladdin
Furan-2-carbaldehyde	Merck	4-Bromoaniline	Aladdin
2-Chlorobenzaldehyde	AK Scientific	4-Iodoaniline	Aladdin
1-(Naphthalen-2-yl) ethan-1-one	Merck	2-(2-Methylphenyl)-1-phenylethan-1-one	Merck
1-(Thiophen-2-yl)ethan-1-one	Merck	DBU	Aladdin
1-(Benzo[b]thiophen-2-yl)ethan-1-one	Merck	Aniline	Aladdin
<i>o</i> -Phenylenediamine	Fisher	3-Bromoaniline	Aladdin
4,5-Dimethylbenzene-1,2-diamine	Fisher	1-Ethynyl-3-methylbenzene	Fisher
Piperidine	Aladdin	1-Ethynyl-3-methoxybenzene	Fisher
4-Methylbenzene-1,2-diamine	Merck	1-Ethynyl-4-methoxybenzene	Fisher
4-Fluorobenzene-1,2-diamine	Merck	Methyl 4-ethynylbenzoate	Fisher
4-Chlorobenzene-1,2-diamine	Merck	1-Ethynyl-4- <i>n</i> -pentylbenzene	Fisher
4-Bromobenzene-1,2-diamine	Merck	4-(Trifluoromethoxy)aniline	Aladdin
3-Iodoaniline	Aladdin	Naphthalen-2-amine	Fisher

3-(Trifluoromethyl) aniline	Aladdin	<i>N</i> -Methylpiperidine	Aladdin
Indoline	Aladdin	<i>N</i> -Methylaniline	Aladdin
3-(Methylthio)aniline	Aladdin	4-(Methylthio)aniline	Aladdin
3,5-Dimethoxyaniline	Aladdin	3,4,5-Trimethoxyaniline	Aladdin
Silica gel 35-70 μm (230-400 mesh)	Merck	KMnO_4	Aladdin

2.2. Thiết bị

Sắc ký bản mỏng được theo dõi bằng đèn UV (254 nm) tại phòng thí nghiệm Hóa dược, khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H , ^{13}C được đo trên máy BrukerAdvance 500MHz tại khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội với chất chuẩn nội tetramethylsilane (TMS), phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{19}F được đo trên máy BrukerAdvance 500MHz tại Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Cộng hòa Pháp. Dữ kiện phổ được trình bày theo thứ tự: độ chuyển dịch hóa học, độ bội (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), hằng số tương tác spin-spin (Hz) và số nguyên tử hydrogen.

Phổ khối lượng được đo trên máy QTOF (Agilent) tại Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Cộng hòa Pháp.

Phổ nhiễu xạ tia X được đo trên máy Bruker APEXII CCD tại khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội.

Nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy SMP11 (Cole-Parmer Stuart) tại bộ môn Phòng hóa, khoa Hóa – Lý kỹ thuật, Học viện Kỹ thuật Quân sự.

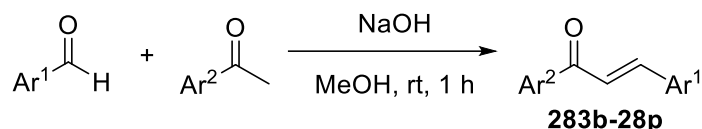
2.3. Phương pháp nghiên cứu

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.

2.4. Thực nghiệm

2.4.1. Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one

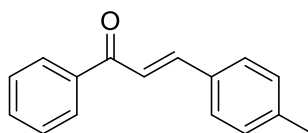
2.4.1.1. Tổng hợp các chalcone



Sơ đồ 2.1 Tổng hợp chalcone từ benzaldehyde và acetophenone

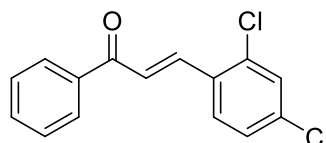
Các chalcone được tổng hợp theo phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa benzaldehyde và acetophenone tương ứng. Nhỏ giọt NaOH 10% trong methanol (2 mL) vào hỗn hợp benzaldehyde (10 mmol) và acetophenone (10 mmol) trong methanol (20 mL), đồng thời khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó lọc, rửa chất rắn bằng nước đến môi trường trung hòa, rửa lại bằng 50 mL ethanol lạnh. Kết tinh lại sản phẩm trong ethanol.

(*E*)-1-phenyl-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-one (283b)



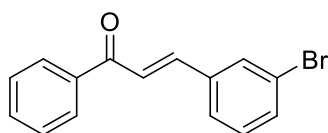
Chất rắn màu trắng (1,80 g, 81%); T_{nc} 113 – 114°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,43 (s, 3H).

(*E*)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (283c)



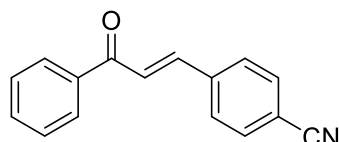
Chất rắn màu trắng (2,21 g, 80%); T_{nc} 148 – 150°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H).

(*E*)-3-(3-bromophenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one (283d)



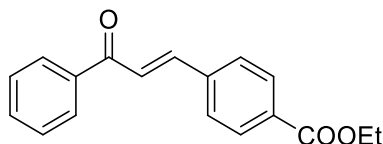
Chất rắn màu trắng (2,49 g, 87%); T_{nc} 84 – 85°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,7 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,6 – 7,5 (m, 5H), 7,3 (dd, $J = 15,2, 7,4$ Hz, 1H).

(E)-4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzonitrile (283e)



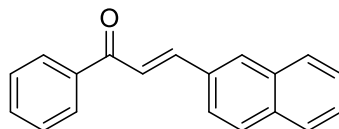
Chất rắn màu trắng (2,0 g, 86%); T_{nc} 142 – 143°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 4H), 7,61 (d, $J = 15,5$ Hz, 2H), 7,53 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H).

Ethyl (E)-4-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoate (283f)



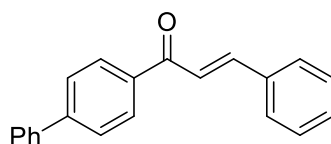
Chất rắn màu trắng (2,35 g, 84%); T_{nc} 112 – 113°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,4, 7,0$ Hz, 2H), 4,37 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

(E)-3-(naphthalen-2-yl)-1-phenylprop-2-en-1-one (283g)



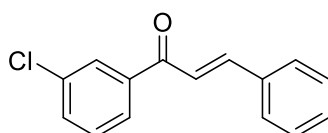
Chất rắn màu trắng (2,24 g, 87%); T_{nc} 157 – 158°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 3H), 7,72 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 4H).

(E)-1-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (283h)



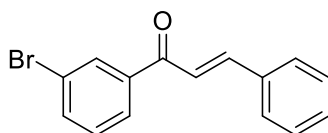
Chất rắn màu trắng (2,24 g, 87%); T_{nc} 113 – 114°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (td, $J = 7,2, 2,8$ Hz, 4H), 7,59 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 4H).

(E)-1-(3-chlorophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (283i)



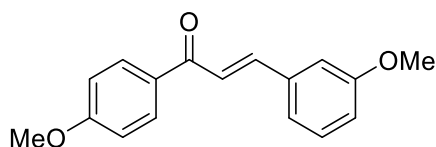
Chất rắn màu trắng (1,82 g, 75%); T_{nc} 96 – 97°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,88 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H).

(E)-1-(3-bromophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one (283j)



Chất rắn màu trắng (2,30 g, 80%); T_{nc} 132 – 134°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 – 7,63 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 3H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

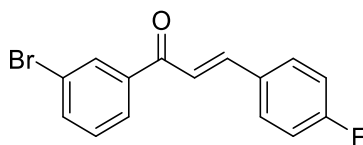
(E)-3-(3-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (283k)



Chất rắn màu trắng (2,17 g, 81%); T_{nc} 156 – 158°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,9$ Hz,

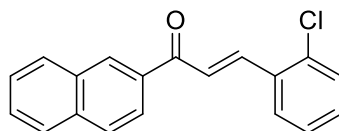
1H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

(E)-1-(3-bromophenyl)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (283l)



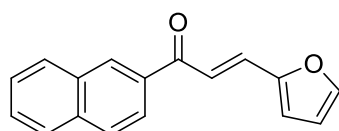
Chất rắn màu vàng nhạt (2,68 g, 88%); T_{nc} 38 – 40°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,95 (dt, $J = 7,7, 1,3$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 7,74 (ddd, $J = 8,0, 2,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 2H).

(E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one (283m)



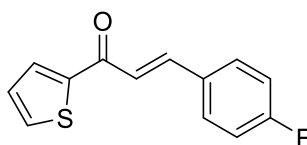
Chất rắn màu vàng nhạt (2,63 g, 90%); T_{nc} 172 – 174°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 6H), 6,75 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H).

(E)-3-(furan-2-yl)-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-one (curcumin) (283n)



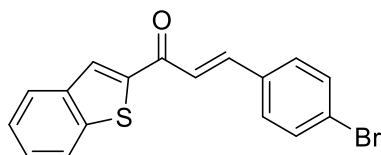
Chất rắn màu vàng nhạt (2,38 g, 96%); T_{nc} 91 – 93°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,6 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,1 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 8,0 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,9 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,7 – 7,5 (m, 5H), 6,8 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,5 (dd, $J = 3,5, 1,8$ Hz, 1H).

(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (283o)



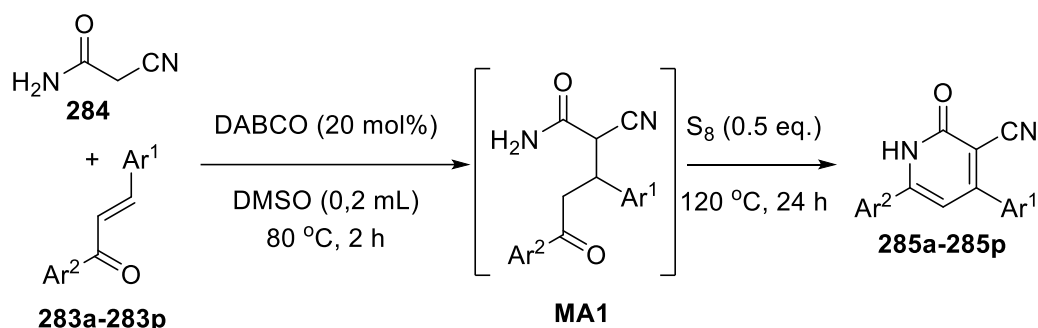
Chất rắn màu trắng (1,62 g, 70%); T_{nc} 112 - 114°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H).

(E)-1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-(4-bromophenyl)prop-2-en-1-one (283p)



Chất rắn màu trắng (2,57 g, 75%); T_{nc} 123 - 125°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 12,9, 8,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,3, 5,3$ Hz, 2H), 7,51 - 7,37 (m, 3H), 7,13 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H).

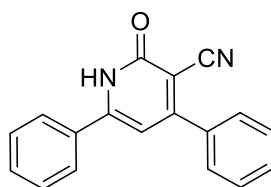
2.4.1.2. Tổng hợp các hợp chất 3-cyanopyrid-2-one



Sơ đồ 2.2 Phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one

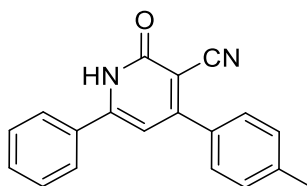
Cho chalcone **283a-p** (1 mmol, 1,0 eq.), 2-cyanoacetamide **284** (88 mg, 1,05 eq.) và DABCO (22 mg, 0,2 eq.) vào DMSO (0,2 mL) và khuấy ở 80 °C trong 2 giờ, sau đó thêm S_8 (16 mg, 0,5 eq.). Tiến hành phản ứng ở 120°C trong argon. Sau 24 giờ, để nguội hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng, thêm vào đó methanol (2 mL), lọc, rửa bằng methanol (2 mL \times 3) và dichloromethane (2 mL \times 3) và để khô. Kết tinh lại sản phẩm trong hỗn hợp DMSO/methanol/dichloromethane.

2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285a)



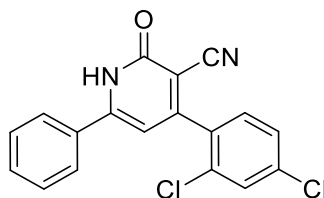
Chất rắn màu trắng (204 mg, 75%); T_{nc} 298 - 300°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,60 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz, 2H), 7,63 – 7,47 (m, 6H), 6,84 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,5, 160,3, 136,5, 132,8, 131,7 (2C), 130,9 (2C), 129,4 (2C), 129,3 (2C), 128,7 (2C), 128,2 (2C), 117,0, 106,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}$ 295,0847; phát hiện 295,0851.

2-oxo-6-phenyl-4-(p-tolyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285b)



Chất rắn màu trắng (180 mg, 63%); T_{nc} 215 - 216°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,76 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,68 – 7,62 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,38 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,40 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,6, 160,2, 140,9, 133,6 (2C), 131,6 (2C), 129,9 (2C), 129,8 (2C), 129,4 (2C), 128,7 (2C), 128,2 (2C), 117,1, 21,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}$ 309,1004; phát hiện 309,1007.

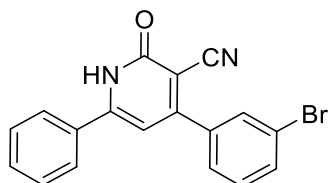
4-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285c)



Chất rắn màu vàng (213 mg, 62%); T_{nc} 238 - 240°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,99 (s, 1H), 7,96 – 7,80 (m, 3H), 7,68 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,47 (m, 3H), 6,85 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161,9, 157,5, 150,3, 135,7, 134,7, 132,5, 132,0, 131,9 (2C), 129,9 (2C), 129,5 (2C), 128,3 (2C), 128,2 (2C), 115,9. HRMS

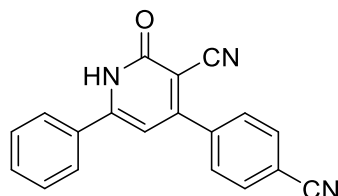
(QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{10}Cl_2N_2NaO$ 363,0068; phát hiện 363,0073.

4-(3-bromophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285d)



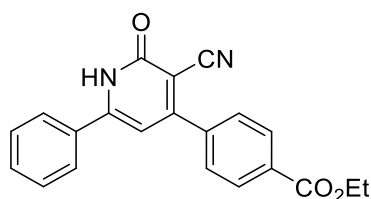
Chất rắn màu vàng nhạt (243 mg, 69%); T_{nc} 270 - 272°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,63 - 7,48 (m, 4H), 6,90 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162,4, 158,5, 138,7, 133,6, 131,7 (2C), 131,3 (2C), 131,3 (2C), 129,4 (2C), 128,3 (2C), 127,9 (2C), 122,4, 116,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{11}BrN_2NaO$ 372,9952; phát hiện 372,9958.

4-(4-cyanophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285e)



Chất rắn màu trắng (221 mg, 74%); T_{nc} 275 - 277°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 8,08 - 7,89 (m, 7H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 6,77 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,1, 150,5, 142,4, 141,0, 133,3 (2C), 130,2, 129,2 (2C), 128,4 (2C), 127,6 (2C), 119,0, 118,8, 116,5, 113,3, 112,3, 105,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{11}N_3NaO$ 320,0800; phát hiện 320,0806.

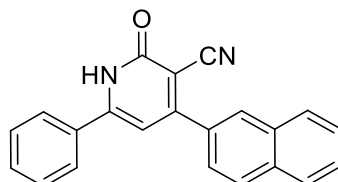
Ethyl 4-(3-cyano-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzoate (285f)



Chất rắn màu vàng nhạt (182 mg, 53%); T_{nc} 205 - 208°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,52 (s, 1H), 8,17 - 7,81 (m, 6H), 7,64 - 7,43 (m, 3H), 6,89 (s, 1H),

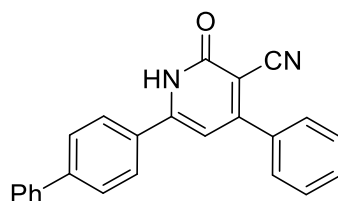
4,37 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 165,6, 164,1, 162,5, 159,1, 151,0, 142,4, 140,9, 131,8, 131,7, 130,9, 130,1, 129,9, 129,4, 129,2, 128,3, 127,8, 127,5, 116,7, 106,6, 61,6, 14,6. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 367,1059; phát hiện 367,1063.

4-(naphthalen-2-yl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285g)



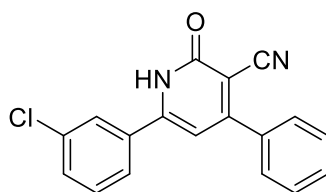
Chất rắn màu vàng (195 mg, 61%); T_{nc} 280 - 282°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,78 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 3H), 7,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,84 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,71 - 7,47 (m, 5H), 6,97 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,2, 162,6, 160,3, 152,0, 133,9, 132,9, 131,7, 130,1, 129,4, 129,2, 129,1, 128,9, 128,8, 128,3, 128,2, 128,1, 127,6, 127,4, 127,1, 125,8, 124,9, 117,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}$ 345,1004; phát hiện 345,1009.

6-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285h)



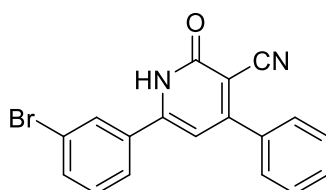
Chất rắn màu vàng (172 mg, 49%); T_{nc} 215 - 216°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,76 (dq, $J = 7,1, 4,2, 3,0$ Hz, 4H), 7,62 - 7,55 (m, 3H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 6,91 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162,6, 160,2, 143,1, 139,3 (2C), 136,6 (2C), 130,9 (2C), 129,6 (2C), 129,3 (2C), 128,9 (2C), 128,8 (2C), 128,7 (2C), 127,5 (2C), 127,3 (2C), 117,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$ 371,1160; phát hiện 371,1165.

6-(3-chlorophenyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285i)



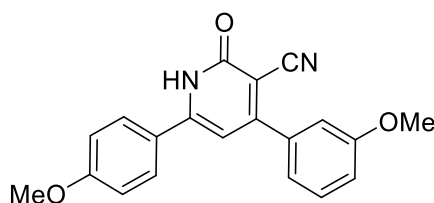
Chất rắn màu vàng nhạt (213 mg, 70%); T_{nc} 268 - 270°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 6,7, 3,0$ Hz, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 5H), 6,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,2, 162,6, 160,0, 152,2, 136,4, 134,2, 131,3, 131,2, 130,9, 129,2 (2C), 128,8 (2C), 128,1 (2C), 126,9, 116,8, 107,6. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{11}ClN_2NaO$ 329,0458; phát hiện 329,0463.

6-(3-bromophenyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285j)



Chất rắn màu vàng nhạt (253 mg, 72%). T_{nc} 272 - 273°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,81 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,7, 5,5$ Hz, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 164,8, 162,8, 158,9, 134,2, 132,7, 131,5, 131,4 (2C), 131,4 (2C), 130,9, 127,3 (2C), 122,7, 116,8, 116,4, 116,2, 107,8. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{11}BrN_2NaO$ 372,9952; phát hiện 372,9958.

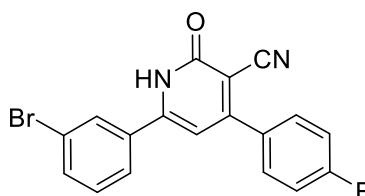
4-(3-methoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285k)



Chất rắn màu vàng (202 mg, 61%); T_{nc} 215 - 216°C. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,68 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m,

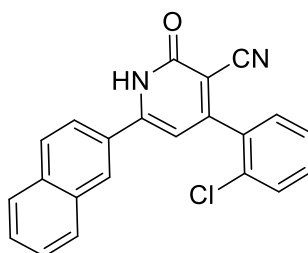
2H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,85 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162,2, 159,8, 138,0, 130,4 (2C), 130,0 (2C), 120,9 (2C), 117,1, 116,5 (2C), 114,9 (2C), 114,1 (2C), 55,8 (2C). HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 355,1059; phát hiện 355,1066.

6-(3-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285l)



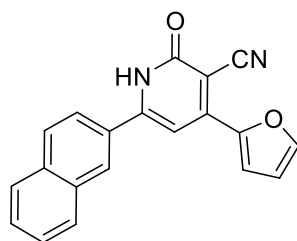
Chất rắn màu vàng (268 mg, 73%); T_{nc} 276 - 277°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 6,8, 3,0$ Hz, 2H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 162,6, 160,2, 152,2, 134,2 (2C), 131,4 (2C), 130,9, 130,9 (2C), 129,2 (2C), 128,8 (2C), 127,3 (2C), 122,7, 116,8. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{NaO}$ 390,9858; phát hiện 390,9863.

4-(2-chlorophenyl)-6-(naphthalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285m)



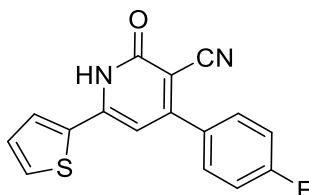
Chất rắn màu vàng (193 mg, 54%); T_{nc} 284 - 286°C. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,03 (ddt, $J = 18,4, 10,7, 6,0$ Hz, 4H), 7,78 - 7,39 (m, 6H), 7,02 (s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,7, 151,4, 138,1, 135,9, 134,4, 133,8, 133,2, 132,9, 131,9, 131,3, 131,2, 130,7, 130,3, 129,4, 129,1, 128,7, 128,5, 128,1, 127,6, 124,7, 116,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{NaO}$ 379,0614; phát hiện 379,0619.

4-(furan-2-yl)-6-(naphthalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285n)



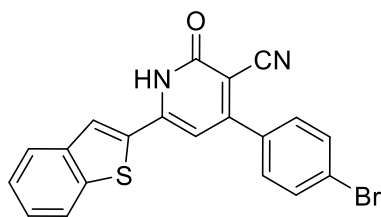
Chất rắn màu vàng nhạt (217 mg, 70%); T_{nc} 262 - 264°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,69 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 8,03 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,88 (dd, $J = 3,6, 1,7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162,7, 161,2, 159,5, 148,3, 147,6, 145,6, 134,3, 133,8, 132,9, 129,4, 129,0, 128,4, 128,1, 127,5, 124,7, 117,2, 116,8, 113,9. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}_2$ 335,0796; phát hiện 335,0803.

4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285o)



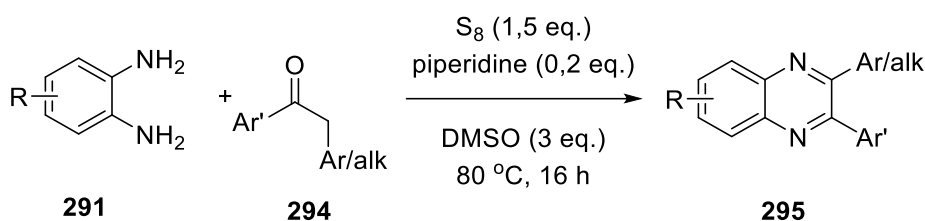
Chất rắn màu vàng (174 mg, 59%); T_{nc} 309 - 310°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,83 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,2, 5,3$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 163,7 (d, $J = 248,2$ Hz), 132,8, 132,8, 132,8 (2C), 132,0 (2C), 131,3, 131,2, 129,4, 116,30 (d, $J = 21,9$ Hz). HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{FN}_2\text{NaOS}$ 319,0317; phát hiện 319,0322.

6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-(4-bromophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285p)



Chất rắn màu vàng (231 mg, 57%); T_{nc} 280 - 282°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,92 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (ddd, $J = 7,1, 5,3, 1,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 140,8, 140,1, 132,4 (2C), 132,3, 131,0 (2C), 129,5, 126,9, 125,7, 125,5, 124,4, 123,2, 116,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaOS}$ 428,9673; phát hiện 428,9679.

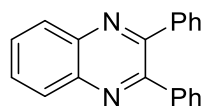
2.4.2. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline



Sơ đồ 2.3 Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline

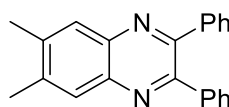
Hỗn hợp *o*-phenylenediamine **291** (1,2 mmol, 1,2 eq.), deoxybenzoin **294** (1,0 mmol, 1 eq.), S_8 (48 mg, 1,5 eq.) và piperidine (17 mg, 0,2 eq.) trong DMSO (0,2 mL) được đun nóng ở 80°C trong 16 h. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được phân lập và tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (dung môi: hexane/ethyl acetate 20:1) cho sản phẩm 2,3-diarylquinoxaline hoặc 2-phenyl-3-alkylquinoxaline **295**.

2,3-Diphenylquinoxaline (295aa)



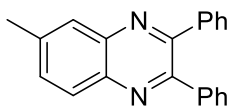
Chất rắn màu trắng (231 mg, 82%); T_{nc} 128 - 129°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (dd, $J = 6,4, 3,5$ Hz, 2H), 7,78 (dd, $J = 6,5, 3,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 153,6 (2C), 141,4 (2C), 139,2 (2C), 130,1 (4C), 130,0 (2C), 129,3 (2C), 128,9 (2C), 128,4 (4C).

6,7-Dimethyl-2,3-diphenylquinoxaline (295ba)



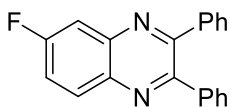
Chất rắn màu trắng (266 mg, 86%); T_{nc} 175 - 176°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 0,6$ Hz, 4H), 7,38 – 7,28 (m, 6H), 2,52 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 152,6 (2C), 140,7 (2C), 140,4 (2C), 139,5 (2C), 130,0 (4C), 128,7 (2C), 128,4 (2C), 128,3 (4C), 20,6 (2C).

6-Methyl-2,3-diphenylquinoxaline (295ca)



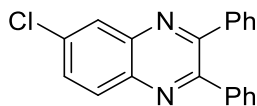
Chất rắn màu vàng nhạt (216 mg, 73%); T_{nc} 116 - 117°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 4H), 7,39 – 7,29 (m, 6H), 2,62 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153,5, 152,7, 141,4, 140,6, 139,9, 139,4, 132,4 (2C), 130,0 (2C), 130,0, 128,9 (2C), 128,8, 128,7 (2C), 128,4 (2C), 128,2 (2C), 22,1.

6-Fluoro-2,3-diphenylquinoxaline (295da)



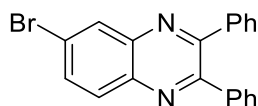
Chất rắn màu trắng (201 mg, 67%); T_{nc} 133 - 134°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, $J = 9,3, 5,8$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H), 7,41 – 7,31 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 163,0 (d, $J = 251,8$ Hz), 154,4, 153,0, 142,1 (d, $J = 13,6$ Hz), 138,9 (d, $J = 11,4$ Hz), 138,6, 131,4 (d, $J = 10,1$ Hz), 130,0 (2C), 129,9 (2C), 129,2 (2C), 129,0 (2C), 128,5 (2C), 120,5 (d, $J = 26,1$ Hz), 112,8 (d, $J = 21,6$ Hz).

6-Chloro-2,3-diphenylquinoxaline (295ea)



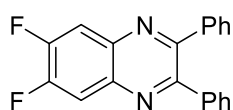
Chất rắn màu trắng (221 mg, 70%); T_{nc} 122 - 123°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 6,2$ Hz, 4H), 7,42 – 7,30 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,2, 153,8, 141,7, 139,9, 138,9, 138,8, 135,8, 131,1, 130,6, 130,0 (2C), 129,9 (2C), 129,3 (2C), 129,2 (2C), 128,5 (2C), 128,2.

6-Bromo-2,3-diphenylquinoxaline (295fa)



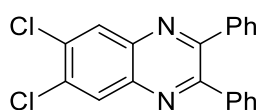
Chất rắn màu trắng (220 mg, 61%); T_{nc} 122 - 123°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,42 – 7,30 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,4, 153,9, 141,9, 140,1, 138,9, 138,8, 133,6, 131,5, 130,7, 130,0 (2C), 129,9, 129,3, 129,2, 128,5, 128,5 (2C), 124,0.

6,7-Difluoro-2,3-diphenylquinoxaline (295ga)



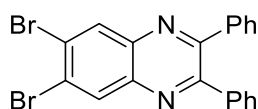
Chất rắn màu trắng (203 mg, 64%); T_{nc} 142 - 143°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 4H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 5H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 153,8, 153,7 (d, $J = 18,1$ Hz), 151,6 (d, $J = 18,1$ Hz), 138,7, 129,9 (2C), 129,3, 128,5 (2C), 114,9 (dd, $J = 13,1, 6,1$ Hz). ^{19}F NMR (421 MHz, $CDCl_3$) δ -129,8.

6,7-Dichloro-2,3-diphenylquinoxaline (295ha)



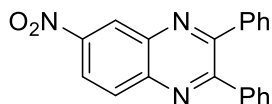
Chất rắn màu trắng (234 mg, 67%); T_{nc} 154 - 156°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 2H), 7,50 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,6, 140,1, 138,5, 134,6, 129,9 (8C), 129,4 (2C), 128,5 (4C).

6,7-Dibromo-2,3-diphenylquinoxaline (295ia)



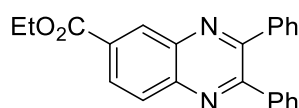
Chất rắn màu trắng (284 mg, 65%); T_{nc} 166 - 167°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 4H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 8,2, 6,5$ Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,7, 140,6, 138,5, 133,4 (2C), 129,9 (6C), 129,5 (2C), 128,5 (6C), 126,6.

6-Nitro-2,3-diphenylquinoxaline (295ja)



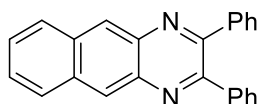
Chất rắn màu trắng (212 mg, 65%); T_{nc} 193 - 194°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (dd, $J = 9,3, 5,8$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 4H), 7,41 – 7,31 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 156,5, 155,9, 148,1, 143,8, 140,1, 138,3, 138,2, 130,9, 130,1 (2C), 130,0 (2C), 129,9, 129,8, 128,6 (4C), 125,8, 123,5.

Ethyl 2,3-diphenylquinoxaline-6-carboxylate (295ka)



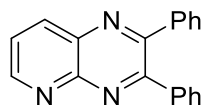
Chất rắn màu trắng (283 mg, 80%); T_{nc} 144 - 146°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,43 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,4, 5,4$ Hz, 4H), 7,42 (dt, $J = 14,4, 7,1$ Hz, 6H), 4,53 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165,8, 155,1, 154,4, 143,2, 140,4, 138,7, 131,8, 131,6, 129,9 (2C), 129,8 (2C), 129,5, 129,4, 129,3, 129,1 (4C), 128,3, 61,6, 14,3.

2,3-Diphenylbenzo[g]quinoxaline (295la)



Chất rắn màu trắng (186 mg, 56%); T_{nc} 198 - 200°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (s, 2H), 8,12 (dt, $J = 6,8, 3,3$ Hz, 2H), 7,57 (dd, $J = 7,3, 2,2$ Hz, 6H), 7,40 – 7,33 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 154,3 (2C), 139,3 (2C), 138,1 (2C), 134,2 (2C), 130,0 (4C), 129,1 (2C), 128,7 (2C), 128,4 (4C), 127,7 (2C), 126,9 (2C).

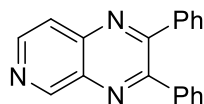
2,3-Diphenylpyrido[2,3-b]pyrazine (295ma)



Chất rắn màu trắng (232 mg, 82%); T_{nc} 143 - 144°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9,21 (dd, $J = 4,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 4,2$

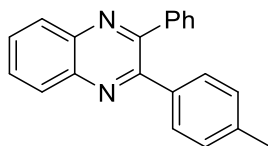
Hz, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 2H), 7,63 – 7,53 (m, 2H), 7,47 – 7,35 (m, 7H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154,1, 138,1, 130,3 (2C), 129,8 (2C), 129,4, 129,3, 128,4 (2C), 128,1 (2C), 125,2.

2,3-Diphenylpyrido[3,4-b]pyrazine (295na)



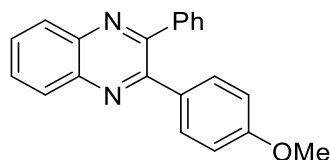
Chất rắn màu vàng (212 mg, 75%); T_{nc} 176 - 177°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 6H), 7,48 – 7,43 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157,9, 155,4, 154,5, 147,3, 143,6, 138,3, 136,3, 129,9, 129,8, 129,7, 129,4 (2C), 128,7, 128,4 (4C), 121,3.

2-Phenyl-3-(p-tolyl)quinoxaline (295ab)



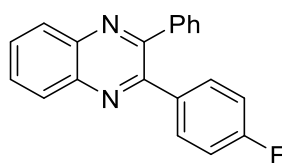
Chất rắn màu trắng (254 mg, 86%); T_{nc} 112 - 114°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 – 8,13 (m, 2H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 153,6, 141,4, 141,2, 139,4, 139,0, 136,3, 130,0, 129,9 (4C), 129,8, 129,7 (2C), 129,3, 129,1, 128,9, 128,4 (2C), 21,5.

2-(4-Methoxyphenyl)-3-phenylquinoxaline (295ac)



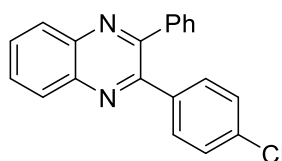
Chất rắn màu trắng (271 mg, 87%); T_{nc} 117 - 120°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 – 8,12 (m, 2H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 7,3, 2,3 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160,4, 153,6, 153,2, 141,4, 141,1, 139,5, 131,6, 131,5 (2C), 130,0, 129,9 (2C), 129,7, 129,3, 129,2, 128,9, 128,5 (2C), 113,9 (2C), 55,4.

2-(4-Fluorophenyl)-3-phenylquinoxaline (295ad)



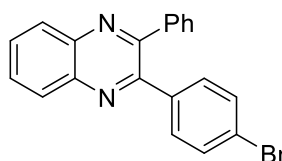
Chất rắn màu trắng (240 mg, 80%); T_{nc} 130 - 133°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 6,4, 3,4$ Hz, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 4H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163,3 (d, $J = 249,4$ Hz), 153,4, 152,5, 141,3 (d, $J = 6,7$ Hz), 139,1, 135,3, 135,2, 132,0 (d, $J = 8,4$ Hz), 130,2, 130,1 (2C), 129,9, 129,4, 129,3, 129,1, 128,5 (2C), 115,5 (d, $J = 21,6$ Hz).

2-(4-Chlorophenyl)-3-phenylquinoxaline (295ae)



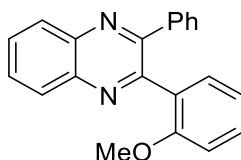
Chất rắn màu trắng (262 mg, 83%); T_{nc} 136 - 138°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,2 (dt, $J = 7,2, 3,7$ Hz, 2H), 7,8 (dd, $J = 6,5, 3,4$ Hz, 2H), 7,6 – 7,5 (m, 2H), 7,5 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,4 – 7,3 (m, 3H), 7,3 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 153,4, 152,3, 141,4, 141,3, 139,0, 137,6, 135,3, 131,4 (2C), 130,4, 130,3, 129,9 (2C), 129,4, 129,3, 129,1, 128,7 (2C), 128,6 (2C).

2-(4-Bromophenyl)-3-phenylquinoxaline (295af)



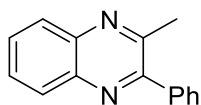
Chất rắn màu trắng (306 mg, 85%); T_{nc} 146 - 147°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,21 – 8,14 (m, 2H), 7,82 – 7,74 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,44 – 7,33 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 152,9, 152,3, 141,4, 141,3, 138,9, 138,1, 131,6 (2C), 130,4, 130,3, 129,9 (2C), 129,4, 129,3, 129,2, 128,7 (2C), 123,6. HRMS m/z tính cho $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}_2$ 361,0340, phát hiện 361,0347.

2-(2-Methoxyphenyl)-3-phenylquinoxaline (295ag)



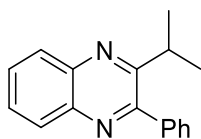
Chất rắn màu trắng (224 mg, 72%); T_{nc} 122 - 123°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (td, $J = 5,4, 2,8$ Hz, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 2H), 7,35 (td, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,18 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156,5, 154,9, 152,4, 141,5, 141,4, 139,7, 131,1, 130,8, 129,9, 129,6, 129,4, 129,3, 128,9, 128,7 (2C), 128,5, 127,8 (2C), 121,4, 111,2, 54,8.

2-Methyl-3-phenylquinoxaline (295ah)



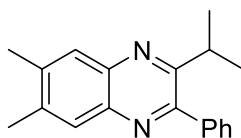
Chất rắn màu trắng (114 mg, 52%); T_{nc} 97 - 98°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,73 (td, $J = 7,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 2,79 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,9, 152,5, 141,2, 141,0, 139,0, 129,7, 129,2, 129,2, 129,2, 129,0, 128,9, 128,5, 128,3, 128,0, 24,4.

2-Isopropyl-3-phenylquinoxaline (295ai)



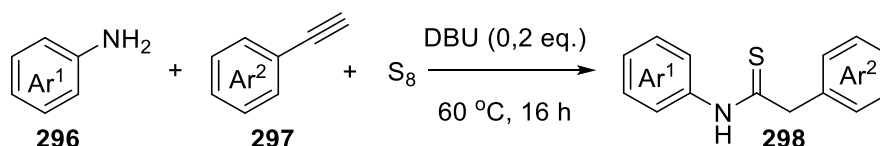
Chất rắn màu trắng (139 mg, 56%); T_{nc} 97 - 98°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 160,9, 154,8, 141,9, 140,7, 139,5, 129,6, 129,3, 129,2 (2C), 129,0, 128,9, 128,8, 128,7 (2C), 32,2, 22,4.

2-Isopropyl-6,7-dimethyl-3-phenylquinoxaline (295bi)



Chất rắn màu trắng (160 mg, 58%); T_{nc} 105 - 107°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, $J = 11,5$ Hz, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,43 (m, 3H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 159,8, 153,8, 140,9, 140,0, 139,8, 139,7, 139,6, 129,0 (2C), 128,6 (2C), 128,5, 128,3, 128,0, 32,0, 22,5, 20,5, 20,4.

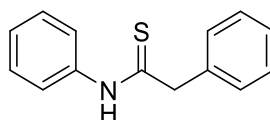
2.4.3. Tổng hợp các hợp chất *N,2*-diarylethanethioamide



Sơ đồ 2.4 Tổng hợp *N,2*-diarylethanethioamide

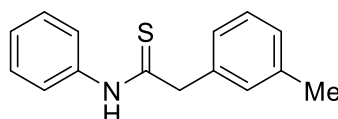
Hỗn hợp arylamine **296** (1 mmol, 1 eq.), arylacetylene **297** (1,2 mmol, 1,2 eq.), lưu huỳnh (1,5 mmol, 1,5 eq.) và DBU (0,2 eq.) được khuấy và đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được phân lập và tinh chế bởi sắc ký cột trên silicagel (dung môi CH_2Cl_2 hoặc hexane/ethyl acetate 97:3 đến 9:1) cho sản phẩm *N,2*-diarylethanethioamide **298**.

N,2-diphenylethanethioamide (298aa)



Chất rắn màu vàng nhạt (163mg, 72%); T_{nc} 122 - 124°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 7,43 – 7,31 (m, 7H), 7,22 (t, $J = 7,32$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,7, 138,6, 135,6, 129,5 (2C), 129,3 (2C), 128,9 (2C), 127,9, 127,1, 124,0 (2C), 54,6. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{15}NNaS$ 250,0666 phát hiện 250,0674.

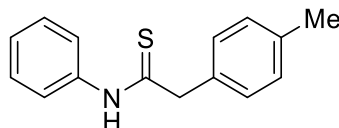
N-phenyl-2-(*m*-tolyl)ethanethioamide (298ab)



Chất rắn màu vàng nhạt (198 mg, 82%); T_{nc} 123 - 125°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,24 (t, $J = 7,40$ Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ

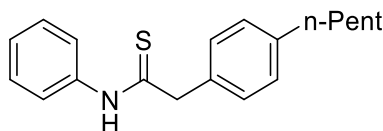
201,4, 139,4, 138,5, 134,7, 130,4, 129,4, 129,0 (2C), 128,9, 127,0, 126,7, 123,6 (2C), 55,0, 21,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{15}NNaS$ 264,0823; phát hiện 264,0826.

***N*-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethanethioamide (298ac)**



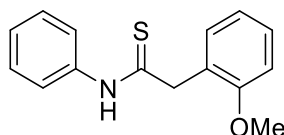
Chất rắn màu vàng nhạt (205 mg, 85%); T_{nc} 123 - 125°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,6, 138,5, 138,0, 131,6, 130,2 (2C), 129,6 (2C), 128,9 (2C), 127,0, 123,6, 54,6, 21,2. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{15}NNaS$ 264,0823; phát hiện 264,0828.

2-(4-pentylphenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ad)



Chất rắn màu vàng nhạt (255 mg, 86%); T_{nc} 128 - 130°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 5H), 4,27 (s, 2H), 2,64 (t, $J = 7,78$ Hz, 2H), 1,65 (p, $J = 7,48$ Hz, 2H), 1,38 – 1,32 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 6,87$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,6, 143,1, 138,5, 131,8, 129,6, 129,5 (2C), 128,9 (2C), 127,0 (2C), 123,6 (2C), 54,7, 35,6, 31,5, 31,1, 22,5, 14,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{19}H_{23}NNaS$ 320,1449; phát hiện 320,1453.

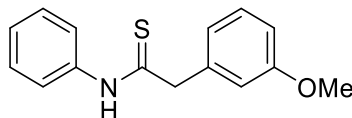
2-(2-methoxyphenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ae)



Chất rắn màu vàng nhạt (195 mg, 76%); T_{nc} 117 - 119°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,48 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,4 – 7,30 (m, 4H), 7,21 (t, $J = 7,40$ Hz, 1H), 7,03 – 6,96 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,7,

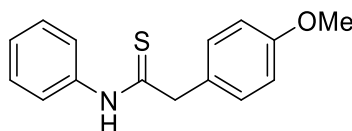
156,6, 139,0, 131,6, 129,4, 128,8 (2C), 126,5, 124,2, 123,0 (2C), 121,7, 111,1, 55,8, 50,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ C₁₅H₁₅NNaOS 280,0772; phát hiện 280,0776.

2-(3-methoxyphenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298af)



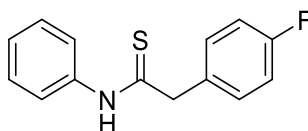
Chất rắn màu vàng nhạt (201 mg, 78%); T_{nc} 117 - 119°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,39 Hz, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,81 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200,9, 160,4, 138,5, 136,2, 130,6, 128,9, 127,0, 123,6, 121,8, 115,2, 113,7, 55,3, 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ C₁₅H₁₅NNaOS 280,0772; phát hiện 280,0774.

2-(4-methoxyphenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ag)



Chất rắn màu vàng nhạt (201 mg, 78%); T_{nc} 117 - 119°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,93 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,70 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201,8, 159,5, 138,5, 130,9 (2C), 128,9 (2C), 127,0, 126,6, 123,6 (2C), 114,9 (2C), 55,4, 54,2. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ C₁₅H₁₅NNaOS 280,0772; phát hiện 280,0776.

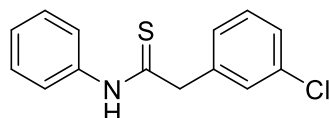
2-(4-fluorophenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ah)



Chất rắn màu vàng nhạt (186 mg, 76%); T_{nc} 105 - 106°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 8,77, 5,57 Hz, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,40 Hz, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 2H), 4,07 (s, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 201,3, 161,7 (d, J = 242,7 Hz), 139,9, 134,3, 131,1 (d, J =

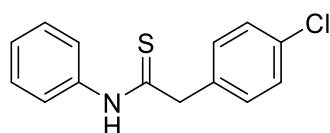
8,1 Hz), 129,0 (2C), 126,6, 123,7 (2C), 115,5 (d, $J = 21,2$ Hz), 52,6. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -114,07. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNNaS}$ 268,0572; phát hiện 268,0577.

2-(3-chlorophenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ai)



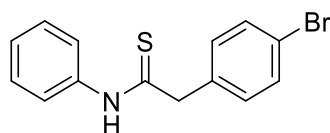
Chất rắn màu vàng nhạt (196 mg, 75%); T_{nc} 111 - 113°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 5H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200,3, 138,4, 137,1, 135,2, 130,6, 129,6, 129,0, 128,3, 127,6, 127,2, 123,8, 54,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNNaS}$ 284,0277; phát hiện 284,0281.

2-(4-chlorophenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298aj)



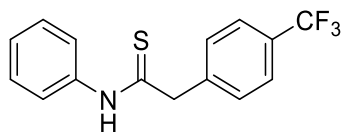
Chất rắn màu vàng nhạt (188 mg, 72%); T_{nc} 111 - 113°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,38 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,48$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200,0, 138,5, 134,4, 133,3, 132,1, 130,1, 129,6, 128,9, 127,7, 127,1, 123,8, 52,3. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNNaS}$ 284,0277; phát hiện 284,0281.

2-(4-bromophenyl)-*N*-phenylethanethioamide (298ak)



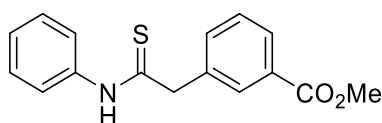
Chất rắn màu vàng nhạt (198 mg, 65%); T_{nc} 120 - 121°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 4H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 8,09$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 200,5, 138,4, 134,1, 132,5, 131,1, 129,0, 127,2, 123,7, 122,2, 54,3. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNNaS}$ 327,9772; phát hiện 327,9776.

***N*-phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanethioamide (298al)**



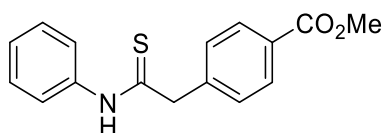
Chất rắn màu vàng nhạt (201 mg, 68%); T_{nc} 115 - 116°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,40$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 200,1, 139,4, 138,3, 129,7 (2C), 129,0 (2C), 127,2, 126,2, 125,1, 123,7 (2C), 54,5. ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -62,63. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{12}F_3NNaS$ 318,0540; phát hiện 318,0544.

Methyl 3-(2-(phenylamino)-2-thioxoethyl)benzoate (298am)



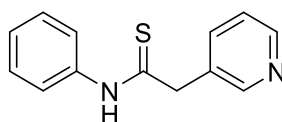
Chất rắn màu vàng nhạt (219 mg, 77%); T_{nc} 128 - 129°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 9,16$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 7,50 (t, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 8,09$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,94 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 200,6, 166,7, 138,4, 135,7, 133,9, 131,2, 130,5, 129,5, 129,2, 129,0, 127,2, 123,7, 54,6, 52,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{15}NNaO_2S$ 308,0721; phát hiện 308,0726.

Methyl 4-(2-(phenylamino)-2-thioxoethyl)benzoate (298an)



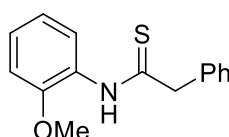
Chất rắn màu vàng nhạt (228 mg, 80%); T_{nc} 128 - 129°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,32$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 200,1, 166,6, 140,3, 138,4, 130,6, 129,9, 129,5, 129,0, 127,2, 123,7, 54,8, 52,3. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{15}NNaO_2S$ 308,0721; phát hiện 308,0726.

***N*-phenyl-2-(pyridin-3-yl)ethanethioamide (298ao)**



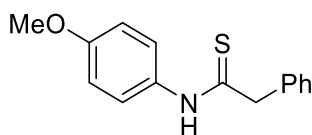
Chất rắn màu vàng nhạt (153 mg, 67%); T_{nc} 114 - 115°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11,94 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J = 6,41$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,30 (t, $J = 7,93$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,48$ Hz, 1H), 4,62 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 196,6, 146,7, 142,6, 139,1, 138,9, 138,8, 128,6, 126,7, 125,9, 123,2, 49,5. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaS}$ 251,0619; phát hiện 251,0623.

***N*-(2-methoxyphenyl)-2-phenylethanethioamide (298ba)**



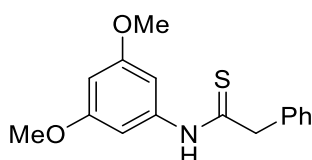
Chất rắn màu vàng nhạt (221 mg, 86%); T_{nc} 104 - 105°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (s, 1H), 9,06 – 9,02 (m, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 3H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,66 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 198,9, 149,7, 134,9, 129,9 (2C), 129,2 (2C), 128,3, 127,9, 126,5, 121,4, 120,4, 110,3, 56,0, 55,8. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaOS}$ 280,0772; phát hiện 280,0776.

***N*-(4-methoxyphenyl)-2-phenylethanethioamide (298ca)**



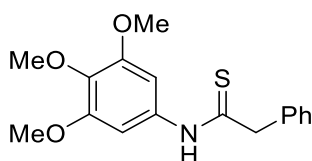
Chất rắn màu vàng nhạt (236 mg, 92%); T_{nc} 106 - 108°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 7H), 6,87 (d, $J = 9,00$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,2, 158,3, 134,9, 131,5 (2C), 129,7 (2C), 129,5, 128,1, 125,5 (2C), 114,1 (2C), 55,5, 54,6. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaOS}$ 280,0772; phát hiện 280,0776.

***N*-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-phenylethanethioamide (298da)**



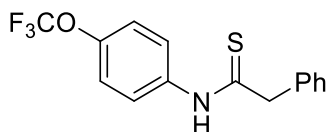
Chất rắn màu vàng nhạt (250 mg, 87%); T_{nc} 114 - 116°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 2,21$ Hz, 2H), 6,36 – 6,31 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,9, 160,8, 140,1, 134,8, 129,6, 129,5, 128,2, 101,5, 99,1, 55,5, 55,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2\text{S}$ 310,0878; phát hiện 310,0884.

2-Phenyl-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanethioamide (298ea)



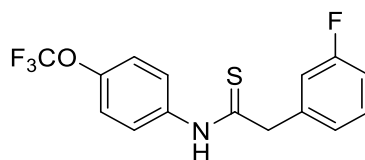
Chất rắn màu vàng nhạt (260 mg, 82%); T_{nc} 123 - 125°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 7,23$ Hz, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 3H), 6,89 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,81 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,7, 153,2, 136,6, 134,9, 134,3, 129,6, 129,5, 128,1, 101,1, 60,9, 56,3, 55,2. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ 340,0983; phát hiện 340,0987.

2-Phenyl-*N*-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanethioamide (298fa)



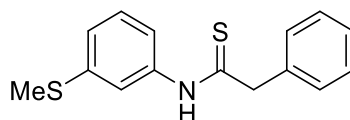
Chất rắn màu vàng nhạt (312 mg, 78%); T_{nc} 121 - 123°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 7,38 – 7,35 (m, 3H), 7,17 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H), 4,26 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,8, 147,1, 136,0 (d, $J = 259,0$ Hz), 129,6, 129,5, 128,2, 125,1, 121,3, 119,4, 54,9. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -57,95. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NNaOS}$ 334,0489; phát hiện 334,0496.

2-(3-Fluorophenyl)-*N*-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanethioamide (298fx)



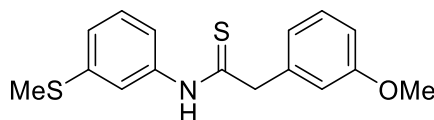
Chất rắn màu vàng nhạt (240 mg, 73%); T_{nc} 139 - 141°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,44 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 9,00$ Hz, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,63$ Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 4,25 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 200,8, 163,2 (d, $J = 248,4$ Hz), 147,2, 137,2 (d, $J = 7,2$ Hz), 136,8, 131,1, 125,1, 121,4, 119,3, 116,4 (d, $J = 21,5$ Hz), 115,2 (d, $J = 21,0$ Hz), 54,5. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -57,99, -111,19. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NNaOS}$ 352,0395; phát hiện 352,0399.

***N*-(3-(Methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ga)**



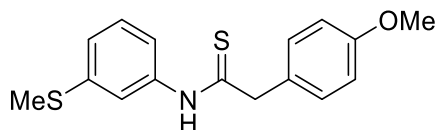
Chất rắn màu vàng nhạt (246 mg, 90%); T_{nc} 115 - 116°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (dt, $J = 7,35, 1,81$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,3, 139,7, 139,0, 134,8, 129,6, 129,5, 129,1, 128,2, 124,9, 121,1, 120,0, 55,1, 15,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaS}_2$ 296,0544; phát hiện 296,0548.

2-(3-Methoxyphenyl)-*N*-(3-(methylthio)phenyl)ethanethioamide (298gf)



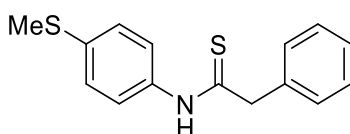
Chất rắn màu vàng nhạt (239 mg, 79%); T_{nc} 111 - 113°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9,46 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,34 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 3H), 7,09 - 7,08 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,7, 156,5, 139,6, 139,5, 131,6, 129,4, 129,0, 124,4, 124,2, 121,8, 120,4, 119,4, 111,1, 55,8, 50,6, 15,8. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NNaOS}_2$ 326,0649; phát hiện 326,0653.

2-(4-Methoxyphenyl)-N-(3-(methylthio)phenyl)ethanethioamide (295gg)



Chất rắn màu vàng nhạt (242 mg, 80%); T_{nc} 111 - 113°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,64 – 7,63 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 4H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,7, 159,5, 139,7, 139,0, 131,0, 129,1, 126,5, 124,9, 121,0, 119,9, 114,9, 55,4, 54,3, 15,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{17}NNaOS_2$ 326,0649; phát hiện 326,0653.

N-(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ha)



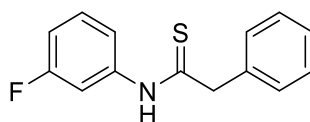
Chất rắn màu vàng nhạt (218 mg, 80%); T_{nc} 115 - 116°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,54$ Hz, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,43 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,2, 137,1, 135,9, 135,4, 129,6 (2C), 129,3 (2C), 127,9, 126,7, 124,2 (2C), 54,6, 15,9. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{15}NNaS_2$ 296,0544; phát hiện 296,0548.

N-(4-(methylthio)phenyl)-2-(m-tolyl)ethanethioamide (298hb)



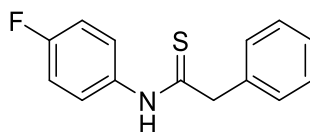
Chất rắn màu vàng nhạt (221 mg, 77%); T_{nc} 118 - 120°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,72$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,48$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,64$ Hz, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 3H), 4,24 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,2, 139,4, 137,3, 135,7, 134,6, 130,4, 129,4, 129,0, 126,8, 126,7, 124,1, 54,9, 21,4, 16,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{17}NNaS_2$ 310,0700; phát hiện 310,0706.

N-(3-fluorophenyl)-2-phenylethanethioamide (298ia)



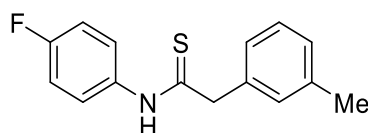
Chất rắn màu vàng nhạt (179 mg, 73%); T_{nc} 133 - 134°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 10,40$ Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 5H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 7,97$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 7,00$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,6, 162,5 (d, $J = 246,1$ Hz), 139,9 (d, $J = 10,4$ Hz), 134,9, 130,0 (d, $J = 9,1$ Hz), 129,6, 129,5, 128,2, 118,9 (d, $J = 3,2$ Hz), 113,7 (d, $J = 21,3$ Hz), 110,8 (d, $J = 25,7$ Hz), 55,2. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -110,88. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNNaS}$ 268,0572; phát hiện 268,0578.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-phenylethanethioamide (298ja)**



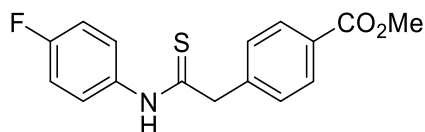
Chất rắn màu vàng nhạt (225 mg, 92%); T_{nc} 133 - 134°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,50 – 7,47 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 7,66$ Hz, 2H), 7,39 – 7,35 (m, 3H), 7,04 (t, $J = 8,64$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,8, 160,9 (d, $J = 247,5$ Hz), 134,8, 134,4, 129,6, 129,5 (2C), 128,2, 125,9 (d, $J = 8,5$ Hz), 115,8 (d, $J = 22,8$ Hz), 54,7. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -113,74. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNNaS}$ 268,0572; phát hiện 268,0578.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-(*m*-tolyl)ethanethioamide (298jb)**



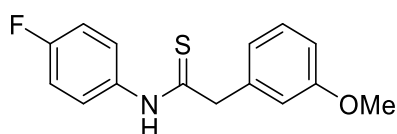
Chất rắn màu vàng nhạt (225 mg, 87%); T_{nc} 138 - 139°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 7,47$ Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,38 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 202,0, 160,8 (d, $J = 247,5$ Hz), 139,2, 135,0, 134,6, 130,3, 129,3, 128,8, 126,6, 125,9 (d, $J = 8,6$ Hz), 115,6 (d, $J = 22,9$ Hz), 54,5, 21,4. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -113,82. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNNaS}$: 282,0729; phát hiện 282,0736.

Methyl 4-(2-((4-fluorophenyl)amino)-2-thioxoethyl)benzoate (298jc)



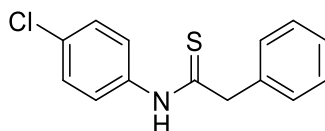
Chất rắn màu vàng nhạt (267 mg, 88%); T_{nc} 128 - 130°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 200,8, 166,6, 161,0 (d, $J = 248,0$ Hz), 140,2, 134,3, 130,6, 129,9, 129,4, 126,0 (d, $J = 8,1$ Hz), 115,9 (d, $J = 22,9$ Hz), 54,5, 52,3. ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -113,49. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{14}FNNaO_2S$ 326,0627; phát hiện 326,0632.

***N*-(4-fluorophenyl)-2-(3-methoxyphenyl)ethanethioamide (298jd)**



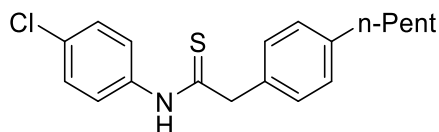
Chất rắn màu vàng nhạt (259 mg, 94%); T_{nc} 133 - 134°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 8,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 – 6,88 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,6, 161,9, 160,1 (d, $J = 59,1$ Hz), 136,3, 134,5, 130,5, 125,9 (d, $J = 8,1$ Hz), 121,8, 115,7 (d, $J = 22,9$ Hz), 115,2, 113,6, 55,4, 54,7. ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -113,80. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{15}H_{14}FNNaOS$ 298,0678; phát hiện 298,0684.

***N*-(4-chlorophenyl)-2-phenylethanethioamide (295ka)**



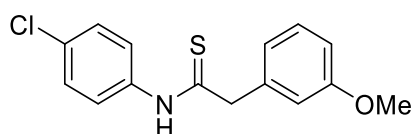
Chất rắn màu vàng nhạt (240 mg, 92%); T_{nc} 98 - 99°C. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J = 7,29$ Hz, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201,5, 136,9, 134,7, 132,2, 129,6 (2C), 129,5 (2C), 129,0, 128,3, 124,9 (2C), 55,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{12}ClNNaS$ 284,0277; phát hiện 284,0284.

***N*-(4-chlorophenyl)-2-(4-pentylphenyl)ethanethioamide (298kd)**



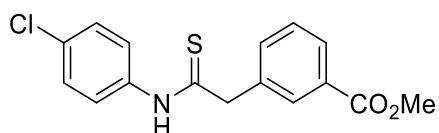
Chất rắn màu vàng nhạt (205 mg, 62%). T_{nc} 104 - 106°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,24 (br s, 4H), 4,25 (s, 2H), 2,64 – 2,61 (m, 2H), 1,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,34 – 1,32 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,9, 143,2, 137,0, 132,2, 131,6, 129,6 (2C), 129,5 (2C), 129,0, 124,9 (2C), 54,7, 35,6, 31,5, 31,0, 22,5, 14,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNNaS}$ 354,1059; phát hiện 354,1068.

***N*-(4-chlorophenyl)-2-(3-methoxyphenyl)ethanethioamide (298kf)**



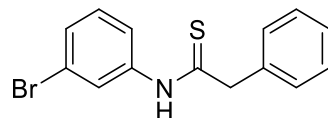
Chất rắn màu vàng nhạt (247 mg, 85%); T_{nc} 86 - 88°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,48 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,94 – 6,89 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,3, 160,4, 137,0, 136,1, 132,2, 130,6, 129,0 (2C), 124,9 (2C), 121,8, 115,2, 113,7, 55,4, 55,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNNaOS}$ 314,0382; phát hiện 314,0388.

Methyl 3-(2-((4-chlorophenyl)amino)-2-thioxoethyl)benzoate (298km)



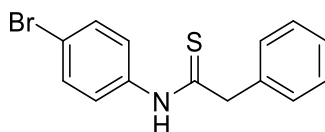
Chất rắn màu vàng nhạt (191 mg, 60%); T_{nc} 93 - 95°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H), 7,49 (t, $J = 7,61$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,74$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,93 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,0, 166,7, 136,9, 135,7, 133,9, 132,3, 131,1, 130,4, 129,5, 129,2, 129,0 (2C), 125,1, 54,5, 52,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2\text{S}$ 342,0331; phát hiện 342,0338.

***N*-(3-bromophenyl)-2-phenylethanethioamide (298la)**



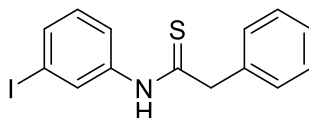
Chất rắn màu vàng nhạt (244 mg, 80%); T_{nc} 103 - 104°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,78 – 7,75 (m, 1H), 7,53 – 7,51 (m, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 6H), 7,22 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,7, 139,6, 134,6, 130,1, 130,0 (2C), 129,6 (2C), 129,5, 128,3, 126,4, 122,3, 122,2, 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNNaS}$ 327,9772; phát hiện 327,9778.

***N*-(4-bromophenyl)-2-phenylethanethioamide (298ma)**



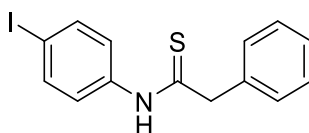
Chất rắn màu vàng nhạt (250 mg, 82%); T_{nc} 103 - 104°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 6H), 7,39 – 7,34 (m, 3H), 4,27 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,5, 137,5, 134,7, 132,0, 129,6, 129,5 (2C), 128,3 (2C), 125,2 (2C), 120,0 (2C), 55,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrNNaS}$ 327,9772; phát hiện 327,9778.

***N*-(3-iodophenyl)-2-phenylethanethioamide (298na)**



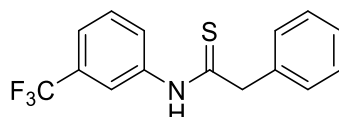
Chất rắn màu vàng nhạt (307 mg, 87%); T_{nc} 125 - 127°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 4,27 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,6, 139,5, 135,9, 134,6, 132,2, 130,3, 129,6 (2C), 129,5, 128,3, 123,0, 93,5, 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{INNaS}$ 375,9633; phát hiện 375,9639.

***N*-(4-iodophenyl)-2-phenylethanethioamide (298oa)**



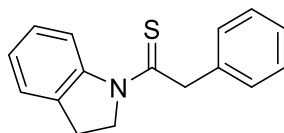
Chất rắn màu vàng nhạt (318 mg, 90%); T_{nc} 125 - 127°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,70$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,26$ Hz, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 5H), 4,26 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 201,4, 138,2, 137,9 (2C), 134,7, 129,6 (2C), 129,5 (2C), 128,3, 125,3 (2C), 91,2, 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{INNaS}$ 375,9633; phát hiện 375,9639.

2-Phenyl-*N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethanethioamide (298pa)



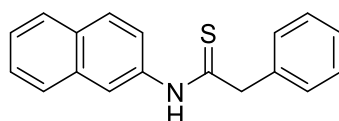
Chất rắn màu vàng nhạt (217 mg, 78%); T_{nc} 128 - 130°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,52 – 7,34 (m, 7H), 4,29 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202,0, 138,9, 134,6, 129,6, 129,4, 128,3, 126,9, 123,5 (d, $J = 3,6$ Hz), 120,4 (d, $J = 3,9$ Hz), 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NNaO}$ 318,0540; phát hiện 318,0544.

1-(indolin-1-yl)-2-phenylethane-1-thione (298ra) – hỗn hợp rotamer



Chất rắn màu vàng nhạt (157 mg, 62%); T_{nc} 118 - 120°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 – 7,09 (m, 9H), 4,74 (t, $J = 7,71$ Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,20 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 7,96$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 8,05$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 197,6, 197,3, 144,2, 141,8, 136,5, 136,0, 135,6, 134,4, 128,9, 128,9, 128,3, 128,2, 127,5, 127,1, 126,8, 126,7, 126,2, 126,1, 125,2, 124,7, 119,7, 117,1, 106,3, 102,8, 57,3, 55,8, 53,6, 50,3, 27,5, 26,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NNaS}$ 276,0823; phát hiện 276,0827.

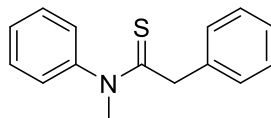
N-(naphthalen-2-yl)-2-phenylethanethioamide (298qa)



Chất rắn màu vàng nhạt (166 mg, 60%); T_{nc} 138 - 140°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 3H), 7,51 – 7,35 (m, 8H),

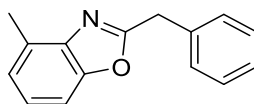
4,32 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201,3, 135,9, 135,0, 133,3, 132,0, 129,6, 129,5, 128,6, 128,2, 128,0, 127,7, 126,7, 126,3, 122,6, 121,2, 55,0. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NNaS}$ 300,0823; phát hiện 300,0829.

***N*-methyl-*N*,2-diphenylethanethioamide (298sa)**



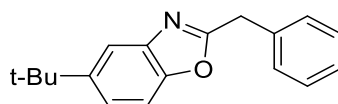
Chất rắn màu vàng nhạt (156 mg, 65%); T_{nc} 101 - 103°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,33 (m, 3H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 7,04 – 6,95 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,73 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202,8, 145,5, 136,8, 129,7 (2C), 128,6 (2C), 128,5, 128,1 (2C), 126,6, 125,9 (2C), 50,8, 46,3. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NNaS}$ 264,0823; phát hiện 264,0828.

2-Benzyl-4-methylbenzo[d]oxazole (299a)



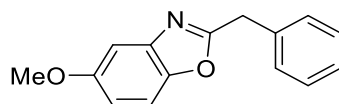
Chất rắn màu vàng nhạt (176 mg, 79%); T_{nc} 112 - 113°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,37 (m, 2H), 7,34 (t, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,48$ Hz, 3H), 7,18 (t, $J = 7,78$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,32$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,62 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164,3, 150,9, 140,5, 135,1, 130,2, 129,0, 128,8 (2C), 127,2, 124,8, 124,4, 107,8, 35,3, 16,6. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NNaO}$ 246,0895; phát hiện 246,0899.

2-Benzyl-5-(tert-butyl)benzo[d]oxazole (299b)



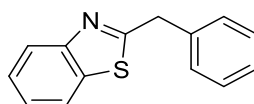
Chất rắn màu vàng nhạt (225 mg, 85%); T_{nc} 105 - 106°C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 6H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 1,36 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165,4, 149,1, 147,7, 141,3, 135,0, 129,0 (2C), 128,8, 127,3, 122,3, 116,4, 109,6, 35,3, 34,9, 31,8 (3C). HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NNaO}$ 288,1364; phát hiện 288,1368.

2-Benzyl-5-methoxybenzo[d]oxazole (299c)



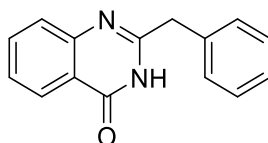
Chất rắn màu trắng (155 mg, 65%); T_{nc} 99 - 100°C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 – 7,32 (m, 5H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 6,90 – 6,87 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166,0, 157,1, 145,7, 142,2, 134,9, 129,0, 128,8, 127,3, 113,1, 110,6, 103,0, 56,0, 35,4. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NNaO}_2$ 262,0844; phát hiện 262,0850.

2-Benzylbenzo[d]thiazole (299d)



Chất lỏng màu vàng nhạt (196 mg, 87%); n_D^{20} 1,676. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 6H), 4,45 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171,2, 153,3, 137,2, 135,7, 129,2 (2C), 128,9 (2C), 127,4, 126,0, 124,9, 122,8, 121,6, 40,7. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NNaS}$ 248,0510; phát hiện 248,0515.

2-Benzylquinazolin-4(3H)-one (299e)



Thêm vào hỗn hợp phản ứng 2 mL methanol lạnh và lọc, rửa bằng methanol lạnh, làm khô trong chân không thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng (157 mg, 66%); T_{nc} 136 - 138°C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,14 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,05 – 7,84 (m, 2H), 7,75 – 7,50 (m, 3H), 7,52 – 6,91 (m, 3H), 4,28 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160,2, 159,4, 141,4, 135,6, 134,3, 132,2, 129,3, 129,0, 128,7, 128,0, 127,5, 126,4, 122,2, 121,8, 119,9. HRMS (QTOF, ESI+) m/z tính cho $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}$ 259,0847; phát hiện 259,0855.

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 phản ứng giữa chalcone **283a**, cyanoacetamide **284** và lưu huỳnh được khảo sát (Bảng 3.1).

Bảng 3. 1 Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one

TT ^a	Dung môi	n (eq.)	T (°C)	t (h)	Hiệu suất (%) ^b
1	DMSO	1	80	16	70
2	DMSO	0,5	80	16	72
3	DMSO	0,2	80	16	55
4	DMSO	0	80	16	0
5	DMSO	0	130	16	29
6	DMSO	0,5	120	2	75
7	DMSO	0,5	140	2	75
8	DMF	0,5	120	16	29
9	NMP	0,5	120	16	37
10 ^c	DMSO	0	120	16	<5%

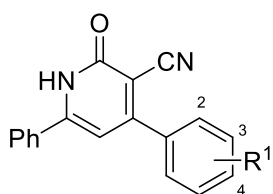
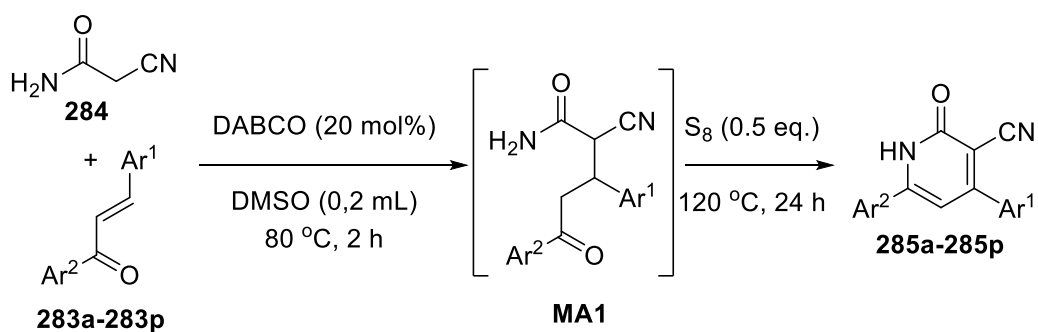
^aĐiều kiện phản ứng: **284** (1,2 mmol), **283a** (1 mmol), DABCO (20 mol %, 0,2 mmol, 22 mg), dung môi (0,2 mL), 80°C, 30 phút sau đó thêm S₈ (*n* equiv, *n* mmol, 32 mg.mmol⁻¹), *T* °C, *t* giờ trong argon. ^bHiệu suất sau khi phân lập. ^cPhản ứng được tiến hành trong không khí.

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 trong đó base DABCO là tác nhân tối ưu, được sử dụng

phổ biến để kích hoạt lưu huỳnh [78, 135] và quá trình khảo sát sơ bộ base, hỗn hợp chất phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ 80°C trong dung môi DMSO với xúc tác DABCO (20 mol%), 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 (phản ứng số 1). Khi giảm lượng lưu huỳnh xuống còn 50 mol% thì hiệu suất tăng lên 72% (phản ứng số 2), nhưng hiệu suất giảm đáng kể chỉ còn 55% khi chỉ sử dụng 20 mol% S₈ (phản ứng số 3). 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 (phản ứng số 6). 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 (phản ứng số 7). Do đó, nhiệt độ 120°C được lựa chọn là nhiệt độ tối ưu.

Cuối cùng, dung môi tiến hành phản ứng được khảo sát. 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%) (phản ứng số 8, 9). 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 (phản ứng số 10). 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.



285a, $\text{R}^1 = \text{H}$, 75%

285b, $\text{R}^1 = 4\text{-Me}$, 63%

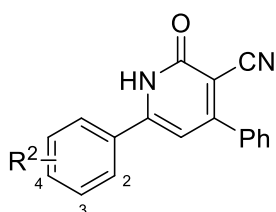
285c, $\text{R}^1 = 2,4\text{-Cl}_2$, 62%

285d, $\text{R}^1 = 3\text{-Br}$, 69%

285e, $\text{R}^1 = 4\text{-CN}$, 74%

285f, $\text{R}^1 = 4\text{-CO}_2\text{Et}$, 53%

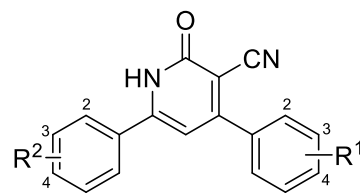
285g, $\text{R}^1 = 3,4\text{-C}_4\text{H}_4$, 61%



285h, $\text{R}^2 = 4\text{-Ph}$, 49%

285i, $\text{R}^2 = 3\text{-Cl}$, 70%

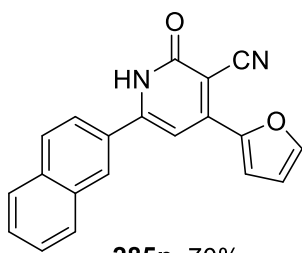
285j, $\text{R}^2 = 3\text{-Br}$, 72%



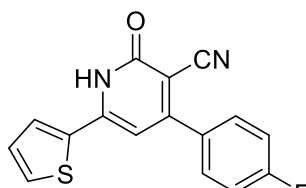
285k, $\text{R}^2 = 4\text{-OMe}$, $\text{R}^1 = 3\text{-OMe}$, 61%

285l, $\text{R}^2 = \text{Br}$, $\text{R}^1 = 4\text{-F}$, 73%

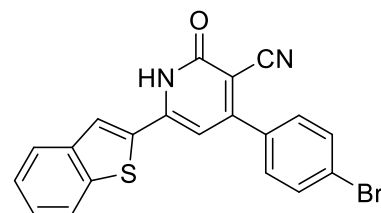
285m, $\text{R}^2 = 3,4\text{-C}_4\text{H}_4$, $\text{R}^1 = 2\text{-Cl}$, 54%



285n, 70%



285o, 59%

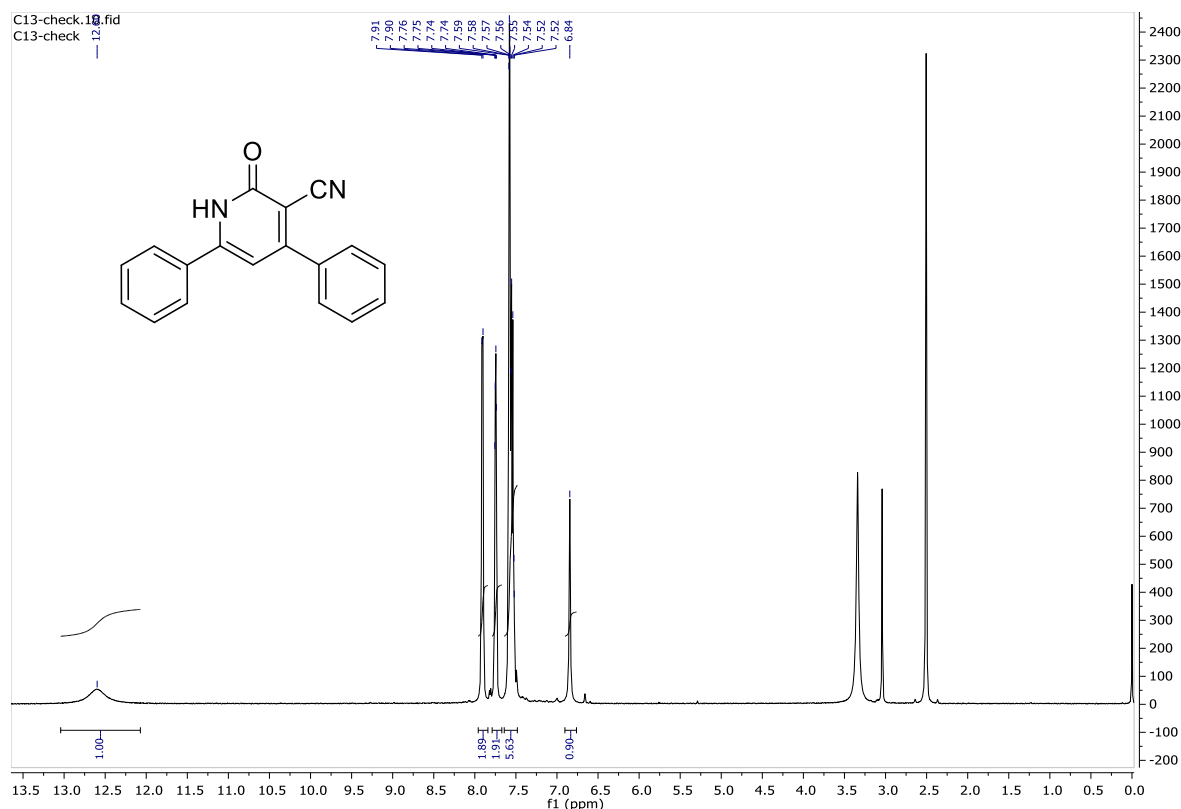


285p, 57%

Sơ đồ 3. 1 Tổng hợp các 3-cyanopyrid-2-one

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 3.1). 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 tương thích với điều kiện phản ứng, tạo thành sản phẩm **285b-285l** tương ứng với hiệu suất 49-74%. 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

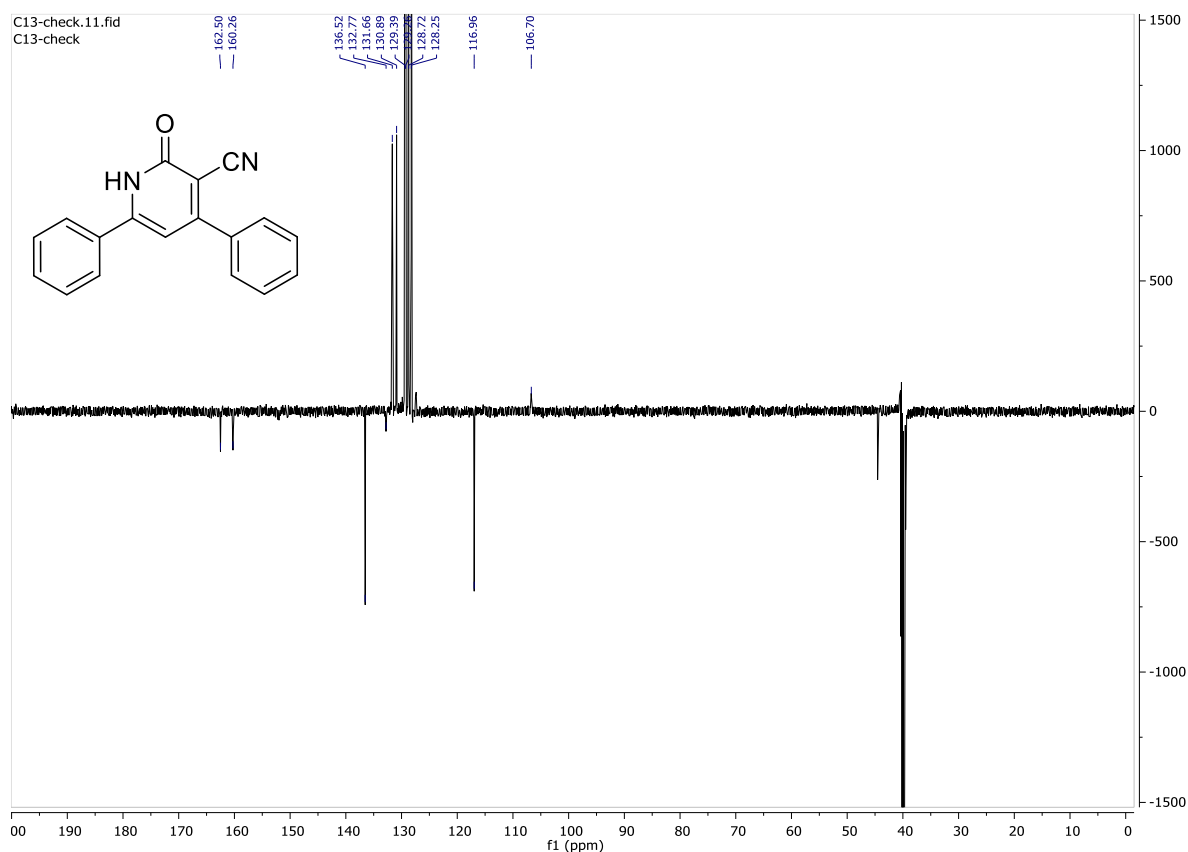
tạo thành sản phẩm **285m-285p** với hiệu suất 54-70%. Các sản phẩm đều được phân lập, tinh chế dễ dàng bằng cách lọc, rửa với methanol và kết tinh lại trong hệ dung môi DMSO/methanol/dichloromethane. Trong số 16 hợp chất 3-cyanopyrid-2-one tổng hợp được, có 10 hợp chất mới chưa từng được công bố trong bất kỳ tài liệu khoa học nào là **285c-285f**, **285h**, **285j-285l**, **285o** và **285p**.



Hình 3. 1 Phổ ¹H NMR của 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (**285a**)

Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H, ¹³C và phổ khối lượng. Thí dụ, trên phổ ¹H NMR của hợp chất 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (**285a**) xuất hiện tín hiệu cộng hưởng singlet ở 12,60 ppm của NH, các tín hiệu cộng hưởng ở 7,91 ppm (doublet, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,75 ppm (double-doublet, $J = 6,6; 3,0$ Hz, 2H), 7,63 – 7,47 (multiplet, 6H) của hai nhóm phenyl, tín hiệu cộng hưởng singlet ở 6,84 ppm của CH vòng pyridine (Hình 3.1). Trên phổ ¹³C NMR của hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 162,5 ppm của nhóm C=O, các tín hiệu cộng hưởng ở 160,3 ppm, 136,5 ppm, 132,8

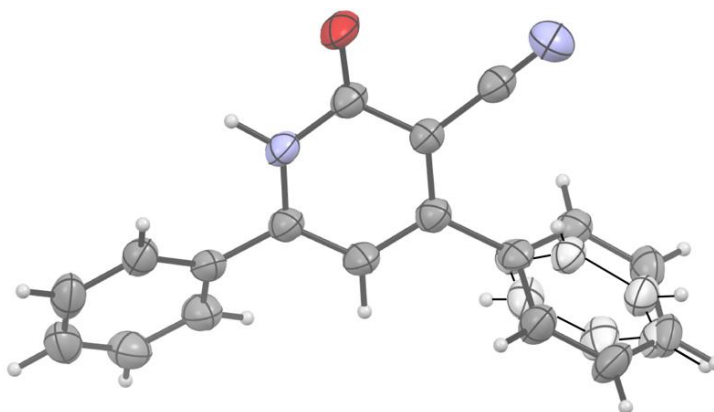
ppm, 131,7 ppm, 130,9 ppm, 129,4 ppm (2C), 129,3 ppm (2C), 128,7 ppm (2C), 128,2 ppm (2C) và 106,7 ppm của nguyên tử carbon trong các nhân thơm, tín hiệu cộng hưởng ở 117,0 ppm của nhóm C≡N (Hình 3.2). Phổ HRMS xuất hiện peak đặc trưng 295,0851 tương ứng với peak ion giả phân tử $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{12}N_2NaO$ có m/z 295,0847. Các dữ liệu phổ trên khẳng định hợp chất **285a** đã được tổng hợp thành công.



Hình 3. 2 Phổ ^{13}C NMR của 2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (**285a**)

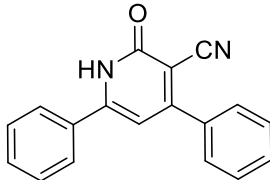
Để khẳng định chắc chắn cấu trúc của sản phẩm 3-cyanopyrid-2-one, cấu trúc tinh thể của **285a** được tiến hành phân tích bằng phương pháp phổ nhiễu xạ tia X. Bay hơi dung dịch của **285a** trong DMSO thu được các tinh thể dài và rất mảnh, thích hợp để phân tích nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (SCXRD). Nhiễu xạ tia X được đo ở nhiệt độ phòng sử dụng máy đo nhiễu xạ RIGAKU XtaLabPro trang bị ống MM003 tiêu cự Mo kết hợp với quang học đa lớp Max-Flux® đồng tiêu cự phản xạ kép và

đầu dò HPAD PILATUS3R 200K. Xử lý dữ liệu bằng CrysAlisPro 1.171.42.80a, hiệu chỉnh hấp thụ sử dụng hàm cầu, thuật toán chia tỷ lệ SCALE3 ABSPACK và tích phân Gaussian trên mô hình tinh thể hình thoi bẹt, giải bằng các phương pháp phân tích sẵn có (chương trình SHELXT), sau đó hiệu chỉnh bằng phương pháp ma trận bình phương nhỏ nhất đầy đủ F^2 bằng SHELXL. Dữ liệu tinh thể và chi tiết hiệu chỉnh cấu trúc của **285a** được tóm tắt trong Bảng 3.2 và hình ảnh phân tử được thể hiện ở Hình 3.3.

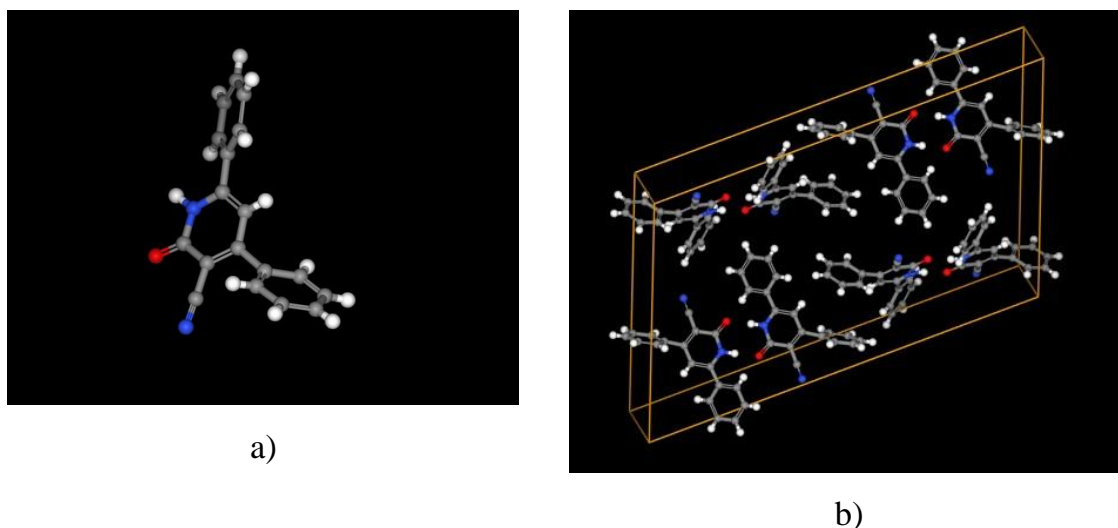


Hình 3. 3 Hình ảnh của **285a** theo phần mềm ORTEP

Bảng 3. 2 Dữ liệu tinh thể và chi tiết hiệu chỉnh cấu trúc của **285a**

Hợp chất	285a
Hình dạng 2D	
Tên gọi	2-oxo-4,6-diphenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile
Công thức phân tử	$C_{18}H_{12}N_2O$
Khối lượng phân tử	272.30
Nhiệt độ (T)	293(2)
Bước sóng (Å)	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm	Đơn tà, I2/a
Kích thước ô đơn vị a (Å)	19.303(3)

b	4.9221(6)
c	29.983(4)
β (°)	105.464(13)
Thể tích (Å ³)	2745.5(6)
Z	8
Mật độ tính toán (mg/m ³)	1.318
Hệ số hấp thụ (mm ⁻¹)	0.083
F(000)	1136
Kích thước tinh thể (mm)	0.51 x 0.05 x 0.02
θ (°)	4.214 đến 25.349
Giới hạn các chỉ số	-22 \leq h \leq 23 -5 \leq k \leq 5 -36 \leq l \leq 36
Phản xạ R (int)	19617 / 2494 0.089
Completeness $\theta_{full} = 25.3$ (%)	99.6
Hiệu chỉnh hấp thụ	Gaussian và bán thực nghiệm từ các tương đương
Độ truyền qua max và min	1.000 và 0.729
Phương pháp hiệu chỉnh	Ma trận bình phương nhỏ nhất đầy đủ F ²
Dữ liệu / hạn chế / thông số	2489 / 91 / 248
Độ phù hợp F ²	1.035
Các chỉ số R cuối cùng: R1 wR2	0.0439 0.0969
Các chỉ số R: R1 wR2	0.0696 0.1064
Δ đỉnh và lỗ lớn nhất (e.Å ³)	0.123 và -0.141
Số CCDC	2242889

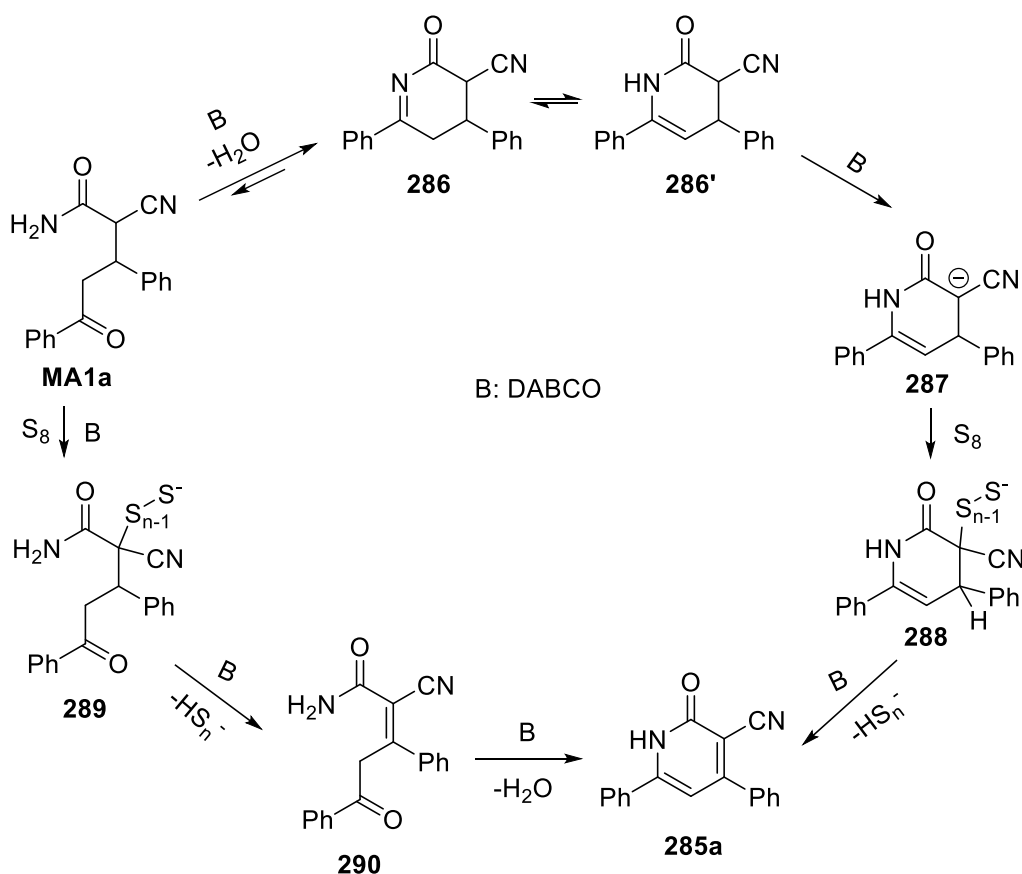


Hình 3. 4 Hình ảnh 3D của **285a** (a) và hình ảnh ô mạng cơ sở (b)

Từ kết quả phân tích dữ liệu đơn tinh thể, phân tử **285a** thuộc hệ tinh thể đơn tà (monoclinic) – nhóm không gian $I2/a$, với các thông số ô mạng cơ sở $a = 19.303\text{\AA}$, $b = 4.9221\text{\AA}$, $c = 29.983\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105.464^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, thể tích ô mạng cơ sở 2745.5\AA^3 . Phân tử không đồng phẳng, các mặt phẳng chứa nhóm phenyl tạo với mặt phẳng vòng pyridone các góc là 124° và 120° . Độ dài liên kết $C=O$ và $N-H$ tương ứng là $1,24\text{\AA}$ và 0.96\AA . Mỗi ô mạng cơ sở gồm 8 phân tử **285a**, giữa các phân tử liên kề có tương tác hydro giữa nhóm $C=O$ và NH và tương tác $\pi-\pi$ giữa các nhóm phenyl (Hình 3.4). Dữ liệu tinh thể này tương tự cấu trúc tinh thể đã công bố của hợp chất 3-cyanopyridine và 4-methyl-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile [83] trong khi cấu trúc vốn có của hợp chất pyrid-2-one là orthorhombic.

Cuối cùng, cơ chế phản ứng đã được nghiên cứu để hiểu rõ hơn về vai trò của lưu huỳnh trong sự chuyển hóa cyanoacetamide và chalcone thành 3-cyanopyrid-2-one. Để đánh giá vai trò của base và lưu huỳnh ở giai đoạn tiếp theo của quá trình cộng hợp Micheal, sản phẩm cộng Michael **MA1a** được phân lập rồi đun nóng **MA1a** trong DMSO hoặc tiến hành phản ứng của **MA1a** với S_8 trong DMSO mà không có DABCO. Trong cả hai trường hợp, sản phẩm **285a** không được phát hiện thấy dù thời gian phản ứng kéo dài. Điều này cho thấy vai trò quan trọng của DABCO trong phản ứng oxy hóa – đóng vòng được xúc tác bởi lưu huỳnh. 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 3.2. 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 cho sản phẩm cuối cùng.




Sơ đồ 3. 2 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one

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 [113]. Do đó, luận án tập trung nghiên cứu phản ứng giữa arylketone và *o*-phenylenediamine trong môi trường không acid (Bảng 3.3).

Bảng 3. 3 Tối ưu hóa phản ứng giữa *o*-phenylenediamine, acetophenone, S₈ và base

			
Thứ tự ^a	Xúc tác base	Nhiệt độ T °C	Hiệu suất (%) ^b
1	-	80	25
2	DABCO	80	68
3	<i>N</i> -Methylpiperidine	80	60
4	Et ₃ N	80	56
5	DIPEA	80	55
6	<i>N</i> -Methylmorpholine	80	44
7	Pyridine	80	40
8	3-Picoline	80	42
9	Piperidine	80	77
10	Pyrrolidine	80	60
11	2,2,6,6-Tetramethylpiperidine	80	65
12	Dibutylamine	80	62
13	Octylamine	80	67
14	Cyclohexylamine	80	69
15	Piperidine	60	32
16	Piperidine	100	65
17 ^c	Piperidine	80	42
18 ^d	Piperidine	80	0
19 ^e	Piperidine	80	42
20 ^f	Piperidine	80	59

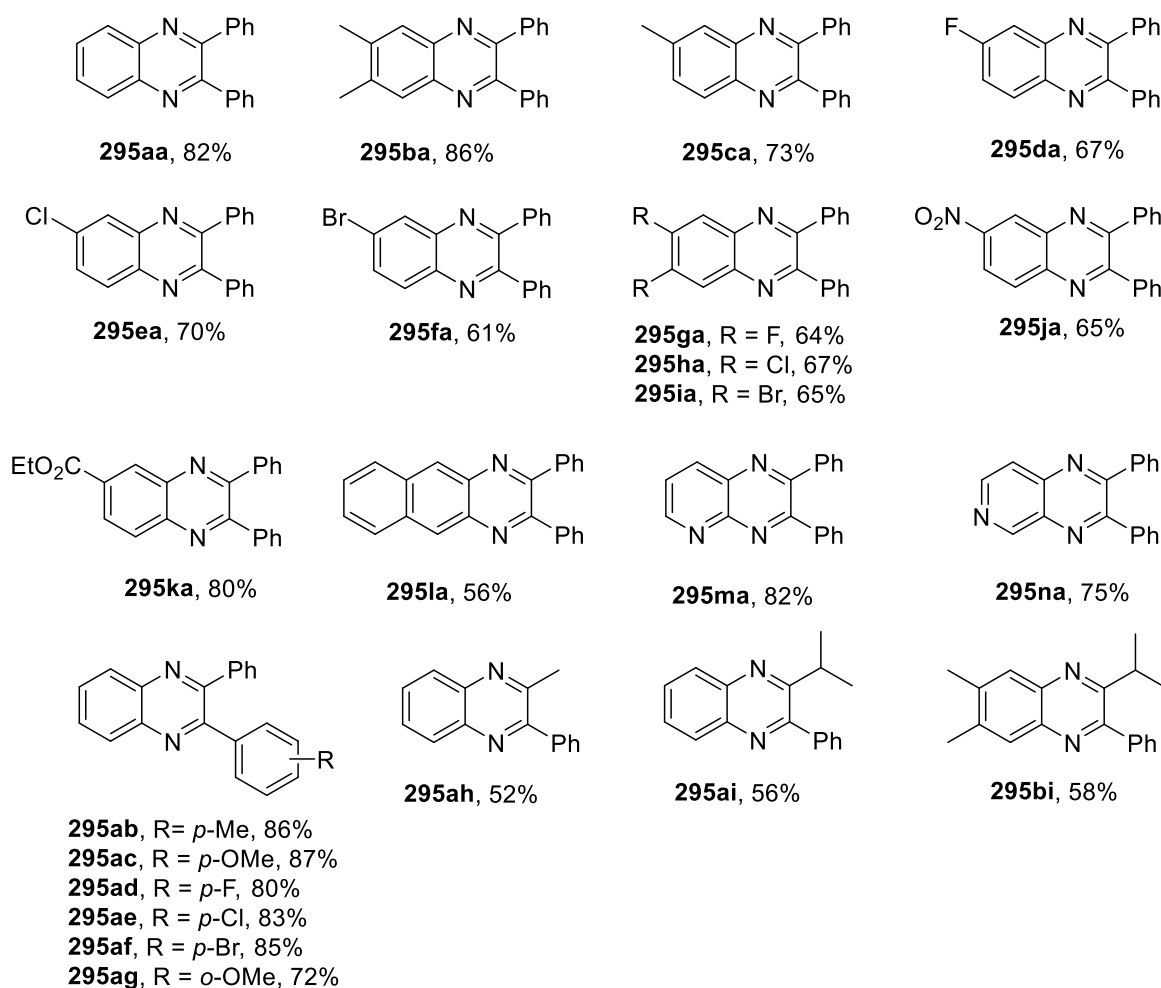
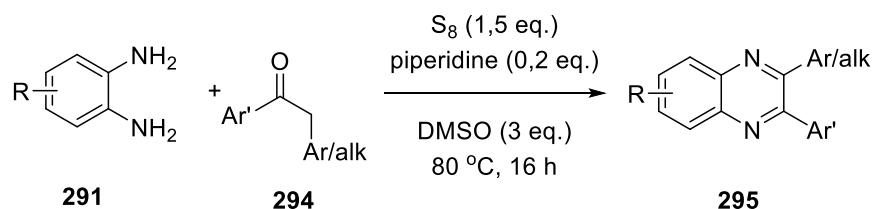
^aĐiều kiện phản ứng: *o*-phenylenediamine **291a** (1,0 mmol, 108 mg, 1 eq.), acetophenone **292a** (1,2 mmol, 144 mg), S₈ (1,5 eq., 1,5 mmol, 48 mg), base (0,2 mmol, 0,2 eq.) trong DMSO (0,2 mL) ở T°C, 16 giờ. ^bHiệu suất sau khi phân lập và tinh chế. ^cPhản ứng sử dụng 1 eq. S₈. ^dPhản ứng không dùng S₈. ^eDùng dung môi DMF. ^fDùng dung môi NMP

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 số 1).

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 (phản ứng số 3-8). Trong khi các base yếu xúc tác kém hiệu quả (phản ứng số 6-8), các base mạnh giúp tạo ra **293aa** với hiệu suất đáng kể (phản ứng số 2-5). Piperidine xúc tác rất hiệu quả cho sự tạo thành **293aa** với hiệu suất 77% sau phân lập (phản ứng số 9). 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 (phản ứng số 10-12) cũng như amine bậc một octylamine và cyclohexylamine (phản ứng số 13-14) đều giúp tạo ra **293aa**. Kết quả khảo sát base cho thấy piperidine là lựa chọn tối ưu.

Tiếp theo, nhiệt độ tiến hành phản ứng được khảo sát. Hạ thấp nhiệt độ xuống 60°C hay nâng nhiệt độ lên 100°C đều làm giảm đáng kể hiệu suất (phản ứng số 15-16). 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 (phản ứng số 17) và hoàn toàn không thu được sản phẩm khi vắng mặt lưu huỳnh (phản ứng số 18). Khi thay thế DMSO bằng DMF hoặc NMP, hiệu suất phản ứng giảm đáng kể (phản ứng số 19-20) 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*-phenyldiamine, 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**.

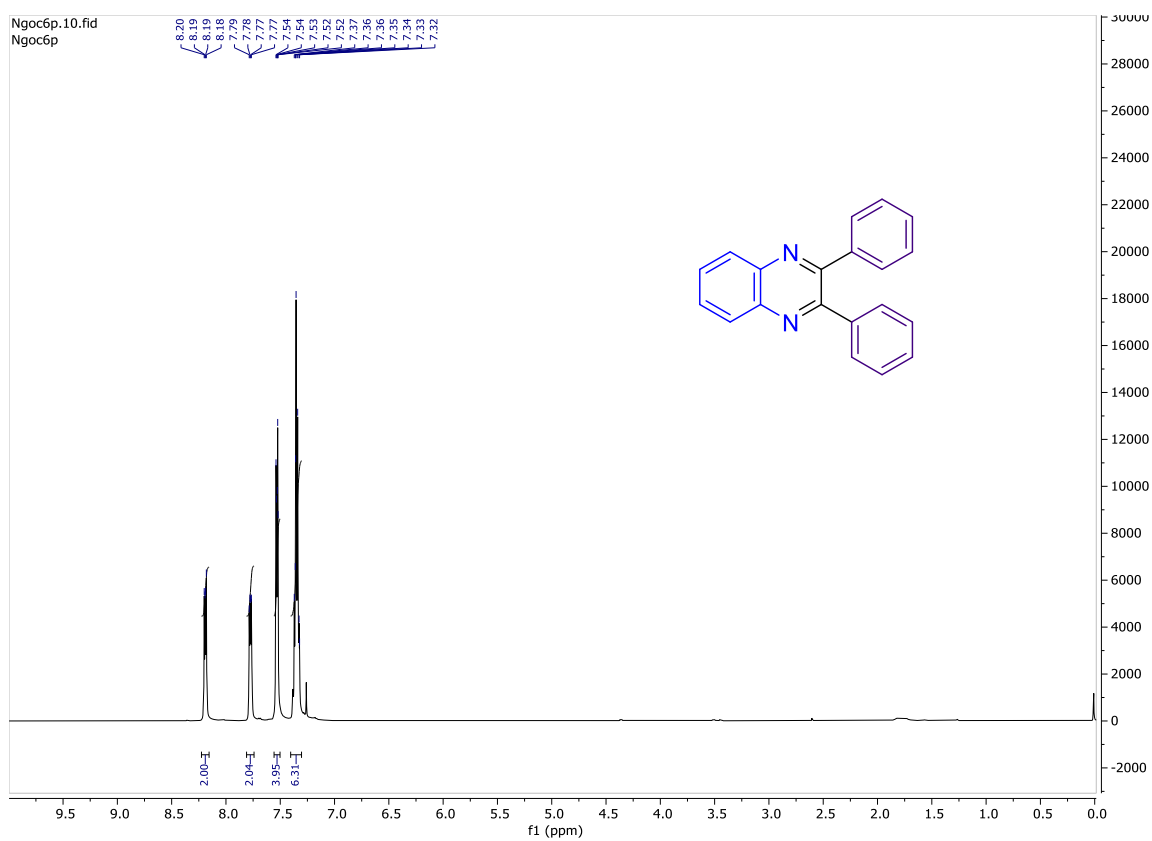


Sơ đồ 3. 3 Tổng hợp các 2,3-diarylquinoxaline và 2-phenyl-3-alkylquinoxaline

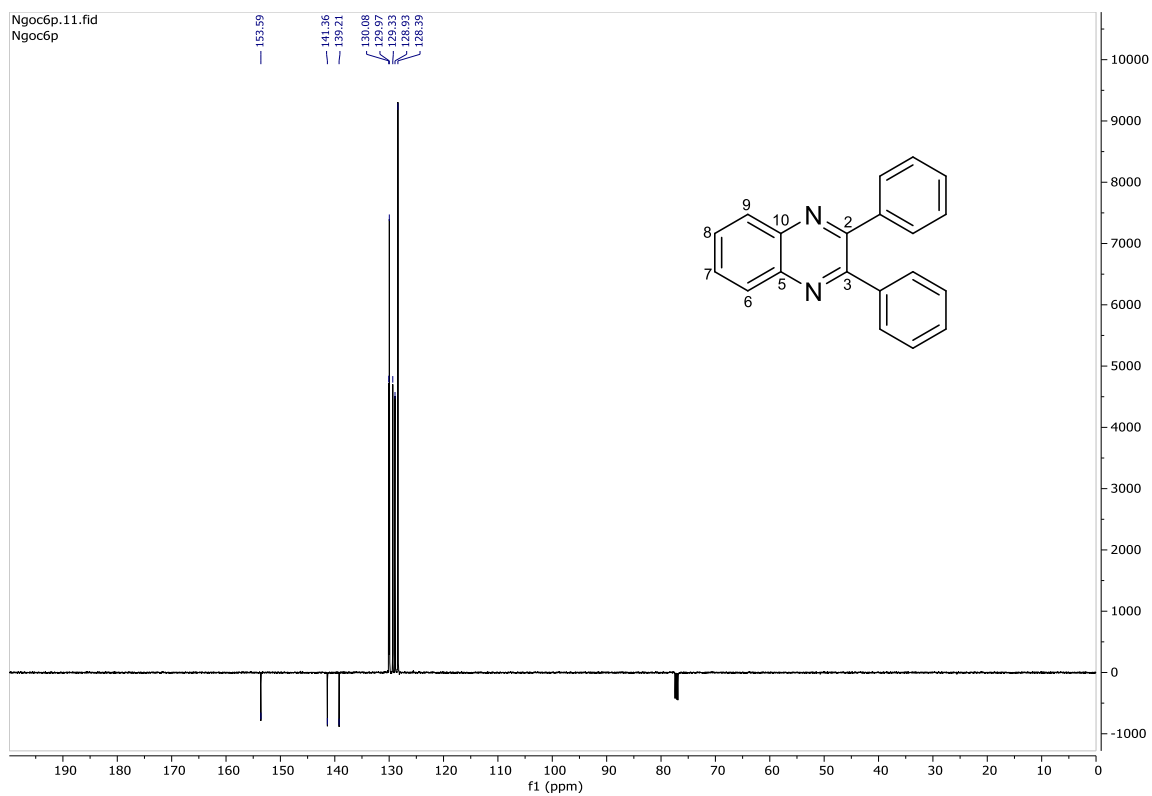
Sau khi thiết lập điều kiện tối ưu của phản ứng, tiến hành tổng hợp thư viện chất từ các *o*-phenylenediamine **291** và các deoxybenzoin **294** khác nhau (Sơ đồ 3.3). Một loạt *o*-phenylenediamine **291a–291n** chứa các nhóm thế alkyl, halogen, nitro, ester, benzo hoặc pyridine tham gia phản ứng với 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 56-86%. 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 52-58%.

Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C . Thí dụ, trên phổ ^1H NMR của hợp chất 2,3-diphenylquinoxaline (**295aa**) xuất hiện tín hiệu cộng hưởng double-doublet ở 8,19 ppm (2H, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz) và double-doublet ở 7,78 ppm (2H, $J_1 = 6,5$ Hz, $J_2 = 3,4$ Hz) của vòng quinoxaline, các tín hiệu cộng hưởng doublet ở 7,53 ppm (4H, $J = 5,5$ Hz) và multiplet ở 7,40 – 7,30 ppm (6H) của các nhóm phenyl (Hình 3.5). Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 153,6 ppm của hai carbon C2 và C3 của vòng quinoxaline, tín hiệu cộng hưởng ở 141,4 ppm của hai carbon C5 và C10 của vòng quinoxaline, tín hiệu cộng hưởng ở 129,3 ppm và 128,9 ppm của các carbon còn lại trong vòng quinoxaline, các tín hiệu cộng hưởng ở 139,2 ppm, 130,1 ppm, 130,0 ppm, 128,4 ppm của carbon trong hai nhóm phenyl (Hình 3.6). Các dữ liệu phổ trên khẳng định hợp chất **295aa** đã được tổng hợp thành công.

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.

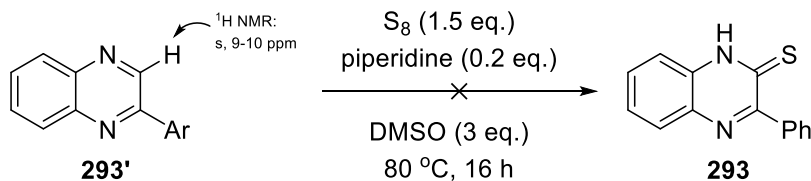


Hình 3. 5 Phổ ^1H NMR của 2,3-diphenylquinoxaline (295aa)

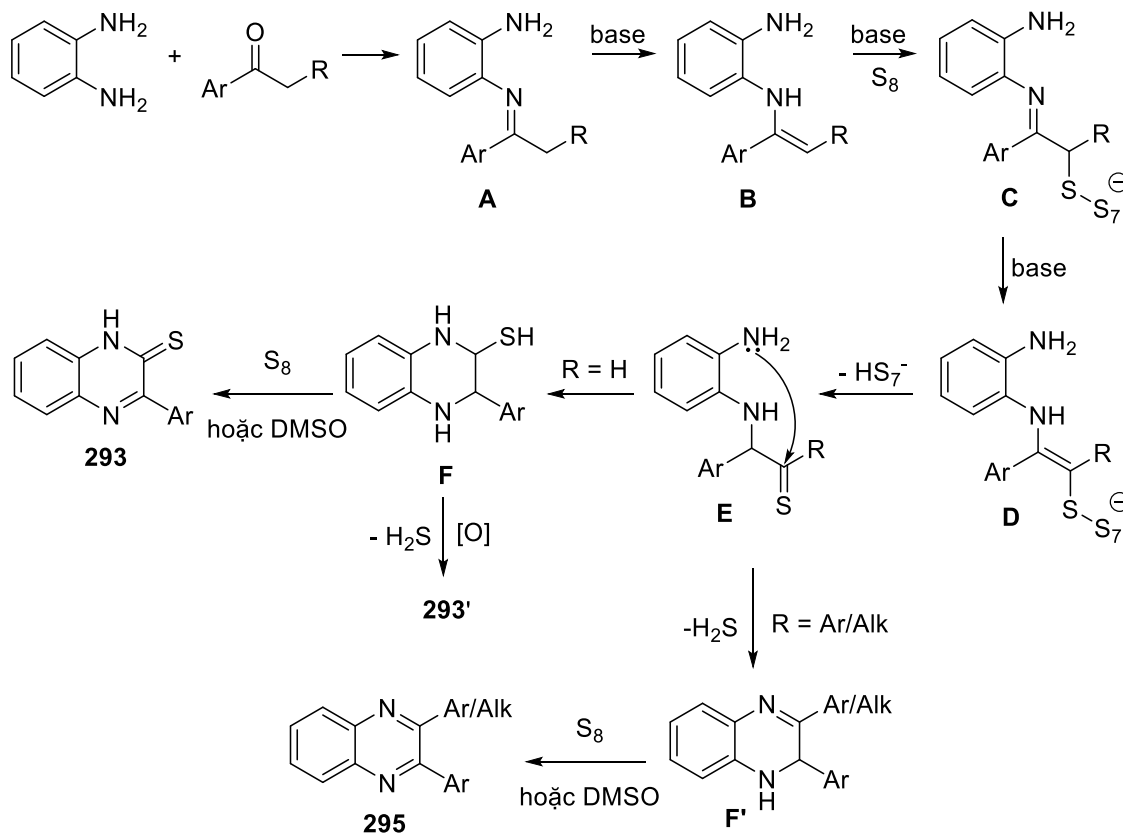


Hình 3. 6 Phổ ^{13}C NMR của 2,3-diphenylquinoxaline (295aa)

Thí nghiệm nghiên cứu cơ chế phản ứng:



Cơ chế phản ứng được đề xuất:



Sơ đồ 3.4 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp quinoxalin-2-thione **293** và 2-aryl-3-alkyl/arylquinoxaline **295**

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 3.4. 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. Kết quả khảo sát được thể hiện trong Bảng 3.4. Phản ứng không xảy ra ở 60°C khi không có mặt xúc tác base (phản ứng số 1). Tiếp theo, các base khác nhau được khảo sát. Các base DABCO ($pK_b = 3,0$) và *N*-methylpiperidine ($pK_b = 3,9$), 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% (phản ứng số 2-3). Ngược lại, các amine bậc ba mạch hở như Et₃N hay DIPEA chỉ tạo ra sản phẩm ở dạng lượng vết (<5%) (phản ứng số 4-5). 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 (phản ứng số 6). Đáng chú ý, DBU ($pK_b = 0,5$) giúp tạo ra thioamide **298aa** với hiệu suất cao (phản ứng số 7). Tiếp đó, một loạt base vô cơ như Na₂S, K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ cũng được khảo sát (phản ứng số 8-12). 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.

Bảng 3. 4 Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide

			
Thứ tự ^a	Xúc tác base (n eq.)	Nhiệt độ T (°C)	Hiệu suất (%) ^b
1	-	60	0
2	DABCO (0,2)	60	63
3	N-Methylpiperidine (0,2)	60	56
4	Et ₃ N (0,2)	60	<5 ^c
5	DIPEA (0,2)	60	<5 ^c
6	Piperidine (1)	60	45
7	DBU (0,2)	60	72
8	Na ₂ S.3H ₂ O (0,2)	60	0
9	Na ₂ S.3H ₂ O/NMP (0,2)	60	67
10	K ₂ CO ₃ có hoặc không có NMP	60	0
11	Na ₂ CO ₃ có hoặc không có NMP	60	0
12	K ₃ PO ₄ có hoặc không có NMP	60	0
13	DABCO (1,0)	60	65
14	DABCO (0,1)	60	20 ^c
15	DBU (1,0)	60	73
16	DBU (0,1)	60	14 ^c
17	Na ₂ S.3H ₂ O/NMP (1)	60	70
18	Na ₂ S.3H ₂ O/NMP (0,1)	60	8 ^c
19	DBU (0,2)	40	<5 ^c
20	DBU (0,2)	80	72

^aĐiều kiện phản ứng: aniline (1 mmol), phenylacetylene (1,2 mmol), S₈ (1,5 mmol), xúc tác base (n eq.) ở T°C trong 16 h. ^bHiệu suất sau khi phân lập và tinh chế. ^cHiệu suất xác định bằng ¹H NMR.

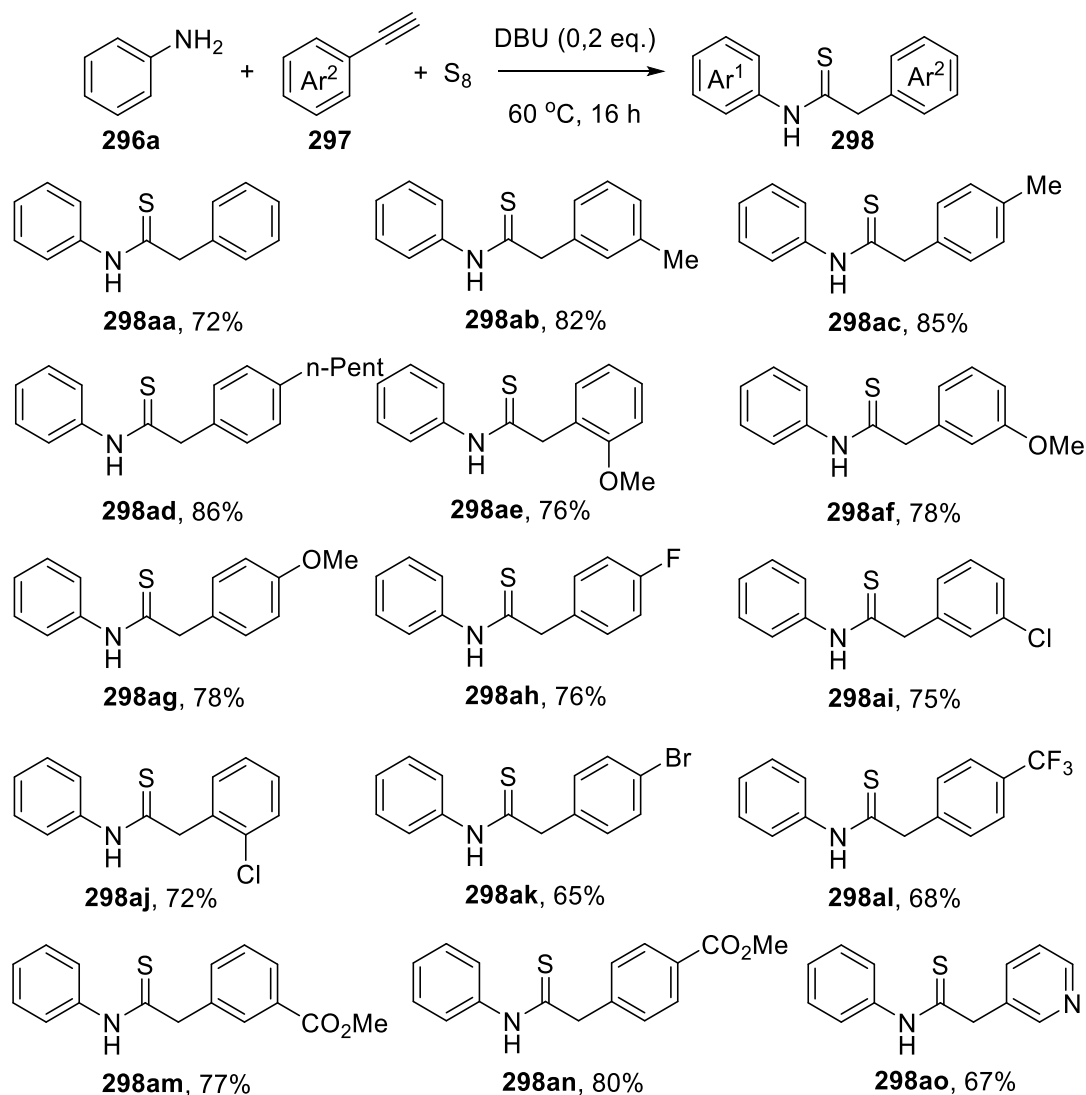
Phản ứng được tiến hành với lượng base khác nhau. Với cả ba base DABCO, DBU và $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{NMP}$, hiệu quả xúc tác giảm đi rõ rệt khi lượng base giảm còn 0,1 eq (phản ứng số 14, 16, 18), trong khi đó hiệu suất phản ứng không có nhiều cải thiện dù dùng đến 1 eq. xúc tác (phản ứng số 13, 15, 17). 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 (phản ứng số 19-20). 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 của phản ứng tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide được thiết lập là 1 eq. aniline, 1,2 eq. arylacetylene, 1,5 eq. S_8 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 3.5. Phenylacetylene chứa các nhóm thế khác nhau như alkyl, methoxy, halogen, CF_3 , CO_2Me ở các vị trí *ortho*, *meta*, *para* đều tham gia phản ứng và tạo thành sản phẩm thioamide **298** với hiệu suất 65-86%. Chất **297o** chứa hợp phần pyridine cũng tham gia phản ứng 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 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 tương thích với điều kiện phản ứng, cho hiệu suất 60-93%. 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 nitrogen 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**

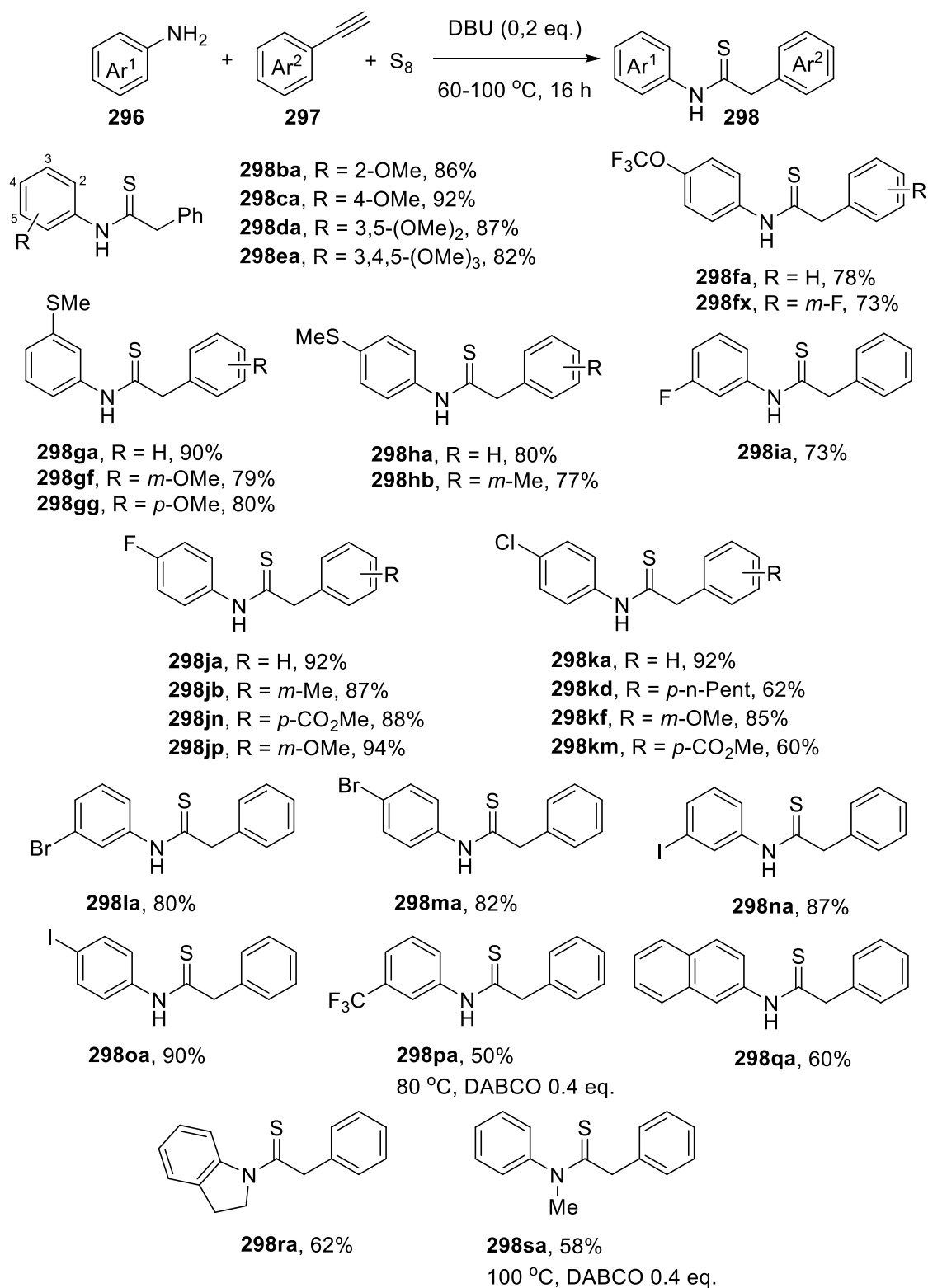
thì *N*-methylaniline lại phản ứng vô cùng chậm. Một lần nữa, DABCO được sử dụng để thay thế cho DBU, giúp tạo ra thioamide bậc ba **298sa** ở 100 °C với hiệu suất 58%.



Sơ đồ 3. 5 Tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide từ aniline và các arylacetylene

Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H, ¹³C và phổ khối lượng. Thí dụ, trên phổ ¹H NMR của hợp chất *N*-(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (**298ga**) xuất hiện tín hiệu cộng hưởng singlet ở 8,43 ppm của NH, các tín hiệu cộng hưởng singlet ở 7,62 ppm (1H), triplet ở 7,43 ppm (2H), multiplet ở 7,39 – 7,34 ppm (3H), multiplet ở 7,25 – 7,22 ppm (2H), double-triplet ở 7,10 ppm (1H) của hai nhóm phenyl, tín hiệu cộng hưởng singlet ở

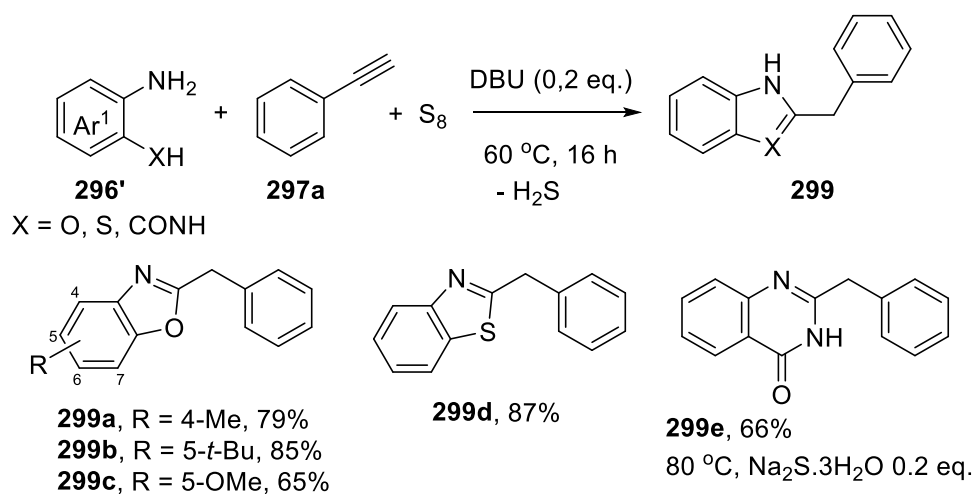
4,27 ppm của nhóm CH₂ và tín hiệu cộng hưởng singlet ở 2,46 ppm của nhóm methyl (Hình 3.7).



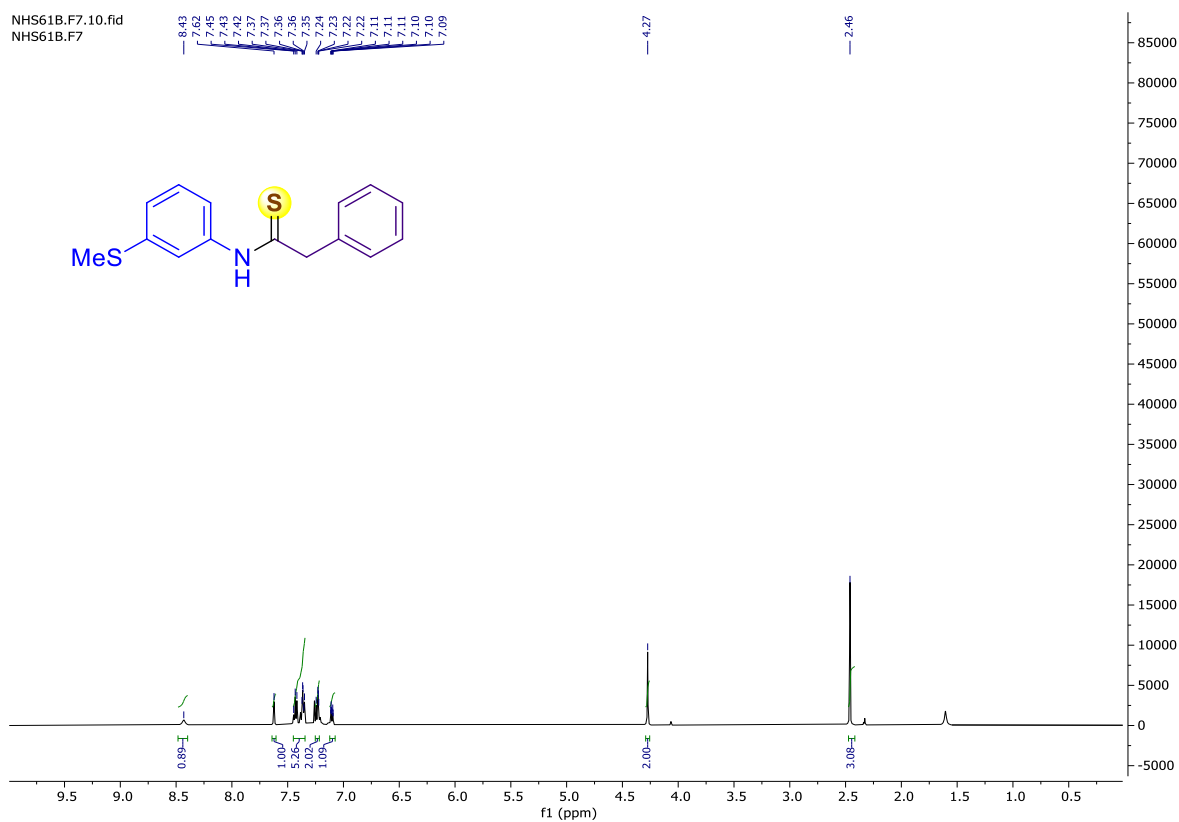
Sơ đồ 3. 6 Tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide từ các aniline và các arylacetylene

Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất này xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 201,3 ppm của nhóm C=S, tín hiệu cộng hưởng ở 139,7 ppm của $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-S}$, tín hiệu cộng hưởng ở 139,0 ppm của $\text{C}_{\text{Ph}}\text{-N}$, các tín hiệu cộng hưởng ở 134,8 ppm, 129,6 ppm, 129,5 ppm, 129,1 ppm, 128,2 ppm, 124,9 ppm, 121,1 ppm, 120,0 ppm của các nguyên tử carbon còn lại trong hai vòng phenyl, tín hiệu cộng hưởng ở 55,1 ppm của nhóm CH_2 và tín hiệu cộng hưởng ở 15,7 ppm của nhóm methyl (Hình 3.8). Phổ HRMS xuất hiện peak đặc trưng 295,0851 tương ứng với peak ion giả phân tử $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}$ có m/z 295,0847, Các dữ liệu phổ trên khẳng định hợp chất **298ga** đã được tổng hợp thành công.

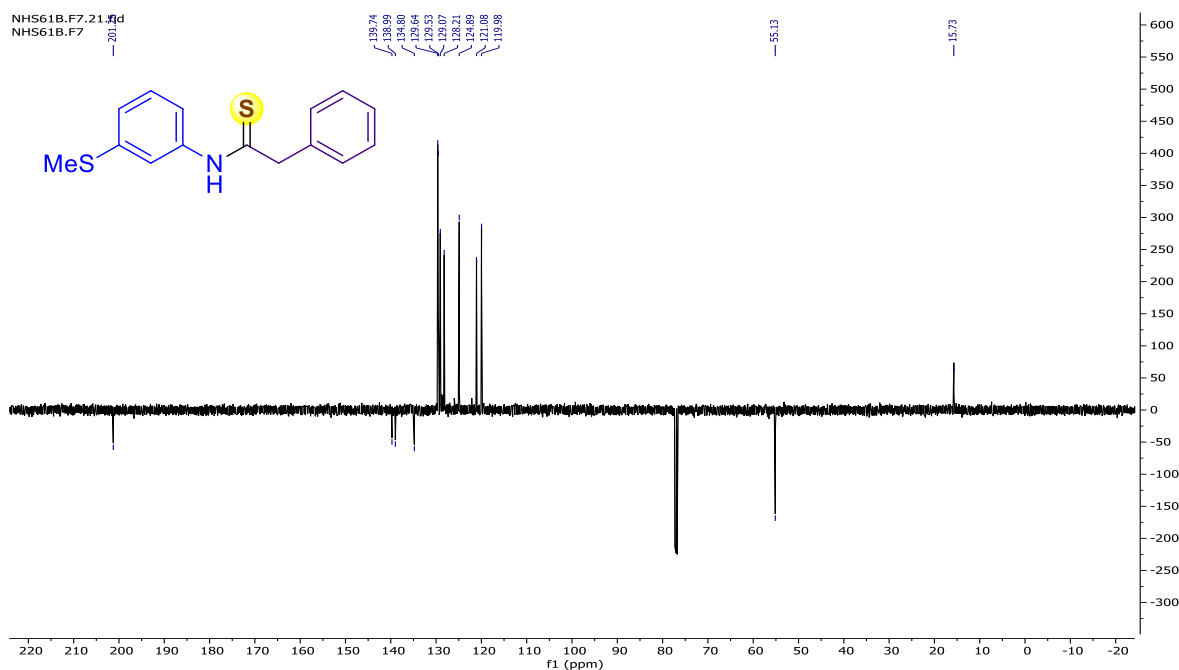
Cuối cùng, quy trình phản ứng được khảo sát với các aniline **296'** chứa nhóm thế -OH, -SH, -CONH₂ ở vị trí *ortho* có thể đóng vòng. Các sản phẩm benzoxazole, benzothiazole và quinazolinone **299** được tạo thành là kết quả của quá trình dehydrosulfur hóa thioamide (Sơ đồ 3.7). So với phương pháp sẵn 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 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{NMP}$ làm xúc tác.



Sơ đồ 3. 7 Tổng hợp các hợp chất dị vòng

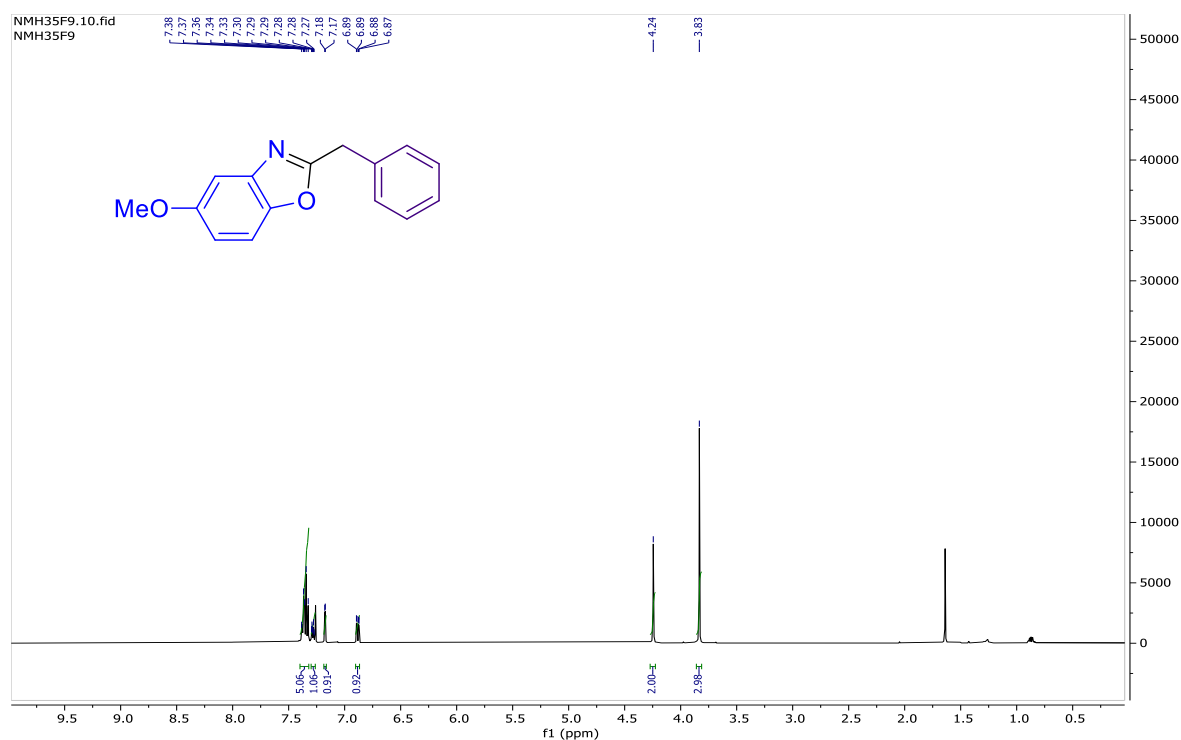


Hình 3. 7 Phổ ^1H NMR của *N*-(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ga)



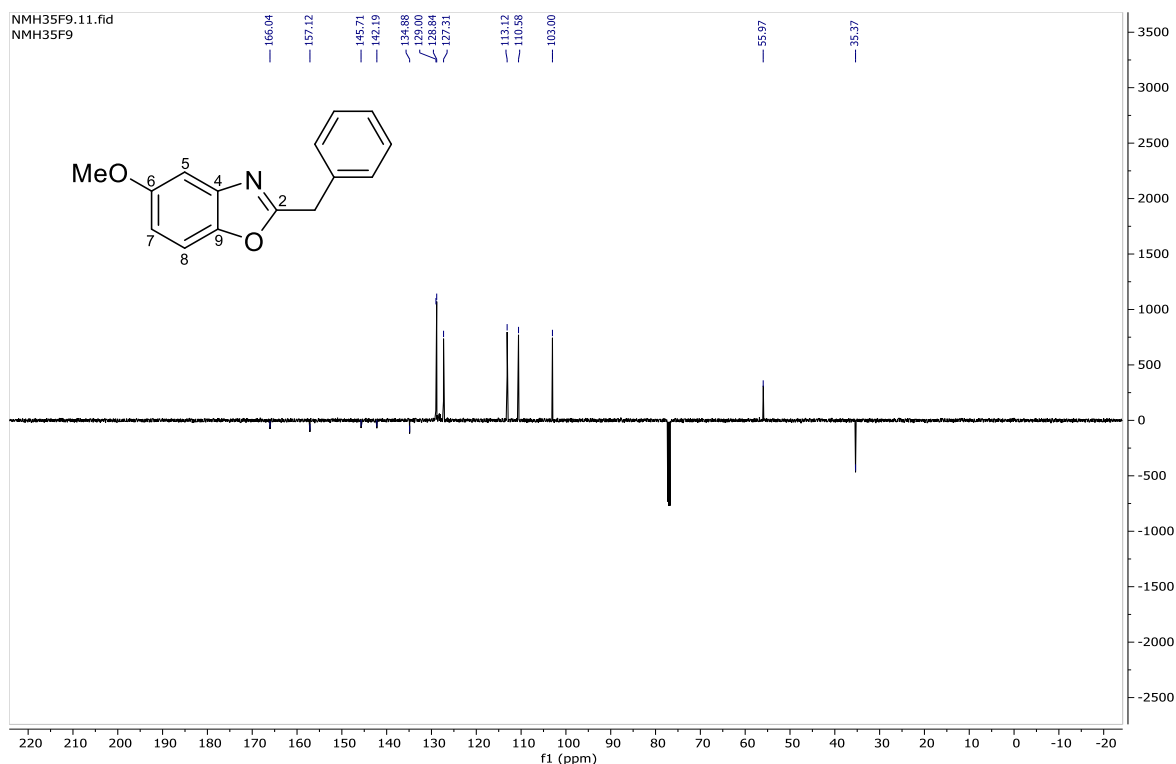
Hình 3. 8 Phổ ^{13}C NMR của *N*-(4-(methylthio)phenyl)-2-phenylethanethioamide (298ga)

Trên phổ ^1H NMR của hợp chất 2-benzyl-5-methoxy-3H-1 λ^3 -benzo[d]oxazole (**299c**) xuất hiện tín hiệu cộng hưởng multiplet ở 7,40 – 7,32 ppm (5H) của vòng phenyl, các tín hiệu cộng hưởng multiplet ở 7,30 – 7,26 ppm (1H), tín hiệu cộng hưởng doublet ở 7,18 ppm (1H), và tín hiệu cộng hưởng multiplet ở 6,90 – 6,87 ppm (1H) của vòng benzoxazole, tín hiệu cộng hưởng singlet ở 4,24 ppm của nhóm CH_2 , tín hiệu cộng hưởng singlet ở 3,83 ppm của nhóm methyl (Hình 3.9).



Hình 3. 9 Phổ ^1H NMR của 2-benzyl-5-methoxy-3H-1 λ^3 -benzo[d]oxazole (**299c**)

Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất này xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng của vòng benzoxazole như tín hiệu cộng hưởng ở 166,0 ppm của C2, tín hiệu cộng hưởng ở 157,1 ppm của C6, tín hiệu cộng hưởng ở 145,7 ppm của C4 và tín hiệu cộng hưởng ở 142,2 ppm của C9, các tín hiệu cộng hưởng ở 103,0 ppm, 110,6 ppm, 113,1 ppm của các nguyên tử carbon còn lại của vòng benzoxazole, các tín hiệu cộng hưởng ở 127,3 ppm, 128,8 ppm, 129,0 ppm, 134,9 ppm của vòng phenyl, tín hiệu cộng hưởng ở 56,0 ppm của nhóm OCH_3 và tín hiệu cộng hưởng ở 35,4 ppm của nhóm CH_2 (Hình 3.10). Các dữ liệu phổ trên khẳng định hợp chất **299c** đã được tổng hợp thành công.



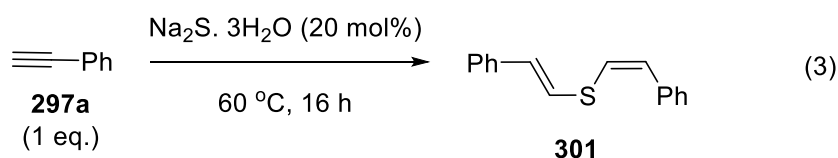
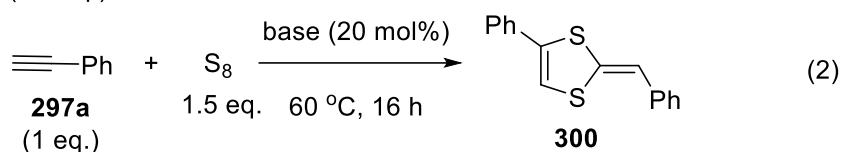
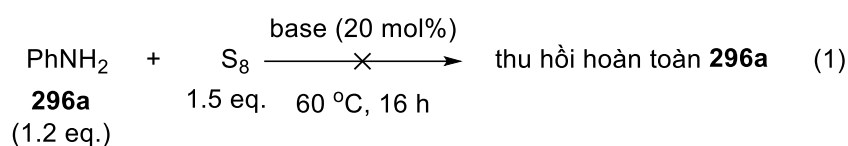
Hình 3. 10 Phổ ^{13}C NMR của 2-benzyl-5-methoxy-3H-1 λ^3 -benzo[d]oxazole (**299c**)

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** và **299b** là hợp chất mới, chưa từng được công bố trong bất kỳ tài liệu nào.

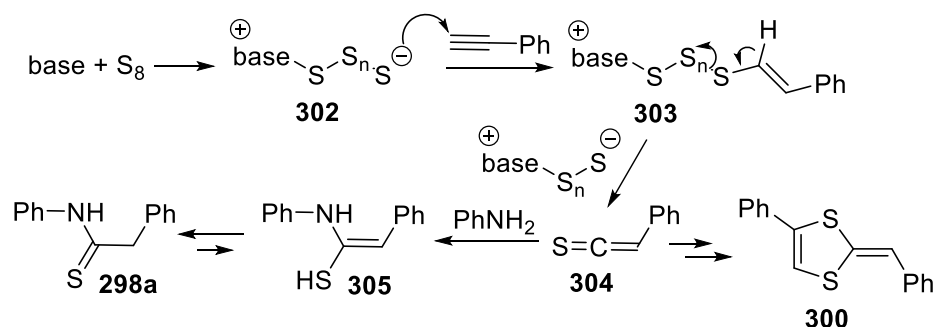
Để nghiên cứu cơ chế phản ứng, một loạt phản ứng kiểm nghiệm đã được tiến hành (Sơ đồ 3.8). Trước hết, đun nóng aniline với lưu huỳnh khi có mặt các base như DABCO, $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ hoặc DBU, aniline **296a** không bị chuyển hóa (phản ứng số 1). Mặt khác, phenylacetylene **297a** trong điều kiện tương tự tham gia quá trình sulfur hóa dimer hóa cho dithiole **300** (phản ứng số 2). Các kết quả này cho thấy thioketene **304** là chất trung gian trong phản ứng. Tiếp đó, đun nóng phenylacetylene với $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, di- β -styryl sulfide **301** được tạo thành, là bằng chứng việc cộng hợp trực tiếp của anion 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 3.8. 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.

Thí nghiệm nghiên cứu cơ chế phản ứng:



Cơ chế phản ứng được đề xuất:



Sơ đồ 3. 8 Đề xuất cơ chế phản ứng tổng hợp *N*,2-diarylethanethioamide

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 tiến 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 vấn đề oxy hóa quá mức bởi oxygen 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 $\text{Na}_2\text{S}\cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{NMP}$ 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 alkyl, methoxy, halogen, CF_3 , ester 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, CONH_2 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.

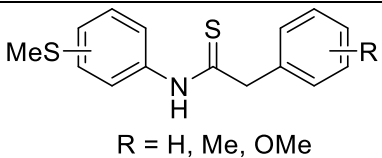
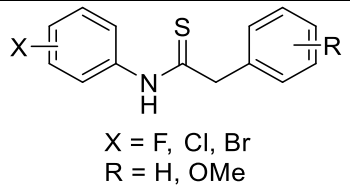
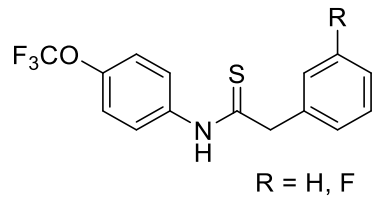
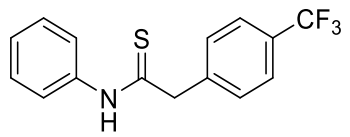
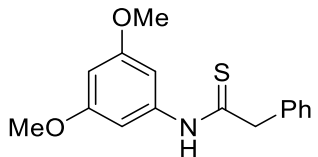
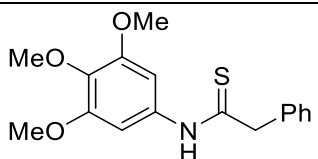
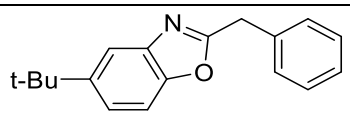
Bốn là, cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được đã được khẳng định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR, ^{13}C NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) và nhiễu xạ tia X. Trong các sản phẩm tổng hợp được, có 40 hợp chất mới chưa từng được công bố trong cái tài liệu trước đây.

Năm là, cơ chế của các phản ứng tổng hợp cũng đã được nghiên cứu và đề xuất. Trong phản ứng tổng hợp 3-cyanopyrid-2-one, lưu huỳnh xúc tác quá trình đóng vòng – thơm hóa của sản phẩm cộng Micheal. Còn trong phản ứng tổng hợp quinoxaline và thioamide, lưu huỳnh tham gia tạo thành hợp chất trung gian hoạt động là thiocarbonyl và thioketene.

DANH SÁCH CÁC HỢP CHẤT MỚI ĐƯỢC TỔNG HỢP

STT	Tên chất	Công thức cấu tạo
1	4-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285c)	
2	4-(3-bromophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285d)	
3	4-(4-cyanophenyl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285e)	
4	Ethyl 4-(3-cyano-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridin-4-yl)benzoate (285f)	
5	4-(3-methoxyphenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285k)	
6	6-(3-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285l)	
7	4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-6-(thiophen-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285o)	

8	6-(benzo[b]thiophen-2-yl)-4-(4-bromophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285p)	
9	6-(3-bromophenyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285j)	
10	6-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (285h)	
11	2-(2-Methoxyphenyl)-3-phenylquinoxaline (295ag)	
12	<i>N</i> -phenyl-2-((alkyl)phenyl)ethanethioamide (298ab-298ad)	
13	2-((methoxy)phenyl)- <i>N</i> -phenylethanethioamide (298ae-298ag)	
14	2-((halo)phenyl)- <i>N</i> -phenylethanethioamide (298ah-298ak)	
15	Methyl (2-(((halo)phenyl)amino)-2-thioxoethyl)benzoate (298am, 298an, 298km, 298jc)	

16	<i>N</i> -((methylthio)phenyl)-2-(tolyl/(methoxy)phenyl)ethanethioamide (298ga , 298gf , 298gg , 298ha , 298hb)	 <p>R = H, Me, OMe</p>
17	<i>N</i> -((halo)phenyl)-2-((methoxy)phenyl)ethanethioamide (298jb , 298jd , 298kf , 298la , 298ma)	 <p>X = F, Cl, Br R = H, OMe</p>
18	2-(fluoro)phenyl- <i>N</i> -(4-(trifluoromethoxy)phenyl)ethanethioamide (298fa , 298fx)	 <p>R = H, F</p>
19	<i>N</i> -phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanethioamide (298al)	
20	<i>N</i> -(3,5-dimethoxyphenyl)-2-phenylethanethioamide (298da)	
21	<i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-phenylethanethioamide (298ea)	
22	2-Benzyl-5-(<i>tert</i> -butyl)benzo[d]oxazole (299b)	

**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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adib M., Rajai-Daryasarei S., Pashazadeh R., Jahani M., Amanlou M. (2018), “Reaction between Chalcones, 1,3-Dicarbonyl Compounds, and Elemental Sulfur: A One-Pot Three-Component Synthesis of Substituted Thiophenes”, *Synlett.* 9(12), 1583-1588.
2. Ajaikumar S., Pandurangan A. (2009), “Efficient synthesis of quinoxaline derivatives over ZrO_2/M_xO_y ($M = Al, Ga, In$ and La) mixed metal oxides supported on MCM-41 mesoporous molecular sieves”, *Applied Catalysis A: General* 357(2), 184-192.
3. Albadari N., Li W. (2023), “Survivin Small Molecules Inhibitors: Recent Advances and Challenges”, *Molecules* 28(3), 1376.
4. Al-Neyadi S. S., Hassan A. H., Abdou I. M. (2011), “Microwave-assisted synthesis of 2(1H)-pyridones and their glucosides as cell proliferation inhibitors”, *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30, 120-134.
5. Antoniotti S., Duñach E. (2002), “Direct and catalytic synthesis of quinoxaline derivatives from epoxides and ene-1,2-diamines”, *Tetrahedron Letters* 43(22), 3971-3973.
6. Baghbanian S. M. (2015), “Propylsulfonic acid functionalized nanozeolite clinoptilolite as heterogeneous catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives”, *Chin. Chem. Lett.* 26(09), 1113-1116.
7. Banert K., Singh N., Korb M., Lang H. (2015), “Unprecedented Synthesis of 2H,6H-1,5-Dithiocines Reinvestigated: A Structural Corrigendum Revealing Isothiazole-3(2H)-thiones”, *Synthesis* 47(04), 533-537.
8. Bao W., Chen C., Yi N., Jiang J., Zeng Z., Deng W., Peng Z., Xiang J. (2017), “Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles through Elemental Sulfur Promoted Cyclization of Hydrazides with Isocyanides”, *Chinese Journal of Chemistry* 35(10), 1611–1618.
9. Bayram M., De Luca L., Massie M. B., Gheorghide M. (2005), “Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes”, *Am J Cardiol.* 96(6A), 47G-58G.
10. Bhosale R. S., Sarda S. R., Ardhpure S. S., Jadhav W. N., Bhusare S. R., Pawar R. P. (2005), “An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at

room temperature using molecular iodine as the catalyst”, *Tetrahedron Letters* 46(42), 7183-7186.

11. Bhosale R. S., Sarda S. R., Ardhapure S. S., Jadhav W. N., Bhusareb S. R., Pawar R. P. (2005), “An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst”, *Tetrahedron Lett* 46, 7183–7186.

12. Black C. B., Andrioletti B., Try A. C., Ruiperez C., Sessler J. L. (1999), “Dipyrrolylquinoxalines: Efficient Sensors for Fluoride Anion in Organic”, *J. Am. Chem. Soc.* 121, 10438–10439.

13. Brahmachari G., Laskara S., Barika P. (2013), “Magnetically separable $MnFe_2O_4$ nano-material: an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles and the extended synthesis of quinoxalines at room temperature under aerobic conditions”, *RSC Adv.* 3, 14245-14253.

14. Cao S., Zhong S., Xin L., Wan J-P., Wen C. (2015), “Visible-Light-Induced C=C Bond Cleavage of Enaminones for the Synthesis of 1,2-Diketones and Quinoxalines in Sustainable Medium”, *ChemCatChem* 7, 1478-1482.

15. Carles L., Narkunan K., Penlou S., Rousset L., Bouchu D., Ciufolini M. A. (2002), “2-Pyridones from Cyanoacetamides and Encarbonyl Compounds: Application to the Synthesis of Nothapodytine B”, *J. Org. Chem.* 67, 12, 4304–4308.

16. Chakrabarti K., Majia M., Kundu S. (2019), “Cooperative iridium complex catalyzed synthesis of quinoxalines, benzimidazoles and quinazolines in water”, *Green Chem* 21, 1999–2004.

17. Chandrasekhar S., Reddy N. K., Kumar V. P. (2010), “Oxidation of alkynes using $PdCl_2/CuCl_2$ in PEG as a recyclable catalytic system: one-pot synthesis of quinoxalines”, *Tetrahedron Lett.* 51, 3623-3625.

18. Chang D. W., Lee H. J., Kim J. H., Park S. Y., Park S. M., Dai L., Baek J. B. (2011), “Novel Quinoxaline-Based Organic Sensitizers for DyeSensitized Solar Cells”, *Org. Lett.* 15, 3880–3883.

19. Chaubey T. N., Borpatra P. J., Pandey S. K. (2023), “Elemental Sulfur-Mediated Synthesis of Quinoxalines from Sulfoxonium Ylides”, *Org. Lett.* 25(28), 5329–5332.

20. Chaubey T. N., Borpatra P. J., Sharma A., Pandey S. K. (2022), “Metal-Free Syntheses of α -Ketoamide and α -Ketoamide Derivatives from Sulfoxonium Ylides”, *Org. Lett.* 24(43), 8062–8066.
21. Che X., Jiang J., Xiao F., Huang H., Deng G-J. (2017), “Assembly of 2-Arylbenzothiazoles through Three-Component Oxidative Annulation under Transition-Metal-Free Conditions”, *Org. Lett.* 19(17), 4576–4579.
22. Chen J., Jiang Y., Yu J., Cheng J. (2016), “TBAI-Catalyzed Reaction between N-Tosylhydrazones and Sulfur: A Procedure toward 1,2,3-Thiadiazole”, *J. Org. Chem.* 81, 271-275.
23. Chen J., Li G., Xie Y., Liao Y., Xiao F., Deng G-J. (2015), “Four-Component Approach to N-Substituted Phenothiazines under Transition-Metal-Free Conditions”, *Org. Lett.* 17(23), 5870-5873.
24. Chen Q., Xie R., Jia H., Sun J., Lu G., Jiang H., Zhang M. (2020), “Access to Phenothiazine Derivatives via Iodide-Mediated Oxidative Three-Component Annulation Reaction”, *J. Org. Chem.* 85(8), 5629–5637.
25. Chen S., Hu K., Feng W., Mao G., Li Y., Deng G-J. (2023), “Direct Synthesis of Fused Thienoindoles via Base Promoted Double C–H Sulfuration with Elemental Sulfur”, *Adv. Synth Catal.* 365(11), 1846-1852.
26. Chen S., Li Z., Hu K., Feng W., Mao G., Xiao F., Deng G-J. (2023), “Three-component selective synthesis of phenothiazines and bis-phenothiazines under metal-free conditions”, *Org. Biomol. Chem.* 21, 1920-1926.
27. Chen T., Chen X., Wei J., Lin D., Xie Y., Zeng W. (2016), “Copper-Catalyzed Cascade Cycloamination of α -Csp³-H Bond of N-Aryl Ketimines with Azides: Access to Quinoxalines”, *Org. Lett.* 18(9), 2078–2081.
28. Chen W., Lu X-B., Zhou H. (2022), “Base-catalyzed Sulfurative Condensation of 2-Oxindoles to Isoindigos Using Elemental Sulfur”, *Asian J. Org. Chem.* 11(10), e202200430.
29. Cheney W., Yan S., Appleby T., Walker H., Vo T., Yao N., Hamatake R., Hong Z., Wu J. Z. (2007), “Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17(6), 1679-1683.

30. Cho Y-H., Kim K-H., Cheon C-H. (2014), "Synthesis of 2-Aminoquinoxalines via One-Pot Cyanide-Based Sequential Reaction under Aerobic Oxidation Conditions", *The Journal of Organic Chemistry* 79(3), 901-907.
31. Collins I., Moyes C., Davey W. B., Rowley M., Bromidge F. A., Quirk K. (2022), "3-Heteroaryl-2-pyridones: Benzodiazepine site ligands with functional selectivity for $\alpha 2/\alpha 3$ -subtypes of human GABAA receptor-ion channels", *J. Med. Chem.* 45(9), 1887-1900.
32. Dang M-H. D., Nguyen L. H. T., Tran P. H. (2020), "Sulfur/DABCO Promoted Reductive Coupling/Annulation Cascade Reaction between *o*-Hydroxy/Amino Nitrobenzenes and Benzaldehydes", *Synthesis* 52(11), 1687-1694.
33. Delpivo C., Micheletti G., Boga C. (2013), "A Green Synthesis of Quinoxalines and 2,3-Dihydropyrazines", *Synthesis* 45, 1546–1552.
34. Deng H., Li Z., Ke F., Zhou X. (2012), "Cu-Catalyzed Three-Component Synthesis of Substituted Benzothiazoles in Water", *Chemistry - A European Journal* 18(16), 4840–4843.
35. Deng S., Chen H., Ma X., Zhou Y., Yang K., Lan Y., Song Q. (2019), "S₈-Catalyzed triple cleavage of bromodifluoro compounds for the assembly of N-containing heterocycles", *Chem. Sci.* 10, 6828-6833.
36. Dhillon S. (2019), "Neratinib in Early-Stage Breast Cancer: A Profile of Its Use in the EU", *Clin. Drug. Investig.* 39(2), 221-229.
37. Do N. T., Tran K.M., Phan H. T., To T. A., Nguyen T. T., Phan N. T. S. (2019), "Functionalization of activated methylene C–H bonds with nitroarenes and sulfur for the synthesis of thioamides", *Org. Biomol. Chem.* 17, 8987-8991.
38. Dong J., Chen Y., Huang X. (2022), "Facile Synthesis of Quinoxaline-2-thiol and Quinoxaline from α -Oxosulfines and *o*-Arylenediamines", *Synthesis* 54(11), 2616-2628.
39. Flefel M. E., S. Abbas H-A., Abdel E. R. A., Mageid R., Zaghary A. W. (2016), "Synthesis and cytotoxic effect of some novel 1, 2-dihydropyridin-3-carbonitrile and nicotinonitrile derivatives", *Molecules* 21(1), 30.
40. Fu R., Wang Y., Xia F., Zhang H., Sun Y., Yang D., Wang Y., Yin P. (2019), "Synthesis of 2-Amino-5-acylthiazoles by a Tertiary Amine-Promoted One-Pot

Three-Component Cascade Cyclization Using Elemental Sulfur as a Sulfur Source”, *J. Org. Chem.* 84, 12237-12245.

41. Fu W., Chen H., Han Y., Wang W., Zhang R., Liu J. (2021), “Electropolymerization of D–A–D type monomers consisting of triphenylamine and substituted quinoxaline moieties for electrochromic devices”, *New J. Chem.* 45, 19082–19087.

42. Gambacorti-Passerini C., Cortes J. E., Lipton J. H., Kantarjian H. M., Kim D-W., Gan H. (2019), “S₈-Mediated Cyclization of 2-Hydroxy/Amino anilines with Arylacetylene: Approach to Benzoxazoles and Benzimidazoles”, *Chemistry Select* 4(29), 8598-8601.

43. Gattaiah D., Reddy A. S., Khan S. A., Swamy K. C. K. (2019), “Reactions of alkynes- copper-catalyzed cyclization of functionalized alkynes with elemental sulfur/selenium to form oxathiines/oxaselenines”, *Journal of Organometallic Chemistry* 889, 33-39.

44. Geng X.-L., Wang J., Li G.-X., Chen P., Tian S.-F., Qu J. (2008), “Kinetic Resolution of Racemic Alcohols Using Thioamide Modified 1-Methyl-histidine Methyl Ester”, *J. Org. Chem.* 73(21), 8558–8562.

45. Go A., Lee G., Kim J., Bae S., Lee B. M., Kim B. H. (2015), “One-pot synthesis of quinoxalines from reductive coupling of 2-nitroanilines and 1,2-diketones using indium”, *Tetrahedron* 71(8), 1215-1226.

46. Gouda M. A. (2014), “2-Cyano-N-(4-sulfamoylphenyl) Acetamide as a Synthon in Heterocyclic Synthesis”, *Synthetic Communications* 44(23), 3347-3361.

47. Guntreddi T., Vanjari R., Kumar S., Singh R., Singh N., Kumara P., Singh K. N. (2016), “Elemental sulfur mediated synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and quinoxalines via decarboxylative coupling of 2-hydroxy/mercapto/amino-anilines with cinnamic acids”, *RSC Adv.* 6, 81013-81016.

48. Guntreddi T., Vanjari R., Singh K. N. (2014), “Decarboxylative Thioamidation of Arylacetic and Cinnamic Acids: A New Approach to Thioamides”, *Org. Lett.* 16(14), 3624–3627.

49. Guntreddi T., Vanjari R., Singh K. N. (2015), "Elemental Sulfur Mediated Decarboxylative Redox Cyclization Reaction of o-Chloronitroarenes and Arylacetic Acids", *Org. Lett.* 17, 976-978.
50. Guo J-R., Gong J-F., Song M-P. (2019), "Nickel(ii)-catalyzed C(sp²)-H sulfuration/annulation with elemental sulfur: selective access to benzoisothiazolones", *Org. Biomol. Chem.* 17, 5029-5037.
51. Guo W-X., Jin H-L., Chen J-X., Chen F., Ding J-C., Wu H-Y. (2009), "An Efficient Catalyst-Free Protocol for the Synthesis of Quinoxaline Derivatives under Ultrasound Irradiation", *J. Braz. Chem. Soc.* 20(9), 1674-1679.
52. Hardie D. G. (2003), "Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status", *Endocrinology* 144(12), 5179-5183.
53. Harris J. M., Neustadt B. R., Liu H., Hao J., Stamford A. W. (2013), "Amino-quinoxaline and amino-quinoline compounds for use as adenosine A2a receptor antagonists", US8415353B2.
54. Heydari-Mokarrar F., Heydari R., Maghsoodlou M-T., Samzadeh-Kermani A. (2020), "A convenient synthesis of thiazol-2(3H)-one skeletons from a reaction involving terminal alkynes, elemental sulfur, and isocyanates", *Journal of Sulfur Chemistry*, 41(3), 258-270.
55. Hisano T., Yabuta Y. (1973), "Synthesis of Organosulfur Compounds. VIII. Cyclization Products from the Modified Willgerodt-Kindler Reaction", *Chem Pharm Bull* 21, 511-517.
56. Hosseini H., Bayat M. (2018), "An efficient and ecofriendly synthesis of highly functionalized pyridones via a one-pot three component reaction", *RSC Adv.* 8, 27131-27143.
57. Hu Y., Yin Z., Werner T., Spannenberg A., Wu X-F. (2018), "1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene-Catalyzed Carbonylative Cyclization of Propargylic Alcohols with Elemental Sulfur", *Eur. J. Org. Chem.* 10, 1274-1276.

58. Huang Y., Yan D., Wang X., Zhou P., Wu W., Jiang H. (2018), "Controllable assembly of the benzothiazole framework using a C≡C triple bond as a one-carbon synthon", *Chem. Commun.* 54, 1742-1745.
59. Huang Y., Zhou P., Wu W., Jiang H. (2018), "Selective Construction of 2-Substituted Benzothiazoles from o-Iodoaniline Derivatives S₈ and N-Tosylhydrazones", *J. Org. Chem.* 83(4), 2460–2466.
60. Ibragimov A. G., Makhmudiyarov G. A., Shaibakova M. G., Khalilov L. M., Dzhemilev U. M. (2019), "Cobalt-Catalyzed Reactions of Propargylamines with Elemental Sulfur", *Russ J Org Chem* 55, 1890–1895.
61. Ishikawa T., Kimura M., Kumoi T., Iida H. (2017), "Coupled Flavin-Iodine Redox Organocatalysts: Aerobic Oxidative Transformation from N-Tosylhydrazones to 1,2,3-Thiadiazoles", *ACS Catal.* 7, 4986-4989.
62. J. He, Liu P., Zhang J., Dai B. (2019), "Synthesis of 4-Aryl-1,2,3-Thiadiazoles via NH₄I-Catalyzed Cyclization of N-Tosylhydrazones with Sulfur", *Chem. Select* 4, 10587-10590.
63. Jiang J., Huang H., Deng G-J. (2019), "Four-component thiazole formation from simple chemicals under metal-free conditions", *Green Chem.* 21, 986-990.
64. Jiang J., Li G., Zhang F., Xie H., Deng G-J. (2018), "Aniline ortho C–H Sulfuration/Cyclization with Elemental Sulfur for Efficient Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles under Metal-Free Conditions", *Adv. Synth. Catal.* 360(8), 1622–1627.
65. Jiang J., Tuo X., Fu Z., Huang H., Deng G-J. (2020), "Three-component synthesis of 1,4-benzothiazines via iodide-catalyzed aerobic C–H sulfuration with elemental sulfur", *Org. Biomol. Chem.* 18, 3234-3238.
66. Jiang W., Qian H., Li Y., Wang Z. (2008), "Heteroatom-Annulated Perylenes: Practical Synthesis, Photophysical Properties, and Solid-State Packing Arrangement", *J. Org. Chem.* 73(18), 7369–7372.
67. Kadam H. K., Khan S., Kunkalkar R. A., Tilve S. G. (2013), "Graphite catalyzed green synthesis of quinoxalines", *Tetrahedron Lett.* 54, 1003-1007.
68. Kaleta Z., Makowski B. T., Soós T., Dembinski R. (2006), "Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent", *Org. Lett.* 8(8), 1625–1628.

- 69.** U. Pathak, L. K. Pandey, R. Tank (2008), “Expeditious Microwave-Assisted Thionation with the System $\text{PSCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ under Solvent-Free Condition”, *J. Org. Chem.* **73**, 2890-2893.
- 70.** Kappe C. O., Kappe T. (1989), “Synthesis of substituted 3-pyridinecarbonitriles with potential biological activity”, *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **120**(12), 1095-1100.
- 71.** Kazmaier U., Ackermann S. (2005), “A straightforward approach towards thiazoles and endothiopeptides via Ugi reaction”, *Org. Biomol. Chem.* **3**, 3184-3187.
- 72.** Keshavarz N., Behbahani F. K. (2018), “Synthesis of 4-aryl-6-phenyl-3-cyano-2-pyridones Using L-Proline as an Organocatalyst”, *Chemistry Africa* **1**, 113–117.
- 73.** Khajeh S. V., Büyükgüngörb O. (2013), “Synthesis of α -Ketothioamides via Willgerodt–Kindler Reaction of Arylglyoxals with Amines and Sulfur under Solvent-Free Conditions”, *Synlett* **24**, 0977–0980.
- 74.** Khalaj M., Taherkhani M., Naderi F., S. Mousavi-Safavi M. (2018), “Catalytic multicomponent reaction between nitroalkanes, elemental sulfur, and oxiranes”, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* **149**, 63–71.
- 75.** Kibou Z., Cheikh N., Villemin D., Choukchou-Braham N., Mostefa-Kara B., Benabdallah M. (2011), “A Simple and Efficient Procedure for a 2-Pyridones Synthesis under Solvent-Free Conditions”, *International Journal of Organic Chemistry* **1**, 242-249.
- 76.** a) Kubiak R., Janczak J., Śledź M. (2002), “Crystal structures of 2- and 3-cyanopyridine”, *Journal of Molecular Structure* **610**(1), 59-64; b) Rai S. K., Khanam S., Khanna R. S., Tewari A. K. (2015), “Design and Synthesis of 2-Pyridone Based Flexible Dimers and Their Conformational Study through X-ray Diffraction and Density Functional Theory: Perspective of Cyclooxygenase-2 Inhibition”, *Cryst. Growth Des.* **15**(3), 1430–1439.
- 77.** Lai N. D., Nguyen T. T., Nguyen N. N. H., Retailleau P., Mac D. H., Nguyen T. B. (2022), “Direct access to 2-aryl-3-cyanothiophenes by a base-catalyzed one-pot two-step three-component reaction of chalcones with benzoylacetone nitriles and elemental sulfur”, *Org. Chem. Front.* **9**, 3163-3168.

- 78.** Lassagne F., Chevallier F., Roisnel T., Dorcet V., Mongin F., Domingo L. R. (2015), “A Combined Experimental and Theoretical Study of the Ammonium Bifluoride Catalyzed Regioselective Synthesis of Quinoxalines and Pyrido[2,3-*b*]pyrazines”, *Synthesis* 47, 2680-2689.
- 79.** Li F., Tang X., Xu Y., Wang C., Wang Z., Li Z., Wang L. (2020), “A Dual-Protein Cascade Reaction for the Regioselective Synthesis of Quinoxalines”, *Org. Lett.* 22(10), 3900–3904.
- 80.** Li G., Jiang J., Zhang F., Xiaoa F., Deng G-J. (2017), “Elemental sulfur mediated 2-substituted benzothiazole formation from 2-aminobenzenethiols and arylacetylenes or styrenes under metal-free conditions”, *Org. Biomol. Chem.* 15, 10024-10028.
- 81.** Li W., Zhang J., He J., Xu L., Vaccaro L., Liu P., Gu Y. (2020), “I₂/DMSO-Catalyzed Transformation of N-tosylhydrazones to 1,2,3-thiadiazoles”, *Front. Chem.* 8, 466.
- 82.** Li Z., Dong J., Wang J., Yang D-Y., Weng Z. (2019), “Elemental sulfur-promoted one-pot synthesis of 2-(2,2,2-trifluoroethyl)benzoxazoles and their derivatives”, *Chem. Commun.* 55, 13132-13135.
- 83.** Lian M., Li Q., Zhu Y., Yin G., Wu A. (2012), “Logic design and synthesis of quinoxalines via the integration of iodination/oxidation/cyclization sequences from ketones and 1,2-diamines”, *Tetrahedron* 68, 9598-9605.
- 84.** Lin J-X., Liu G-H., Liu L-Q., Wang Y-C., He Y. (2023), “Sodium carbonate-promoted formation of 5-amino-1,2,4-thiadiazoles and 5-amino-1,2,4-selenadiazoles with elemental sulfur and selenium”, *Chin. J. Chem.* 41.
- 85.** Lin Y., Lei X., Yang Q., Yuan J., Ding Q., Xu J., Peng Y. (2012), “N-Heterocyclic Carbene Catalyzed One-Pot Synthesis of 2,3-Diarylquinoxalines”, *Synthesis* 44(17), 2699-2706.
- 86.** Liu J., Yan X., Liu N., Zhang Y., Zhao S., Wang X., Zhuo K., Yue Y. (2018), “Elemental sulfur accelerated the reactivity of the 3-position of indole for the construction of chromeno[2,3-*b*]indoles”, *Org. Chem. Front.* 5, 1034-1038.

- 87.** Liu J., Zhang Y., Yue Y., Wang Z., Shao H., Zhuo K., Lv Q., Zhang Z. (2019), “Metal-Free Dehydrogenative Double C–H Sulfuration To Access Thieno[2,3-*b*]indoles Using Elemental Sulfur”, *J. Org. Chem.* 84(20), 12946–12959.
- 88.** Liu J-Y, Liu J., Wang J-D., Jiao D-Q., Liu H-W. (2010), “Efficient, Ecofriendly, and Practical Process for the Synthesis of Quinoxalines Catalyzed by Amberlyst-15 in Aqueous Media”, *Synth. Commun.* 40, 2047-2056.
- 89.** Liu Y., Yuan X., Guo X., Zhang X., Chen B. (2018), “Efficient 2-aryl benzothiazole formation from acetophenones, anilines, and elemental sulfur by iodine-catalyzed oxidative C(CO)-C(alkyl) bond cleavage”, *Tetrahedron* 74(41), 6057-6062,
- 90.** Liu Y., Zhang Y., Zhang J., Hu L., Han S. (2021), “A copper-catalyzed approach for the synthesis of asymmetrical disubstituted 1,2,4-thiadiazoles via elemental sulfur-mediated decarboxylative redox cyclization”, *Tetrahedron Letters* 65, 152744.
- 91.** Liu Z., Gao R., Lou J., He Y., Yu Z. (2018), “Metal-Free Csp–Csp and Csp–Csp³ Bond Cleavages of *N,S*-Enynes toward Thiophene-Fused *N*-Heterocycles”, *Adv. Synth. Catal.* 360(16), 3097-3108.
- 92.** Lu C., Huang H., Tuo X., Jiang P., Zhang F., Deng G-J. (2019), “Chemoselective metal-free indole arylation with cyclohexanones”, *Org. Chem. Front.* 6, 2738-2743.
- 93.** Lu C., Li X., Chang S., Zhang Y., Xing D., Wang S., Lin Y., Jiang H., Huang L. (2022), “Thioamide synthesis via copper-catalyzed C–H activation of 1,2,3-thiadiazoles enabled by slow release, capture of thioketenes”, *Org. Chem. Front.* 9, 2382-2389.
- 94.** Mahanta N., Szantai-Kis D. M., Petersson E. J., Mitchell D. A. (2019), “Biosynthesis and Chemical Applications of Thioamides”, *ACS Chem. Biol* 14(2), 142–163.
- 95.** Mahía A., Peña-Díaz S., Navarro S., Galano-Frutos J. J., Pallarés I., Pujols J., Díaz-de-Villegas M. D., Gálvez J. A., Ventura S., Sancho J. (2021), “Design, synthesis and structure-activity evaluation of novel 2-pyridone-based inhibitors of α -synuclein aggregation with potentially improved BBB permeability”, *Bioorg. Chem.* 117:105472
- 96.** Manjunatha B., Bodke Y. D., Nagarajaa O., Navaneethgowda P. V. (2022), “Coumarin-pyridone conjugate as a fluorescent tag for LFPs visualization and electrochemical sensor for nitrite detection”, *New J. Chem.* 46, 5393-5404.

- 97.** Maroulis A. J., Domzaridou K. C., Hadjiantoniou-Maroulis C. P. (1998), "Synthesis of 2,3-Diphenylquinoxaline 1-Oxides by Oxidative Cyclization of Benzil α -Arylimino Oximes", *Synthesis* 1998(12), 1769-1772.
- 98.** Maryasov M. A., Romashov N. P., Davydova V. V. (2021), "Synthesis of 4-Aryl-6-oxo-5-cyano-1,6-dihydropyridine-2-carboxylic Acids and Their Methyl Esters by Reacting Methyl Acylpyruvates with Malononitrile and Cyanoacetamide", *Russ. J. Gen. Chem.* 91, 947–950.
- 99.** Mason C. R., Maynard-Atem L., Al-Harbi N. M., Budd P. M., Bernardo P., Bazzarelli F., Clarizia G., Jansen J. C. (2011), "Polymer of Intrinsic Microporosity Incorporating Thioamide Functionality: Preparation and Gas Transport Properties", *Macromolecules* 44(16), 6471–6479.
- 100.** McNab H. (1982), "The thermolysis of polyazapentadienes. Part 2. Formation of quinoxalines from 5-aryl-1-phenyl-1,2,5-triazapentadienes", *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1941-1945.
- 101.** Mijin D., Marinković A. (2006), "Synthesis of N-Substituted 4,6-Dimethyl-3-cyano-2-pyridones Under Microwave Irradiation", *Synthetic Communications* 36(2), 193–198.
- 102.** Mo S. K., Teng Q. H., Pan Y. M., Tang H. T. (2019), "Metal - and Oxidant - free Electrosynthesis of 1, 2, 3 - Thiadiazoles from Element Sulfur and N - tosyl Hydrazones", *Adv. Synth. Catal.* 361, 1756-1760.
- 103.** Moon S., Kato M., Nishii Y., Miura M. (2020), "Synthesis of Benzo[b]thiophenes through Rhodium-Catalyzed Three-Component Reaction using Elemental Sulfur", *Adv. Synth. Catal.* 362(8), 1669-1673.
- 104.** More S. V., Sastrya M. N. V., Yao C-F. (2006), "Cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) as a catalyst in tap water: A simple, proficient and green approach for the synthesis of quinoxalines", *Green Chem.* 8, 91-95.
- 105.** Moshkina T. N., Nosova E. V., Lipunova G. N., Valova M. S., Charushin V. N. (2018), "New 2,3-Bis(5-arylthiophen-2-yl)quinoxaline Derivatives: Synthesis and Photophysical Properties", *Asian J. Org. Chem.* 7, 1080–1084.

- 106.** Mousset C., Provot O., Hamze A., Bignon J., Brion J-D., Alami M. (2008), "DMSO–PdI₂ as a powerful oxidizing couple of alkynes into benzils: one-pot synthesis of nitrogen-containing five- or six-membered heterocycles", *Tetrahedron* 64, 4287-4294.
- 107.** Naik M., Raichurkar A., Bhandodkar B. S., Varun B. V., Bhat S., Kalkhambkar R., Murugan K., Menon R., Bhat J., Paul B., Iyer H., Hussein S., Tucker J. A., Vogtherr M., Embrey K. J., McMiken H., Prasad S., Gill A., Ugarkar B. G., Venkatraman J., Read J., Panda M. (2015), "Structure guided lead generation for M. tuberculosis thymidylate kinase (Mtb TMK): discovery of 3-cyanopyridone and 1,6-naphthyridin-2-one as potent inhibitors", *J. Med. Chem.* 58(2), 753-766.
- 108.** Nakhate A., Rasal K. B., Deshmukh G. P., Gupta S. S. R., Mannepilli L. (2017), "Synthesis of quinoxaline derivatives from terminal alkynes and *o*-phenylenediamines by using copper alumina catalyst", *J. Chem. Sci.* 129, 1761.
- 109.** Narsaiah A. V., Kumar J. K. (2012), "Glycerin and CeCl₃.7H₂O: A New and Efficient Recyclable Reaction Medium for the Synthesis of Quinoxalines", *Synth. Commun.* 42, 883-892.
- 110.** Nguyen H. Y., Tran T. M. C., Nguyen V. H., Retailleau P., Mac D. H., Nguyen T. B. (2023), "Reaction of 1-acetonaphthones with anilines and elemental sulfur: rapid construction of 1-anilinonaphtho[2,1-*b*]thiophenes", *Org. Biomol. Chem.* 21, 503-507.
- 111.** Nguyen L. A., Dang T. D., Ngo Q. A., Nguyen T. B. (2020), "Sulfur-Promoted Synthesis of Benzoxazoles from 2-Aminophenols and Aldehydes", *Eur. J. Org. Chem.* 25, 3818-3821.
- 112.** Nguyen L. A., Ngo Q. A., Retailleau P., Nguyen T. B. (2017), "Elemental sulfur as a polyvalent reagent in redox condensation with *o*-chloronitrobenzenes and benzaldehydes: three-component access to 2-arylbenzothiazoles", *Green Chem.* 19, 4289-4293.
- 113.** Nguyen L. A., Nguyen T. T. T., Ngo Q. A., Nguyen T. B. (2022), "Sulfur-Catalyzed Oxidative Condensation of Aryl Alkyl Ketones with *o*-Phenylenediamines: Access to Quinoxalines", *Adv. Synth. Catal.* 364, 2748–2752.

- 114.** Nguyen L. A., Retailleau P., Nguyen T. B. (2019), “Elemental Sulfur/DMSO-Promoted Multicomponent One-pot Synthesis of Malonic Acid Derivatives from Maleic Anhydride and Amines”, *Adv. Synth. Catal.* 361(12), 2864-2869.
- 115.** Nguyen T. B., Ermolenko L., Al-Mourabit A. (2012), “Efficient and Selective Multicomponent Oxidative Coupling of Two Different Aliphatic Primary Amines into Thioamides by Elemental Sulfur”, *Org. Lett.* 14(16), 4274–4277.
- 116.** Nguyen T. B., Ermolenko L., Al-Mourabit A. (2013), “Iron Sulfide Catalyzed Redox/Condensation Cascade Reaction between 2-Amino/Hydroxy Nitrobenzenes and Activated Methyl Groups: A Straightforward Atom Economical Approach to 2-Hetaryl-benzimidazoles and –benzoxazoles”, *J. Am. Chem. Soc.* 135(1), 118–121.
- 117.** Nguyen T. B., Ermolenko L., Al-Mourabit A. (2013), “Nitro-Methyl Redox Coupling: Efficient Approach to 2-Hetarylbenzothiazoles from 2-Halonitroarene, Methylhetarene, and Elemental Sulfur”, *Org. Lett.* 15(16), 4218–4221.
- 118.** Nguyen T. B., Ermolenko L., Corbina M., Al-Mourabit A. (2014), “Fe/S-catalyzed decarboxylative redox condensation of arylacetic acids with nitroarenes”, *Org. Chem. Front.* 1, 1157-1160.
- 119.** Nguyen T. B., Hou J-Y., Retailleau P. (2019), “Sulfur-Promoted Synthesis of 2-Aroylquinazolin-4(3H)-ones by Oxidative Condensation of Anthranilamide and Acetophenones”, *Adv. Synth. Catal.* 361(14), 3337-3341.
- 120.** Nguyen T. B., Lung J. C. (2018), “Iron-Catalyzed Sulfur-Promoted Decyanative Redox Condensation of o-Nitrophenols and Arylacetonitriles: An Unprecedented Route to 2-Arylbenzoxazoles”, *Eur. J. Org. Chem.* 42, 5815-5818.
- 121.** Nguyen T. B., Nguyen L. A., Retailleau P. (2019), “Strategy for Contiguous Tetramination of Cyclohexanones with o-Phenylenediamines with Elemental Sulfur and DMSO”, *Org. Lett.* 21(16), 6570–6574.
- 122.** Nguyen T. B., Pasturaud K., Ermolenko L., Almourabit A. (2015), “Concise Access to 2-Aroylbenzothiazoles by Redox Condensation Reaction between o-Halonitrobenzenes, Acetophenones, and Elemental Sulfur”, *Org. Lett.* 17, 2562-2565.

- 123.** a) Nguyen T. B., Retailleau P. (2017), “DIPEA-Promoted Reaction of 2-Nitrochalcones with Elemental Sulfur: An Unusual Approach to 2-Benzoylbenzothiophenes”, *Org. Lett.* 2017, 19(18), 4858–4860. b) Nguyen T. B., Retailleau P. (2018), “Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine/DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions”, *Org. Lett.* 20(1), 186–189.
- 124.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2017), “Elemental Sulfur as Reaction Medium for the Synthesis of Fused Nitrogen Heterocycles by Oxidative Coupling between Cycloalkanones and Nitrogen Nucleophiles”, *Adv. Synth. Catal.* 359(21), 3843–3847.
- 125.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2017), “Elemental Sulfur-Promoted Oxidative Rearranging Coupling between o-Aminophenols and Ketones: A Synthesis of 2-Alkyl benzoxazoles under Mild Conditions”, *Org. Lett.* 19(14), 3887–3890.
- 126.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2017), “Redox-Neutral Access to Sultams from 2-Nitrochalcones and Sulfur with Complete Atom Economy”, *Org. Lett.* 19(14), 3879–3882.
- 127.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2018), “Sulfurative self-condensation of ketones and elemental sulfur: a three-component access to thiophenes catalyzed by aniline acid–base conjugate pairs”, *Green Chem.* 20, 387-390.
- 128.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2018), “Sulfur-Promoted Aminative Aromatization of 1,2,3,4-Tetrahydrophenazines with Amines: Flexible Access to 1-Aminophenazines”, *Adv. Synth. Catal.* 360(12), 2389-2393.
- 129.** Nguyen T. B., Retailleau P. (2022), “Direct access to thieno[3,4-b]thiophenes via elemental sulfur-promoted sulfurative tetramerization of acetophenones”, *Chem. Commun.* 58, 13333-13336.
- 130.** Nguyen T. B., Retailleau P., Al-Mourabit A. (2013), “A Simple and Straightforward Approach to Quinoxalines by Iron/Sulfur-Catalyzed Redox Condensation of o-Nitroanilines and Phenethylamines”, *Org. Lett.* 15(20), 5238–5241.
- 131.** Nguyen T. B., Retailleau P., Ermolenko L., Almourabit A. (2014), “Elemental Sulfur Disproportionation in the Redox Condensation Reaction between o-Halonitrobenzenes and Benzylamines”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, 13808-13812.

- 132.** Nguyen T. B., Tran M. Q., Ermolenko L., Al-Mourabit A. (2014), “Three-Component Reaction between Alkynes, Elemental Sulfur, and Aliphatic Amines: A General, Straightforward, and Atom Economical Approach to Thioamides”, *Org. Lett.* 16, 310-313.
- 133.** Nguyen T. M., Cao H. A., Cao T. T. T., Koyama S., Mac D. H., Nguyen T. B. (2020), “Access to [2,1]Benzothiazine S,S-Dioxides from β -Substituted *o*-Nitrostyrenes and Sulfur”, *J. Org. Chem.* 85(19), 12058-12066.
- 134.** Nguyen T. T. T., Le V. A., Retailleau P., Nguyen T. B. (2020), “Access to 2-Amino-3-Arylthiophenes by Base-Catalyzed Redox Condensation Reaction Between Arylacetonitriles, Chalcones, and Elemental Sulfur”, *Adv. Synth. Catal.* 362, 160-165.
- 135.** Nguyen T. T., Tran P. H. (2020), “One-pot multicomponent synthesis of thieno[2,3-*b*]indoles catalyzed by a magnetic nanoparticle supported [Urea]₄[ZnCl₂] deep eutectic solvent”, *RSC Adv.* 10, 9663–9671.
- 136.** Ni P., Li B., Huang H., Xiao F., Deng G.-J. (2017), “Solvent-controlled highly regio-selective thieno[2,3-*b*]indole formation under metal-free conditions”, *Green Chem.* 19, 5553-5558.
- 137.** Ni P., Tan J., Li R., Huang H., Zhang F., Deng G. (2020), “Brønsted acid-promoted thiazole synthesis under metal-free conditions using sulfur powder as the sulfur source”, *RSC Adv.* 10, 3931-3935.
- 138.** Nicholson A. N. (1979), “Effect of the antihistamines, brompheniramine maleate and triprolidine hydrochloride, on performance in man”, *British Journal of Clinical Pharmacology* 8(4), 321-324.
- 139.** Pana L., Yuab L., Wua Z., Lia Z., Xiang H., Zhou X. (2014), “Quaternary ammonium salt as alkylation agent in three-component reactions for the synthesis of benzothiazoles in water”, *RSC Adv.* 4, 27775-27779.
- 140.** Pavithra T., Devi E. S., Nagarajan S., Sridharan V., Maheswari C. U. (2019), “Metal and Solvent-Free Synthesis of 2H-Pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-ones Catalyzed by Elemental Sulfur”, *Eur. J. Org. Chem.* 40, 6884-6887.

- 141.** Perregaard J., Lawesson S.O (1977), “Studies on Organophosphorus Compounds. XV. Synthesis of. 2-Arylbenzothiazoles and 2-(α -pyridyl)naphthothiazoles by sulfur oxidation in hexamethylphosphoric triamide”, *Acta Chemica Scandinavica B* 31, 203–208.
- 142.** Pham P. H., Nguyen K. X., Nguyen N. P., Pham H. T. B., Nguyen T. T., Phan N. T. S. (2020), “2-Benzoyl Thienothiazoles from Annulation of C–H Bonds in Acetophenone Oximes”, *Asian J. Org. Chem.* 9(4), 622-625.
- 143.** Pham P. H., Nguyen K. X., Pham H. T. B., Nguyen T. T., Phan N. T. S. (2019), “Homo- and Heteroannulation of sp^3 C–H Bonds in Acetophenones for Divergent Synthesis of Thienothiazoles”, *Org. Lett.* 21(21), 8795–8799.
- 144.** Piroyan A., Melikyan G. (2012), “Convenient synthetic route to 3-cyanopyridine-2(1H)-one derivatives with aromatic substituents”, *Heterocyclic Communications* 18, 5-6.
- 145.** Prochnow T., Maroneze A., Back D. F., Zeni G. (2019), “Synthesis of 3-(Organochalcogen) Chalcogenazolo Indoles via Cascade Cyclization of N-Alkynylindoles”, *J. Org. Chem.* 84(5), 2891–2900.
- 146.** Qi C., Jiang H., Huang L., Chen Z., Chen H. (2011), “DABCO-Catalyzed Oxidation of Deoxybenzoins to Benzils with Air and One-Pot Synthesis of Quinoxalines”, *Synthesis* 3, 387-396.
- 147.** Qu Y., Pander P., Bucinskas A., Vasylieva M., Tian Y., Miomandre F., Dias F. B., Clavier G., Data P., Audebert P. (2019), “Convenient One-Pot Synthesis of 1,2,3,4-Thiatriazoles Towards a Novel Electron Acceptor for Highly-Efficient Thermally-Activated Delayed-Fluorescence Emitters”, *Chemistry: A European Journal* 25(10), 2457-2462.
- 148.** Qu Y., Sauvage F-X., Clavier G., Miomandre F., Audebert P. (2018), “Metal-Free Synthetic Approach to 3-Monosubstituted Unsymmetrical 1,2,4,5-Tetrazines Useful for Bioorthogonal Reactions”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57(37), 12057-12061.
- 149.** Raslan R. R., Ammar Y. A., Fouad S. A., Hesseina S. A., Shmiessa N. A. M., Ragab A. (2023), “Evaluation of the anti-proliferative activity of 2-oxo-pyridine and 1'H-spiro-pyridine derivatives as a new class of EGFRWt and VEGFR-2 inhibitors with apoptotic inducers”, *RSC Adv.* 13, 10440-10458.

- 150.** Raw S. A., Wilfreda C. D., Taylor R. J. K. (2003), "Preparation of quinoxalines, dihydropyrazines, pyrazines and piperazines using tandem oxidation processes", *Chem. Commun.* 2286-2287.
- 151.** Rekunge D. S., Khatri C. K., Chaturbhuj G. U. (2017), "Rapid and efficient protocol for Willgerodt–Kindler’s thioacetamides catalyzed by sulfated polyborate", *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* 148, 2091–2095.
- 152.** Robert N., Verrier C., Hoarau C., Célanire S., Marsais F. (2008), "A convenient synthesis of cyclopenta[*b*]pyridin-2,5-dione as a non- glycosidic cardiotoxic agent", *Arkivoc* 7, 92-100.
- 153.** Ryad N., My A-S., Ismail M. M., El Meligie S. (2018), "Design, Synthesis and Screening of 4, 6-Diaryl Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Potential Cytotoxic Molecules", *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* c18-00269.
- 154.** Saiki A. Y., Shen L. L., Chen C-M., Baranowski J., Lerner C. G. (1999), "DNA cleavage activities of Staphylococcus aureus gyrase and topoisomerase IV stimulated by quinolones and 2-pyridones", *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43(7), 1574-1577.
- 155.** Saito M., Murakami S., Nanjo T., Kobayashi Y., Takemoto Y. (2020), "Mild and Chemoselective Thioacylation of Amines Enabled by the Nucleophilic Activation of Elemental Sulfur", *J. Am. Chem. Soc.* 142(18), 8130–8135.
- 156.** Sakai S., Sato K., Yoshida K. (2020), "Synthesis of [1]benzothiopheno[2,3-*b*][1]benzothiophene derivatives through iodine-mediated sulfuration reaction of 1,1-diarylethylenes", *Tetrahedron Letters* 61(6), 151476.
- 157.** Santosh V. N., Ajay P. N., Mohan B. K., Vijay S. P., Umesh D. P., Kamlesh R. D., Shamkant L. P., Sidhanath V. B. (2010), "One-Pot Four Component Synthesis of 4, 6-Disubstituted 3-Cyano-2- Pyridones in Polyethylene Glycol", *Letters in Organic Chemistry* 7(5), 406-410.
- 158.** Schafhausen P., Crescenzo R., Bardy-Bouxin N., Shapiro M., Noonan K., Leip E., De Annuntis L., Brümmendorf T. H., Khoury H. J. (2018), "Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study", *Haematologica* 103, 8.

- 159.** Schimmack G., De Fronzo R. A., Musi N. (2006), “AMP-activated protein kinase: role in metabolism and therapeutic implications”, *Diabetes, Obesity and Metabolism* 8(6), 591-602.
- 160.** Seifi M., Sheibani H. (2017), “Studies on condensation of 1,3-dicarbonyls with malononitrile: Synthesis of 2-pyridinones”, *Arabian Journal of Chemistry* 10(2), S2453-S2456.
- 161.** Semwal R., Ravi C., Saxena S., Adimurthy S. (2019), “Copper-Catalyzed Multicomponent Reactions (MCRs) for Disulfenylation of Imidazo[1,2-*a*]pyridines Using Elemental Sulfur and Arylhalides and Intramolecular Cyclization of Haloimidazo[1,2-*a*]pyridines”, *J. Org. Chem.* 84, 14151–14160.
- 162.** Shen J., Wang X., Lin X., Yang Z., Cheng G., Cui X. (2016), “One-Pot Regiospecific Synthesis of Quinoxalines via a CH₂-Extrusion Reaction”, *Org. Lett.* 18(6), 1378–1381.
- 163.** Shi S, Wang T., Yang W., Rudolph M., Stephen A., Hashmi K. (2013), “Gold-Catalyzed Synthesis of Glyoxals by Oxidation of Terminal Alkynes: One-Pot Synthesis of Quinoxalines”, *Chem. Eur. J.* 19, 6576-6580.
- 164.** Shi T., Zerio C. J., Sivinski J., Ambrose A. J., Moore K. T., Buckley T., Kaneko L., Zhang M., Zhang D. D., Chapman E. (2019), “A One-Step, Atom Economical Synthesis of Thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine Derivatives by a Four-Component Reaction”, *Eur. J. Org. Chem.* 20, 3269-3272.
- 165.** Shirani M. A., Dinari M., Maleki M. H., Amirghofran Z. (2023), “Cyano-2-oxopyridines: green synthesis, cytotoxicity evaluation and molecular docking study”, *Materials Chemistry and Physics* 299, 127451.
- 166.** Song W., Liu P., Lei M., You H., Chen X., Chen H., Ma L., Hu L. (2012), “FeCl₃ and morpholine as efficient cocatalysts for the one-step synthesis of quinoxalines from α -hydroxyketones and 1,2-diamines”, *Synth Commun* 42, 236–245.
- 167.** Tan J., Ni P., Huang H., Deng G-J. (2018), “Metal- and base-free synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines through elemental sulfur-initiated oxidative annulation of 2-aminopyridines and aldehydes”, *Org. Biomol. Chem.* 16, 4227-4230.

- 168.** Teja C., Khan F. R. N. (2020), “Facile Synthesis of 2-Acylthieno[2,3-*b*]quinolines via Cu-TEMPO-Catalyzed Dehydrogenation, sp^2 -C-H Functionalization (Nucleophilic Thiolation by S_8) of 2-Haloquinoliny Ketone”, *Org Lett.* 22(5), 1726-1730.
- 169.** Tikhonova T. A., Lyssenko K. A., Zavarzin I. V., Volkova Y. A. (2019), “Synthesis of Dibenzo[*d,f*][1,3]Diazepines via Elemental Sulfur-Mediated Cyclocondensation of 2,2'-Biphenyldiamines with 2-Chloroacetic Acid Derivatives”, *J. Org. Chem.* 84(24), 15817–15826.
- 170.** Tran C. T. H., Tran Q. D., Ly D., Nguyen T. T., Nguyen K. X., Nguyen T. T., Phan N. T. S. (2022), “A One-Pot Synthesis of Disubstituted Thiazoles from Chalcone C–H Bonds, Elemental Sulfur, and Glycine Ethyl Ester”, *Synlett.* 3(06), 555-558.
- 171.** Varun B. V., Sood A., Prabhu K. R. (2014), “A metal-free, a solvent-free synthesis of thioamides, amides: an efficient Friedel–Crafts arylation of isothiocyanates, isocyanates”, *RSC Adv.* 4, 60798–60807.
- 172.** Venkatesh C., Singh B., Mahata P. K., Ila H., Junjappa H. (2005), “Heteroannulation of nitroketene *N,S*-arylaminoacetals with $POCl_3$: a novel highly regioselective synthesis of unsymmetrical 2,3-substituted quinoxalines”, *Org Lett.* 7(11), 2169-2172.
- 173.** Vinayakumara D. R., Ulla H., Kumar S., Pandith A., Satyanarayan M. N., Rao D. S. S., Prasad S. K., Adhikari A. V. (2018), “Hydrogen bond-driven columnar self-assembly of electroluminescent D–A–D configured cyanopyridones”, *J. Mater. Chem. C* 6, 7385-7399.
- 174.** Wang R., Ding Y., Liu H., Peng S., Ren J., Li L. (2014), “Copper-catalyzed multicomponent reactions of 2-iodoanilines, benzylamines, and elemental sulfur toward 2-arylbenzothiazoles”, *Tetrahedron Letters* 55(4), 945-949.
- 175.** Wang X., Ji M., Lim S., Jang H.-Y. (2014), “Thiol as a Synthon for Preparing Thiocarbonyl: Aerobic Oxidation of Thiols for the Synthesis of Thioamides”, *J. Org. Chem.* 79, 7258-7260.
- 176.** Wang X., Li X., Hu R., Yang Z., Gu R., Ding S., Li P., Han S. (2018), “Elemental Sulfur-Mediated Decarboxylative Redox Cyclization -Reaction: Copper-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzo-thiazoles”, *Synlett* 29(02), 219-224.

- 177.** Wang X., Miao D., Li X., Hu R., Yang Z., Gu R., Han S. (2017), “Elemental sulfur mediated cyclization via redox strategy: Synthesis of benzothiazoles from o-chloronitrobenzenes and benzyl chlorides”, *Tetrahedron* 73(34), 5194-5199.
- 178.** Wang X., Qiu X., Wei J., Liu J., Song S., Wang W., Jiao N. (2018), “Cu-Catalyzed Aerobic Oxidative Sulfuration/Annulation Approach to Thiazoles via Multiple Csp³-H Bond Cleavage”, *Org. Lett.* 20, 2632-2636.
- 179.** Wang Y., Liu G., Chris J., Reyes P., Duverna R. (2015), “One-Pot Synthesis of 3-Cyano-2-pyridones”, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 52(4), 1185-1191.
- 180.** Wang Z., Qu Z., Xiao F., Huang H., Deng G-J. (2018), “One-Pot Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Thiophenes through Three-Component Assembly of Arylacetaldehydes, Elemental Sulfur, and 1,3-Dicarbonyls”, *Adv. Synth. Catal.* 360, 796-800.
- 181.** Wang Z., Wang Y., Yuan Y., Gu Y., Zhu Y., Liu L., Zhuang Z., Kong L., Li Y. (2023), “Four-Component Ring-Opening Reaction of Pyrroles via C–N Bond Cleavage under Multiple Functions of Elemental Sulfur”, *Org. Lett.* 25(17), 3094–3098.
- 182.** Wang Z., Xie H., Xiao F., Guo Y., Huang H., Deng G-J. (2017), “Palladium-Catalyzed 3-Aryl-5-acyl-1,2,4-thiadiazole Formation from Ketones, Amidines, and Sulfur Powder”, *Eur. J. Org. Chem.* 12, 1604-1607.
- 183.** Weng Q., Wang D., Guo P., Fang L., Hu Y., He Q., Yang B. (2008), “Q39, a novel synthetic Quinoxaline 1,4-Di-N-oxide compound with anti-cancer activity in hypoxia”, *Eur. J. Pharmacol.* 581, 262–269.
- 184.** Wu M., Jiang Y., An Z., Qi Z., Yan R. (2018), “Iron-Catalyzed Synthesis of Substituted Thiazoles from Enamines and Elemental Sulfur through C–S Bond Formation”, *Adv. Synth. Catal.* 360, 4236-4240.
- 185.** Wu M., Yan C., Zhuang D., Yan R. (2022), “Metal-Free C–S Bond Formation in Elemental Sulfur and Cyclobutanol Derivatives: The Synthesis of Substituted Thiophenes”, *Org. Lett.* 24(29), 5309–5313.
- 186.** Wu Y., Liu D., Lina M., Qian J. (2020), “Zinc(II)-based coordination polymer encapsulated Tb³⁺ as a multi-responsive luminescent sensor for Ru³⁺, Fe³⁺, CrO₄²⁻, Cr₂O₇²⁻ and MnO₄⁻”, *RSC Adv.* 10, 6022-6029.

- 187.** Wu Z., Ede N. J. (2001), “Solid-phase synthesis of quinoxalines on SynPhase™ Lanterns”, *Tetrahedron Letters* 42(45), 8115-8118.
- 188.** Xie H., Cai J., Wang Z., Huang H., Deng G-J. (2016), “A Three-Component Approach to 3,5-Diaryl-1,2,4-thiadiazoles under Transition-Metal-Free Conditions”, *Org. Lett.* 18(9), 2196–2199.
- 189.** Xie H., Li G., Zhang F., Xiao F., Deng G. (2018), “Efficient synthesis of 1,2-benzisothiazoles from o-haloarylamidines and elemental sulfur via N–S/C–S bond formation under transition-metal-free conditions”, *Green Chem.* 20, 827-831.
- 190.** Xie Y., Chen X., Wang Z., Huang H., Yi B., Deng G-J. (2017), “Metal-free oxidative cyclization of 2-aminobenzothiazoles and cyclic ketones enabled by the combination of elemental sulfur and oxygen”, *Green Chem.* 19, 4294-4298.
- 191.** Xiong J., Zhong G., Liu Y. (2019), “Domino Reactions Initiated by Copper-Catalyzed Aryl-I Bond Thiolation for the Switchable Synthesis of 2,3-Dihydrobenzothiazinones and Benzoisothiazolones”, *Adv. Synth. Catal.* 361, 550-555.
- 192.** Xu H., Deng H., Li Z., Xiang H., Zhou X. (2013), “Synthesis of Thioamides by Catalyst - Free Three - Component Reactions in Water”, *Eur. J. Org. Chem.* 7054-7057.
- 193.** Xu Z., Deng G-J., Zhang F., Chen H., Huang H. (2019), “Three-Component Cascade Bis-heteroannulation of Aryl or Vinyl Methylketoxime Acetates toward Thieno[3,2-c]isoquinolines”, *Org. Lett.* 21(21), 8630–8634.
- 194.** Xu Z., Huang H., Chena H., Deng G-J. (2019), “Catalyst- and additive-free annulation/aromatization leading to benzothiazoles and naphthothiazoles”, *Org. Chem. Front.* 6, 3060-3064.
- 195.** Yadav J. S., Reddy B. V. S., Kondaji G., Reddy J. S. S., Nagaiah K. (2007), “Green protocol for Willgerodt–Kindler transformation using [bmim]BF₄ ionic medium”, *J Mol Catal A Chem* 266, 249–253.
- 196.** Yang Z., Hu R., Li X., Wang X., Gu R., Han S. (2017), “One-pot copper-catalyzed synthesis of 2-substituted benzothiazoles from 2-iodoanilines, benzyl chlorides and elemental sulfur”, *Tetrahedron Letters* 58(24), 2366-2369.

- 197.** Yang Z., Liang Y., Li A., Liu K., Li L., Yang T., Zhou C. (2019), “One-Pot Synthesis of 5-Acyl-1,2,3-Thiadiazoles from Enaminones, Tosylhydrazine, and Elemental Sulfur under Transition-Metal-Free Conditions”, *J. Org. Chem.* 84(24), 16262–16267.
- 198.** Ying J., Zhou C., Wu X-F. (2018), “DBU-promoted carbonylative synthesis of 1,3-oxathiolan-2-ones from propargylic alcohols with TFBen as the CO source”, *Org. Biomol. Chem.* 16, 1065-1067.
- 199.** Yu Z., Su J., Huang C., Wei J., Han L., Ye Q., Li Y. (2022), “Base-promoted Oxidative Sulfuration/Cyclization to Construct Naphtho[2,3-d]thiazole through Three-component Reaction Using S₈ as the Sulfur Source”, *Asian J. Org. Chem.* 11(11), e202200288.
- 200.** Yuan H., Li K., Chen Y., Wang Y., Cui J., Chen B. (2013), “One-Pot Copper-Catalyzed Three-Component Synthesis of Quinoxalines by Condensation and C–N Bond Formation”, *Synlett* 24(17), 2315-2319.
- 201.** Yuldashev P. Kh. (2001), “Ricinine and Its Transformations”, *Chemistry of Natural Compounds* 37, 274–275.
- 202.** Zbruyev O. I., Stiasni N., Kappe C. O. (2003), “Preparation of Thioamide Building Blocks via Microwave-Promoted Three-Component Kindler Reactions”, *J. Comb. Chem.* 5(2), 145–148.
- 203.** Zeng M.-T., Wang M., Peng H.-Y., Cheng Y., Dong Z.-B. (2018), “Copper-Catalyzed Synthesis of Aryl Thioamides from Aryl Aldehydes and Tetramethylthiuram Disulfide”, *Synthesis* 50, 644-650.
- 204.** Zhang B., Liu D., Sun Y., Zhang Y., Feng J., Yu F. (2021), “Preparation of Thiazole-2-thiones through TBPB-Promoted Oxidative Cascade Cyclization of Enaminones with Elemental Sulfur”, *Org. Lett.* 23(8), 3076-3082.
- 205.** Zhang G., Yi H., Chen H., Bian C., Liu C., Lei A. (2014), “Trisulfur Radical Anion as the Key Intermediate for the Synthesis of Thiophene via the Interaction between Elemental Sulfur and NaOtBu”, *Org. Lett.* 16(23), 6156–6159.
- 206.** Zhang H-L., Wen F., Sheng W-B., Yin P., Zhang C-T., Peng C-Y., Peng D-M., Liao D-F., Fu R-G. (2019), “A facile access to thieno[2,3-*b*]indoles via sulfur-

mediated decarboxylative cyclization of α , β -unsaturated carboxylic acids with indoles”, *Tetrahedron Letters* 60, 1, 80-83.

207. Zhang J., Hu L., Liu Y., Zhang Y., Chen X., Luo Y., Peng Y., Han S., Pan B. (2021), “Elemental Sulfur-Promoted Benzoxazole/Benzothiazole Formation Using a C=C Double Bond as a One-Carbon Donator”, *J. Org. Chem.* 86(21), 14485–14492.

208. Zhang J., Song C., Sheng L., Liu P., Sun P. (2019), “Annulation of 1-(2-Aminoaryl)pyrroles, Ethers with Elemental Sulfur To Give 1,3,6-Benzothiadiazepine Derivatives through Double C–S Bond Formation and C–O Cleavage of Ethers”, *J. Org. Chem.* 84(4), 2191–2199.

209. Zhang J., Zhao X., Liu P., Sun P. (2019), “TBHP/KI-Promoted Annulation of Anilines, Ethers, and Elemental Sulfur: Access to 2-Aryl-, 2-Heteroaryl-, or 2-Alkyl-Substituted Benzothiazoles”, *J. Org. Chem.* 84, 19, 12596–12605.

210. Zhang P., Chen W., Liu M., Wu H. (2018), “Base-Controlled Three Component Reactions of Amines, Elemental Sulfur, and Styrenes: Synthesis of Thioamides under Metal-Free Conditions”, *J. Org. Chem.* 83(23), 14269-14276.

211. Zhang P., Chen W., Liu M., Wu H. (2019), “Synthesis of 3-HCF₂S-Chromones through Tandem Oxa-Michael Addition and Oxidative Difluoromethylthiolation”, *Org. Lett.* 21(23), 9326–9329.

212. Zhang R., Qin Y., Zhang L., Luo S. (2017), “Oxidative Synthesis of Benzimidazoles, Quinoxalines, and Benzoxazoles from Primary Amines by *o*-Quinone Catalysis”, *Org. Lett.* 19(20), 5629–5632.

213. Zhang X-Z., Wang J-X., Bai L. (2011), “Microwave-Assisted Synthesis of Quinoxalines in PEG-400”, *Synth. Commun.* 41, 2053-2063.

214. Zhang Y., Liu Y., Zhang J., Gu R., Han S. (2019), “An alternatively metal-free synthesis of 1,3,5-triazines or 1,2,4-thiadiazoles from benzyl chlorides and benzylamines mediated by elemental sulfur”, *Tetrahedron Letters* 60(49), 151289.

215. Zhao G., Iyengar R. R., Judd A. S., Cool B., Chiou W., Kifle L. (2007), “Discovery and SAR development of thienopyridones: a class of small molecule AMPK activators”, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 17(12), 3254-3257.

- 216.** Zhu X., Yang Y., Xiao G., Song J., Liang Y., Deng G. (2017), “Double C–S bond formation via C–H bond functionalization: synthesis of benzothiazoles and naphtho[2,1-d]thiazoles from N-substituted arylamines and elemental sulfur”, *Chem. Commun.* 53, 11917-11920.
- 217.** Zoorob H., Ismail E. (1976), “Synthesis of Pyridone Derivatives Micheal Condensation with Ethyl Cyanoacetate, Cyanoacetamide and Acetoacetamide”, *Zeitschrift für Naturforschung B* 31(12),1680-1684.