

Hà Nội, ngày tháng năm

## THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Lại Năng Duy
2. Giới tính: Nam
3. Ngày sinh: 11 / 03 / 1988
4. Nơi sinh: Nam Định
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: Quyết định số 2408 / QĐ-ĐHKHTN ngày 01 / 09 / 2021 của Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo (nếu có): Không
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu, phát triển một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của thiophene, quinoxaline và furan bằng việc sử dụng lưu huỳnh.
8. Chuyên ngành: Hóa hữu cơ.
9. Mã số: 9440112.02
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học:
  - PGS. TS Mạc Đình Hùng (ĐH Khoa học Tự nhiên – ĐHQG Hà Nội)
  - TS Nguyễn Thanh Bình (ĐH Paris-Saclay, CH Pháp)
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:
  - Nghiên cứu đã phát triển một phương pháp hiệu quả nhằm tổng hợp hai loại dẫn xuất quan trọng của thiophene thông qua phản ứng ba thành phần sử dụng lưu huỳnh, chalcone và benzoylacetonitrile. Trong đó, các 2-aryl-3-cyanothiophene là sản phẩm chính có thể thu được trực tiếp cùng với các 2-aminothiophene là sản phẩm phụ. Tỷ lệ các sản phẩm có thể thay đổi bằng cách thay đổi các base kích hoạt cũng như tỉ lệ mole của chúng nhưng các 3-cyanothiophene luôn là sản phẩm chính. Việc mở rộng phương pháp này đối với các benzoylacetate thay cho các benzoylacetonitrile tạo thành các dẫn xuất thiophene-3-carboxylate với hiệu suất từ tốt đến rất tốt. Nghiên cứu đã tổng hợp thành công 25 hợp chất 2-aryl-3-cyanothiophene với hiệu suất 42-78% kèm theo 22 hợp chất 2-aminothiophene khác nhau và 10 hợp chất thiophene-3-carboxylate với hiệu suất 46-78%. Tính đến thời điểm nghiên cứu, đây là công bố đầu tiên về tổng hợp thành công bộ khung 2-aryl-3-cyanothiophene từ phản ứng sử dụng trực tiếp lưu huỳnh.

- Nghiên cứu đã phát triển một phương pháp mới tổng hợp trực tiếp các dẫn xuất 3-arylquinoxaline-2-thione sử dụng lưu huỳnh, các phenylacetylene và *o*-phenylenediamine. Phản ứng đã khai thác khả năng hoạt hóa độc đáo của lưu huỳnh trong DMSO với sự có mặt của DABCO làm chất xúc tác base mà không cần sự có mặt của kim loại chuyển tiếp. Nghiên cứu phạm vi phản ứng cho thấy rằng phương pháp có thể được áp dụng cho các phenylacetylene và *o*-phenylenediamine mang nhóm thế đa dạng tạo thành sản phẩm mong đợi có hiệu suất cao và khả năng tinh chế dễ dàng bằng cách lọc rửa đơn giản. Từ đó, tổng hợp thành công 38 hợp chất 3-arylquinoxaline-2-thione với hiệu suất 50-96%. Ngoài ra, cơ chế của phản ứng đã được nghiên cứu và đề xuất. Phương pháp có thể được áp dụng trực tiếp hoặc mở rộng nhằm tổng hợp các quinoxaline dưới dạng sản phẩm cuối cùng hoặc sản phẩm trung gian để tiếp tục chức hóa trong tổng hợp hữu cơ.

- Nghiên cứu đã chỉ ra hệ S<sub>8</sub>/DMSO có thể đóng vai trò là một tác nhân oxy hóa linh hoạt cho quá trình vòng hóa tách hydrogen của các pentan-1-one tạo thành các dẫn xuất furan đa nhóm thế với hiệu suất tốt. Sử dụng chất đầu sẵn có là các deoxybenzoin và chalcone, quá trình tổng hợp có chi phí thấp do không cần các kim loại chuyển tiếp hay môi trường trơ. Phản ứng cũng cho thấy phạm vi áp dụng rộng rãi khi chất đầu có thể mang nhiều loại nhóm chức như halogen, NO<sub>2</sub>, pyridyl, thienyl... Đã tổng hợp thành công 32 dẫn xuất furan mang bốn nhóm thế bằng phương pháp mới với hiệu suất 61-78%. Phương pháp có nhiều khả năng ứng dụng thực tế trong tổng hợp hữu cơ, dược phẩm và vật liệu.

## 12. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

Nghiên cứu có thể mở rộng theo các hướng:

- Mở rộng các phân tử mục tiêu như các dị vòng thiazolidine, quinazolinone, benzothiazole...

- Mở rộng phạm vi chất đầu như thay thế các alkyne bằng các arylacetate...

- Mở rộng hệ tác nhân như sử dụng I<sub>2</sub> thay cho lưu huỳnh.

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

- **Nang Duy Lai**, Thu Trang Nguyen, Nhu Ngan Ha Nguyen, Pascal Retailleau, Dinh Hung Mac, Thanh Binh Nguyen (2022), "Direct Access to 2-Aryl-3-Cyanothiophenes by Base-Catalyzed One-pot Two-step Three-component Reaction of

Chalcones with Benzoylacetonitriles and Elemental Sulfur”, *Org. Chem. Front.* 9, pp. 3163-3168.

- Van Phu Nguyen, Nhu Ngan Ha Nguyen, **Nang Duy Lai**, Dinh Hung Mac, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), "Sulfur-Promoted Oxidative Cyclization of Pentan-1-ones: Direct Access to Tetrasubstituted Furans from Deoxybenzoin and Chalcones", *Org. Lett.* 25 (34), pp. 6419–6423.

- Thi Minh Chau Tran, **Nang Duy Lai**, Thai Thanh Thu Bui, Dinh Hung Mac, Thi Thu Tram Nguyen, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), "DABCO-Catalyzed DMSO-Promoted Sulfurative 1,2-Diamination of Phenylacetylenes with Elemental Sulfur and o-Phenylenediamines: Access to Quinoxaline-2-thiones", *Org. Lett.* 25 (39), pp. 7225–7229.

**Cán bộ hướng dẫn**

**Nghiên cứu sinh**

*Cuối bản thông tin về luận án là chữ kí của NCS và cá nhân hoặc tập thể cán bộ hướng dẫn.*

## INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Lại Năng Duy.
2. Sex: Male.
3. Date of birth: March 11, 1988.
4. Place of birth: Nam Định.
5. Admission decision number 2408 / QĐ-ĐHKHTN dated September 01, 2021 by Hanoi University of Science, Vietnam National University (HUS – VNU).
6. Changes in academic process: No.
7. Official thesis title: *Developing of novel methods for synthesis thiophene, quinoxaline and furan derivatives using elemental sulfur.*
8. Major: Organic Chemistry.
9. Code 9440112.02
10. Supervisors

Assoc. Prof. Dr. Mạc Đình Hùng (HUS – VNU).

Dr. Nguyễn Thanh Bình (Institut de Chimie des Substances Naturelles)

### 11. Summary of the new findings of the thesis

- The formation of 3-cyanothiophene derivatives as the major products via a three-component reaction of chalcones, benzoylacetonitriles and elemental sulfur along with the minor products 2-aminothiophenes was studied. The ratios between these two thiophene products could be varied by simply changing the promoting base as well as its stoichiometric ratio. The method was successfully extended to benzoylacetate in place of benzoylacetonitrile to provide thiophene-3-carboxylates.
- DABCO was utilized as a sulfur-activating catalyst to achieve the sulfurative 1,2-diamination of phenylacetylenes with elemental sulfur and o-phenylenediamines. DMSO was found to be particularly suitable for use as a terminal oxidant for this three-component process. A mechanistic study has shown that this cascade reaction is triggered by the addition of active sulfur species to the triple bond of phenylacetylenes.
- The system S<sub>8</sub>/DABCO/DMSO was found to efficiently mediate the oxidative cyclization of 1,2,3,5-tetraarylpentan-1-ones, which were obtained in situ as the

Michael adducts of chalcones and deoxybenzoin, to furan derivatives. The strategy provided convenient and direct access to tetrasubstituted furans from readily available starting materials with high functional group tolerance.

#### 12. Further research directions

- Developing of new methods for synthesis different heterocyclic derivatives such as thiazolidine, quinazolinone, benzothiazole... via reactions involving elemental sulfur.
- Synthesis of quinoxalin-2-ones from readily available arylacetates...

#### 13. Thesis-related publications

- **Nang Duy Lai**, Thu Trang Nguyen, Nhu Ngan Ha Nguyen, Pascal Retailleau, Dinh Hung Mac, Thanh Binh Nguyen (2022), "Direct Access to 2-Aryl-3-Cyanothiophenes by Base-Catalyzed One-pot Two-step Three-component Reaction of Chalcones with Benzoylacetonitriles and Elemental Sulfur", *Org. Chem. Front.* 9, pp. 3163-3168.

- Van Phu Nguyen, Nhu Ngan Ha Nguyen, **Nang Duy Lai**, Dinh Hung Mac, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), "Sulfur-Promoted Oxidative Cyclization of Pentan-1-ones: Direct Access to Tetrasubstituted Furans from Deoxybenzoin and Chalcones", *Org. Lett.* 25 (34), pp. 6419–6423.

- Thi Minh Chau Tran, **Nang Duy Lai**, Thai Thanh Thu Bui, Dinh Hung Mac, Thi Thu Tram Nguyen, Pascal Retailleau, Thanh Binh Nguyen (2023), "DABCO-Catalyzed DMSO-Promoted Sulfurative 1,2-Diamination of Phenylacetylenes with Elemental Sulfur and o-Phenylenediamines: Access to Quinoxaline-2-thiones", *Org. Lett.* 25 (39), pp. 7225–7229.

Date:

Signature:

Full name: Lai Nang Duy

*On behalf of academic supervisors*