

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

Lại Năng Duy

NGHIÊN CỨU, PHÁT TRIỂN MỘT SỐ PHẢN ỨNG TỔNG
HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA THIOPHENE, QUINOXALINE
VÀ FURAN BẰNG VIỆC SỬ DỤNG LƯU HUỖNH

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9440112.02

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội – 2024

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

Người hướng dẫn khoa học: 1. PSG. TS Mạc Đình Hùng
2. TS. Nguyễn Thanh Bình

Phản biện:

.....

Phản biện:

.....

Phản biện:

.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ họp tại

Trường ĐH Khoa học Tự nhiên – ĐH Quốc Gia Hà Nội
vào hồi giờ ngày tháng năm 20...

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

MỞ ĐẦU

1. Lý do lựa chọn nội dung nghiên cứu

Các hợp chất dị vòng từ lâu đã được nghiên cứu và ứng dụng trong nhiều ngành khoa học, kỹ thuật, cũng như trong đời sống. Nằm trong số những dị vòng phổ biến nhất, các dẫn xuất của thiophene, quinoxaline và furan là thành phần quan trọng của nhiều hợp chất thiên nhiên, dược phẩm, mỹ phẩm hay các loại vật liệu có chức năng đa dạng khác nhau. Mặc dù đã có nhiều phương pháp tổng hợp các dị vòng trên được biết đến nhưng hóa học hữu cơ hiện đại vẫn luôn hướng đến tìm kiếm và phát triển các phản ứng tổng hợp mới nhằm đạt được hiệu quả kinh tế cao hơn, thân thiện với môi trường hơn.

Sử dụng trực tiếp lưu huỳnh trong các quá trình tổng hợp dị vòng là một hướng nghiên cứu rất đáng chú ý. Lưu huỳnh là một nguồn nguyên liệu thô rẻ tiền và dễ kiếm. Mặt khác, lưu huỳnh không gây độc, tương đối bền, không mùi và không hút ẩm ở nhiệt độ thường nên rất thích hợp cho tổng hợp hữu cơ nói chung và tổng hợp dị vòng nói riêng. Trong các phản ứng, lưu huỳnh có thể đóng vai trò là nguồn cung lưu huỳnh cho phân tử mục tiêu. Thay vì sử dụng các chất đầu chứa lưu huỳnh có mùi khó chịu, độc hại, đôi khi rất đắt tiền và khó tổng hợp, sử dụng trực tiếp lưu huỳnh sẽ đem đến ưu điểm vượt trội cho phương pháp tổng hợp. Mặt khác, lưu huỳnh cũng có thể đóng vai trò là chất oxy hóa, chất khử hay chất xúc tác trong quá trình tổng hợp. Khả năng phản ứng linh hoạt của lưu huỳnh chính là một lợi thế lớn so với các tác nhân khác.

Ở nhiệt độ thường, lưu huỳnh là chất tương đối kém hoạt động. Khi đun nóng thì khả năng phản ứng của lưu huỳnh tăng lên rất nhiều, đặc biệt là với sự có mặt của các base, ion kim loại chuyển tiếp hoặc các phức chất thích hợp. Khi thay đổi các điều kiện hoạt hóa khác

nhau thì hoạt tính của lưu huỳnh cũng thay đổi rất nhiều. Điều này đem lại sự đa dạng và linh hoạt của lưu huỳnh trong các quá trình tổng hợp nhưng cũng làm cho việc dự đoán chính xác xu hướng phản ứng còn gặp nhiều khó khăn. Gần đây, mặc dù các nghiên cứu về sử dụng lưu huỳnh trong tổng hợp các hợp chất dị vòng đã không ngừng tăng lên, nhưng tiềm năng của loại phản ứng này vẫn còn rất lớn. Nhiều bộ khung dị vòng quan trọng, có khả năng ứng dụng trong thực tiễn cao như các 2-aryl-3-cyanothiophene, 3-arylquinoxaline-2-thione và furan đa nhóm thế vẫn chưa được tổng hợp thành công bằng các phản ứng sử dụng trực tiếp lưu huỳnh. Như vậy, việc phát triển các phản ứng mới sử dụng lưu huỳnh trong tổng hợp dị vòng rất có ý nghĩa về mặt khoa học, kinh tế và môi trường. Do đó, nghiên cứu sinh đã triển khai luận án tiến sĩ với chủ đề: **“Nghiên cứu, phát triển một số phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của thiophene, quinoxaline và furan bằng việc sử dụng lưu huỳnh”**.

2. Mục đích của luận án

Mục đích của luận án là nghiên cứu xây dựng các phương pháp mới sử dụng trực tiếp lưu huỳnh, hiệu quả cao, thân thiện với môi trường để điều chế các dị vòng quan trọng, có nhiều ứng dụng gồm các dẫn xuất thiophene, quinoxaline và furan.

3. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu của luận án

Luận án tập trung nghiên cứu tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene bằng phản ứng ba thành phần sử dụng lưu huỳnh, các chalcone và benzoylacetonitrile; tổng hợp trực tiếp các 3-arylquinoxaline-2-thione sử dụng lưu huỳnh, các phenylacetylene và *o*-phenylenediamine; tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế bằng quá trình oxy hóa các pentan-1-one sử dụng hệ S₈/DMSO. Cấu trúc của các sản phẩm sinh ra được xác định bằng các phương pháp hóa lý

hiện đại như ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS và phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X. Cơ chế cho các phản ứng được nghiên cứu và đề xuất.

4. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của luận án

Luận án góp phần tìm kiếm các phương pháp tổng hợp mới đối với lớp hợp chất dị vòng thiophene, quinoxaline và furan có nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực thực tiễn như dược phẩm, vật liệu... Các phương pháp tổng hợp mới thân thiện với môi trường, sử dụng nguyên liệu đầu rẻ tiền, dễ dàng tinh chế sản phẩm, có khả năng ứng dụng trong sản xuất với hiệu quả kinh tế thiết thực.

5. Những đóng góp mới của luận án

Luận án đã phát triển một phương pháp mới hiệu quả nhằm tổng hợp hai loại dẫn xuất quan trọng của thiophene thông qua phản ứng ba thành phần sử dụng lưu huỳnh, các chalcone và benzoylacetonitrile. Trong đó, 25 hợp chất 2-aryl-3-cyanothiophene được tổng hợp thành công với hiệu suất 42-78% kèm theo 22 hợp chất 2-aminothiophene khác nhau. Phương pháp cũng được áp dụng để tổng hợp 10 hợp chất thiophene-3-carboxylate với hiệu suất 46-78%.

Luận án đã xây dựng thành công phương pháp tổng hợp bộ khung 3-arylquinoxaline-2-thione bằng phản ứng một bình (one-pot) sử dụng lưu huỳnh, các phenylacetylene và *o*-phenylenediamine. Sản phẩm có thể tinh chế dễ dàng bằng cách lọc rửa đơn giản. Từ đó, tổng hợp 38 hợp chất 3-arylquinoxaline-2-thione với hiệu suất 50-96%.

Luận án lần đầu tiên đã phát triển thành công một phương pháp mới tổng hợp các furan đa nhóm thế bằng cách sử dụng hệ S_8/DMSO đóng vai trò tác nhân oxy hóa cho quá trình vòng hóa tách hydrogen của các pentan-1-one tạo thành các dẫn xuất furan đa nhóm thế. Từ đó, tổng hợp 32 dẫn xuất furan mang bốn nhóm thế bằng phương pháp mới với hiệu suất 61-78%.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene

1.1.1 Tổng hợp các 2-aminothiophene sử dụng lưu huỳnh

1.1.2 Tổng hợp các arylthiophene sử dụng lưu huỳnh

1.1.3 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene

Thông qua việc tóm tắt các kết quả nghiên cứu gần đây về phương pháp tổng hợp các dẫn xuất thiophene sử dụng lưu huỳnh cho thấy vẫn chưa có công bố tổng hợp thành công bộ khung 2-aryl-3-cyanothiophene. Trong khi đó, các 3-cyanothiophene thường đóng vai trò làm chất trung gian trong các quá trình tổng hợp do khả năng chuyển hóa đa dạng và dễ dàng của nhóm 3-cyano thành các nhóm chức khác như aldehyde, ketone, carboxylic acid, amide, thioamide, imidate, methylamino... Hơn nữa, các phân tử 2-aryl-3-cyanothiophene đa nhóm thế liên hợp đã cho thấy tiềm năng ứng dụng trong phát triển các pin mặt trời hữu cơ. Thông thường, phương pháp tổng hợp hệ thiophene liên hợp mang các nhóm hút/đẩy electron chủ yếu dựa vào các phản ứng ghép mạch trong đó sử dụng các dẫn xuất halogene của thiophene và các tác nhân cơ kim loại. Tuy nhiên, ngay cả khi phản ứng ghép mạch có thể đạt được hiệu suất cao, quá trình tổng hợp thường có hiệu suất sử dụng nguyên tử và hiệu suất toàn phần thấp do cần có thêm các bước để điều chế chất đầu. Hơn nữa, sau phản ứng ghép mạch, cần phải tiến hành tinh chế sản phẩm thô để loại bỏ thành phần kim loại. Do đó, việc xây dựng các phản ứng tổng hợp mới, đa thành phần (trong đó có lưu huỳnh đơn chất) và không sử dụng kim loại cho bộ khung 2-aryl-3-cyanothiophene đang là một lựa chọn đầy hứa hẹn giúp giảm số bước thực hiện và nâng cao hiệu suất nguyên tử của toàn quá trình tổng hợp.

1.2 Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline

1.2.1 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các ketone

1.2.2 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alcohol

1.2.3 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alkyne

1.2.4 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng lưu huỳnh

1.2.5 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

Thông qua việc tóm tắt các kết quả nghiên cứu gần đây về phương pháp tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline sử dụng lưu huỳnh cho thấy, mặc dù phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline có sử dụng lưu huỳnh đã được phát triển trong hơn chục năm qua nhưng số lượng cũng như phổ chất vẫn còn hạn chế, hầu hết công bố đều sử dụng các hợp chất carbonyl. Trong khi đó, chiến lược chức hóa trực tiếp các alkyne đầu mạch thông qua quá trình oxy hóa liên kết $C\equiv C$ của alkyne để thu được các hợp chất 1,2-dicarbonyl, sau đó phản ứng với *o*-phenylenediamine để tạo ra quinoxaline đã được tiến hành rất thành công với các xúc tác chứa kim loại chuyển tiếp. Tuy nhiên, ngoài chi phí đáng kể của chất xúc tác chứa kim loại quý và phối tử, còn có hai hạn chế quan trọng của phương pháp: (1) loại bỏ cặn kim loại khỏi sản phẩm, đặc biệt là cho các ứng dụng dược phẩm; (2) quá trình oxy hóa không mong muốn của *o*-phenylenediamine. Do đó, việc xây dựng phương pháp mới tổng hợp vòng quinoxaline từ các hợp chất alkyne sử dụng trực tiếp lưu huỳnh rất có ý nghĩa cả về lý thuyết và thực tiễn.

1.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế

1.3.1 Các phản ứng không oxy hóa khử tạo vòng furan

1.3.2 Các phản ứng tạo vòng furan có sử dụng kim loại chuyển tiếp

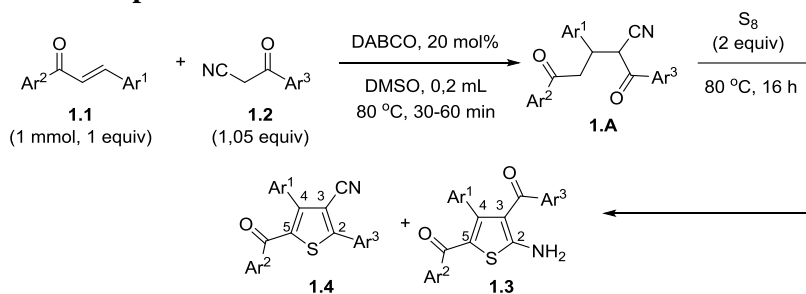
1.3.3 Các phản ứng tạo vòng furan không sử dụng kim loại chuyển tiếp

Thông qua việc tóm tắt các kết quả nghiên cứu gần đây của phương pháp tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế cho thấy tồn tại một số nhược điểm như điều kiện khắc nghiệt (sử dụng môi trường acid hoặc base mạnh), không thân thiện với môi trường (sử dụng kim loại chuyển tiếp). Ngoài ra, trong khi các công bố về tổng hợp vòng furan sử dụng iodine khá phong phú thì đến nay vẫn chưa có phản ứng tương tự sử dụng trực tiếp lưu huỳnh. So với iodine thì lưu huỳnh là nguyên liệu rẻ tiền, dễ thao tác hơn nhiều. Vì vậy, việc tìm kiếm, nghiên cứu phản ứng tổng hợp vòng furan sử dụng lưu huỳnh rất có tính mới, đem lại ý nghĩa thiết thực cả về lý thuyết và thực tiễn.

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

2.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene

2.1.1 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene và 2-aminothiophene

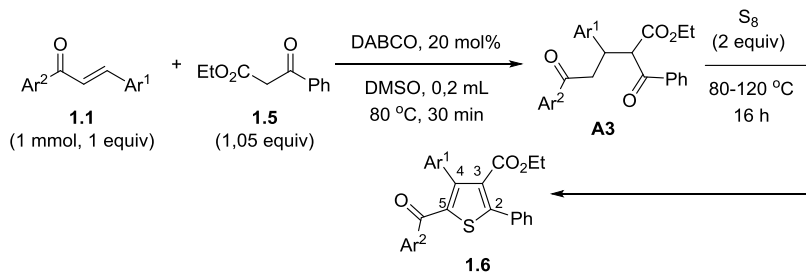


Sơ đồ 2.1. Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene và 2-aminothiophene.

Hỗn hợp gồm chalcone **1.1** (1 mmol), benzoylacetonitrile **1.2** (1,05 mmol) và DABCO (22 mg, 0,2 mmol) với DMSO (0,2 mL) trong ống phản ứng 7-mL đậy kín với nắp cao su được đun nóng ở 80°C khoảng 30-60 min. Sau khi phản ứng cộng Michael kết thúc,

thêm sulfur (64 mg, 2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong ống, đậy kín ống lại một lần nữa mà không làm gián đoạn quá trình khuấy rồi đun nóng ở 80°C thêm 16 h. Hỗn hợp sau đó được làm nguội ở nhiệt độ phòng và tinh chế bằng sắc kí cột trên silica gel (dung môi hexane/ethyl acetate từ 95/5 tới 70/30).

2.1.2 Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate



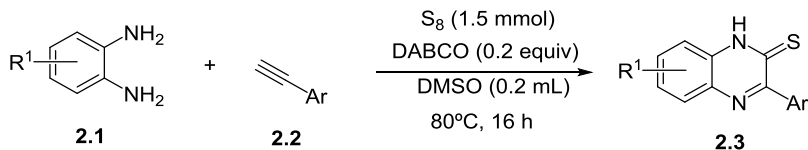
Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate.

Hỗn hợp gồm chalcone **1.1** (1 mmol), ethyl benzoylacetate **1.5** (2,2 mg, 1,05 mmol) và DABCO (22 mg, 0,2 mmol) với DMSO (0,2 mL) trong ống phản ứng 7 mL đậy kín với nắp cao su được đun nóng ở khoảng 80-120°C. Sau khi phản ứng cộng Michael kết thúc, thêm sulfur (64 mg, 2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong ống, đậy kín ống phản ứng lại một lần nữa mà không làm gián đoạn quá trình khuấy rồi đun nóng ở 80-120°C thêm 16 h. Hỗn hợp sau đó được làm nguội về nhiệt độ phòng và tinh chế bằng sắc kí cột với silica gel (hexane:ethyl acetate 95:5 tới 70:30) thu được sản phẩm **1.6** là chất rắn màu vàng.

2.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

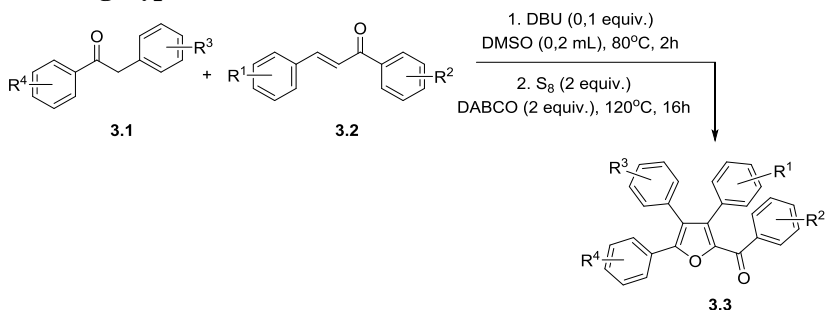
Lần lượt cho *o*-phenyldiamine **2.1** (1,2 mmol; 1,2 equiv), sulfur (1,5 mmol), phenylacetylene **2.2** (1,0 mmol; 1,0 equiv), DMSO (0,2 mL) và DABCO (0,2 mmol) vào ống phản ứng 10 mL rồi đậy chặt bằng nút cao su. Đun nóng hỗn hợp ở 80°C trong 16h. Hỗn hợp

được để nguội về nhiệt độ phòng rồi cho thêm 3 mL MeOH. Sản phẩm **2.3** ở dạng kết tủa màu vàng được lọc và rửa 3 lần, mỗi lần 2 mL MeOH/CH₂Cl₂ (tỉ lệ 1/9) rồi làm khô trong chân không.



Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline.

2.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế



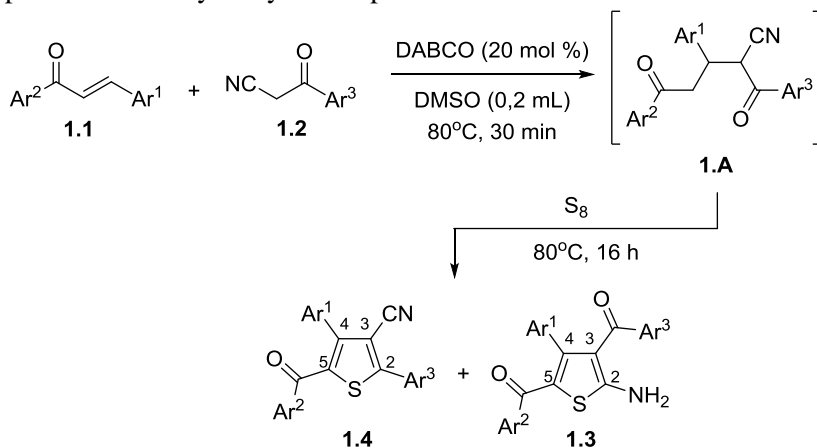
Sơ đồ 2.4. Tổng hợp các dẫn xuất furan.

Hỗn hợp của **3.1** (0,5 mmol; 1,0 equiv), deoxybenzoin **3.2** (0,51 mmol), DBU (8 mg; 0,05 mmol; 0,1 equiv) và DMSO (0,2 mL) chứa trong ống phản ứng 7 mL đầy kín bằng nắp nhựa được khuấy và đun nóng ở 80°C trong 2 h. Sau đó, thêm tiếp sulfur (32 g, 1 mmol) và DABCO (11 mg; 0,1 mmol; 2 equiv) vào ống phản ứng rồi khuấy và đun nóng ở 120°C trong 16 h. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong ethyl acetate (10 mL). Dung dịch thu được đem rửa lần lượt với nước (4 mL) và dung dịch NH₄Cl 10% (2 mL). Lốp hữu cơ được làm khô với MgSO₄ khan, lọc và cô quay dưới áp suất thấp. Phần rắn thu được đem tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane/ ethyl acetate (95:5) thu được **3.3**.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene

Khi cho chalcone **1.1** tác dụng với benzoylacetonitrile **1.2** thu được 3-cyanothiophene **1.4** là sản phẩm chính và 2-aminothiophene **1.3** là sản phẩm phụ (Sơ đồ 3.3). Ở giai đoạn thứ nhất, phản ứng cộng Michael của hỗn hợp đồng mole **1.1** và **1.2** xảy ra bình thường với sự có mặt của DABCO là xúc tác base để tạo thành sản phẩm cộng **1.A** với hiệu suất toàn lượng trong 30 phút ở 80°C. Sau đó, lưu huỳnh được thêm vào hệ phản ứng và quá trình gia nhiệt được tiếp tục ở 80°C. Kết quả tạo ra hỗn hợp sản phẩm gồm hai dẫn xuất thiophene **1.3** và **1.4** có thể dễ dàng phân tách ra khỏi nhau bằng sắc ký cột trên silica gel. Ngoài ra, bằng cách nghiền hỗn hợp sau phản ứng với metanol, rồi đem lọc và rửa phần không tan với metanol sẽ dễ dàng cô lập được sản phẩm chính 2-aryl-3-cyanothiophene **1.4**.



Sơ đồ 3.3. Khảo sát phản ứng giữa chalcone **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2**.

Phạm vi áp dụng của phản ứng được khảo sát bằng cách sử dụng các chalcone **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2** khác nhau (Bảng 3.1)

Bảng 3.1. Khảo sát phạm vi của phản ứng giữa chalcone và benzoylacetonitrile.

TN	Ar ¹ /Ar ² /Ar ³	Hiệu suất (%)	
		1.3	1.4
<i>Thay đổi các chalcone 1.1</i>			
1	4-F ₃ C-C ₆ H ₄ /Ph/Ph	1.3b, 32	1.4b, 61
2	2-O ₂ N-C ₆ H ₄ /Ph/Ph	1.3c, 12	1.4c, 61
3	4-MeO-C ₆ H ₄ /Ph/Ph	1.3d, 33	1.4d, 66
4	4-Br-C ₆ H ₄ /Ph/Ph	1.3e, 13	1.4e, 62
5	4-HO-C ₆ H ₄ /Ph/Ph	1.3f, 0	1.4f, 78
6	1-Naphthyl/Ph/Ph	1.3g, 15	1.4g, 60
7	Ph/4-F-/C ₆ H ₄ /Ph	1.3h, 23	1.4h, 59
8	Ph/4-OMe-/C ₆ H ₄ /Ph	1.3i, 25	1.4i, 74
9	Ph/4-F ₃ C-C ₆ H ₄ /Ph	1.3j, 22	1.4j, 63
10	Ph/4-NC-C ₆ H ₄ /Ph	1.3k, 10	1.4k, 52
11	Ph/2-thienyl/Ph	1.3l, 31	1.4l, 69
12	2-F-C ₆ H ₄ /4-MeO-C ₆ H ₄ /Ph	1.3m, 27	1.4m, 45
13	2-F-C ₆ H ₄ /4-NC-C ₆ H ₄ /Ph	1.3n, 0	1.4n, 50
14	2-F-C ₆ H ₄ /3-O ₂ N-C ₆ H ₄ /Ph	1.3o, 0	1.4o, 71
15	4-MeO-C ₆ H ₄ /4-MeO-C ₆ H ₄ /Ph	1.3p, 27	1.4q, 58
16	4- <i>i</i> Pr-C ₆ H ₄ /3-Br-C ₆ H ₄ /Ph	1.3q, 12	1.4q, 50
<i>Thay đổi các benzoylacetonitrile 1.2</i>			
17	Ph/Ph/4-Cl-C ₆ H ₄	1.3r, 15	1.4r, 60
18	Ph/Ph/4-Me-C ₆ H ₄	1.3s, 15	1.4s, 63
19	Ph/Ph/4-MeO-C ₆ H ₄	1.3t, 17	1.4t, 65
20	Ph/Ph/3-O ₂ N-C ₆ H ₄	1.3u, 10	1.4u, 42
21	Ph/Ph/3-Cl-C ₆ H ₄	1.3v, 12	1.4v, 45

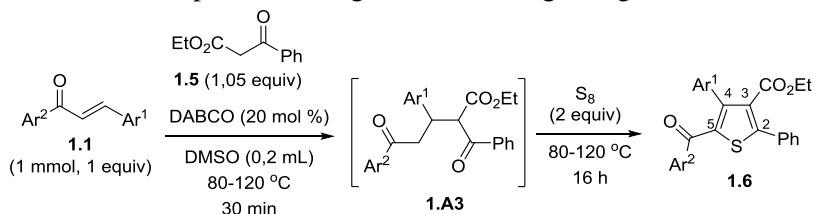
Trong các trường hợp kiểm tra, các 2-aryl-3-cyanothiophene **1.4** đều thu được với hiệu suất từ trung bình tới tốt, các dẫn xuất 2-aminothiophene **1.3** thường là sản phẩm phụ của phản ứng. Dù chất đầu mang các nhóm chức có thể phản ứng với S₈/H₂S như NO₂, CN hay halogen (F/Cl/Br, CF₃), phản ứng vẫn đạt được hiệu quả tổng hợp tương đối tốt. Điều này cho thấy các điều kiện của phản ứng khá êm dịu, thích hợp ngay cả với các hợp chất mang nhóm chức nhạy cảm. Một số loại hợp chất đa vòng thơm hay dị vòng, như naphthalene và thiophene cũng tương thích với quy trình thiophene hóa.

Bảng 3.2. Sự biến đổi tỉ lệ sản phẩm theo cấu trúc và tỉ lệ mole của base hoạt hóa.

TN	Base (đương lượng)	Tỉ lệ 1.4a:1.3a	Hiệu suất tổng
1	DABCO (0,5)	5,1	86%
2	DABCO (1,0)	6,1	74%
3	DABCO (2,0)	6,8	86%
4	<i>N</i> -methylpiperidine (0,2)	3,4	85%
5	<i>N</i> -methylpiperidine (0,5)	3,5	80%
6	<i>N</i> -methylpiperidine (1,0)	3,6	83%
7	piperidine (0,5)	2,8	73%
8	piperidine (1,0)	3,9	52%
9	piperidine (2,0)	5,2	30%
10	NEt ₃ (0,2)	3,4	65%
11	NEt ₃ (0,5)	3,8	61%
12	TMP (0,2)	1,7	95%
13	TMP (1,0)	2,2	95%

Tiếp theo, cấu trúc cũng như tỉ lệ đương lượng của base xúc tác được thay đổi. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 3.2. Các amine

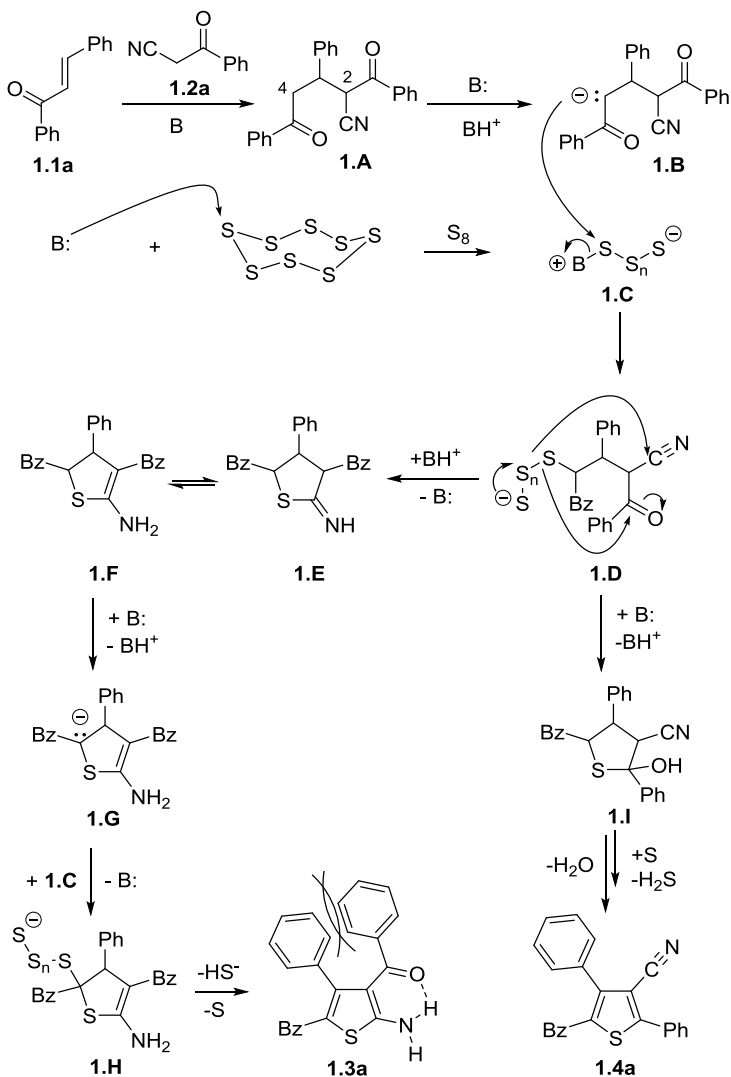
bậc hai như piperidine cũng như base có cản trở về mặt không gian là 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) thể hiện khả năng xúc tác cao, tạo thành hai sản phẩm mong muốn với hiệu suất toàn phần rất tốt, tỷ lệ giữa hai sản phẩm là 2 : 1. Trong mọi trường hợp, mặc dù tỷ lệ sản phẩm có thể thay đổi nhiều tùy thuộc vào base được sử dụng, nhưng độ chọn lọc sản phẩm đều tăng lên nếu sử dụng lượng base nhiều hơn.



Sơ đồ 3.4 Sự tạo thành của các thiophene-3-carboxylate **1.6**.

Sau đó, nghiên cứu đã sử dụng điều kiện tối ưu trên để mở rộng đối tượng phản ứng với các benzoylacetate **1.5** thay cho benzoylacetone **1.2** (Sơ đồ 3.4). Trong trường hợp này, do chức ester dường như không cạnh tranh với nhóm benzoyl nên chỉ thu được một sản phẩm duy nhất **1.6**. Tính tổng quát của phản ứng được kiểm tra với các chalcone mang nhiều nhóm thế khác nhau. Trong tất cả các trường hợp được kiểm tra đều chỉ thu được các dẫn xuất 3-thiophenecarboxylate mong muốn với hiệu suất trung bình (46–78%).

Cuối cùng, nghiên cứu đề xuất cơ chế của phản ứng nhằm giải thích sự hình thành của **1.3** và **1.4** (Sơ đồ 3.5). Sau khi sản phẩm cộng Michael **1.A** được hình thành, dạng anion **1.B** tương ứng sẽ phản ứng với **1.C** tạo thành polysulfide **1.D**. Mặc dù vị trí α của nhóm cyano và carbonyl thường có tính acid mạnh hơn vị trí methylene, nhưng carbanion thu được khi tách proton từ vị trí methylene ít bị ảnh hưởng bởi yếu tố không gian hơn, carbanion sinh ra cũng có tính nucleophile mạnh hơn, phù hợp hơn cho quá trình lưu huỳnh hóa.



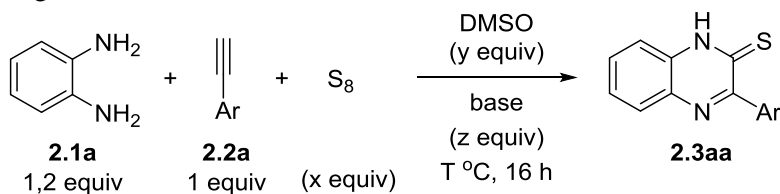
Sơ đồ 3.5. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng thiophene.

Do cấu trúc nhỏ và thẳng, tương tác không gian của nhóm cyano với hai nhóm phenyl lân cận trong **1.4a** sẽ yếu. Mặt khác, do liên kết hydrogen nội phân tử giữa nhóm amino C2 và nhóm benzoyl

C3 trong **1.3a**, tương tác không gian mạnh giữa C3 benzoyl và C4 phenyl có thể xảy ra trong **1.3a**. Bởi vậy, quá trình vòng hóa **1.D** thành **1.4a** sẽ được ưu tiên hơn so với **1.3a**.

3.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

Phản ứng giữa **2.1a** và **2.2a** với lưu huỳnh làm nguồn cung lưu huỳnh và DMSO làm chất oxy hóa được kiểm tra trong một số điều kiện khác nhau (Sơ đồ 3.8). Kết quả thu được trình bày trong Bảng 3.3.



Sơ đồ 3.8. Khảo sát phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinoxaline.

Các amin bậc ba như *N*-methylpiperidine (NMPPR), triethylamine, tripropylamine là chất xúc tác có hiệu quả cho phản ứng. Ngược lại, các base yếu hơn (pyridine và 3-picoline) hoạt động không hiệu quả. Piperidine không thích hợp để làm chất xúc tác vì sẽ thu được *N*-(phenylthioacetyl)piperidin là sản phẩm chính. Khi phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn (60°C), tốc độ bị chậm lại đáng kể. Tiếp theo, nghiên cứu tập trung giảm lượng xúc tác base cần sử dụng. Khi lượng NMPPR giảm đi, hiệu suất phản ứng giảm dần. Do DABCO là một base dạng rắn dễ xử lý và đã được chứng minh có khả năng xúc tác tốt cho nhiều phản ứng sunfur hóa sử dụng lưu huỳnh nên DABCO được chọn để thay thế NMPPR với đương lượng thấp hơn và đã cho thấy hiệu quả rất tốt. Cuối cùng, bằng cách thay đổi đương lượng lưu huỳnh và DMSO, nghiên cứu đã xác định được điều

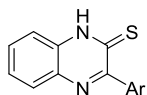
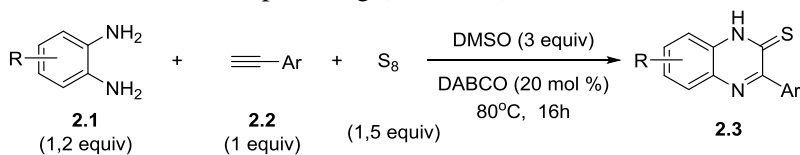
kiện tối ưu hóa cho phản ứng bao gồm sử dụng sulfur (1,5 equiv), DMSO (3 equiv) và DABCO (0,2 equiv) (thí nghiệm 12).

Bảng 3.3. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinoxaline.

TN	Sulfur (equiv)	DMSO (equiv)	base (equiv)	T (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,5	3	NMPPR (1)	80	85
2	1,5	3	NEt ₃ (1)	80	78
3	1,5	3	NPr ₃ (1)	80	80
4	1,5	3	DIPEA (1)	80	75
5	1,5	3	pyridine (1)	80	vết
6	1,5	3	3-picoline (1)	80	vết
7	1,5	3	piperidine (1)	80	35
8	1,5	3	NMPPR (1)	60	30
9	1,5	3	NMPPR (0,5)	80	75
10	1,5	3	NMPPR (0,2)	80	44
11	1,5	3	NMPPR (0,1)	80	15
12	1,5	3	DABCO (0,2)	80	87
13	1,5	3	DABCO (0,1)	80	51
14	1,5	6	DABCO (0,2)	80	32
15	1,5	2	DABCO (0,2)	80	56
16	1,0	3	DABCO (0,2)	80	65
17	2	3	DABCO (0,2)	80	86

Các điều kiện phản ứng tương đối ôn hòa cho phép phương pháp tổng hợp có tính chọn lọc hóa học cao. Ví dụ, các nhóm chức như alkoxy (**2.3ae-3.3ag**, có thể bị sulfo hóa vòng thơm) và cyano (**3.3ao**, có thể bị hydrosulfur hóa với H₂S) vẫn tham gia tốt vào phản

ứng. Các nhóm chức bao gồm F, Cl và Br (**2.3ah-3.3ak**), cũng tương thích tốt với điều kiện phản ứng (Sơ đồ 3.9).



Ar = EDG-C₆H₄

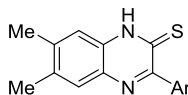
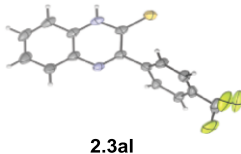
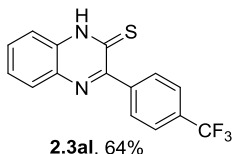
- 2.3ab**, Ar = 4-MeC₆H₄, 76%
2.3ac, Ar = 3-MeC₆H₄, 63%
2.3ad, Ar = 4-*n*-PentC₆H₄, 68%
2.3ae, Ar = 4-MeOC₆H₄, 82%
2.3af, Ar = 3-MeOC₆H₄, 74%
2.3ag, Ar = 2-MeOC₆H₄, 91%

Ar = Halo-C₆H₄

- 2.3ah**, Ar = 4-FC₆H₄, 88%
2.3ai, Ar = 4-ClC₆H₄, 96%
2.3aj, Ar = 3-ClC₆H₄, 71%
2.3ak, Ar = 4-BrC₆H₄, 82%

Ar = EWG-C₆H₄

- 2.3al**, Ar = 4-F₃CC₆H₄, 64%
2.3am, Ar = 4-MeO₂CC₆H₄, 66%
2.3an, Ar = 3-MeO₂CC₆H₄, 73%
2.3ao, Ar = 4-NCC₆H₄, 65%



Ar = EDG-C₆H₄

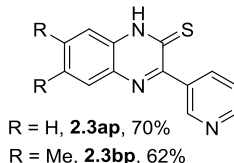
- 2.3bb**, Ar = 4-MeC₆H₄, 82%
2.3bc, Ar = 3-MeC₆H₄, 58%
2.3bd, Ar = 4-*n*-PentC₆H₄, 77%
2.3be, Ar = 4-MeOC₆H₄, 81%
2.3bf, Ar = 3-MeOC₆H₄, 71%
2.3bg, Ar = 2-MeOC₆H₄, 69%

Ar = Halo-C₆H₄

- 2.3bh**, Ar = 4-FC₆H₄, 91%
2.3bi, Ar = 4-ClC₆H₄, 88%
2.3bj, Ar = 3-ClC₆H₄, 70%
2.3bk, Ar = 4-BrC₆H₄, 91%

Ar = EWG-C₆H₄

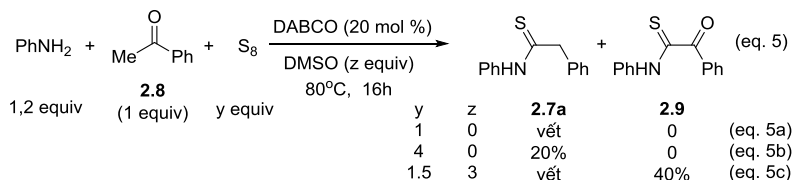
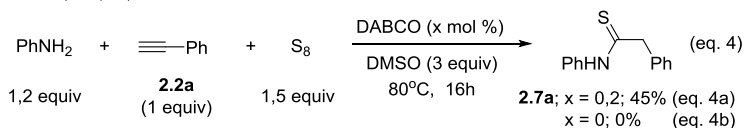
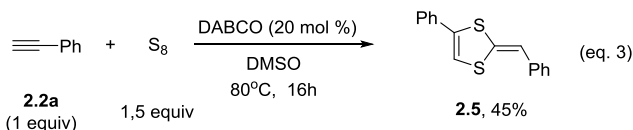
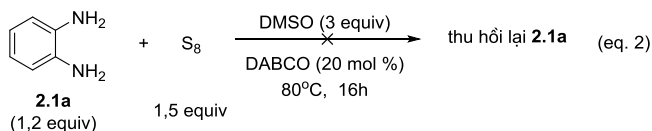
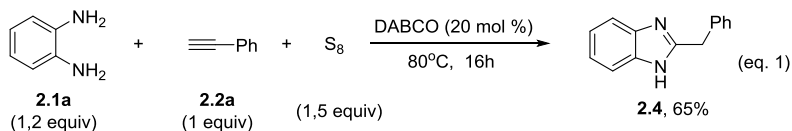
- 2.3bl**, Ar = 4-F₃CC₆H₄, 51%
2.3bm, Ar = 4-MeO₂CC₆H₄, 64%
2.3bn, Ar = 3-MeO₂CC₆H₄, 64%
2.3bo, Ar = 4-NCC₆H₄, 69%



Sơ đồ 3.9. Khảo sát phạm vi của phản ứng với diamine đối xứng.

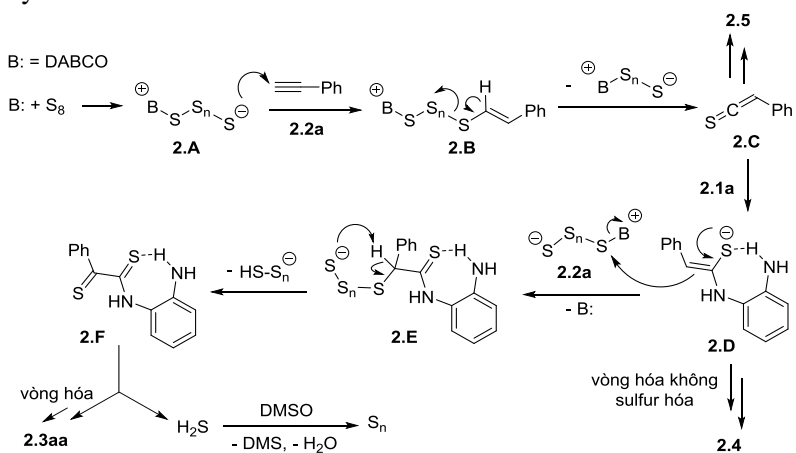
Để tìm hiểu cơ chế phản ứng, nghiên cứu đã tiến hành một số thí nghiệm kiểm chứng. Khi không có DMSO làm chất oxy hóa, phản ứng của **2.1a** với **2.2a** dẫn đến benzimidazole **2.4**. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của DMSO là một chất oxy hóa đặc hiệu đối với

sự hình thành của quinoxaline **2.3aa**. Trong khi **2.1a** khá ổn định, không thay đổi khi không có mặt **2.2a** (eq. 2, Sơ đồ 3.11) thì alkyne **2.2a** trải qua quá trình dimer sulfur hóa tạo thành 1,3-dithiole **2.5** khi đun nóng với lưu huỳnh và DABCO (eq. 3, Sơ đồ 3.11). Quá trình dimer hóa **2.2a** xảy ra ngay cả khi không có mặt DMSO. Một thí nghiệm kiểm soát bổ sung để so sánh khả năng phản ứng giữa phenylacetylene **2.2a** và chất tương đương tổng hợp acetophenone **2.8** (eq. 4 và 5, Sơ đồ 3.11) đã được tiến hành.



Sơ đồ 3.11. Các thí nghiệm kiểm chứng cơ chế phản ứng tạo vòng quinoxaline.

Trên cơ sở những kết quả thu được, nghiên cứu đã đề xuất cơ chế thích hợp cho phản ứng (Sơ đồ 3.12). Khi có tác nhân N-nucleophile, **2.C** sẽ phản ứng với *o*-phenylenediamine **2.1a** sinh ra enethiolate **2.D** được ổn định bằng liên kết hydrogen nội phân tử giữa thiolate và nhóm *o*-NH₂ tự do. Liên kết hydrogen như vậy sẽ không xuất hiện nếu aniline được sử dụng thay cho *o*-phenylenediamine **2.1a**. Thực tế, thioamide **2.7a** tương đối bền với quá trình oxy hóa thành oxo thioamide **2.9** bằng DMSO (eq. 5, Sơ đồ 3.11). Vai trò của DMSO là tái tạo lưu huỳnh từ H₂S hình thành trong suốt quá trình và thúc đẩy sự oxy hóa **2.D** thành **2.F** bằng cách tăng cường khả năng phản ứng oxy hóa của **2.A**.



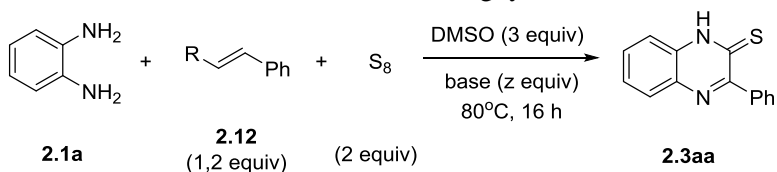
Sơ đồ 3.12. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng quinoxaline.

Cuối cùng, nghiên cứu đã thu được một số kết quả cho thấy tiềm năng phát triển của phản ứng. Khi sử dụng *o*-bromophenylacetylene **2.10** làm chất đầu alkyne phản ứng với *o*-phenylenediamine **2.1a** có mặt 2 đương lượng triethylamine làm base sẽ thu được hợp chất đa dị vòng ngưng tụ benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]quinoxaline **2.6** với hiệu suất trung bình (Sơ đồ 3.13).



Sơ đồ 3.13. Tổng hợp benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline 2.6.

Tiếp theo, nghiên cứu cho thấy một số hợp chất có thể đóng vai trò là chất đầu thay thế phenylacetylene như dẫn xuất styrene **2.12a** hoặc cinnamic acid **2.12b**. Mặc dù có trạng thái oxy hóa thấp hơn nhưng **2.12a** và **2.12b** cũng có khả năng phản ứng tương tự **2.2a**, trong đó bước đầu tiên là quá trình cộng sulfur vào liên kết đôi (Sơ đồ 3.14). Các kết quả này đã mở ra hướng đi mới cho việc tổng hợp bộ khung quinoxaline với sự lựa chọn linh hoạt về nguyên liệu ban đầu.



2.12a, R = H, DABCO (0,2 equiv), 52%

2.12b, R = CO₂H, N-methylpiperidine (1,5 equiv), 35%

Sơ đồ 3.14. Tổng hợp 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (2.3aa) từ các alkene.

3.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế

Khi đun nóng hỗn hợp **3.1a** và **3.2a** (1,0 equiv) với DBU 10% mol trong DMSO ở 80°C trong 2 h sẽ thu được sản phẩm cộng Michael. Thêm tiếp lưu huỳnh (1 equiv) và base vào hỗn hợp thu được, đậy kín rồi đun nóng và giữ ở nhiệt độ cố định sẽ thu được dẫn xuất furan **3.3a**. Kết quả cho thấy giai đoạn sau của phản ứng được tối ưu hóa khi sử dụng DABCO (2 equiv) rồi đun ở 120°C trong 16 h.

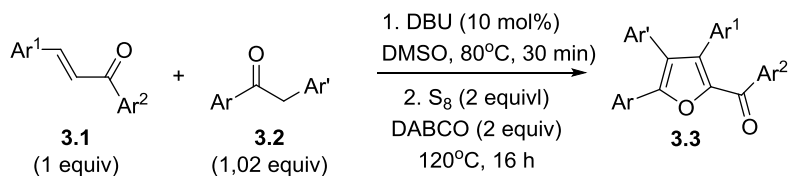
Bảng 3.4. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp dẫn xuất furan.

TN	Sulfur (x mmol)	Base (y mmol)	T (°C)	Hiệu suất (%)
1	1	-	80	0 ^b
2	1	DABCO (0,5)	80	30
3	1	Piperidine (0,5)	80	38
4	1	TMP (0,5)	80	24
5	1	DABCO (0,5)	100	46
6	1	Piperidine (0,5)	100	20
7	1	DABCO (0,5)	120	58
8	1	DABCO (1)	120	63
9	1	DABCO (2)	120	52
10	2	DABCO (1)	120	76

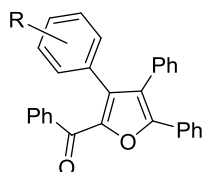
Nghiên cứu tiếp tục khảo sát phạm vi của phản ứng bằng cách thay đổi các chalcone **3.1** và deoxybenzoin **3.2** (Sơ đồ 3.16). Các chalcone mang nhóm đẩy electron (MeO), trung tính (methyl, *i*-propyl và phenyl), halogen (Cl và Br) hoặc nhóm hút electron (nitro) đều tham gia phản ứng ngưng tụ oxy hóa tạo ra các triarylfuran từ **3.3b** đến **3.3r**. Đáng chú ý là các dẫn xuất chalcone mang dị vòng pyridine, furan và thiophene phản ứng dễ dàng để tạo ra các sản phẩm tương ứng (từ **3.3s** tới **3.3v**) với hiệu suất tốt.

Để hiểu rõ hơn về cơ chế phản ứng, các thí nghiệm kiểm soát đã được tiến hành (Sơ đồ 3.18). Đun nóng **3.1a** và **3.2a** với DABCO (2 equiv) trong DMSO ở khoảng từ 80 đến 120°C trong 16 h khi không

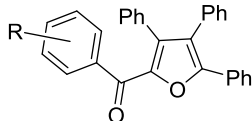
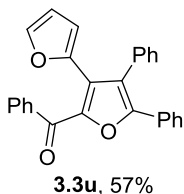
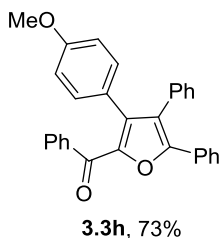
có mặt lưu huỳnh chỉ dẫn đến sự hình thành của sản phẩm cộng Michael **3.A1** (eq. 1).



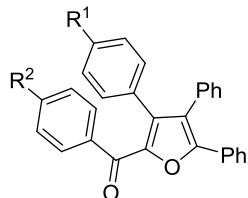
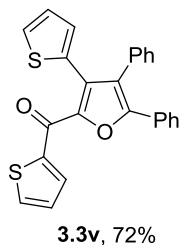
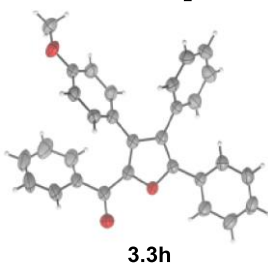
Thay đổi chalcone **3.1**



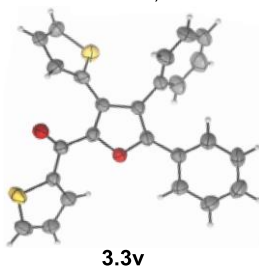
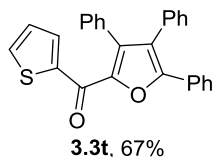
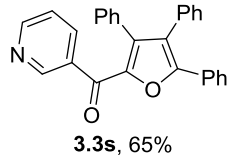
- 3.3b**, R = *p*-Me, 69%
- 3.3c**, R = *p*-iPr, 67%
- 3.3d**, R = *o*-Me, 67%
- 3.3e**, R = *m*-Cl, 68%
- 3.3f**, R = *p*-Br, 71%
- 3.3g**, R = *m*-Br, 65%



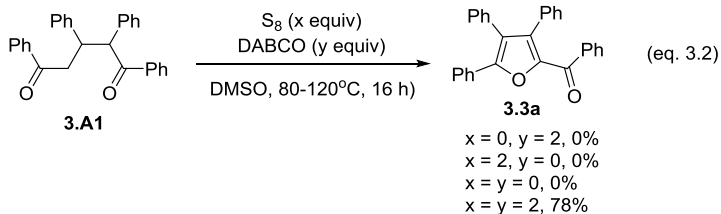
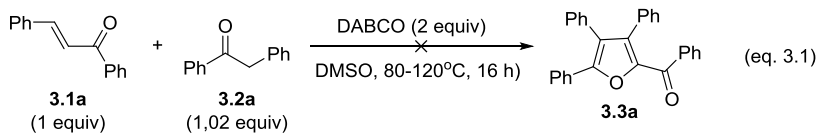
- 3.3i**, R = *p*-Ph, 63%
- 3.3j**, R = *p*-OMe, 71%
- 3.3k**, R = *m*-Cl, 68%
- 3.3l**, R = *o*-Cl, 59%
- 3.3m**, R = *m*-Br, 64%
- 3.3n**, R = *p*-NO₂, 56%
- 3.3o**, R = *m*-NO₂, 52%



- 3.3p**, R¹ = R² = Cl, 75%
- 3.3q**, R¹ = R² = OMe, 73%
- 3.3r**, R = Ph, R² = Br, 59%

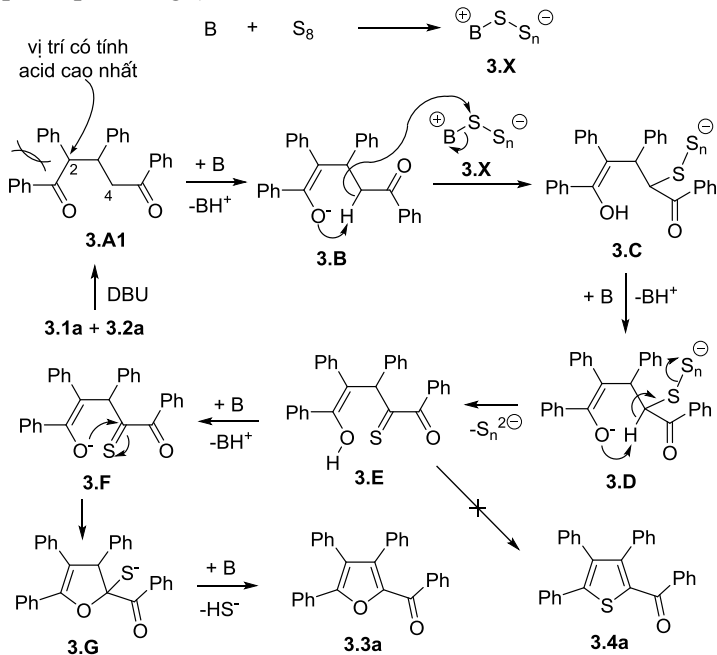


Sơ đồ 3.16. Nghiên cứu phạm vi phản ứng khi thay đổi chalcone.



Sơ đồ 3.18. Các thí nghiệm kiểm chứng cơ chế phản ứng tạo vòng furan.

Dựa trên kết quả thu được, nghiên cứu đã đề xuất một cơ chế thích hợp cho phản ứng (Sơ đồ 3.19).



Sơ đồ 3.19. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng furan.

KẾT LUẬN

1. 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 benzoylacetonitril. 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 benzoylacetonitril tạo thành các dẫn xuất thiophene-3-carboxylate với hiệu suất từ tốt đến rất tốt.

2. 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 kết quả nghiên cứu, cơ chế của phản ứng đã được 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.

3. Nghiên cứu đã chỉ ra hệ S₈/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 trợ. Phản ứng cũng cho thấy phạm vi áp dụng rộng rãi khi chất đầu có thể mang nhiều loại nhóm chức như halogen, NO₂, pyridyl, thienyl... Do đó, phương pháp này có nhiều khả năng ứng dụng thực tế tổng hợp hữu cơ, dược phẩm và vật liệu.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **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 Benzoylacetone nitriles and Elemental Sulfur", *Org. Chem. Front.* 9, pp. 3163-3168.
2. 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.
3. 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.