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 HUỲNH

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Hà Nội – 2025

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 HUỲNH

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. TS. NGUYỄN THANH BÌNH

Hà Nội – 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu do chính tôi và các cộng sự thực hiện. Các số liệu và kết quả được đưa ra trong luận án là trung thực và chưa từng công bố trong bất kì nghiên cứu nào mà không phải là công trình của tác giả.

Hà Nội, Ngày 04 tháng 12 năm 2024

Tác giả luận án

Lại Năng Duy

LỜI CẢM ƠN

Luận án tiến sĩ này được thực hiện tại Phòng thí nghiệm Hóa dược - Khoa Hóa học - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội.

Lời đầu tiên, tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành và lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Mạc Đình Hùng. Thầy đã tận tình hướng dẫn và tạo điều kiện thuận lợi nhất để tôi thực hiện luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến TS. Nguyễn Thanh Bình thuộc Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên – Đại Học Paris-Saclay (Cộng hòa Pháp) đã có những chỉ dẫn khoa học quý báu trong quá trình tôi thực hiện luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới các thầy cô giáo trong Khoa Hóa học – Trường Đại học Khoa học Tự nhiên đã truyền đạt kiến thức cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến đơn vị công tác của tôi là Trường THPT chuyên Lê Hồng Phong – Nam Định đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi thực hiện luận án.

Tôi xin gửi lời cám ơn tới các thành viên của Phòng thí nghiệm Hóa Dược đã luôn giúp đỡ tôi trong thời gian hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn toàn thể gia đình đã luôn ở bên cạnh động viên, giúp đỡ, chia sẻ những khó khăn trong cuộc sống để tôi hoàn thành luận án này.

Hà Nội, Ngày 04 tháng 12 năm 2024

Tác giả luận án

Lại Năng Duy

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

LỜI CẢM ƠN

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT 3

DANH MỤC SƠ ĐỒ 5

DANH MỤC HÌNH 9

DANH MỤC BẢNG 11

MỞ ĐẦU 12

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 15

1.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene 15

1.1.1 Tổng hợp các 2-aminothiophene sử dụng lưu huỳnh 17

1.1.2 Tổng hợp các aryl thiophene sử dụng lưu huỳnh 23

1.1.3 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene 29

1.2 Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline 31

1.2.1 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các ketone 33

1.2.2 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alcohol 34

1.2.3 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alkyne 36

1.2.4 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng lưu huỳnh 40

1.2.5 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione 45

1.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế 47

1.3.1 Các phản ứng không oxy hóa khử tạo vòng furan 48

1.3.2 Các phản ứng tạo vòng furan có sử dụng kim loại chuyển tiếp 51

1.3.3 Các phản ứng tạo vòng furan không sử dụng kim loại chuyển tiếp ... 54

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM 59
2.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene 59
2.1.1 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene và 2-aminothiophene 59
2.1.2 Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate 83
2.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione 89
2.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế 105
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN 120
3.1 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene 120
3.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione 134
3.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế 147
KẾT LUẬN 156
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ 157
TÀI LIỆU THAM KHẢO 158
PHỤ LỤC 172

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Viết đầy đủ
Ac	acetyl
Alk	alkyl
Ar	aryl
Bz	benzoyl
^{13}C NMR	carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy (phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIPEA	*N*,*N*-diisopropylethylamine
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
eq.	phương trình
equiv	đương lượng
Et	ethyl
EWG	nhóm hút electron
^{1}H NMR	proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton)
HRMS	high resolution mass spectroscopy (phổ khối lượng độ phân giải cao)
HetAr	gốc dị vòng thơm
i-Pr	isopropyl
Me	methyl
MW	microwave (vi sóng)
NBS	*N*-bromosuccinimide
Ph	phenyl
PTSA	*p*-toluenesulfonic acid
Py	pyridine

s	singlet
d	doublet
t	triplet
q	quartet
m	multiplet
dd	double-doublet
dt	double-triplet
r.t	nhiệt độ phòng
Tf	triflate
t-Bu	*tert*-butyl
TN	thí nghiệm
Ts	tosyl

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Một số phản ứng ngưng tụ cổ điển tạo vòng thiophene......16
Sơ đồ 1.2. Một số phản ứng tạo vòng thiophene có sử dụng kim loại chuyển tiếp...17
Sơ đồ 1.3. Phản ứng Gewald tổng hợp các 2-aminothiophene. 18
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp các 2-amino-4-(3-trifluoromethylphenyl)thiophene......19
Sơ đồ 1.5. Tổng hợp các 2-amino-5-cyanothiophene. 19
Sơ đồ 1.6. Phản ứng Gewald sử dụng năng lượng vi sóng......20
Sơ đồ 1.7. Phản ứng Gewald loại mở vòng. 20
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp các boronat sử dụng phản ứng Gewald.....21
Sơ đồ 1.9. Phản ứng bốn thành phần Michael-Gewald......21
Sơ đồ 1.10. Phản ứng một bình bốn thành phần tổng hợp vòng thiophene......22
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp các 2-amino-3-arylthiophene. 22
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các 2-aminothiophene từ enaminone......23
Sơ đồ 1.13. Sự ngưng tụ sulfur hóa của các ketone......23
Sơ đồ 1.14. Phản ứng ba thành phần tổng hợp các 2-arylthiophene. 24
Sơ đồ 1.15. Phản ứng bốn thành phần tổng hợp các 3-arylthiophene. 25
Sơ đồ 1.16. Tổng hợp vòng thiophene từ chalcone và hợp chất 1,3-dicarbonyl. 25
Sơ đồ 1.17. Tổng hợp các thiophene từ dienol silyl ether......26
Sơ đồ 1.18. Tổng hợp tetramethyl thiophenetetracarboxylate......26
Sơ đồ 1.19. Tổng hợp các 2,5-diarylthiophene......27
Sơ đồ 1.20. Tổng hợp các thiophenedicarboxylate......27
Sơ đồ 1.21. Tổng hợp các 3-SCF_2H-4-CF_3-thiophene......28
Sơ đồ 1.22. Tổng hợp vòng thiophene từ tert-cyclobutanol......28
Sơ đồ 1.23. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-cyanothiophene......30
Sơ đồ 1.24. Phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline......32
Sơ đồ 1.25. Tổng hợp các quinoxaline từ các benzil. 33
Sơ đồ 1.26. Tổng hợp các quinoxaline từ các 1,3-diketone......33
Sơ đồ 1.27. Tổng hợp các quinoxaline từ các phenacyl bromide. 34
Sơ đồ 1.28. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng xúc tác $CuCl_2$......34

Sơ đồ 1.29. Tổng hợp các quinoxaline từ các α-hydroxyl ketone. *35*
Sơ đồ 1.30. Tổng hợp các quinoxaline từ 2-iodo benzoic acid. *35*
Sơ đồ 1.31. Tổng hợp các quinoxaline từ 1,2-dinitrobenzene. *36*
Sơ đồ 1.32. Tổng hợp các quinoxaline từ các o-nitroaniline. *36*
Sơ đồ 1.33. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng PdI_2. ..... *37*
Sơ đồ 1.34. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne sử dụng $Cu(OAc)_2$. *37*
Sơ đồ 1.35. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne. *38*
Sơ đồ 1.36. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne mang nhóm hút electron. *38*
Sơ đồ 1.37. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng iodine. *39*
Sơ đồ 1.38. Tổng hợp các quinoxaline từ alkynone. *39*
Sơ đồ 1.39. Tổng hợp các quinoxaline từ 2-arylethylamine. *40*
Sơ đồ 1.40. Tổng hợp các quinoxaline từ các cinnamic acid. *41*
Sơ đồ 1.41. Tổng hợp các quinoxaline từ các cycloalkanone. *41*
Sơ đồ 1.42. Tổng hợp các quinoxaline từ các acetophenone hoặc tetralone. *42*
Sơ đồ 1.43. Tổng hợp các quinoxaline từ các sulfoxonium ylide. *42*
Sơ đồ 1.44. Tổng hợp các quinoxaline từ các o-hydroxyacetophenone. *43*
Sơ đồ 1.45. Tổng hợp các quinoxaline từ các indole. *44*
Sơ đồ 1.46. Tổng hợp các quinoxaline từ các acetophenone. *44*
Sơ đồ 1.47. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione bằng phương pháp chuyển hóa nhóm chức. *46*
Sơ đồ 1.48. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ acyl thioformanilide. *46*
Sơ đồ 1.49. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ phenacyl sulfoxide. *46*
Sơ đồ 1.50. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ α-nitroketene N,S-anilinoacetal. *47*
Sơ đồ 1.51. Tổng hợp các (2-furyl)methyl thioether. *49*
Sơ đồ 1.52. Tổng hợp các 2-trifluoromethyl furan. *49*
Sơ đồ 1.53. Tổng hợp các furan ba nhóm thế từ vinyl dichloride *50*
Sơ đồ 1.54. Tổng hợp các furan đa nhóm thế từ enynol. *50*
Sơ đồ 1.55. Tổng hợp các furan đa nhóm thế từ eneyne-ketone liên hợp. *51*

Sơ đồ 1.56. Tổng hợp furan từ các alkyne. 51
Sơ đồ 1.57. Tổng hợp furan bốn nhóm thế từ hợp chất 1,3-dicarbonyl.....52
Sơ đồ 1.58. Tổng hợp furan từ các carboxylic acid α,β-không no.....52
Sơ đồ 1.59. Tổng hợp 3-carbonylfuran từ các alkenyl. 53
Sơ đồ 1.60. Tổng hợp furan từ các α-haloketone.....53
Sơ đồ 1.61. Tổng hợp các 3-iodofuran từ 3-alkynyl-1,2-diol. 54
Sơ đồ 1.62. Tổng hợp các dẫn xuất của 2-metylfuran. 54
Sơ đồ 1.63. Tổng hợp các 3-iodofuran từ 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-one. 55
Sơ đồ 1.64. Tổng hợp các 3-iodofuran từ oxirane. 55
Sơ đồ 1.65. Tổng hợp các 3-iodofuran từ enyne acetate. 56
Sơ đồ 1.66. Tổng hợp các diiodofuran từ alkynone. 56
Sơ đồ 1.67. Tổng hợp vòng furan từ α-isopropylidene ketone.....57
Sơ đồ 1.68. Tổng hợp các furan-3-carboxylate từ α-propargyl-β-ketoester. 57
Sơ đồ 1.69. Tổng hợp các furan-2-carboxylate sử dụng DMSO. 58

Sơ đồ 2.1. Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene và 2-aminothiophene.....59
Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate. 83
Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline.....89
Sơ đồ 2.4. Tổng hợp các dẫn xuất furan. 105

Sơ đồ 3.1. Phản ứng tổng hợp 2-aminothiophene từ chalcone.....120
Sơ đồ 3.2. Phản ứng tổng hợp 3-cyanothiophene và 2-aminothiophene.....121
*Sơ đồ 3.3. Khảo sát phản ứng giữa chalcone **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2**.....125*
*Sơ đồ 3.4 Sự tạo thành của các thiophene-3-carboxylate **1.6**. 129*
Sơ đồ 3.5. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng thiophene.....133
*Sơ đồ 3.6. Diamine hóa, oxy hóa các alkyne **2.2** với diamine **2.1**. 134*
Sơ đồ 3.7. Phản ứng của alkyne với alkylamine và lưu huỳnh. 135
Sơ đồ 3.8. Khảo sát phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinoxaline.....135
Sơ đồ 3.9. Khảo sát phạm vi của phản ứng với diamine đối xứng. 140

Sơ đồ 3.10. Khảo sát phạm vi của phản ứng với diamine không đối xứng.....141
Sơ đồ 3.11. Các thí nghiệm kiểm chứng cơ chế phản ứng tạo vòng quinoxaline...142
Sơ đồ 3.12. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng quinoxaline.....143
*Sơ đồ 3.13. Tổng hợp benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**. 144*
*Sơ đồ 3.14. Tổng hợp 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**) từ các alkene...146*
*Sơ đồ 3.15. Sự khác biệt trong phản ứng của S_8 với **3.A** và **3.A'**. 147*
Sơ đồ 3.16. Nghiên cứu phạm vi phản ứng khi thay đổi chalcone.....151
Sơ đồ 3.17. Nghiên cứu phạm vi phản ứng khi thay đổi deoxybenzoin. 152
Sơ đồ 3.18. Các thí nghiệm kiểm chứng cơ chế phản ứng tạo vòng furan. 153
Sơ đồ 3.19. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng furan.....154

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Thiophene và một số dẫn xuất thiophene. *15*
Hình 1.2. Một số dẫn xuất 2-aminothiophene dùng làm thuốc. *18*
Hình 1.3. Sự chuyển hóa nhóm chức của 3-cyanothiophene. *29*
Hình 1.4. Các 3-cyanothiophene được phát triển cho pin mặt trời hữu cơ. *30*
Hình 1.5. Quinoxaline và một số dẫn xuất quinoxaline. *32*
Hình 1.6. Một số hợp chất quinoxaline-2-thione có hoạt tính sinh học. *45*
Hình 1.7. Furan và một số dẫn xuất furan. *48*

*Hình 3.1. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)* *122*
*Hình 3.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)* *122*
*Hình 3.3. Cấu trúc phân tử (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)* *123*
*Hình 3.4. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)* *124*
*Hình 3.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)* *124*
*Hình 3.6. Cấu trúc phân tử 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)* *125*
*Hình 3.7. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)* *131*
*Hình 3.8. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)* *131*
*Hình 3.9. Cấu trúc của ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)* *131*
*Hình 3.10. Phổ ^{1}H NMR của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**)* *137*
*Hình 3.11. Phổ ^{13}C NMR của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**)* *138*

*Hình 3.12. Cấu trúc phân tử của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**).....138*
*Hình 3.13. Cấu trúc phân tử (E)-2-benzylidene-4-phenyl-1,3-dithiole (**2.5**).....143*
*Hình 3.14. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**...145*
*Hình 3.15. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**..145*
*Hình 3.16. Cấu trúc phân tử benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline (**2.6**).....146*
*Hình 3.17. Phổ ^{1}H NMR của phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (**3.3a**) 150*
*Hình 3.18. Phổ ^{13}C NMR của phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (**3.3a**)*
.....150

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Khảo sát phạm vi của phản ứng giữa chalcone và benzoylacetonitrile.126

Bảng 3.2. Sự biến đổi tỉ lệ sản phẩm theo cấu trúc và tỉ lệ mole của base hoạt hóa. 128

Bảng 3.3. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinoxaline. 136

Bảng 3.4. Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp dẫn xuất furan. 148

MỞ ĐẦU

1. Lý do lựa chọn đề tài

Các hợp chất dị vòng từ lâu đã được nghiên cứu và ứng dụng trong nhiều ngành khoa học, kĩ 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, mĩ 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 nhưng đồng thời cũng phải 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. Hàng năm, quá trình chế biến dầu mỏ và khí thiên nhiên tạo ra khoảng 70 triệu tấn lưu huỳnh phụ phẩm sản xuất. 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 đồng thời 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. [64]

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. Tuy nhiên, việc sử dụng kim loại chuyển tiếp trong quá trình tổng hợp thường có tính độc cao, đắt đỏ và cần phải thêm bước phân tách sau phản ứng. 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 cho 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 S_8/DMSO. Cấu trúc của các sản phẩm sinh ra được xác định bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^{1}H NMR, ^{13}C NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS) và phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X. Cơ chế thích hợp 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. Luận án cũng góp phần nâng cao hơn nữa hiểu biết về lý thuyết cơ chế của phản ứng, đặc biệt là các phản ứng đóng vòng có sự tham gia của lưu huỳnh.

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 mở rộng để áp dụng tổng hợp 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.

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%.

Các kết quả của luận án đã được công bố trong 3 bài báo quốc tế thuộc các tạp chí uy tín Q1 thuộc danh mục ISI/SCOPUS.

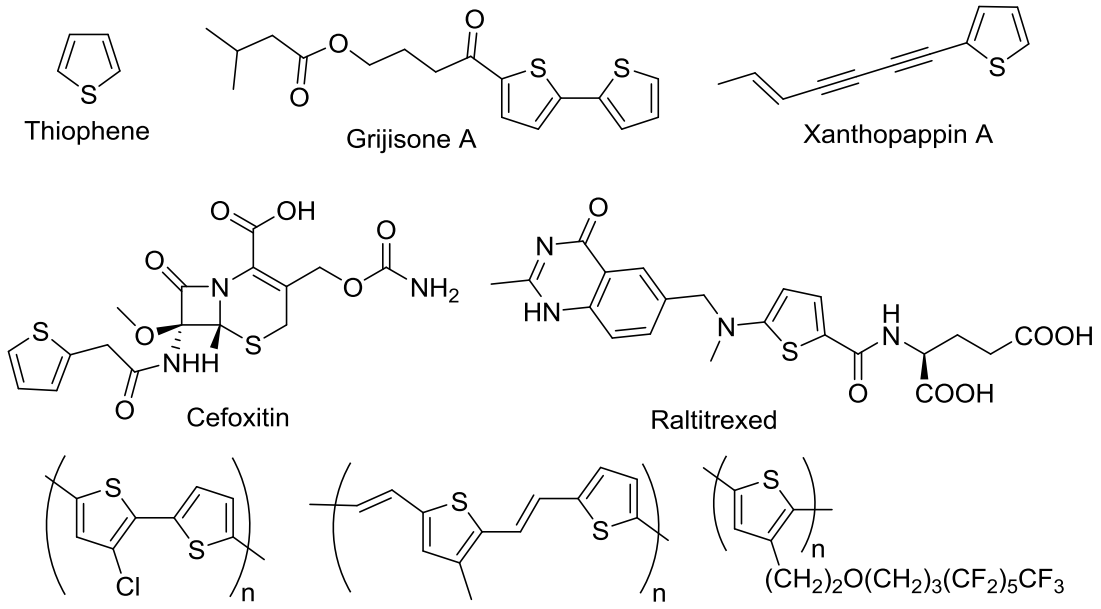
6. Bố cục của luận án

Luận án gồm 171 trang chưa kể phụ lục, chia làm 3 chương. Chương 1: Tổng quan (43 trang); Chương 2: Thực nghiệm (60 trang); Chương 3: Kết quả và Thảo luận (31 trang). Ngoài ra còn có phần kết luận, tài liệu tham khảo và cuối cùng là phần phụ lục (180 trang).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene

Thiophene là một dị vòng thơm năm cạnh có chứa lưu huỳnh được cô lập lần đầu tiên từ hắc ín bởi Victor Meyer từ năm 1883. Các dẫn xuất thiophene là một trong những lớp hợp chất dị vòng phổ biến và quan trọng trong các hợp chất thiên nhiên. Ví dụ như trong các cây thuộc họ Cúc chi Vạn thọ, Ngải, Đại bi… các thiophene đóng vai trò là các chất chuyển hóa thứ cấp, được tạo ra do cơ chế phòng vệ hóa học của cây [36]. Với khả năng kháng vi khuẩn phổ rộng, kháng tế bào ung thư và chống oxy hóa, nhiều hợp chất chứa vòng thiophene là thành phần chính của một số thuốc chữa bệnh đã được cấp phép từ lâu như Cefoxitin, Raltitrexed, Articaine… [90] Bên cạnh đó, các dẫn xuất thiophene có thể polymer hóa tạo thành polythiophene. Đây là loại vật liệu thông minh có khả năng dẫn điện linh hoạt, dễ điều chỉnh hoặc thay đổi màu sắc rõ ràng khi có các kích thích bên ngoài. Bởi vậy, polythiophene đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong pin nhựa mặt trời, diot phát quang [53].

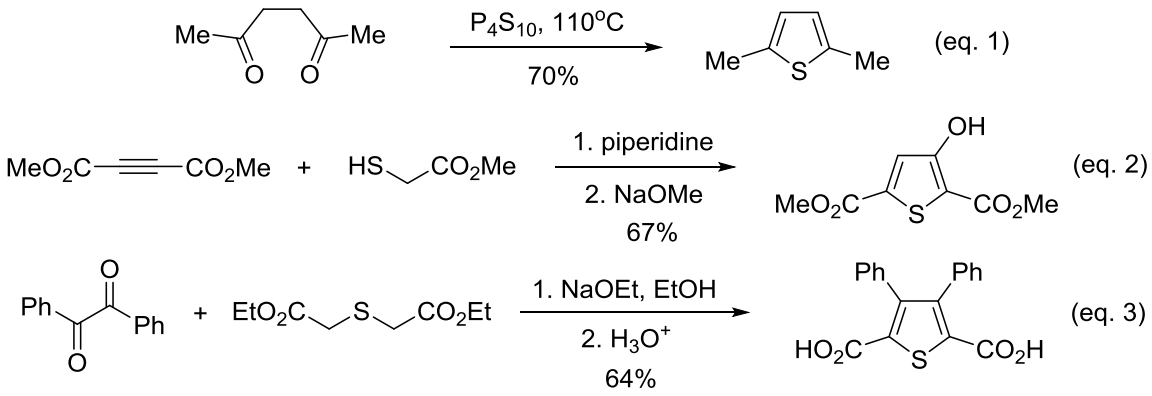


Hình 1.1. Thiophene và một số dẫn xuất thiophene.

Do được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực, các phương pháp tổng hợp dẫn xuất thiophene đã được quan tâm nghiên cứu từ lâu nên rất đa dạng và phong phú. Một cách sơ lược, các phản ứng hình thành vòng thiophene có thể được xếp vào

hai loại chính là phản ứng không sử dụng hợp chất chứa kim loại chuyển tiếp và phản ứng có sử dụng hợp chất chứa kim loại chuyển tiếp.

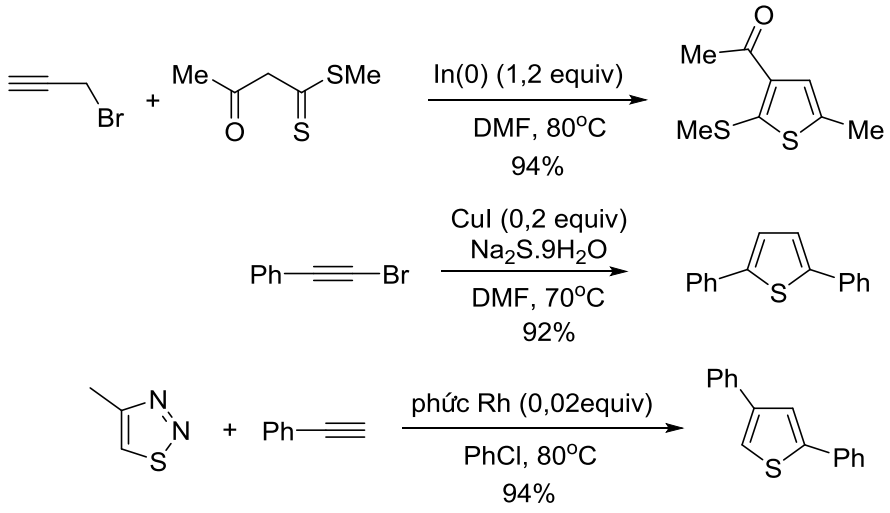
Các dẫn xuất thiophene có thể thu được bằng các phản ứng ngưng tụ không cần sự có mặt của các hợp chất kim loại chuyển tiếp. Một số phản ứng ngưng tụ tổng hợp thiophene điển hình được chỉ ra trong Sơ đồ 1.1. Phản ứng Paal-Knorr là phản ứng đóng vòng ngưng tụ của các hợp chất 1,4-dicarboxyl với các tác nhân sulfur hóa như P_4S_{10} hoặc H_2S (eq. 1) [14]. Phản ứng Fiesselmann là phản ứng của các dẫn xuất thioglycolic acid với α,β-acetylenic ester trong môi trường base tạo thành các 3-hydroxy-2-thiophene carboxylic (eq. 2) [26]. Phản ứng Hinsberg tổng hợp các thiophene carboxylic acid từ 1,2-diketone và dialkyl thiodiacetate (eq. 3) [109]. Nhìn chung, các phản ứng ngưng tụ cổ điển tổng hợp vòng thiophene thường đạt hiệu suất không cao, điều kiện phản ứng khắc nghiệt. Tuy sau này đã được phát triển và cải tiến thêm nhưng chất đầu chứa lưu huỳnh của phản ứng vẫn không dễ tổng hợp, có mùi khó chịu, độc hại [43].



Sơ đồ 1.1. Một số phản ứng ngưng tụ cổ điển tạo vòng thiophene.

Các phản ứng tổng hợp vòng thiophene có thể được xúc tác hoặc điều tiết bởi các hợp chất chứa kim loại chuyển tiếp như Cu, Rh, Pd... [112]. Một số phản ứng được phát triển gần đây thuộc phản ứng loại này được chỉ ra trong Sơ đồ 1.2 [21, 40, 52]. Phương pháp tổng hợp vòng thiophen sử dụng hợp chất kim loại chuyển tiếp có ưu điểm là độ chọn lọc cao, hiệu suất tốt. Tuy nhiên, việc xử lý kim loại nặng có trong sản phẩm thô có thể làm phức tạp thêm quá trình tinh chế, kém thân thiện với môi

trường. Bên cạnh đó, các hợp chất của kim loại chuyển tiếp thường có giá cả đắt đỏ, làm giảm hiệu quả kinh tế của phản ứng tổng hợp [1].



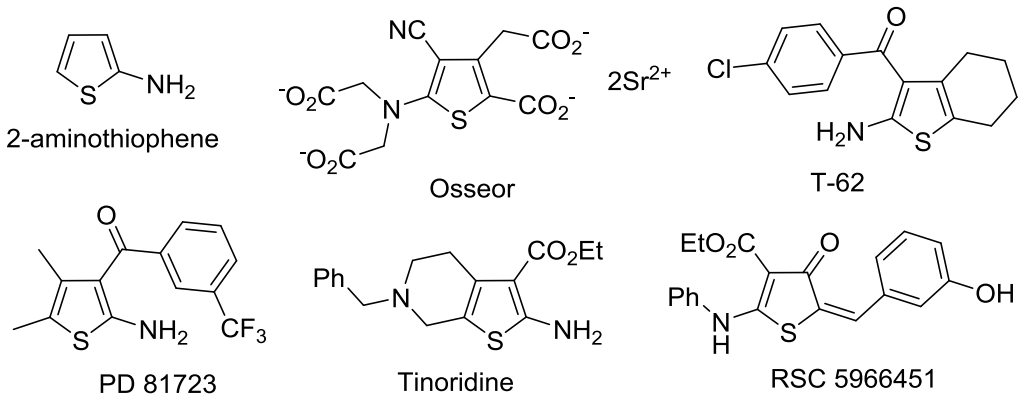
Sơ đồ 1.2. Một số phản ứng tạo vòng thiophene có sử dụng kim loại chuyển tiếp.

Tổng hợp hữu cơ hiện đại ngày nay luôn hướng đến các phương pháp tổng hợp mới hiệu quả hơn, thân thiện với môi trường hơn. Nằm trong xu hướng này, các phản ứng tổng hợp vòng thiophen sử dụng lưu huỳnh là một lựa chọn đầy hứa hẹn do lưu huỳnh là một nguồn nguyên liệu rẻ tiền, không độc hại.

1.1.1 Tổng hợp các 2-aminothiophene sử dụng lưu huỳnh

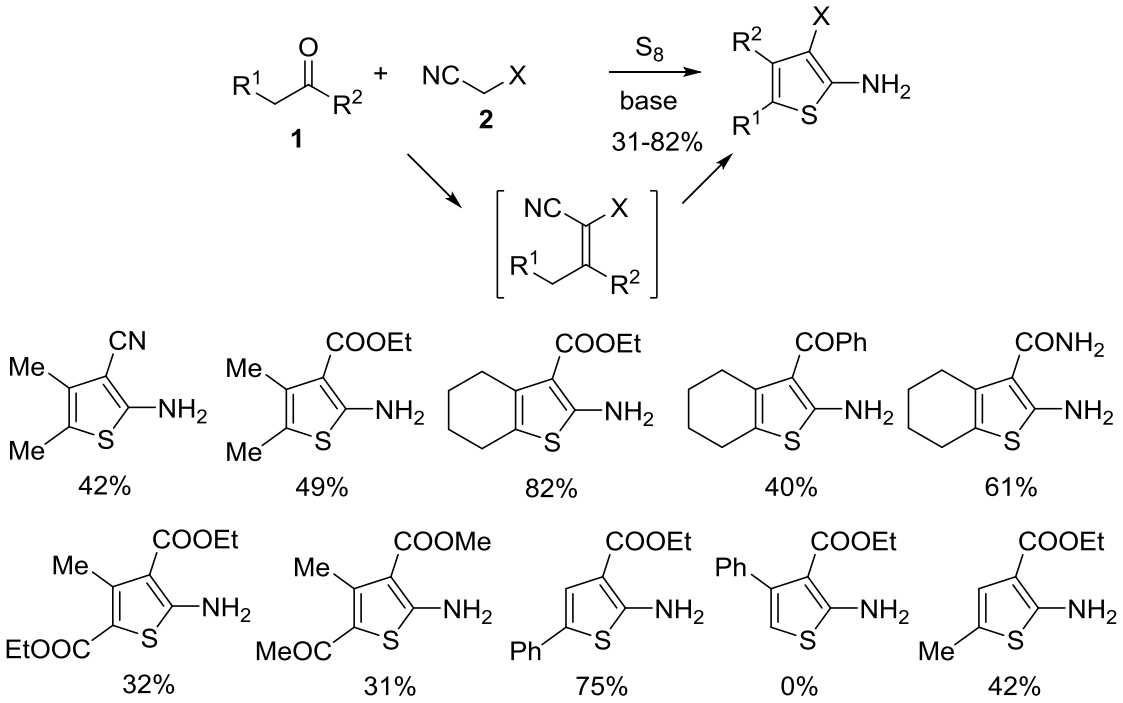
Các hợp chất 2-aminothiophene có khả năng áp dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ, thuốc nhuộm, vật liệu thông minh, chế phẩm nông nghiệp. Đặc biệt trong lĩnh vực dược phẩm, các 2-aminothiophene thể hiện hoạt tính sinh học đa dạng như chống viêm, kháng khuẩn, chống tế bào ung thư và đã được sử dụng làm các thuốc thương mại như Osseor chữa loãng xương, T-62 chữa đau dây thần kinh, Tinoridine chống sưng tấy (xem Hình 1.2) [12].

Các phương pháp tổng hợp bộ khung 2-aminothiophene được phát triển không ngừng, rất đa dạng và phong phú như các phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể hoặc dị thể. Trong xu hướng tổng hợp xanh hiện nay, các phản ứng đa thành phần điều chế các 2-aminothiophene trong đó sử dụng trực tiếp lưu huỳnh nhận được nhiều chú ý do tính hiệu quả và chi phí thấp [8].



Hình 1.2. Một số dẫn xuất 2-aminothiophene dùng làm thuốc.

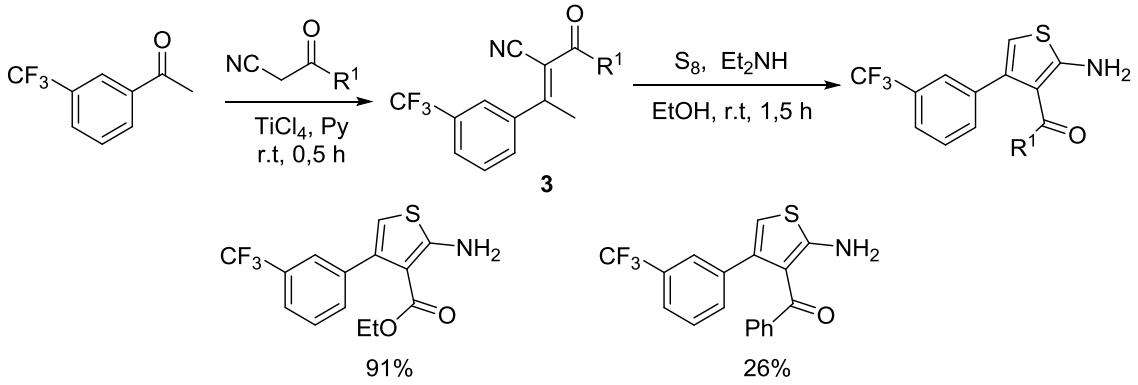
Phản ứng Gewald được phát hiện từ năm 1966 cho đến nay vẫn là một trong những phương pháp tốt nhất để tổng hợp bộ khung 2-aminothiophene [76]. Khi ngưng tụ một ketone hoặc aldehyde **1** với α-cyano carbonyl **2** có mặt lưu huỳnh và base làm xúc tác sẽ tạo thành các 2-aminothiophene đa nhóm thế trong đó luôn có nhóm thế hút electron ở vị trí số 3 (Sơ đồ 1.3) [28].



Sơ đồ 1.3. Phản ứng Gewald tổng hợp các 2-aminothiophene.

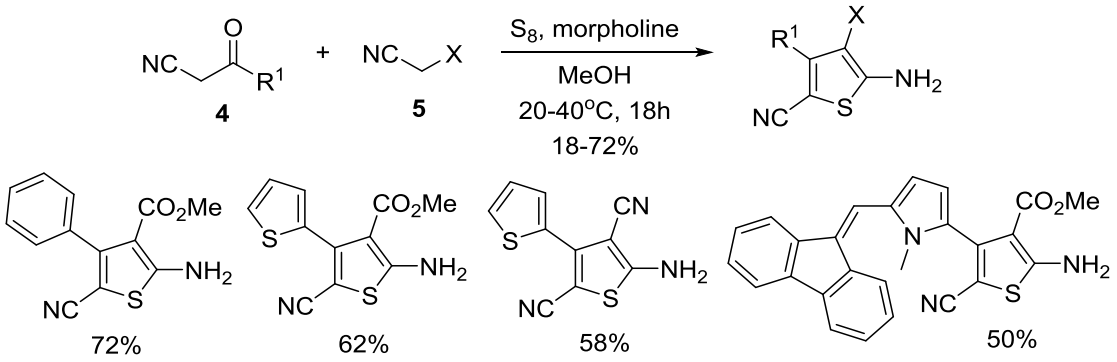
Năm 2008, Aurelio và các cộng sự đã thực hiện phản ứng Gewald qua hai giai đoạn tách biệt để thu được các 2-amino-4-(3-trifluoromethylphenyl)thiophene (Sơ đồ 1.4). Giai đoạn đầu là phản ứng Knoevenagel giữa 3-trifluoromethylacetophenone và

benzoylacetonitrile hoặc ethyl cyanoacetate tạo thành sản phẩm **3**. Giai đoạn sau là phản ứng đóng vòng của **3** với lưu huỳnh có mặt xúc tác base [6]. Quá trình điều chế không thể tiến hành liên tiếp trong một bình phản ứng và cần phân tách sản phẩm **3**.



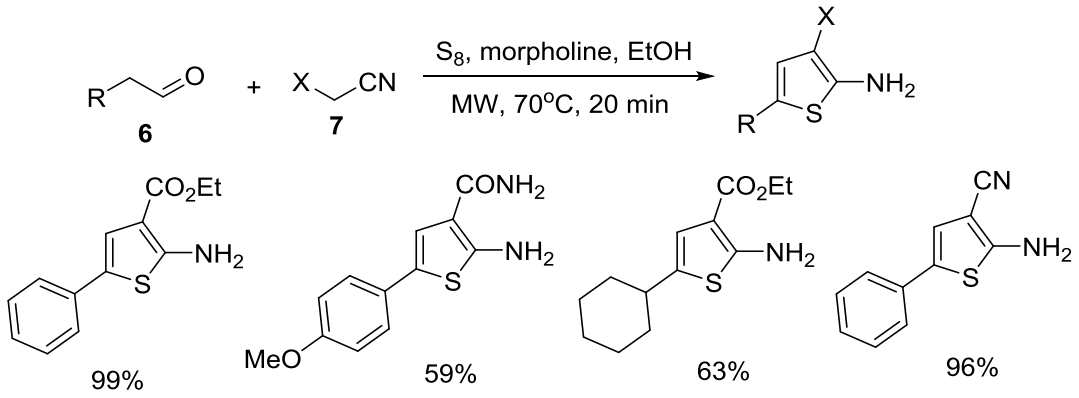
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp các 2-amino-4-(3-trifluoromethylphenyl)thiophene.

Khi trong ketone hoặc aldehyde ban đầu có chứa nhóm cyano, phản ứng Gewald vẫn có thể xảy ra một cách chọn lọc. Puterova sử dụng các hợp chất thơm 3-oxo nitrile **4** phản ứng với methylcyanoacetate hoặc malonodinitrile **5** có mặt lưu huỳnh và morpholine tạo thành bộ khung 2-amino-5-cyanothiophene mang vòng thơm ở vị trí C4 (Sơ đồ 1.5) [75].



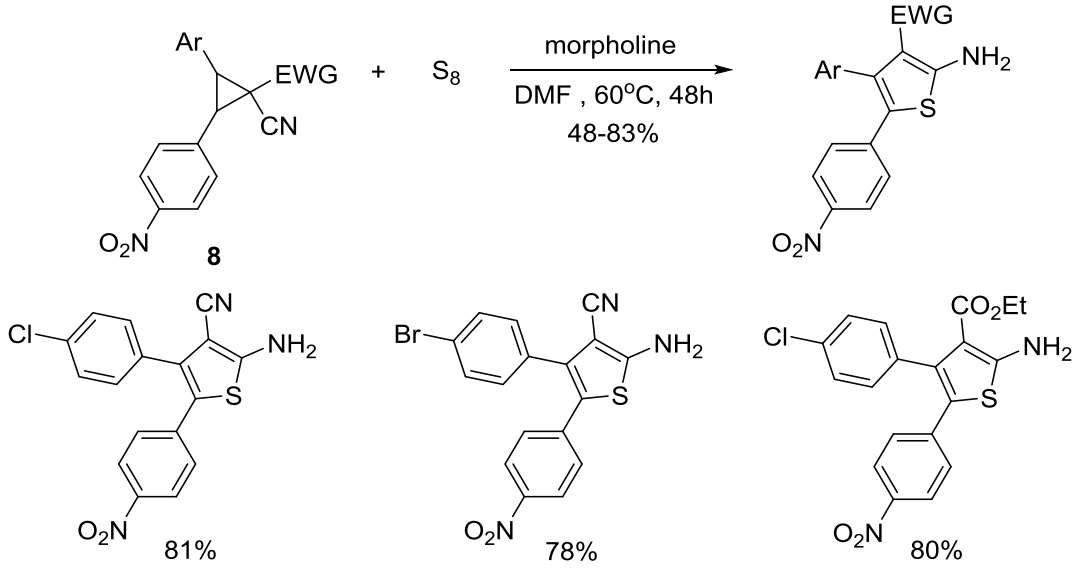
Sơ đồ 1.5. Tổng hợp các 2-amino-5-cyanothiophene.

Phản ứng Gewald có thể được thúc đẩy bằng cách sử dụng năng lượng vi sóng. Năm 2011, Revelant và các cộng sự đã báo cáo về phản ứng của dẫn xuất carbonyl **6**, nitrile **7** với lưu huỳnh khi có mặt morpholine đóng vai trò làm base xúc tác trong điều kiện vi sóng tạo thành các dẫn xuất 2-aminothiophene mang nhóm thế hút electron như carboxamide, ester hay cyano ở vị trí số 3 (Sơ đồ 1.6) [80].



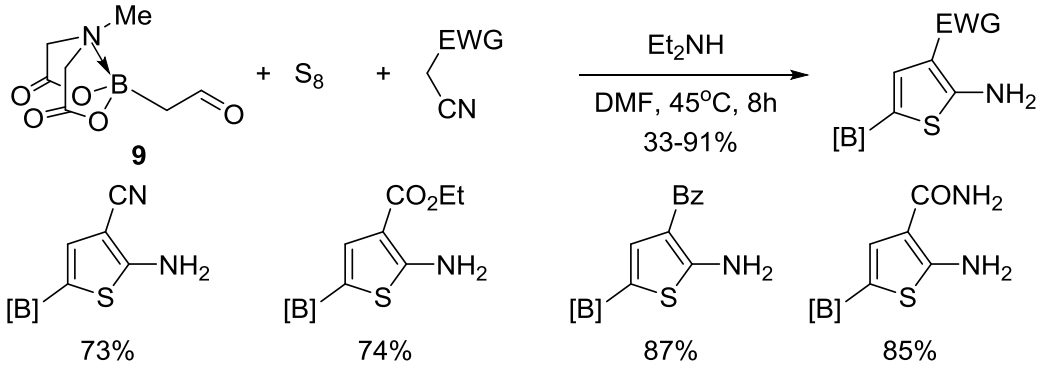
Sơ đồ 1.6. Phản ứng Gewald sử dụng năng lượng vi sóng.

Năm 2014, Yan và các cộng sự đã báo cáo về tổng hợp bộ khung 2-aminothiophene thông qua phản ứng mở vòng 2,3-diarylcyclopropane **8** dưới các điều kiện của phản ứng Gewald sử dụng lưu huỳnh trong DMF có mặt morpholine làm base xúc tác (Sơ đồ 1.7) [114]. Do chất đầu cyclopropane **8** của phản ứng luôn cần có nhóm *p*-nitrobenzyl nên cấu trúc sản phẩm thu được không đa dạng.



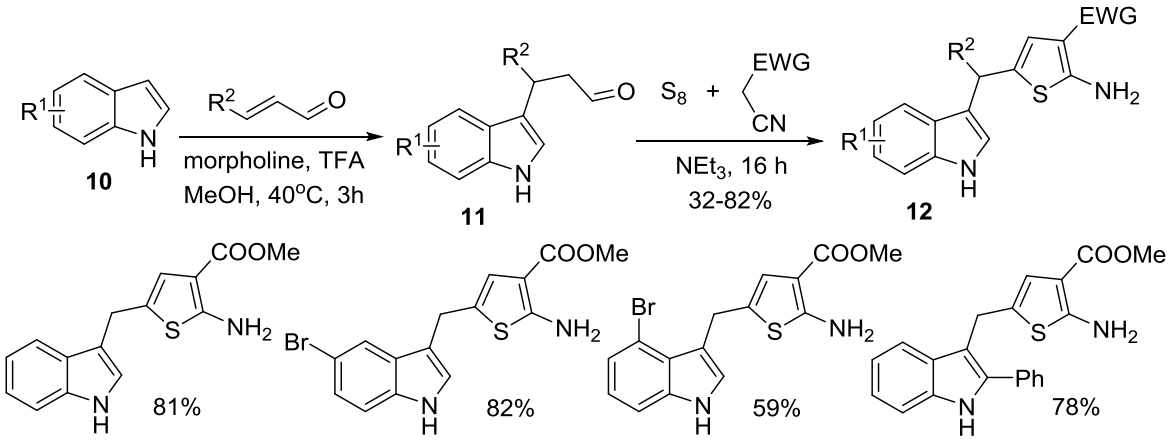
Sơ đồ 1.7. Phản ứng Gewald loại mở vòng.

Gần đây, điều kiện của phản ứng Gewald đã được chứng minh là phù hợp với các boronat **9**, tạo thành các 2-aminothiophene tương ứng. Nhóm boronat có thể dễ dàng chuyển thành các nhóm chức khác bằng các phương pháp ghép mạch đã biết (Sơ đồ 1.8) [87].



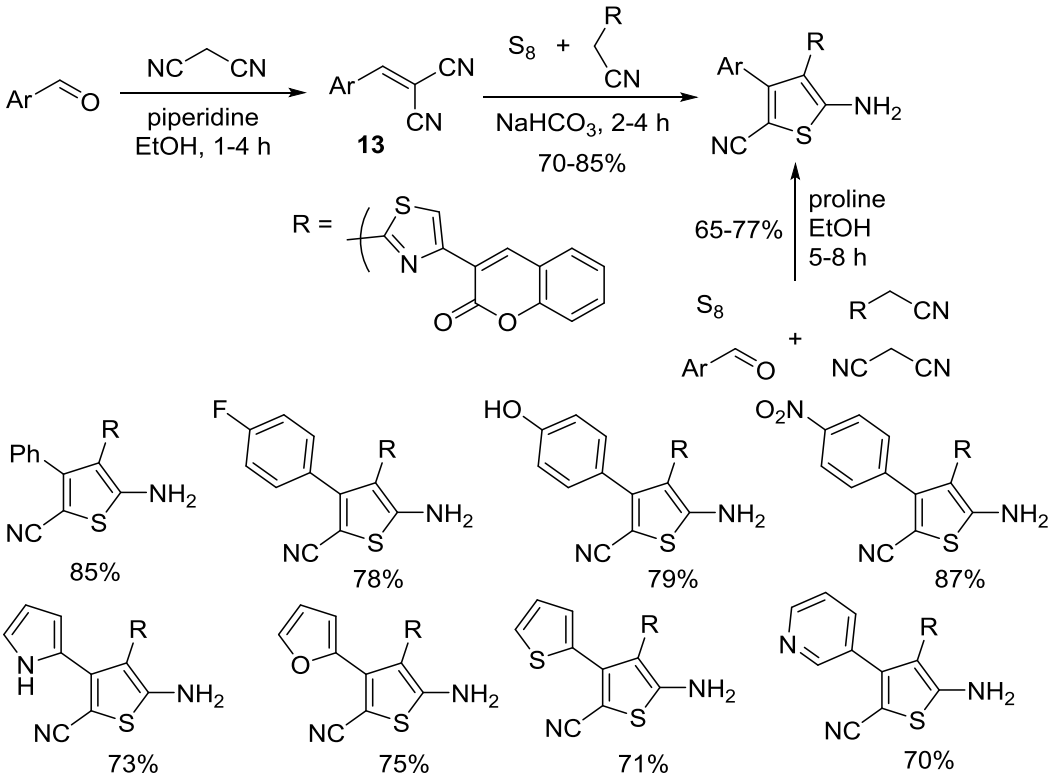
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp các boronat sử dụng phản ứng Gewald.

Phản ứng bốn thành phần Michael-Gewald được phát triển để tăng nhanh tốc độ chuyển hóa phân tử. Với mục đích này, hợp phần carbonyl **11** của phản ứng Gewald được tạo thành bằng phản ứng cộng liên hợp của các dẫn xuất indol khác nhau **10** vào các α, β-aldehyde không no (Sơ đồ 1.9). Tiếp sau là phản ứng ba thành phần Gewald dẫn đến sự hình thành hợp chất **12** mang nhóm indole và nhóm 2-aminothiophene cách nhau một nguyên tử carbon [95].



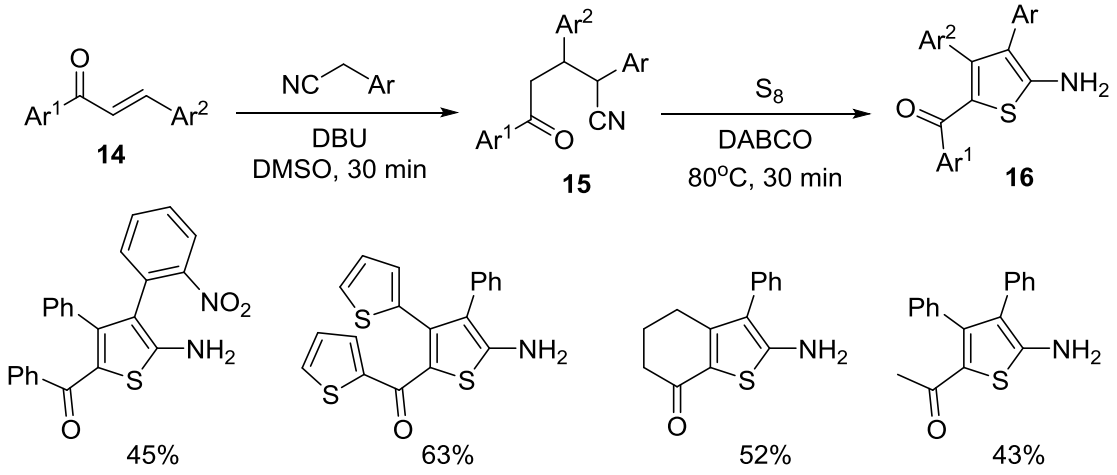
Sơ đồ 1.9. Phản ứng bốn thành phần Michael-Gewald.

Hợp chất carbonyl trong phản ứng Gewald có thể được thay thế bằng một benzylidenemalononitrile **13**, hợp chất 2-aminothiophene mang nhóm coumarin–thiazole dễ dàng sinh ra khi ngưng tụ một aldehyde với malononitrile (Sơ đồ 1.10). Đặc biệt, phản ứng bốn thành phần gồm aldehyde, acetonitrile, malononitrile và lưu huỳnh có thể được tiến hành trực tiếp với xúc tác proline [48].



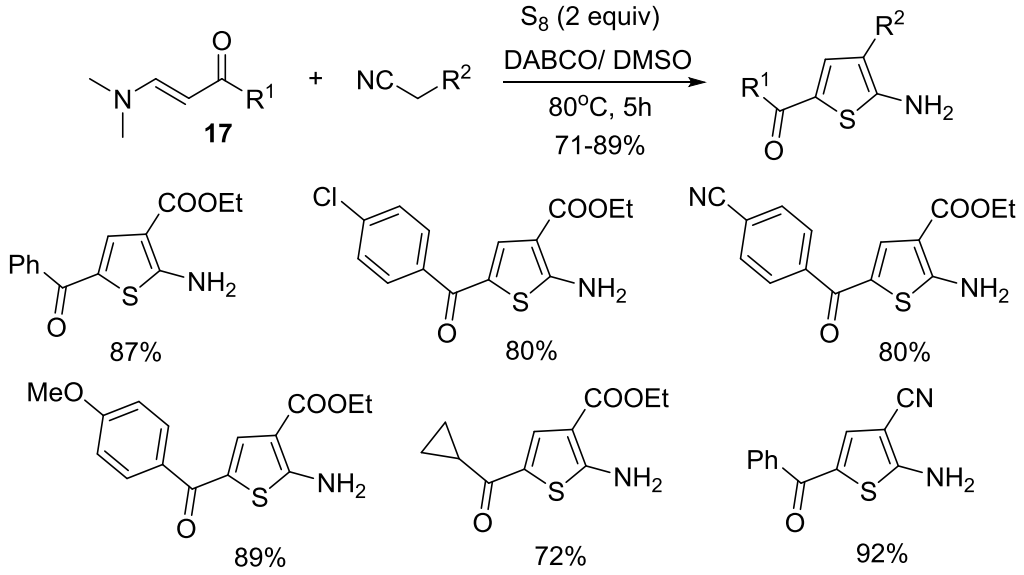
Sơ đồ 1.10. Phản ứng một bình bốn thành phần tổng hợp vòng thiophene.

Phản ứng Gewald cũng đã được phát triển cho cả các hợp chất chalcone **14**, arylacetonitrile (Sơ đồ 1.11). Trong bước thứ nhất, các chalcone và arylacetonitrile dễ dàng phản ứng với nhau tạo thành sản phẩm cộng Michael **15** khi có xúc tác base mạnh là DBU. Sau đó, DABCO được sử dụng làm xúc tác base để thienyl hóa 4-cyano-1-propanone **15** tạo thành một loạt các dẫn xuất 2-aminothiophene **16** [70].



Sơ đồ 1.11. Tổng hợp các 2-amino-3-arylthiophene.

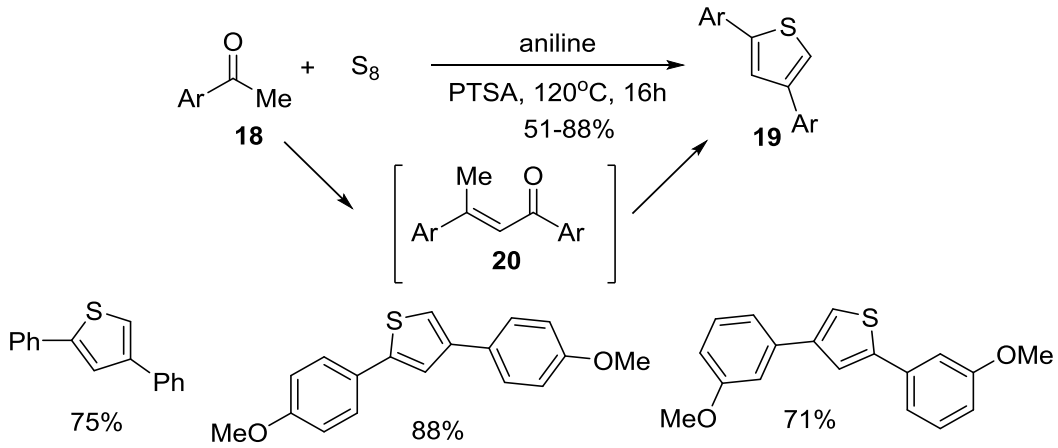
Rất gần đây, Jiang và các cộng sự đã báo cáo về phản ứng của các enaminone **17** và methylene nitrile có mặt lưu huỳnh tạo nên các 2-aminothiophene không mang nhóm thế ở vị trí số 3 nhưng có nhóm benzoyl ở vị trí số 4 (Sơ đồ 1.12) [38].



Sơ đồ 1.12. Tổng hợp các 2-aminothiophene từ enaminone.

1.1.2 Tổng hợp các arylthiophene sử dụng lưu huỳnh

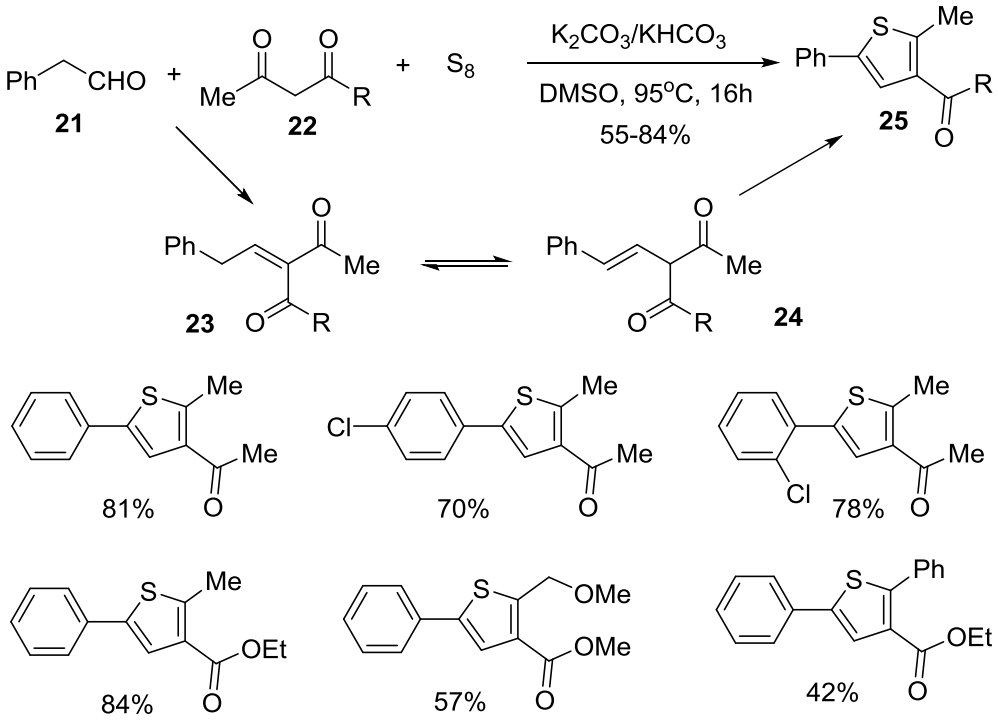
Các arylthiophene xuất hiện trong một số hợp chất mang hoạt tính sinh học và đặc biệt được ứng dụng rộng rãi trong các thiết bị điện như diot phát quang, bóng bán dẫn [43]. Bên cạnh các 2-aminothiophene, một số dẫn xuất của thiophene mang nhóm thế là các nhân thơm cũng đã được tổng hợp thành công thông qua phản ứng vòng hóa sử dụng trực tiếp lưu huỳnh.



Sơ đồ 1.13. Sự ngưng tụ sulfur hóa của các ketone.

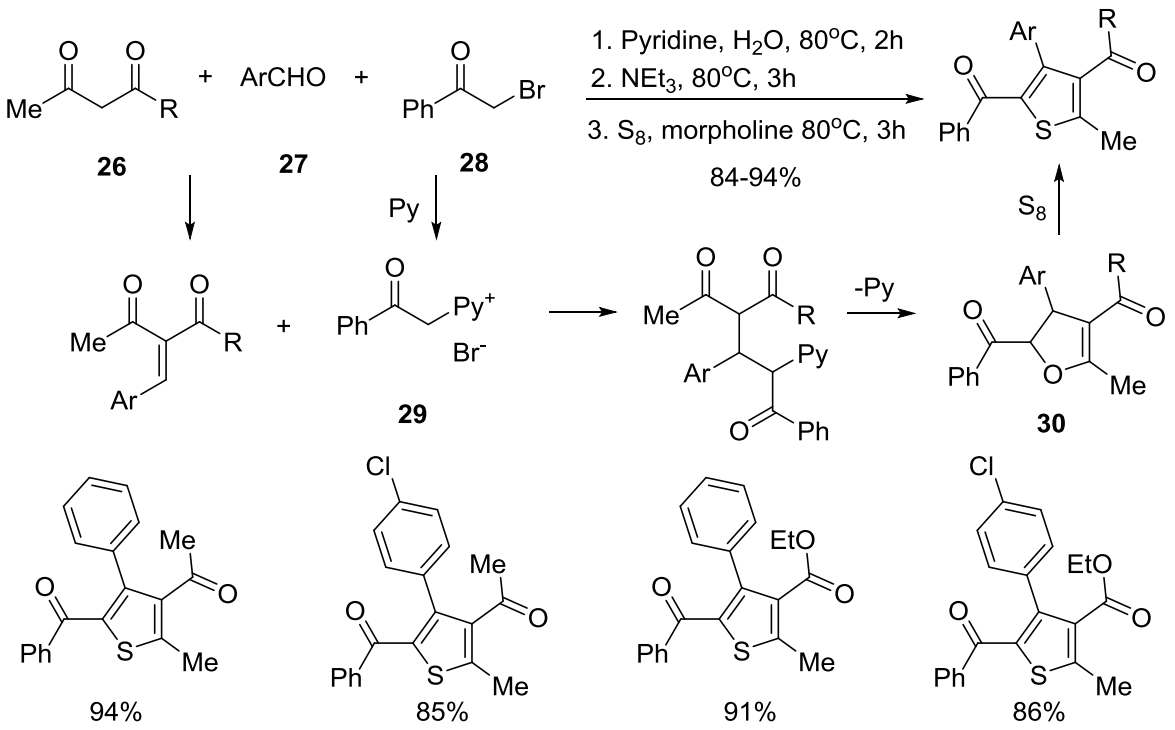
Acetophenone **18** tạo ra diarylthiophene **19** khi đun nóng với lưu huỳnh (Sơ đồ 1.13). Phản ứng được xúc tác bởi aniline và Bronsted acid mạnh như PTSA thông qua sự hình thành bộ khung but-2-en-1-one trong **20** hoặc dẫn xuất imine của **20** với aniline [67].

Bộ khung but-2-en-1-one có thể thu được bằng nhiều phương pháp. Deng và cộng sự đã thực hiện quá trình ngưng tụ giữa phenylacetaldehyde **21** và 1,3-diketone (**22**, R = Alkyl) hoặc β-ketoester (**22**, R = OAlkyl) với K_2CO_3 / $KHCO_3$ (3,5 equiv) làm chất xúc tác base và sự có mặt của lưu huỳnh (Sơ đồ 1.14). Quá trình ban đầu tạo thành **23** có bộ khung but-2-en-1-one, sau đó đồng phân hóa thành but-3-en-1-one **24**. Hợp chất **24** phản ứng với lưu huỳnh tạo thành dẫn xuất thiophene **25** [104].



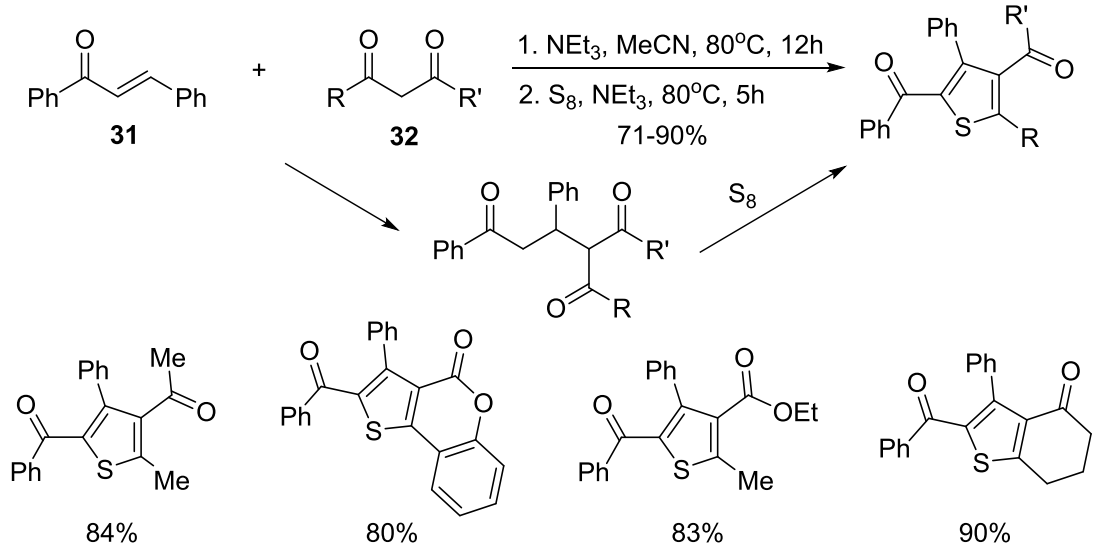
Sơ đồ 1.14. Phản ứng ba thành phần tổng hợp các 2-arylthiophene.

Dihydrofuran **30** là một chất tương đương tổng hợp với but-3-en-1-one **24** có thể phản ứng với lưu huỳnh khi có mặt morphin làm xúc tác theo hướng tương tự (Sơ đồ 1.15). Chất trung gian **30** tạo ra trong môi trường nước từ phản ứng ba thành phần giữa penta-2,4-dione **26**, benzaldehyde **27** và α-pyridiniumacetophenone bromide **29** (được tạo ra từ phản ứng giữa phenacyl bromide **28** và pyridine) có mặt xúc tác triethylamine. Cuối cùng sự sulfur hóa bởi S_8 sẽ tạo thành các 3-arylthiophene [2].



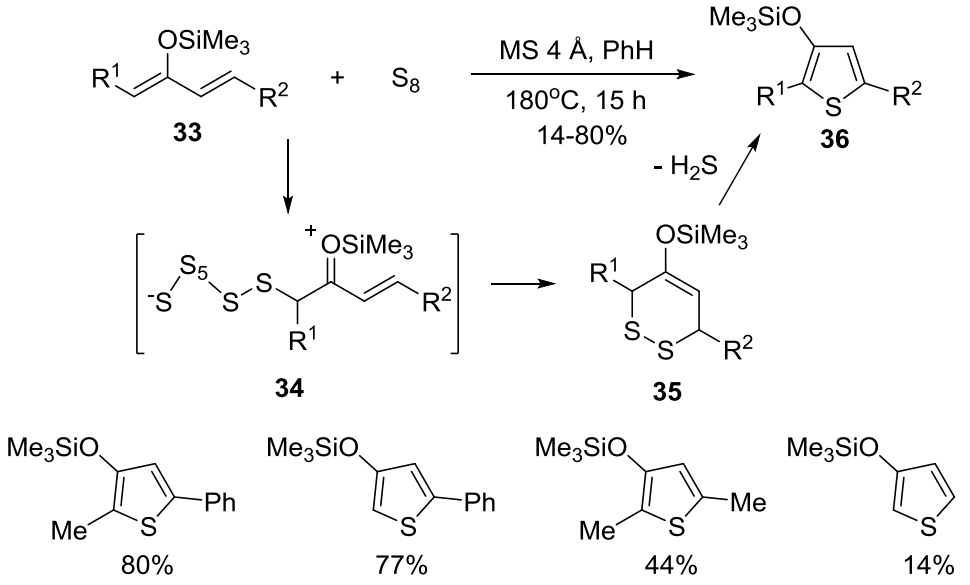
Sơ đồ 1.15. Phản ứng bốn thành phần tổng hợp các 3-arylthiophene.

Sự kết hợp của aldehyde thơm và phenacyl bromide có thể được thay thế bằng chalcone **31** như một thành phần duy nhất (Sơ đồ 1.16). Trong trường hợp này, bước đầu tiên là phản ứng cộng Michael của 1,3-diketone hoặc β-ketoester **32** vào các chalcones **31** được xúc tác bởi các triethylamine; trong khi bước thứ hai sẽ diễn ra giống như trên [3].



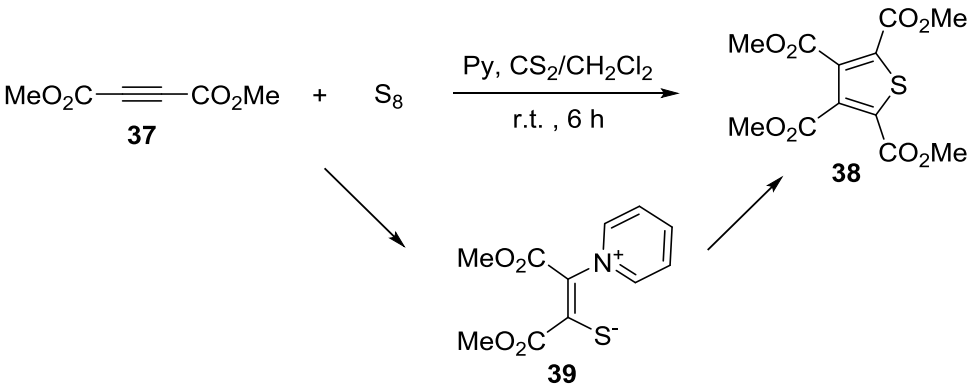
Sơ đồ 1.16. Tổng hợp vòng thiophene từ chalcone và hợp chất 1,3-dicarbonyl.

Phản ứng của một số dienol silyl ether **33** với lưu huỳnh sử dụng hạt sàng phân tử 4 Å (MS 4 Å) cũng tạo thành thiophene **36**. Phản ứng có kèm theo sự tách loại hydrogen sulfide từ sản phẩm trung gian **35** (Sơ đồ 1.17). Có thể vai trò của MS 4 Å là hấp thụ hydrogen sulfide [47].



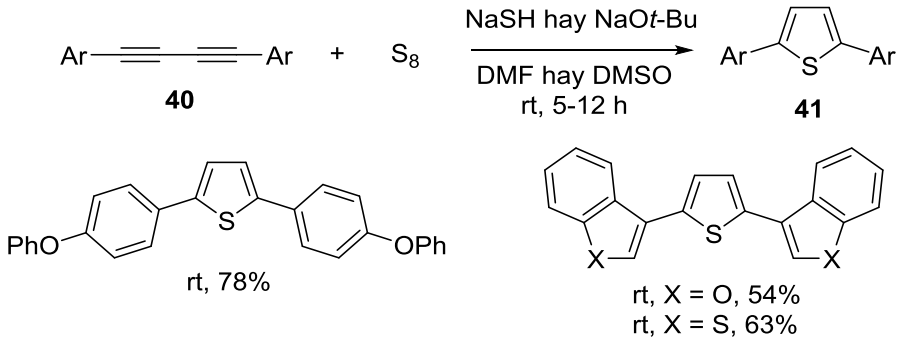
Sơ đồ 1.17. Tổng hợp các thiophene từ dienol silyl ether.

Khi có mặt pyridine làm xúc tác, lưu huỳnh phản ứng với acetylenedicarboxylate **37** tạo thành tetramethyl 2,3,4,5-thiophenetetracarboxylate **38** (Sơ đồ 1.18). Chất trung gian **39** có thể thu được với hiệu suất tốt (95%) khi khuấy hỗn hợp đồng mole của lưu huỳnh, pyridine và acetylenedicarboxylate ester **37** ở nhiệt độ phòng [5].



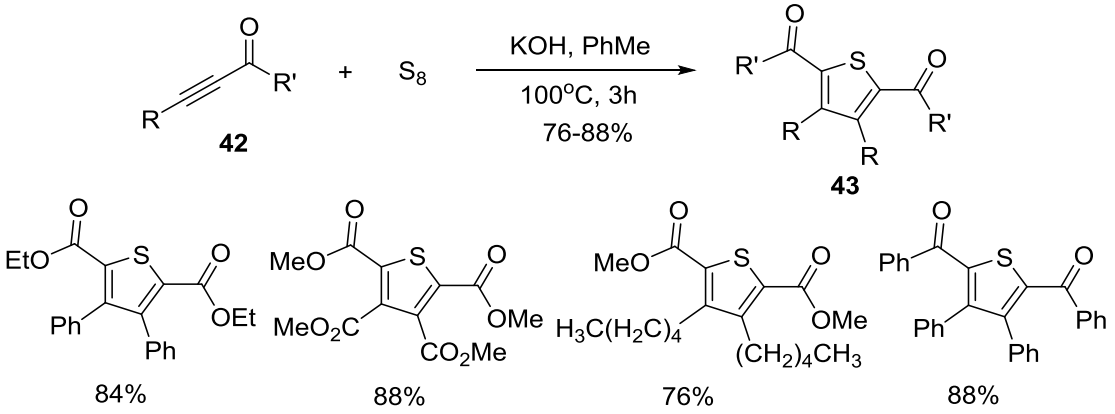
Sơ đồ 1.18. Tổng hợp tetramethyl thiophenetetracarboxylate.

Hệ diaryldiacetylene **40** có thể thienyl hóa thành **41** khi phản ứng với lưu huỳnh và base thích hợp như NaSH hoặc *t*-BuONa ở ngay nhiệt độ phòng (Sơ đồ 1.19). Phản ứng xảy ra thông qua sự kích hoạt sulfur bởi base mạnh dẫn tới sự tạo thành của anion gốc trisulfur $S_3^{\cdot-}$ [116].



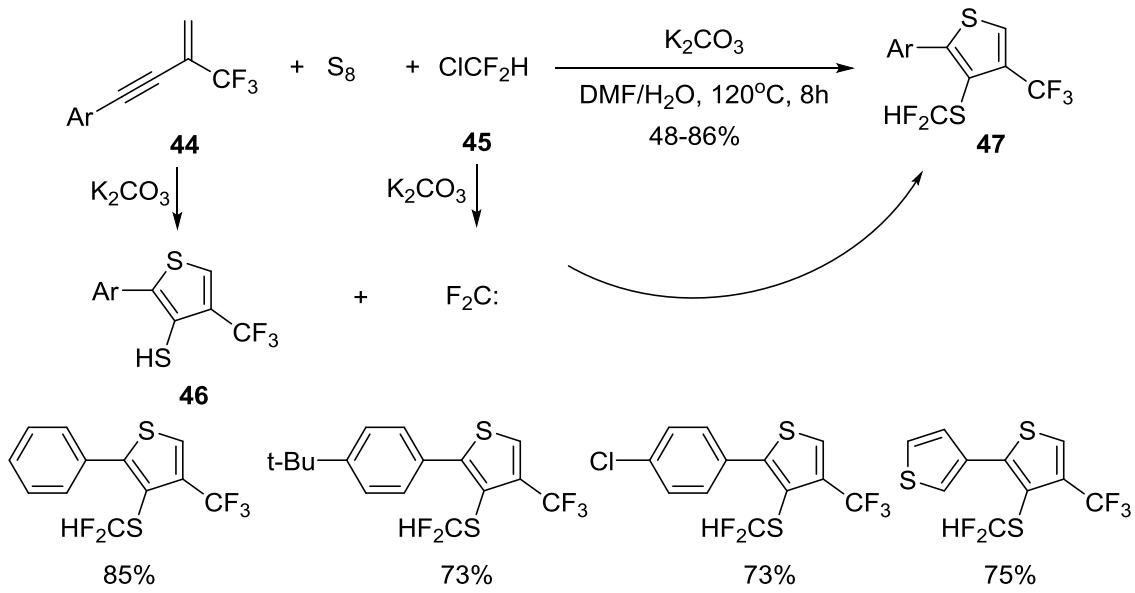
Sơ đồ 1.19. Tổng hợp các 2,5-diarylthiophene.

Liu và các cộng sử dụng một phương pháp đơn giản để điều chế các thiophenedicarboxylate **42** mang bốn nhóm thế đối xứng thông qua phản ứng cộng đóng vòng [2+2+1] của lưu huỳnh và các acetylene **43** khi có mặt potassium hydroxide (Sơ đồ 1.20) [56].



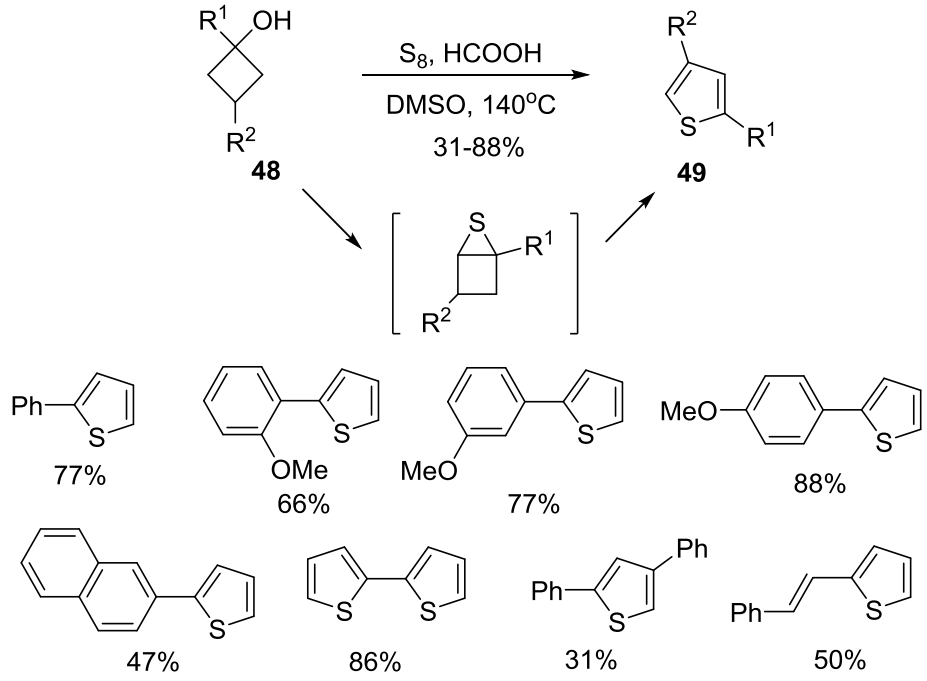
Sơ đồ 1.20. Tổng hợp các thiophenedicarboxylate.

Hệ butenyne hoặc các enyne liên hợp mang nhóm triflometyl **44** phản ứng theo cách tương tự nhau. Thiophene **46** sẽ được tạo ra từ phản ứng của **44** với lưu huỳnh khi đun nóng với K_2CO_3 trong DMF. Khí chlorodifluoromethane **45** sinh ra difluorocarbene có khả năng kết hợp với **46** để tạo ra 3-SCF_2H-4-CF_3-thiophene **47** (Sơ đồ 1.21) [41].



Sơ đồ 1.21. Tổng hợp các 3-SCF_2H-4-CF_3-thiophene.

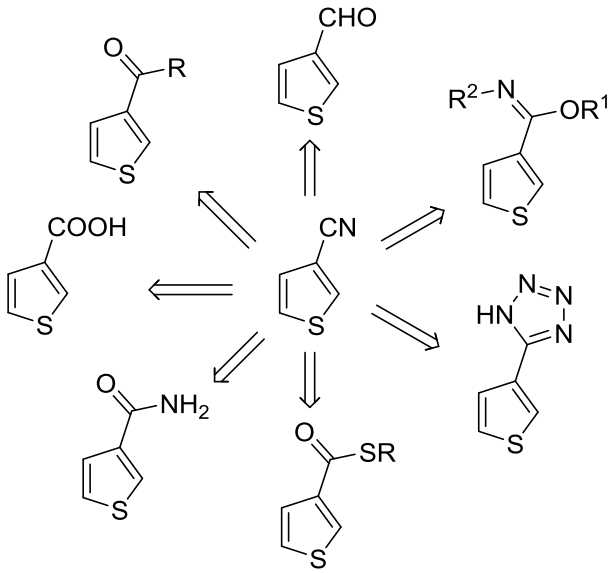
Rất gần đây, Yan sử dụng phản ứng của các tert-cyclobutanol **48** với lưu huỳnh có mặt HCOOH trong DMSO tạo ra các thiophene **49** với các nhóm thế ở vị trí số 2,4 (Sơ đồ 1.22) thông qua sản phẩm trung gian đa vòng kém bền [107].



Sơ đồ 1.22. Tổng hợp vòng thiophene từ tert-cyclobutanol.

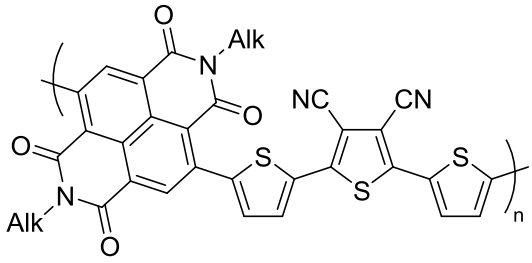
1.1.3 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene

Mặc dù đã có nhiều hợp chất mang vòng thiophene có thể được tổng hợp trực tiếp từ các phản ứng sử dụng lưu huỳnh, nhưng cho đến nay vẫn chưa có công bố về tổng hợp thành công bộ khung 2-aryl-3-cyanothiophene bằng phương pháp này. 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… (xem Hình 1.3).

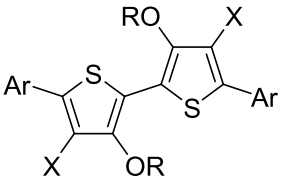


Hình 1.3. Sự chuyển hóa nhóm chức của 3-cyanothiophene.

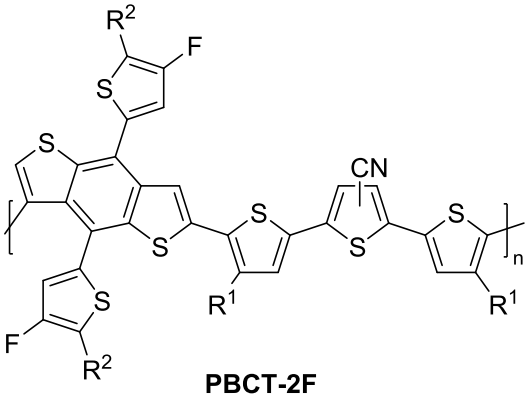
Hơn nữa, các phân tử 2-aryl-3-cyanothiophene đa nhóm thế liên hợp đã cho thấy tiềm năng ứng dụng trong phát triển các pin mặt trời hữu cơ [60]. Ví dụ như các polymer mang nhóm hút eletron mạnh dicyanothiophene **P(NDI2DT-TTCN)** [49] và 3-cyanothiophene **PBCT-2F** [119] được phát triển cho các pin mặt trời hữu cơ hiệu năng cao (xem Hình 1.4). Mới đây, sự kết hợp nhóm 3-cyano vào nhân thiophene đã cho thấy tác dụng tích cực đối với việc nâng cao hiệu suất chuyển hóa năng lượng (PCE). Ví dụ như **BTORCNA** có PCE = 21,10% so với PCE = 20,27% của **BTORA** [13]. Một hợp chất 3-cyanothiophene khác là **CHOT** (3-cyano-4-hexyloxythiophene) có nhóm liên hợp hút electron ở vị trí số 2 cũng đã được nghiên cứu ứng dụng làm thiết bị quang điện hữu cơ [30].



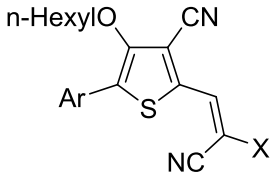
P(NDI2DT-TTCN)



BTORA (X = H), PCE = 20,27%
BTORCNA (X = CN), PCE = 21,10%
Ar = *p*-(*p*-methoxyphenyl)$_2$NC$_6$H$_4$

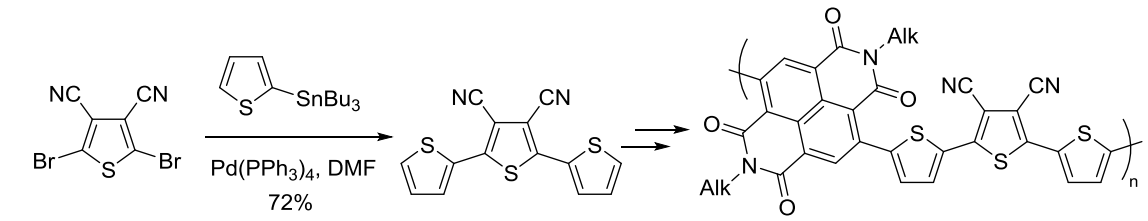


PBCT-2F

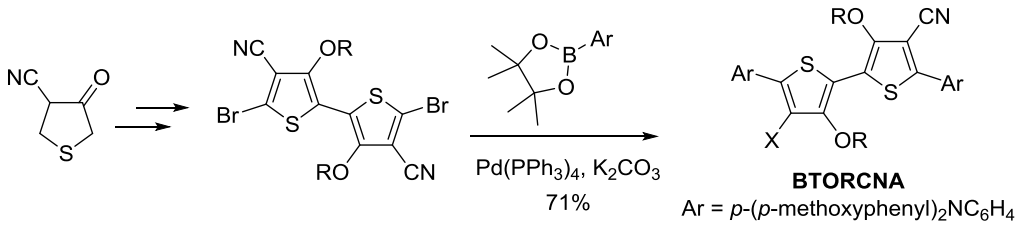


CHOT
3-cyano-4-hexyloxythiophene
Ar = *p*-(*p*-methoxyphenyl)$_2$NC$_6$H$_4$
X = -CN, *p*-F$_3$CC$_6$H$_4$

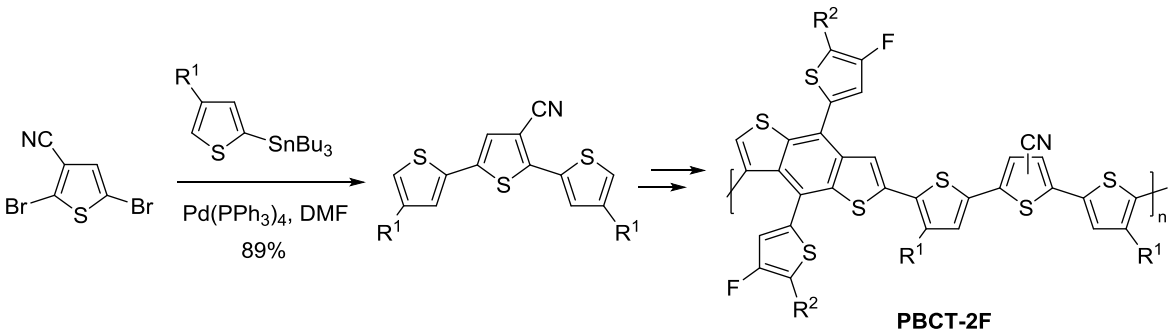
Hình 1.4. Các 3-cyanothiophene được phát triển cho pin mặt trời hữu cơ.



P(NDI2DT-TTCN)



BTORCNA
Ar = *p*-(*p*-methoxyphenyl)$_2$NC$_6$H$_4$



PBCT-2F

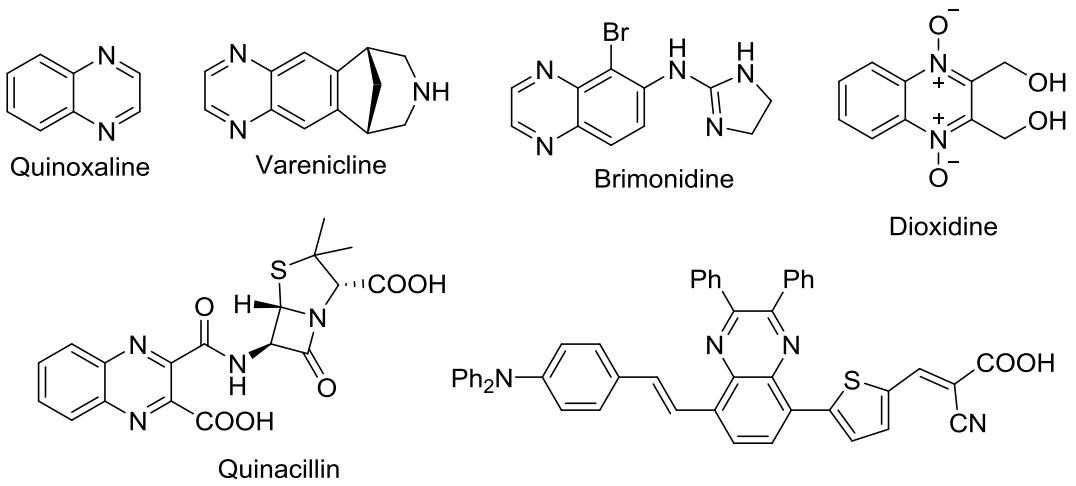
Sơ đồ 1.23. Tổng hợp các hợp chất 2-aryl-3-cyanothiophene.

Thông thường, phương pháp tổng hợp hệ thiophene liên hợp mang các nhóm hút hoặc đẩy electron chủ yếu dựa vào các phản ứng ghép mạch như phản ứng Stille hay phản ứng Miaura, trong đó sử dụng các dẫn xuất halogen của thiophene và các tác nhân cơ kim loại (Sơ đồ 1.23). 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. Quá trình tổng hợp có chi phí cao, không thân thiện môi trường chính là rào cản lớn khi muốn đưa công nghệ pin mặt trời hữu cơ vào các sản phẩm gần gũi người tiêu dùng [111].

Việc xây dựng các phản ứng tổng hợp mới, đa thành phần (trong đó có lưu huỳnh đơn chất) và không sử dụng hợp chất chứa kim loại cho dẫn xuất thiophene mang các nhóm thế thích hợp đang là một lựa chọn đầy hứa hẹn nhằm thay thế các phản ứng ghép mạch cơ kim loại. Phương pháp mới sẽ giúp giảm số bước thực hiện, không cần sử dụng các xúc tác đắt tiền và nâng cao hiệu suất nguyên tử của toàn quá trình tổng hợp. Ngoài ra, lưu huỳnh vốn là một nguồn nguyên liệu rẻ tiền, linh hoạt và thân thiện với môi trường hơn các chất hữu cơ chứa lưu huỳnh hay dùng trong tổng hợp như thiol hoặc sulfide có mùi khó chịu, độc hại. Do đó, phương pháp tổng hợp mới sử dụng trực tiếp lưu huỳnh để xây dựng bộ khung 2-aryl-3-cyanothiophene có ý nghĩa thiết thực cả về lý thuyết và thực tế.

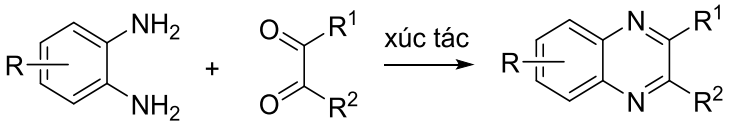
1.2 Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline

Quinoxaline là một bộ khung dị vòng có giá trị, thường xuyên xuất hiện trong các dược phẩm nổi tiếng như Varenicline (thuốc cai nghiện), Brimonidine (thuốc chữa tăng nhãn áp), Quinacillin (thuốc kháng sinh)… [42] Khoảng hai thập kỉ gần đây, bộ khung quinoxaline còn được sử dụng rộng rãi để tạo nên các thuốc nhuộm, chất phát quang, vật liệu áp điện hoặc chế tạo pin mặt trời hữu cơ (xem Hình 1.5) [91].



Hình 1.5. Quinoxaline và một số dẫn xuất quinoxaline.

Tổng hợp các dị vòng chứa nitrogen từ nguyên liệu sẵn có ban đầu là một lĩnh vực nghiên cứu quan trọng của tổng hợp hữu cơ. Việc khám phá các phương pháp mới nhằm xây dựng trực tiếp nhân quinoxaline đã thu hút rất nhiều nỗ lực nghiên cứu. Phương pháp phổ biến nhất để tổng hợp vòng quinoxaline là sử dụng phản ứng ngưng tụ của các *o*-phenylenediamine với các hợp chất 1,2-dicarbonyl trong môi trường acid (Sơ đồ 1.24).

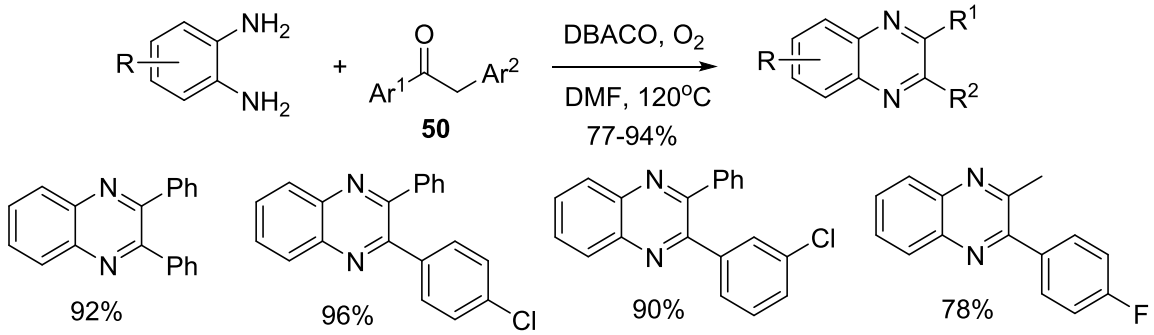


Sơ đồ 1.24. Phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline.

Các hợp chất 1,2-dicarbonyl có thể thu được một cách gián tiếp trong quá trình phản ứng bằng cách oxy hóa các 1,2-diol, α-hydroxy ketone, α-halo ketone. Tương tự, thành phần 1,2-diaminoarene có thể được thay thế bằng 2-nitroaniline, 1,2-dinitroarene, benzofuroxane khi có mặt các tác nhân khử thích hợp. Tuy nhiên, các phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline hiện tại vẫn còn tồn tại một số hạn chế như chất đầu có độ chức hóa cao, tổng hợp cần nhiều bước, cấu trúc sản phẩm phản ứng không đa dạng, đặc biệt là điều kiện phản ứng phức tạp, khắc nghiệt, không thân thiện với môi trường, hiệu suất chuyển hóa nguyên tử thấp [84].

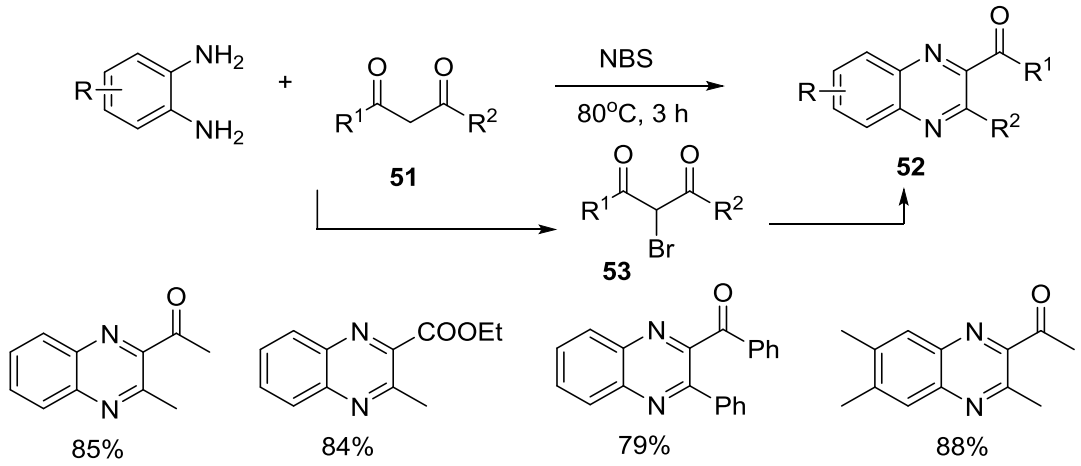
1.2.1 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các ketone

Liên kết C-H trong nhóm methylene bên cạnh nhóm carbonyl có thể bị oxy hóa trong điều kiện thích hợp tạo thành các dicarbonyl hoặc các chất tương tự, sau đó xảy ra phản ứng ngưng tụ với các *o*-phenylenediamine tạo thành các quinoxaline. Jiang phát triển phản ứng của các benzil thu được trực tiếp từ các ketone **50** với *o*-phenylenediamine sử dụng xúc tác DABCO tạo ra các quinoxaline mang nhóm thế ở vị trí C2 và C3 (Sơ đồ 1.25) [77]. Dung môi và base tiến hành phản ứng có thể thay đổi linh hoạt như Jiao tiến hành trong toluene ở 60°C sử dụng Et_3N [115] hay Chen sử dụng K_2CO_3 trong toluene ở 90°C [92].



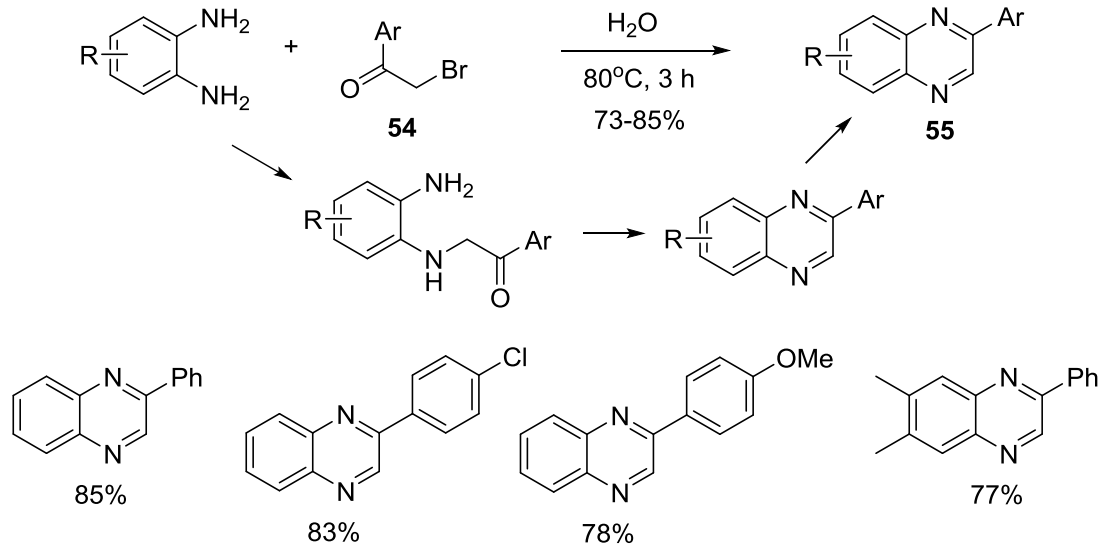
Sơ đồ 1.25. Tổng hợp các quinoxaline từ các benzil.

Bằng cách thực hiện phản ứng của các *o*-phenylenediamines và 1,3-diketone **51**, Nageswar đã phát triển một quá trình ngắn gọn để tổng hợp các quinoxaline **52** mang nhóm thế ở C2 và C3 khi có mặt NBS trong nước ở 70°C (Sơ đồ 1.26). Chất trung gian sinh ra khi bromine hóa các diketone **51** là các α-bromodiketone **53** [50].



Sơ đồ 1.26. Tổng hợp các quinoxaline từ các 1,3-diketone.

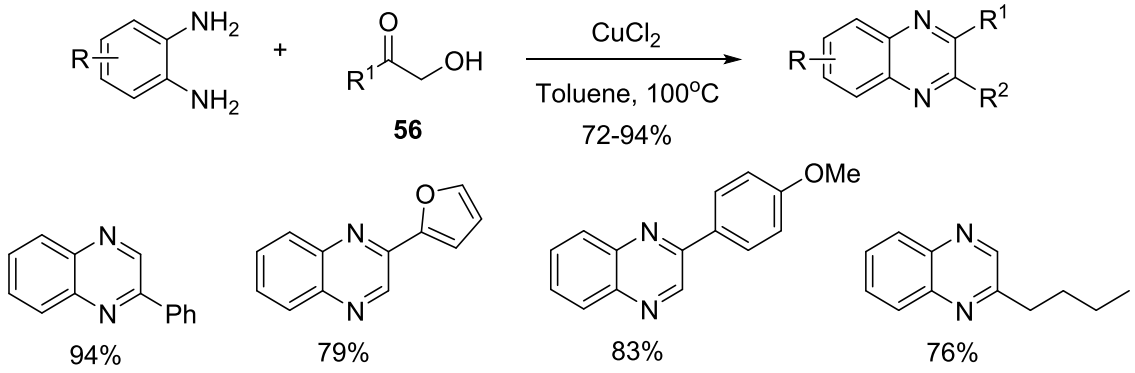
Một cách tương tự, khi sử dụng α-bromoketone **54** đun nóng trong không khí với các *o*-phenylenediamine, Nair thu được các quinoxaline **55** một cách trực tiếp mà không cần tới bất kì tác nhân nào khác (Sơ đồ 1.27). Phương pháp có điều kiện phản ứng rất thân thiện với môi trường nhưng phạm vi áp dụng của chất đầu còn hạn chế, khó tiến hành với lượng lớn [51].



Sơ đồ 1.27. Tổng hợp các quinoxaline từ các phenacyl bromide.

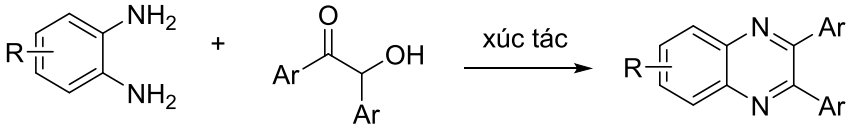
1.2.2 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alcohol

Năm 2007, Cho and Oh sử dụng $CuCl_2$ làm xúc tác cho phản ứng của các α-hydroxyl ketone **56** and *o*-phenylenediamine (Sơ đồ 1.28). Cu(II) có khả năng oxy hóa nhóm alcohol trong **56** làm tiền đề cho phản ứng ngưng tụ tạo thành các quinoxaline. Xúc tác được tái tạo nhờ quá trình oxy hóa của Cu(I) với oxygen trong không khí [20].



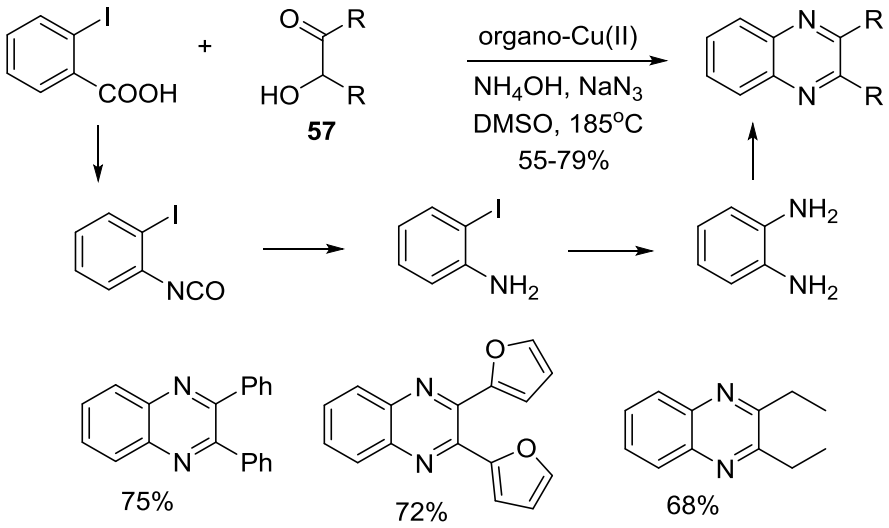
Sơ đồ 1.28. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng xúc tác $CuCl_2$.

Sau đó, đã có rất nhiều nghiên cứu tương tự phát triển các loại xúc tác khác nhau như Ru/C/β-cyclodextrin [4], $FeCl_3$/morpholine [93], $Ga(ClO_4)_3$/EtOH [74], nhựa Amberlite IR-120H [46], $Cu(OAc)_2$/(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl [37], propylphosphonic anhydride/DMSO [32] [72], PTSA/DMSO [117] (Sơ đồ 1.29).



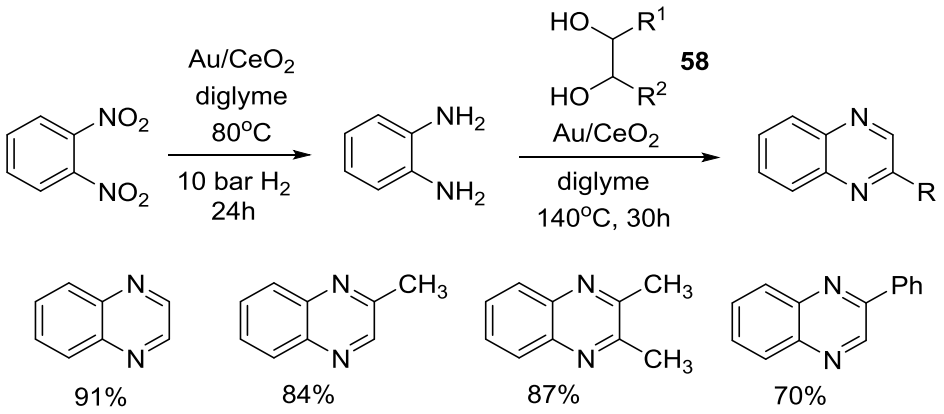
Sơ đồ 1.29. Tổng hợp các quinoxaline từ các α-hydroxyl ketone.

Gần đây, Saha báo cáo phương pháp tổng hợp các quinoxaline sử dụng 2-iodo benzoic acid, α-hydroxyl ketone **57** và sodium azide có mặt xúc tác organo-Cu(II) (Sơ đồ 1.30). Quá trình ban đầu là phản ứng Schmidt tạo ra *o*-iodoaniline rồi tiếp tục thế nucleophile thành *o*-phenylenediamine dưới ảnh hưởng của xúc tác Cu(II) [83].



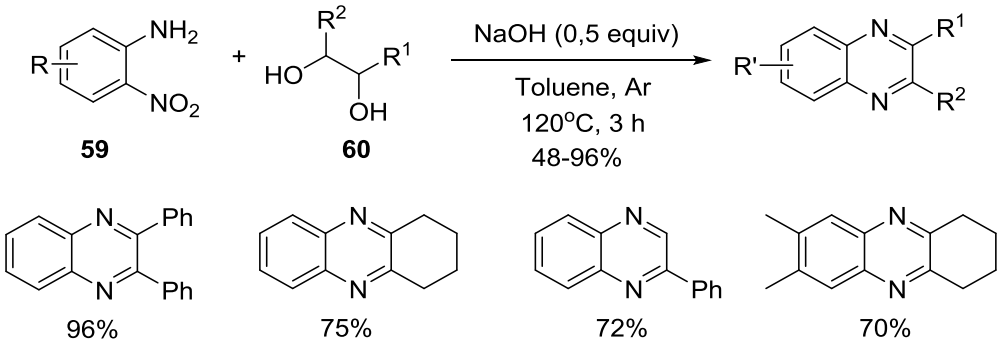
Sơ đồ 1.30. Tổng hợp các quinoxaline từ 2-iodo benzoic acid.

Clement và các cộng sự sử dụng nguồn nguyên liệu carbohydrate để phát triển phản ứng một bình tổng hợp các quinoxaline bằng quá trình oxy hóa ghép mạch của các glycol **58** với 1,2-dinitrobenzene. Phản ứng được xúc tác bởi hạt nano vàng phủ trên CeO_2 (Sơ đồ 1.31) [22].



Sơ đồ 1.31. Tổng hợp các quinoxaline từ 1,2-dinitrobenzene.

Năm 2021, Song và các cộng sự báo cáo về tổng hợp các quinoxaline bằng phản ứng trao đổi hydrogen giữa các *o*-nitroaniline **59** và các 1,2-diol **60** không sử dụng kim loại chuyển tiếp (Sơ đồ 1.32). Phản ứng được thực hiện dưới khí quyển argon trong dung môi toluene ở nhiệt độ cao có mặt xúc tác NaOH đạt hiệu suất 44-96% [103]. Xúc tác của quá trình cần sử dụng kim loại quý dạng nano tương đối đắt đỏ và không dễ điều chế. Tuy có thể tái sử dụng, xúc tác cần phải xử lý lại để tránh giảm hiệu quả xúc tác.



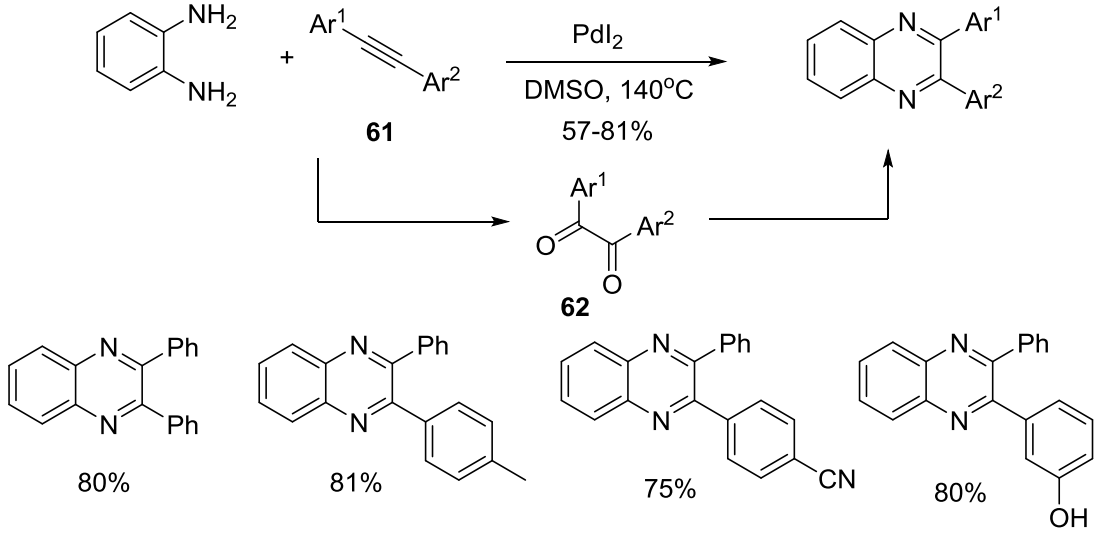
Sơ đồ 1.32. Tổng hợp các quinoxaline từ các o-nitroaniline.

1.2.3 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng các alkyne

Các hợp chất mang liên kết bội carbon-carbon (nối đôi, nối ba) có thể chuyển hóa thành các hợp chất carbonyl dưới tác dụng của nhiều loại xúc tác khác nhau. Do đó, các hợp chất không no có thể tham gia phản ứng tổng hợp vòng quinoxaline với các *o*-phenylenediamine.

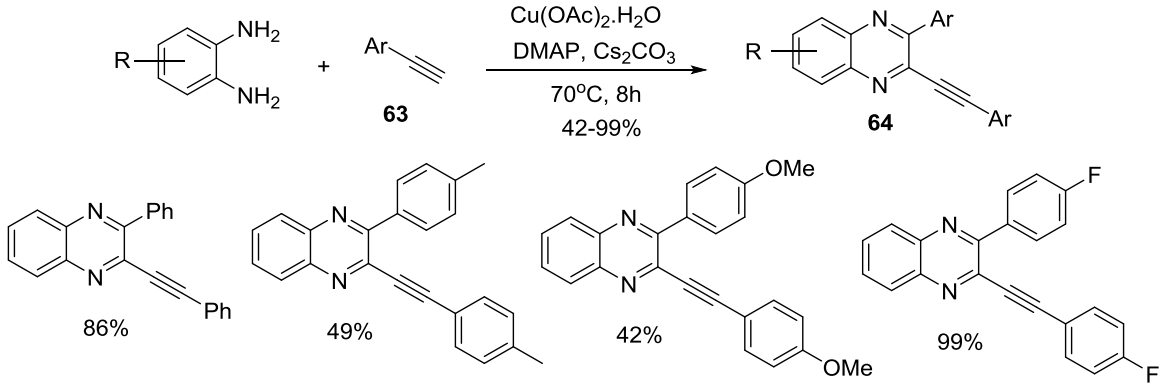
Năm 2008, Provot and Alami sử dụng hệ DMSO-PdI_2 làm tác nhân oxy hóa các alkyne thơm **61** tạo ra các dicarbonyl **62** ở 140°C. Sau đó, vòng quinoxaline được

tạo thành từ phản ứng của *o*-phenylenediamine với benzil **62** (Sơ đồ 1.33) [59]. Chandrasekhar cải tiến hệ xúc tác của phản ứng này sử dụng $PdCl_2/CuCl_2$ trong polyethylene glycol có khả năng oxy hóa alkyne **61** ở nhiệt độ phòng làm phản ứng xảy ra ở điều kiện êm dịu hơn [15].



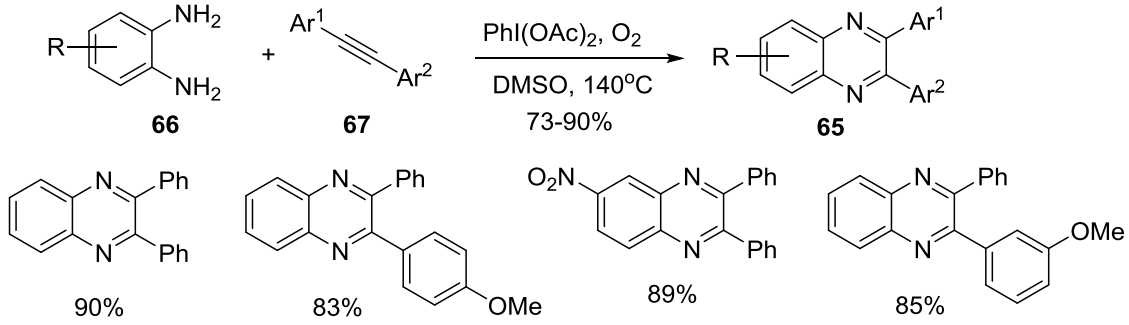
Sơ đồ 1.33. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng PdI_2.

Năm 2011, Chen tổng hợp các quinoxaline **64** thông qua phản ứng của *o*-phenylenediamine và các alkyne đầu mạch **63** có mặt $Cu(OAc)_2$ trong toluene ở 70°C (Sơ đồ 1.34). Ion Cu^{2+} đóng vai trò hoạt hóa nối ba C≡C, thúc đẩy phản ứng cộng amine vào alkyne [102]. Sau đó, Wang và các cộng sự đã phát triển hệ xúc tác dị thể Fe_3O_4@Cu_2O–graphene oxide với cấu trúc xốp nano có thể tái sử dụng trong quá trình tổng hợp các quinoxaline theo phương pháp của Chen [105].



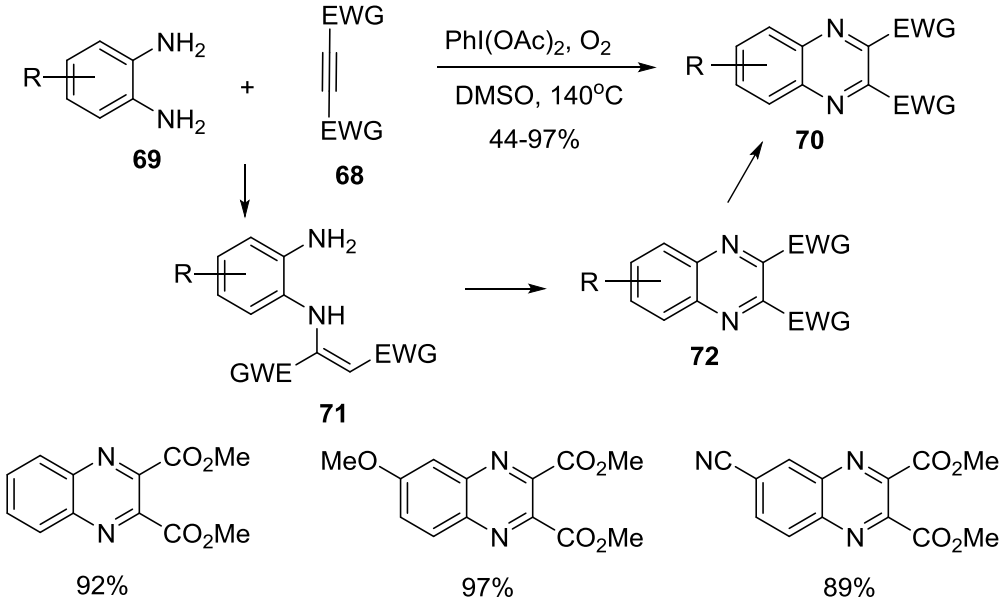
Sơ đồ 1.34. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne sử dụng $Cu(OAc)_2$.

Để tránh việc phải sử dụng các hợp chất có chứa kim loại chuyển tiếp, Chuang và Wang phát triển xúc tác $PhI(OAc)_2$ nhằm tổng hợp các quinoxaline **65** thông qua phản ứng của các diamine **66** và alkyne **67** có mặt oxygen khi đun nóng trong DMSO ở 120°C (Sơ đồ 1.35) [17].



Sơ đồ 1.35. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne.

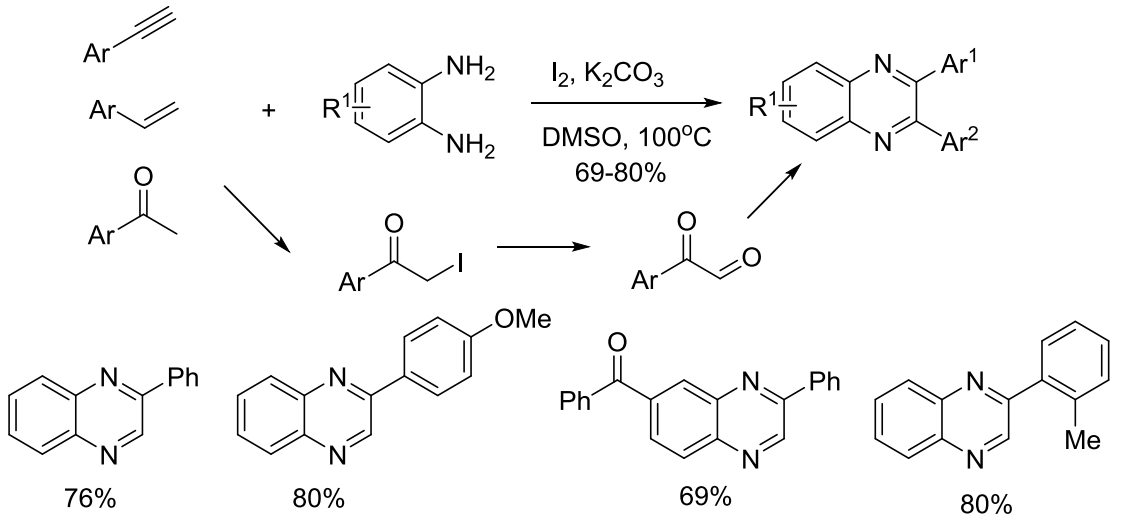
Takeda và Minakata mở rộng phản ứng theo hướng sử dụng các alkyne **68** mang các nhóm hút electron (EWG) như $–CO_2R$, $-SO_2Ph$ phản ứng với các o-phenylenediamine **69** có mặt $PhI(OAc)_2$ trong DMF tạo thành các quionxaline **70** thông qua việc hình thành sản phẩm cộng Michael **71**, dihydroquinoxaline **72** (Sơ đồ 1.36) [71].



Sơ đồ 1.36. Tổng hợp các quinoxaline từ alkyne mang nhóm hút electron.

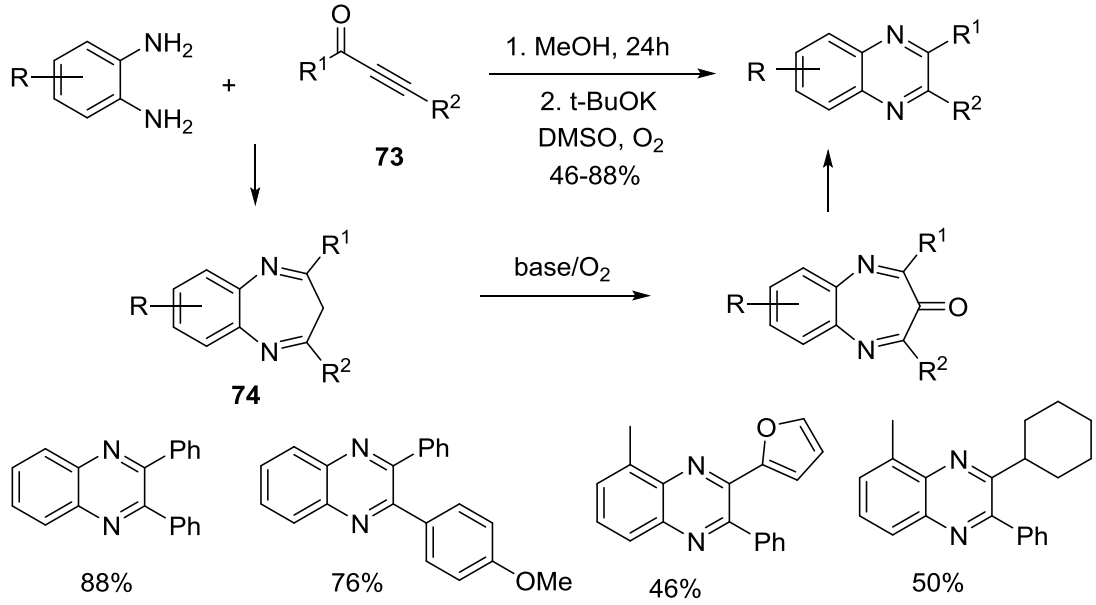
Bathula phát hiện ra rằng iodine cũng có thể điều hòa quá trình oxy hóa đóng vòng tương tự để tổng hợp các quinoxaline bằng cách đun nóng các alkyne trong

DMSO ở 100°C trong không khí [99]. Bên cạnh các alkyne đầu mạch, phản ứng cũng thành công với các arylethene hoặc ketone thơm (Sơ đồ 1.37).



Sơ đồ 1.37. Tổng hợp các quinoxaline sử dụng iodine.

Cui và cộng sự đề xuất quá trình tổng hợp quinoxaline từ phản ứng của các *o*-phenylenediamine và alkynone **73**. Phản ứng diễn ra cần môi trường base mạnh $(CH_3)_3COK$ trong DMSO, sử dụng O_2 không khí làm chất oxy hóa để loại bỏ nhóm methylene từ sản phẩm trung gian **74** (Sơ đồ 1.38) [88].



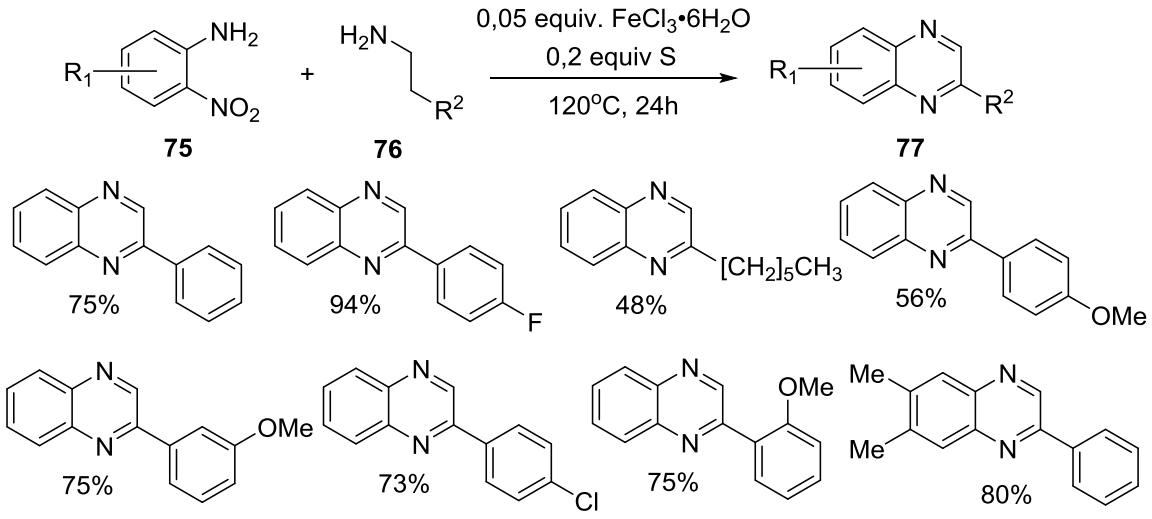
Sơ đồ 1.38. Tổng hợp các quinoxaline từ alkynone.

Nhìn chung, tuy các quá trình tổng hợp vòng quinoxaline trên đã tránh được việc sử dụng các hợp chất có chứa kim loại chuyển tiếp nhưng điều kiện phản ứng tương đối khắc nghiệt như cần sử dụng base mạnh, chất oxy hóa mạnh.

1.2.4 Tổng hợp dẫn xuất quinoxaline sử dụng lưu huỳnh

Trong các phản ứng, lưu huỳnh có thể vừa đóng vai trò chất oxy hóa hoặc chất khử. Do đó, khả năng sử dụng lưu huỳnh trong các phản ứng tổng hợp vòng quinoxaline là khả thi và có thể đem lại những kết quả thú vị. Trong phần tiếp theo, các kết quả nghiên cứu quan trọng gần đây có liên quan đến phương pháp tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline sử dụng lưu huỳnh này sẽ được trình bày một cách tóm lược.

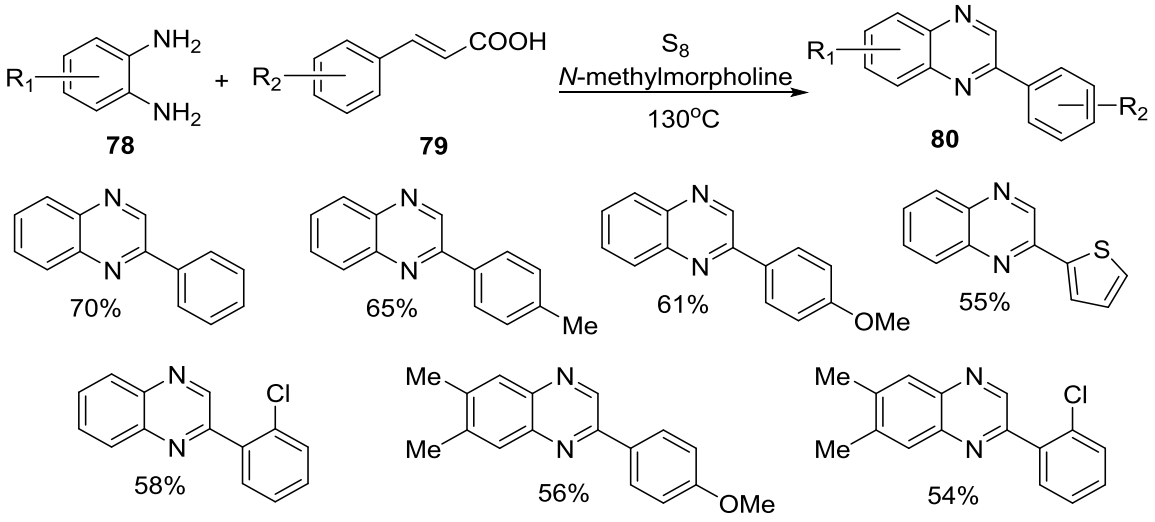
Năm 2013, T. B. Nguyên đã mô tả phương pháp tổng hợp các quinoxaline **77** từ các *o*-nitroaniline 7**5** và 2-arylethylamine **76** một cách trực tiếp nhờ hệ xúc tác iron/sulfur (Sơ đồ 1.39). Thực chất, xúc tác cho phản ứng ngưng tụ trong điều kiện không có dung môi là iron sulfide được tạo ra từ $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ và lưu huỳnh [68].



Sơ đồ 1.39. Tổng hợp các quinoxaline từ 2-arylethylamine.

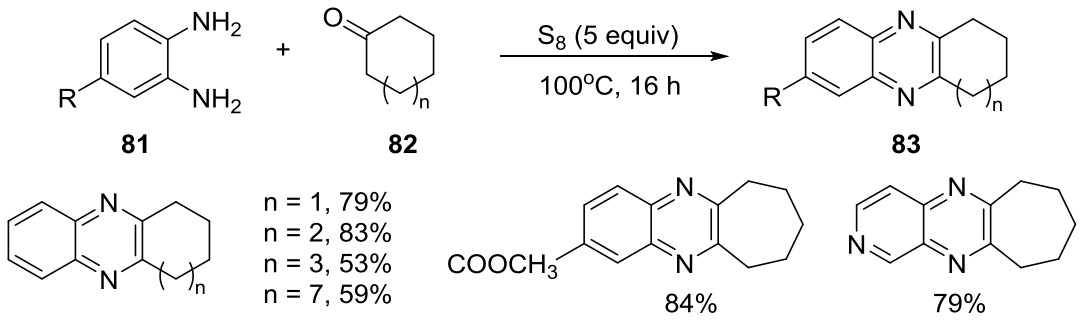
Các *o*-phenylenediamine từ lâu đã được biết đến có khả năng bị oxy hóa nhanh chóng trong điều kiện thường, dễ dàng chuyển sang sẫm màu trong không khí. Tuy nhiên, các bis-diaza-nucleophile này lại tương đối ổn định với lưu huỳnh ngay cả ở nhiệt độ cao. Năm 2016, K. N. Singh đã báo cáo về phản ứng của các 2-aminoaniline **78** với cinnamic acid **79** tạo thành các 2-arylquinoxaline **80** sử dụng lưu huỳnh để

điều hòa quá trình ghép mạch C-N kèm theo tách carboxyl ở 130°C không cần sử dụng dung môi (Sơ đồ 1.40) [31].



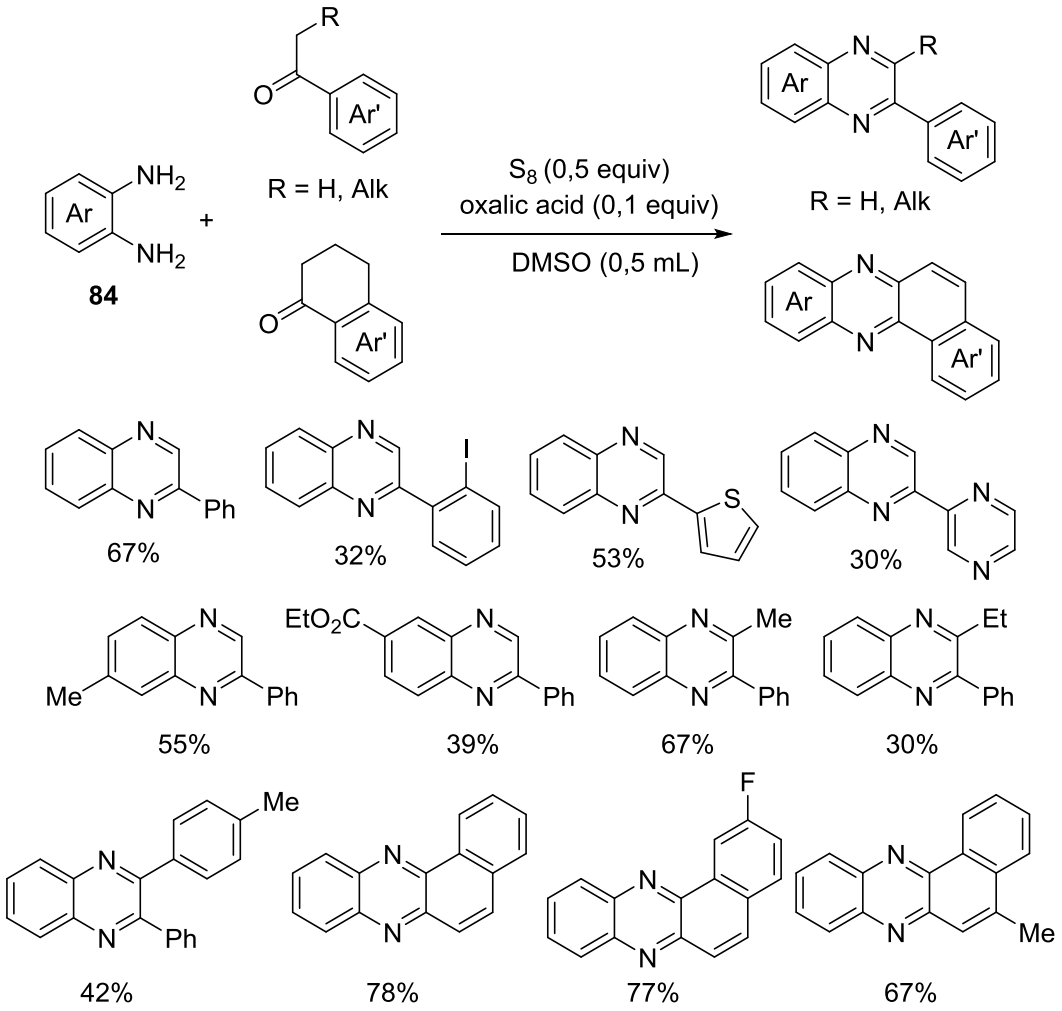
Sơ đồ 1.40. Tổng hợp các quinoxaline từ các cinnamic acid.

Năm 2017, T.B Nguyên và các cộng sự đã nghiên cứu phản ứng oxy hóa ghép mạch giữa các *o*-phenylenediamine **81** và cycloalkanone **82** trong môi trường lưu huỳnh nóng chảy có thể dễ dàng thu được các quinoxaline **83** (Sơ đồ 1.41) [65].



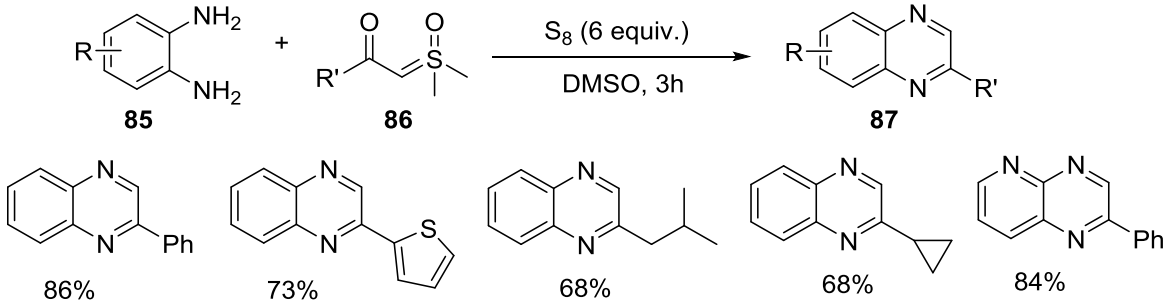
Sơ đồ 1.41. Tổng hợp các quinoxaline từ các cycloalkanone.

Phản ứng đã được tiếp tục phát triển thành công với các ketone mạch hở. Lưu huỳnh thể hiện khả năng xúc tác cho quá trình ngưng tụ oxi hóa của các o-phenylenediamine **84** với các acetophenone trong DMSO tạo thành dẫn xuất quinoxaline. Phản ứng có thể được mở rộng khi thay thế các acetophenone bởi các α-tetralone, propiophenone hay các chất tương tự để thu được các naphthoquinoxaline (Sơ đồ 1.42) [61].



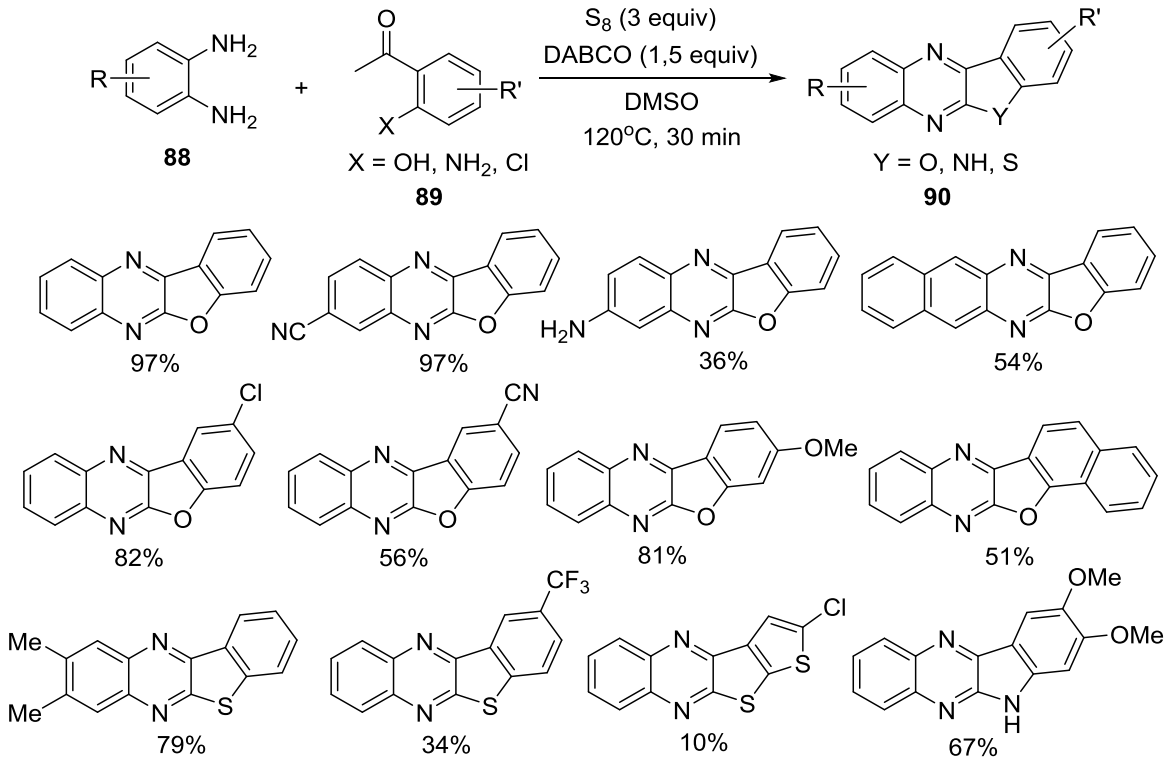
Sơ đồ 1.42. Tổng hợp các quinoxaline từ các acetophenone hoặc tetralone.

Rất gần đây, S.K Pandey cũng đã có báo cáo về tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline **85** từ phản ứng của *o*-phenylenediamine **86** và các sulfoxonium ylide **87** trong DMSO sử dụng lưu huỳnh làm chất điều hòa (Sơ đồ 1.43) [16].



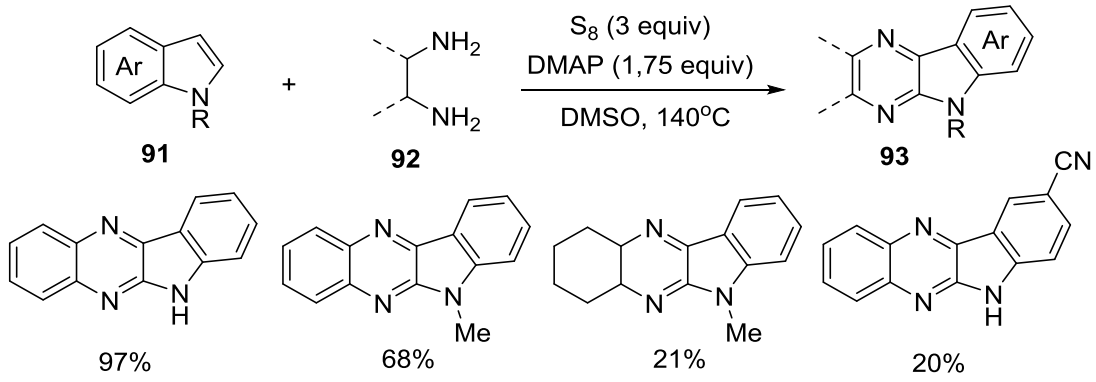
Sơ đồ 1.43. Tổng hợp các quinoxaline từ các sulfoxonium ylide.

Ở Việt Nam, nhóm nghiên cứu của Đại học Kĩ thuật thành phố Hồ Chí Minh đã công bố phản ứng ngưng tụ giữa *o*-phenylenediamine **88** và *o*-hydroxyacetophenone **89** (có thể thay bằng *o*-chloroacetophenone) tạo thành benzofuroquinoxaline **90** có mặt sulfur là chất điều hòa, DABCO là base trong dung môi DMSO (Sơ đồ 1.44) [96].



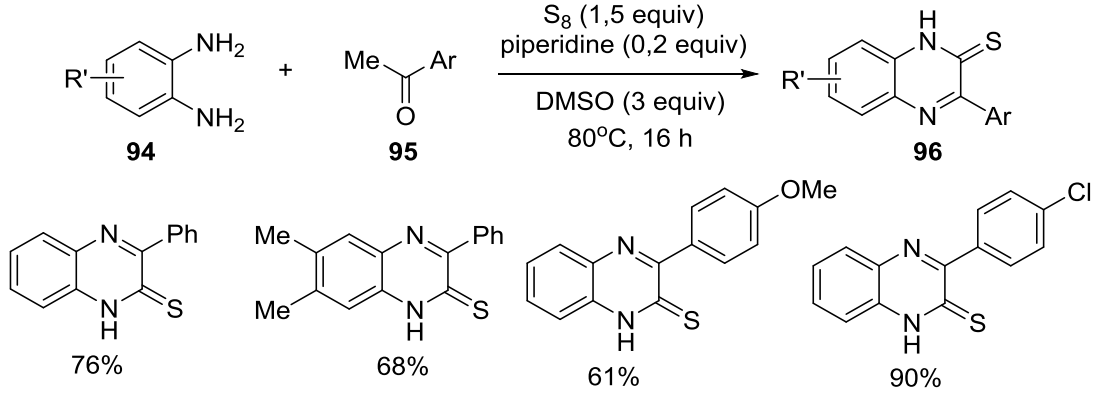
Sơ đồ 1.44. Tổng hợp các quinoxaline từ các o-hydroxyacetophenone.

Nhóm nghiên cứu trên cũng đã mở rộng phản ứng để tổng hợp các 6H-indolo[2,3-b]quinoxaline **93** từ các indole **91** thông dụng và các 1,2-phenylediamine **92** có mặt lưu huỳnh, base DMAP, và dung môi DMSO (Sơ đồ 1.45). Phản ứng đạt hiệu suất trung bình ngay cả khi mang các nhóm phenol, pyrazole, cyano, và amine bậc hai. Tuy nhiên, khi có mặt các nhóm thế trên vòng indole hoặc sử dụng 1,2-diaminocyclohexane thì hiệu suất phản ứng giảm đi đáng kể [35].



Sơ đồ 1.45. Tổng hợp các quinoxaline từ các indole.

Năm 2022, nhóm nghiên cứu tại phòng Hóa dược, ĐH Khoa học Tự nhiên đã báo cáo về phương pháp tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione **96** nhanh gọn thông qua phản ứng ngưng tụ oxy hóa ba thành phần của các acetophenone **95** với các *o*-phenylenediamine **94** và lưu huỳnh trong DMSO có mặt piperidine làm xúc tác (Sơ đồ 1.31). Sản phẩm thu được ở dạng kết tủa từ hỗn hợp phản ứng nên có thể dễ dàng phân tách [63].



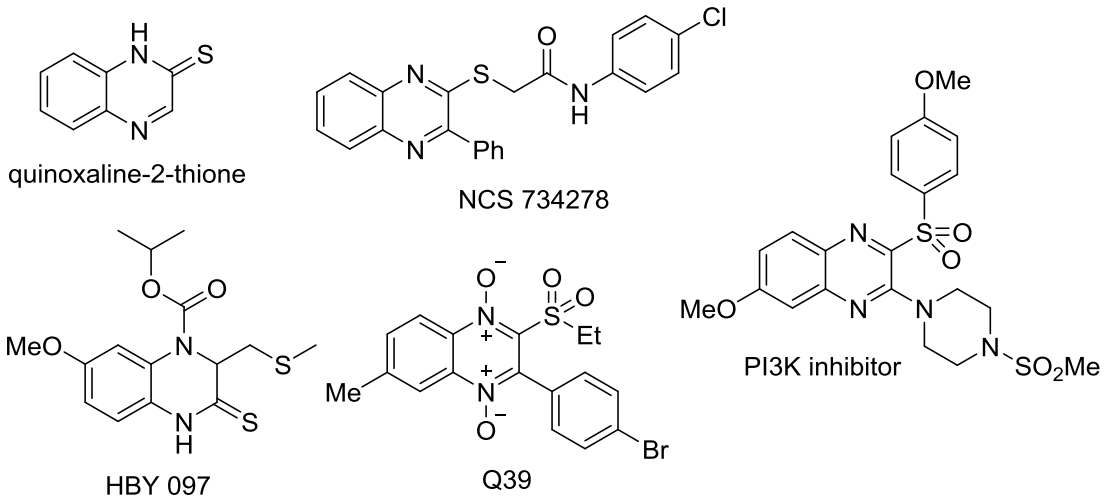
Sơ đồ 1.46. Tổng hợp các quinoxaline từ các acetophenone.

Như vậy, mặc dù phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline có sử dụng lưu huỳnh đã được phát triển trong hơn chục năm gần đây nhưng số lượng cũng như phổ chất vẫn còn hạn chế. Đặc biệt, bên cạnh việc sử dụng *o*-phenylenediamine thì chất đầu còn lại hầu hết đều là các hợp chất carbonyl, vẫn chưa có công bố sử dụng các hợp chất alkyne. Trong khi đó, chiến lược chức hóa trực tiếp các alkyne đầu mạch thông qua quá trình oxy hóa liên kết C≡C của alkyne để thu được các hợp chất 1,2-dicarbonyl, sau đó phản ứng với *o*-phenylenediamine để tạo ra 3H-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 vốn đặc biệt nhạy cảm với các chất oxy hóa thông thường, bao gồm cả oxy không khí [27].

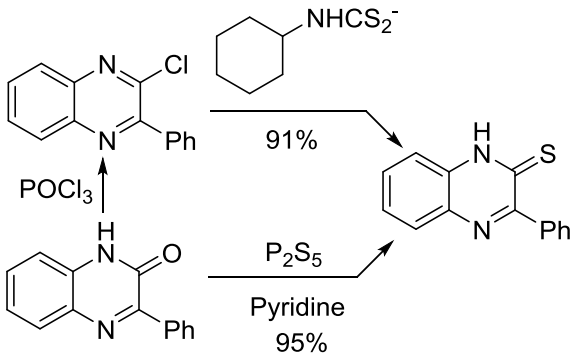
1.2.5 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

Các 3-arylquinoxaline-2-thione là một lớp dẫn xuất của quinonxaline thường đóng vai trò làm chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học được dùng làm dược phẩm như HBY 097 là thuốc điều trị ADIS, NCS 734278 là thuốc chống ung thư… (xem Hình 1.6). Ngoài ra, các 3-arylquinoxaline-2-thione cũng được sử dụng để tổng hợp vật liệu polymer dùng trong pin quang điện, diode phát quang [7].



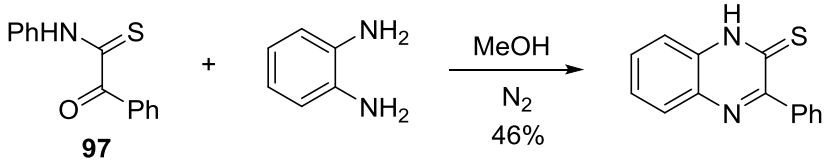
Hình 1.6. Một số hợp chất quinoxaline-2-thione có hoạt tính sinh học.

Có hai phương phương pháp chủ yếu hiện nay để tổng hợp bộ khung quinoxaline-2-thione. Hướng thứ nhất là sử dụng các phản ứng chuyển hóa nhóm chức trên bộ khung quinoxaline có sẵn. Ví dụ như Chuwa và cộng sự sử dụng tác nhân P_2S_5 trong môi trường kiềm [72] hay Khan sử dụng *N*-cyclohexyl dithiocarbamate [86] (Sơ đồ 1.47). Các tác nhân trên đều có nhược điểm là khả năng phản ứng cao, rất nhạy với độ ẩm, khó bảo quản, độ chọn lọc nhóm chức thấp.



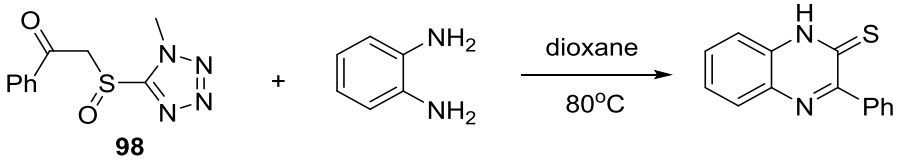
Sơ đồ 1.47. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione bằng phương pháp chuyển hóa nhóm chức.

Hướng thứ hai để thu được bộ khung quinoxaline-2-thione là sử dụng phản ứng ngưng tụ của *o*-phenylenediamine với các hợp chất benzoyl. Chen sử dụng phản ứng của acyl thioformanilide **97** với *o*-phenylenediamine trong methanol dưới khí quyển N_2 ở nhiệt độ phòng tạo ra 3-phenylquinoxaline-2-thione (Sơ đồ 1.48) [58].



Sơ đồ 1.48. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ acyl thioformanilide.

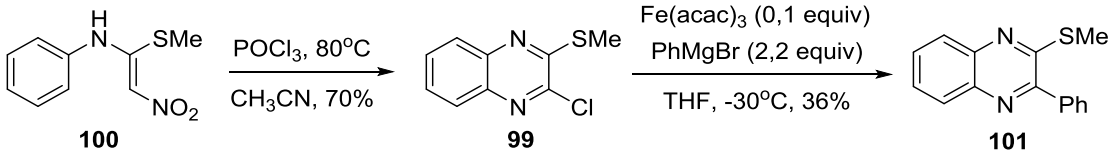
Jun Dong tổng hợp phenacyl sulfoxide mang nhóm 1-methyl-1H-tetrazole **98** rồi cho phản ứng với các *o*-phenylenediamine để thu được các quinoxaline-2-thione (Sơ đồ 1.49) [45].



Sơ đồ 1.49. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ phenacyl sulfoxide.

Junjappa tổng hợp bộ khung quinoxaline-2-thione **99** thông qua phản ứng đóng vòng của *α*-nitroketene *N*,*S*-anilinoacetal **100** khi có mặt $POCl_3$ ở 80°C trong CH_3CN [98]. Sau đó, bằng phản ứng nối mạch của **99** với PhMgBr trong THF sử dụng xúc tác $Fe(acac)_3$ sẽ thu được phenylquinoxaline-2(1H)-thione **101** (Sơ đồ 1.50). Quá

trình đã được áp dụng để tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline làm tác nhân có hoạt tính sinh học chống trypanosomal và leishmanial [44].



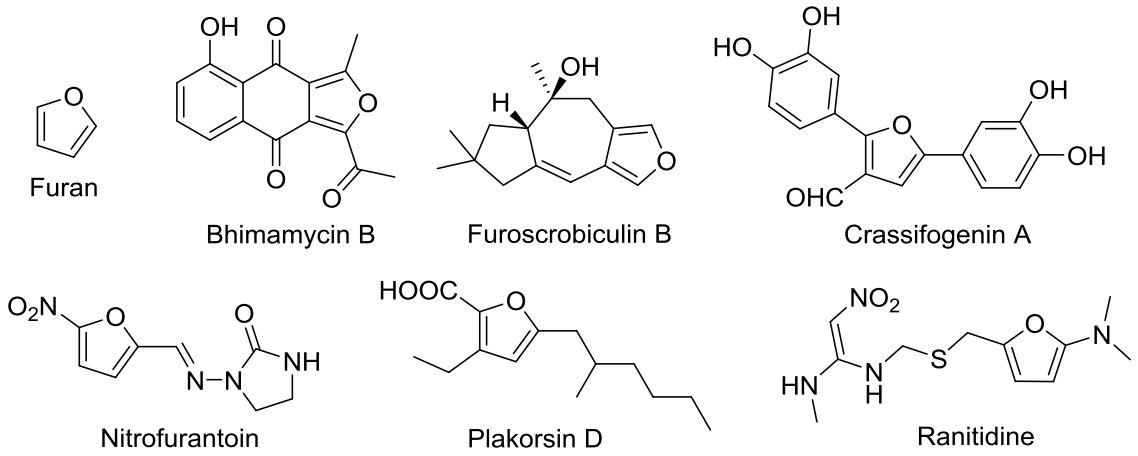
100 **99** **101**

Sơ đồ 1.50. Tổng hợp phenylquinoxaline-2(1H)-thione từ α-nitroketene N,S-anilinoacetal.

Nhìn chung, các quá trình tổng hợp quinoxaline-2-thione hiện nay đều cần tới các chất đầu có độ chức hóa cao, cần nhiều bước để tổng hợp, không thân thiện với môi trường do hợp chất trung gian chứa lưu huỳnh có mùi khó chịu, độc hại. Trong khi đã có khá nhiều các dẫn xuất quinoxaline được tổng hợp thành công thông qua phản ứng của các hợp chất carbonyl và *o*-phenylenediamine có mặt lưu huỳnh thì hiện tại vẫn chưa có các công bố tương tự với các hợp chất alkyne. Do đó, việc xây dựng phương pháp mới tổng hợp các dẫn xuất 3-arylquinoxaline-2-thione 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

Furan là một cấu trúc rất phổ biến trong các hợp chất thiên nhiên như terpene hoặc alkaloid. Trong đó, rất nhiều các dẫn xuất furan đa nhóm thế thể hiện hoạt tính sinh học đáng chú ý như khả năng ức chế enzyme, diệt khuẩn… Ví dụ như Plakorsin D là một furan ba nhóm thế phân lập từ loài bọt biển *Plakortis simplex* có hoạt tính chống ung thư; Bhimamycin B là một furanonaphthoquinone sản xuất từ họ vi khuẩn *Streptomyces* có khả năng kháng khuẩn mạnh. Nhiều loại dược phẩm thương mại cũng có chứa các hoạt chất là các dẫn xuất furan đa nhóm thế. Một số loại thuốc phổ biến có thể kể đến như: Nitrofurantoin là thuốc dùng điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp không biến chứng và mạn tính; Ranitidine là thuốc kháng thụ thể histamin H2 dùng trong các trường hợp loét dạ dày, tá tràng (xem Hình 1.7). Ngoài ra, các furan đa nhóm thế còn là chất trung gian của rất nhiều các quá trình tổng hợp hóa học [11].



Hình 1.7. Furan và một số dẫn xuất furan.

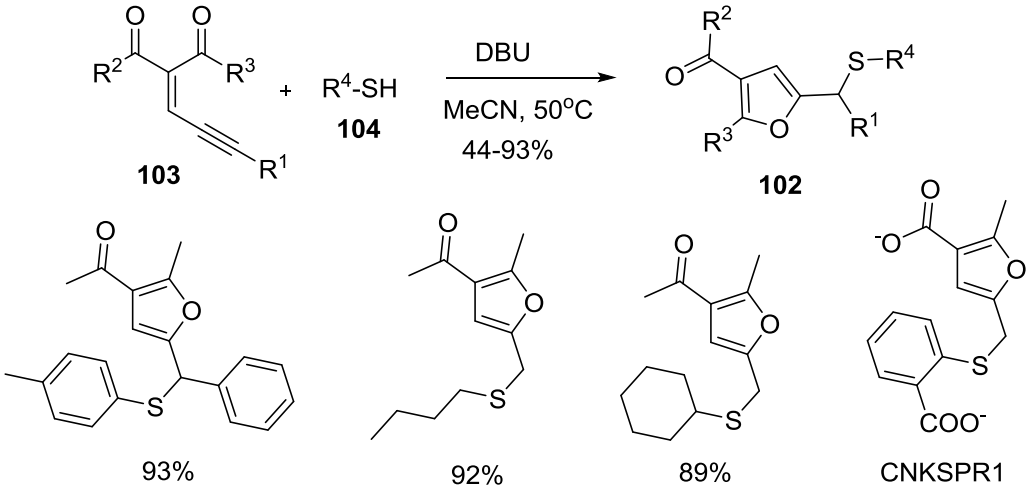
Các phương pháp tổng hợp vòng furan rất đa dạng và phong phú. Về cơ bản, các phản ứng tạo vòng furan có thể phân chia thành các hướng chính bao gồm: phản ứng ngưng tụ không oxy hóa khử, phản ứng sử dụng xúc tác chứa kim loại chuyển tiếp và phản ứng ứng oxy hóa khử không sử dụng kim loại chuyển tiếp.

1.3.1 Các phản ứng không oxy hóa khử tạo vòng furan

Phương pháp cổ điển sử dụng các phản ứng ngưng tụ như phản ứng Paal-Knorr và phản ứng Feist-Benary để tạo thành vòng furan. Phản ứng Paal-Knorr tổng hợp vòng furan từ các hợp chất 1,4-diketone trong môi trường acid. Cơ chế phản ứng thông qua quá trình proton hóa một nhóm carbonyl rồi chuyển thành dạng enol. Tiếp theo, dạng enol sẽ tấn công nội phân tử vào nhóm carbonyl còn lại để tiến hành vòng hóa. Cuối cùng là quá trình tách nước của hemiacetal tạo thành furan. Phản ứng Feist-Benary là phản ứng giữa các α-halo ketone và β-dicarbonyl xúc tác bởi ammonia hay các amine như pyridine. Bước đầu của phản ứng tương tự với ngưng tụ Knoevenagel tạo thành enolate. Sau đó, enolate thế halogen của α-halo ketone. Cuối cùng là quá trình enol hóa và đóng vòng tạo dẫn xuất furan. Một số nghiên cứu gần đây vẫn tiếp tục kế thừa, phát triển hai hướng tổng hợp này [94].

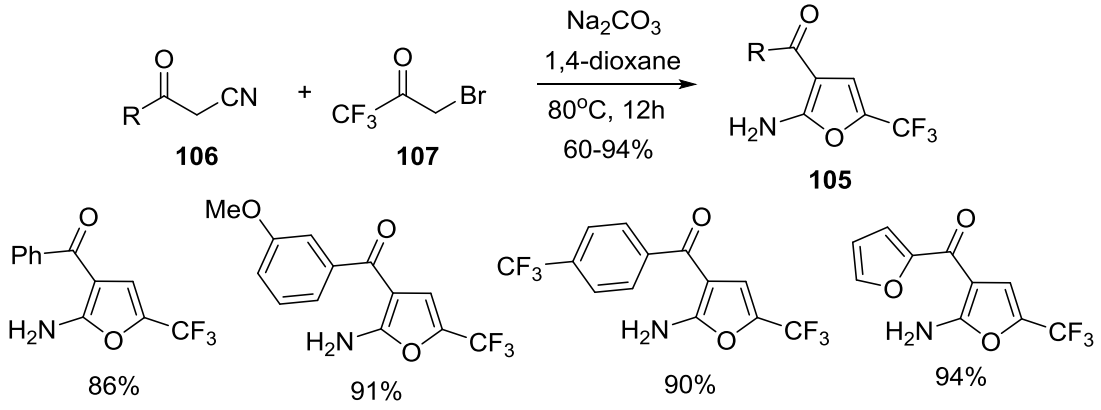
Năm 2019, Wu báo cáo về phản ứng một bình của tổng hợp các dẫn xuất (2-furyl)methyl thioether **102** từ các enynone liên hợp **103** và thiophenol hoặc thiols **104** trong điều kiện tương đối êm dịu (Sơ đồ 1.51). Phản ứng tạo ra sản phẩm allene trung

gian và trải qua quá trình vòng hóa 5-exo-dig. Phương pháp đã được áp dụng để tổng hợp CNKSPR1 là tiền chất ức chế giai đoạn cuối của glutathione [108].



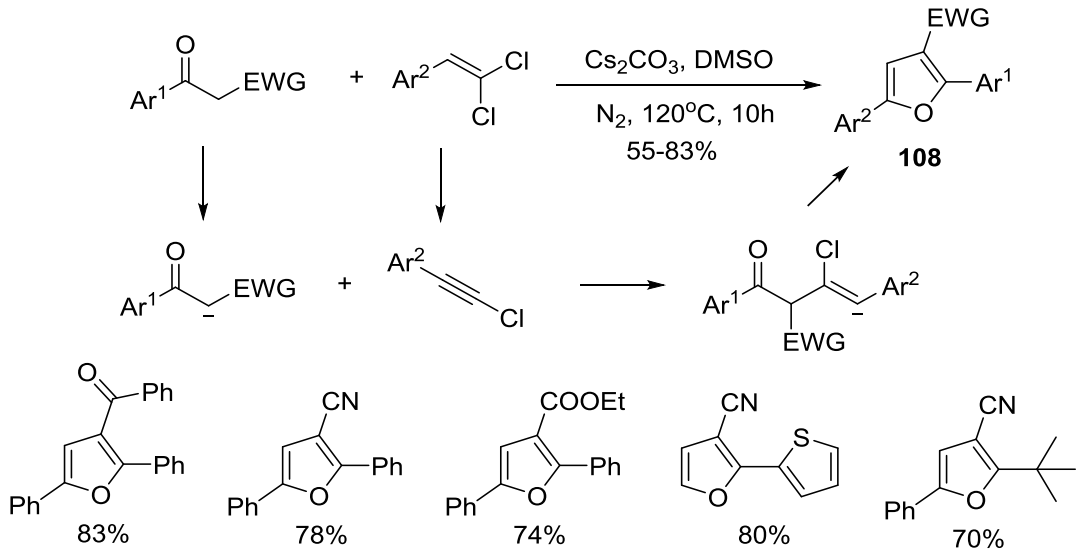
Sơ đồ 1.51. Tổng hợp các (2-furyl)methyl thioether.

Weng tổng hợp các 2-trifluoromethyl furan **105** từ phản ứng đóng vòng của ketonitrile **106** và 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetone **107** trong môi trường base (Sơ đồ 1.52). Phản ứng có thể áp dụng với cả các *β*-ketonitrile thơm và no để điều chế các dẫn xuất furan ứng dụng trong hóa dược và nông nghiệp [101].



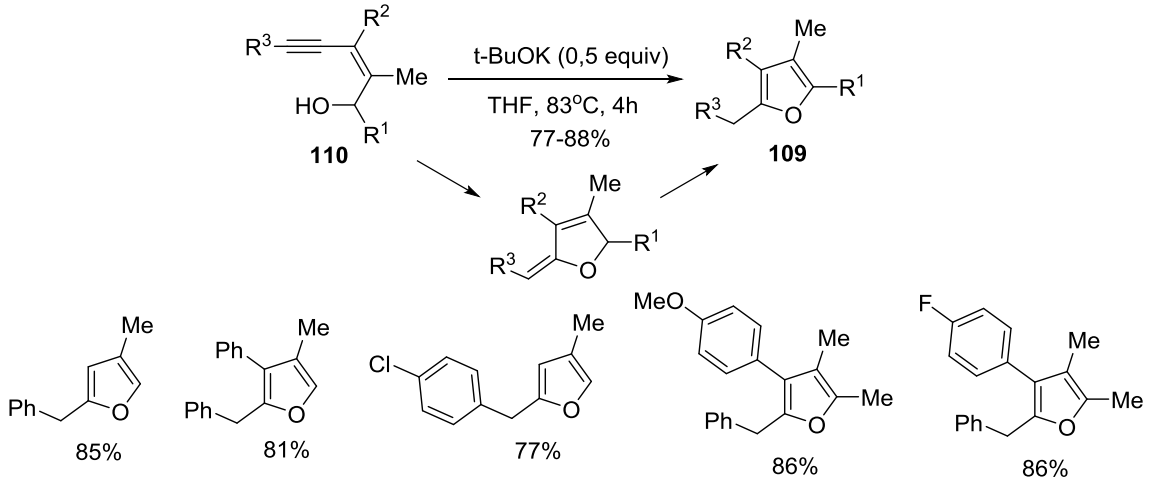
Sơ đồ 1.52. Tổng hợp các 2-trifluoromethyl furan.

Zhao tổng hợp các furan đa nhóm thế **108** từ các *β*-keto (β-diketone, β-ketoester, β-ketosulfonyl, β-ketonitrile) và vinyl dichloride (Sơ đồ 1.53). Giai đoạn đầu là phản ứng tách của các 1,1-dichloroalkene bởi base tạo ra alkynyl chloride, sau đó là phản ứng cộng nucleophile sinh ra *β*-ketoalkyne. Bước cuối cùng là quá trình vòng hóa nội phân tử tạo ra **108** [118].



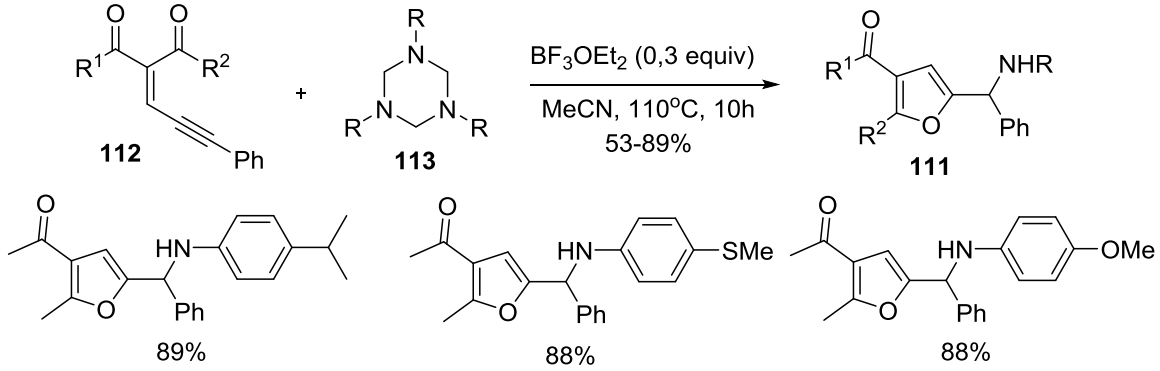
Sơ đồ 1.53. Tổng hợp các furan ba nhóm thế từ vinyl dichloride .

Năm 2021, Thibonnet thành công tổng hợp các furan **109** bằng quá trình vòng hóa 5-exo-dig trong môi trường base các 2-en-4-yn-1-ol **110** với hiệu suất tốt (Sơ đồ 1.54). Quá trình sử dụng xúc tác base rẻ tiền *t*-BuOK, tuy nhiên, lượng dư base có thể dẫn đến sự phân hủy sản phẩm furan [34].



Sơ đồ 1.54. Tổng hợp các furan đa nhóm thế từ enynol.

Tổng hợp furan đa nhóm thế cũng có thể thực hiện trong môi trường acid như Zhu và các cộng sự công bố phản ứng một bình xúc tác bởi Lewis acid tạo ra furan **111** từ các eneyne-ketone liên hợp **112** và 1,3,5-triazinanes **113** (Sơ đồ 1.55). Bước quan trọng của phản ứng là sự tấn công nucleophile nội phân tử của nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl vào liên kết ba đã được hoạt hóa nhờ BF_3 [39].



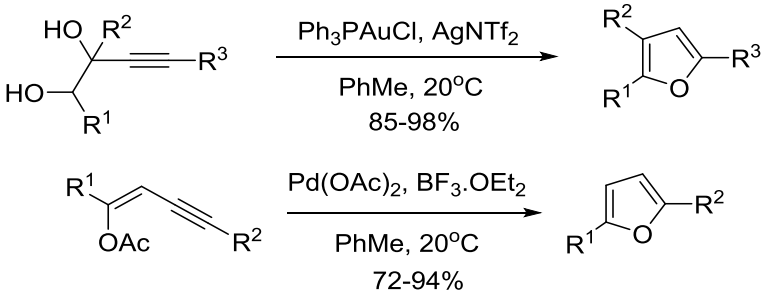
Sơ đồ 1.55. Tổng hợp các furan đa nhóm thế từ eneyne-ketone liên hợp.

Nhìn chung, các tổng hợp vòng furan bằng các phản ứng ngưng tụ không oxy hóa khử đều sử dụng chất đầu có độ chức hóa cao, cần tổng hợp qua nhiều bước. Ngoài ra, điều kiện phản ứng tương đối khắc nghiệt khi sử dụng các acid và base mạnh làm xúc tác.

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

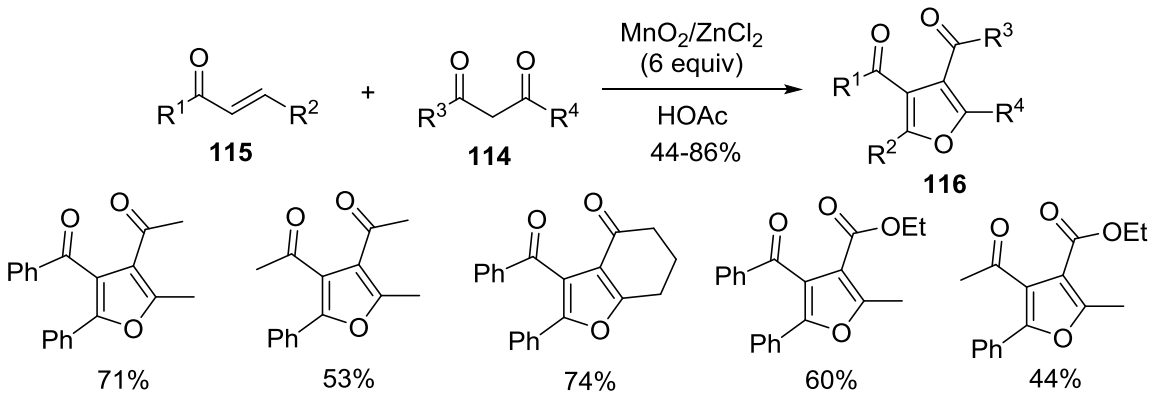
Trong thập kỉ qua, xúc tác kim loại chuyển tiếp đã được phát triển và ứng dụng rộng rãi trong các quá trình tổng hợp furan nhằm hoạt hóa chất đầu và tăng tốc độ phản ứng bằng cách phối trí hay trao đổi phối tử, phân cắt hoặc nối ghép liên kết. Ưu điểm nổi bật của các phản ứng sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp là sự phong phú trong cấu trúc của cả chất đầu và sản phẩm cùng với hiệu suất phản ứng cao [94].

Trước đây, các phản ứng ghép mạch của các alkynyl với xúc tác là hợp chất kim loại chuyển tiếp thường được sử dụng để tổng hợp vòng furan. Ví dụ như Akai sử dụng cation Au(I) điều hòa quá trình vòng hóa nội phân tử của 3-alkyne-1,2-diol [25] hay Liu sử dụng Pd(II) trong môi trường acid để tổng hợp các furan mang nhóm thế aryl hoặc alkyl ở vị trí C2 và C5 từ các enyne acetate [19] (Sơ đồ 1.56).



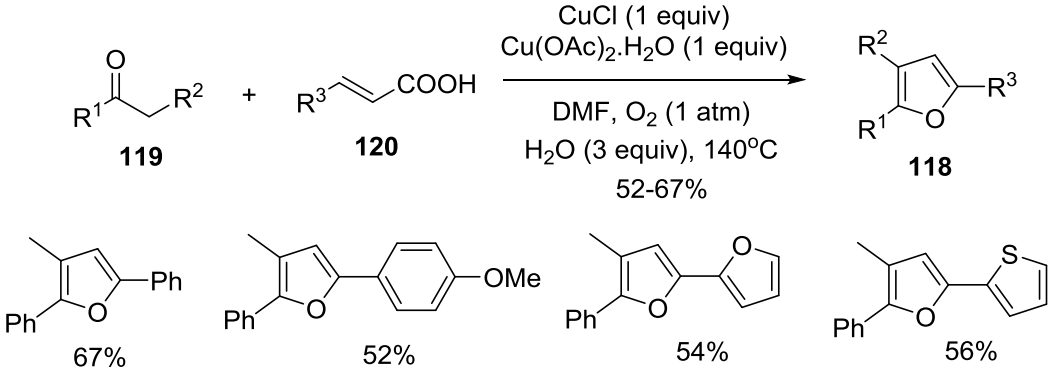
Sơ đồ 1.56. Tổng hợp furan từ các alkyne.

Năm 2014, Zhuo nghiên cứu phản ứng oxy hóa ghép mạch của các 1,3-dicarbonyl **114** với ketone **115** không no khi có mặt MnO_2 tạo thành các furan bốn nhóm thế **116** (Sơ đồ 1.57). Hợp chất 1,3-dicarbonyl tạo ra gốc tự do được bền hóa bởi sự tạo phức với Zn^{2+} rồi tiến hành quá trình cộng vào nối đôi của ketone, vòng hóa tạo thành sản phẩm trung gian dihydrofuran [120].



Sơ đồ 1.57. Tổng hợp furan bốn nhóm thế từ hợp chất 1,3-dicarbonyl.

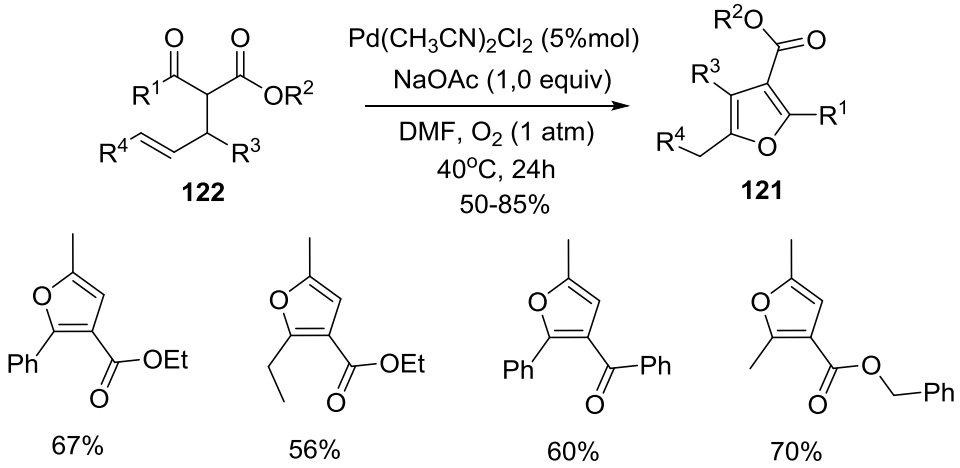
Hajra tổng hợp thành công các furan ba nhóm thế **118** bằng phản ứng đóng vòng của các ketone **119** với carboxylic acid α,β-không no **120** với sự có mặt của muối Cu trong DMF ở 140°C trong không khí (Sơ đồ 1.58). Nước đóng vai trò đặc biệt trong phản ứng, có lẽ giúp hình thành các enol trung gian để tạo phức hoạt hóa với Cu(I) [29].



Sơ đồ 1.58. Tổng hợp furan từ các carboxylic acid α,β-không no.

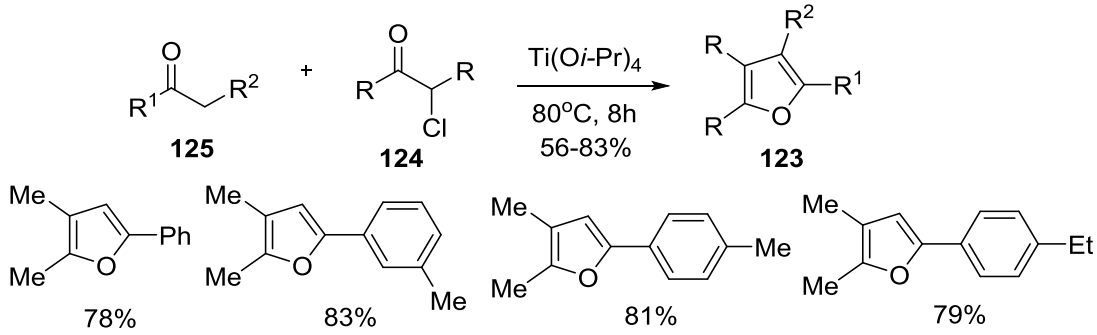
Năm 2021, Ferreira phát hiện phản ứng tổng hợp 3-carbonylfuran **121** thông qua quá trình đóng vòng đồng phân hóa Wacker của bộ khung 2-alkenyl-1,3-

dicarbonyl **122** sử dụng phức Pd làm xúc tác và O_2 làm chất oxy hóa (Sơ đồ 1.59) [9].



Sơ đồ 1.59. Tổng hợp 3-carbonylfuran từ các alkene.

Gần đây, Tang công bố quá trình tổng hợp các furan đa nhóm thế **123** từ các *α*-haloketone **124** và monoketone **125** thông qua quá trình ghép mạch kèm theo tách hydrogen có mặt titanium tetraisopropoxide Ti(O*i*-Pr)$_4$ (Sơ đồ 1.60). Bước quan trọng của phản ứng là sự tạo thành sản phẩm trung gian 1,4-diketone ở dạng enolate được bền hóa bởi phức titanium. Tuy nhiên, trong điều kiện tối ưu của phản ứng, 2-chloro-2-butanone và các ketone như 3-pentanone và valerophenone không tương tác với nhau [79].



Sơ đồ 1.60. Tổng hợp furan từ các α-haloketone.

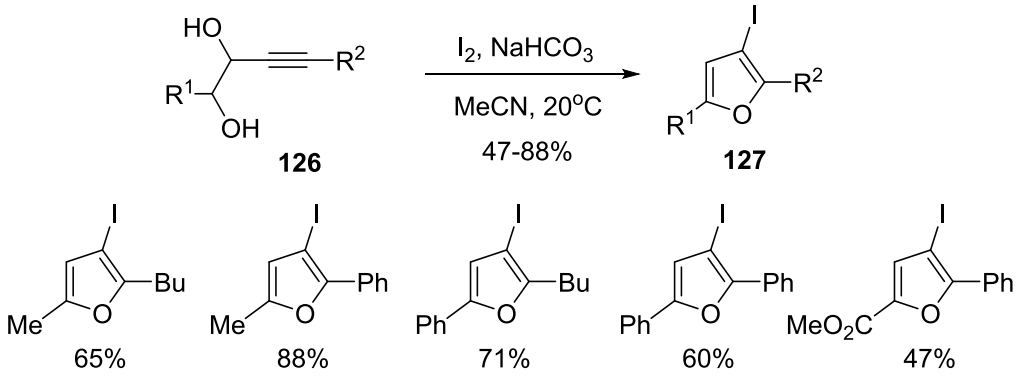
Mặc dù đã có nhiều cải tiến, các phản ứng tổng hợp vòng furan sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp vẫn có nhược điểm thường cần đến các nguyên liệu đắt tiền như phối tử, chất phụ gia hay chất xúc tác có chứa kim loại quý (Ag, Au, Pd…). Ngoài ra, việc tồn đọng kim loại nặng trong sản phẩm cũng là một vấn đề đáng chú

ý, gây cản trở khi áp dụng để tổng hợp các dược chất do quá trình tinh chế sản phẩm thu được sau phản ứng không đơn giản [23].

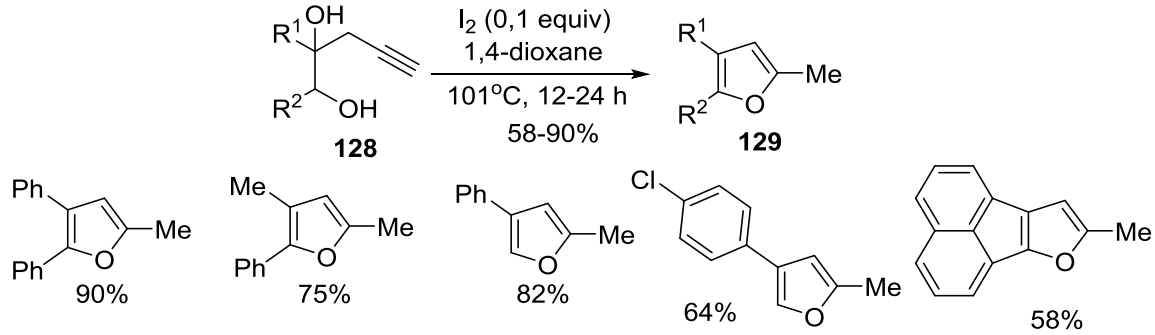
1.3.3 Các phản ứng tạo vòng furan không sử dụng kim loại chuyển tiếp

Một hướng đi nổi bật khác để hình thành vòng furan là thông qua các phản ứng oxy hóa khử với sự có mặt của tác nhân oxy hóa như iodine đơn chất mà không cần tới các hợp chất của kim loại chuyển tiếp. Đây là một phương pháp tổng hợp độc đáo và hấp dẫn bởi tính hiệu quả, đơn giản và nhanh gọn.

Năm 1996, Knight và Bew đã mô tả quá trình vòng hóa iodo 5-endodig của 3-alkynyl-1,2-diol **126**, dẫn đến sự hình thành của các 3-iodofuran **127** với hiệu suất từ trung bình đến tốt (Sơ đồ 1.61). Sản phẩm **127** thu được có chứa nguyên tử iodine có thể dễ dàng tham gia các phản ứng ghép mạch như phản ứng Sonogashira [10].



Sơ đồ 1.61. Tổng hợp các 3-iodofuran từ 3-alkynyl-1,2-diol.

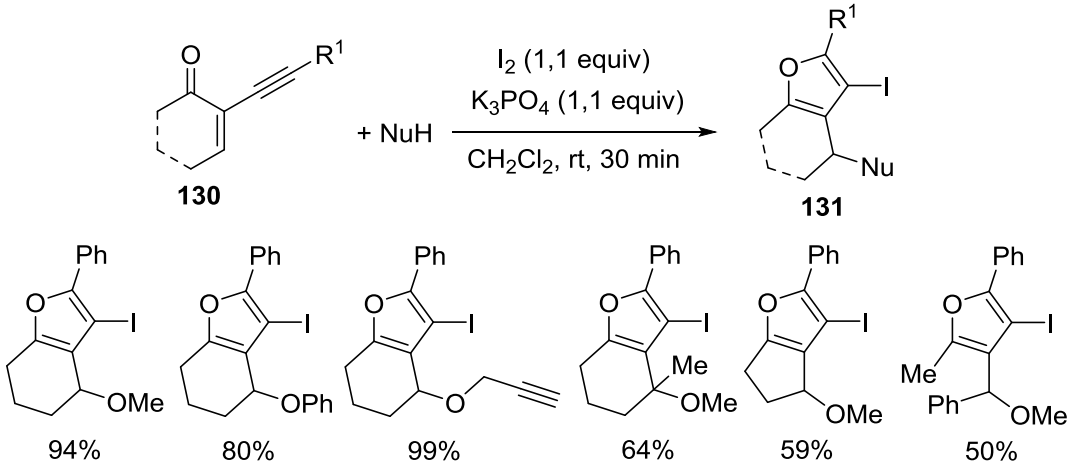


Sơ đồ 1.62. Tổng hợp các dẫn xuất của 2-metylfuran.

Phản ứng trên đã được Kumari phát triển để điều chế các dẫn xuất mang hai hoặc ba nhóm thế của 2-methylfuran **129** từ 1-popargyl-1,2-diol **128** có mặt iodine

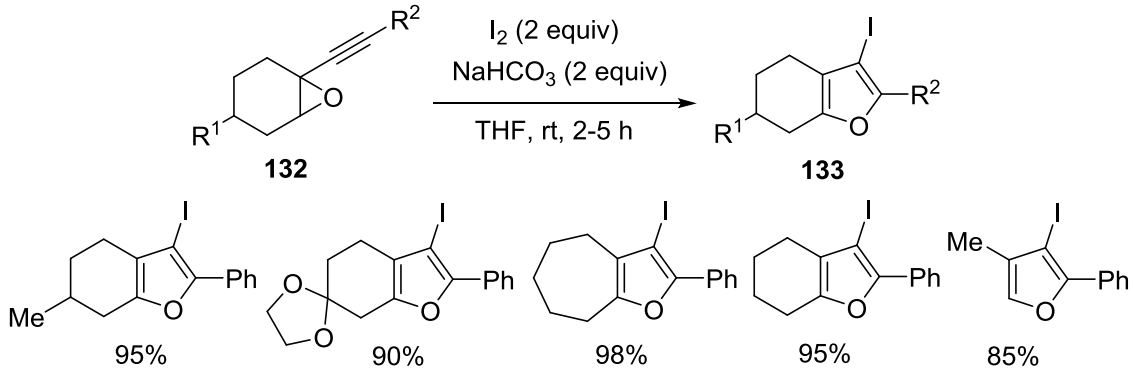
trong 1,4-dioxane (Sơ đồ 1.62). Phản ứng đi qua các quá trình gồm vòng hóa 5-exo-trig, tách nước và khử loại iodine hóa [78].

Năm 2005, Liu đã nghiên cứu khả năng vòng hóa electrophile của các 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-one **130** với các nucleophile sử dụng iodine tạo thành iodofuran **131** (Sơ đồ 1.63). Phản ứng đi qua ba bước gồm: (i) tạo ion vòng iodonium do tương tác của nối ba với cation iodine; (ii) nguyên tử oxygen tấn công kiểu anti vào ion vòng; (iii) cộng 1,4 của nucleophile vào liên kết đôi tạo thành dẫn xuất furan [57].



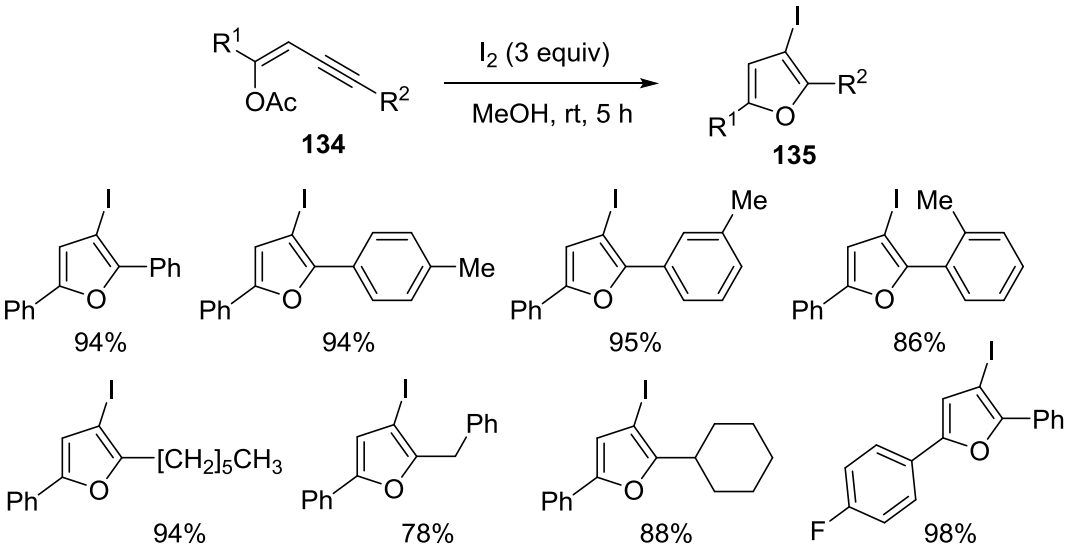
Sơ đồ 1.63. Tổng hợp các 3-iodofuran từ 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-one.

Năm 2008, Liang thông báo về phản ứng vòng hóa iodo electrophilic của các dẫn xuất propargyl oxirane **132** tạo thành các 3-iodofuran **133**. Phản ứng được tiến hành với sự có mặt của iodine, $NaHCO_3$ trong THF đạt hiệu suất khoảng 72-98% (Sơ đồ 1.64). Phản ứng cũng đi qua sự tạo thành ion vòng idonium và sự tấn công kiểu anti của nguyên tử oxygen rồi tách proton [110].



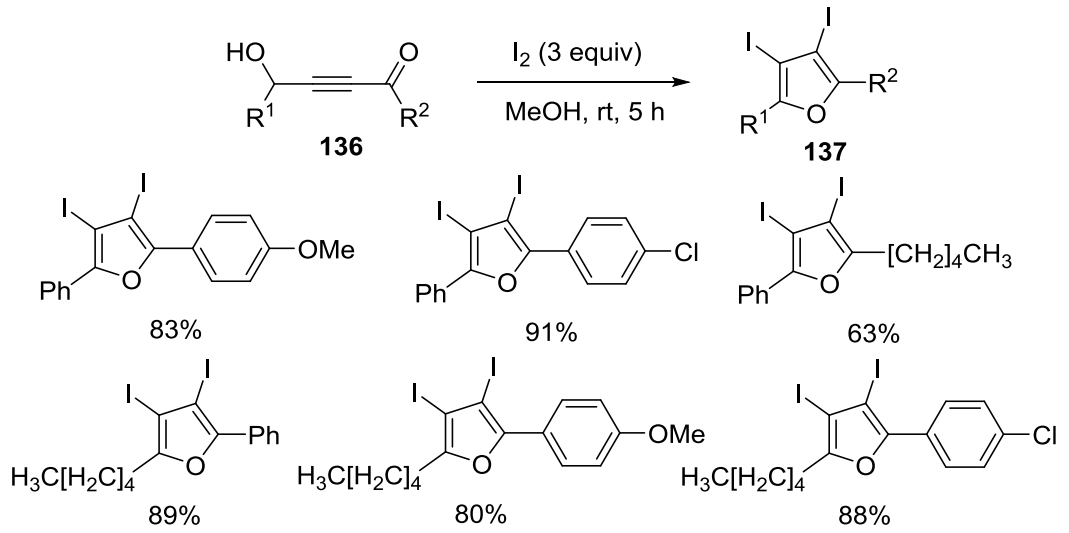
Sơ đồ 1.64. Tổng hợp các 3-iodofuran từ oxirane.

Phản ứng vòng hóa iodo của enyne acetate liên hợp **134** cũng dẫn đến sự hình thành của vòng furan mang nhóm iodine **135** với hiệu suất cao (Sơ đồ 1.38). Tuy nhiên, tác nhân enyne acetate ban đầu cần được tổng hợp thông qua phản ứng ghép mạch xúc tác bởi palladium/copper [18].



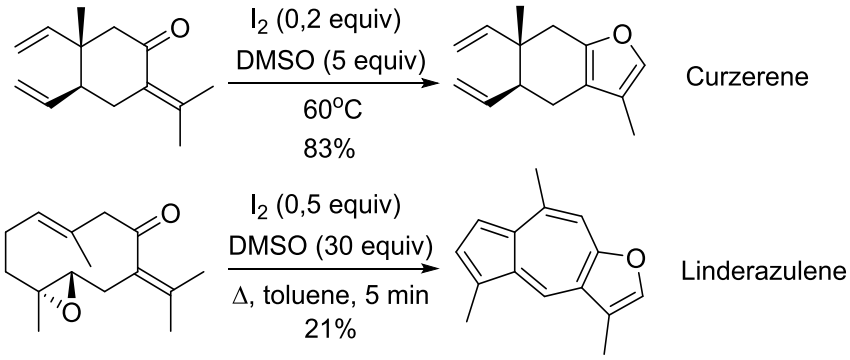
Sơ đồ 1.65. Tổng hợp các 3-iodofuran từ enyne acetate.

Năm 2011, Yamamoto đã báo cáo về quá trình tổng hợp các diiodofuran **137** xuất phát từ alkynone **136** sử dụng I_2 trong CH_3OH (Sơ đồ 1.66). Phản ứng diễn ra qua sự hình thành cation allene rồi cộng nucleophile nội phân tử để tạo thành diiodofurane **137** [113].



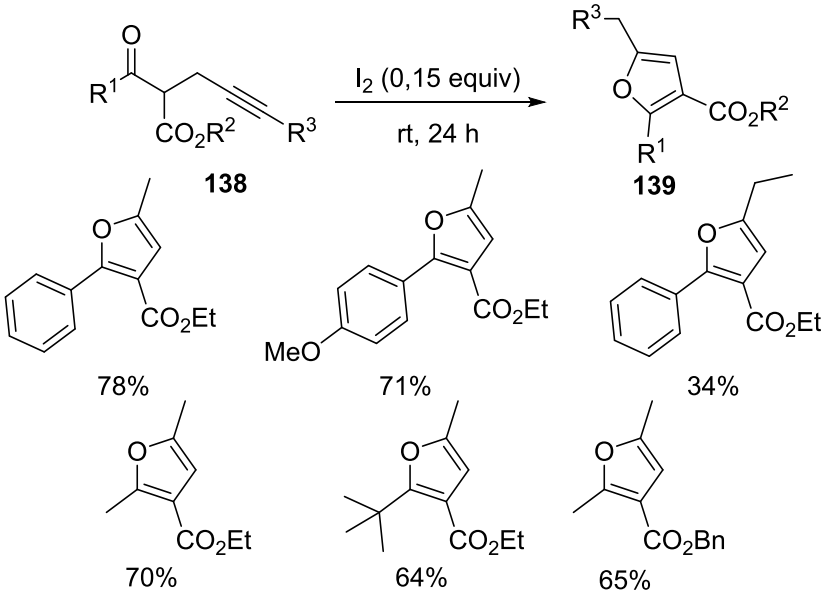
Sơ đồ 1.66. Tổng hợp các diiodofuran từ alkynone.

Năm 2019, nhóm nghiên cứu của Barrero đã nghiên cứu phản ứng tổng hợp vòng furan một bước từ các α‑isopropylidene ketone nhờ sự có mặt của iodine/DMSO (Sơ đồ 1.67). Phản ứng được dùng để tổng hợp một số terpene chứa vòng furane có hoạt tính sinh học [85].



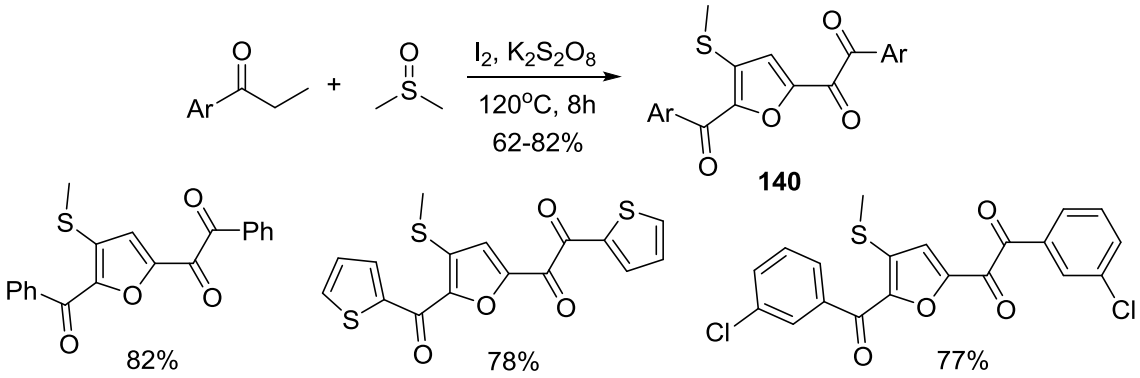
Sơ đồ 1.67. Tổng hợp vòng furan từ α-isopropylidene ketone.

Các α-propargyl-β-ketoester **138** có thể chuyển thành các furan-3-carboxylate **139** mang nhóm thế ở vị trí C2 và C5 khi có mặt I_2 ở ngay nhiệt độ phòng mà không cần dung môi (Sơ đồ 1.68). Cơ chế phản ứng cho thấy sự kết hợp của iodine với dạng tautomer enol của chất đầu làm tăng tính acid. Chất trung gian là Bronsted acid đủ mạnh để kích hoạt sự proton hóa của alkene tạo thành carbocation. Hướng tạo thành sản phẩm của phản ứng sẽ được quyết định bởi yếu tố nhiệt động học [73].



Sơ đồ 1.68. Tổng hợp các furan-3-carboxylate từ α-propargyl-β-ketoester.

Gần đây, Yang sử dụng hệ $I_2/K_2S_2O_8$ điều hòa phản ứng tạo ra furan đa nhóm thế từ các ethyl ketone và DMSO (Sơ đồ 1.69). Trong đó, DMSO thể hiện vai trò làm tiền chất cung cấp các đơn vị oxygen, methyl, sulfur methyl [55].



Sơ đồ 1.69. Tổng hợp các furan-2-carboxylate sử dụng DMSO.

Như vậy, trong khi các công bố về tổng hợp vòng furan sử dụng iodine khá phong phú thì các nghiên cứu tương tự sử dụng trực tiếp lưu huỳnh cho đến nay vẫn còn rất hạn chế. So với iodine thì lưu huỳnh là nguyên liệu rẻ tiền, dễ thao tác hơn nhiều. Các furan đa nhóm thế có nhiều ứng dụng đa dạng và phong phú trong sản xuất dược phẩm, vật liệu thông minh… Nhu cầu của thị trường đối với các hợp chất chứa vòng furan ngày càng tăng lên [54]. Tuy nhiên, yêu cầu đối với các phương pháp tổng hợp cũng trở nên khắt khe hơn, đặc biệt là về mặt môi trường. Vì vậy, việc tìm kiếm, nghiên cứu các phản ứng tổng hợp vòng furan sử dụng lưu huỳnh rất có tính mới, đồng thời đem lại ý nghĩa thiết thực cả về lý thuyết và thực tiễn.

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

Các hóa chất (S_8, DMSO, DABCO cũng như các base khác, các benzoylacetonitrile **1.1**, ethyl benzoylacetate **1.2**, *o*-phenyldiamine **2.1**, phenylacetylene **2.2**, deoxybenzoin **3.2** và các chalcone **3.1**) được mua từ các sản phẩm thương mại (Merck, Fisher) và sử dụng trực tiếp không qua tinh chế thêm.

Sắc ký phân tích bản mỏng (TLC) được mua từ Merck KgaA (silica gel 60 F254). Hiển thị sắc ký đồ được thực hiện bằng đèn UV (254nm).

Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng hạt silica gel kích thước 35-70 µm kieselgel (230-400 mesh).

Phổ khối lượng được đo trên máy QTOF (Agilent) tại Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Trung tâm nghiên cứu khoa học Quốc gia (CNRS), Cộng hòa Pháp.

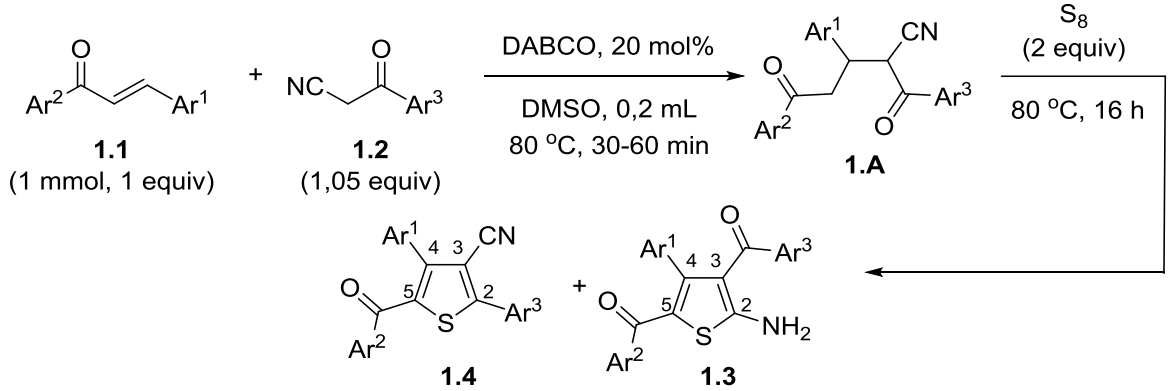
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trên máy BrukerAdvance 500MHz tại khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội. Độ dịch chuyển hóa học NMR được báo cáo theo (δ) ppm so với tetramethylsilane (TMS) với vết dung môi làm tham chiếu nội ($CDCl_3$, δ 7,26 ppm đối với ^1H và δ 77,0 ppm đối với ^{13}C; (DMSO-d_6, δ 2,50 ppm đối với ^1H và δ 39,5 ppm cho ^{13}C).

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.

2.1 Tổng hợp các dẫn xuất thiophene

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

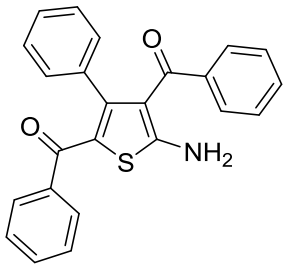
Phương pháp tổng hợp chung:



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

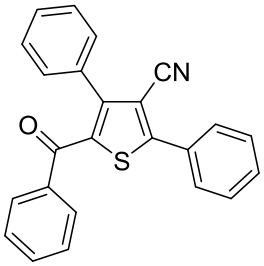
Hỗn hợp gồm chalcone **1.1** (1 mmol), benzoylacetonitrile **1.2** (1,05 mmol) và DABCO (22 mg, 0,2 mmol) với DMSO (0,2 mL) trong ống phản ứng 7-mL đậy kín với nắp cao su được đun nóng ở 80°C khoảng 30-60 min. Sau khi phản ứng cộng Michael kết thúc, thêm sulfur (64 mg, 2 mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong 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).

(5-Amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3a)



Chất rắn vàng nhạt (57 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H-NH_2), 6,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 7,4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 190,2, 167,8, 147,3, 139,4, 138,3, 134,7, 133,6, 130,9, 130,9, 130,7, 130,1, 128,8, 128,6, 128,5, 127,4, 127,3, 127,1, 121,6, 118,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{17}NO_2SNa$: 406,0878. Tìm thấy 406,0883.

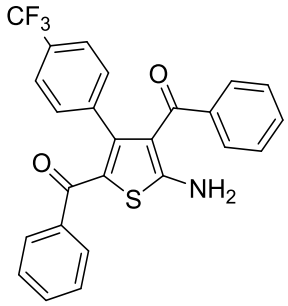
5-Benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4a)



Chất rắn vàng nhạt (222 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,61 – 7,48 (m, 5H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 7,25 – 7,11 (m, 5H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,9, 157,8, 147,8, 137,7, 136,5, 132,8, 132,4, 130,8, 129,8,

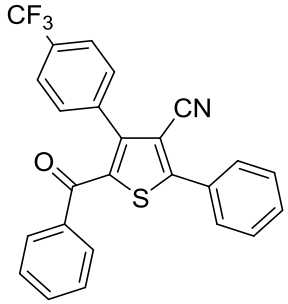
129,5, 129,0, 128,3, 128,1, 128,0, 115,1, 108,9. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{15}NOSNa$: 388,0772. Tìm thấy 388,0776.

(5-Amino-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3b)



Chất rắn vàng nhạt (144 mg, 32%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 3H), 7,11 (s, 2H-NH_2), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,85 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,4, 189,7, 168,3, 145,7, 139,4, 138,5, 138,1, 131,2, 131,1, 130,9, 129,3, 129,0, 128,6, 128,3, 127,6, 127,5, 123,8, 123,8, 118,0. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{16}F_3NO_2SNa$: 474,0752. Tìm thấy 474,0759.

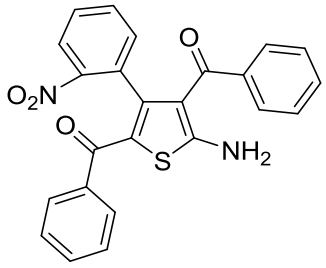
5-Benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4b)



Chất rắn vàng nhạt (264 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 7,64 – 7,53 (m, 5H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,3, 158,1, 146,3, 138,3, 136,5, 136,0, 133,1, 131,1, 130,8, 130,5, 130,1, 129,6, 129,5, 129,5, 129,5, 129,4, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 125,3, 125,3, 124,8, 122,6,

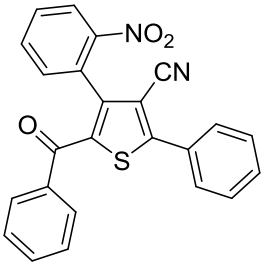
114,8, 108,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{14}F_3NOSNa$: 456,0646. Tìm thấy 456,0652.

(5-Amino-3-(2-nitrophenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3c)



Chất rắn vàng nhạt (51 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,09 (s, 2H-NH_2), 7,09-7,05 (m, 3H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,2, 189,6, 168,1, 139,7, 133,2, 132,5, 131,5, 130,4, 128,7, 128,2, 127,8, 127,5, 127,3, 124,2. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}N_2O_4SNa$: 451,0728. Tìm thấy 451,0733.

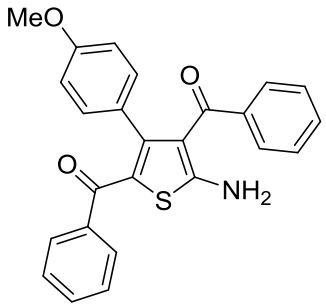
5-Benzoyl-4-(2-nitrophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4c)



Chất rắn vàng nhạt (250 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 2H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 6H), 7,44 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,4, 157,2, 147,9, 145,2, 137,5, 136,4, 133,4, 133,0, 132,6, 131,1, 130,3, 130,3, 130,2, 130,0, 129,5, 129,3, 129,0, 128,5, 128,5, 128,4, 128,0, 125,1, 114,2, 109,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{14}N_2O_3SNa$: 433,0623. Tìm thấy 433,0629.

(5-Amino-3-(4-methoxyphenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone)

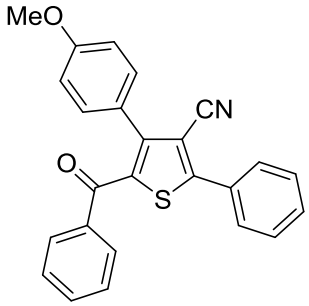
(1.3d)



Chất rắn vàng nhạt (136 mg, 33%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H-NH_2), 6,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,5, 188,9, 167,2, 162,1, 146,2, 139,4, 135,0, 131,3, 130,8, 130,7, 128,7, 127,3, 127,2, 127,1, 121,5, 118,1, 112,8, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{19}NO_3SNa$ 436,0983. Tìm thấy 436,0991.

5-Benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile

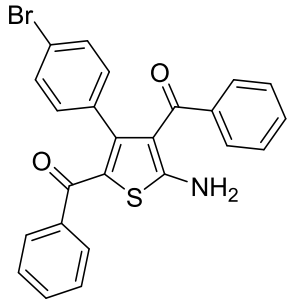
(1.4d)



Chất rắn vàng nhạt (260 mg, 66%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,34 (dd, J = 6,2, 2,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 4H), 6,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,3, 163,5, 157,0, 146,8, 137,9, 132,6, 132,2, 130,9, 130,7, 129,7, 129,4, 129,2, 129,1, 128,9, 128,7, 128,4, 128,1, 115,3, 113,4, 108,5, 55,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{17}NO_2SNa$ 418,0878. Tìm thấy 418,0884.

(5-Amino-3-(4-bromophenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone)

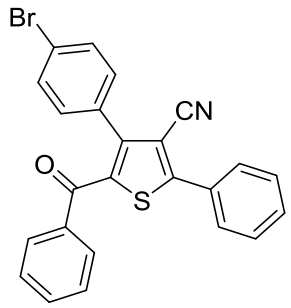
(1.3e)



Chất rắn vàng nhạt (60 mg, 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,96 (s, 2H-NH_2), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,4, 189,8, 167,9, 145,9, 139,3, 138,2, 133,8, 132,2, 131,1, 130,8, 130,1, 128,7, 128,5, 127,6, 127,5, 121,7, 118,0. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}BrNO_2SNa$ 483,9983. Tìm thấy 483,9987.

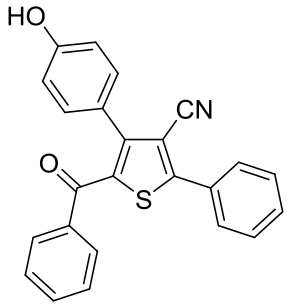
5-Benzoyl-4-(4-bromophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile

(1.4e)



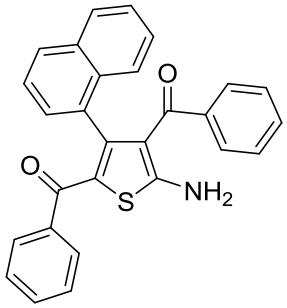
Chất rắn vàng nhạt (274 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,5, 157,9, 146,6, 137,7, 136,5, 133,0, 131,6, 131,5, 131,4, 131,4, 131,3, 131,3, 131,2, 131,0, 130,6, 129,5, 129,5, 128,2, 128,1, 123,6, 114,9, 108,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{14}BrNOSNa$ 465,9877. Tìm thấy 465,9882.

5-Benzoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4f)



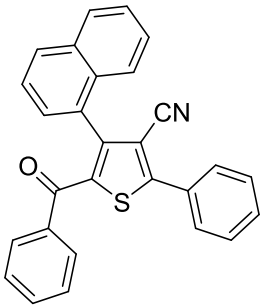
Chất rắn vàng nhạt (297 mg, 78%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J = 6,4, 3,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 3H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,3, 158,0, 156,7, 148,0, 136,9, 136,5, 132,9, 131,3, 130,8, 129,6, 129,5, 128,1, 128,1, 124,6, 115,4, 108,7. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{15}NO_2SNa$ 404,0721. Tìm thấy 404,0725.

(5-Amino-3-(naphthalen-1-yl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3g)



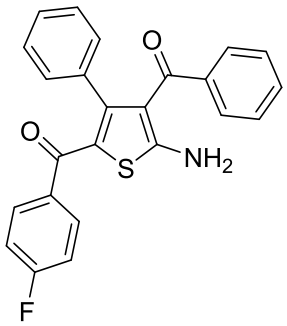
Chất rắn vàng nhạt (65 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,2, 6,5 Hzi, 1H), 7,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H-NH_2), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 6,0, 1,1 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,7, 7,3 Hz, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195,4, 190,4, 170,8, 168,2, 145,4, 139,1, 138,4, 133,7, 132,8, 132,6, 132,4, 130,6, 130,2, 129,9, 129,9, 128,5, 128,3, 127,8, 127,7, 127,0, 126,7, 126,3, 126,2, 125,3, 125,2, 124,0, 123,1, 118,8. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{19}NO_2SNa$ 456,1034. Tìm thấy 456,1038.

5-Benzoyl-4-(naphthalen-1-yl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4g)



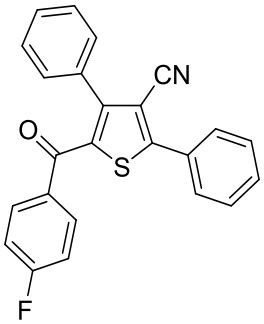
Chất rắn vàng nhạt (249 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 4H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 4H), 7,09 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,1 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,1, 158,0, 146,6, 139,5, 136,6, 133,3, 132,2, 131,8, 130,9, 130,8, 130,3, 129,7, 129,5, 128,6, 128,4, 128,1, 127,2, 126,9, 126,1, 124,8, 114,7, 110,2. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{17}NOSNa$ 438,0929. Tìm thấy 438,0935.

(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(4-fluorophenyl)methanone (1.3h)



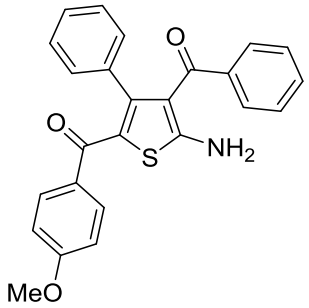
Chất rắn vàng nhạt (92 mg, 23%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H-NH_2), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 12,4, 7,2 Hz, 3H), 6,66 – 6,63 (m, 2H), 6,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 188,7, 167,7, 164,1 (d, J = 244,6 Hz), 147,2, 139,3, 134,7, 134,4, 131,1 (d, J = 8,4 Hz), 130,9, 130,8, 128,6, 127,5, 127,3, 127,2, 121,5, 118,3, 114,4 (d, J = 20,6 Hz). HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}FNO_2SNa$ 424,0783. Tìm thấy 424,0791.

5-(4-Fluorobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4h)



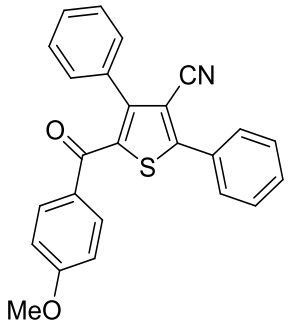
Chất rắn vàng nhạt (225 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,5, 5,4 Hz, 3H), 7,55 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 7,31 – 7,27 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 6,83 (t, J = 8,5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,5, 165,3 (d, J = 244,0 Hz), 158,0, 147,7, 137,5, 132,7, 132,2 (d, *J* = 8,4 Hz), 130,9, 130,7, 129,9, 129,8, 129,5, 129,4, 129,2, 129,0, 128,4 (d, *J* = 21,2 Hz), 127,9, 115,3, 115,1, 108,8. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{14}FNOSNa$ 406,0678. Tìm thấy 406,0684.

(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (1.3i)



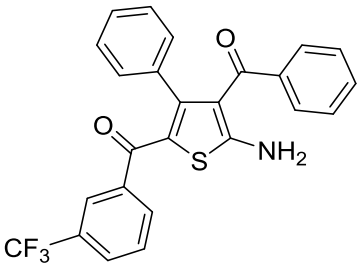
Chất rắn vàng nhạt (66 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H-NH_2), 6,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 189,0, 167,4, 162,0, 146,4, 139,4, 135,0, 131,3, 130,9, 130,7, 128,7, 127,3, 127,3, 127,2, 121,4, 118,0, 112,8, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{19}NO_3SNa$ 436,0983. Tìm thấy 436,0991.

5-(4-Methoxybenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4i)



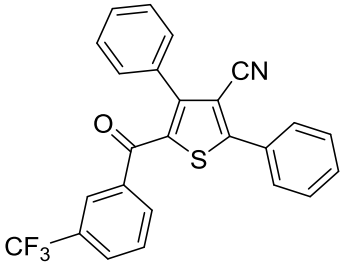
Chất rắn vàng nhạt (253 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 – 7,84 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 – 7,52 (m, 3H), 7,37 (dd, J = 6,5, 2,8 Hz, 3H), 7,30 – 7,21 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,4, 163,5, 157,1, 146,8, 137,9, 132,6, 132,2, 130,9, 130,7, 129,7, 129,5, 129,1, 129,0, 128,4, 128,1, 115,3, 113,4, 108,5, 55,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{17}NO_2SNa$: 418,0878. Tìm thấy 418,0886.

(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone (1.3j)



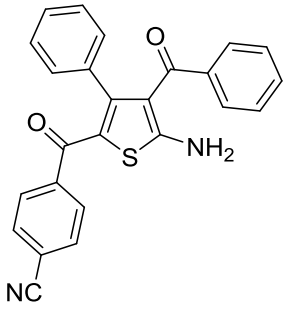
Chất rắn vàng nhạt (104 mg, 22%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H-NH_2), 6,91 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 188,7, 168,3, 148,2, 139,2, 139,1, 134,2, 133,6, 131,6, 130,9, 130,2, 128,5, 128,1, 127,7, 127,3, 127,2, 125,6, 125,5, 118,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{16}F_3NO_2SNa$ 474,0752. Tìm thấy 474,0758.

2,4-Diphenyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4j)



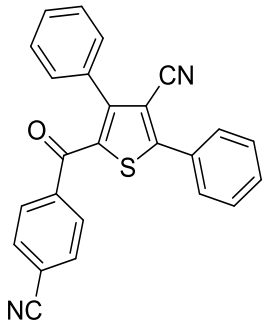
Chất rắn vàng nhạt (273 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 – 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 5H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,20 – 7,14 (m, 3H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,8, 158,8, 148,5, 137,3, 137,1, 132,5, 132,2, 132,0, 131,1, 130,6, 130,5, 130,3, 130,1, 130,0, 129,8, 129,7, 129,5, 129,4, 129,3, 129,1, 128,9, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,3, 128,2, 128,0, 127,9, 126,3, 126,2, 124,4, 114,9, 109,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{14}F_3NOSNa$ 456,0646. Tìm thấy 456,0652.

4-(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophene-2-carbonyl)benzonitrile (1.3k)



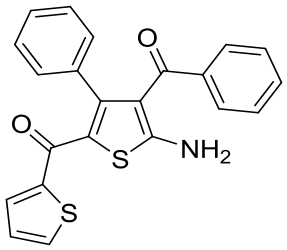
Chất rắn vàng nhạt (41 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H-NH_2), 6,92 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 188,2, 168,7, 148,6, 142,3, 139,1, 134,2, 131,1, 130,9, 128,9, 128,5, 128,0, 127,4, 127,2, 118,1, 113,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{16}N_2O_2SNa$ 431,0830. Tìm thấy 431,0838.

5-(4-Cyanobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4k)



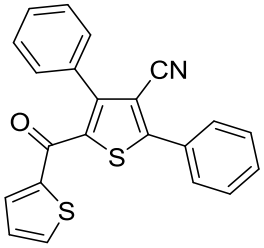
Chất rắn vàng nhạt (203 mg, 52%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,78 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 7H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,6, 159,2, 148,8, 140,0, 137,1, 132,0, 131,6, 131,2, 130,5, 129,9, 129,6, 129,5, 128,5, 128,1, 117,7, 115,5, 114,7, 109,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{14}N_2OSNa$ 413,0725. Tìm thấy 413,0735.

(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(thiophen-2-yl)methanone (1.3l)



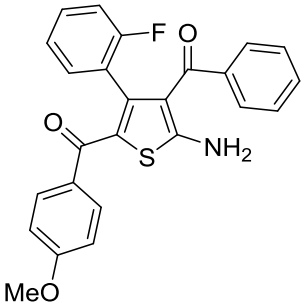
Chất rắn vàng nhạt (66 mg, 17%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 6,80 (dd, J = 11,0, 7,0 Hz, 4H), 6,77 (s, 2H-NH_2), 6,66 – 6,62 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,5, 181,0, 166,7, 146,2, 143,4, 139,4, 135,2, 133,5, 132,5, 130,8, 130,6, 128,7, 127,5, 127,4, 127,3, 127,1, 120,0, 118,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{22}H_{15}NO_2S_2Na$ 412,0442. Tìm thấy 412,0449.

2,4-Diphenyl-5-(thiophene-2-carbonyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4l)



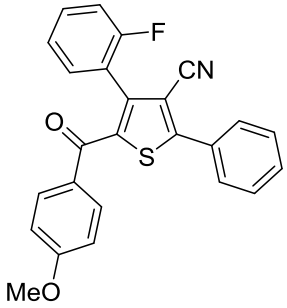
Chất rắn vàng nhạt (219 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,61 – 7,50 (m, 4H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,30 (m, 4H), 6,86 (t, J = 4,4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179,9, 156,8, 147,0, 142,6, 136,5, 135,2, 135,1, 132,6, 130,8, 130,7, 129,7, 129,7, 129,6, 129,6, 129,5, 129,4, 129,4, 129,4, 129,2, 128,8, 128,8, 128,7, 128,6, 128,6, 128,6, 128,2, 127,9, 115,2, 108,8. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{22}H_{13}NOS_2Na$ 394,0336. Tìm thấy 394,0339.

(2-Amino-4-(2-fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)thiophen-3-yl)(phenyl)methanone (1.3m)



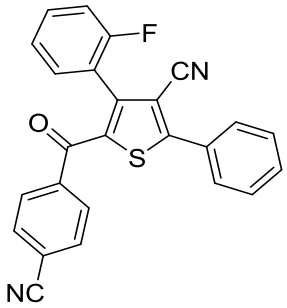
Chất rắn vàng nhạt (56 mg, 13%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,89 (s, 2H-NH_2), 6,77 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,31 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,3, 188,6, 167,4, 162,2, 159,7, 157,7, 139,3, 139,1, 132,3, 131,1, 130,7, 130,7, 129,9, 129,8, 128,3, 127,2, 124,0, 123,8, 123,1, 123,1, 122,2, 117,4, 114,7, 114,5, 112,8, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{18}FNO_3SNa$ 454,0889. Tìm thấy 454,0895.

4-(2-Fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4m)



Chất rắn vàng nhạt (186 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 – 7,48 (m, 4H), 7,32 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 2H), 7,26 (q, J = 7,2, 5,8 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 186,7, 163,5, 160,3, 158,3, 157,0, 140,4, 139,0, 131,9, 131,4, 131,3, 131,2, 130,7, 130,5, 129,5, 129,2, 128,1, 124,3, 124,2, 121,0, 120,9, 115,9, 115,7, 114,7, 113,9, 113,4, 109,1, 55,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{16}FNO_2SNa$ 436,0783. Tìm thấy 436,0788.

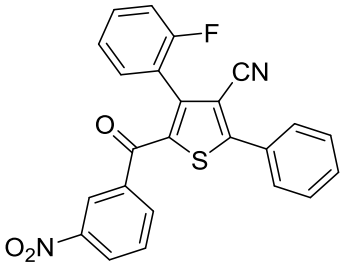
5-(4-Cyanobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4n)



Chất rắn vàng nhạt (204 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,85 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 – 7,53 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 9,0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,0, 160,0, 159,1, 158,0, 141,9, 140,0, 132,0, 132,0, 131,8, 131,6, 131,4, 131,3, 131,2, 130,3, 129,6, 129,3, 128,1, 124,5, 124,4, 117,7, 115,9, 115,8,

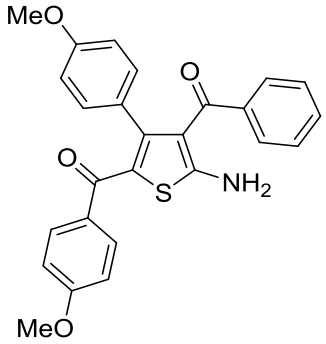
115,7, 114,3, 109,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{13}FN_2OSNa$ 431,0630. Tìm thấy 431,0638.

4-(2-Fluorophenyl)-5-(3-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4o)



Chất rắn vàng nhạt (304 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 4H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,19 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 9,1 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 186,1, 159,9, 159,3, 157,9, 147,2, 141,8, 138,0, 137,6, 134,4, 131,9, 131,9, 131,3, 131,2, 130,4, 129,6, 129,3, 128,1, 126,7, 124,5, 124,5, 124,2, 120,5, 115,8, 115,6, 114,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{13}FN_2O_3SNa$ 451,0529. Tìm thấy 451,0536.

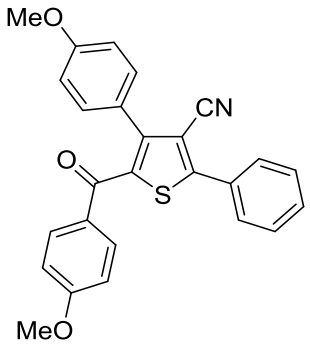
(5-Amino-4-benzoyl-3-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (1.3p)



Chất rắn vàng nhạt (119 mg, 27%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,6, 189,0, 167,5, 162,0,

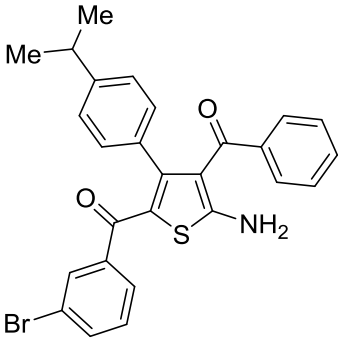
158,7, 146,3, 139,5, 132,1, 131,3, 130,8, 130,6, 130,1, 128,9, 128,7, 128,4, 127,6, 127,3, 121,0, 118,0, 112,8, 55,3, 55,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{21}NO_4SNa$ 466,1089. Tìm thấy 466,1097.

5-(4-methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4p)



Chất rắn vàng nhạt (246 mg, 58%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,84 (m, 3H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 4H), 7,30 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,5, 163,5, 160,1, 156,9, 146,6, 137,2, 132,2, 131,1, 131,0, 130,6, 130,3, 129,4, 129,1, 128,1, 125,0, 115,5, 114,0, 113,4, 108,6, 55,5, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{19}NO_3SNa$ 448,0983. Tìm thấy 448,0992.

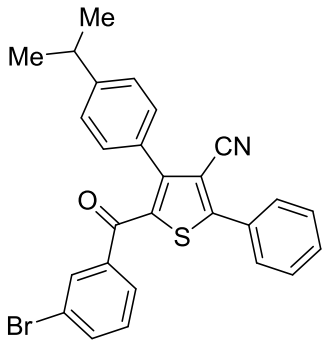
(5-Amino-4-benzoyl-3-(4-isopropylphenyl)thiophen-2-yl)(3-bromophenyl)methanone (1.3q)



Chất rắn vàng nhạt (60 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 3H), 7,04 (s, 2H-NH_2), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,85 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,51 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 0,96 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$)

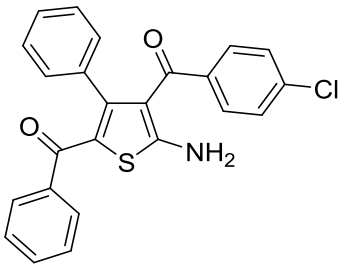
δ 194,8, 188,6, 168,6, 148,7, 148,2, 140,2, 139,4, 133,3, 131,9, 131,8, 130,8, 130,5, 128,9, 128,5, 127,2, 126,9, 125,2, 121,2, 118,2, 33,7, 23,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{22}BrNO_2SNa$ 526,0452. Tìm thấy 526,0460.

5-(3-Bromobenzoyl)-4-(4-isopropylphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4q)



Chất rắn vàng nhạt (242 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,58 – 7,50 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,36 (dt, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,07 – 7,03 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,80 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,8, 158,7, 150,1, 148,9, 138,2, 137,4, 135,0, 132,5, 131,0, 130,8, 129,8, 129,6, 129,5, 129,5, 128,1, 127,5, 126,5, 121,8, 115,1, 33,9, 23,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{20}BrNOSNa$ 508,0347. Tìm thấy 508,0355.

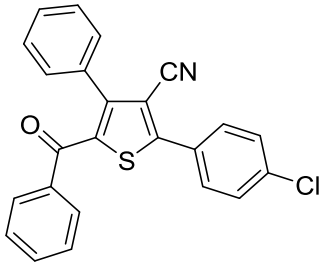
(5-Amino-4-(4-chlorobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3r)



Chất rắn vàng nhạt (62 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (dd, J = 6,9, 0,9 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (s, 2H-NH_2), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,76 – 6,71 (m, 3H), 6,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193,2, 190,1, 168,1, 146,9, 138,1,

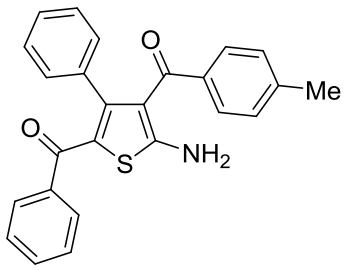
137,8, 136,7, 134,6, 131,1, 130,9, 129,9, 128,8, 127,5, 127,5, 127,4, 127,2, 121,8, 117,9. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}ClNO_2SNa$ 440,0488. Tìm thấy 440,0492.

5-Benzoyl-2-(4-chlorophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4r)



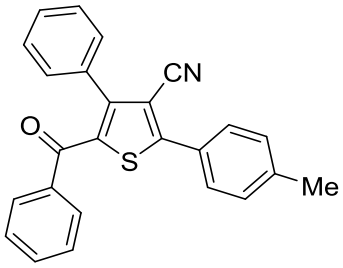
Chất rắn vàng nhạt (185 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,34 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 3H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,8, 156,2, 147,8, 138,0, 137,1, 136,3, 132,9, 132,3, 129,8, 129,7, 129,5, 129,3, 129,2, 129,1, 128,4, 128,0, 114,9, 109,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{14}ClNOSNa$: 422,0382. Tìm thấy 422,0393.

(5-Amino-4-(4-methylbenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3s)



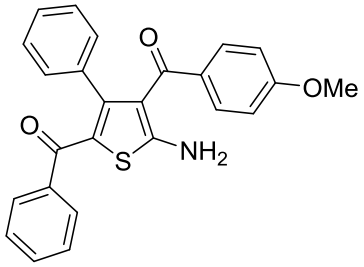
Chất rắn vàng nhạt (59 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 6,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,86 (s, 2H-NH_2), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 194,4, 190,2, 167,3, 147,5, 141,3, 138,3, 136,5, 134,8, 130,9, 130,9, 128,9, 128,0, 127,4, 127,2, 127,0, 121,6, 118,6, 21,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{19}NO_2SNa$ 420,1034. Tìm thấy 420,1041.

5-Benzoyl-4-phenyl-2-(p-tolyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4s)



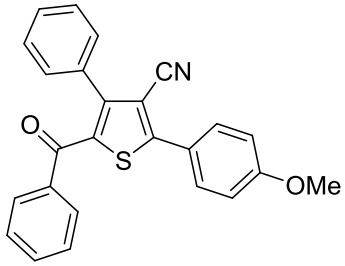
Chất rắn vàng nhạt (238 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 3H), 7,32 – 7,28 (m, 3H), 7,20 (dt, J = 6,0, 3,2 Hz, 3H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,0, 147,9, 147,9, 141,4, 141,4, 137,2, 137,2, 136,6, 136,6, 132,7, 132,5, 130,2, 129,8, 129,5, 129,0, 128,3, 128,0, 128,0, 128,0, 115,3, 115,3, 108,4, 108,4, 21,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{17}NOSNa$ 402,0929. Tìm thấy 402,0936.

(5-Amino-4-(4-methoxybenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3t)



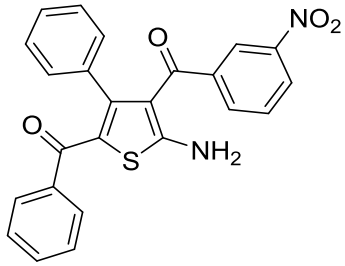
Chất rắn vàng nhạt (70 mg, 17%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,23 (dt, J = 8,8, 2,8, 1,9 Hz, 2H), 7,12 (tt, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 2H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H-NH_2), 6,43 (dt, J = 8,9, 3,0, 2,0 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193,2, 190,1, 166,5, 161,9, 147,2, 138,3, 134,9, 131,8, 131,1, 130,9, 130,8, 128,9, 127,4, 127,1, 121,7, 118,8, 112,7, 55,2. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{19}NO_3SNa$ 436,0983. Tìm thấy 436,0992.

5-Benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4t)



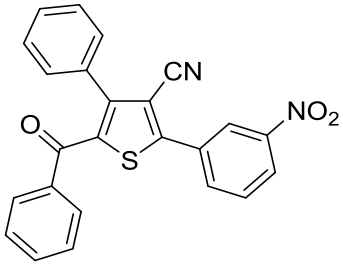
Chất rắn vàng nhạt (257 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (dt, J = 8,9, 2,9, 2,1 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 3H), 7,22 – 7,18 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,05 (dt, J = 8,8, 3,1, 2,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,0, 161,7, 158,1, 148,0, 136,6, 132,6, 132,6, 129,8, 129,6, 129,4, 128,9, 128,3, 127,9, 123,3, 115,5, 114,9, 107,8, 55,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{17}NO_2SNa$ 418,0878. Tìm thấy 418,0885.

(5-Amino-4-(3-nitrobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3u)



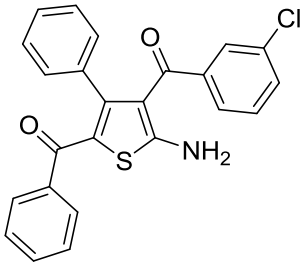
Chất rắn vàng nhạt (43 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,81 – 6,73 (m, 2H), 6,70 – 6,62 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 191,5, 189,9, 169,1, 146,6, 146,2, 140,7, 138,0, 134,5, 133,8, 131,1, 130,8, 128,7, 128,6, 127,8, 127,4, 127,3, 124,8, 123,9, 117,2. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}N_2O_4SNa$ 451,0728. Tìm thấy 451,0732.

5-Benzoyl-2-(3-nitrophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4u)



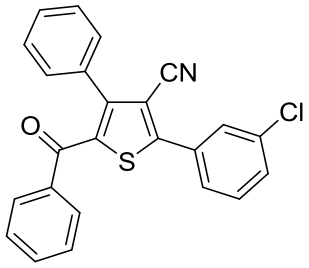
Chất rắn vàng nhạt (172 mg, 42%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J = 8,3, 2,2, 1,0 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 – 7,51 (m, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 5H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,6, 153,9, 148,8, 147,7, 139,1, 136,1, 133,7, 133,1, 132,4, 131,9, 130,7, 129,7, 129,5, 129,3, 128,5, 128,1, 125,1, 123,2, 114,5, 110,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{14}N_2O_3SNa$ 433,0623. Tìm thấy 433,0631.

(5-Amino-4-(3-chlorobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3v)



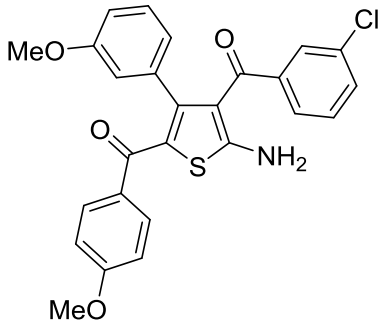
Chất rắn vàng nhạt (50 mg, 12%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 3H), 7,04 (s, 3H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H-NH_2), 6,88 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 2H), 6,70 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192,9, 190,1, 168,4, 147,0, 140,9, 138,1, 134,6, 133,2, 131,0, 130,6, 130,5, 128,9, 128,8, 128,8, 127,6, 127,4, 127,2, 126,4, 121,9, 117,8. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{16}ClNO_2SNa$ 440,0488. Tìm thấy 440,0497.

5-Benzoyl-2-(3-chlorophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4v)



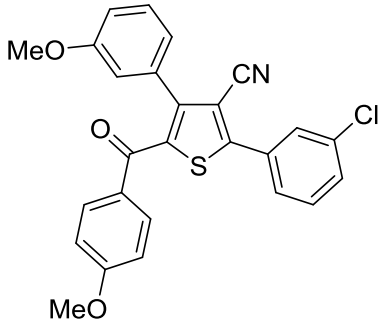
Chất rắn vàng nhạt (179 mg, 45%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dt, J = 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 3H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,8, 155,6, 147,8, 138,3, 136,3, 135,5, 132,9, 132,4, 132,2, 130,8, 130,7, 129,7, 129,5, 129,1, 128,4, 128,2, 128,0, 126,3, 114,7, 109,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{14}ClNOSNa$ 422,0382. Tìm thấy 422,0385.

(5-Amino-4-(3-chlorobenzoyl)-3-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl) methanone (1.3x)



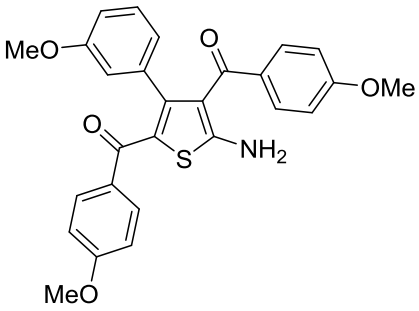
Chất rắn vàng nhạt (86 mg, 18%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H-NH_2), 6,93 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 – 6,45 (m, 2H), 6,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192,8, 188,8, 167,8, 162,2, 158,6, 145,5, 141,1, 136,1, 133,1, 131,1, 130,7, 130,5, 128,7, 128,5, 126,1, 123,4, 115,6, 114,1, 112,8, 55,3, 55,0. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{20}ClNO_4SNa$: 500,0699. Tìm thấy 500,0705.

2-(3-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)-4-(3-methoxyphenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4x)



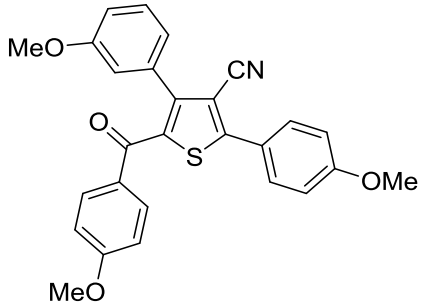
Chất rắn vàng nhạt (192 mg, 42%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 – 7,41 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,2, 163,7, 159,4, 154,9, 146,4, 135,4, 133,5, 132,5, 132,1, 130,7, 129,6, 129,0, 128,2, 126,3, 122,1, 115,3, 114,9, 114,9, 113,5, 55,5, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{18}ClNO_3SNa$: 482,0594. Tìm thấy 482,0599.

(5-Amino-3-(3-methoxyphenyl)thiophene-2,4-diyl)bis((4-methoxyphenyl)methanone) (1.3y)



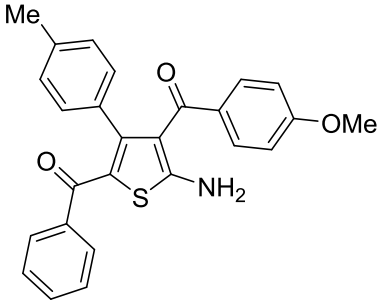
Chất rắn vàng nhạt (76 mg, 16%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 9,1 Hz), 6,67 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,50 (s, 2H-NH_2), 6,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,31 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193,2, 188,9, 166,1, 161,9, 158,4, 145,9, 136,3, 132,0, 131,8, 131,4, 131,2, 130,9, 130,9, 129,8, 128,4, 123,7, 116,0, 113,8, 112,8, 112,6, 55,3, 55,3, 55,1. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{23}NO_5SNa$: 496,1195. Tìm thấy 496,1203.

5-(4-methoxybenzoyl)-4-(3-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4y)



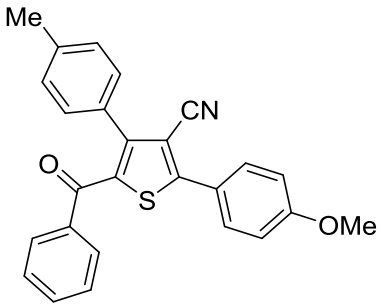
Chất rắn vàng nhạt (282 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,70 (s, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,5, 163,4, 161,6, 159,3, 157,3, 146,6, 137,0, 133,8, 132,0, 129,6, 129,5, 129,3, 123,4, 122,2, 115,6, 115,1, 115,0, 114,8, 113,3, 107,4, 77,3, 55,5, 55,5, 55,3. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{21}NO_4SNa$: 478,1089. Tìm thấy 478,1095.

(5-Amino-4-(4-methoxybenzoyl)-3-(p-tolyl)thiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3z)



Chất rắn vàng nhạt (68 mg, 16%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,59 (s, 2H-NH_2), 6,44 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 3,66 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 193,3, 190,1, 166,6, 161,9, 147,6, 138,4, 137,1, 131,9, 131,8, 131,1, 130,7, 130,6, 128,9, 127,7, 127,3, 121,4, 118,8, 112,6, 55,3, 20,8. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{21}NO_3SNa$ 450,1140. Tìm thấy 450,1148.

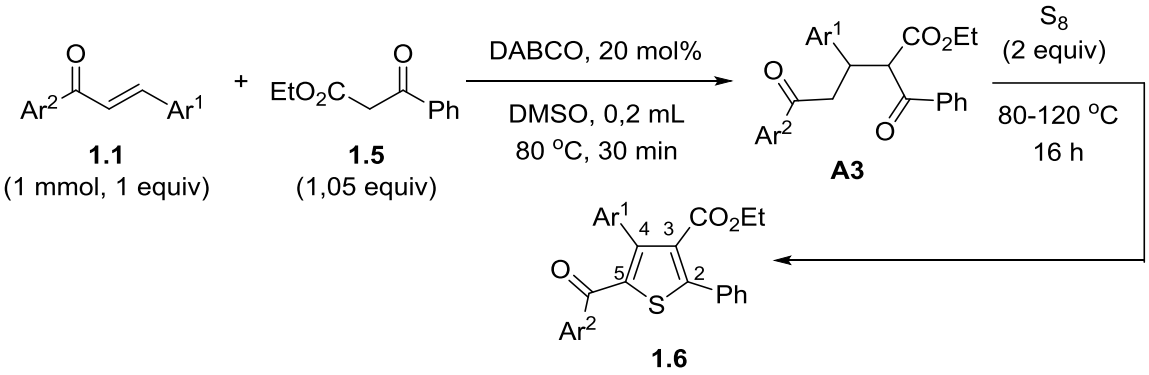
5-Benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-(p-tolyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4z)



Chất rắn vàng nhạt (245 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 4H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,1, 161,7, 157,9, 148,3, 138,9, 136,7, 136,3, 132,5, 129,7, 129,6, 129,6, 129,5, 129,0, 127,9, 123,4, 115,6, 114,9, 107,9, 55,5, 21,2. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{19}NO_2SNa$: 432,1034.

2.1.2 Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate

Phương pháp tổng hợp chung:

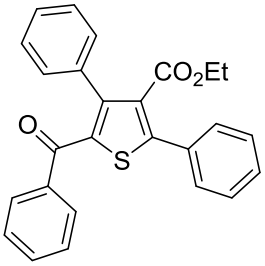


Sơ đồ 2.2. Tổng hợp các ethyl thiophene-3-carboxylate.

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

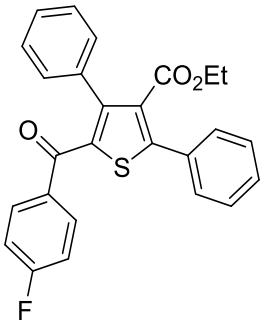
phòng và tinh chế bằng sắc kí cột với silica gel (hexane:ethyl acetate 95:5 tới 70:30) thu được sản phẩm **1.6** là chất rắn màu vàng nhạt.

Ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6a)



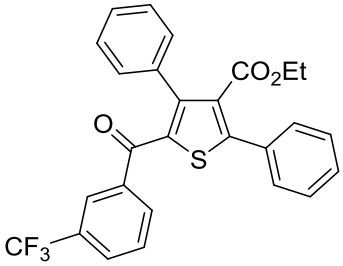
Chất rắn vàng nhạt (268 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 – 7,56 (m, 5H), 7,44 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 4H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,09 (m, 10H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,6, 165,1, 149,5, 145,8, 137,5, 134,7, 133,4, 132,8, 132,4, 132,3, 130,4, 129,9, 129,7, 129,6, 129,5, 129,3, 129,2, 128,8, 128,7, 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,8, 127,7, 127,5, 61,3, 13,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{20}O_3SNa$ 435,1031. Tìm thấy 435,1039.

Ethyl 5-(4-fluorobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6b)



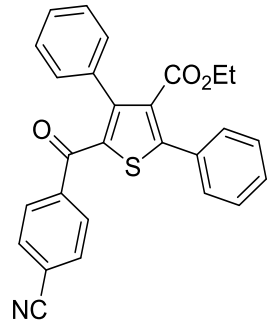
Chất rắn vàng nhạt (228 mg, 53%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 – 7,53 (m, 6H), 7,49 – 7,39 (m, 4H), 7,23 – 7,06 (m, 6H), 6,83 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,19, 166,06, 164,54 (d, *J* = 245,2 Hz), 149,65, 145,62, 137,41, 134,52, 133,65 (d, *J* = 8,2 Hz), 129,59, 129,40, 128,83, 128,75, 128,07, 127,87, 114,96 (d, *J* = 21,6 Hz), 61,38, 13,48. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{19}FO_3SNa$ 453,0937. Tìm thấy 453,0944.

Ethyl 2,4-diphenyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)thiophene-3-carboxylate (1.6c)



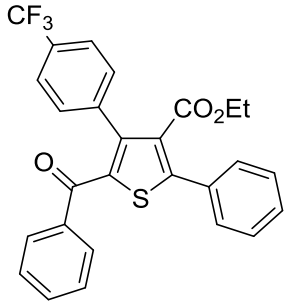
Chất rắn vàng nhạt (288 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 7,01 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,91 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,5, 164,9, 150,7, 146,3, 138,0, 137,3, 134,2, 132,5, 132,3, 132,2, 130,3, 130,0, 129,7, 129,5, 128,8, 128,8, 128,5, 128,4, 128,4, 128,2, 127,9, 126,2, 126,2, 61,4, 13,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{19}F_3O_3SNa$ 503,0905. Tìm thấy 503,0909.

Ethyl 5-(4-cyanobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6d)



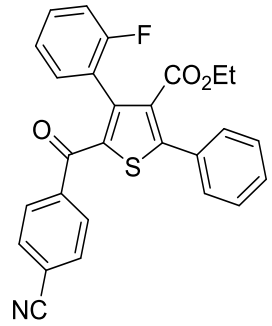
Chất rắn vàng nhạt (449 mg, 47%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 – 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 – 7,03 (m, 5H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H).^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,3, 164,8, 151,2, 146,6, 141,1, 137,1, 134,1, 133,6, 132,6, 132,1, 131,5, 130,1, 129,7, 129,7, 129,4, 128,8, 128,8, 128,4, 128,1, 127,9, 117,9, 115,0, 61,5, 13,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{19}NO_3SNa$ 460,0983. Tìm thấy 460,0987.

Ethyl 5-benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-3-carboxylate (1.6e)



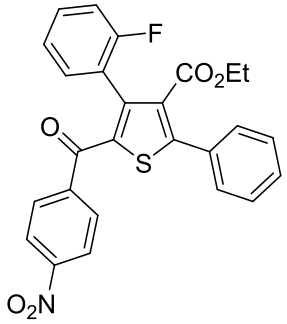
Chất rắn vàng nhạt (360 mg, 75%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 – 7,56 (m, 5H), 7,48 – 7,42 (m, 6H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,0, 164,5, 150,5, 144,5, 138,5, 137,9, 137,6, 132,6, 132,2, 131,9, 130,1, 130,0, 129,9, 129,8, 129,5, 129,3, 129,0, 128,9, 128,8, 128,6, 128,3, 128,0, 124,7, 124,6, 61,4, 13,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{19}F_3O_3SNa$ 503,0905. Tìm thấy 503,0912.

Ethyl 5-(4-cyanobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6f)



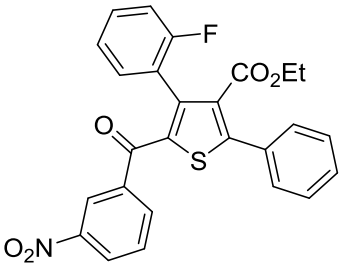
Chất rắn vàng nhạt (286 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 6,2, 2,7 Hz, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 8H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,9, 163,8, 160,3, 152,8, 141,1, 140,1, 132,2, 131,6, 130,7, 130,7, 129,7, 129,2, 129,1, 128,6, 123,8, 123,8, 117,9, 115,2, 115,2, 115,1, 61,3, 13,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{18}FNO_3SNa$ 478,0889. Tìm thấy 478,0897.

Ethyl 4-(2-fluorophenyl)-5-(4-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6g)



Chất rắn vàng nhạt (294 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 6,1, 2,6 Hz, 3H), 7,51 – 7,38 (m, 4H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,87 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,7, 163,8, 160,3, 158,3, 153,1, 149,3, 142,8, 140,3, 137,9, 133,7, 132,1, 131,9, 131,6, 130,7, 130,7, 130,2, 129,7, 129,1, 128,7, 128,5, 123,8, 123,8, 122,9, 122,8, 122,6, 115,3, 115,1, 61,3, 13,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{18}FNO_5SNa$ 498,0787. Tìm thấy 498,0792.

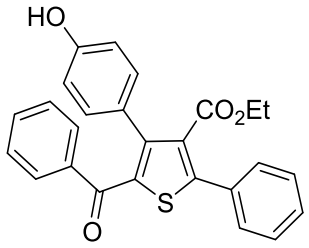
Ethyl 4-(2-fluorophenyl)-5-(3-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6h)



Chất rắn vàng nhạt (290 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 6,1, 2,5 Hz, 3H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,91 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 187,0, 163,8, 160,2, 158,3, 153,0, 147,2, 140,0, 138,6, 137,9, 134,3, 133,6, 132,2, 131,9, 131,5, 130,7, 130,6, 130,1, 129,7, 129,2, 129,1, 128,6, 128,6, 128,5, 126,3, 124,1, 123,8, 123,8, 122,8, 122,7,

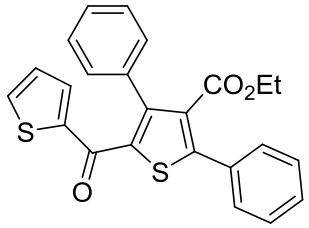
115,2, 115,0, 61,3, 13,4. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{18}FNO_5SNa$ 498,0787. Tìm thấy 498,0791.

Ethyl 5-benzoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6i)



Chất rắn vàng nhạt (197 mg, 46%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 6,5, 2,7 Hz, 3H), 7,50 – 7,41 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 190,0, 165,6, 155,8, 149,5, 146,0, 137,6, 136,8, 132,4, 130,9, 129,6, 129,3, 128,7, 128,5, 127,9, 126,6, 114,9, 61,6, 13,6. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{26}H_{20}O_4SNa$ 451,0980. Tìm thấy 451,0987.

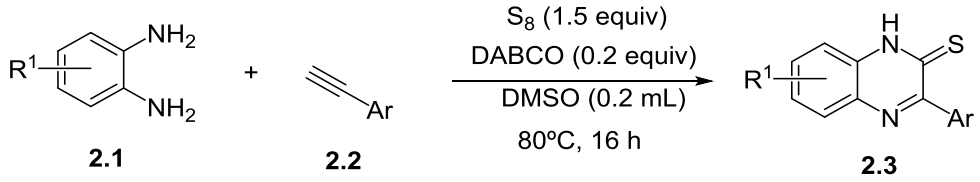
Ethyl 2,4-diphenyl-5-(thiophene-2-carbonyl)thiophene-3-carboxylate (1.6j)



Chất rắn vàng nhạt (290 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 7,27 – 7,22 (m, 3H), 7,21 – 7,12 (m, 5H), 6,83 – 6,78 (m, 1H), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 0,80 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 180,3, 165,1, 148,4, 145,3, 143,7, 136,0, 134,8, 134,3, 132,3, 129,4, 129,3, 128,9, 128,7, 128,1, 128,0, 128,0, 127,9, 127,9, 127,8, 127,7, 61,4, 13,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{18}O_3S_2Na$ 441,0595. Tìm thấy 441,0598.

2.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

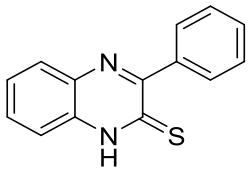
Phương pháp tổng hợp chung:



Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các dẫn xuất quinoxaline.

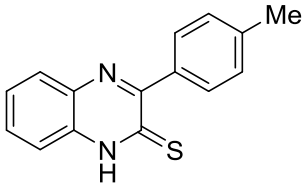
Lần lượt cho *o*-phenyldiamine **2.1** (1,2 mmol; 1,2 equiv), sulfur (1,5 mmol; 1,5 equiv), phenylacetylene **2.2** (1,0 mmol; 1,0 equiv), DMSO (0,2 mL) và DABCO (0,2 mmol) vào ống phản ứng 10 mL rồi đậy chặt bằng nút cao su. Đun nóng hỗn hợp ở 80ºC trong 16 h. Hỗn hợp được để nguội về nhiệt độ phòng 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/CH_2Cl_2 (tỉ lệ 1/9) rồi làm khô trong chân không.

3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3aa)



Chất rắn màu vàng (181 mg, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 14,5 (s, 1H), 7,88 – 7,86 (m, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,65 (td, J = 7,7, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 179,6, 165,4, 143,8, 140,6, 137,1, 136,4, 134,7, 134,6, 134,3, 134,0, 133,9, 132,4, 131,1, 120,8. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_{11}N_2S$: 239,0643; tìm thấy 239,0646.

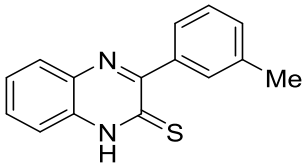
3-(*p*-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ab)



Chất rắn màu vàng (192 mg, 76%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,7 – 7,6 (m, 1H), 7,6 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,5 – 7,4 (m, 1H), 7,3 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 2H), 2,4 (s, 3H). ^{13}C

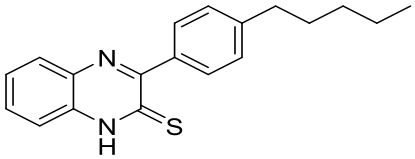
NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,9, 160,5, 139,3, 136,1, 135,9, 132,2, 131,4, 129,9 (2C), 129,2, 128,2 (2C), 126,3, 116,0, 21,5. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}N_2S$: 253,0799; tìm thấy 253,0803.

3-(*m*-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ac)



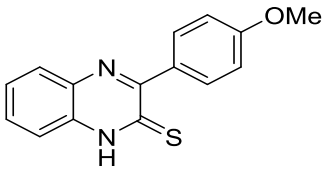
Chất rắn màu vàng nhạt (159 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 7,9 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,7 – 7,6 (m, 2H), 7,6 – 7,6 (m, 2H), 7,5 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,3 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,3 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,4 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,8, 160,8, 139,0, 136,8, 135,9, 132,2, 131,6, 130,3, 130,2, 129,2, 127,5, 127,1, 126,3, 116,1, 21,5. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}N_2S$: 253,0799; tìm thấy 253,0803.

3-(4-pentylphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ad)



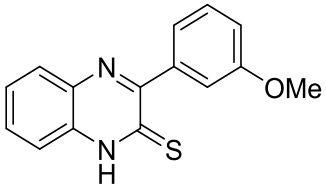
Chất rắn màu vàng nhạt (209 mg, 68%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 7,9 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,8 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,6 (td, *J* = 7,6, 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,5 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,5 Hz, 1H), 7,3 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,6 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,6 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,3 (qd, *J* = 8,1, 7,4, 3,3 Hz, 4H), 0,9 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,8, 160,4, 144,2, 136,4, 135,9, 132,2, 131,5, 130,0 (2C), 129,1, 127,6 (2C), 126,3, 116,0, 35,5, 31,4, 31,0, 22,4, 14,4. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{19}H_{21}N_2S$: 309,1425; tìm thấy 309,1431.

3-(4-methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ae)



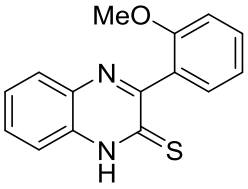
Chất rắn màu vàng nhạt (219 mg, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,0 – 7,9 (m, 2H), 7,9 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,7 – 7,5 (m, 2H), 7,5 – 7,4 (m, 1H), 7,1 – 6,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,8, 160,7, 159,7, 136,0, 132,0, 131,8 (2C), 131,2, 131,1, 129,1, 126,3, 116,0, 113,0 (2C), 55,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}N_2OS$: 269,0749; tìm thấy 269,0751.

3-(3-methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3af)



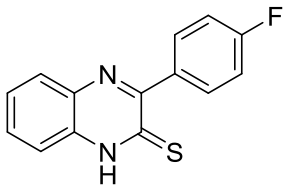
Chất rắn màu vàng nhạt (198 mg, 74%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,7 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,5 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,5 Hz, 1H), 7,4 – 7,4 (m, 2H), 7,4 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,0 (ddd, J = 8,0, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,7, 160,4, 158,7, 140,2, 135,8, 132,3, 131,6, 129,2, 128,8, 126,3, 122,3, 116,1, 115,7, 115,1, 55,6. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}N_2OS$: 269,0749; tìm thấy 269,0753.

3-(2-methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ag)



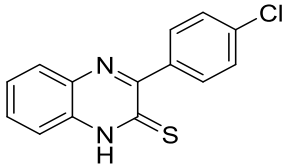
Chất rắn màu vàng nhạt (245 mg, 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 7,8 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,7 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,5 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,4 (ddd, J = 8,3, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,2 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,1 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,0 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 175,8, 161,9, 157,2, 135,5, 132,4, 131,6, 130,3, 129,8, 129,2, 129,1, 126,1, 120,5, 116,1, 111,8, 56,0. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}N_2OS$: 269,0749; tìm thấy 269,0755.

3-(4-fluorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ah)



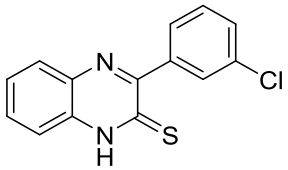
Chất rắn màu vàng nhạt (224 mg, 88%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,0 – 7,9 (m, 2H), 7,9 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,7 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,5 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,3 – 7,2 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,7, 163,0 (d, J = 246,6 Hz), 159,6, 135,9, 135,3, 135,3, 132,4 (d, J = 8,2 Hz), 131,7, 129,2, 126,4, 116,1, 114,6 (d, J = 21,6 Hz). HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_{10}FN_2S$: 257,0549; tìm thấy 257,0552.

3-(4-chlorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ai)



Chất rắn màu vàng nhạt (260 mg, 96%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,7 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,5 (dd, J = 8,1, 6,6 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,5, 159,5, 137,7, 135,9, 134,4, 132,4 (3C), 131,8, 129,3, 127,8 (2C), 126,4, 116,1. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_{10}ClN_2S$: 245,0428; tìm thấy 245,0431.

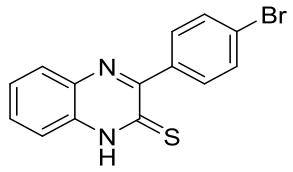
3-(3-chlorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3aj)



Chất rắn màu vàng nhạt (193 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 2H), 7,8 (dt, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,7 (ddd, J = 8,4, 7,0, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,6 – 7,4 (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,5, 159,3, 140,9, 135,8, 132,5, 132,4, 132,0, 129,7, 129,6,

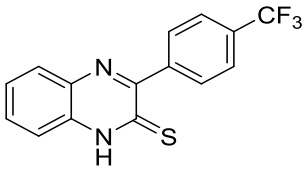
129,4, 129,4, 128,6, 126,4, 116,2. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_{10}ClN_2S$: 277,0253; tìm thấy 277,0256.

3-(4-bromophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ak)



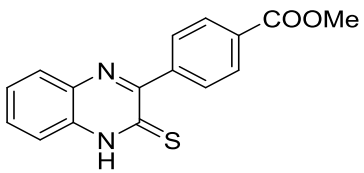
Chất rắn màu vàng nhạt (260 mg, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,7 (t, J = 8,3 Hz, 3H), 7,6 – 7,6 (m, 1H), 7,5 (td, J = 7,6, 6,8, 1,5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,5, 159,6, 138,1, 135,9, 132,4, 132,1 (2C), 131,9, 130,7 (2C), 129,3, 126,4, 123,1, 116,2. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_{10}BrN_2S$: 316,9748; tìm thấy 316,9752.

3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3al)



Chất rắn màu vàng (197 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,9 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,7 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,5 (ddd, J = 8,4, 7,1, 1,3 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174,4, 159,6, 143,0, 135,9, 132,6, 132,1, 130,7 (2C), 129,8, 129,5, 129,4, 126,5, 124,7, 124,7, 116,2. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{10}F_3N_2S$: 307,0517; tìm thấy 307,0521.

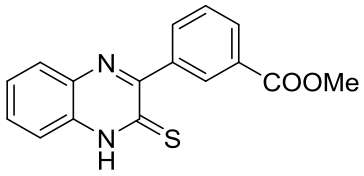
Methyl 4-(3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3am)



Chất rắn màu da cam (196 mg, 66%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,9 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,7 (ddd, J = 8,3, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,5 (ddd, J = 8,3,

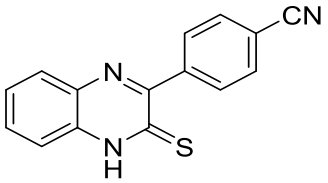
7,1, 1,4 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,5, 166,4, 160,0, 143,6, 135,9, 132,5, 132,1, 130,4, 130,3 (2C), 129,4, 128,6 (2C), 126,5, 116,2, 52,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{16}H_{13}N_2O_2S$: 297,0698; tìm thấy 297,0706.

Methyl 3-(3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3an)



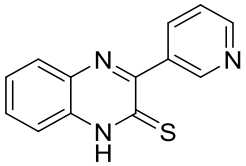
Chất rắn da cam (216 mg, 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,5 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,2 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,9 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,7 (ddd, *J* = 8,5, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,5 (ddd, *J* = 8,4, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 3,9 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,5, 166,5, 159,7, 139,4, 135,9, 134,7, 132,5, 131,9, 130,7, 130,2, 129,3, 129,2, 128,3, 126,4, 116,2, 52,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{16}H_{13}N_2O_2S$: 297,0698; tìm thấy 297,0704.

4-(3-Thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzonitrile (2.3ao)



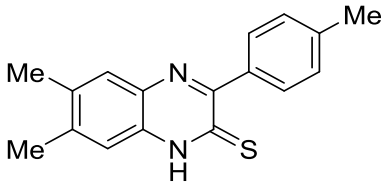
Chất rắn màu vàng nhạt (170 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,0 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,0 – 7,9 (m, 3H), 7,7 – 7,7 (m, 1H), 7,7 – 7,6 (m, 1H), 7,5 – 7,5 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,3, 159,4, 143,6, 135,9, 132,6, 132,2, 131,8, 130,8, 129,4, 126,5, 119,2, 116,2, 112,0. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{10}N_3S$: 264,0595; tìm thấy 264,0599.

3-(pyridin-3-yl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ap)



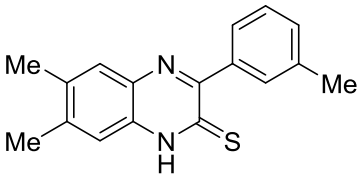
Chất rắn màu da cam (168 mg, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,0 (s, 1H), 8,6 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,3 (dd, J = 175,4, 7,8 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,7 (ddt, J = 51,4, 27,1, 7,6 Hz, 1H), 7,6 (dd, J = 35,8, 8,4 Hz, 1H), 7,5 – 7,4 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,7, 158,6, 150,2, 150,1, 137,4, 136,0, 134,9, 132,5, 132,0, 129,4, 126,5, 122,8, 116,2. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{13}H_{10}N_3S$: 240,0595; tìm thấy 240,0598.

6,7-dimethyl-3-(p-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bb)



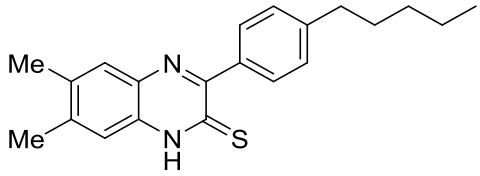
Chất rắn màu vàng nhạt (230 mg, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,7, 159,4, 141,5, 139,0, 136,3, 135,7, 134,8, 130,5, 130,0 (2C), 128,8, 128,2 (2C), 115,8, 21,5, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2S$: 281,1112; tìm thấy 281,1114.

6,7-dimethyl-3-(*m*-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bc)



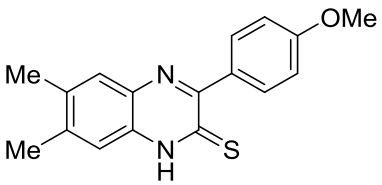
Chất rắn màu vàng nhạt (160 mg, 58%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 7,8 – 7,5 (m, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,3 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,2 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,4 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 2,3 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,7, 159,7, 141,6, 139,2, 136,7, 135,7, 134,7, 130,6, 130,4, 130,0, 128,8, 127,5, 127,2, 115,8, 21,5, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2S$: 281,1112; tìm thấy 281,1114.

6,7-dimethyl-3-(4-pentylphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bd)



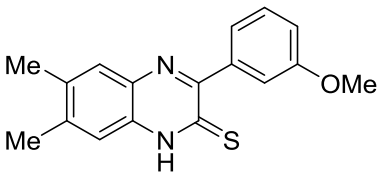
Chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,37 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,62 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 1,38 – 1,25 (m, 4H), 0,88 (t, J = 6,6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,7, 159,4, 143,9, 141,5, 136,6, 135,7, 134,8, 130,5, 130,0 (2C), 128,8, 127,5 (2C), 115,8, 35,5, 31,4, 31,0, 20,5, 19,7, 14,4. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}N_2S$, 337,1738; tìm thấy 337,1745.

3-(4-methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3be)



Chất rắn màu vàng nhạt (240 mg, 81%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 7,9 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,0 – 6,9 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (d, J = 15,7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173,7, 160,5, 158,7, 141,3, 135,7, 134,8, 131,7 (2C), 131,4, 130,4, 128,7, 115,7, 112,9 (2C), 55,7, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2OS$: 297,0162; tìm thấy 297,0166.

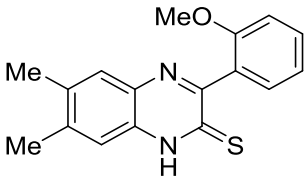
3-(3-methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bf)



Chất rắn màu vàng nhạt (212 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,3 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,2 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,1 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,0 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,3 (d, J = 22,4 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,8, 160,7, 157,2, 141,5, 135,4, 134,3,

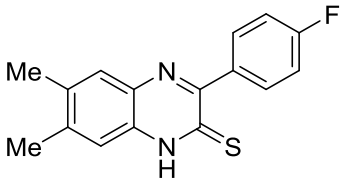
130,7, 130,1, 129,9, 129,4, 128,8, 120,4, 115,8, 111,8, 56,0, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2OS$: 297,0162; tìm thấy 297,0167.

3-(2-methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bg)



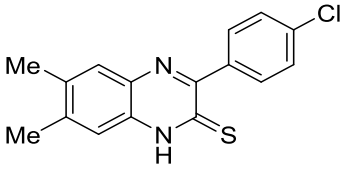
Chất rắn màu vàng nhạt (203 mg, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,4 – 7,4 (m, 2H), 7,4 – 7,3 (m, 2H), 7,0 (ddd, J = 8,1, 2,7, 1,1 Hz, 1H), 3,8 (s, 3H), 2,3 (d, J = 18,3 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,6, 159,3, 158,7, 141,7, 140,4, 135,7, 134,6, 130,6, 128,8, 128,7, 122,3, 115,8, 115,7, 115,0, 55,6, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2OS$: 297,0162; tìm thấy 297,0169.

3-(4-fluorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bh)



Chất rắn màu vàng nhạt (258 mg, 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 8,1 – 7,8 (m, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 – 7,2 (m, 2H), 2,3 (d, J = 18,1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,5, 162,9 (d, J = 246,5 Hz), 158,5, 141,8, 135,8, 135,5, 134,7, 132,3 (d, J = 8,4 Hz) (2C), 130,7, 128,8, 115,8, 114,5 (d, J = 21,6 Hz) (2C), 20,5, 19,7.

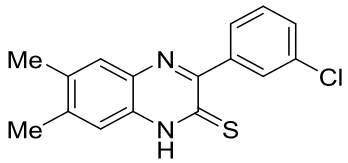
3-(4-chlorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bi)



Chất rắn màu vàng nhạt (266 mg, 88%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,9 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,1, 158,2, 143,7, 142,5,

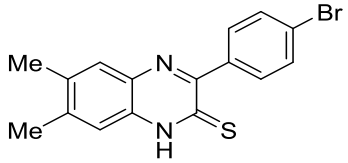
136,0, 134,7, 131,7 (2C), 130,8 (2C), 129,0, 119,2, 115,9, 111,8, 20,6, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{16}H_{14}ClN_2S$: 301,0566; tìm thấy 301,0572.

3-(3-chlorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bj)



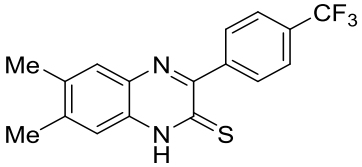
Chất rắn màu vàng nhạt (210 mg, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 7,9 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,8 (dt, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 – 7,4 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 2,3 (d, J = 19,8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,3, 158,1, 142,2, 141,1, 135,9, 134,7, 132,3, 130,8, 129,7, 129,2, 128,7, 115,8, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{16}H_{14}ClN_2S$: 301,0566; tìm thấy 301,0571.

3-(4-bromophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bk)



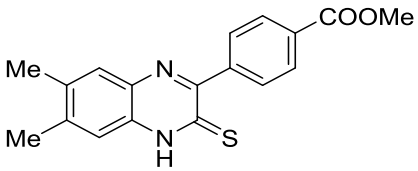
Chất rắn màu vàng nhạt (310 mg, 91%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,4 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,3, 158,5, 142,0, 138,3, 135,9, 134,7, 132,1 (2C), 130,8, 130,7 (2C), 128,9, 122,9, 115,9, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{16}H_{14}BrN_2S$: 345,0061; tìm thấy 345,0066.

6,7-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bl)



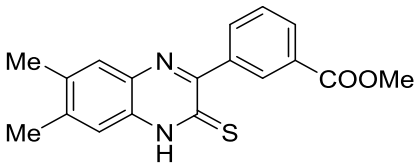
Chất rắn màu vàng nhạt (170 mg, 51%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,8 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 2,4 (d, J = 21,0 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,3, 158,5, 143,2, 142,4, 136,0, 134,7, 130,9, 130,7 (2C), 129,6, 129,4, 128,9, 124,7, 124,6, 115,9, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{14}F_3N_2S$: 335,0830; tìm thấy 335,0835.

Methyl 4-(6,7-dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3bm)



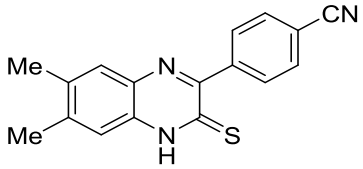
Chất rắn màu da cam (206 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,7 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,3 (d, J = 20,9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,3, 166,4, 158,8, 143,7, 142,3, 135,9, 134,7, 130,9, 130,3 (2C), 130,2, 128,5 (2C), 115,9, 52,7, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{18}H_{17}N_2O_2S$: 325,1011; tìm thấy 325,1017.

Methyl 3-(6,7-dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3bn)



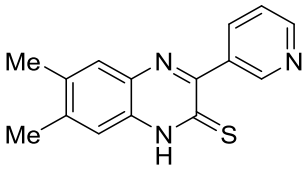
Chất rắn màu da cam (207 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 8,4 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,2 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,0 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,6 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,3 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,3, 166,5, 158,5, 142,1, 139,6, 135,9, 134,8, 134,7, 130,9, 130,7, 130,1, 129,2, 128,9, 128,2, 115,9, 52,7, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{18}H_{17}N_2O_2S$: 325,1011; tìm thấy 325,1017.

4-(6,7-dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzonitrile (2.3bo)



Chất rắn màu vàng nhạt (201 mg, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,49 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,1, 158,2, 143,7, 142,5, 136,0, 134,7, 131,7, 131,0, 130,8, 129,0, 119,2, 115,9, 111,8, 20,6, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{14}N_3S$: 292,0908; tìm thấy 292,012.

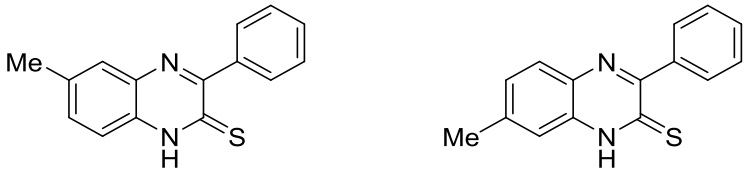
6,7-dimethyl-3-(pyridin-3-yl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bp)



Chất rắn màu da cam (166 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,5 (s, 1H), 9,0 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,6 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,3 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,4 (s, 1H), 2,3 (d, J = 19,7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173,5, 157,3, 150,1, 150,0, 142,2, 137,5, 136,0, 135,0, 134,8, 130,9, 128,9, 122,8, 115,9, 20,5, 19,7. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{15}H_{14}N_3S$: 268,0908; tìm thấy 268,0914.

6-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione

và **7-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ca)**



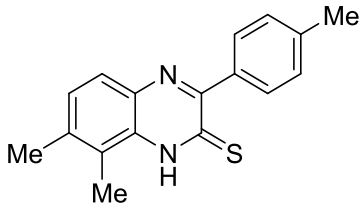
Chất rắn màu xanh (176mg, 70%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (hỗn hợp đồng phân tỉ lệ 2/1) δ 14,47 (s, 1H sản phẩm chính), 14,44 (s, 1H sản phẩm phụ), 7,84 (tt, J = 4,3, 2,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, J = 1,9 Hz, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz,1), 2,46 (s, 3H sản phẩm phụ), 2,42 (s, 3H sản phẩm chính). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 174,6, 160,6, 159,7, 142,2, 139,1, 136,1, 136,0, 134,4, 133,0, 132,2, 130,4, 129,9, 129,9, 129,5, 129,5, 129,0, 128,6, 127,9, 127,7, 115,8, 115,5, 22,0, 21,2.

5-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione

và **8-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3da)**

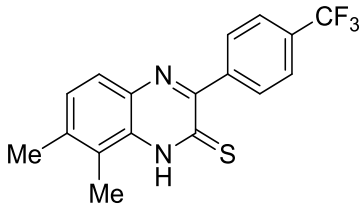
Chất rắn màu da cam thẫm (146mg, 58%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) (hỗn hợp đồng phân tỉ lệ 2/1) δ 14,3 (s, 2H), 7,8 (dt, J = 7,6, 3,1 Hz, 3H), 7,8 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (s, 2H), 7,4 (dq, J = 5,3, 2,9 Hz, 4H), 7,3 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 2,5 (s, 3H sản phẩm phụ), 2,4 (s, 3H sản phẩm chính). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,6, 173,9, 160,6, 159,7, 142,2, 139,1, 136,1, 136,0, 133,0, 130,4, 129,9, 129,5, 129,5, 129,0, 128,6, 127,9, 127,7, 115,9, 115,5, 21,9, 21,2.

5,6-dimethyl-3-(*p*-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3eb)



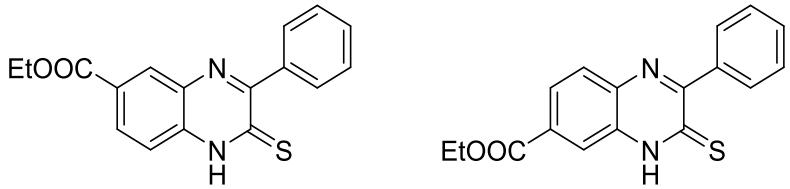
Chất rắn màu da cam (146 mg, 52%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 172,7, 158,0, 138,7, 136,0, 135,0, 134,1, 133,9, 132,6, 130,0, 129,6, 129,5, 127,7, 112,3, 21,0, 12,6. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{17}N_2S$: 281,1112; tìm thấy 281,1118.

5,6-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ek)



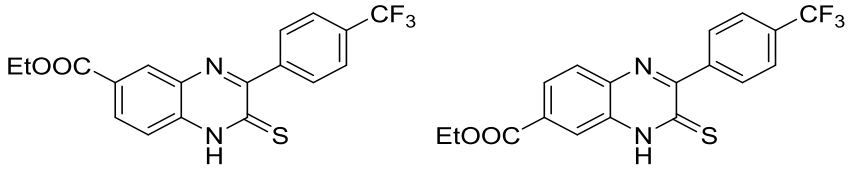
Chất rắn da cam (197mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,50 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 172,3, 157,1, 142,8, 135,3, 134,2, 134,1, 133,4, 130,5, 130,3, 124,2, 124,2, 124,1, 112,5, 19,5, 12,6. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{14}F_3N_2S$: 335,0830; tìm thấy 335,0837.

Ethyl 2-thioxo-3-(4-phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-6-carboxylate và **ethyl 2-thioxo-3-(4-phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-7-carboxylate (2.3fa)**



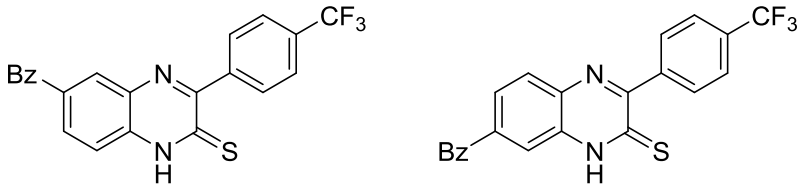
Chất rắn da cam (155 mg, 50%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,2 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,0 – 7,9 (m, 2H), 7,9 – 7,8 (m, 2H), 7,5 – 7,4 (m, 3H), 4,4 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 175,7, 165,2, 162,5, 138,7, 138,2, 130,0, 129,9, 129,6, 127,7, 125,9, 117,3, 61,9, 14,6. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{17}H_{15}N_2O_2S$: 311,0854; tìm thấy 311,0862.

Ethyl 2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-6-carboxylate và **ethyl 2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-7-carboxylate (2.3fl)**



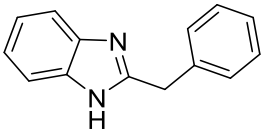
Chất rắn da cam (211 mg, 56%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,7 (s, 1H), 8,2 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,4 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,4 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,8, 164,6, 161,0, 142,1, 137,6, 131,9, 131,6, 130,2, 129,2, 125,4, 124,2, 124,2, 124,2, 124,2, 116,9, 61,5, 14,1. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{18}H_{14}F_3N_2O_2S$: 379,0728; tìm thấy 379,0736.

Phenyl(2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxalin-6-yl)methanone và **phenyl(2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxalin-7-yl)methanone (2.3gk)**



Chất rắn da cam (242 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,6 (s, 1H), 8,1 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,0 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,9 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,8 (dd, J = 8,0, 4,4 Hz, 4H), 7,8 – 7,7 (m, 2H), 7,6 (t, J = 7,5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 194,5, 174,8, 160,9, 142,1, 138,4, 137,2, 136,4, 133,1, 131,7, 130,2, 129,8, 129,1, 128,7, 128,6, 126,0, 124,3, 124,2, 124,2, 124,2, 117,5. HRMS *m/z*: tính cho $[M+H]^+$ $C_{22}H_{14}F_3N_2OS$: 411,0779; tìm thấy 411,0786.

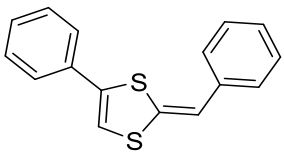
2-Benzyl-1*H*-benzimidazole (2.4)



Hỗn hợp phenylacetylene (102 mg, 1 mmol), *o*-phenylenediamine (130 mg, 1 mmol), sulfur (48 mg; 1,5 mmol) và DABCO (22 mg; 0,2 mmol) được đun nóng trong ống phản ứng 7 mL đóng kín ở 80 ºC trong 16 h. Sản phẩm thô đem tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel với dung môi CH_2Cl_2 thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (135 mg, 65%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (dd, J = 6,1, 3,3 Hz, 2H), 7,28-7,17 (m, 5H), 7,13 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153,3, 136,3, 129,0 (3C), 127,3 (2C), 122,4 (2C), 115,1, 114,8, 35,9.

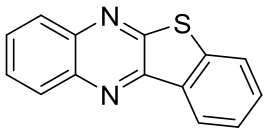
2-Benzylidene-4-phenyl-1,3-dithiole (2.5)



Hỗn hợp phenylacetylene (102 mg; 1,0 mmol), sulfur (48 mg; 1,5 mmol), DABCO (22 mg, 0,2 mol) và DMSO (0,2 mL; 3 mmol) được đun nóng trong ống phản ứng 7 mL đóng kín ở 80 ºC trong 16 h. Sản phẩm thô đem tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel với methanol thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu vàng (60 mg, 45%).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63-7,17 (m, 13H), 6,90-6,55 (m, 1H). HRMS *m/z* tính cho [M+H]+ $C_{16}H_{13}S_2$: 269,0459. Tìm thấy: 269.0465.

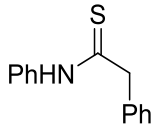
Benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline (2.6)



Hỗn hợp *o*-bromophenylacetylene (180 mg, 1 mmol), *o*-phenylenediamine (108 mg, 1 mmol), sulfur (64 mg, 2 mmol), triethylamine (202 mg, 2 mmol) và DMSO (0,2 mL; 3 mmol) được đun nóng trong ống phản ứng 7 mL đóng kín ở 80 ºC trong 16 h. Sản phẩm thô đem tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silica gel với CH_2Cl_2 thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (116 mg, 49%).

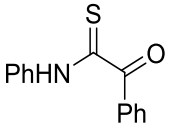
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,34 – 8,26 (m, 1H), 8,22 – 8,13 (m, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,87 – 7,78 (m, 2H), 7,69 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 157,3, 147,8, 141,4, 140,5, 140,0, 131,4, 130,9, 129,7, 129,5, 129,0, 128,3, 125,7, 124,4, 123,5. HRMS *m/z* tính cho $[M+H]^+$ $C_{14}H_9N_2S$: 237,0486; tìm thấy 237,0489.

***N*,2-Diphenylethanethioamide (2.7a)**



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 7.55 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 5H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 201.2, 138.5, 134.8, 129.7 (2C), 129.5 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 127.0 (2C), 123.6, 55.0.

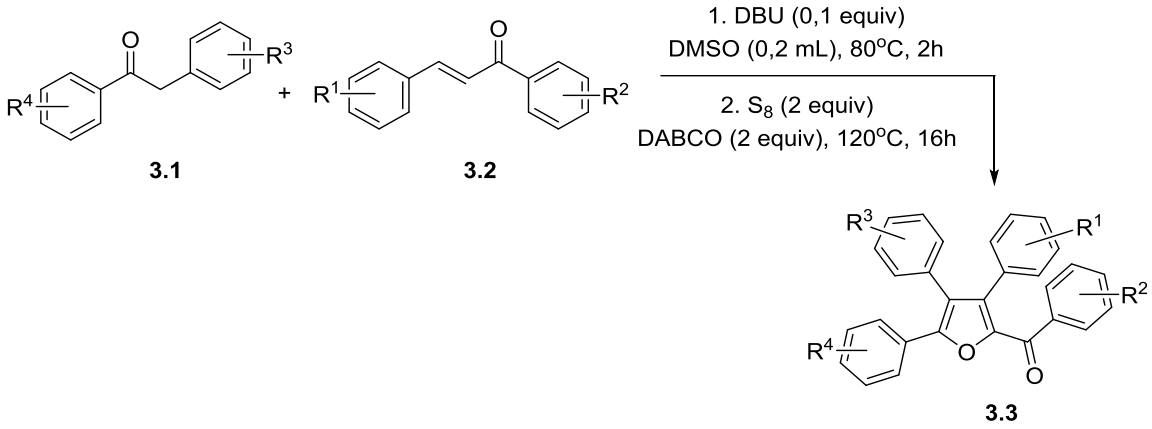
2-Oxo-*N*,2-diphenylethanethioamide (2.9)



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (tt, J = 10.1, 5.1 Hz, 4H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6, 186.9, 137.8, 134.0, 133.7, 131.0 (2C), 129.2 (2C), 128.1 (2C), 127.4 (2C), 122.2.

2.3 Tổng hợp các dẫn xuất furan đa nhóm thế

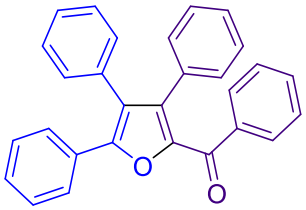
Phương pháp tổng hợp chung:



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 đậy 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 về nhiệt độ phòng, 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 NH_4Cl 10% (2 mL). Lớp hữu cơ được làm khô với $MgSO_4$ 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 furan đa nhóm thế **3.3**.

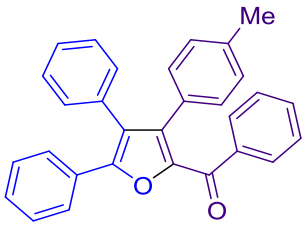
Phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3a)



Chất rắn màu trắng (312 mg, 78%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 – 7,27 (m, 6H), 7,16 (p, J = 7,0, 6,5 Hz, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,4, 151,6, 146,2, 137,8, 137,2, 132,1, 131,9, 131,2, 130,5 (2C), 130,2 (2C), 129,7 (2C), 128,8, 128,6 (2C),

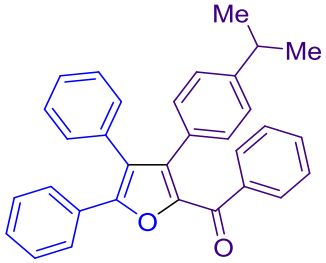
128,5 (2C), 128,0 (2C) , 127,7, 127,6 (2C), 126,8 (2C), 125,4. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{20}NaO_2$: 423,1361; tìm thấy 423,1372.

(4,5-Diphenyl-3-(*p*-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3b)



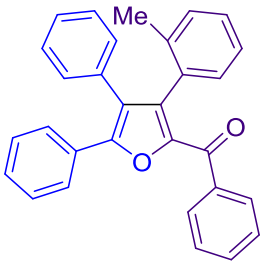
Chất rắn màu trắng (143 mg, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 6H), 7,17 (dd, *J* = 6,6, 2,9 Hz, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,3, 151,5, 146,2, 138,0, 137,5 (2C), 137,3, 132,1, 130,5 (2C), 130,1 (2C), 129,8, 129,7 (2C), 128,8, 128,7 (2C), 128,5 (2C), 128,4 (2C), 128,1, 128,0 (2C), 127,7, 126,8 (2C), 125,4, 21,3. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_2$: 437,1517; tìm thấy 437,1521.

(3-(4-Isopropylphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3c)



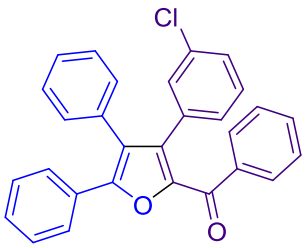
Chất rắn màu trắng (148 mg, 67%). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7,99 – 7,89 (m, 2H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 8H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,84 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183,6, 151,7, 148,2, 146,2, 138,0, 137,3, 132,1, 132,0, 130,5, 130,2, 129,8, 129,7, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3, 127,9, 127,7, 126,8, 125,7, 125,3, 33,8, 23,8. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{32}H_{26}NaO_2$: 465,1830; tìm thấy 465,1838.

(4,5-Diphenyl-3-(*o*-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3d)



Chất rắn màu trắng (139 mg, 67%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 – 7,99 (m, 2H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,50 (tt, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32 – 7,29 (m, 3H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 7,13 – 7,07 (m, 4H), 7,06 – 7,03 (m, 2H), 2,08 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182,8, 151,6, 146,6, 137,7, 136,9, 136,6, 132,1, 131,9, 131,5, 130,1, 129,9 (2C), 129,8, 129,7, 129,6 (2C), 128,9, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 128,0 (2C), 127,9, 127,7, 126,9 (2C), 125,8, 125,2, 20,0. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_2$: 437,1517; tìm thấy 437,1523.

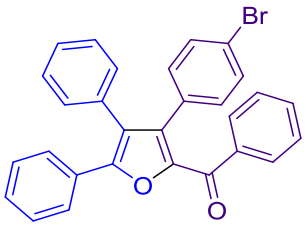
(3-(3-Chlorophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3e)



Chất rắn màu trắng (147 mg, 68%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,49 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 6H), 7,19 – 7,14 (m, 4H), 7,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,2, 151,7, 146,3, 137,7, 135,7, 133,5, 133,1, 132,4, 131,5, 130,4 (2C), 130,3, 129,7 (2C), 129,5, 129,0, 128,9, 128,8 (2C), 128,6 (2C), 128,4, 128,2 (2C), 128,0, 127,9, 126,8 (2C), 125,3. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}ClNaO_2$: 457,0971; tìm thấy 457,0978.

(3-(4-Bromophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone

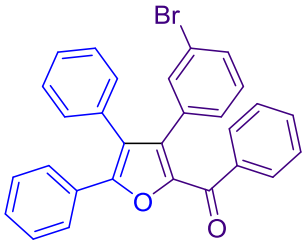
(3.3f)



Chất rắn màu trắng (170 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 – 7,98 (m, 2H), 7,55 (tt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,34 – 7,28 (m, 8H), 7,16 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 7,04 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,2, 151,7, 146,1, 137,7, 136,0, 132,4, 131,9 (2C), 131,6, 130,9 (2C), 130,4 (2C), 130,2, 129,8 (2C), 129,6, 129,0, 128,9 (2C), 128,6 (2C), 128,2 (2C), 128,0, 126,8 (2C), 125,2, 122,1. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}BrNaO_2$: 501,0466; tìm thấy 501,0472.

(3-(3-Bromophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone

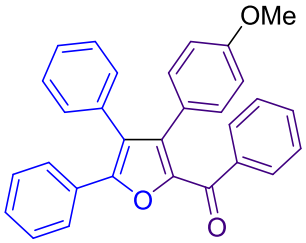
(3.3g)



Chất rắn màu trắng (155 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 – 7,95 (m, 2H), 7,55 – 7,49 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 8H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,3, 151,7, 146,3, 137,7, 135,6, 133,4, 133,2, 132,4, 131,5, 130,8, 130,4 (2C), 129,7 (2C), 129,5, 129,2, 129,0, 128,8 (2C), 128,7, 128,6 (2C), 128,2 (2C), 128,0, 126,8 (2C), 125,3, 121,7. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}BrNaO_2$: 501,0466; tìm thấy 501,0475.

(3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone

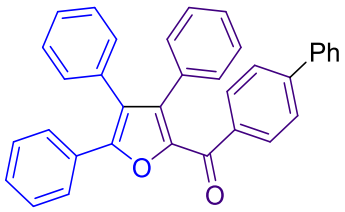
(3.3h)



Chất rắn màu trắng (156 mg, 73%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,59 – 7,49 (m, 3H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,33 (qt, J = 7,7, 4,1 Hz, 5H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 183,4, 159,2, 151,6, 146,1, 138,1, 137,0, 132,1, 131,8, 131,6, 130,9, 130,5, 129,8, 129,8, 129,5, 129,3, 128,8, 128,7, 128,6, 128,4, 128,2, 128,1, 127,8, 126,8, 125,4, 123,3, 113,2, 113,0, 55,1. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_3$: 453,1467; tìm thấy 453,1474.

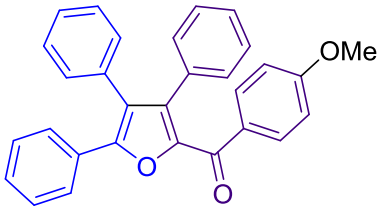
[1,1'-Biphenyl]-4-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone

(3.3i)



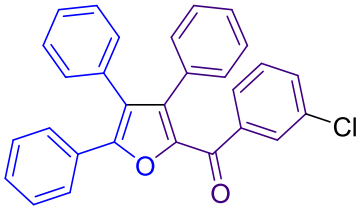
Chất rắn màu trắng (150 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 – 7,60 (m, 4H), 7,55 – 7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 4,9, 2,0 Hz, 6H), 7,20 – 7,14 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182,9, 151,6, 146,3, 144,8, 140,2, 137,2, 136,6, 131,9, 131,3, 130,5 (2C), 130,4 (2C), 130,3 (2C), 129,8, 128,9 (2C), 128,8, 128,7 (2C), 128,6 (2C), 128,1, 127,8, 127,7 (2C), 127,6, 127,3 (2C), 126,8 (2C), 126,7 (2C), 125,5. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{35}H_{24}NaO_2$: 499,1674; tìm thấy 499,1681.

(4-Methoxyphenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3j)



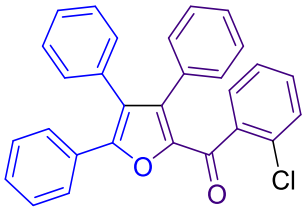
Chất rắn màu trắng (153 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (d, 2H), 7,54 – 7,49 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 6H), 7,21 – 7,14 (m, 7H), 6,91 (d, 2H), 3,87 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182,0, 163,0, 151,1, 146,4, 136,5, 132,2 (2C), 132,0, 131,4 (2C), 130,5 (2C), 130,2 (2C), 129,9, 128,7, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 127,7 (3C), 127,6, 126,7 (2C), 125,3, 113,4 (2), 55,5. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_3$: 453,1467; tìm thấy 453,1472.

(3-Chlorophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3k)



Chất rắn màu trắng (148 mg, 68%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 7H), 7,20 – 7,11 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,8, 152,2, 145,8, 139,4, 137,9, 134,2, 132,0, 131,7, 131,0, 130,4 (2C), 130,2 (2C), 129,8, 129,5, 129,4, 129,0, 128,7 (2C), 128,6 (2C), 128,0, 127,9, 127,8 (2C), 127,7, 126,8 (2C), 125,5. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}ClNaO_2$: 457,0971; tìm thấy 457,0975.

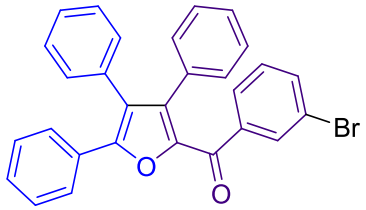
(2-Chlorophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3i)



Chất rắn màu trắng (128 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,01 (m, 2H), 7,57 – 7,54 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,32

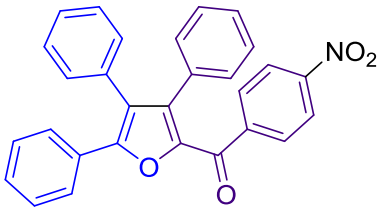
– 7,29 (m, 4H), 7,27 – 7,24 (m, 3H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 7,13 – 7,10 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182,7, 151,6, 146,9, 137,5, 134,4, 133,9, 132,3, 131,7, 131,5, 131,4, 130,0 (2C), 129,7, 129,6 (2C), 129,2, 129,1, 128,9, 128,6 (2C), 128,5 (2C), 128,1 (2C), 127,8, 126,8 (2C), 126,3, 125,7. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}ClNaO_2$: 457,0971; tìm thấy 457,0978.

(3-Bromophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3m)



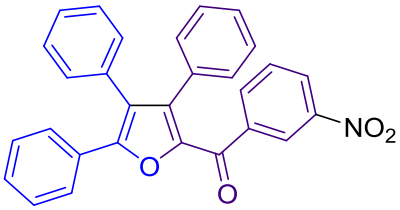
Chất rắn màu trắng (153 mg, 64%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (dt, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 6H), 7,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,7, 152,2, 145,7, 139,6, 137,9, 134,9, 132,7, 131,7, 131,0, 130,4 (2C), 130,2 (2C), 129,6, 129,5, 129,1, 128,7 (2C), 128,6 (2C), 128,1, 128,0, 127,9, 127,8 (2C), 126,8 (2C), 125,5, 122,2. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}BrNaO_2$: 501,0466; tìm thấy 501,0475.

(4-Nitrophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3n)



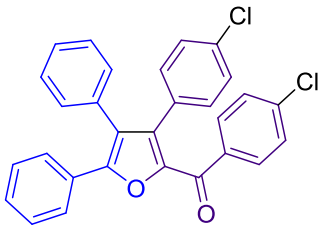
Chất rắn màu trắng (124 mg, 56%). ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (tt, *J* = 4,8, 2,8 Hz, 7H), 7,23 – 7,14 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181,2, 152,9, 149,5, 145,5, 143,2, 138,7, 131,4, 130,8, 130,7, 130,4, 130,1, 129,9, 129,3, 129,3, 128,8, 128,7, 128,6, 128,2, 128,0, 127,8, 127,6, 126,9, 125,8, 123,2, 122,7. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}NNaO_4$: 468,1212; tìm thấy 468,1217.

(3-Nitrophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3o)



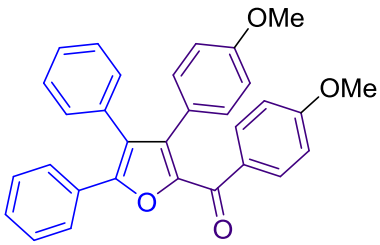
Chất rắn màu trắng (116 mg, 52%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 – 8,30 (m, 1H), 8,26 (dt, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 6H), 7,23 – 7,08 (m, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 180,5, 153,0, 145,5, 139,1, 138,8, 135,1, 131,5, 130,8, 130,7, 130,5, 130,3, 129,4, 128,8, 128,1, 128,0, 127,9, 127,0, 126,4, 125,8, 124,9. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}NNaO_4$: 468,1212; tìm thấy 468,1215.

(4-Chlorophenyl)(3-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3p)



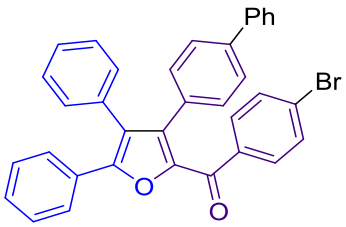
Chất rắn màu trắng (175 mg, 75%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 4H), 7,35 – 7,28 (m, 6H), 7,21 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,7, 151,9, 145,9, 138,8, 136,4, 136,1, 134,0, 131,5 (2C), 131,4, 131,2 (2C), 130,4 (2C), 129,5, 129,4, 129,1, 128,9 (2C), 128,7 (2C), 128,6 (2C), 128,1 (2C), 128,1, 126,8 (2C), 125,5. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{18}Cl_2NaO_2$: 491,0582; tìm thấy 491,0588.

(4-Methoxyphenyl)(3-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3q)



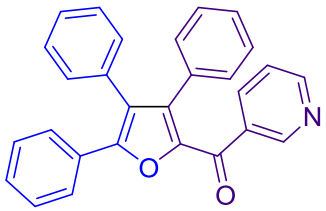
Chất rắn màu trắng (168 mg, 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 5H), 7,19 – 7,09 (m, 3H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,53 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,66 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,8, 162,9, 158,6, 146,1, 144,2, 139,5, 136,4, 135,6, 133,7, 132,1(2C), 131,7 (2C), 130,9 (2C), 130,8, 129,3(2C), 128,4(2C), 128,0(2C), 128,0, 126,9, 113,1(2C), 113,0(2C), 55,4, 55,4, 55,1, 55,0. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{31}H_{24}NaO_4$: 483,1572; tìm thấy 483,1572.

(3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(4-bromophenyl)methanone (3.3r)



Chất rắn màu trắng (163 mg, 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12 – 8,06 (m, 2H), 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,54 – 7,45 (m, 4H), 7,44 – 7,38 (m, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 8H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 182,6, 151,7, 146,3, 145,2, 140,1, 136,4, 136,0, 131,9 (2C), 131,6, 131,0 (2C), 130,5 (2C), 130,4, 130,3 (2C), 129,6, 129,0, 128,9 (2C), 128,8 (2C),128,6 (2C), 128,2, 128,0, 127,4 (2C), 126,9 (2C), 126,8 (2C), 125,3, 122,1. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{35}H_{23}BrNaO_2$: 577,0779; tìm thấy 577,0786.

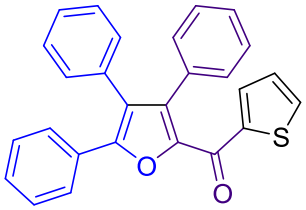
Pyridin-3-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3s)



Chất rắn màu trắng (130 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,26 (br s, 5H), 7,17 – 7,11 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 5H), 6,90 – 6,86 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 188,4, 152,0, 150,2, 147,9, 146,9,

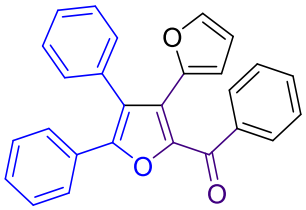
140,1, 136,6, 136,2, 135,0 (2C), 133,8, 133,3, 130,8 (2C), 130,7 (2C), 129,3 (2C), 128,5 (2C), 128,4, 128,1 (2C), 127,7 (2C), 127,5, 127,2, 122,5. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{28}H_{19}NNaO_2$: 424,1313; tìm thấy 424,1319.

Thiophen-2-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3t)



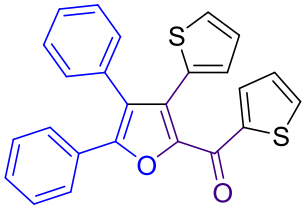
Chất rắn màu trắng (136 mg, 67%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dd, *J* = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 7,35 – 7,28 (m, 8H), 7,25 (dd, *J* = 5,0, 3,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5, 151,6, 145,5, 143,0, 137,3, 133,9, 133,9, 131,8, 131,1, 130,4, 130,2, 129,8, 129,1, 129,0, 128,7, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,0, 126,0. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{27}H_{18}NaO_2S$: 429,0925; tìm thấy 429,0931.

Furan-2-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3u)



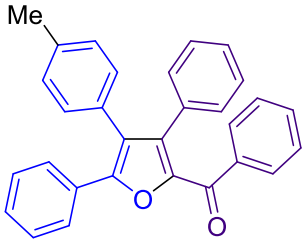
Chất rắn màu trắng (111 mg, 57%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,75 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 10H), 7,20 – 7,15 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 189,8, 147,8, 145,0, 142,2, 138,5, 138,1, 136,9, 135,4, 132,2, 130,5 (2C), 129,2 (2C), 129,0 (2C), 128,5 (2C), 128,3 (2C), 128,2, 128,0 (2C), 127,6, 111,0, 110,9. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{27}H_{18}NaO_3$: 413,1154; tìm thấy 413,1162.

(4,5-Diphenyl-3-(thiophen-2-yl)furan-2-yl)(thiophen-2-yl)methanone (3.3v)



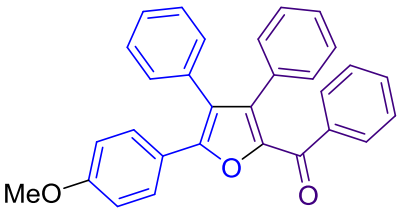
Chất rắn màu trắng (148 mg, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (dd, J = 3,9, 1,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 5,0, 2,0 Hz, 3H), 7,39 – 7,19 (m, 9H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173,5, 151,5, 143,0, 134,0, 131,1, 130,7, 130,3, 129,5, 129,0, 128,9, 128,6, 128,3, 127,3, 126,8, 126,4, 125,7. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{25}H_{16}NaO_2S_2$: 435,0489; tìm thấy 435,0493.

(3,5-Diphenyl-4-(*p*-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3w)



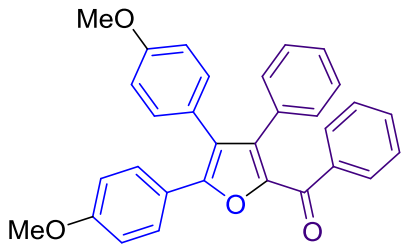
Chất rắn màu trắng (161 mg, 78%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,20 – 7,14 (m, 5H), 7,09 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,4, 151,6, 146,2, 137,9, 137,4, 137,3, 132,1, 131,4, 130,3 (2C), 130,2 (2C), 129,9, 129,7 (2C), 129,4 (2C), 128,7, 128,5 (2C), 128,0 (2C), 127,7 (2C), 127,6, 126,8 (2C), 125,4, 21,3. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_2$: 437,1517; tìm thấy 437,1521.

(5-(4-Methoxyphenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3x)



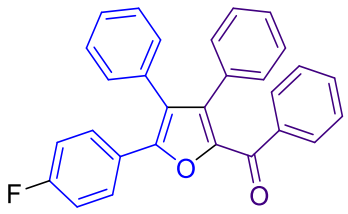
Chất rắn màu trắng (157 mg, 73%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 – 7,93 (m, 2H), 7,50 – 7,43 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,30 – 7,27 (m, 3H), 7,18 – 7,13 (m, 7H), 6,84 – 6,79 (m, 2H), 3,80 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,2, 160,1, 152,0, 145,8, 138,0, 137,4, 132,1, 132,0, 131,4, 130,5 (2C), 130,2 (2C), 129,7 (2C), 128,6 (2C), 128,3 (2C), 128,0 (2C), 127,6 (3C), 124,1, 122,5, 114,0 (2C), 55,3. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{30}H_{22}NaO_3$: 453,1467; tìm thấy, 453,1472.

(4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3-phenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3y)



Chất rắn màu trắng (140 mg, 61%). ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 6,8, 3,0 Hz, 2H), 7,35 – 7,25 (m, 6H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,2, 160,0, 159,0, 152,0, 145,7, 138,1, 137,6, 131,9, 131,6 (2C), 131,5, 130,3 (2C), 129,7 (2C), 128,3 (2C), 128,0 (2C), 127,7 (2C), 127,6, 124,2, 123,8, 122,6, 114,1 (2C), 114,0 (2C), 55,3, 55,2. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{31}H_{24}NaO_4$: 483,1572; tìm thấy, 483,1577.

(5-(4-Fluorophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3z)

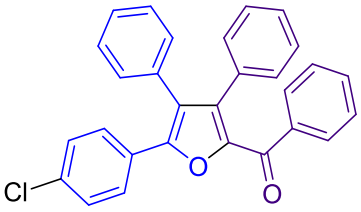


Chất rắn màu trắng (136 mg, 65%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 – 7,90 (m, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 3H), 7,19 – 7,11 (m, 7H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,5, 162,9,

150,8, 146,2, 137,8, 137,1, 132,2, 131,7, 131,1, 130,4 (2C), 130,2 (2C), 129,7 (2C), 128,8, 128,7 (2C), 128,6, 128,0 (2C), 127,9, 127,8, 127,7 (2C), 126,1, 126,0, 125,1, 115,8, 115,7. ^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*) δ -111,28. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}FNaO_2$: 441,1267; tìm thấy, 441,1272.

(5-(4-Chlorophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone

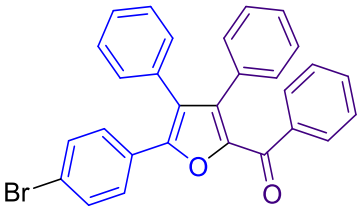
(3.3aa)



Chất rắn màu trắng (150 mg, 69%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,51 (tt, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 4,6 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 5H), 7,20 – 7,10 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,5, 150,5, 146,3, 137,7, 137,1, 134,8, 132,3, 131,6, 131,0, 130,4, (2C) 130,2 (2C), 129,7 (2C), 128,9 (2C), 128,8 (2C), 128,2, 128,1 (2C), 128,0 (3C), 127,8, 127,7 (2C), 125,7. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}ClNaO_2$: 457,0971; tìm thấy 457,0978.

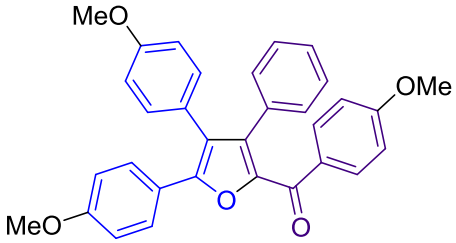
(5-(4-Bromophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone

(3.3ab)



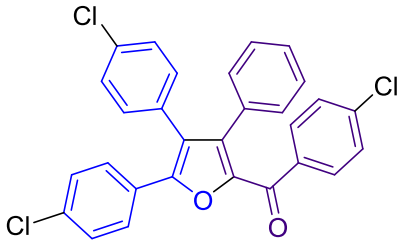
Chất rắn màu trắng (170 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 – 7,90 (m, 2H), 7,49 (tt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 6H), 7,32 – 7,26 (m, 3H), 7,19 – 7,10 (m, 7H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,5, 150,5, 146,3, 137,7, 137,0, 132,2, 131,8 (2C), 131,6, 131,0, 130,3 (2C), 130,2 (2C), 129,7 (2C), 128,8 (2C), 128,7, 128,2 (2C), 128,0 (2C), 127,9, 127,8, 127,7 (2C), 125,8, 123,1. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{19}BrNaO_2$: 501,0466; tìm thấy 501,0475.

(4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3-phenylfuran-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (3.3ac)



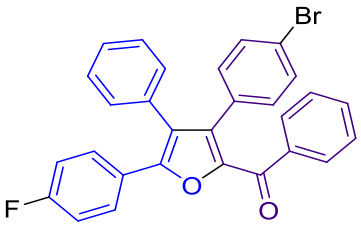
Chất rắn màu trắng (152 mg, 62%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 5H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 – 6,78 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (d, J = 2,7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,8, 162,9, 159,9, 159,0, 151,4, 146,0, 136,9, 132,1 (2C), 131,7, 131,6 (2C), 130,7, 130,2 (2C), 128,2 (2C), 127,7 (2C), 127,5, 124,3, 123,7, 122,8, 114,1 (2C), 114,0 (2C), 113,3 (2C), 55,4, 55,3, 55,2. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{32}H_{26}NaO_5$: 513,1678; tìm thấy, 513,1686.

(3,5-Bis(4-chlorophenyl)-4-phenylfuran-2-yl)(4-chlorophenyl)methanone (3.3ad)



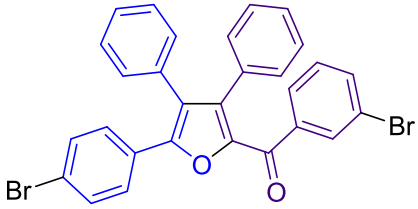
Chất rắn màu trắng (151 mg, 60%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 – 7,91 (m, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 4H), 7,33 (qd, J = 5,0, 1,8 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 2H), 7,12 (dtd, J = 11,9, 6,4, 5,8, 2,7 Hz, 4H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,8, 150,8, 146,0, 138,9, 136,3, 135,9, 135,1, 134,1, 131,5 (2C), 131,1, 131,0 (2C), 130,3 (2C), 129,3, 129,0 (4C), 128,6 (2C), 128,3, 128,1 (2C), 128,0 (2C), 127,9, 125,8. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{17}Cl_3NaO_2$: 525,0192; tìm thấy 525,0198.

(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-phenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3ae)



Chất rắn màu trắng (156 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 4H), 7,35 – 7,27 (m, 5H), 7,15 – 7,11 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 6,98 (t, J = 8,7 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 183,2, 162,9 (d, J = 250,3 Hz), 150,9, 137,7, 135,9, 132,4, 131,8 (2C), 131,4, 131,0 (2C), 130,4 (2C), 130,1, 129,7 (2C), 129,0 (2C), 128,7 (d, J = 8,4 Hz), 128,2 (2C), 128,1, 125,8, 124,9, 122,2, 115,8 (d, J = 21,9 Hz). 19F NMR (471 MHz, Chloroform-d) δ -110,98. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{18}BrFNaO_2$: 519,0372; tìm thấy 519,0378.

(3-Bromophenyl)(5-(4-bromophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3af)

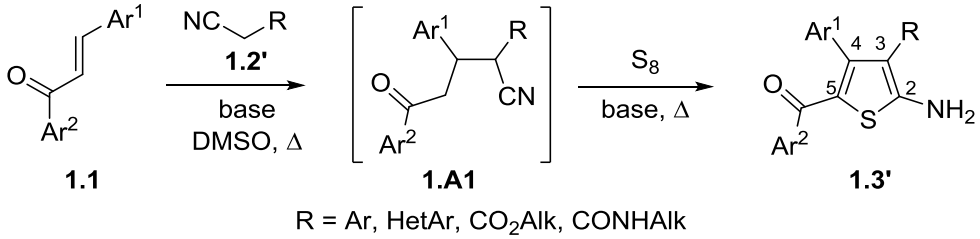


Chất rắn màu trắng (156 mg, 56%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 5H), 7,11 – 7,08 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 181,8, 151,1, 145,8, 139,4, 137,8, 135,0, 132,7, 131,9 (2C), 131,4, 130,7, 130,3 (2C), 130,1 (2C), 129,6, 128,8 (2C), 128,4, 128,2 (2C), 128,1, 128,0, 127,9, 127,8 (2C), 125,9, 123,4, 122,2. HRMS (QTOF, ESI+) *m/z* tính cho $[M + Na]^+$ $C_{29}H_{18}Br_2NaO_2$: 578,9571; tìm thấy 578,9582.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp các 2-aryl-3-cyanothiophene

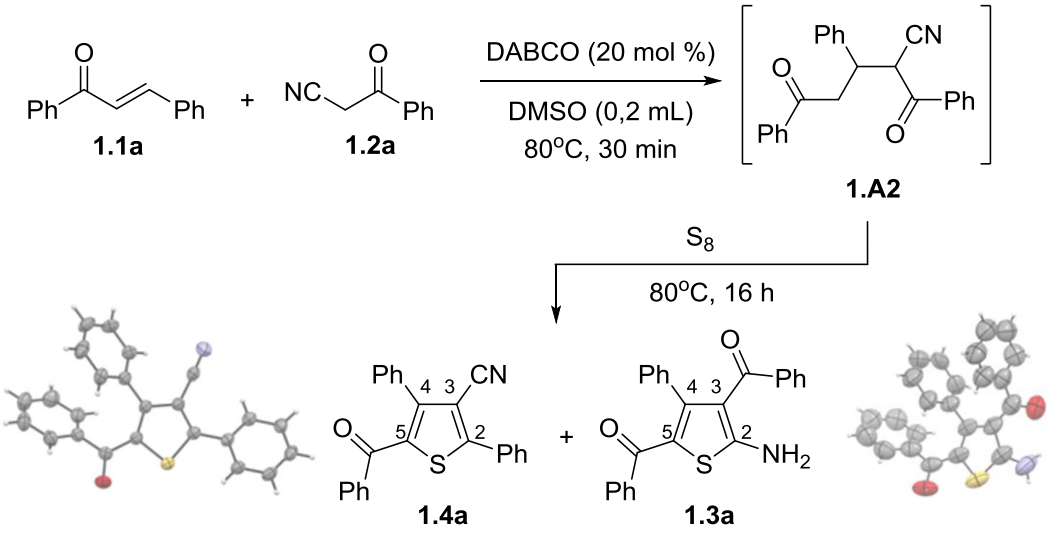
Gần đây, nhóm nghiên cứu của PGS.TS Mạc Đình Hùng tại phòng thí nghiệm Hóa dược, khoa Hóa học, trường ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐH Quốc Gia Hà Nội đã phát triển một phương pháp mới nhằm tổng hợp các dẫn xuất thiophene dựa trên phản ứng ngưng tụ oxy hóa ba thành phần của chalcone **1.1** (synthon C4-C5) và arylacetonitrile **1.2'** (synthon C2-C3) (trong đó R là các gốc Ar hay dị vòng thơm HetAr) với sự có mặt của lưu huỳnh (Sơ đồ 3.1) [62]. Trong quá trình biến đổi, lưu huỳnh không chỉ đóng vai trò là nguồn cung cấp lưu huỳnh mà còn là tác nhân tách hydrogen. Phản ứng một bình (one-pot) được tiến hành qua hai giai đoạn: (1) Phản ứng cộng Michael có mặt xúc tác base của arylacetonitrile **1.2'** với chalcone **1.1**; (2) Sự sulfur hóa tạo vòng kèm theo tách hydrogen của sản phẩm trung gian **1.A1**. Chiến lược này cũng đã được áp dụng thành công cho các chất nền acetonitrile mang nhóm thế hút electron (ester, amide bậc hai và bậc ba, cyanide…).



Sơ đồ 3.1. Phản ứng tổng hợp 2-aminothiophene từ chalcone.

Tiếp nối nghiên cứu trên, khi cho benzoylacetonitrile **1.2a** (synthon C2–C3) tác dụng với chalcone **1.1a** chỉ thu được 2-aminothiophene **1.3a** là sản phẩm phụ của phản ứng, trong khi sản phẩm chính là 3-cyanothiophene **1.4a** (Sơ đồ 3.2). Ở giai đoạn thứ nhất, phản ứng cộng Michael của hỗn hợp đồng mole **1.1a** và **1.2a** xảy ra bình thường với sự có mặt của DABCO là xúc tác base để tạo thành sản phẩm cộng **1.A2** với hiệu suất toàn lượng trong 30 min 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 **1.3a** và **1.4a**. Các sản phẩm có thể dễ dàng phân tách ra khỏi nhau bằng sắc ký cột trên silica gel (**1.3a** phân cực hơn **1.4a** do có nhóm amino ở vị trí C5). Ngoài ra, bằng cách nghiền hỗn hợp sau phản ứng với

methanol, rồi đem lọc và rửa phần không tan với methanol sẽ dễ dàng phân lập được sản phẩm chính 3-cyanothiophene **1.4a**. Cấu trúc phân tử của cả thiophene **1.3a** và **1.4a** đều được xác định rõ ràng bằng phương pháp nhiễu xạ tinh thể tia X, các phổ cộng hưởng từ ^{1}H NMR, ^{13}C NMR cũng như phổ khối HRMS.

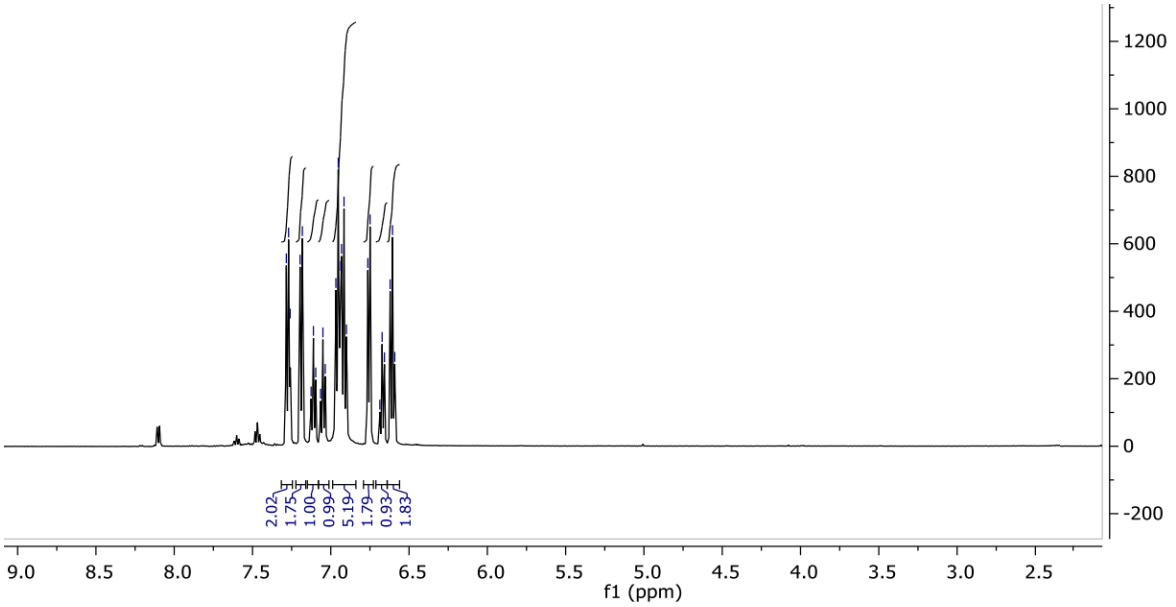


Sơ đồ 3.2. Phản ứng tổng hợp 3-cyanothiophene và 2-aminothiophene.

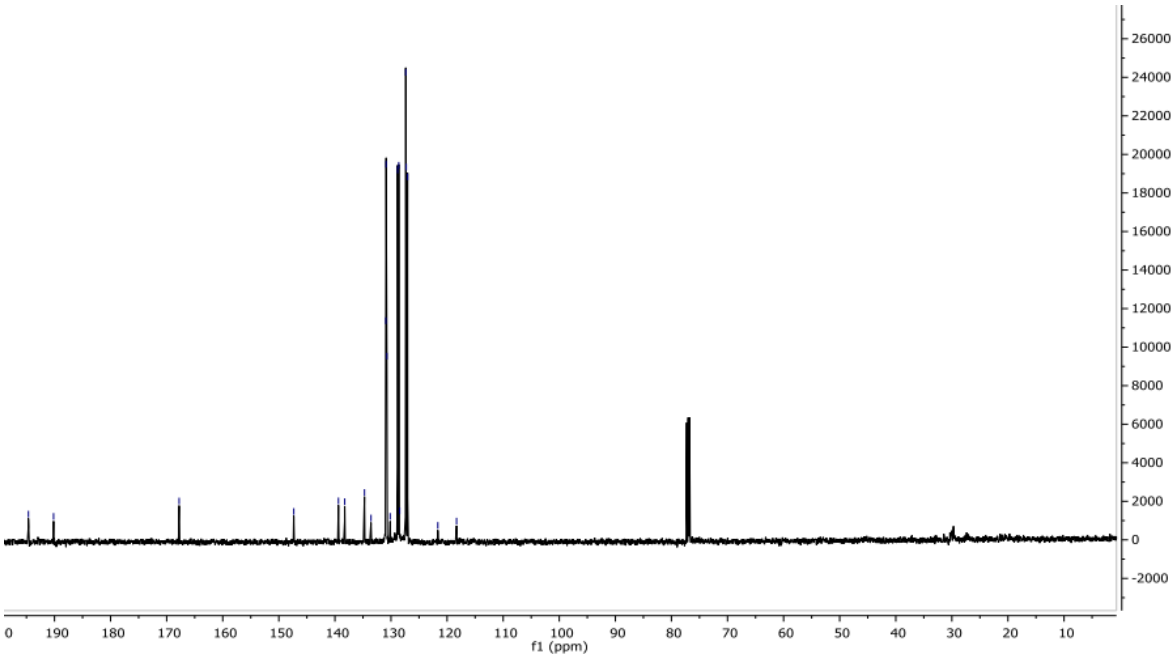
Trên phổ ^{1}H NMR của hợp chất (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**) có thể quan sát thấy tín hiệu cộng hưởng singlet ở 6,95 ppm của NH_2, các tín hiệu cộng hưởng ở 7,28 ppm (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,19 ppm (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,11 ppm (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05 ppm (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,92 ppm (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,76 ppm (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 ppm (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,61 ppm (t, J = 7,4 Hz, 2H) của ba nhóm phenyl (xem Hình 3.1).

Trên phổ ^{13}C NMR của **1.3a** thu được các tín hiệu ở 194,6 ppm và 190,2 ppm của hai nhóm carbonyl (C=O) trong phân tử, cùng với tín hiệu ở 167,8 ppm của nguyên tử carbon liên kết với nhóm amine (NH_2). Ngoài ra, còn có các tín hiệu ở 147,3 ppm, 139,4 ppm, 138,3 ppm, 134,7ppm, 133,6 ppm, 130,9 ppm, 130,9 ppm, 130,7 ppm, 130,1 ppm, 128,8 ppm, 128,6 ppm, 128,5 ppm, 127,4 ppm, 127,3 ppm, 127,1 ppm, 121,6 ppm, 118,3 ppm của các nguyên tử carbon trong vòng thơm (xem Hình 3.2).

Trên phổ HRMS của **1.3a** xuất hiện peak đặc trưng 406,0883 tương ứng với mảnh ion phân tử $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{17}NO_2SNa$ có *m/z* 406,0878.



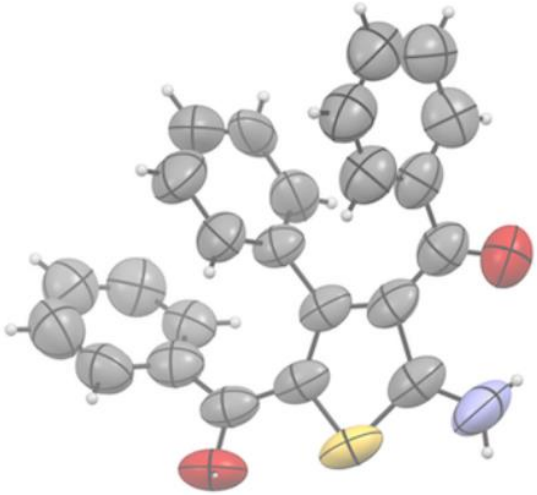
*Hình 3.1. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)*



*Hình 3.2. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)*

Để dung dịch của 2-aminothiophene **1.3a** trong $CDCl_3$ bay hơi chậm thì sau một khoảng thời gian xuất hiện tinh thể dạng mảnh, phù hợp để phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X. Kết quả sau khi xử lý dữ liệu cho thấy tinh thể của **1.3a** thuộc hệ trực thoi, cấu tạo phân tử chất phù hợp với các dữ liệu phổ cộng hưởng từ. Cấu trúc

phân tử **1.3a** cho thấy các nhóm phenyl nằm tương đối gần nhau và không đồng phẳng với nhau cũng như với vòng thiophene. Đặc biệt là khoảng cách giữa nhóm amino ở vị trí C2 và nguyên tử oxygen trong nhóm carbonyl ở vị trí C3 trong phân tử **1.3a** cho thấy khả năng hình thành liên kết hydrogen nội phân tử (xem Hình 3.3).



*Hình 3.3. Cấu trúc phân tử (5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (**1.3a**)*

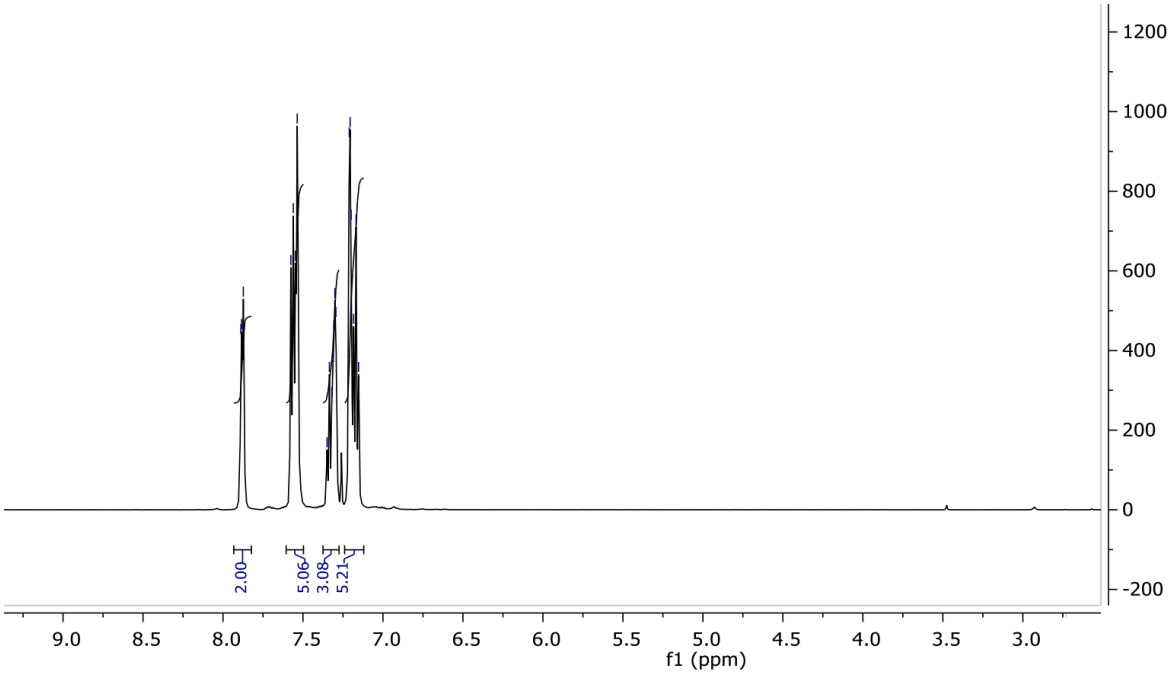
Trên phổ ^{1}H NMR của hợp chất 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**) xuất hiện các tín hiệu cộng hưởng ở 7,92 – 7,83 ppm (m, 2H), 7,61 – 7,48 ppm (m, 5H), 7,39 – 7,28 ppm (m, 3H), 7,25 – 7,11 ppm (m, 5H) của ba nhóm phenyl (xem Hình 3.4).

Trên phổ ^{13}C NMR của **1.4a** thu được tín hiệu ở 188,9 ppm của nhóm carbonyl (C=O) và 157,8 ppm của nhóm cyano (C≡N) trong phân tử. Ngoài ra, còn có các tín hiệu ở 147,8 ppm, 137,7 ppm, 136,5 ppm, 132,8 ppm, 132,4 ppm, 130,8 ppm, 129,8 ppm, 129,5 ppm, 129,0 ppm, 128,3 ppm, 128,1 ppm, 128,0 ppm, 115,1 ppm, 108,9 ppm của nguyên tử carbon trong các vòng thơm (xem Hình 3.5).

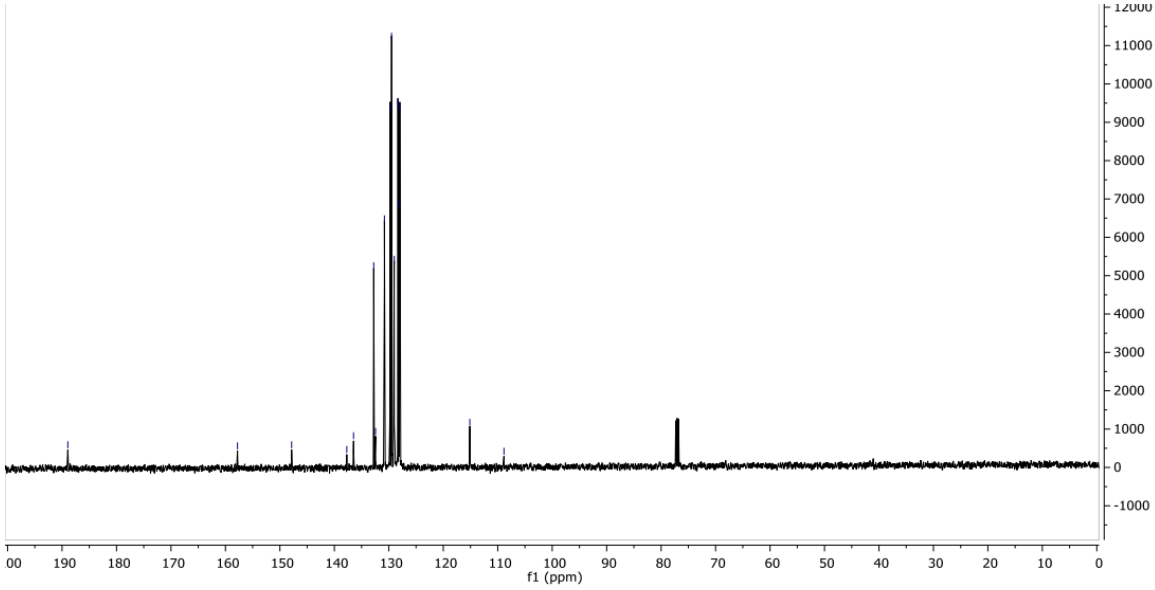
Trên phổ HRMS của **1.4a** xuất hiện peak đặc trưng 388,0776 tương ứng với mảnh ion phân tử $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{15}NOSNa$ có *m/z* 388,0772.

Bay hơi chậm dung dịch của **1.4a** trong dung dịch $CDCl_3$ thu được các đơn tinh thể mảnh. Kết quả phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X cho thấy cấu trúc tinh thể của **1.4a** thuộc hệ trực thoi, phân tử mang hai nhóm phenyl gần nhau ở vị trí C4

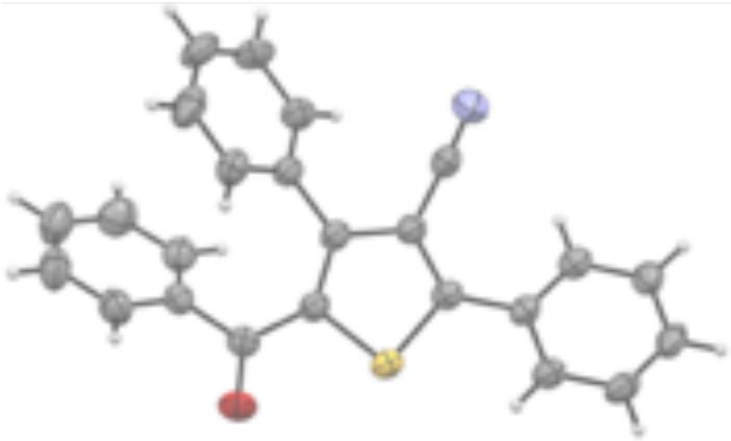
và C5 nằm lệch nhau và không đồng phẳng với vòng thiophene. Mặt khác, nhóm phenyl ở vị trí C2 nằm tương đối đồng phẳng với vòng thiophene (xem Hình 3.6).



*Hình 3.4. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)*

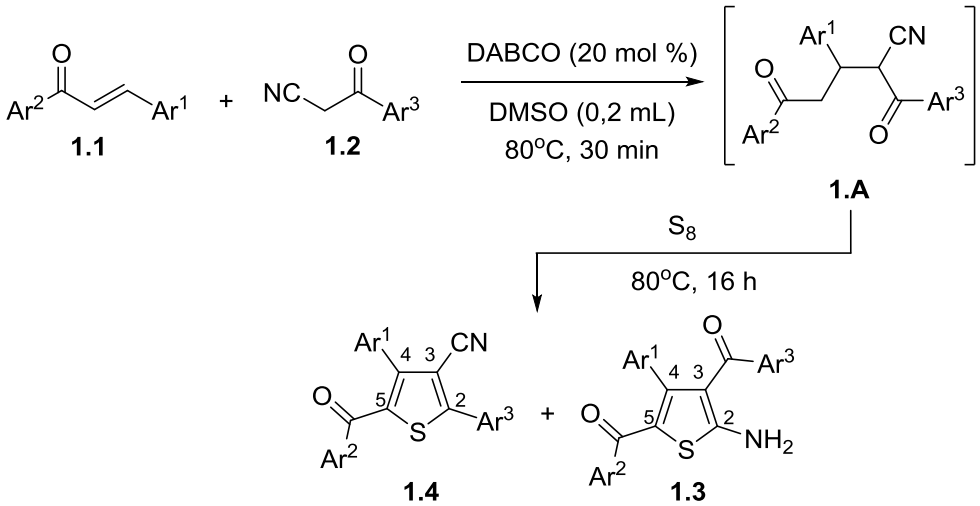


*Hình 3.5. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)*



*Hình 3.6. Cấu trúc phân tử 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (**1.4a**)*

Các chalcone có cấu trúc khác nhau có thể được tổng hợp dễ dàng và thường được bán sẵn trên thị trường với giá rẻ. Hơn nữa, các dẫn xuất 3-cyanothiophene **1.4** và 2-aminothiophene **1.3** đều có các hoạt tính sinh học hữu ích. Vì vậy, nghiên cứu hướng tới mục đích tìm hiểu phương pháp tối ưu để tổng hợp riêng từng dãy chất trên. Đầu tiên, phạm vi áp dụng của phản ứng được khảo sát bằng cách sử dụng nhiều cấu trúc khác nhau của các chalcone **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2** (Sơ đồ 3.3). Phản ứng được thực hiện bằng cách đun nóng hỗn hợp chalcone **1.1** (1 mmol), benzoylacetonitrile **1.2** (1,05 mmol), DABCO (20 mol%, 0,2 mmol, 22 mg) và DMSO (0,2 mL, 3 mmol) ở 80°C trong khoảng 30 đến 60 min; sau đó thêm S_8 (64 mg, 2 mmol) rồi đun ở 80°C trong 16 h. Phản ứng được tiến hành trong không khí, sử dụng ống phản ứng 7 mL.



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

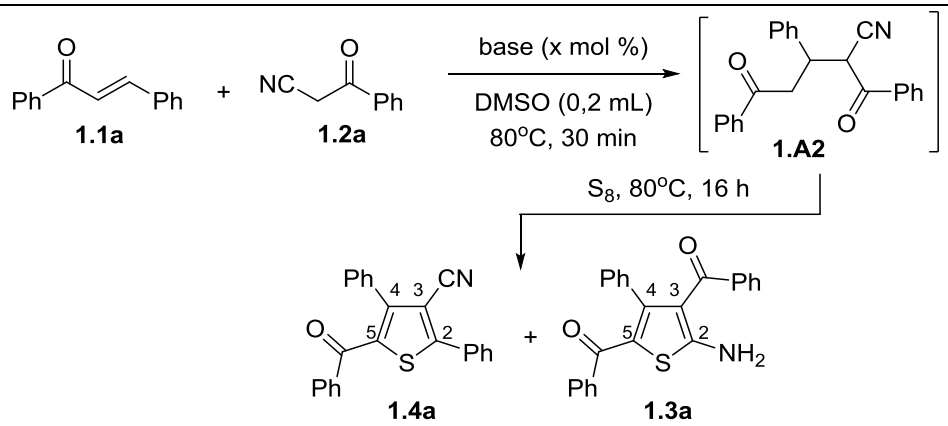
Bảng 3.1. Khảo sát phạm vi của phản ứng giữa chalcone và benzoylacetonitrile.

TN	$Ar^1/Ar^2/Ar^3$	Hiệu suất (%)	
		1.3	**1.4**
*Thay đổi các chalcone **1.1***			
1	4-F_3C-C_6H_4/Ph/Ph	**1.3b**, 32	**1.4b**, 61
2	2-O_2N-C_6H_4/Ph/Ph	**1.3c**, 12	**1.4c**, 61
3	4-MeO-C_6H_4/Ph/Ph	**1.3d**, 33	**1.4d**, 66
4	4-Br-C_6H_4/Ph/Ph	**1.3e**, 13	**1.4e**, 62
5	4-HO-C_6H_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_6H_4/Ph	**1.3h**, 23	**1.4h**, 59
8	Ph/4-OMe-/C_6H_4/Ph	**1.3i**, 25	**1.4i**, 74
9	Ph/4-F_3C-C_6H_4/Ph	**1.3j**, 22	**1.4j**, 63
10	Ph/4-NC-C_6H_4/Ph	**1.3k**, 10	**1.4k**, 52
11	Ph/2-thienyl/Ph	**1.3l**, 31	**1.4l**, 69
12	2-F-C_6H_4/4-MeO-C_6H_4/Ph	**1.3m**, 27	**1.4m**, 45
13	2-F-C_6H_4/4-NC-C_6H_4/Ph	**1.3n**, 0	**1.4n**, 50
14	2-F-C_6H_4/3-O_2N-C_6H_4/Ph	**1.3o**, 0	**1.4o**, 71
15	4-MeO-C_6H_4/4-MeO-C_6H_4/Ph	**1.3p**, 27	**1.4p**, 58
16	4-*i*Pr-C_6H_4/3-Br-C_6H_4/Ph	**1.3q**, 12	**1.4q**, 50
*Thay đổi các benzoylacetonitrile **1.2***			
17	Ph/Ph/4-Cl-C_6H_4	**1.3r**, 15	**1.4r**, 60
18	Ph/Ph/4-Me-C_6H_4	**1.3s**, 15	**1.4s**, 63
19	Ph/Ph/4-MeO-C_6H_4	**1.3t**, 17	**1.4t**, 65
20	Ph/Ph/3-O_2N-C_6H_4	**1.3u**, 10	**1.4u**, 42
21	Ph/Ph/3-Cl-C_6H_4	**1.3v**, 12	**1.4v**, 45
*Thay đổi cả chalcones **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2***			
22	3-MeO-C_6H_4/4-MeO-C_6H_4/3-Cl-C_6H_4	**1.3x**, 18	**1.4x**, 42
23	3-MeO-C_6H_4/4-MeO-C_6H_4/4-MeO-C_6H_4	**1.3y**, 16	**1.4y**, 62
24	4-Me-C_6H_4/Ph/4-MeO-C_6H_4	**1.3z**, 16	**1.4z**, 60

Các kết quả thí nghiệm được trình bày trong Bảng 3.1. Sử dụng quy trình tiến hành phản ứng trong một bình, các chalcone **1.1** và benzoylacetonitrile **1.2** đã được chuyển hóa thành các 3-cyanothiophene **1.4** (sản phẩm chính) và 2-aminothiophene **1.3** (sản phẩm phụ). Trong tất cả các trường hợp kiểm tra, các 3-cyanothiophene từ **1.4a** đến **1.4z** đều thu được với hiệu suất từ trung bình tới tốt. Trong hầu hết các trường hợp, các dẫn xuất 2-aminothiophene **1.3** là các sản phẩm phụ của phản ứng và dễ dàng được phân tách ngoại trừ trường hợp của **1.3f**, **1.3n** và **1.3o** (tương ứng với thí nghiệm 5, 13 và 14). Dù chất đầu mang các nhóm chức có thể phản ứng với S_8/H_2S như NO_2, CN (các thí nghiệm 2, 10, 13 và 20) hay halogen (F/Cl/Br, CF_3), 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 (thí nghiệm 6) và thiophene (thí nghiệm 11) cũng tương thích với quy trình thiophene hóa một bình như trên. Một số cấu trúc đại diện cho các sản phẩm như **1.3b**, **1.3p**, **1.4b**, **1.4v** và **1.4r** được xác định bằng phương pháp nhiễu xạ đơn tinh thể tia X.

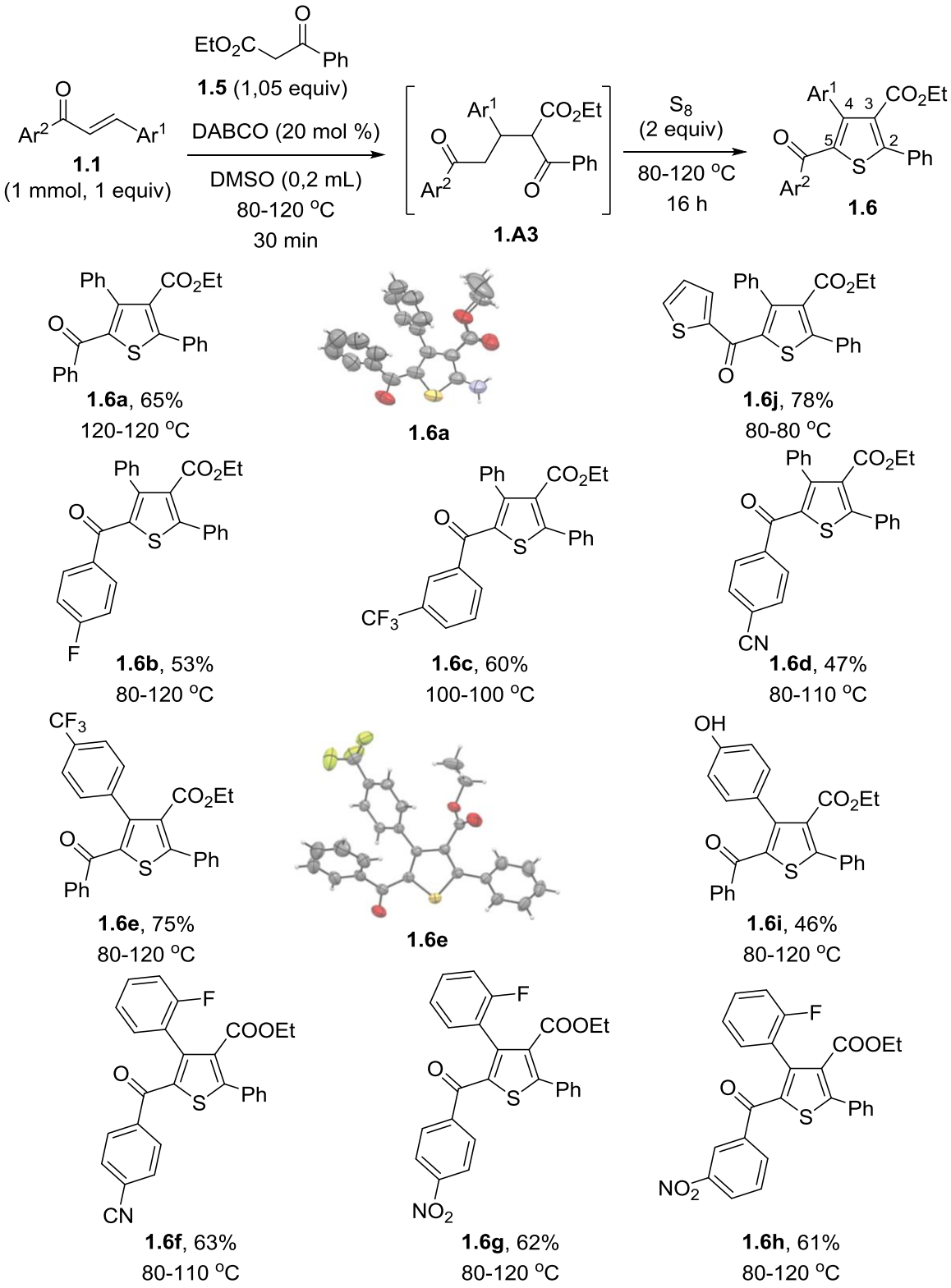
Tiếp theo, để tìm ra phương pháp kiểm soát tốt hơn hai con đường phản ứng, cấu trúc cũng như tỉ lệ đương lượng của base xúc tác được thay đổi. Ảnh hưởng của các base đến tính chọn lọc hóa học giữa các nhóm CN/CO được đánh giá bằng cách sử dụng các base khác nhau có khả năng kích hoạt lưu huỳnh [64]. Kết quả được tóm tắt trong Bảng 3.2. Với việc sử dụng 2 đương lượng của DABCO làm base kích thích, tỷ lệ **1.4a** so với **1.3a** có thể được tăng lên đến gần 7 : 1. Các amin bậc ba khác như triethylamine và *N*-methylpiperidine cũng có thể được sử dụng nhưng sẽ thu được tỷ lệ **1.4a** : **1.3a** thấp hơn. Điều thú vị là các amin 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, tuy nhiên tỷ lệ giữa hai sản phẩm **1.4a** : **1.3a** chỉ 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 tỷ lệ này đều tăng lên nếu sử dụng lượng base nhiều hơn. Những kết quả này có thể giúp ích để tối ưu hóa hiệu suất thu được cho từng loại dẫn xuất thiophene.

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 (0,2)	4,0	76%
2	DABCO (0,5)	5,1	86%
3	DABCO (1,0)	6,1	74%
4	DABCO (2,0)	6,8	86%
5	*N*-methylpiperidine (0,2)	3,4	85%
6	*N*-methylpiperidine (0,5)	3,5	80%
7	*N*-methylpiperidine (1,0)	3,6	83%
8	piperidine (0,2)	2,5	75%
9	piperidine (0,5)	2,8	73%
10	piperidine (1,0)	3,9	52%
11	piperidine (2,0)	5,2	30%
12	NEt_3 (0,2)	3,4	65%
13	NEt_3 (0,5)	3,8	61%
14	TMP (0,2)	1,7	95%
15	TMP (1,0)	2,2	95%

Điều kiện phản ứng: chalcone **1.1a** (1 mmol), benzoylacetonitrile **1.2a** (1,05 mmol), base (x mol %) và DMSO (0,2 mL, 3 mmol) 80°C, 30 min; sau đó S_8 (64 mg, 1 mmol), 80°C, 16 h. Phản ứng được tiến hành trong không khí với ống phản ứng 7 mL. Hiệu suất được xác định từ phổ ^{1}H NMR của hỗn hợp phản ứng thô với CH_2Br_2 làm chất chuẩn nội.



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

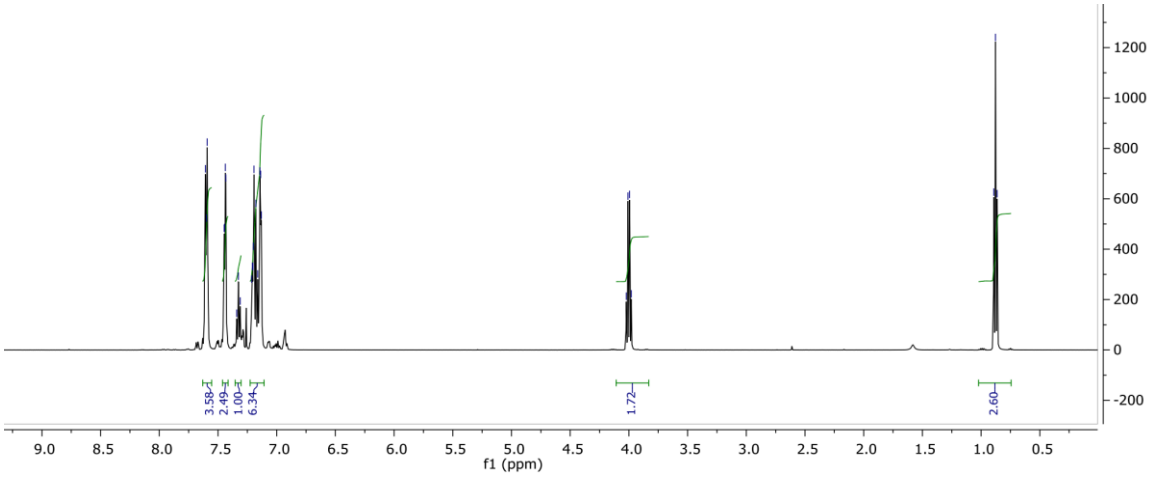
Sau đó, nghiên cứu đã sử dụng điều kiện phản ứng trên để mở rộng đối tượng áp dụng với các benzoylacetate **1.5** thay cho benzoylacetonitrile **1.2** (Sơ đồ 3.4). Trong trường hợp này, do nhóm alkoxyl đẩy electron vào nhóm carbonyl theo hiệu ứng liên hợp, nguyên tử carbon của nhóm ester tham gia phản ứng với tác nhân nucleophile kém hơn nguyên tử carbon trong nhóm ketone. Bởi vậy, nhóm ester không gây cạnh tranh với nhóm ketone, phản ứng chỉ thu được một sản phẩm duy nhất **1.6**. Cấu trúc của các sản phẩm đã được khẳng định rõ ràng bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{1}H, ^{13}C và phổ khối lượng HRMS.

Đối với hợp chất ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate **1.6a**, trên phổ ^{1}H NMR quan sát rõ tín hiệu cộng hưởng triplet ở 0,88 ppm của CH_3, tín hiệu cộng hưởng quartet ở 4,00 ppm của CH_2 và các tín hiệu cộng hưởng 7,62 – 7,56 ppm (m, 5H), 7,44 ppm (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 4H), 7,33 ppm (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,09 ppm (m, 10H) của ba nhóm phenyl (xem Hình 3.7).

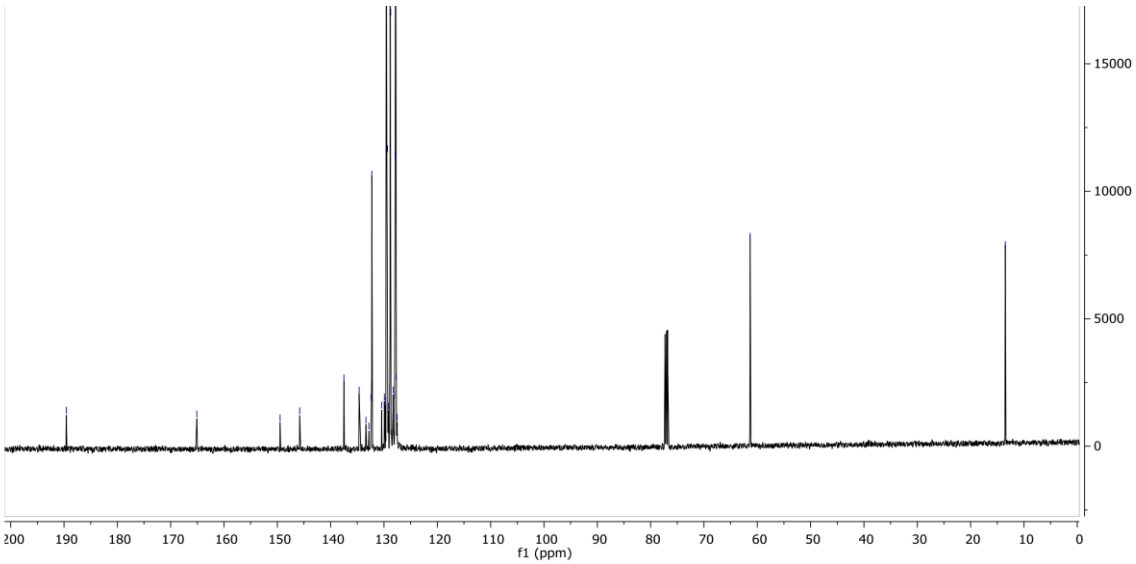
Trên phổ ^{13}C NMR của **1.6a**, xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 189,6 ppm của carbon trong nhóm carbonyl ketone, tín hiệu cộng hưởng ở 165,1 ppm của carbon trong nhóm ester, tín hiệu cộng hưởng ở 61,3 ppm của CH_2, tín hiệu cộng hưởng ở 13,5 ppm của CH_3 và các tín hiệu 149,5 ppm, 145,8 ppm, 137,5 ppm, 134,7 ppm, 133,4 ppm, 132,8 ppm, 132,4 ppm, 132,3 ppm, 130,4 ppm, 129,9 ppm, 129,7 ppm, 129,6 ppm, 129,5 ppm, 129,3 ppm, 129,2 ppm, 128,8 ppm, 128,7 ppm, 128,3 ppm, 128,0 ppm, 127,9 ppm, 127,8 ppm, 127,7 ppm, 127,5 ppm của carbon trong các nhân thơm (xem Hình 3.8).

Trên phổ HRMS của **1.6a** xuất hiện peak đặc trưng 435,1039 tương ứng với mảnh ion phân tử $[M+Na]^+$ $C_{26}H_{20}O_3SNa$ có *m/z* 435,1031.

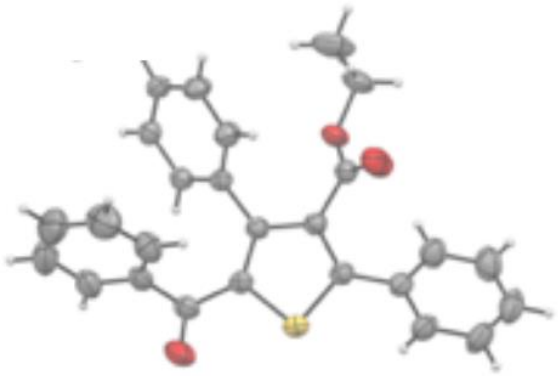
Mặt khác, để dung dịch của **1.6a** trong $CDCl_3$ bay hơi chậm sẽ thu được các đơn tinh thể. Phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X xác nhận cấu trúc của **1.6a** phù hợp với cấu tạo được đề xuất từ kết quả phổ ^{1}H NMR và ^{13}C NMR (xem Hình 3.9).



*Hình 3.7. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)*



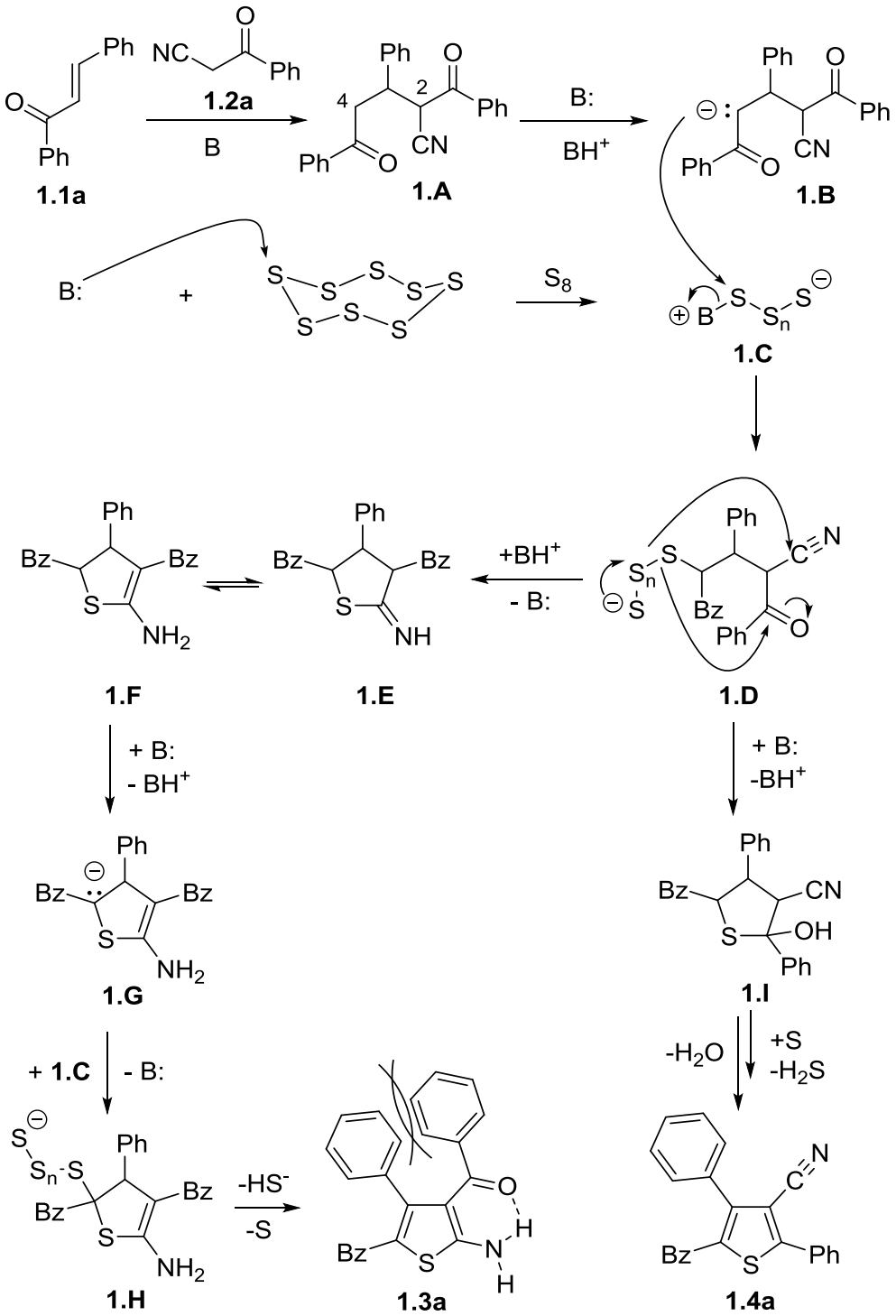
*Hình 3.8. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)*



*Hình 3.9. Cấu trúc của ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (**1.6a**)*

Tính tổng quát của phản ứng được minh họa rõ hơn 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 thiophene-3-carboxylate mong muốn với hiệu suất trung bình (46–78%). Cấu trúc của **1.6e** cũng đã được xác minh rõ ràng bằng phương pháp nhiễu xạ tinh thể tia X. Cách tiếp cận này mở ra khả năng điều chế trực tiếp đối với các 2-arylthiophene-3-carboxylate.

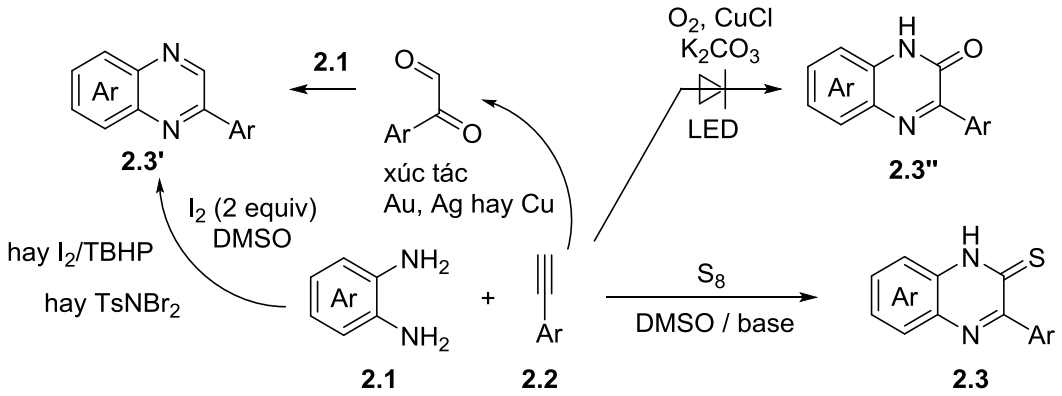
Cuối cùng, nghiên cứu đề xuất cơ chế của phản ứng nhằm giải thích sự hình thành của **1.3** và **1.4** (Sơ đồ 3.5). Trong phản ứng, lưu huỳnh được kích hoạt bởi một base dẫn đến **1.C**. Sau khi sản phẩm cộng Michael **1.A** được hình thành, dạng anion **1.B** tương ứng sẽ phản ứng với **1.C** tạo thành polysulfua **1.D**. Mặc dù vị trí α của nhóm cyano và carbonyl (vị trí C2) thường có tính acid mạnh hơn vị trí methylene (vị trí C4), nhưng carbanion thu được khi tách proton từ vị trí methylene (nguyên tử carbon bậc 2) ít bị ảnh hưởng bởi yếu tố không gian hơn carbanion hình thành ở vị trí C4 (nguyên tử carbon bậc 3). Khả năng phản ứng của carbanion **1.B** ở vị trí C4 cũng cao hơn carbanion tương ứng ở vị trí C2 và do đó phù hợp hơn cho quá trình lưu huỳnh hóa. Sau đó, ở giai đoạn tiếp theo, có thể dự đoán hai con đường vòng hóa khác nhau có thể xảy ra. Trong khi phản ứng trên nhóm cyano dẫn đến 2-aminothiophene **1.3a** thì phản ứng tấn công vào nhóm benzoyl sẽ tạo thành 3-cyanothiophene **1.4a**. Các yếu tố khác nhau có thể ảnh hưởng đến tính chọn lọc của phản ứng bao gồm kiểu nhóm thế của cả hai cơ chất và sự tương tác của base (hay chính xác hơn là acid liên hợp của nó sinh ra từ phản ứng với H_2S được tạo ra trong quá trình phản ứng). 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 ở vị trí C2 và nhóm benzoyl ở vị trí C3 trong **1.3a** đã được xác nhận bởi cấu trúc tinh thể của **1.3a** (cũng như của **1.3b** và **1.3p**), tương tác không gian mạnh giữa nhóm benzoyl ở C3 và phenyl ở C4 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**. Rõ ràng là độ bền tương đối của **1.4** so với **1.3** có thể thay đổi đáng kể tùy theo bản chất các nhóm thế.



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

3.2 Tổng hợp các 3-arylquinoxaline-2-thione

Như đã biết, phương pháp tổng hợp bộ khung quinoxaline sử dụng các alkyne làm chất đầu đã đạt được nhiều kết quả đáng chú ý. Thông thường, bước đầu diễn ra quá trình oxy hóa liên kết C≡C của alkyne để thu được các hợp chất 1,2-dicarbonyl, sau đó phản ứng với *o*-phenylenediamine để tạo ra 3H-quinoxaline **2.3′** (Sơ đồ 3.6). Do khả năng phản ứng thấp giữa liên kết ba kém hoạt động trong phenylacetylene và N-nucleophile nên trong các nghiên cứu trước đây, phức kim loại chuyển tiếp và chất oxy hóa N-oxide như {$Ph_3PAuNTf_2/O_2$ [24] và [$AuCl(Ph_3P)$]/$AgSbF_6$/6-methoxyquinoline N-oxide [89] đã được sử dụng để xúc tác quá trình oxy hóa các liên kết C≡C. Để tránh quá trình oxy hóa các diamine **2.1**, phản ứng tổng hợp quinoxaline được thực hiện theo hai bước riêng biệt: oxy hóa các hợp chất alkyne **2.2** thành 1,2-dicarbonyl và ngưng tụ với các diamine **2.1**.

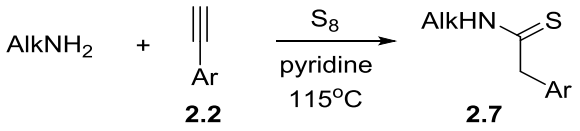


*Sơ đồ 3.6. Diamine hóa, oxy hóa các alkyne **2.2** với diamine **2.1**.*

Ngược lại, việc sử dụng các hệ oxy hóa dựa trên halogen như phân tử iodine với tỉ lệ hợp thức [100] hoặc với lượng xúc tác (khi đó *tert*-butyl hydroperoxide TBHP là chất oxy hóa) [97] cũng như $TsNBr_2$ [33] cho phép oxy hóa ghép mạch trực tiếp **2.2** với **2.1** để tạo ra **2.3′**. Điều thú vị là Hwang và cộng sự đã phát hiện ra rằng với sự có mặt của chất xúc tác CuCl, alkynes **2.2** trải qua quá trình oxy hóa và diamine hóa với diamine **2.1** khi chiếu xạ đèn LED ánh sáng xanh trong không khí để tạo ra quinoxalin-2-ones **2.3"** [82].

Lưu huỳnh từ lâu đã được chứng minh là một tác nhân linh hoạt và mạnh mẽ để thúc đẩy các quá trình biến đổi nối tiếp khác nhau. Đơn chất này cung cấp khả

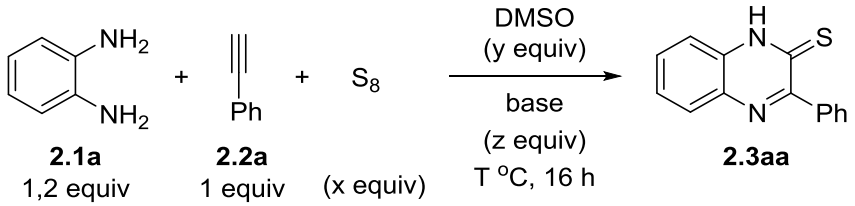
năng tổng hợp trực tiếp các phân tử có giá trị, chứa hoặc không chứa lưu huỳnh, với hiệu suất sử dụng nguyên tử cũng như hiệu suất tổng hợp toàn phần cao. Nhóm nghiên cứu của T.S Nguyễn Thanh Bình đã báo cáo về phản ứng không cần xúc tác của alkyne với alkylamine và lưu huỳnh tạo ra thioamide **2.7** với hiệu suất nguyên tử hoàn toàn (Sơ đồ 3.7) [69]. Người ta cũng đã chứng minh rằng khi sử dụng kèm thêm với DMSO, khả năng hoạt động của lưu huỳnh tăng lên đáng kể và phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn. Hơn nữa, trong những trường hợp này, DMSO có thể đóng vai trò như một tác nhân oxy hóa/dehydro hóa chọn lọc [66].



Sơ đồ 3.7. Phản ứng của alkyne với alkylamine và lưu huỳnh.

Do đó, việc sử dụng lưu huỳnh thay cho oxygen trong phản ứng oxy hóa hiếu khí ghép mạch, xúc tác bằng hợp chất chứa kim loại chuyển tiếp giữa các phenylacetylene **2.2** và *o*-phenylenediamine **2.1** là một phương án đáng xem xét và khả thi. Lưu huỳnh khi được hoạt hóa bằng base thích hợp và DMSO, có thể cộng vào liên kết ba C≡C kém hoạt động, từ đó kích hoạt các quá trình oxy hóa và amine hóa nối tiếp nhau. Khi đó, lưu huỳnh vừa là tác nhân cung cấp nguồn lưu huỳnh vừa là chất oxy hóa kết thúc mạch cho chuỗi phản ứng oxy hóa khử.

Như vậy, hoàn toàn có cơ sở để dự đoán khả năng xảy ra phản ứng ghép mạch trực tiếp **2.1** với **2.2** sử dụng lưu huỳnh làm nguồn cung nguyên tử và chất oxy hóa rẻ tiền, dễ dùng mà không cần xúc tác chứa kim loại chuyển tiếp.



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

Để xác nhận giả thuyết nghiên cứu, 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 thí nghiệm được trình bày trong bảng 3.3.

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

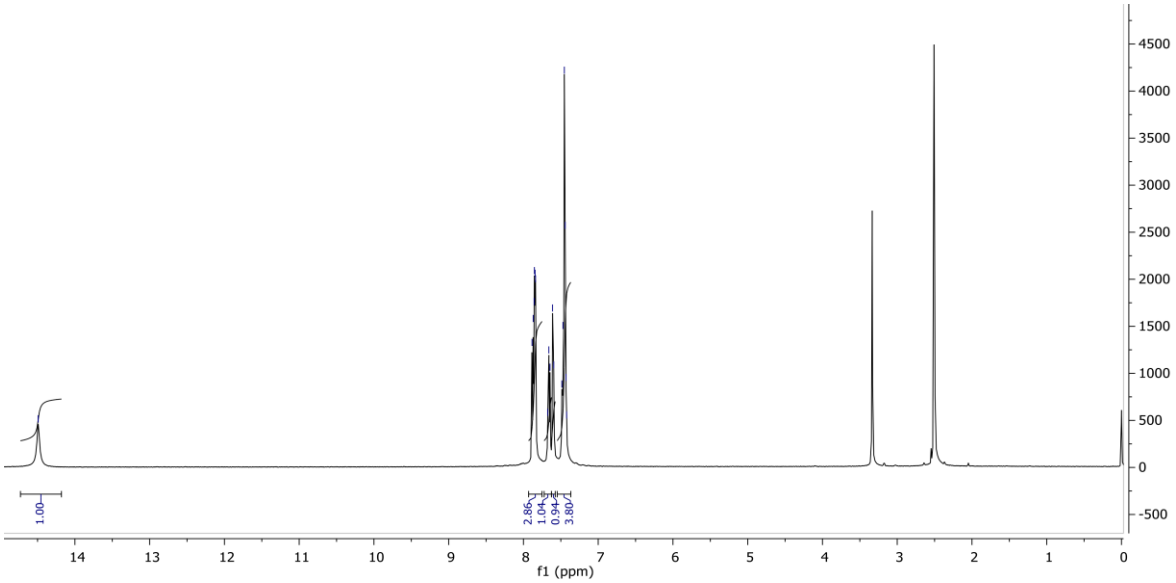
TN [a]	Sulfur (equiv)	DMSO (equiv)	base (equiv)	T (^oC)	Hiệu suất (%) [b]
1	1,5	3	*N*-methylpiperidine (1)	80	85
2	1,5	3	NEt_3 (1)	80	78
3	1,5	3	NPr_3 (1)	80	80
4	1,5	3	DIPEA (1)	80	75
5	1,5	3	pyridine (1)	80	vết [c]
6	1,5	3	3-picoline (1)	80	vết [c]
7	1,5	3	piperidine (1)	80	35
8	1,5	3	*N*-methylpiperidine (1)	60	30
9	1,5	3	*N*-methylpiperidine (0,5)	80	75
10	1,5	3	*N*-methylpiperidine (0,2)	80	44
11	1,5	3	*N*-methylpiperidine (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

[a] Điều kiện phản ứng: *o*-phenylenediamine **2.1a** (1 equiv, 1 mmol, 108 mg), phenylacetylene **2.2a** (1,2 equiv, 1,2 mmol, 122 mg), sulfur (x equiv, 32 mg $mmol^{-1}$) base (z equiv) trong DMSO (y equiv, 1,1 g/mL). [b] Hiệu suất thu được của **2.3aa** sau khi tinh chế bằng sắc ký cột. [c] Xác định bằng phổ ^1H NMR của hỗn hợp thô thu được.

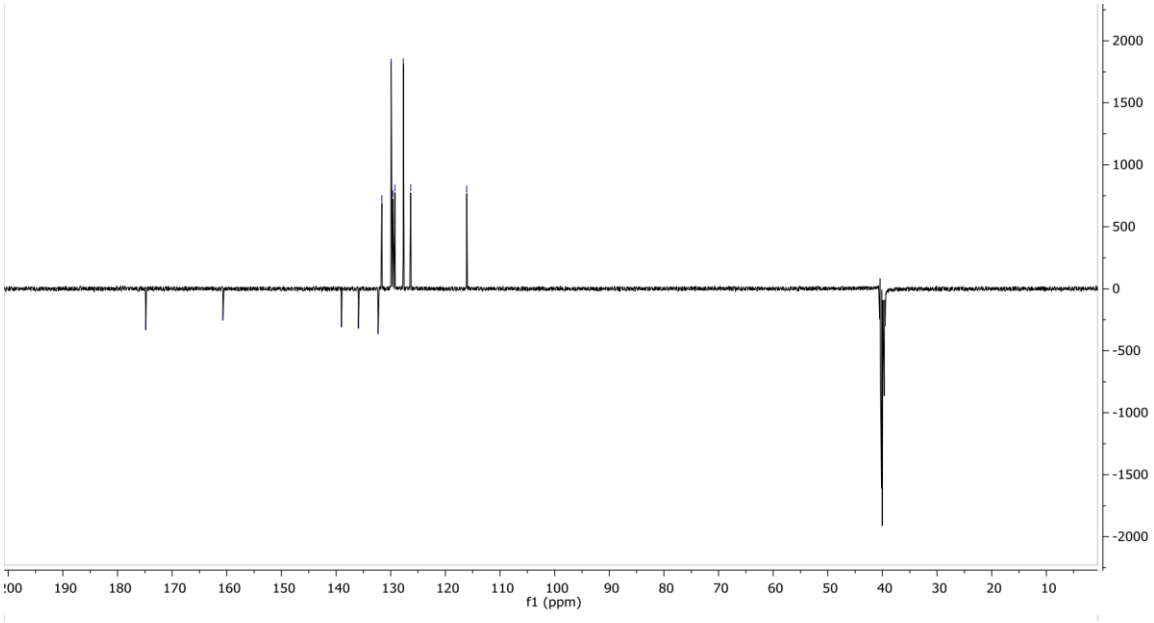
Với sự có mặt của base như *N*-methylpiperidine theo tỉ lệ hợp thức, quinoxaline **2.3aa** thu được với hiệu suất tốt khi đun nóng ở 80°C (thí nghiệm 1). Sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao, dễ dàng được phân lập bằng cách kết tủa từ hỗn hợp sản phẩm thô bằng methanol.

Cấu trúc của sản phẩm 3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione **(2.3aa)** đã được xác định rõ ràng. Trên phổ ^{1}H NMR của **2.3aa**, quan sát thấy tín hiệu cộng hưởng ở 14,49 ppm của NH và các tín hiệu cộng hưởng 7,88 – 7,86 ppm (m, 1H), 7,86 – 7,80 ppm (m, 2H), 7,65 ppm (td, *J* = 7,7, 7,1, 1,4 Hz, 1H), 7,60 ppm (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 ppm (m, 4H) của các nhân thơm (xem Hình 3.10).

Phổ ^{13}C NMR của **2.3aa** thu được bằng kĩ thuật J-MOD tương tự như DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Kĩ thuật này cho phép thu được phổ trong đó các tín hiệu của nhóm methylene hoặc carbon bậc bốn sẽ ngược pha với các tín hiệu của nhóm methyl và carbon bậc ba. Trên phổ ^{13}C NMR của **2.3aa** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 179,6 ppm của C=S, các tín hiệu cộng hưởng ở 165,4 ppm, 143,8 ppm, 140,6 ppm, 137,1 ppm của các nguyên tử carbon bậc bốn, các tín hiệu 136,4 ppm, 134,7 ppm, 134,6 ppm, 134,3 ppm, 134,0 ppm, 133,9 ppm, 132,4 ppm, 131,1 ppm, 120,8 ppm của nhóm CH trong các vòng benzene (xem Hình 3.11).

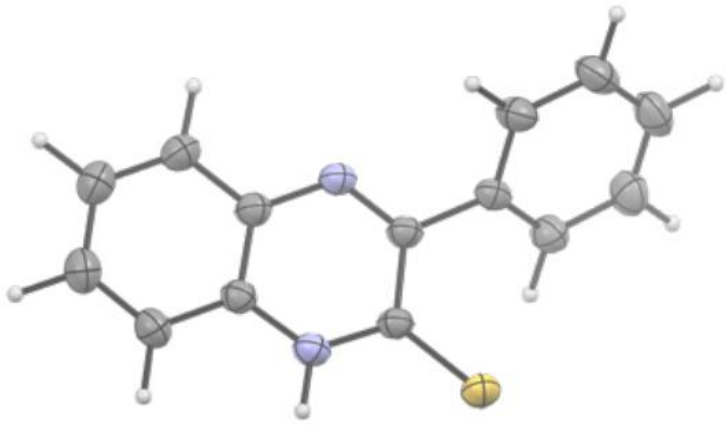


*Hình 3.10. Phổ ^{1}H NMR của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**).*



*Hình 3.11. Phổ ^{13}C NMR của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**).*

Để lâu dung dịch của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**) trong dung môi DMSO xuất hiện tinh thể hình kim, thích hợp để phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X. Sau khi phân tích dữ liệu nhiễu xạ thu được cấu trúc phân tử đúng với dự đoán (xem Hình 3.12). Như vậy, sự hình thành của sản phẩm **2.3aa** từ phản ứng đã được khẳng định chắc chắn.



*Hình 3.12. Cấu trúc phân tử của 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**).*

Các amin bậc ba khác có tính base tương tự cũng là chất xúc tác có hiệu quả (thí nghiệm 2 đến 4). Ngược lại, các base yếu hơn (pyridine và 3-picoline) hoạt động không hiệu quả (tương ứng với thí nghiệm 5 và 6). Piperidine không thích hợp để làm chất xúc tác vì sẽ thu được *N*-(phenylthioacetyl)piperidine là sản phẩm chính do phản

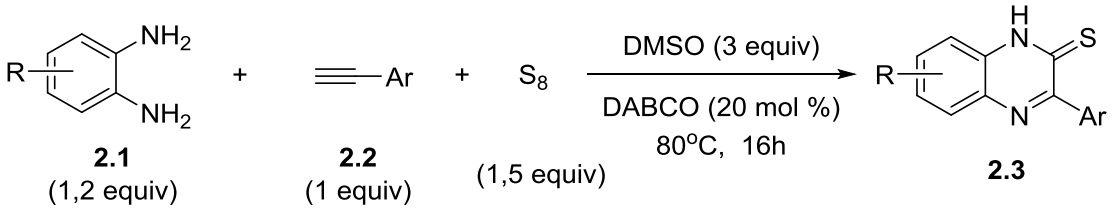
ứng cộng của lưu huỳnh và piperidine vào phenylacetylene (thí nghiệm 7). Khi phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn (60°C), tốc độ bị chậm lại đáng kể nhưng sản phẩm vẫn có thể được tách ra bằng phương pháp lọc rửa đơn giản dù hiệu suất phản ứng thấp hơn (thí nghiệm 8).

Ở giai đoạn tiếp theo, nghiên cứu tập trung chú ý vào việc giảm lượng xúc tác base cần sử dụng. Khi lượng *N*-methylpiperidine giảm đi, hiệu suất phản ứng giảm dần (thí nghiệm 9 đến 11). Như đã biết, 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. Vì thế, DABCO được chọn để thay thế *N*-methylpiperidine với đương lượng thấp hơn (thí nghiệm 12 và 13) và đã cho thấy hiệu quả rất tốt. Cuối cùng, bằng cách thay đổi đương lượng lưu huỳnh và DMSO (thí nghiệm 13 đến 17), 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).

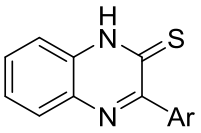
Với các điều kiện tối ưu hóa đã xác định được (thí nghiệm 12, Bảng 3.3), nghiên cứu tiếp tục khảo sát phạm vi của phản ứng oxy hóa diamine hóa bằng lưu huỳnh của các phenylacetylene **2.2** (Sơ đồ 3.9). Cấu tạo của các sản phẩm quinoxaline-2-thione được xác nhận rõ ràng bằng các phổ ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, phổ khối (HRMS). Các phenylacetylene mang nhóm thế đẩy hoặc hút electron phản ứng với *o*-phenylenediamine **2.1a** tạo ra sản phẩm với hiệu suất từ 51 đến 96% khi lượng chất đầu sử dụng khoảng 1 mmol. Các nhóm thế có thể nằm ở vị trí ortho, meta hoặc para của vòng phenyl trong chất nền acetylene.

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-2.3ag**, có thể bị sulfo hóa nhân thơm) và cyano (**2.3ao**, có thể bị hydrosulfur hóa với H_2S) vẫn tham gia tốt vào phản ứng. Các nhóm chức hay dùng trong tổng hợp, bao gồm F, Cl và Br (**2.3ah-2.3ak**), cũng tương thích tốt với điều kiện phản ứng (Sơ đồ 3.9). Cấu trúc của **2.3al** đã được xác nhận rõ ràng bằng phương pháp nhiễu xạ tinh thể tia X. Dẫn xuất dị vòng 3-ethynylpyridine **2.2p** là một chất nền hiệu quả để tạo ra quinoxaline **2.3ap** với hiệu suất tốt. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã mở rộng phạm vi phản ứng sử dụng

4,5-dimethyl-*o*-phenylenediamine **2.1b**, kết quả cho thấy phản ứng xảy ra theo cách tương tự tạo ra các quinoxaline **2.3bc-2.3bo**.



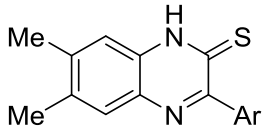
2.1 (1,2 equiv) **2.2** (1 equiv) (1,5 equiv) **2.3**



Ar = EDG-C_6H_4
2.3ab, Ar = 4-MeC_6H_4, 76%
2.3ac, Ar = 3-MeC_6H_4, 63%
2.3ad, Ar = 4-*n*-$PentC_6H_4$, 68%
2.3ae, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 82%
2.3af, Ar = 3-$MeOC_6H_4$, 74%
2.3ag, Ar = 2-$MeOC_6H_4$, 91%

Ar = Halo-C_6H_4
2.3ah, Ar = 4-FC_6H_4, 88%
2.3ai, Ar = 4-ClC_6H_4, 96%
2.3aj, Ar = 3-ClC_6H_4, 71%
2.3ak, Ar = 4-BrC_6H_4, 82%

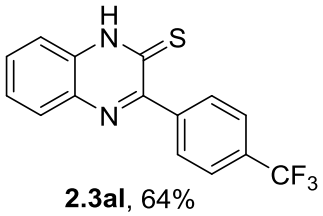
Ar = EWG-C_6H_4
2.3al, Ar = 4-$F_3CC_6H_4$, 64%
2.3am, Ar = 4-$MeO_2CC_6H_4$, 66%
2.3an, Ar = 3-$MeO_2CC_6H_4$, 73%
2.3ao, Ar = 4-NCC_6H_4, 65%



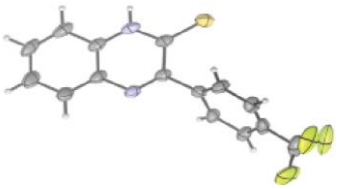
Ar = EDG-C_6H_4
2.3bb, Ar = 4-MeC_6H_4, 82%
2.3bc, Ar = 3-MeC_6H_4, 58%
2.3bd, Ar = 4-*n*-$PentC_6H_4$, 77%
2.3be, Ar = 4-$MeOC_6H_4$, 81%
2.3bf, Ar = 3-$MeOC_6H_4$, 71%
2.3bg, Ar = 2-$MeOC_6H_4$, 69%

Ar = Halo-C_6H_4
2.3bh, Ar = 4-FC_6H_4, 91%
2.3bi, Ar = 4-ClC_6H_4, 88%
2.3bj, Ar = 3-ClC_6H_4, 70%
2.3bk, Ar = 4-BrC_6H_4, 91%

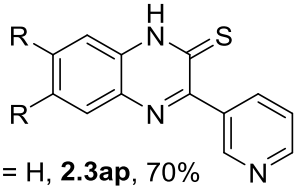
Ar = EWG-C_6H_4
2.3bl, Ar = 4-$F_3CC_6H_4$, 51%
2.3bm, Ar = 4-$MeO_2CC_6H_4$, 64%
2.3bn, Ar = 3-$MeO_2CC_6H_4$, 64%
2.3bo, Ar = 4-NCC_6H_4, 69%



2.3al, 64%



2.3al

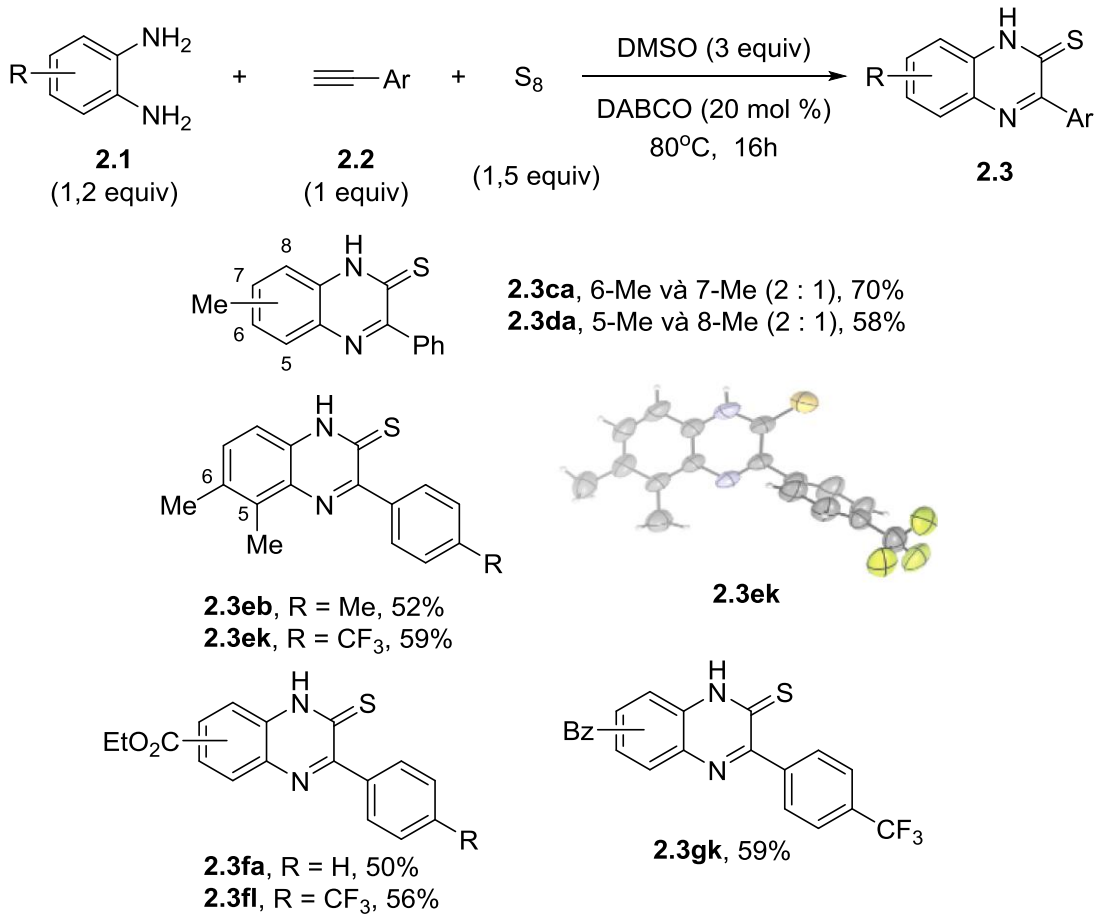


R = H, **2.3ap**, 70%
R = Me, **2.3bp**, 62%

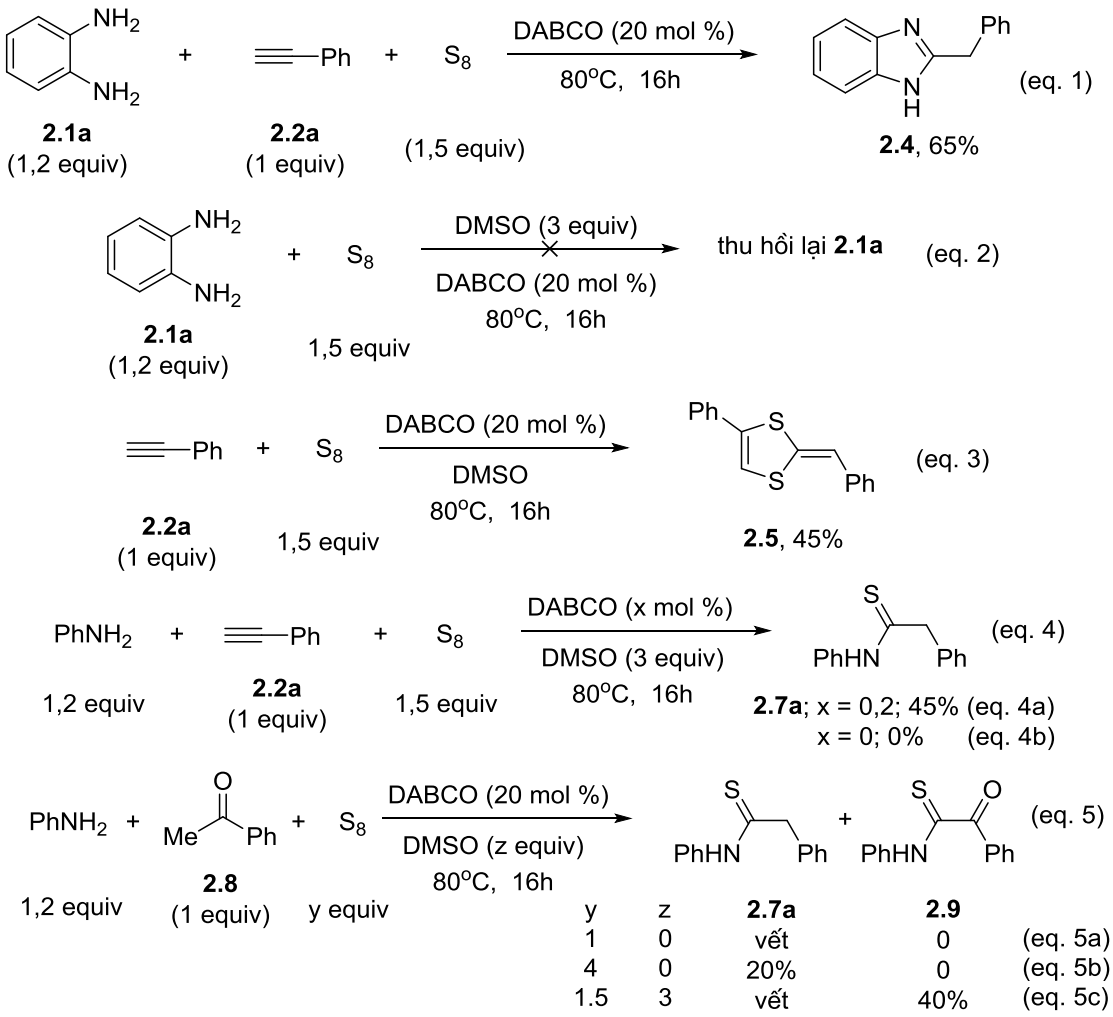
Sơ đồ 3.9. Khảo sát phạm vi của phản ứng với diamine đối xứng.

Khi các *o*-phenylenediamine không đối xứng, mang nhóm thế alkyl như nhóm 4-methyl hoặc 3-methyl (**2.1c-2.1d**) phản ứng với phenylacetylene **2.2a**, thì các quinoxaline tương ứng **2.3ca** và **2.3da** được tạo thành có hiệu suất tốt với tỉ lệ của hai đồng phân cấu tạo trong hỗn hợp là khoảng 2:1. Tuy nhiên, *o*-phenylenediamine mang hai nhóm metyl ở vị trí 3 và 4 (3,4-dimethyl-*o*-phenylenediamine **2.1e**) hoặc nhóm

hút electron ở vị trí 4 như ester carboxylate (**2.1f**) hoặc benzoyl (**2.1g**) chỉ tạo ra một đồng phân cấu tạo (**2.3eb**, **2.3ek**, **2.3fa**, **2.3fl** và **2.3gk**). Cấu trúc của **2.3ek** được xác nhận cụ thể bằng phương pháp nhiễu xạ tinh thể tia X, cho thấy hai nhóm methyl nằm ở vị trí C5 và C6 (Sơ đồ 3.10). Ngược lại, các alkyne có nối ba liên kết với gốc hydrocarbon no (cyclohexylacetylene và 1-octyne) hoặc có nối ba nằm giữa mạch (1-phenylpropyne và diphenylacetylene) không thể phản ứng trong điều kiện nghiên cứu, có thể do độ phân cực thấp hoặc độ cản trở không gian cao của các nhóm gắn với liên kết ba trong các phân tử trên.



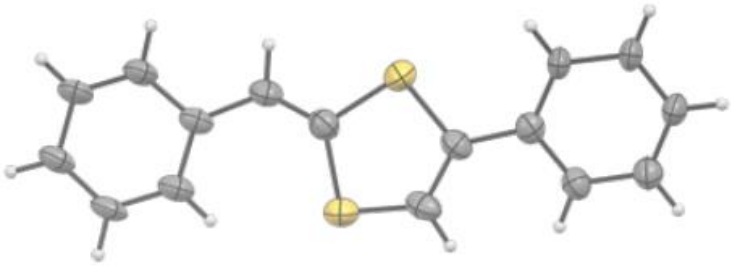
Sơ đồ 3.10. Khảo sát phạm vi của phản ứng với diamine không đối xứng.



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

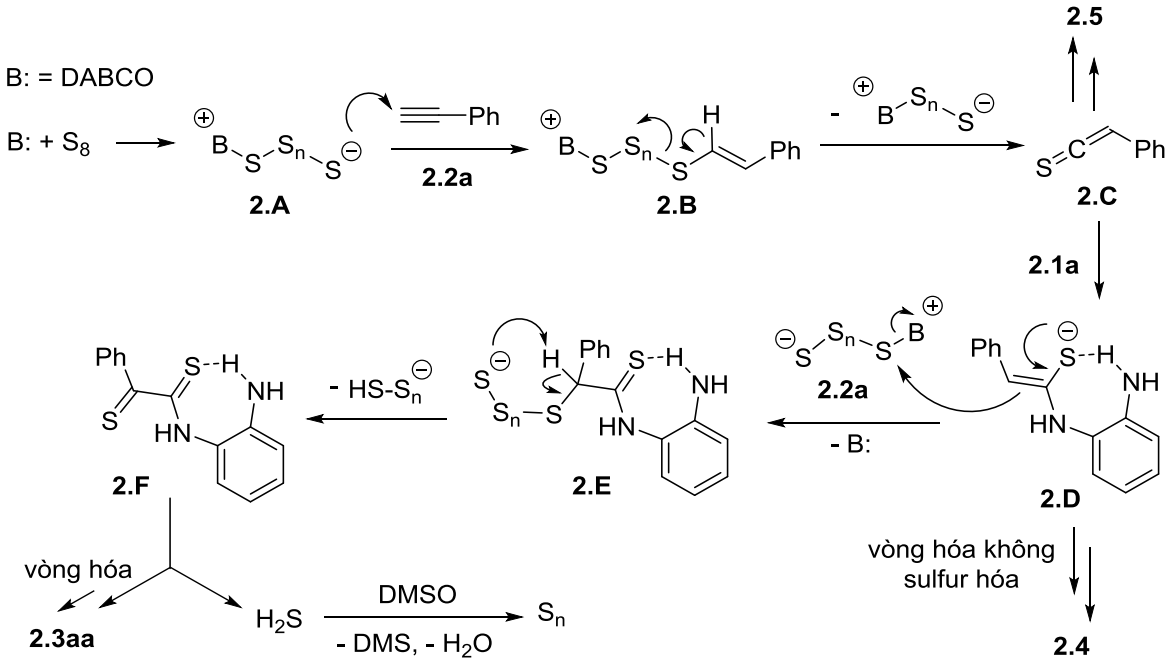
Để tìm hiểu cơ chế phản ứng, nghiên cứu đã tiến hành một số thí nghiệm kiểm chứng. Khi không có DMSO làm chất oxy hóa, phản ứng của **2.1a** với **2.2a** dẫn đến benzimidazole **2.4** như đã được báo cáo với các amine béo (eq. 1, Sơ đồ 3.11) [69]. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của DMSO là một 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). Để lâu dung dịch của **2.5** trong DMSO xuất hiện tinh thể màu vàng. Cấu trúc sản phẩm **2.5** sinh ra đã được khẳng định từ kết quả nhiễu xạ đơn tinh thể tia X (xem Hình 3.13).



*Hình 3.13. Cấu trúc phân tử (E)-2-benzylidene-4-phenyl-1,3-dithiole (**2.5**)*

Quá trình dimer hóa **2.2a** xảy ra ngay cả khi không có mặt DMSO hoặc trong các dung môi khác (*N*-methylpyrrolidin-2-one và pyridine). Một thí nghiệm kiểm soát bổ sung để so sánh khả năng phản ứng giữa phenylacetylene **2.2a** và acetophenone **2.8** (eq. 4 và 5, Sơ đồ 3.11) đã được tiến hành. Trong trường hợp của **2.2a**, bước quan trọng đầu tiên là quá trình cộng lưu huỳnh vào liên kết ba. Trong khi ở trường hợp của **2.8**, bước đầu là sự hình thành liên kết C=N thông qua sự ngưng tụ imine của **2.8** với nhóm amino của **2.1a** [63].

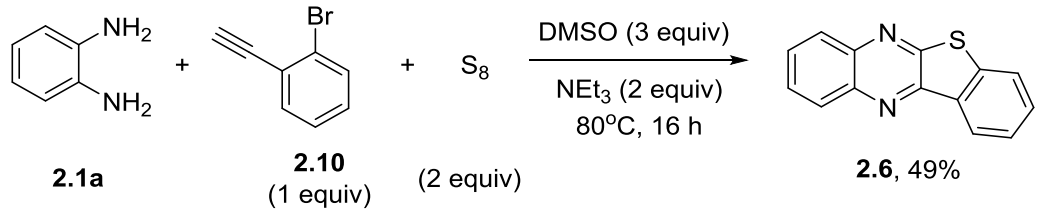


Sơ đồ 3.12. Cơ chế đề xuất cho phản ứng tạo vòng quinoxaline.

Trên cơ sở những kết quả thu được, nghiên cứu đã đề xuất cơ chế thích hợp cho phản ứng (Sơ đồ 3.12). Polysulfide **2.A** có tính nucleophile cao được hình thành từ phản ứng DABCO mở vòng S_8. Ban đầu, liên kết ba của alkyne **2.2a** tham gia quá trình cộng với **2.A** để tạo ra polysulfide **2.B**. Tiếp theo, sự phân mảnh của **2.B** sẽ tạo

thành thioketene **2.C**. Khi không có tác nhân N-nucleophile, **2.C** bị dimer hóa thành 1,3-dithiole **2.5**. Ngược lại, **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*-NH_2 tự do. Liên kết hydrogen nội phân tử 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). Việc ổn định ene-thiolate **2.D** bằng liên kết hydrogen nội phân tử sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình oxy hóa tiếp theo để tạo thành thione thioamide **2.F** từ **2.A** thông qua polysulfide **2.E**. Vòng hóa **2.F** sẽ tạo ra **2.3aa**. Vai trò của DMSO là tái tạo lưu huỳnh từ H_2S 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** thay vì vòng hóa **2.D** thành **2.4** mà không có bất kỳ quá trình oxy hóa bổ sung nào.

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 để 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).



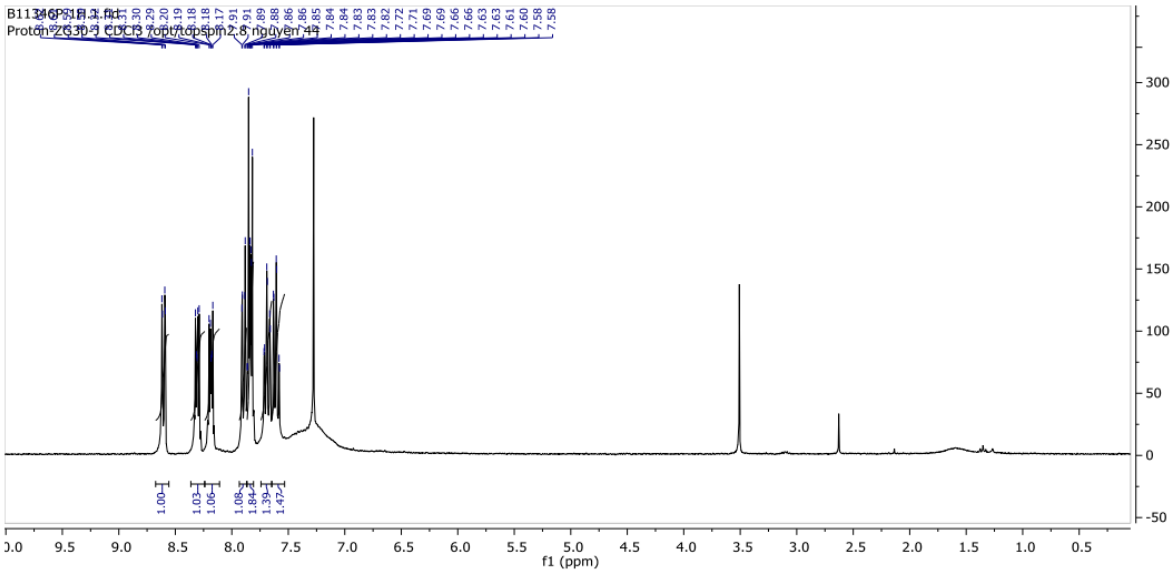
*Sơ đồ 3.13. Tổng hợp benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**.*

Trên phổ ^{1}H NMR của hợp chất benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline (**2.6**) xuất hiện các tín hiệu ở 8,60 ppm (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 8,34 – 8,26 ppm (m, 1H), 8,22 – 8,13 ppm (m, 1H), 7,92 – 7,87 ppm (m, 1H), 7,87 – 7,78 ppm (m, 2H), 7,69 ppm (td, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,60 ppm (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H) của các nhân thơm (xem Hình 3.14).

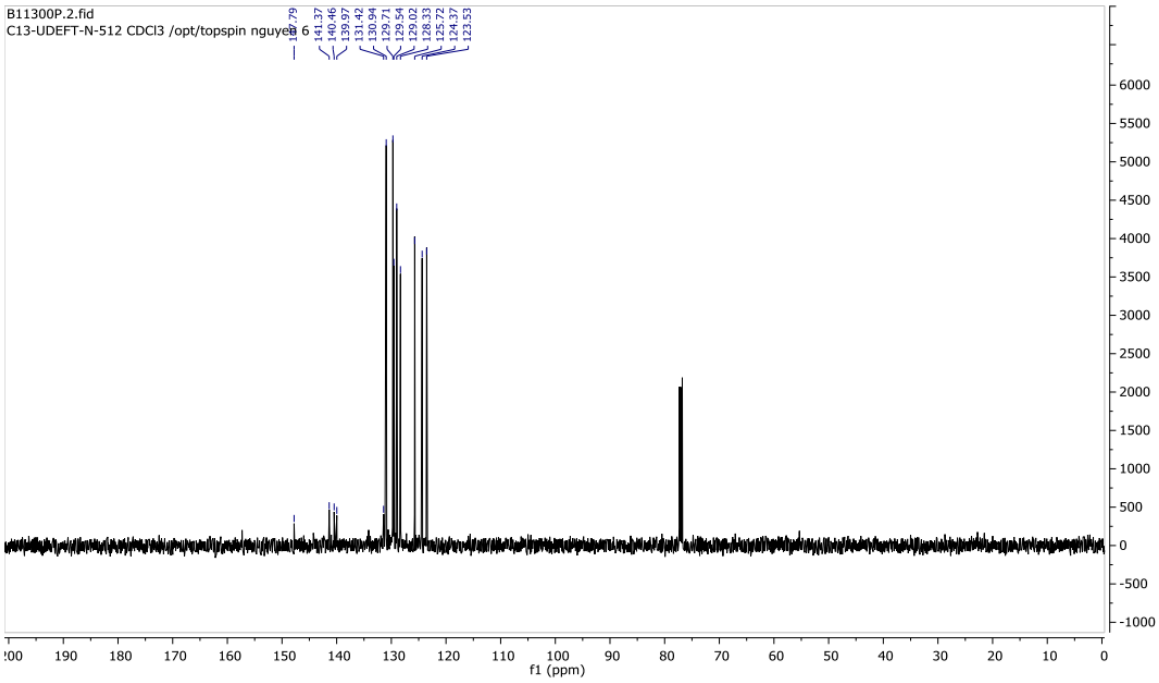
Trên phổ ^{13}C NMR của **2.6** xuất hiện 14 tín hiệu lần lượt ở 157,3 ppm, 147,8 ppm, 141,4 ppm, 140,5 ppm, 140,0 ppm, 131,4 ppm, 130,9 ppm, 129,7 ppm, 129,5

ppm, 129,0 ppm, 128,3 ppm, 125,7 ppm, 124,4 ppm, 123,5 ppm tương ứng với 14 nguyên tử carbon khác nhau trong **2.6** (xem Hình 3.15).

Trên phổ HRMS của **2.6** xuất hiện peak đặc trưng 237,0489 tương ứng với mảnh ion phân tử $[M+Na]^+$ $C_{14}H_9N_2S$ có *m/z* 237,0486.

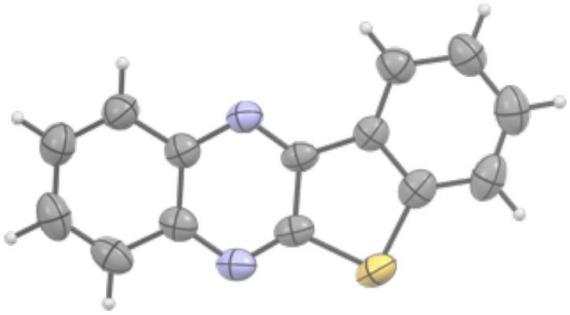


*Hình 3.14. Phổ ^{1}H NMR của hợp chất benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**.*



*Hình 3.15. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6**.*

Cấu trúc của sản phẩm benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline **2.6** cũng đã được khẳng định rõ ràng từ kết quả phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể tia X (xem Hình 3.16).



*Hình 3.16. Cấu trúc phân tử 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). Cả **2.12a** và **2.12b** đều phản ứng với **2.1a** trong các điều kiện có điều chỉnh để thu được 3-phenylquinoxaline-2(1H)-thione (**2.3aa**). Trong trường hợp của cinnamic acid **2.12b**, *N*-methylpiperidine có tính base mạnh hơn được sử dụng để thay thế DABCO. Các kết quả này đã mở ra những hướng đi mới cho việc tổng hợp bộ khung quinoxaline với sự lựa chọn linh hoạt về nguyên liệu ban đầu.

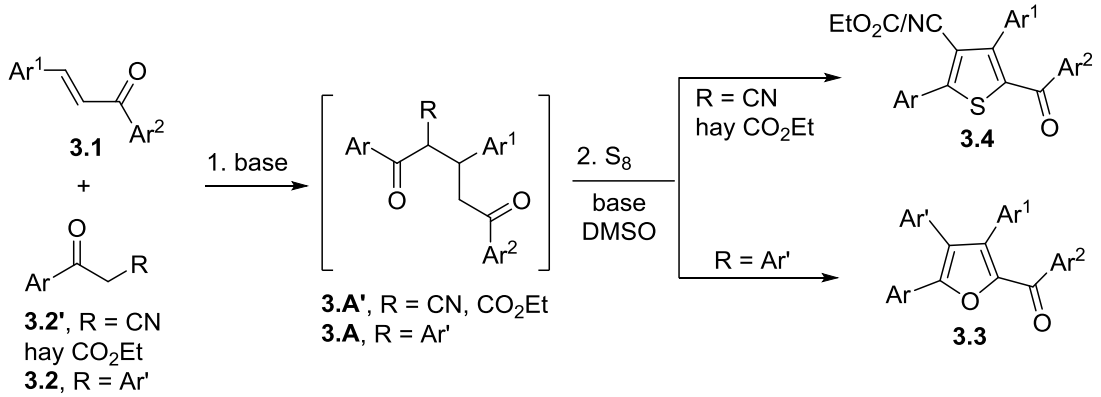
2.12a, R = H, DABCO (0,2 equiv), 52%

2.12b, R = CO_2H, 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

Nhằm thu được các furan đa nhóm thế một cách hiệu quả, nghiên cứu đã hướng tới xây dựng một phương pháp tổng hợp mới thông qua quá trình vòng hóa oxy hóa các pentan-1,5-dione bằng S_8/DMSO. Hợp chất dione ban đầu có thể được tổng hợp dễ dàng bằng phản ứng cộng Michael giữa các deoxybenzoin và chalcone sẵn có. Mặc dù có cấu trúc đơn giản nhưng chalcone vẫn là chất nền được sử dụng rộng rãi để phát triển các phản ứng domino. Trong đó, sản phẩm cộng **3.A'** của chalcone **3.1** với các nucleophile như benzoylacetonitrile **3.2'** có thể thu được dễ dàng tại chỗ. Hợp chất **3.A'** đã được chứng minh là tiền chất rất tốt cho quá trình tổng hợp các thiophene đa nhóm thế **3.4** sử dụng S_8 trong DMSO (xem phần 3.1). Khi đó, S_8 vừa là tác nhân sulfur hóa vừa là chất oxy hóa (Sơ đồ 3.15). Sản phẩm **3.A** hình thành từ phản ứng cộng Michael giữa chalcone **3.1** với hợp chất deoxybenzoin **3.2** đóng vai trò như một tác nhân C-nucleophile tiềm năng. Theo logic, **3.A** sẽ có khả năng tham gia vào quá trình domino tương tự như **3.A'** với S_8/DMSO do cùng chứa đoạn mạch pentan-1,5-dione mang các nhóm aryl. Tuy nhiên, trong các thí nghiệm được tiến hành, sản phẩm thực tế thu được chỉ có furan **3.3**. Kết quả này đã thúc đẩy quá trình nghiên cứu một chiến lược tổng hợp mới hiệu quả cho các hợp chất furan đa nhóm thế dựa trên tác nhân S_8/ DMSO.

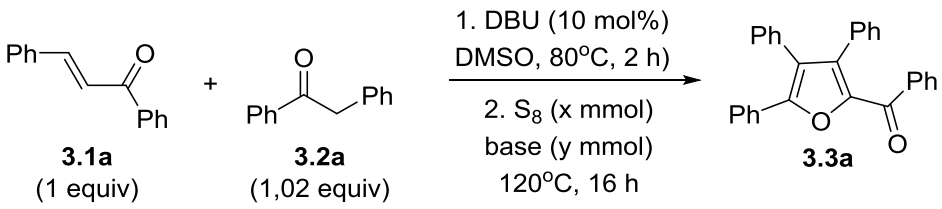


*Sơ đồ 3.15. Sự khác biệt trong phản ứng của S_8 với **3.A** và **3.A'**.*

Đầu tiên, nghiên cứu tập trung tối ưu hóa các điều kiện phản ứng thông qua phản ứng giữa chalcone **3.1a** (1 equiv) và deoxybenzoin **3.2a** (1,2 equiv). Mặc dù deoxybenzoin **3.2a** là một nuclephile yếu, nhưng DBU đã cho thấy khả năng xúc tác

rất hiệu quả để tạo thành sản phẩm cộng **3.A1**. Khi đun nóng hỗn hợp **3.1a** và **3.2a** (1,02 equiv) với DBU 10% mol cùng DMSO ở 80°C trong 2 h thu được sản phẩm cộng **3.A1**. Để đơn giản hóa quy trình tổng hợp, quá trình tinh chế **3.A1** được bỏ qua.

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



3.1a (1 equiv) **3.2a** (1,02 equiv) **3.3a**

TN	Sulfur (x mmol)	Base (y mmol)	T (ºC)	Hiệu suất (%)[a]
1	1	-	80	0[b]
2	1	DABCO (0,5)	80	30
3	1	Piperidine (0,5)	80	38
4	1	TMP (0,5)[c]	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

Điều kiện phản ứng: (1) **3.1a** (1 mmol, 208 mg), **3.2a** (1,02 equiv, 200 mg) và DBU (15 mg, 10 mol %) trong DMSO (0,4 mL) ở 80ºC trong 2 h dưới khí quyển Ar; (2) Sulfur (x mmol, 32 mg.mmol^{-1}) và base (y mmol) ở T ºC trong 16 h. [a] Hiệu suất của **3.3a** tinh chế bằng sắc ký cột. [b] Xác định bằng phổ ^{1}H NMR hỗn hợp thô. [c] TMP: 2,2,6,6-tetramethylpiperidine.

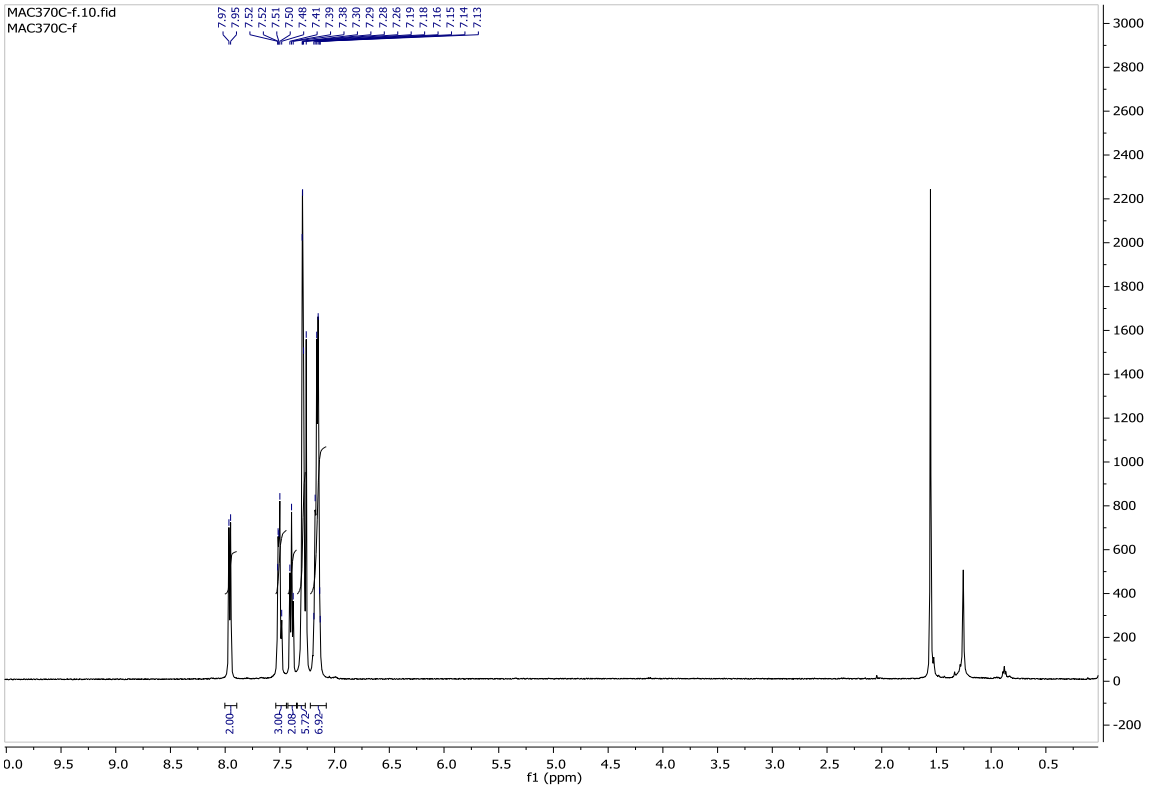
Nghiên cứu điều kiện tối ưu hóa cho quá trình oxy hóa bằng lưu huỳnh để chuyển **3.A1** thành **3.3a** được thực hiện trực tiếp với hỗn hợp phản ứng thô (Bảng 3.4). Thêm tiếp lưu huỳnh (1 equiv) vào hỗn hợp thu được trong ống sau phản ứng cộng Michael, đậy kín ống rồi đun nóng và giữ ở nhiệt độ cố định. Nếu ở 80°C, DBU

còn dư không đem lại hiệu quả cao cho quá trình hình thành **3.3a**. Có thể do DBU đã bị phân hủy bởi phản ứng với lưu huỳnh (thí nghiệm 1). Tuy nhiên, việc bổ sung thêm một base nitrogen khác như DABCO, piperidine hoặc 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) dẫn đến sự tạo thành **3.3a** với hiệu suất trung bình 24-30% (thí nghiệm 2 đến 4). Phổ ^{1}H NMR của hỗn hợp sản phẩm thô cho thấy sự tồn tại một lượng sản phẩm cộng **3.A1** không phản ứng. Do đó, phản ứng được khảo sát ở những nhiệt độ cao hơn (100-120°C) (thí nghiệm 5 đến 7) và đã mang lại hiệu suất tốt hơn với DABCO (thí nghiệm 5 và 7). Nghiên cứu tiếp tục tìm điều kiện tối ưu hóa lượng DABCO và lưu huỳnh sử dụng (thí nghiệm 8 đến 10). Nhìn chung, các điều kiện tối ưu hóa đạt được khi thực hiện phản ứng một bình hai giai đoạn như trong thí nghiệm 10: Giai đoạn 1 trộn **3.1a** (1 mmol), **3.2a** (1,2 equiv) và DBU (10 mol%) với DMSO (0,2 mL) rồi đun nóng ở 80°C trong 30 min; Giai đoạn 2 cho thêm sulfur (2 equiv) và DABCO (2 equiv) rồi đun ở 120°C trong 16 h. Trong điều kiện này, hiệu suất của sản phẩm furan **3.3a** sau khi phân lập đạt 76%. Mặt khác, khi không cho lưu huỳnh vào hỗn hợp sẽ không có sự tạo thành **3.3a** (kiểm tra bằng phổ ^{1}H NMR của hỗn hợp thô).

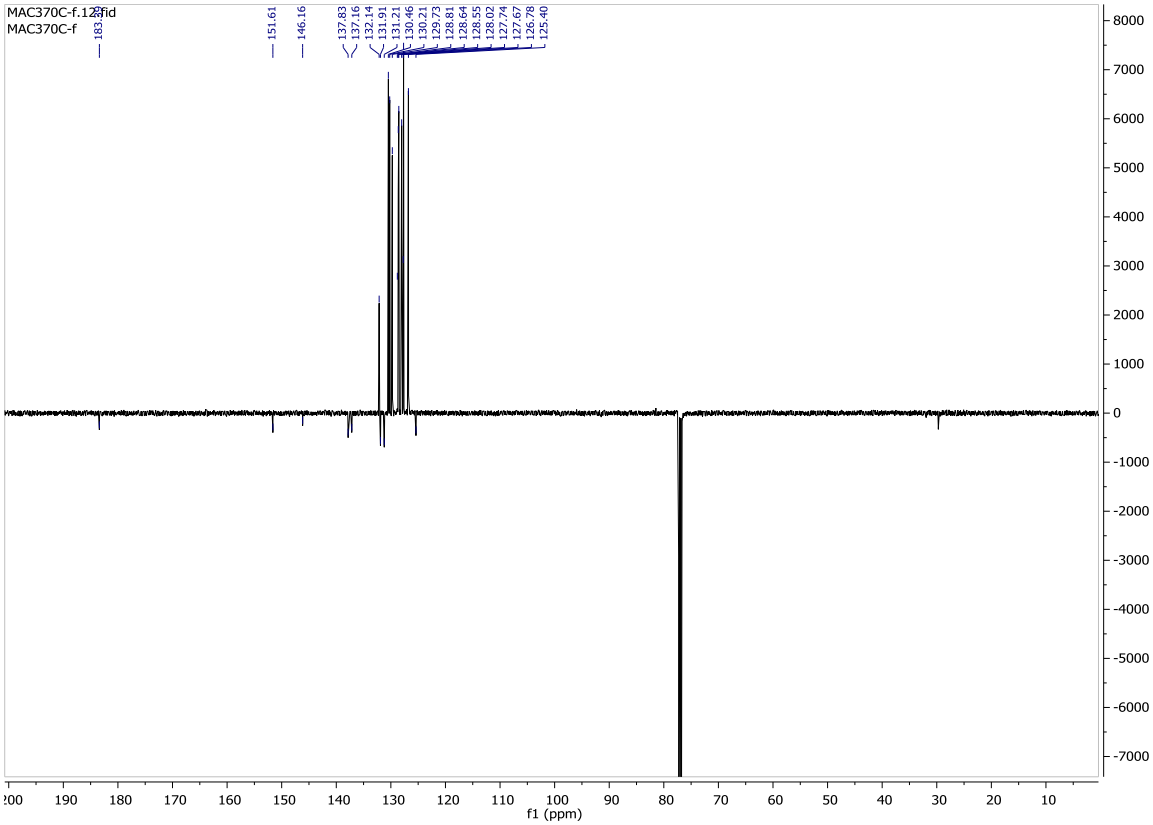
Cấu trúc sản phẩm sinh ra đã được xác định rõ ràng. Trên phổ ^{1}H NMR của hợp chất phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (**3.3a**) có thể quan sát thấy các tín hiệu cộng hưởng ở 7,96 ppm (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 ppm (m, 3H), 7,39 ppm (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 – 7,27 ppm (m, 6H), 7,16 ppm (p, J = 7,0, 6,5 Hz, 7H) của bốn nhóm phenyl (xem Hình 3.17).

Trên phổ ^{13}C NMR của **3.3a** thu được tín hiệu ở 183,4 ppm của nhóm carbonyl (C=O) trong phân tử, cùng với 18 tín hiệu ở 151,6 ppm, 146,2 ppm, 137,8 ppm, 137,2 ppm, 132,1 ppm, 131,9 ppm, 131,2 ppm, 130,5 ppm, 130,2 ppm, 129,7 ppm, 128,8 ppm, 128,6 ppm, 128,5 ppm, 128,0 ppm, 127,7 ppm, 127,6 ppm, 126,8 ppm, 125,4 ppm tương ứng với 18 nguyên tử carbon trong các vòng thơm (xem Hình 3.18).

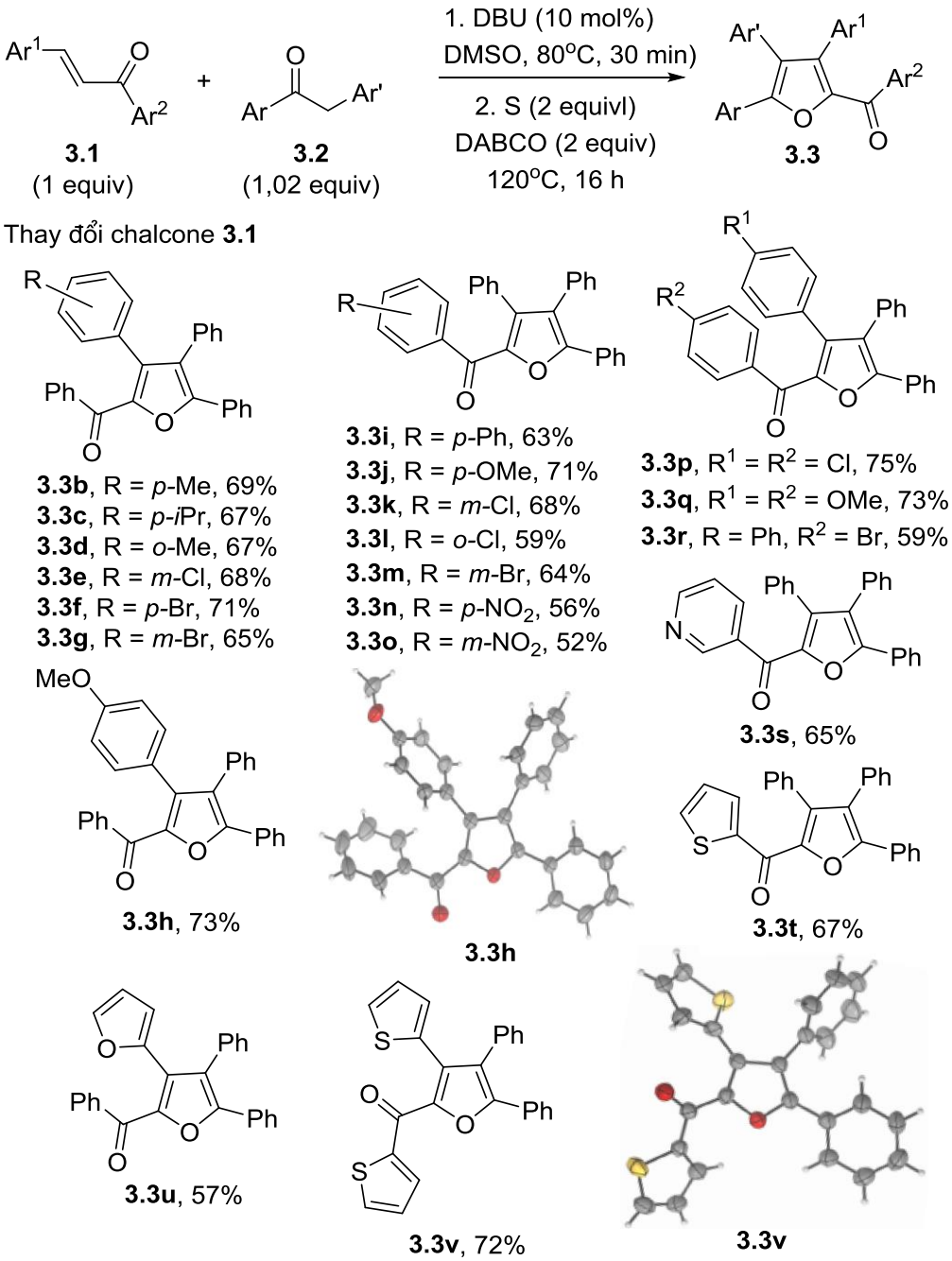
Trên phổ HRMS của **3.3a** xuất hiện peak đặc trưng 423,1372 tương ứng với mảnh ion phân tử $[M+Na]^+$ $C_{29}H_{20}NaO_2$ có *m/z* 423,1361.



*Hình 3.17. Phổ ^{1}H NMR của phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (**3.3a**)*



*Hình 3.18. Phổ ^{13}C NMR của phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (**3.3a**)*

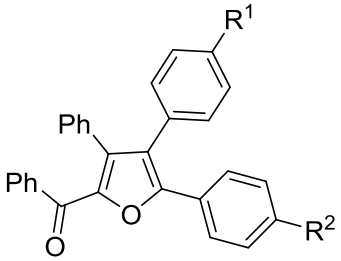


Sơ đồ 3.16. Nghiên cứu phạm vi phản ứng khi thay đổi chalcone.

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 (NO_2) 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

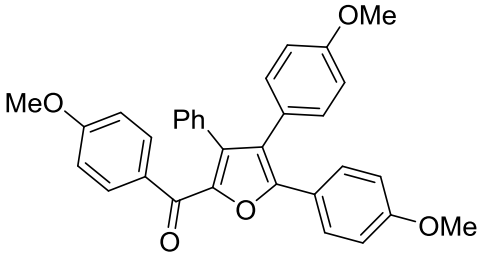
pyridine, furan và thiophene phản ứng dễ dàng để tạo ra các sản phẩm tương ứng (từ **3.3s** tới **3.3v**) với hiệu suất tốt. Cấu trúc của các sản phẩm **3.3h** và **3.3v** đã được khẳng định bằng phương pháp nhiễu xạ tinh thể tia X.

Thay đổi deoxybenzoin **3.2**

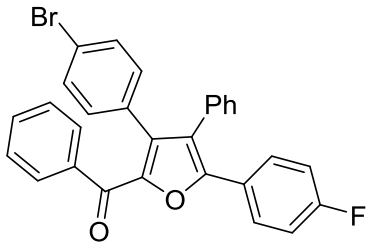


3.3w, R^1 = Me, R^2 = H, 78%
3.3x, R^1 = H, R^2 = OMe, 73%
3.3y, R^1 = R^2 = OMe, 61%
3.3z, R^1 = H, R^2 = F, 65%
3.3aa, R^1 = H, R^2 = Cl, 69%
3.3ab, R^1 = H, R^2 = Br, 71%

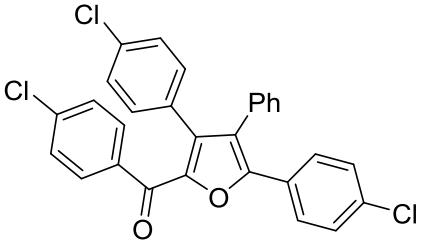
Thay đổi cả chalcone **3.1** và deoxybenzoin **3.2**



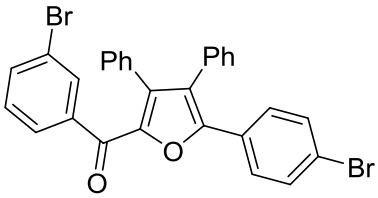
3.3ac, 62%



3.3ae, 63%



3.3ad, 60%



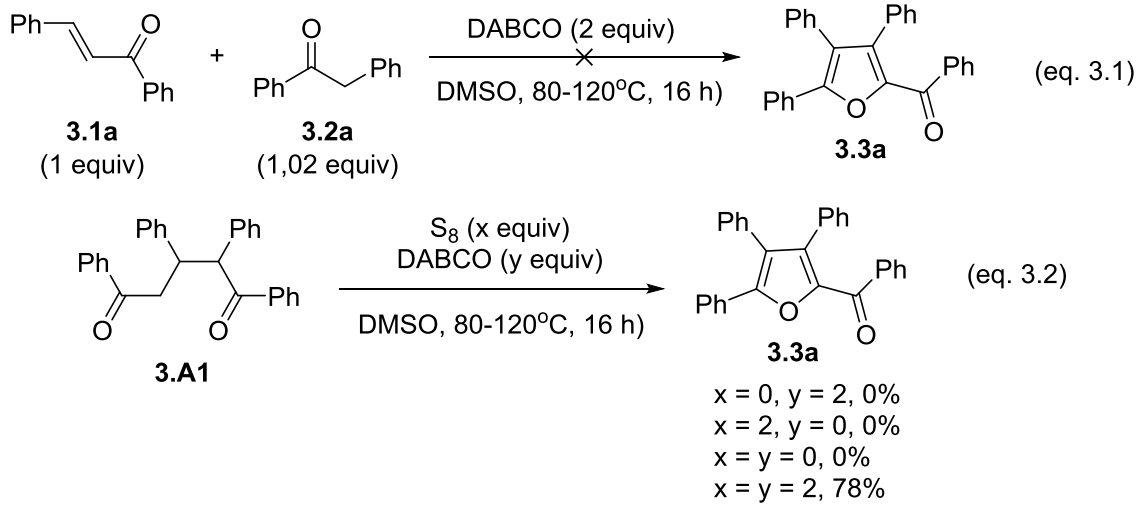
3.3af, 56%

Sơ đồ 3.17. Nghiên cứu phạm vi phản ứng khi thay đổi deoxybenzoin.

Bên cạnh đó, các deoxybenzoin **3.2** mang nhóm thế khác nhau cũng phản ứng với chalcone **3.1a** tạo ra các furan tương ứng (**3.3w** đến **3.3ab**) với hiệu suất từ trung bình đến tốt (Sơ đồ 3.17).

Tiếp theo, phản ứng được khảo sát khi thay đổi cấu trúc của cả thành phần chalcone **3.1** và deoxybenzoin **3.2**. Kết quả cho thấy cả nhóm đẩy và nhóm hút electron khi gắn vào các chất nền đều không gây cản trở phản ứng. Các sản phẩm thu được tương ứng (từ **3.3ab** đến **3.3af**) đều đạt hiệu suất tốt trở lên. Trong trường hợp sử dụng các ketone như propiophenone hoặc acetophenone thay cho deoxybenzoin **3.2**, các sản phẩm cộng Michael tương ứng không được tạo thành với các điều kiện phản ứng được sử dụng trong nghiên cứu này.

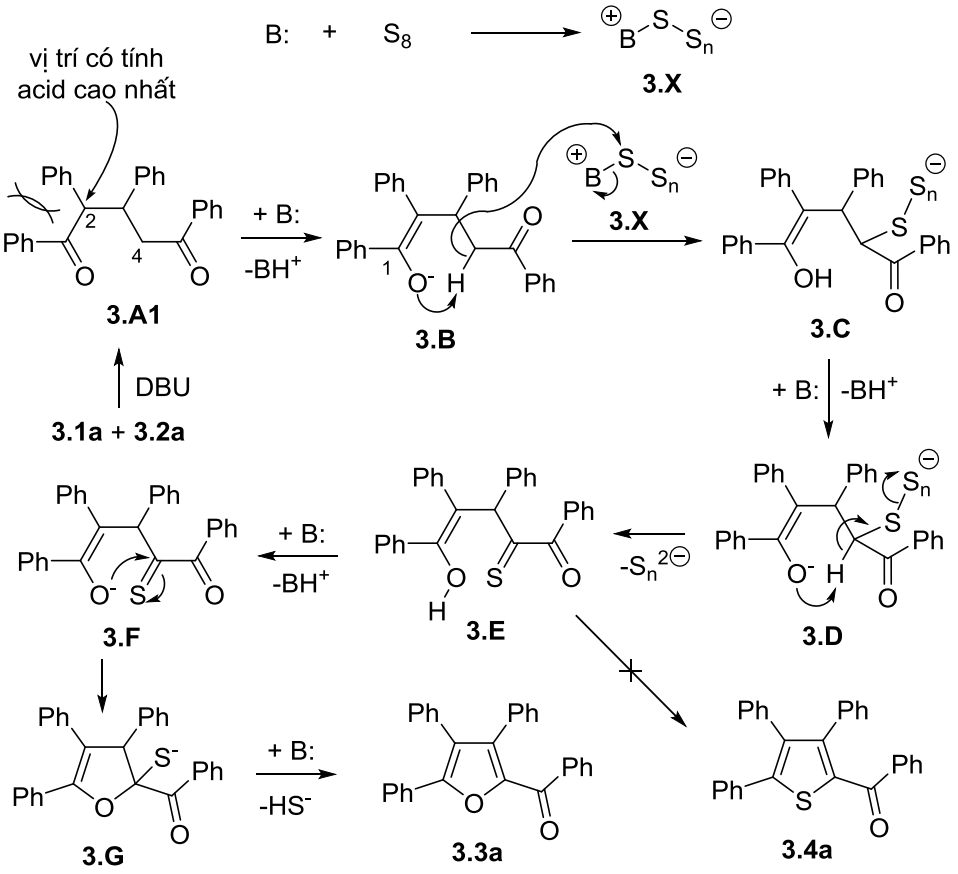
Để hiểu rõ hơn về cơ chế phản ứng, các thí nghiệm kiểm soát đã được tiến hành (Sơ đồ 3.18). Đun nóng **3.1a** và **3.2a** với DABCO (2 equiv) trong DMSO ở khoảng từ 80 đến 120°C trong 16 h khi không có mặt lưu huỳnh chỉ dẫn đến sự hình thành của sản phẩm cộng Michael **3.A1** (eq. 1). Tương tự, đun nóng **3.A1** trong DMSO ở 120°C trong trường hợp hoặc không có lưu huỳnh (x = 0, y = 2) hoặc không có DABCO (x = 2, y = 0) hoặc không có cả hai (x = y = 0) thì **3.A1** không thay đổi (eq. 2). Ngược lại, **3.A1** dễ dàng tạo thành furan **3.3a** với hiệu suất cao khi đun nóng với DABCO (2 equiv) và lưu huỳnh (2 equiv). Kết quả này đã khẳng định vai trò trung tâm của cả lưu huỳnh và DABCO trong việc hình thành furan **3.3**.



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 3.18). Việc mở vòng S_8 bằng base trong DMSO sẽ dẫn đến ion lưỡng cực **3.X**. Ion lưỡng cực **3.X** có thể hoạt động như một tác nhân lưu huỳnh hóa quan

trọng để thúc đẩy quá trình vòng hóa oxy hóa sản phẩm cộng Michael **3.A1** sinh ra từ phản ứng giữa **3.1a** và **3.2a**. Mặc dù **3.A1** có hai nguyên tử hydrogen có tính acid khác nhau nhưng quá trình tách proton sẽ diễn ra ở vị trí có tính acid cao hơn, tức là ở C2. Kết quả tạo thành *E*-enolate **3.B** có điện tích âm nằm trên nguyên tử oxygen giúp giải tỏa sự chèn ép trong không gian giữa hai nhóm phenyl ở vị trí C1 và C2, đồng thời mở rộng sự liên hợp của hệ. Điều này cũng phù hợp với thực tế là acetopheone (pKa = 24,7) có tính acid yếu hơn 1,2-diphenylethan-1-one (pKa = 17,7) trong DMSO [106]. Tiếp theo là quá trình sulfur hóa tại vị trí C4 của **3.B** phối hợp với sự tách proton nội phân tử để thu được polysulfide **3.D**. Phân mảnh chuỗi polysulfide của **3.D** sẽ tạo ra thioketone **3.E**. Sau đó là quá trình vòng hóa của **3.E** thành **3.G** thông qua enolate **3.F**. Cuối cùng là phản ứng tách tạo hệ thơm để hình thành furan **3.3a**.



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

Như đã đề cập trong sơ đồ 3.19, sản phẩm cộng **3.A1** có thể phản ứng với lưu huỳnh theo con đường khác dẫn đến sự hình thành của thiophene **3.4a**. Cụ thể là thông qua quá trình vòng hóa **3.E** do sự tấn công nucleophile của nhóm thiocarbonyl vào nhóm carbonyl. Con đường này được ưu tiên trong trường hợp sản phẩm cộng **3.A1'** chỉ tồn tại tương tác không gian yếu giữa nhóm phenyl trên C1 và nhóm CN hoặc CO_2Et trên C2. Rõ ràng tương tác không gian giữa hai nhóm phenyl trên C1 và C2 trong **3.A1** là lớn hơn. Sự tấn công nucleophile của nhóm thiocarbonyl vào nhóm carbonyl bị ngăn chặn hoàn toàn do tính ổn định cao của enolate **3.F** có điện tích nằm trên nguyên tử oxygen. Các nghiên cứu trước đây về quá trình alkyl hóa diphenylacetophenone và diphenylacetone cũng cho thấy kết quả tương tự khi chất đầu có sự cản trở không gian như trong **3.A1** [81].

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 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.

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 S_8/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, nitro, 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 Benzoylacetonitriles 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 Deoxybenzoins 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.

BÁO CÁO TẠI HỘI NGHỊ KHOA HỌC

Lai Nang Duy, Nguyen Nhu Ngan Ha, Dinh Hung Mac, Nguyen Thanh Binh (2021), Poster "Base-Catalyzed Three-Component Reaction of α-Cyanoacetates with Chalcones and Elemental Sulfur: Access to 2-Aminothiophenes and substituted thiophene", the Virtual 5th RoHan Winter School.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abedinifar F., Babazadeh R. E., Biglar M. (2021), "Recent strategies in the synthesis of thiophene derivatives: Highlights from the 2012–2020 literature", *Mol. Divers.* 25, pp. 2571–2604.

2. Adib M., Daryasarei S. R., Pashazadeh R., Jahani M., Yazzaf R., Amanlou M. (2018), "A consecutive four-component synthesis of polysubstituted thiophenes in aqueous medium", *Eur. J. Org. Chem.* 23, pp. 3001-3016.

3. Adib M., 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.* 29 (12), pp. 1583-1588.

4. Akkilagunta V. K., Reddy V. P., Kakulapati R. R. (2010), "Aqueous-phase aerobic oxidation of alcohols by Ru/C in the presence of cyclodextrin: One-pot biomimetic approach to quinoxaline synthesis", *Synlett.* 17, pp. 2571-2574.

5. Alizadeh A., Hosseinpour R. (2009), "Synthesis of tetraalkyl 2,3,4,5-thiophenetetracarboxylate derivatives", *Synthesis* 12, pp. 1960-1962.

6. Aurelio L., Figler H., Flynn B.L., Linden J., Scammells P.J. (2008), "5-Substituted 2-aminothiophenes as A_1 adenosine receptor allosteric enhancers", *Bioorg. Med. Chem.* 16(3), pp.1319-1327.

7. Balakrishna A. et al. (2024), "Recent advances in the synthesis of quinoxalines. A mini review", *Polycycl. Aromat. Comp.* 44 (1), pp. 634-670.

8. Barbarella G., Mattia Z., Di Maria F. (2017), "Synthesis and applications of thiophene derivatives as organic materials", *Adv. Heterocycl. Chem.* 123, pp. 105-167.

9. Barboza A. A., Neto A. C., Rosset I. G., Jardim G. A. M., Ferreira M. A. B. (2021), "Synthesis of 3-carbonyl trisubstituted furans via Pd-catalyzed aerobic cycloisomerization reaction: development and mechanistic studies", *J. Org. Chem.* 86, pp. 3923–3942.

10. Bew S. P., Knight D. W. (1996), "A brief synthesis of β-iodofurans", *Chem. Commun.*, pp. 1007-1008.

11. Boto A., Ivarez L. (2011), *Furan and Its Derivatives*, Heterocycles in Natural Products Synthesis, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 97 – 152.

12. Bozorov K., Nie L. F., Zhao J., Aisa H. A. (2017), "2-Aminothiophene scaffolds: Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry", *Eur. J. Med. Chem.* 140, pp. 465-493.

13. Cao Y., Chen Z., Guo X., Huang J., Lai Z., Liao Q., Su M., Wang D., Woo H., Wu Z., Yang K., Zhang Z. (2022), "Intramolecular noncovalent interaction-enabled dopantfree hole-transporting materials for high-performance inverted perovskite solar cells", *Angew. Chem. Int. Ed.* 61, e202113749.

14. Campaigne E., Foye W. O. (1952), "The synthesis of 2,5-diarylthiophenes", *J. Org. Chem.* 17 (10), pp. 1405–1412.

15. Chandrasekhar S., Kesava N., Kumar R. V. (2010), "Oxidation of alkynes using $PdCl_2/CuCl_2$ in PEG as a recyclable catalytic system: One-pot synthesis of quinoxalines", *Tetrahedron Lett.* 51, pp. 3623-3625.

16. Chaubey N., Borpatra J., Pandey K. (2023), "Elemental sulfur-mediated synthesis of quinoxalines from sulfoxonium ylides", *Org. Lett.* 25 (28), pp. 5329-5332.

17. Chen C. Y., Hu W.-P., Liu M. C., Yan P. C., Wang J. J., Chung M. I. (2013), "Efficient synthesis of quinoxalines with hypervalent iodine as a catalyst", *Tetrahedron* 69, pp. 9735-9741.

18. Chen Z., Huang G., Jiang H., Huang H., Pan X. (2011), "Synthesis of 2,5-disubstituted 3-iodofurans via palladium-catalyzed coupling and iodocyclization of terminal alkynes", *J. Org. Chem.* 76 (4), pp. 1134-1139.

19. Chen Z. W., Luo M. T., Wen Y. L., Ye M., Zhou Z. G, Liu L. X. (2014), "A highly efficient synthesis of 2,5-disubstituted furans from enyne acetates catalyzed by lewis acid and palladium", *Synlett.* 25, pp. 2341-2344.

20. Cho C. S., Oh S. G. (2007), "Copper-catalyzed oxidative cyclization of α-hydroxyketones with o-phenylenediamines leading to quinoxalines", *J. Mol. Catal. A: Chem.* 276, pp. 205-210.

21. Chowdhury S., Chanda T., Koley S. (2015), "Organoindium mediated Csp^3-S cross-coupling/migratory allenylation/thioannulation cascade: Expedient synthesis of highly substituted thiophene frameworks", *Tetrahedron* 71, pp. 1844–1850.

22. Climent M. J., Corma A., Hernández J. C., Hungría A. B., Iborra S., Martínez-Silvestre S. (2012), "Biomass into chemicals: One-pot two- and three-step synthesis of quinoxalines from biomass-derived glycols and 1,2-dinitrobenzene derivatives using supported gold nanoparticles as catalysts", *J. Catal*. 292, pp. 118–129.

23. Deepthi A., Balachandran L. A. (2019), "Synthesis of furans – Recent advances", *Org. Prep. Proced. Int.* 51 (5), pp. 409-442.

24. Dubovtsev A. D., Kukushkin V. Y. et al. (2020), "Nature of the nucleophilic oxygenation reagent is key to acid-free gold-catalyzed conversion of terminal and internal alkynes to 1,2‑dicarbonyls", *J. Org. Chem.* 85, pp. 745-757.

25. Egi M., Azechi K., Akai S. (2009), "Cationic gold(i)-mediated intramolecular cyclization of 3-alkyne-1,2-diols and 1-amino-3-alkyn-2-ols: A practical route to furans and pyrroles", *Org. Lett.* 11 (21), pp. 5002–5005.

26. Fiesselmann H., Schipprak P. (1954), "Über oxythiophencarbonsäureester, i. mitteil.: über die anlagerung von thioglykolsäureester an fumarsäure-, maleinsäure- und acetylendicarbonsäureester", *Chem. Ber.* 87, pp. 835–841.

27. Gauravi Y., Satyajit S. (2021), "Recent advances in the synthesis and reactivity of quinoxaline", *Org. Chem. Front.* 8, pp. 2820-2862.

28. Gewald K., Schinke E., Böttcher H. (1966), "Heterocyclen aus CH-aciden Nitrilen, VIII. 2-Amino-thiophene aus methylenaktiven Nitrilen, Carbonylverbindungen und Schwefel", *Chem. Ber.* 99(1), pp. 94-100.

29. Ghosh M., Mishra S., Monir K., Hajra A. (2015), "Copper-catalyzed regioselective synthesis of furan via tandem cycloaddition of ketone with an unsaturated carboxylic acid under air", *Org. Biomol. Chem.* 13, pp. 309-314.

30. Grolleau J., Gohier F., Cabanetos C., Allain M., Legoupy S., Frère P. (2016), "Syntheses via a direct arylation method of push–pull molecules based on triphenylamine and 3-cyano-4-hexyloxythiophene moieties", *Org. Biomol. Chem.* 14, pp. 10516-10522.

31. Guntreddi T., Vanjari R., Kumar S., Singh R., Singh N., Kumara P., Singh K. (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, pp. 81013-81016.

32. Harsha K. B., Rangappa K. S. (2016), "One-step approach for the synthesis of functionalized quinoxalines mediated by T3P®–DMSO or T3P® via a tandem oxidation–condensation or condensation reaction", *RSC Adv.* 6, pp. 57154-57162.

33. Hazarika D., Phukan P. (2017), "Metal free synthesis of quinoxalines from alkynes via a cascade process using $TsNBr_2$", *Tetrahedron* 73, pp. 1374−1379.

34. Hrizi A., Thiery E., Younes R. M., Jacquemin J., Thibonnet J. (2021), "Efficient synthesis of polysubstituted furans through a base-promoted oxacyclization of (z)-2-en-4-yn-1-ols", *Eur. J. Org. Chem.* 27, pp. 3798–3806.

35. Huynh T. N., Nguyen T. T. (2023), "Elemental sulfur promoted condensation of indoles and 1,2-phenylenediamines", *Tetrahedron Lett.* 116, pp. 154360.

36. Ibrahim S.R.M., Abdallah H.M., El-Halawany A.M. (2016), "Naturally occurring thiophenes: Isolation, purification, structural elucidation, and evaluation of bioactivities", *Phytochem. Rev.* 15, pp. 197–220.

37. Jeena V., Sithebe S., Robinson R. S. (2015), "Copper-catalyzed synthesis of valuable heterocyclic compounds using a tandem oxidation process approach", *Synth. Commun.* 45, pp. 1484-1491.

38. Jiang P., Hu B., Yuan X., Yang J., Yang X., Lin J., Jin Y. (2022), "Synthesis of 2-aminofurans and 2-aminothiophenes through elemental sulfur-promoted switchable redox condensation reaction of enaminones with methylene nitriles", *J. Org. Chem.* 87 (22), pp. 15312-15326.

39. Jiang Q., Li A., Liu X., Yu Y., Zhu B., Cao H. J. (2022), "Lewis acid-catalyzed synthesis of polysubstituted furans from conjugated ene-yne-ketones and 1,3,5-triazinanes", *Org. Chem.* 87, pp. 7056–7063.

40. Jiang H., Zeng W., Li Y (2012) "Copper(I)-catalyzed synthesis of 2,5-disubstituted furans and thiophenes from haloalkynes or 1,3-diynes", *J. Org. Chem.* 77, pp. 5179–5183.

41. Jin S., Kuang Z., Song Q. (2020), "Precise construction of SCF_2H or $SeCF_2H$ groups on heteroarenes generated in situ from CF_3^- containing 1,3-enynes", *Org. Lett.* 22 (2), pp. 615-619.

42. Joana A. P., Ana M. P., Cristina P., João P. N., Mónica V. (2015), "Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the art review", *Eur. J. Med. Chem.* 97, pp. 664-672.

43. John A. Joule (2015), *Thiophenes*, Springer Cham, Switzerland.

44. Juliana C., Juan C., Ignacio C., Diego P. S., Arlene G. C., Nakamura U., Benedito P., José J., Nakamura C. (2015), "Quinoxaline derivatives as potential antitrypanosomal and antileishmanial agents", *Eur. J. Med. Chem.* 90, pp. 107–123.

45. Jun D., Youwei C., Xingcai H. (2022), "Facile synthesis of quinoxaline-2-thiol and quinoxaline from α-oxo sulfines and o-aryl diamines", *Synthesis*, 54, pp. 2616–2628.

46. Kamal A., Babu K. S., Hussaini S. M. A., Mahesh R., Aldarifi A. (2015), "Amberlite IR-120H, an efficient and recyclable solid phase catalyst for the synthesis of quinoxalines: A greener approach", *Tetrahedron Lett.* 56, pp. 2803-2808.

47. Kasano Y., Okada A., Hiratsuka D., Oderaotoshi Y., Minakataa S., Komatsu M. (2006), "A facile [4+1] type synthetic route to thiophenes from dienol silyl ethers and elemental sulfur", *Tetrahedron* 62, pp. 537-542.

48. Kavitha K., Srikrishna D., Dubey P. K., Aparna P. (2018), "An efficient one-pot four-component Gewald reaction: Synthesis of substituted 2-aminothiophenes with coumarin–thiazole scaffolds under environmentally benign conditions", *J. Sulphur Chem.* 40(2), pp. 195-208.

49. Kim H. I., Kim M. J., Choi K., Lim C., Kim Y. H., Kwon S. K., Park T. (2018), "Improving the performance and stability of inverted planar flexible perovskite solar cells employing a novel NDI based polymer as the electron transport layer", *Adv. Energy Mater*. 8 (16), e1702872.

50. Kumar B. S., Madhav B., Reddy K. H., Nageswar Y. V. (2011), "Quinoxaline synthesis in novel tandem one-pot protocol", *Tetrahedron Lett.* 52, pp. 2862-2865.

51. Kumar K., Mudshinge S. R., Goyal S., Gangar M., Nair V. A. (2015), "A catalyst free, one-pot approach for the synthesis of quinoxaline derivatives via oxidative cyclisation of 1,2-diamines and phenacyl bromides", *Tetrahedron Lett.* 56, pp. 1266-1271.

52. Kurandina D., Gevorgyan V. (2016), "Rhodium thiavinyl carbenes from 1,2,3-thiadiazoles enable modular synthesis of multisubstituted thiophenes", *Org. Lett.* 18, pp. 1804–1807.

53. Lance S. F. (2000), *Thiophene and Thiophene Derivatives*, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, John Wiley & Sons, Inc.

54. Li B., Huang H. (2023), "Furan semiconductors and their application in organic field-effect transistors", *Mater. Today Nano*, 21, e100284.

55. Lin H. L., Cheng Y. T., Yang F., Liu Y. F., Yang G. P. (2022), "Direct Assembly of Polysubstituted Furans with Dimethyl Sulfoxide as a Multipurpose Precursor via β-C(sp^3)−H Functionalization of Saturated Ketones", *Adv. Synth. Catal.* 364 (22), pp. 3789–3793.

56. Liu W., Chen C., Liu H. (2015), "Synthesis of polysubstituted thiophenes via base-induced [2+2+1]cycloaddition reaction of alkynes and elemental sulfur", *Adv. Synth. Catal.* 357(18), pp. 4050-4054.

57. Liu Y., Zhou S. (2005), "Electrophilic cyclization of 2-(1-alkynyl)-2-alken-1-ones using the I_2/K_3PO_4 system: An efficient synthesis of highly substituted iodofurans", *Org. Lett.* 7 (21), pp. 4609-4611.

58. Lu Z. E., Sun D. Q., Xu T. L., Wan J., Xu L. C., Chen K. Q. (1992), "New heterocycles forming reactions of acyl thioformanilides", *Org. Prep. Proced. Int.* 24, pp. 358–362.

59. Mousset C., Provot O., Hamze A., Bignon J., Brion J. D., Alami M. (2008), "DMSO–PdI_2 as a powerful oxidizing couple of alkynes into benzils: One-pot synthesis of nitrogen-containing five- or six-membered heterocycles", *Tetrahedron* 64, pp. 4287-4294.

60. Murugan P., Hu T., Huabe X., Chen Y. (2022), "Advancements in organic small molecule hole-transporting materials for perovskite solar cells: Past and future", *J. Mater. Chem. A* 10, pp. 5044-5081.

61. 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 (16), pp. 2748-2752.

62. Nguyen T. B., Mac D. H., Retailleau P. (2021), "Base-catalyzed three-component reaction of α‑cyanoacetates with chalcones and elemental sulfur: Access to 2‑aminothiophenes unobtainable via the Gewald reaction", *J. Org. Chem.* 86, pp. 9418-9427.

63. Nguyen T. B., Mac D. H., Tran T. M. C., Nguyen B. C., Cao H. T. (2022), "Base-catalyzed multicomponent access to quinoxalin-2-thiones from o-phenylene diamines, aryl ketones and sulfur", *Org. Biomol. Chem.* 20, pp. 7226-7231.

64. Nguyen T. B. (2020), "Recent advances in the synthesis of heterocycles via reactions involving elemental sulfur", *Adv. Synth. Catal.* 362, pp. 3448-3484.

65. 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, pp. 3843-3847.

66. 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, pp. 186-189.

67. 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, pp. 387-390.

68. Nguyen T. B., Retailleau P., Al-Mourabit (2013), "A simple and straightforward approach to quinoxalines by iron/sulfur-catalyzed redox condensation of *o*-nitroanilines and phenethylamines", *Org. Lett.* 15(20), pp. 5238-5241.

69. Nguyen T. B., Tran M. Q., Ermolenko L., Almourabit A. (2014), "Three-component reaction between alkynes, elemental sulfur, and aliphatic amines: A general, straightforward, and atom economical approach to thioamides", *Org. Lett.* 16, pp. 310−313.

70. Nguyen T. T. T., Retailleau P., Nguyen T. B. (2020), "Access to 2-amino-3-arylthiophene by base-catalyzed redox condensation reaction between arylacetonitriles, chalcones, and elemental sulfur", *Adv. Synth. Catal.* 326(1), pp. 160-165.

71. Okumura S., Takeda Y., Kiyokawa K., Minakata S. (2013), "Hypervalent iodine(iii)-induced oxidative [4+2] annulation of o-phenylenediamines and electron-deficient alkynes: Direct synthesis of quinoxalines from alkyne substrates under metal-free conditions", *Chem. Commun.* 49, pp. 9266-9268.

72. Olagbemiro T. O., Nyakutse C. A., Lajide L., Agho M. O., Chukwu C. E. (1987), "Synthesis and reactions of 3-phenyl-3,4-dihydro-1,4-quinoxalin-2(1H)-one and its heterocyclic analogues", *Bull. Soc. Chim. Belg.* 96, pp. 473–480.

73. Pace D. P., Robidas R., Tran U. P. N, Legault C. Y., Nguyen T. V. (2021), "Iodine-catalyzed synthesis of substituted furans and pyrans: Reaction scope and mechanistic insights", *J. Org. Chem.* 86 (12), pp. 8154-8171.

74. Pan F., Chen T. M., Cao J. J., Zou J. P., Zhang W. (2012), "$Ga(ClO_4)_3$-catalyzed synthesis of quinoxalines by cycloaddition of α-hydroxyketones and o-phenylenediamines", *Tetrahedron Lett.* 53, pp. 2508-2510.

75. Puterová Z., Andicsová A., Végh D. (2008), "Synthesis of π-conjugated thiophenes starting from substituted 3-oxopropanenitriles via Gewald reaction", *Tetrahedron* 64(49), pp. 11262-11269.

76. Puterová Z., Krutošíková A., Végh D. (2010), "Gewald reaction: Synthesis, properties and applications of substituted 2-aminothiophenes", *Arkivoc*. 1 (209), pp. 209-246.

77. 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, pp. 387-396.

78. Rao H. S. P., Satish V., Kanniyappan S., Kumari P. (2018), "Studies towards iodine-catalyzed dehydrative-cycloisomerization of pent-4-yne-1,2-diols to di- and tri-substituted furans", *Tetrahedron* 74 (41), pp. 6047-6056.

79. Ren L., Luo J., Tan L., Tang Q. (2022), "Titanium-mediated domino cross-coupling/cyclodehydration and aldol-addition/cyclocondensation: Concise and regioselective synthesis of polysubstituted and fused furans", *J. Org. Chem.* 87, pp. 3167–3176.

80. Revelant G., Dunand S., Hesse S., Kirsch G. (2011), "Microwave-assisted synthesis of 5-substituted 2-aminothiophenes starting from arylacetaldehydes", *Synthesis* 18, pp. 2935-2940.

81. Rinderknecht H. (1951), "Some observations on the alkylation of diphenylacetophenone and diphenylacetone", *J. Am. Chem. Soc.* 73, pp. 5770−5773.

82. Sagadevan A., Ragupathi A., Hwang K. C. (2013), "Visible-lightinduced, copper(I)-catalysed C−N coupling between *o*-phenylenediamine and terminal alkynes: one-pot synthesis of 3-phenyl-2-hydroxyquinoxalines", *Photochem. Photobiol. Sci.* 12, pp. 2110−2118.

83. Saha B., Mitra B., Brahmin D., Sinha B., Ghosh P. (2018), "2-Iodo benzoic acid: an unconventional precursor for the one pot multi-component synthesis of Quinoxaline using organo Cu(II) catalyst", *Tetrahedron Lett.* 59 (41), pp. 3657–3663.

84. Saifina D. F., Mamedov V. A. (2010), "New and modified classical methods for the synthesis of quinoxalines", *Russ. Chem. Rev.* 79, pp. 351–70.

85. Salihila J., Olmeda A. S., Moral J. F. Q., Barrero A. F. (2019), "One-step synthesis of furan rings from α-isopropylidene ketones mediated by iodine/DMSO: An approach to potent bioactive terpenes", *J. Org. Chem.* 84 (11), pp. 6886-6894.

86. Samir M. E., Ahmed A., Mohamed S., Ibrahim A., Walid F., Faheem H., Firdos A. (2019), "Convenient synthesis and anticancer activity of methyl 2-[3-(3-phenyl-quinoxalin-2-ylsulfanyl)propanamido]alkanoates and n-alkyl 3-((3-phenyl-quinoxalin-2-yl)sulfanyl)propanamides", *ACS Omega* 4 (20), pp. 18555–18566.

87. Shao W., Kaldas S. J. và Yudin A. K. (2017), "3-Cyanoallyl boronates are versatile building blocks in the synthesis of polysubstituted thiophenes", *Chem. Sci.* 8, pp. 4431-4436.

88. 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, pp. 1378-1381.

89. Shi S., Wang T., Yang W., Rudolph M., Hashmi A. S. K (2013), "Gold-catalyzed synthesis of glyoxals by oxidation of terminal alkynes: One-pot synthesis of quinoxalines", *Chem. Eur. J.* 19, pp. 6576−6580.

90. Shivani C., Shweta S., Sarfraj K., Verma P. K., Ashu S. (2023), "Therapeutic potential of thiophene compounds: A mini-review", *Mini-Rev. Med. Chem.* 23 (15), pp. 1514–1534.

91. Soleymani M., Chegeni M. (2019), "The chemistry and applications of the quinoxaline compounds", *Curr. Org. Chem.* 23(17), pp. 1789-1827.

92. Song J., Li X., Chen Y., Zhao M., Dou Y., Chen B. (2012), "Transition-metal-free synthesis of quinoxalines from o-phenylenediamines and arylacetaldehydes under basic conditions", *Synlett.* 23, pp. 2416-2420.

93. Song W., Liu P., Lei M., You H., Chen X., Chen H., Ma L., Hu L. (2012), "$FeCl_3$ and morpholine as efficient cocatalysts for the one-step synthesis of quinoxalines from α-hydroxyketones and 1,2-diamines", *Synth. Commun.* 42, pp. 236-245.

94. Suhasini M., Jasmine P., Seetaram M., Sabita N. (2023), "Synthesis of Polysubstituted Furans: An Update Since 2019", *Asian J. Org. Chem.* 12(9), e202300304.

95. Thomas J., Jana S., Sonawanea M., Fieya B., Balzarinib J., Liekensb S., Dehaena W. (2017), "A new four-component reaction involving Michael addition and Gewald reaction, leading to diverse biologically active 2-aminothiophenes" *Org. Biomol. Chem.* 15(18), pp. 3892-3900.

96. Tran L. T., Ho T. H., Phan N. T. A., Nguyen T. T., Phan N. T. S. (2020), "Sulfur-mediated annulation of 1,2-phenylenediamines towards benzofuro- and benzothieno-quinoxalines", *Org. Biomol. Chem.* 18, pp. 5652-5659.

97. Vadagaonkar K. S., Kalmode H. P., Murugan K., Chaskar A. C. (2015), "I_2 catalyzed tandem protocol for synthesis of quinoxalines via sp^3, sp^2 and sp C−H functionalization", *RSC Adv.* 5, pp. 5580−5590.

98. 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, pp. 2169–2172.

99. Viswanadham K. K., Reddy M. P., Sathyanarayana P., Ravi O., Kant R., Bathula S. R. (2014), "Iodine-mediated oxidative annulation for one-pot synthesis of pyrazines and quinoxalines using a multipathway coupled domino strategy", *Chem. Commun.* 50, pp. 13517-13520.

100. Viswanadham D. R., Bathula S. R. et al. (2014), "Iodine-mediated oxidative annulation for one-pot synthesis of pyrazines and quinoxalines using a multipathway coupled domino strategy", *Chem. Commun.* 50, pp. 13517-13520.

101. Wang J., Chen S., Wu W., Wen S., Weng Z. (2019), "Base-mediated tunable synthesis of 2-trifluoromethylated furans and dihydrofuranols: extraordinary stable in sulfuric acid", *J. Org. Chem.* 84, pp. 15685–15696.

102. Wang W., Shen Y., Meng X., Zhao M., Chen Y., Chen B. (2011), "Copper-catalyzed synthesis of quinoxalines with o-phenylenediamine and terminal alkyne in the presence of bases", *Org. Lett.* 13, pp. 4514-4517.

103. Wang Y. B, Shi L., Zhang X., Fu L. R., Hu W., Zhang W., Zhu X., Hao X. Q., Song M. P. (2021), "NaOH-Mediated Direct Synthesis of Quinoxalines from o-Nitroanilines and Alcohols via a Hydrogen-Transfer Strategy", *J. Org. Chem.* 86 (1), pp. 947–958.

104. Wang Z., Huang H., Deng G. (2017), "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(4), pp. 796-800.

105. Wang Z., Hu G., Liu J., Liu W., Zhang H., Wang B. (2015), "Coordinated assembly of a new 3D mesoporous Fe_3O_4@Cu_2O–graphene oxide framework as a highly efficient and reusable catalyst for the synthesis of quinoxalines", *Chem. Commun.* 51, pp. 5069-5072.

106. Walter S. M., Joseph E. B., John E. B, Bordwell F. G., Frederick J. C., George E. D., Zafra M., Robert J. M., Gregory J. M., Noel R. V. (1975), "Equilibrium acidities of carbon acids. VI. Establishment of an absolute scale of acidities in dimethyl sulfoxide solution", *J. Am. Chem. Soc.*, 97 (24), pp. 7006–7014.

107. 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), pp. 5309-5313.

108. Wu W., Chen Y., Li M., Hu W., Lin X. (2019), Access to polysubstituted (furyl)methylthioethers via a base-promoted s-h insertion reaction of conjugated enynones", *J. Org. Chem.* 84 (22), pp. 14529–14539.

109. Wynberg H., Kooreman H. J. (1965), "The mechanism of the Hinsberg thiophene ring synthesis", *J. Am. Chem. Soc.* 87 (8), pp. 1739–1742.

110. Xie Y., Liu X., Wu L., Han Y., Zhao L., Fan M., Liang Y. (2008), "Efficient synthesis of substituted 3-iodofurans by electrophilic cyclization of propargylic oxirane derivatives", *Eur. J. Org. Chem.* 6, pp. 1013-1018.

111. Xuan Duc D. (2021), "Recent achievement in the synthesis of thiophenes", *Mini-Rev. Org. Chem.* 18(1), pp. 110-134(25).

112. Xue P., Gaofeng Y., Kun W., Genping W., Jinjin C., Zhen W. (2024), "Syntheses of thiophenes – recent advances", *Asian J. Org. Chem.* 13 (3), e202300631.

113. Yang F., Bao M., Yamamoto Y. (2011), "Facile synthesis of dihaloheterocycles via electrophilic iodocyclization", *Tetrahedron* 67 (52), pp. 10147-10155.

114. Ying Han, Wan-Quan Tang, Chao-Guo Yan (2014), "Gewald-type reaction of double activated 2,3-diarylcyclopropanes with elemental sulfur for synthesis of polysubstituted 2-aminothiophenes", *Tetrahedron Lett.* 55, pp. 1441–1443.

115. Zhang C., Xu Z., Zhang L., Jiao N. (2012), "Et_3N-catalyzed oxidative dehydrogenative coupling of α-unsubstituted aldehydes and ketones with aryl diamines leading to quinoxalines using molecular oxygen as oxidant", *Tetrahedron* 68, pp. 5258-5262.

116. 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), pp. 6156-6159.

117. Zhang Z., Xie C., Feng L., Ma C. (2016), "PTSA-catalyzed one-pot synthesis of quinoxalines using DMSO as the oxidant", *Synth. Commun.* 46, pp. 1507-1518.

118. You C., Zhang Z., Tu Y., Tang H., Wang Y., Long D., Zhao J. J. (2020), "Transition-metal-free approach to polysubstituted furans", *J. Org. Chem.* 85, pp. 3902–3910.

119. Yuan X., Zhao Y., Zhan T., Oh J., Zhou J., Li J., Wang X., Wang Z., Pang S., Cai S., Yang C., He Z., Xie Z., Duan C., Huang F., Cao Y. (2021), "A donor polymer based on 3-cyanothiophene with superior batch-to-batch reproducibility for highefficiency organic solar cells", *Energy Environ. Sci.* 14, pp. 5530-5540.

120. Yue Y. Y., Zhang Y. L., Song W. W., Zhang X., Liu J. M., Zhuo K. L. (2014), "Manganese dioxide-mediated oxidative coupling of 1,3-dicarbonyl compounds with α,β-unsaturated ketones: Direct access to 3,4-dicarbonyl substituted furans", *Adv. Synth. Catal.* 356, pp. 2459-2464.

PHỤ LỤC

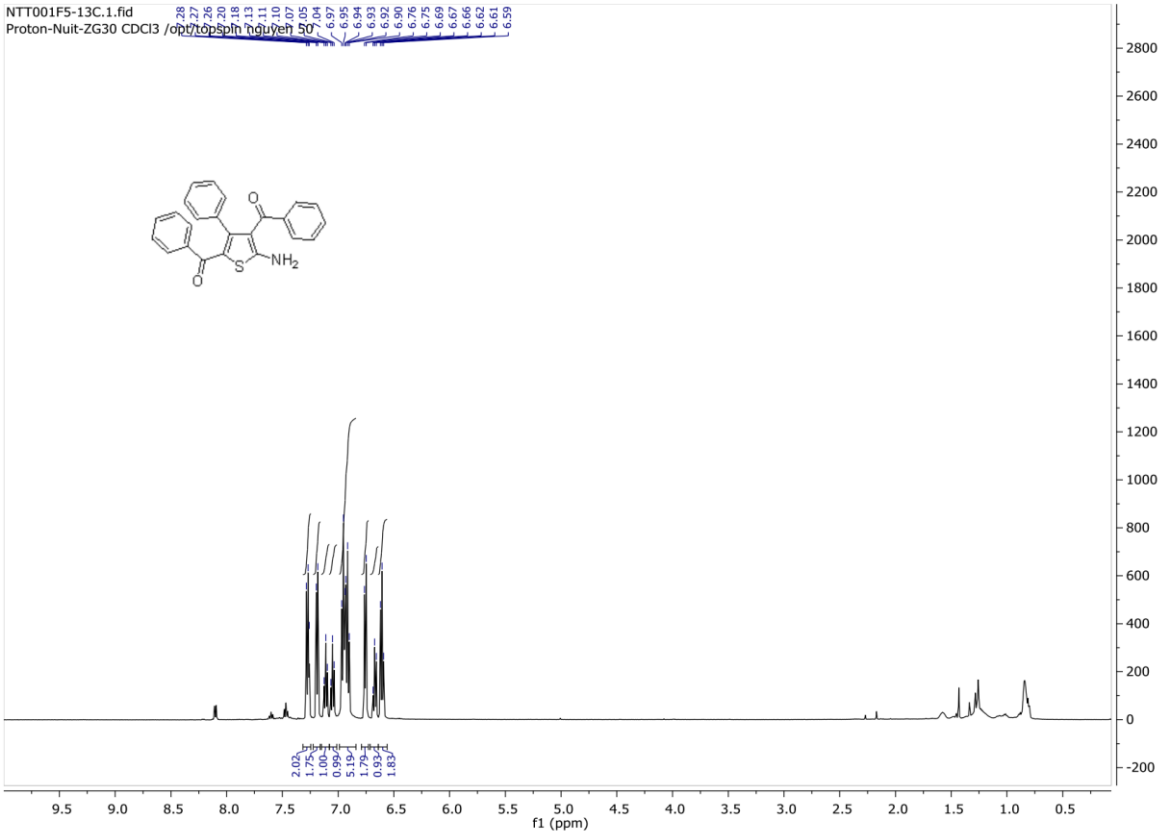
DANH MỤC PHỤ LỤC

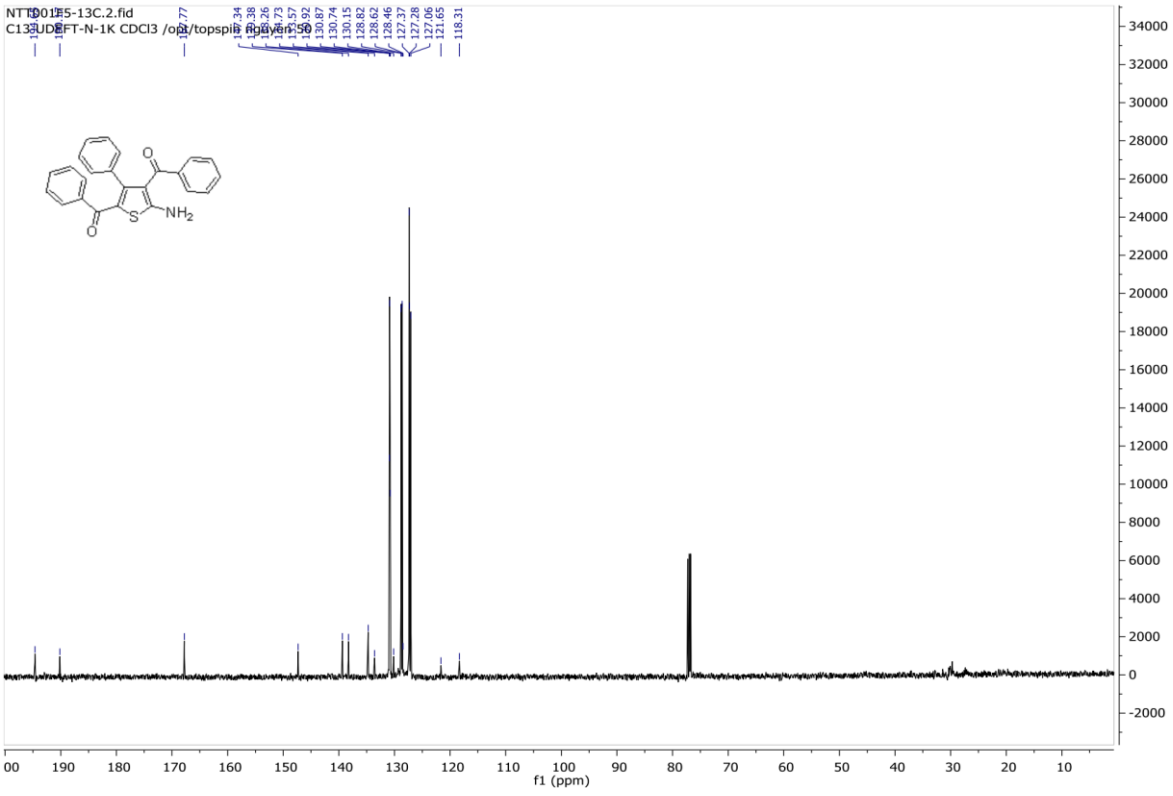
Phụ lục phổ NMR…… S1

Phụ lục dữ liệu phân tích nhiễu xạ đơn tinh thể …… S141

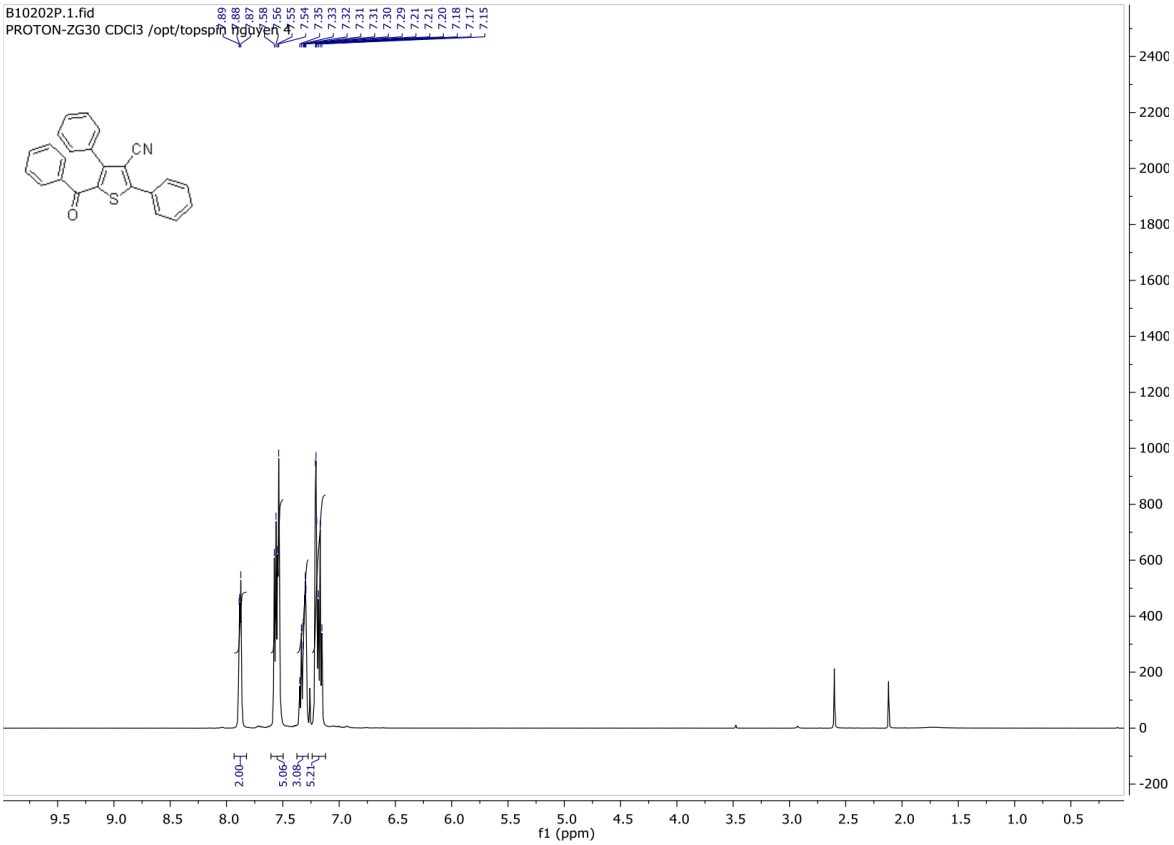
PHỤ LỤC PHỔ NMR

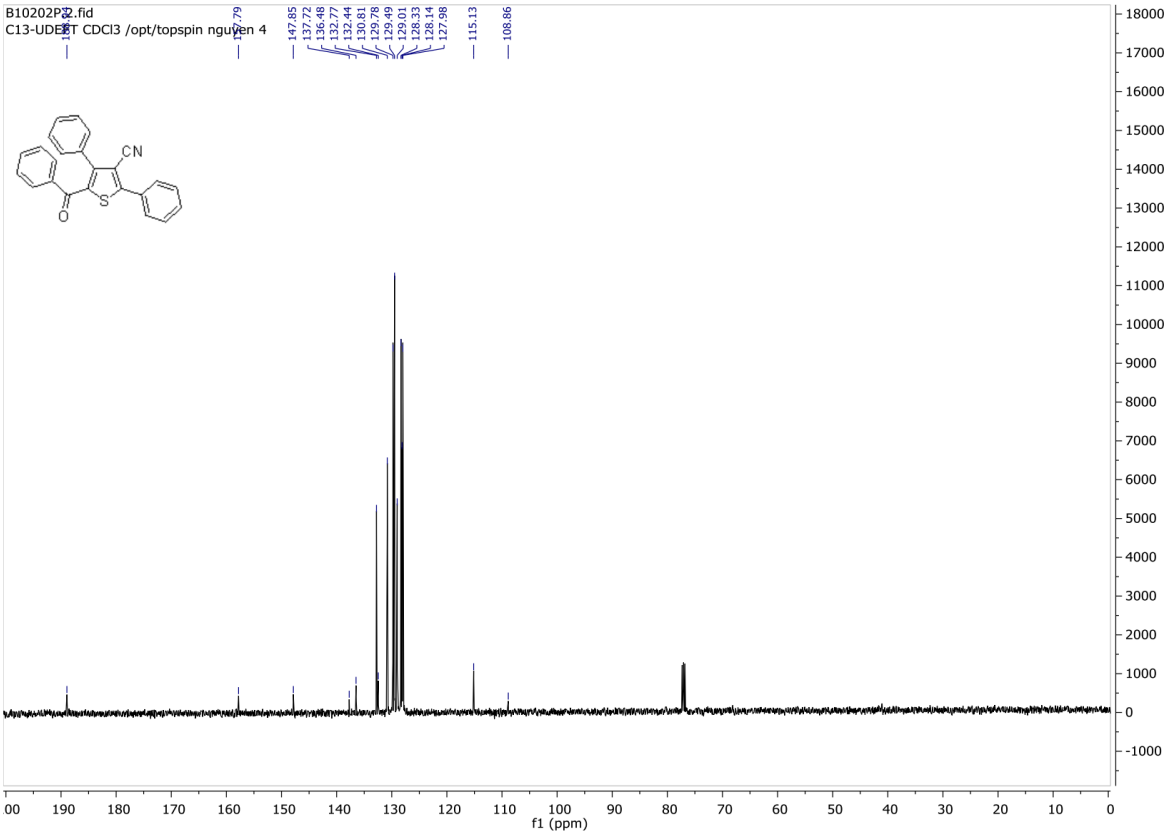
(5-Amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3a)



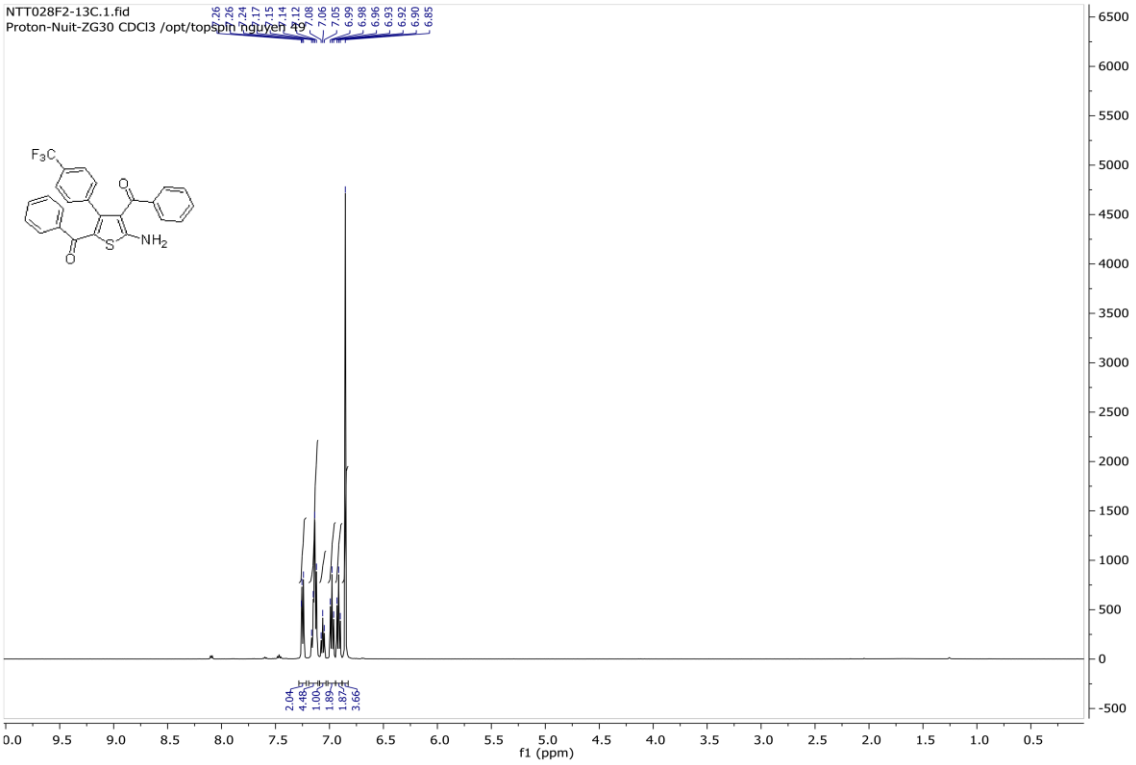


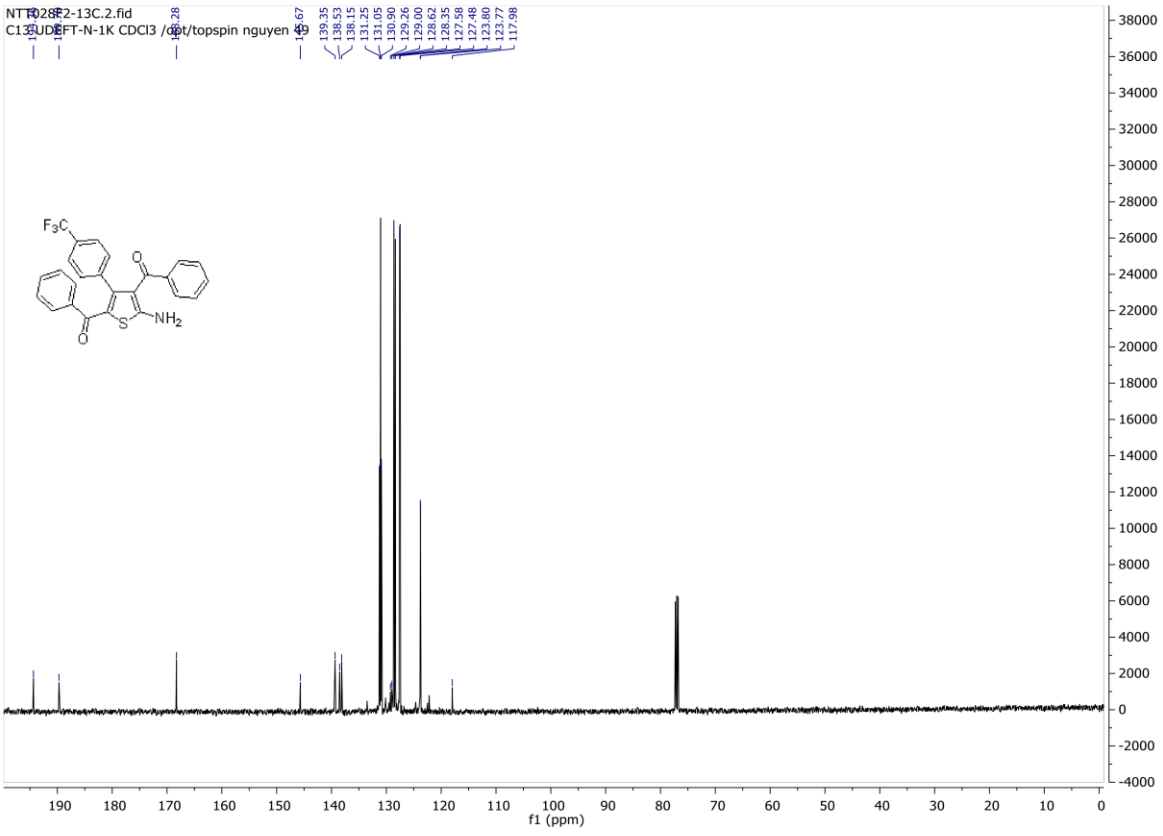
5-Benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4a)



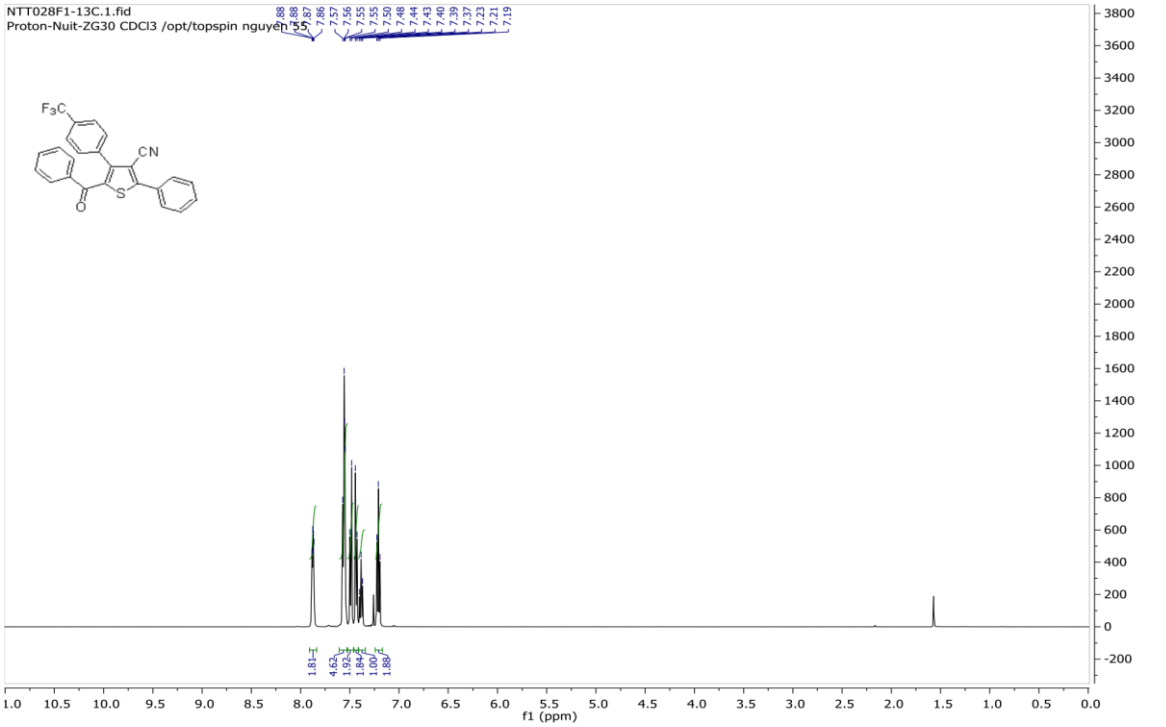


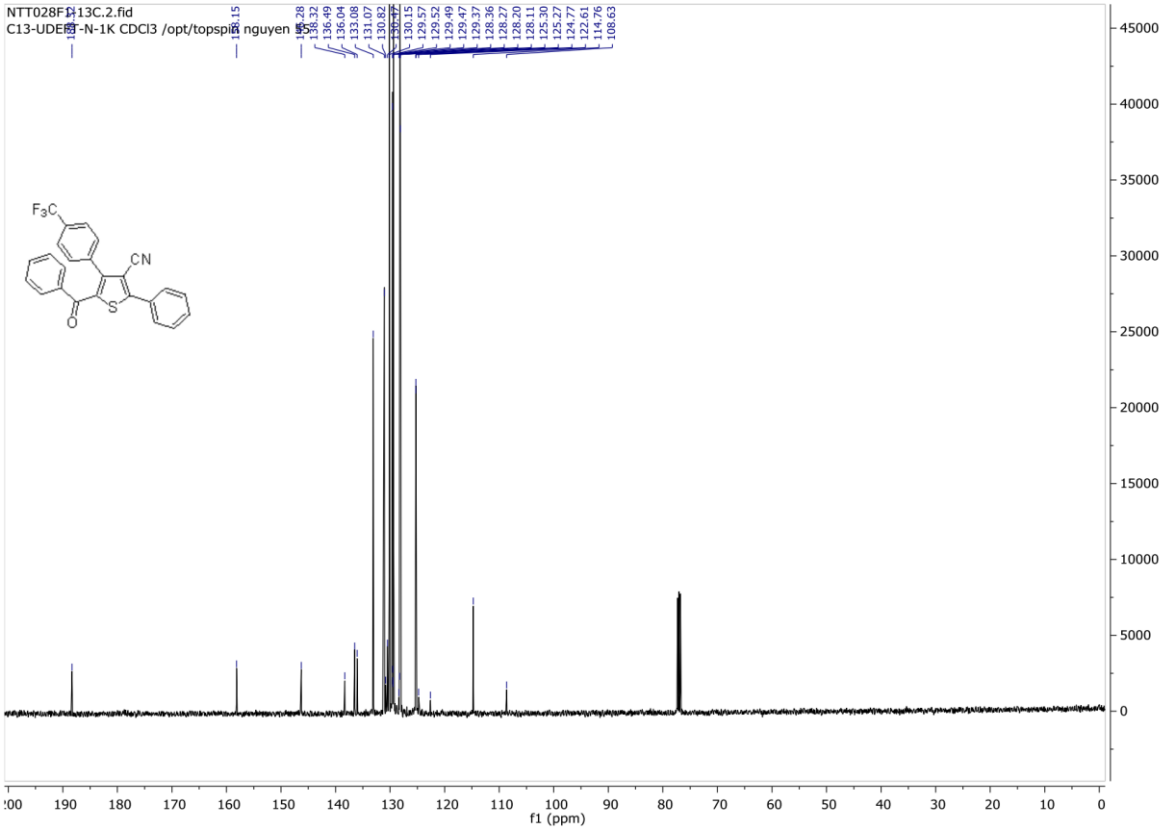
(5-Amino-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3b)



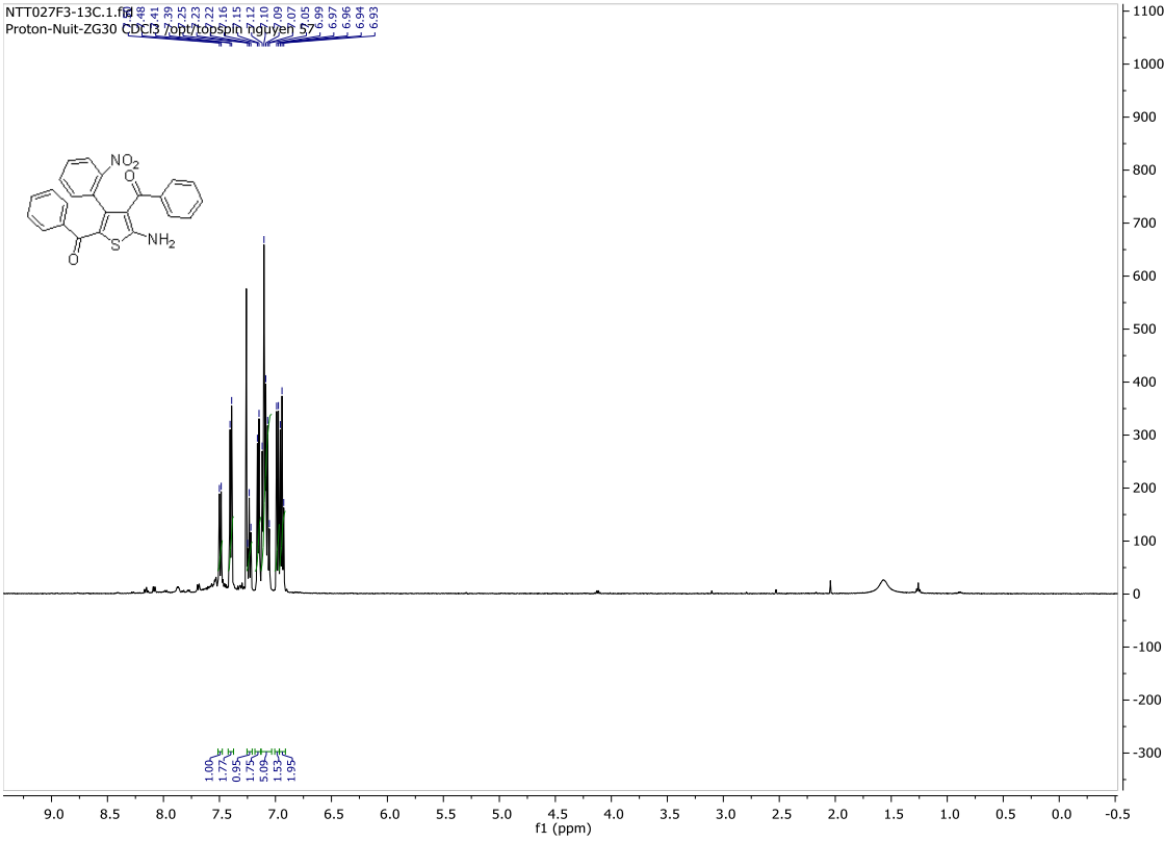


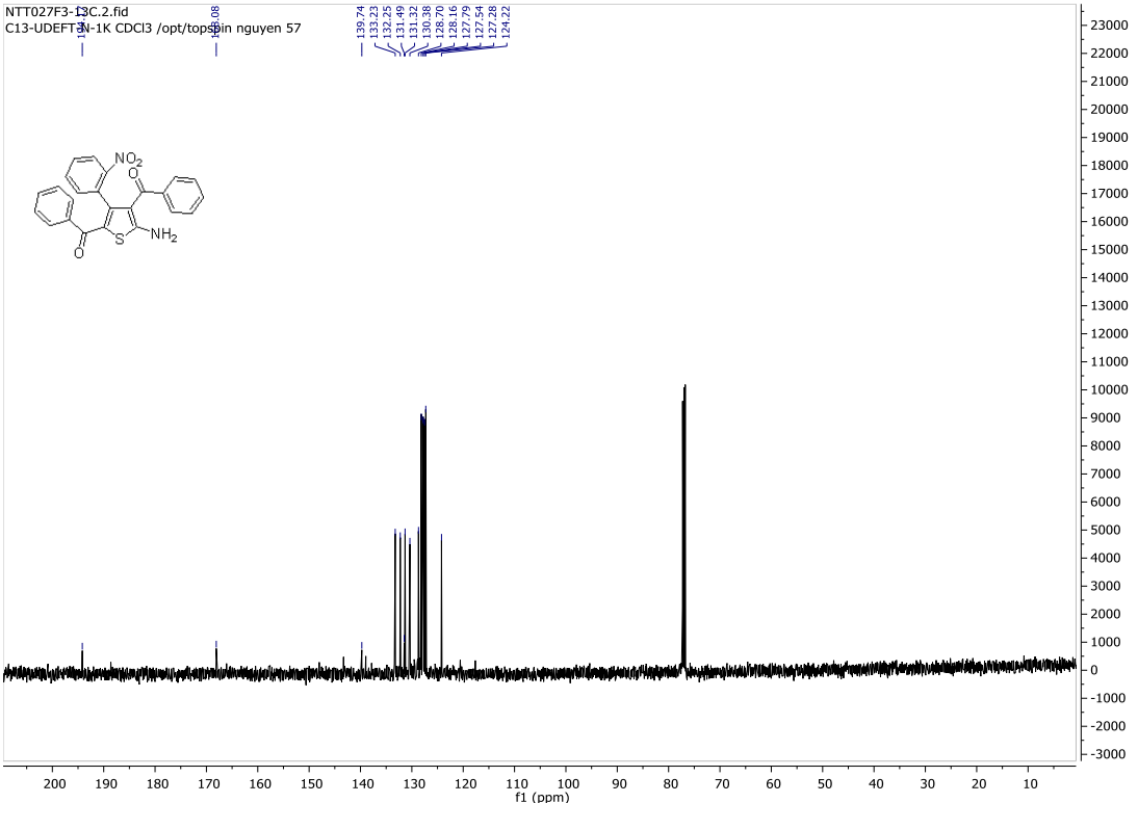
5-Benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4b)



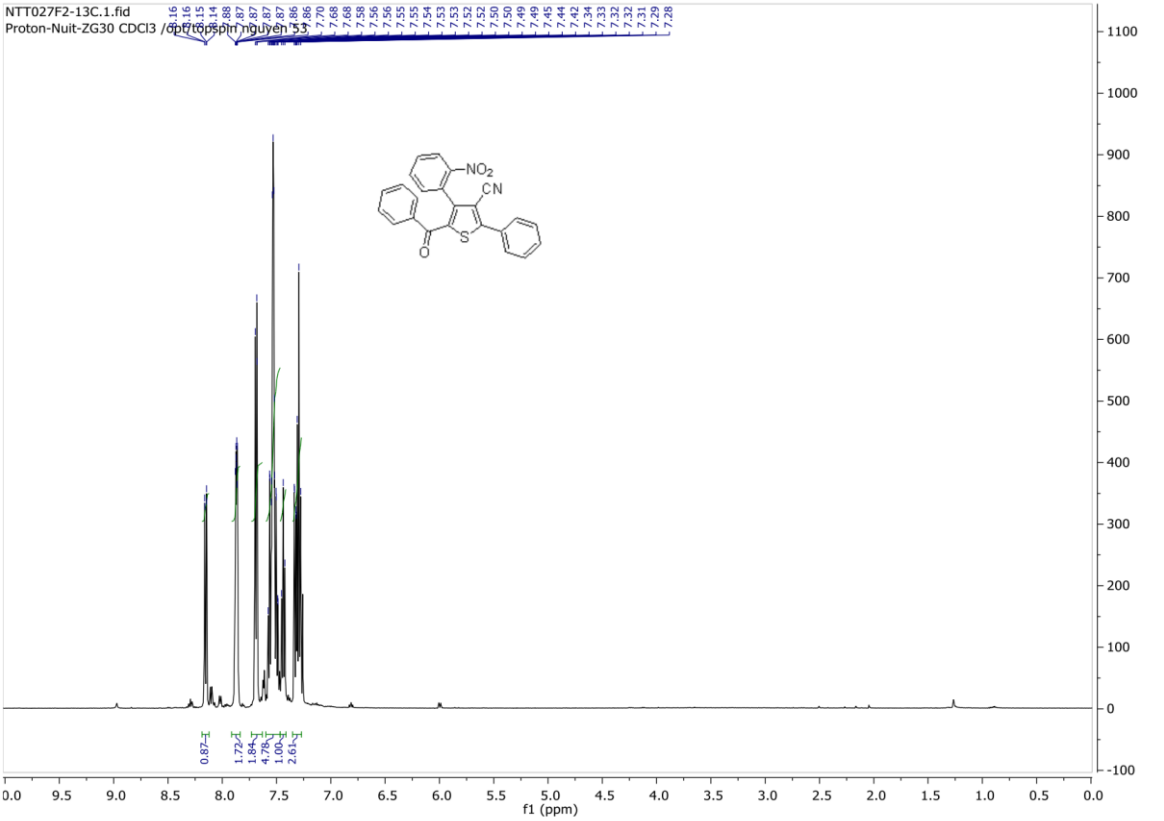


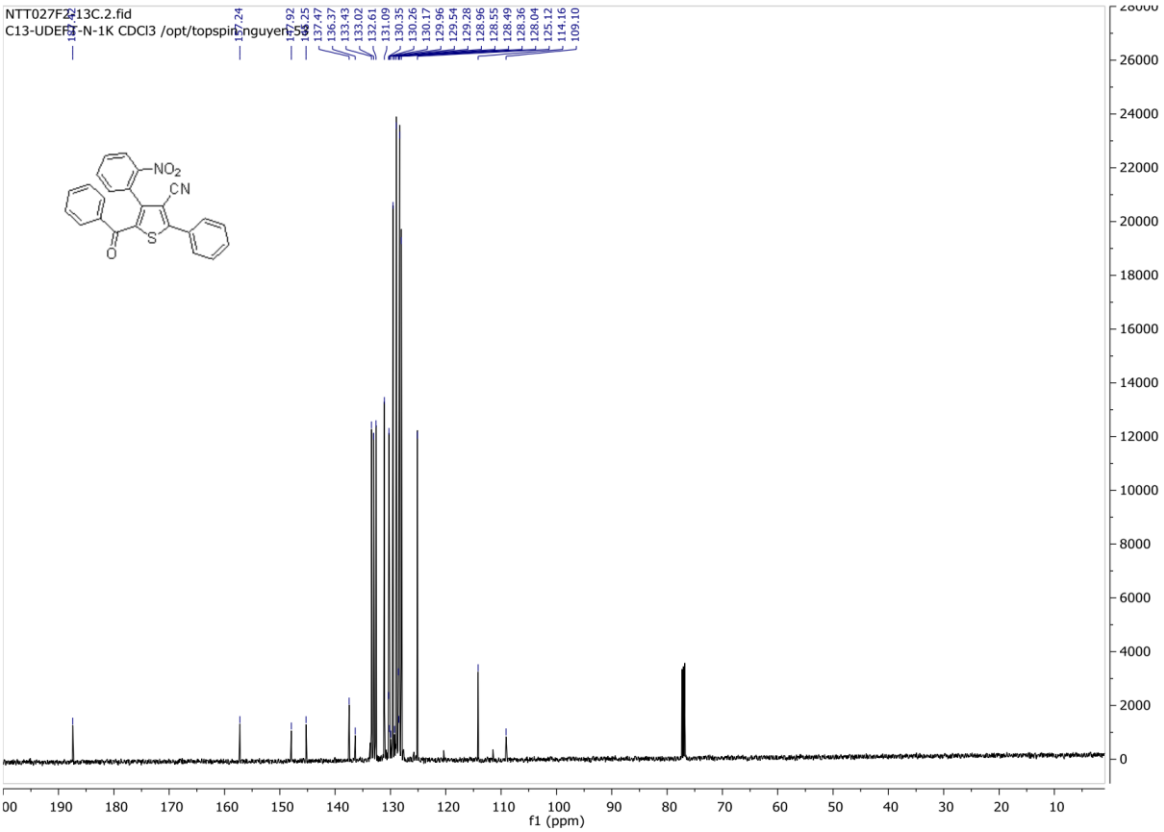
(5-Amino-3-(2-nitrophenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3c)



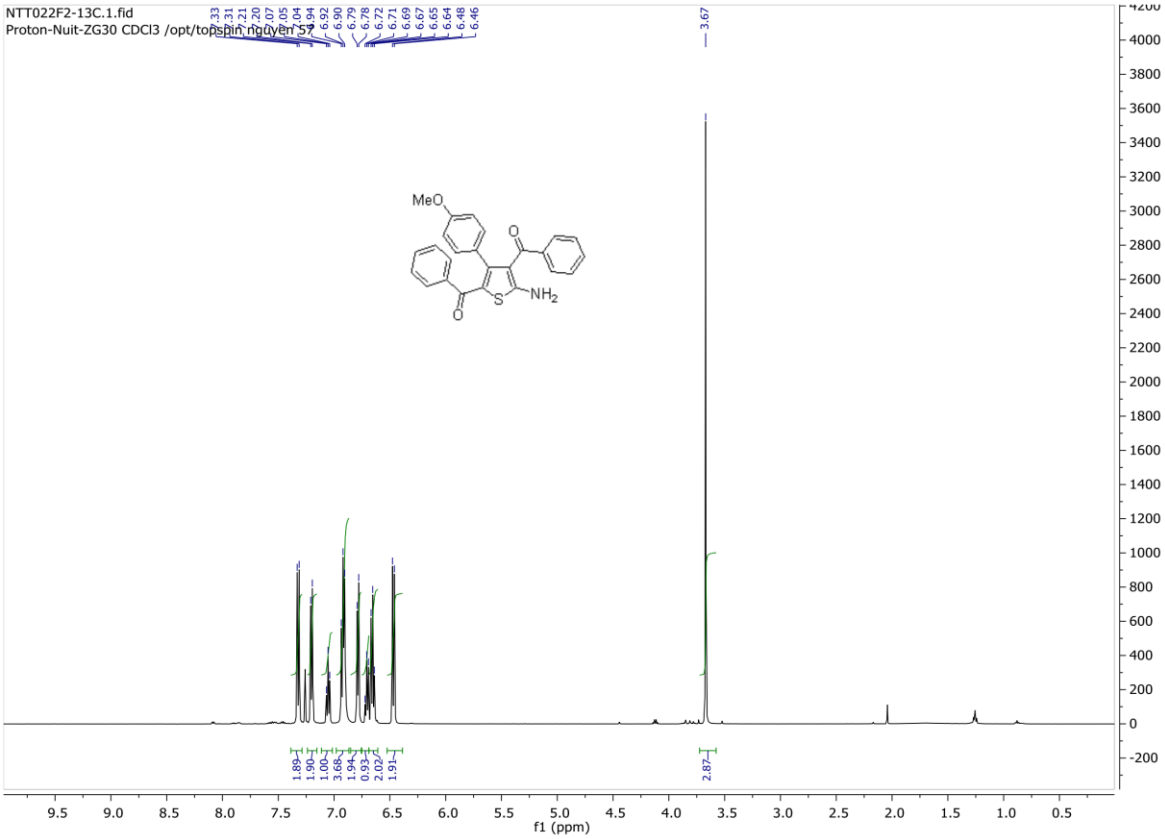


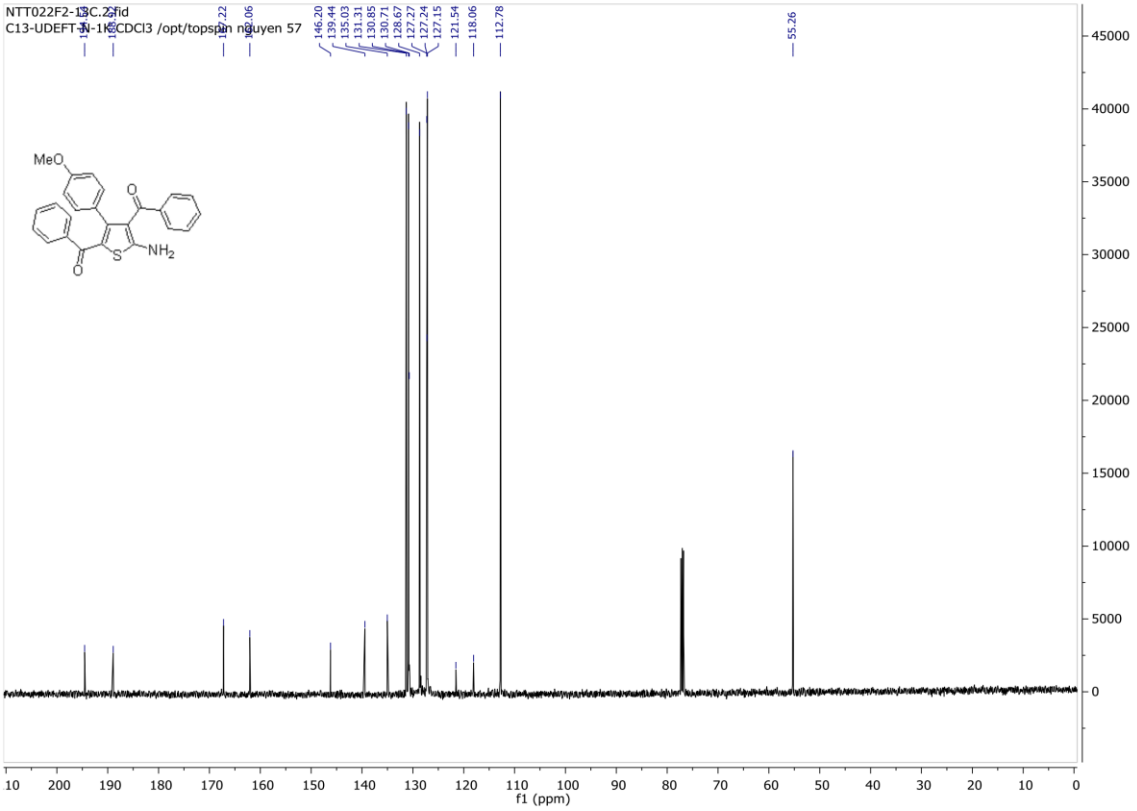
5-Benzoyl-4-(2-nitrophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4c)



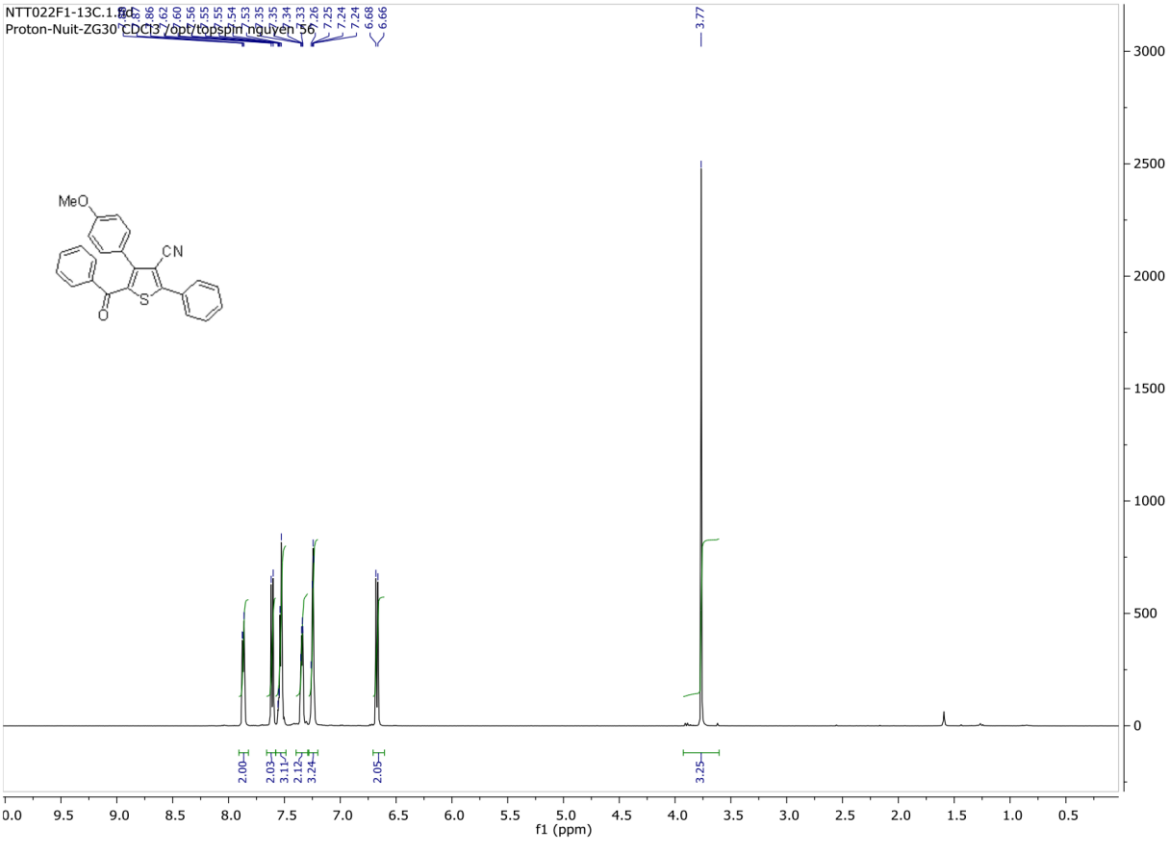


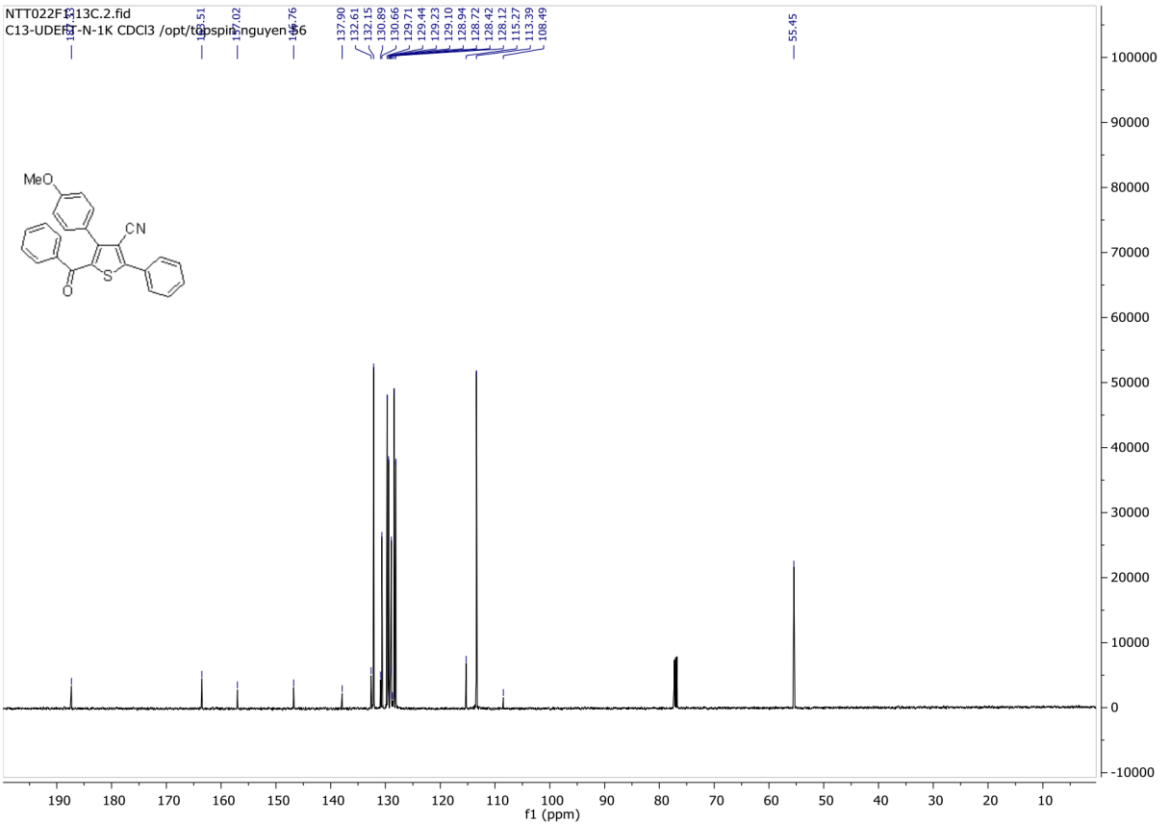
(5-Amino-3-(4-methoxyphenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3d)



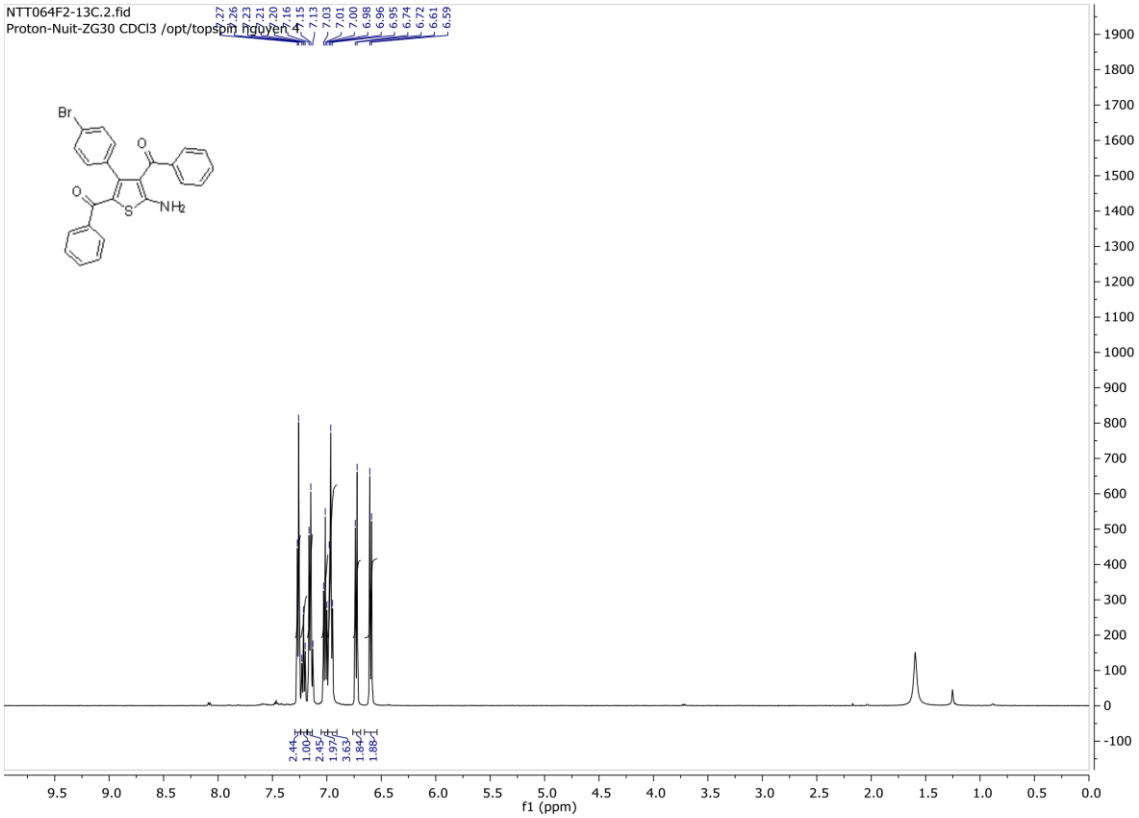


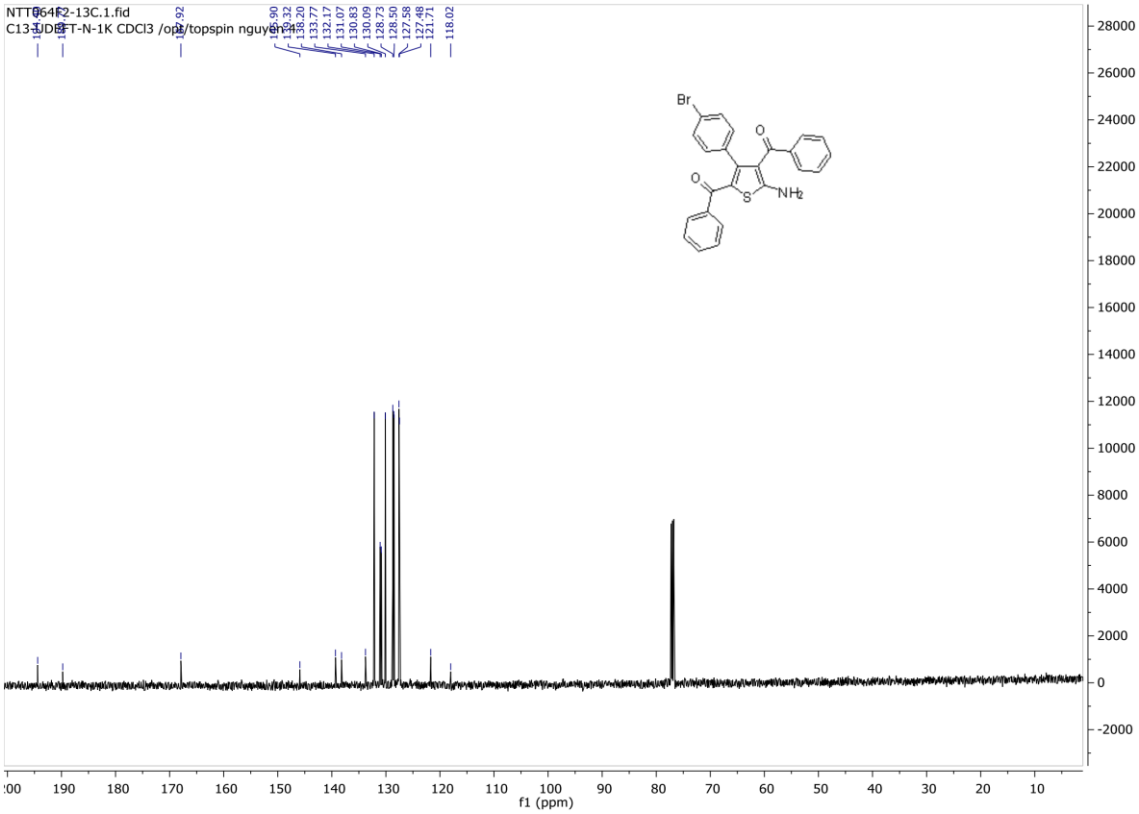
5-Benzoyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4d)



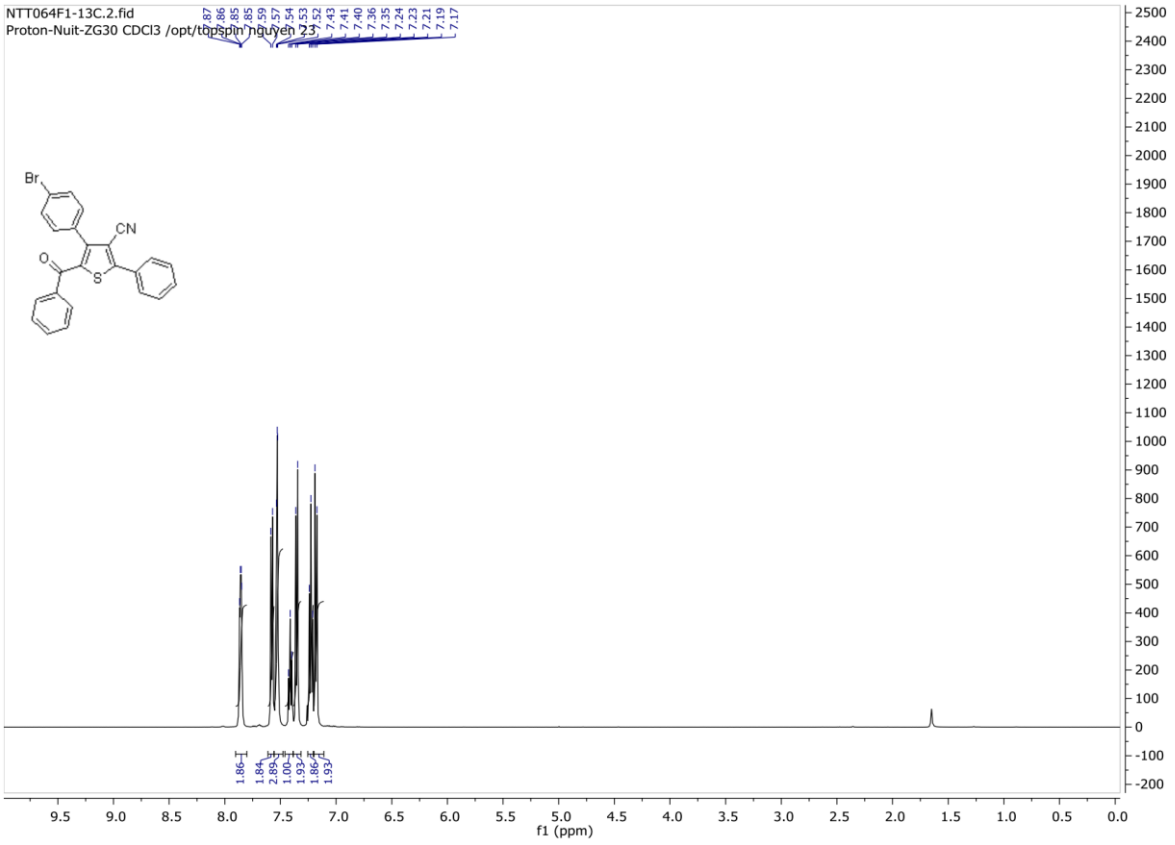


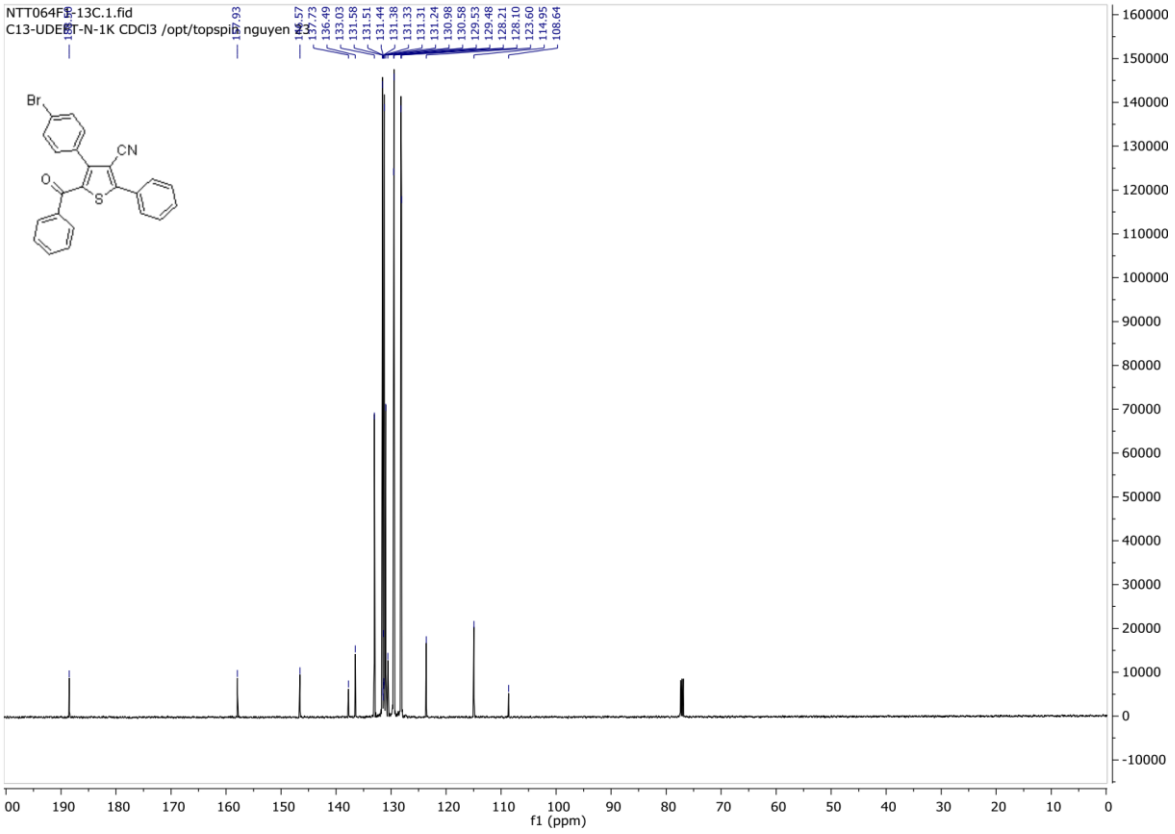
(5-Amino-3-(4-bromophenyl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3e)



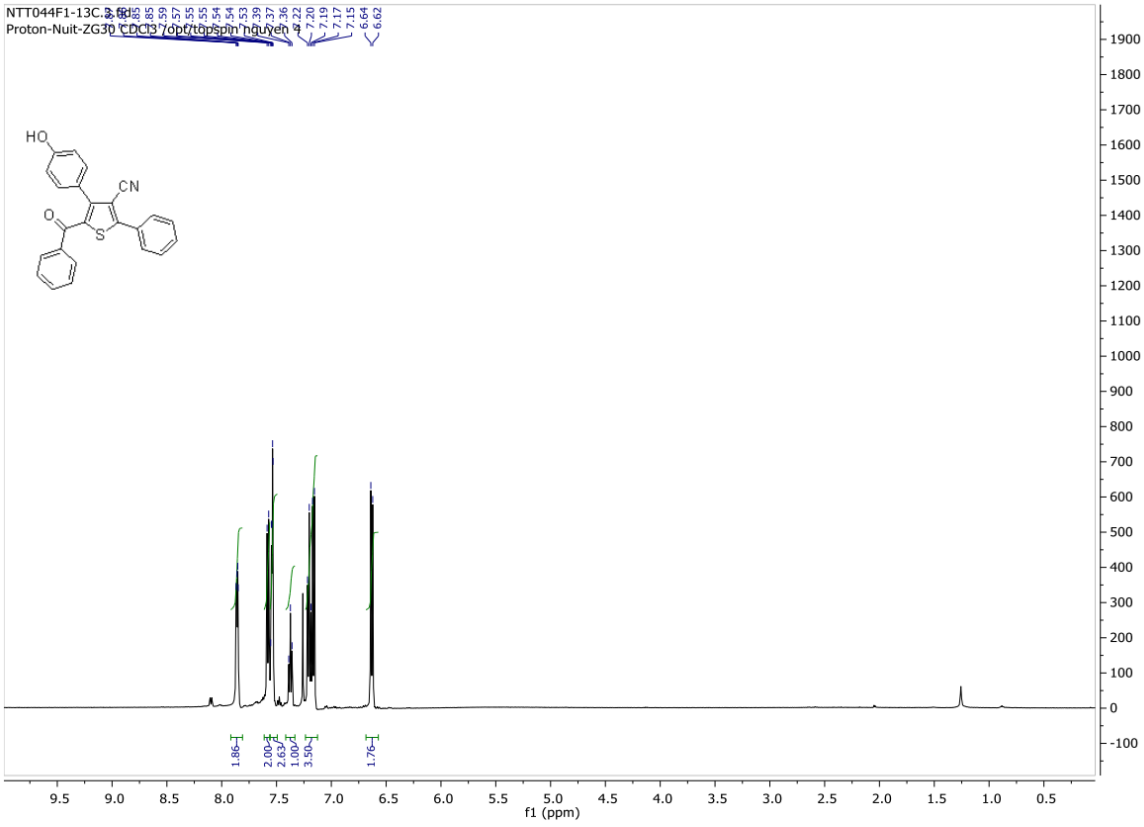


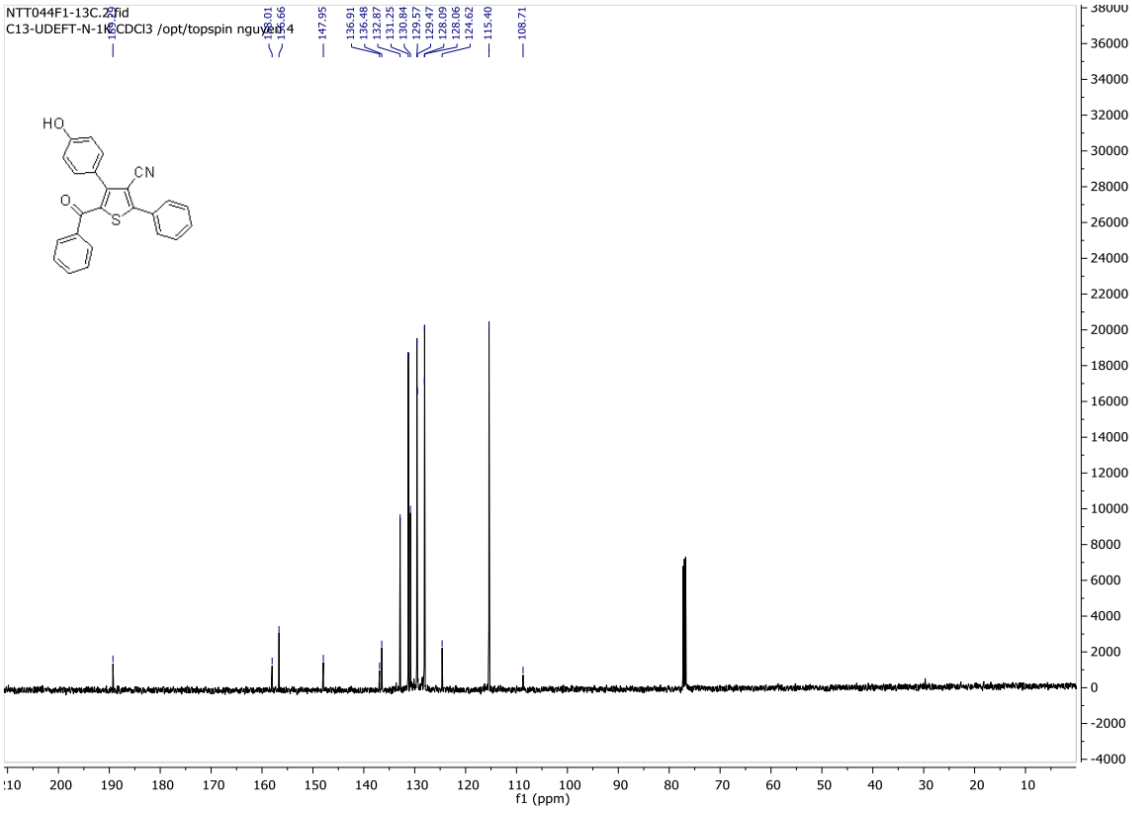
5-Benzoyl-4-(4-bromophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4e)



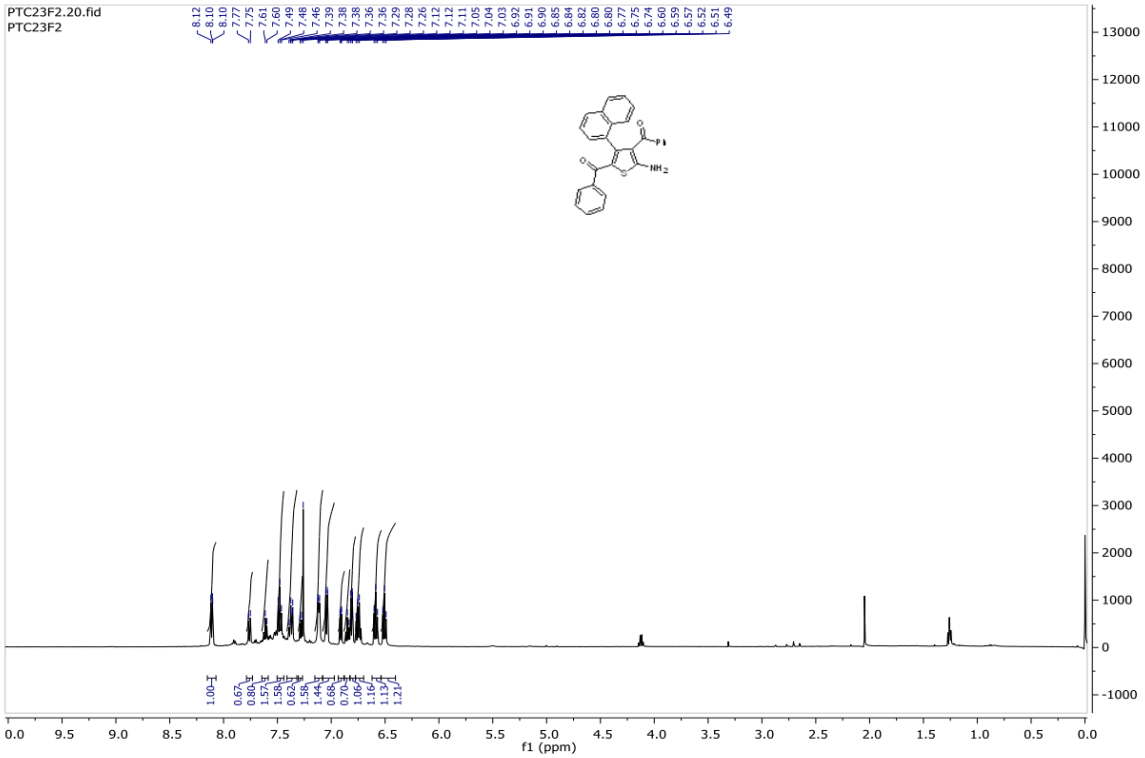


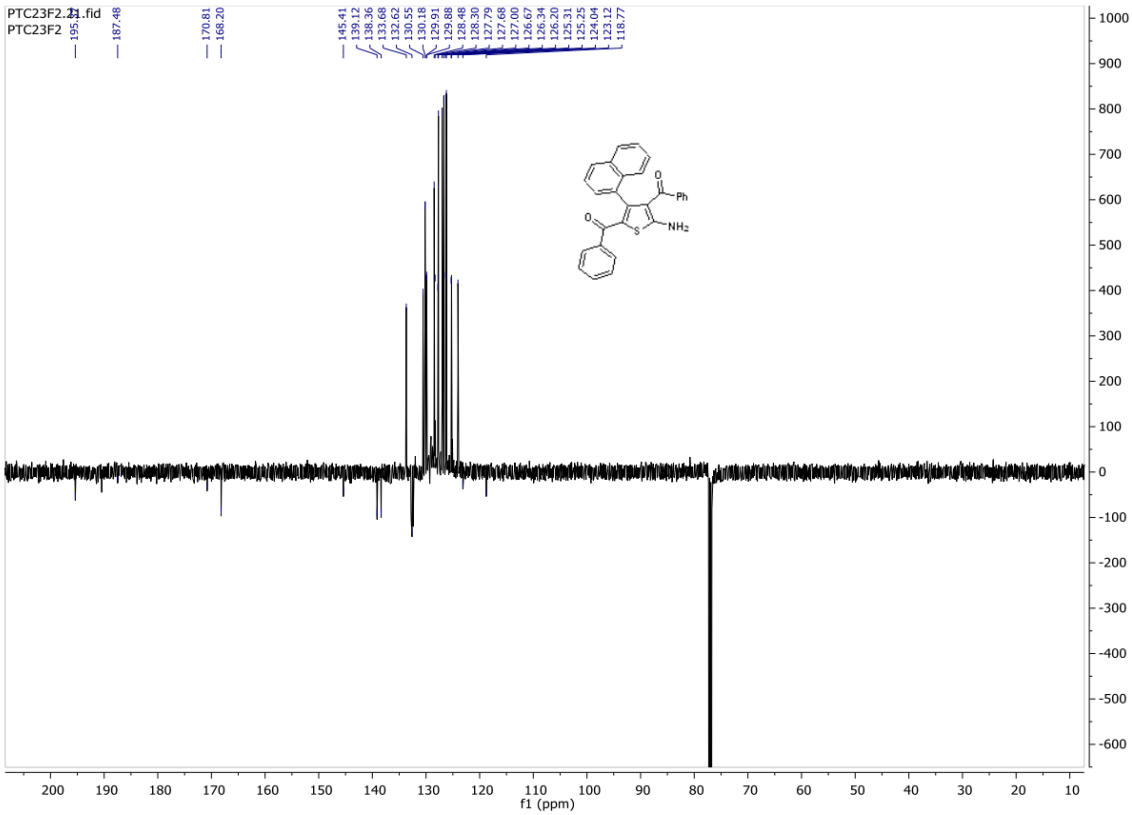
5-Benzoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4f)



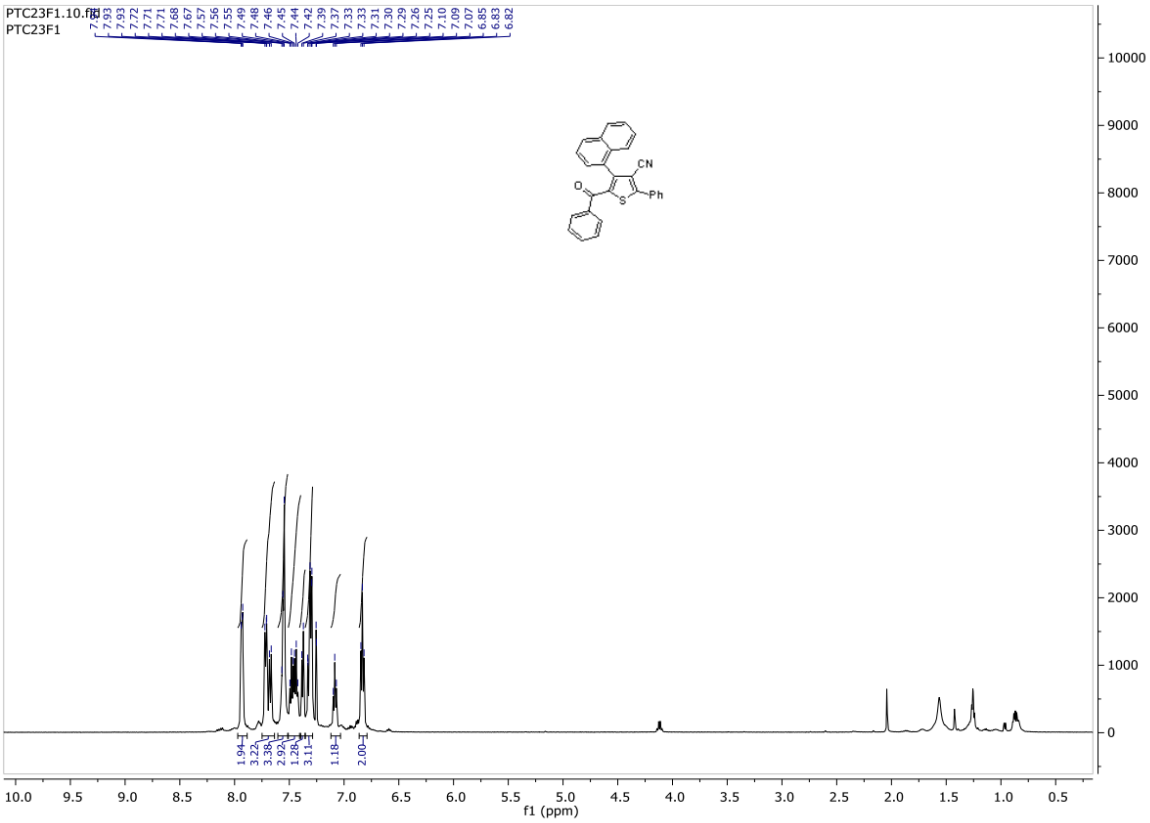


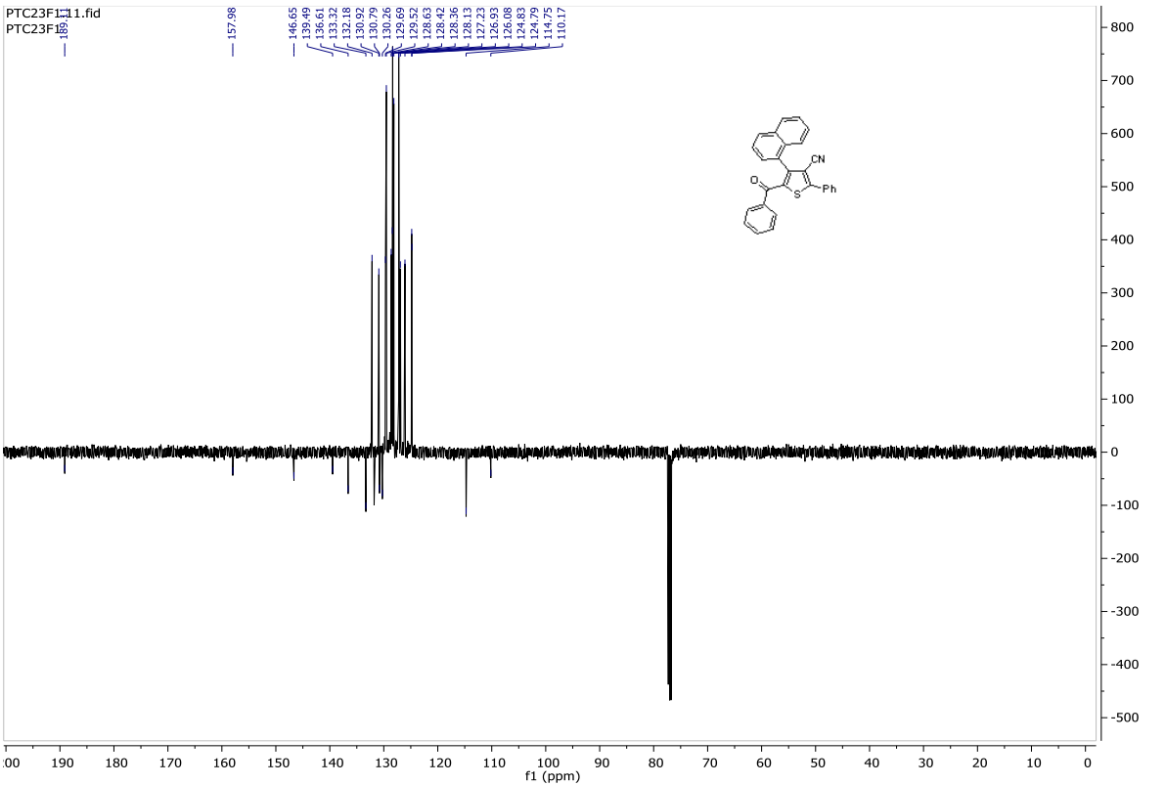
(5-Amino-3-(naphthalen-1-yl)thiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone) (1.3g)



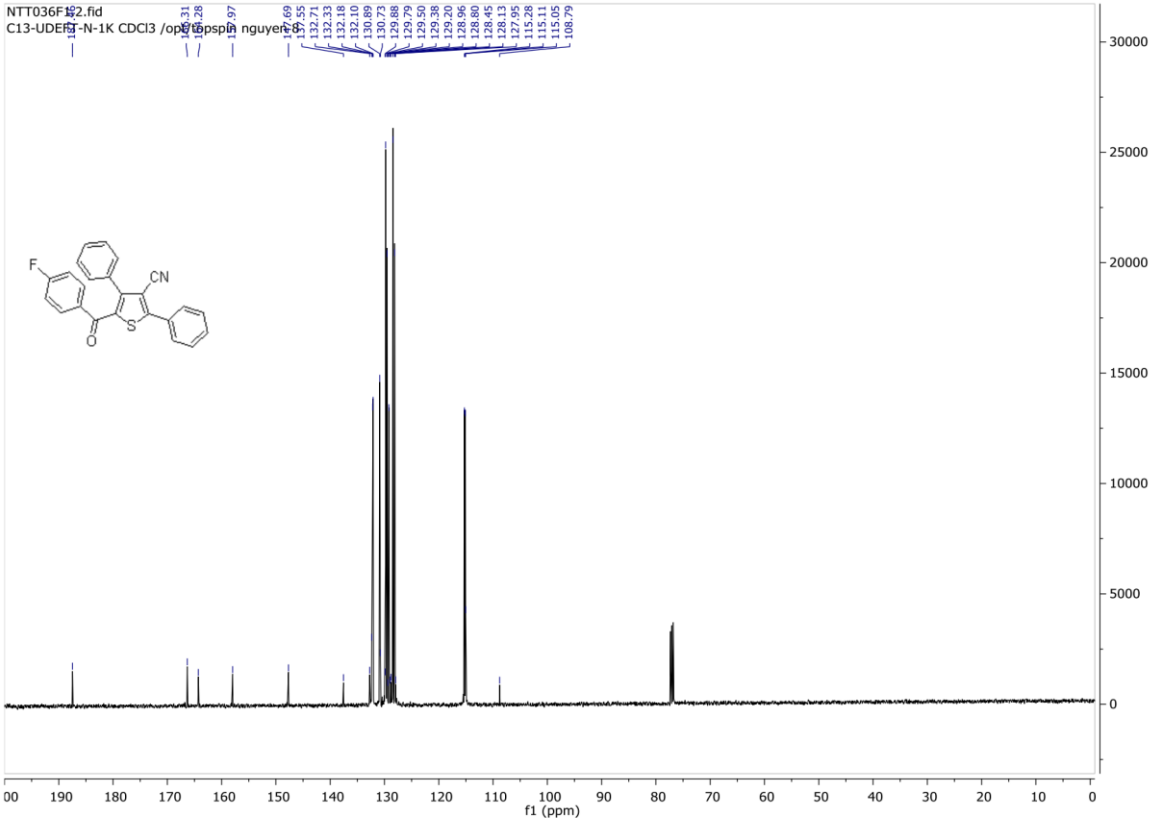


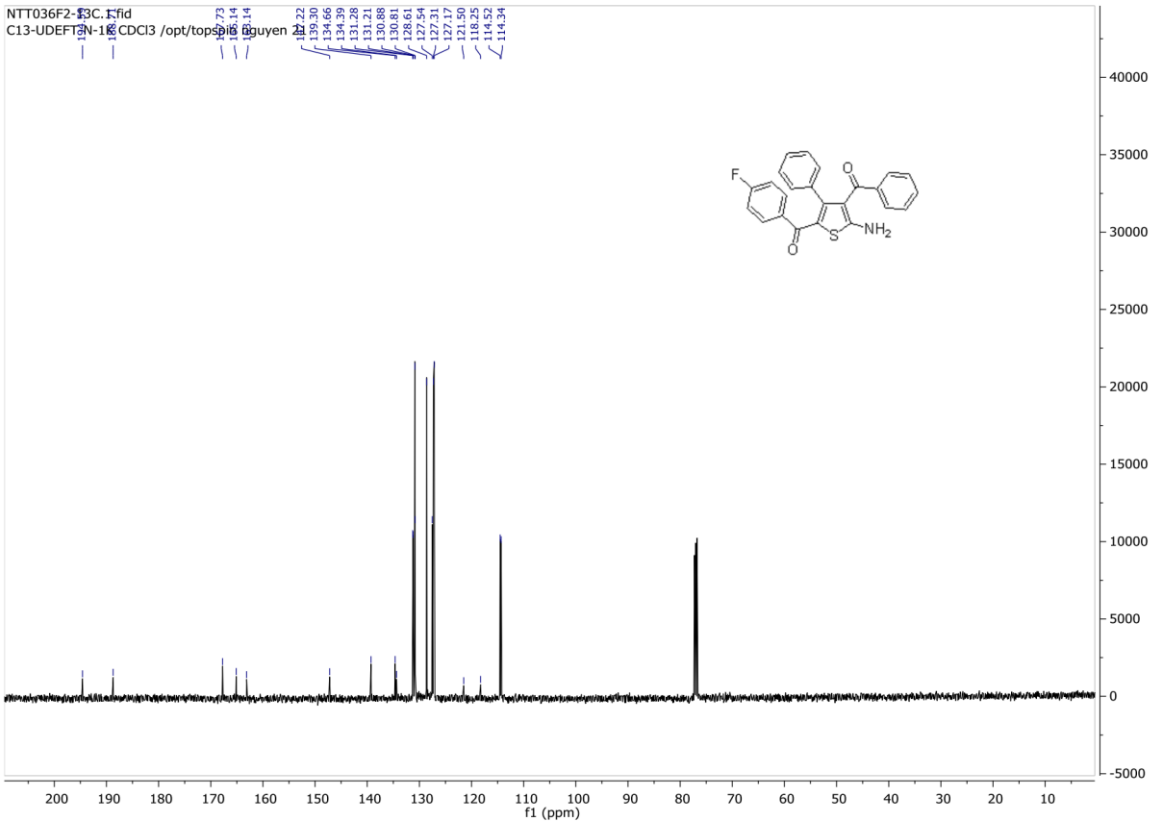
5-Benzoyl-4-(naphthalen-1-yl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4g)



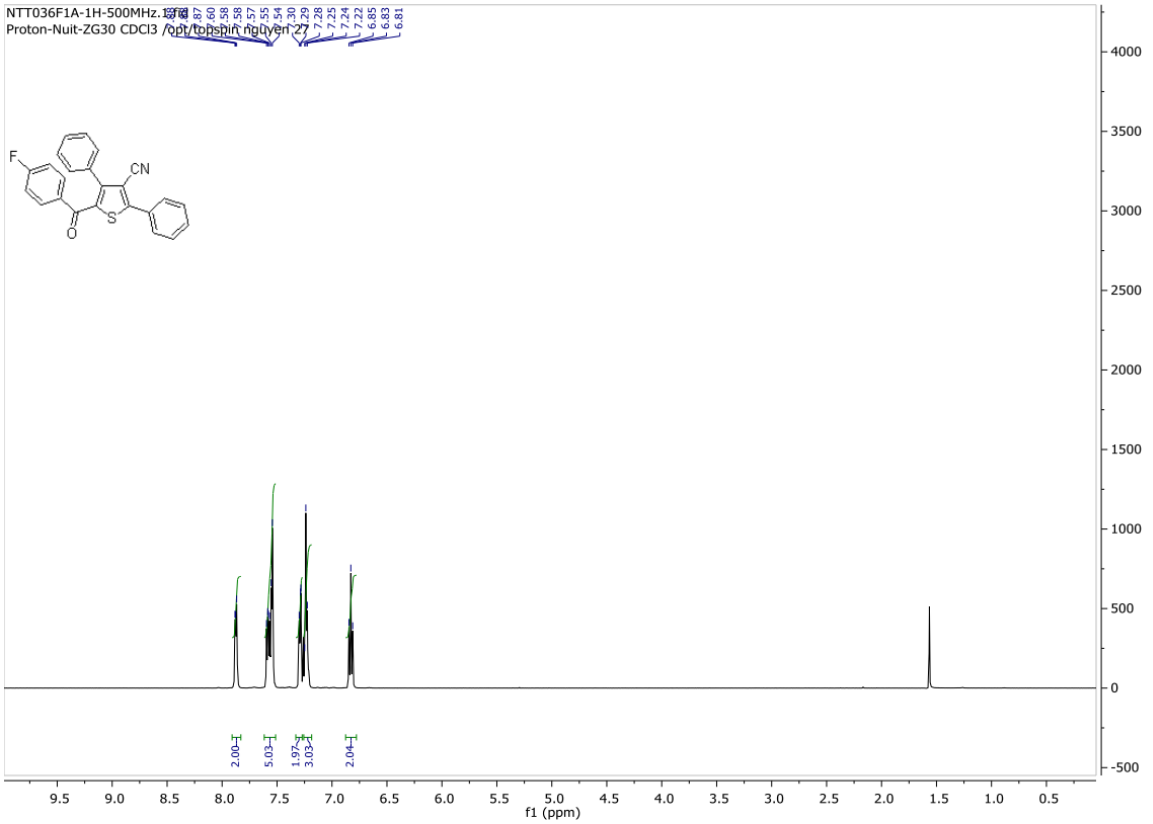


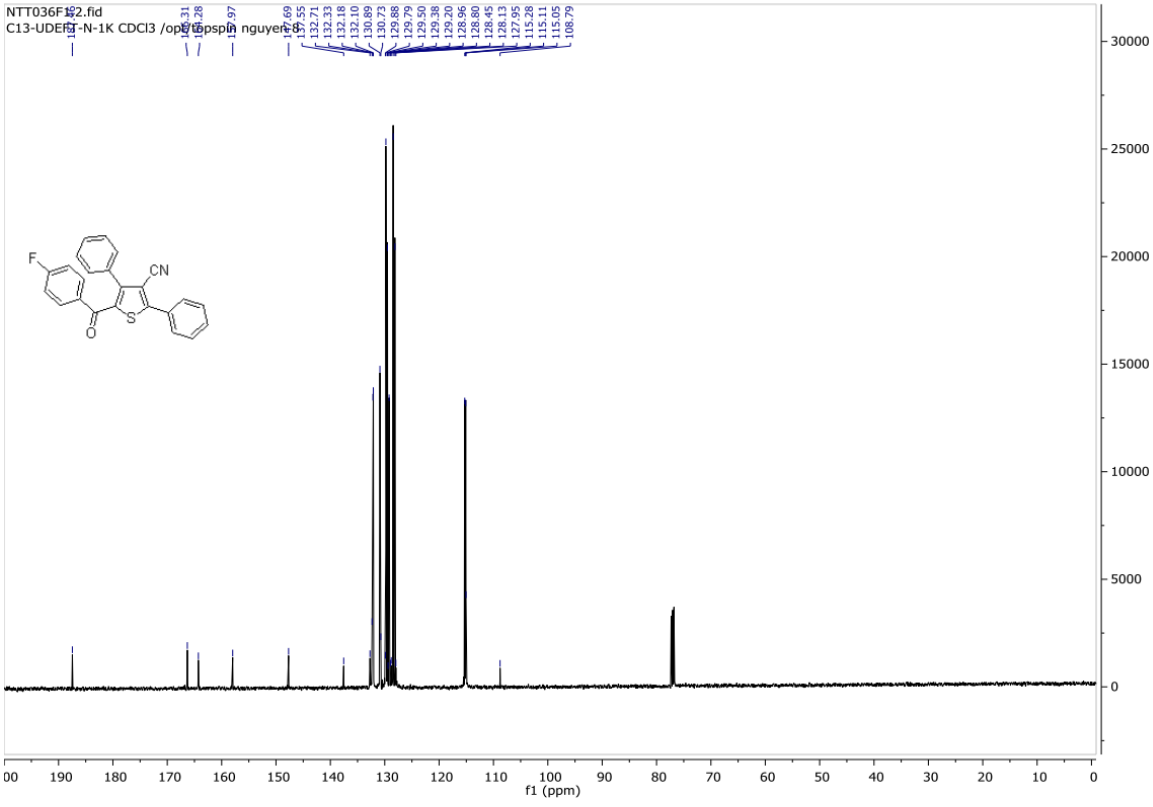
(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(4-fluorophenyl)methanone (1.3h)



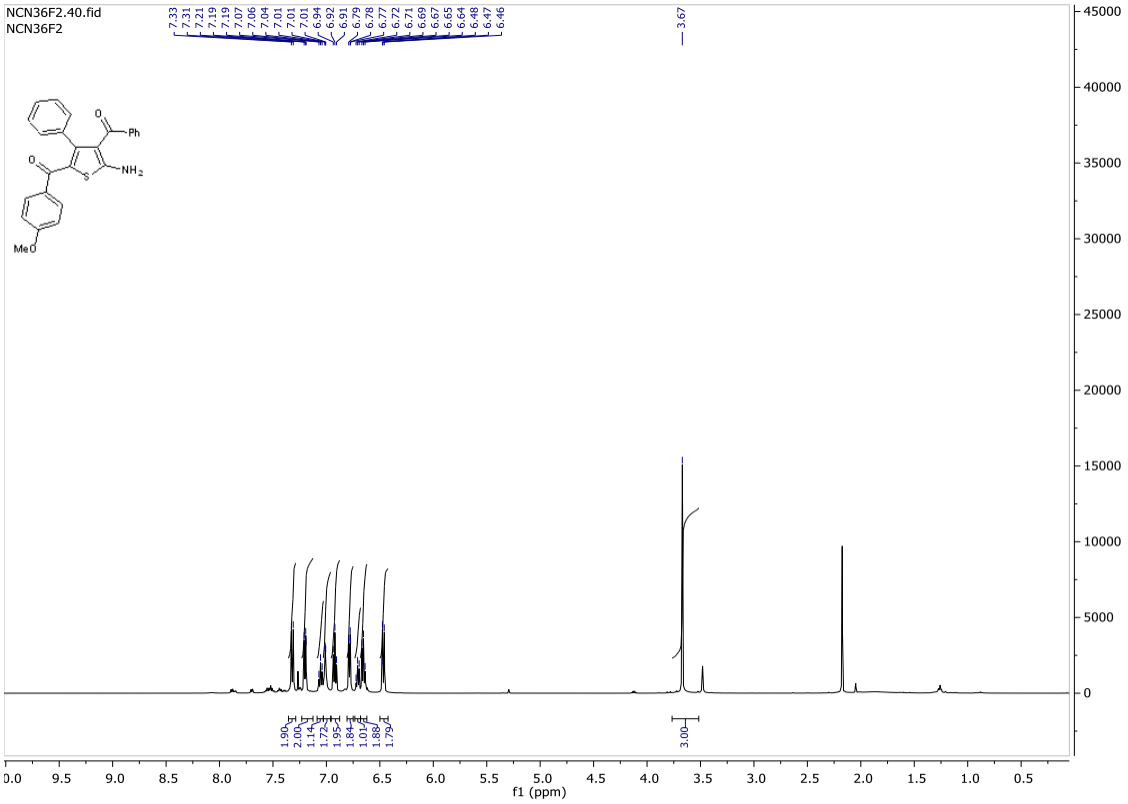


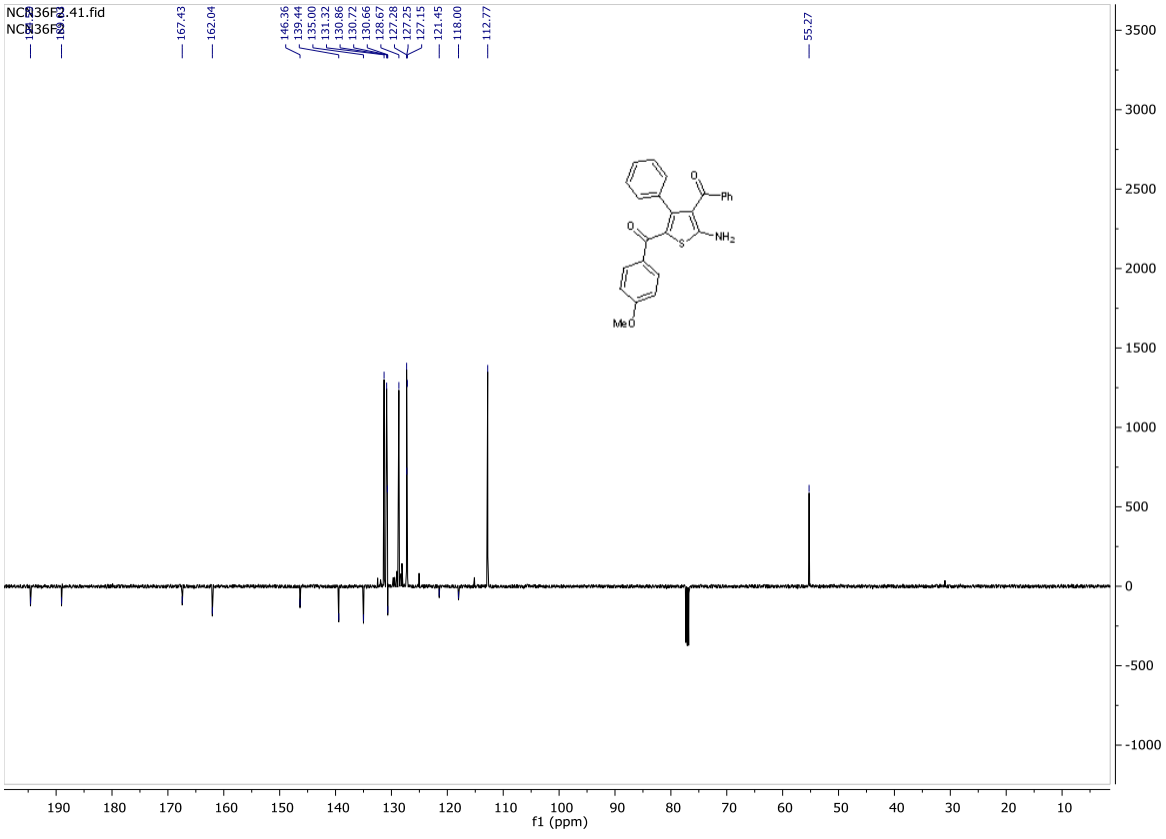
5-(4-Fluorobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4h)



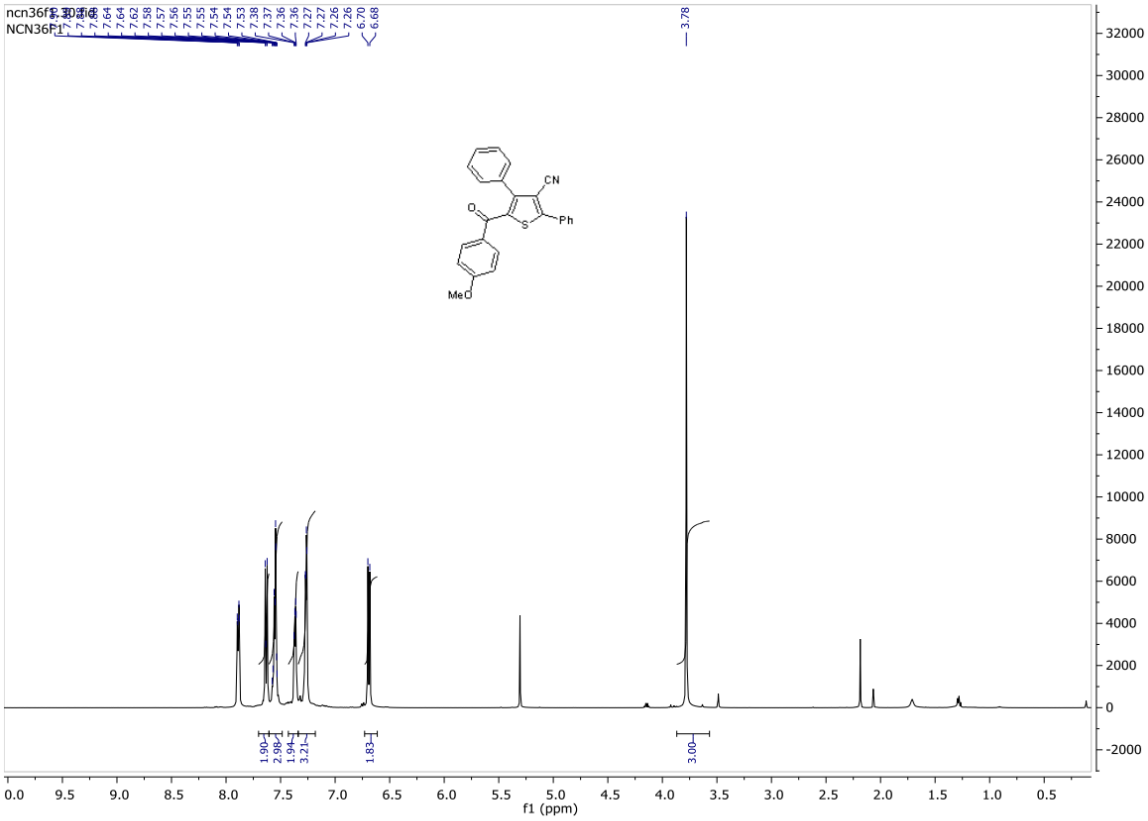


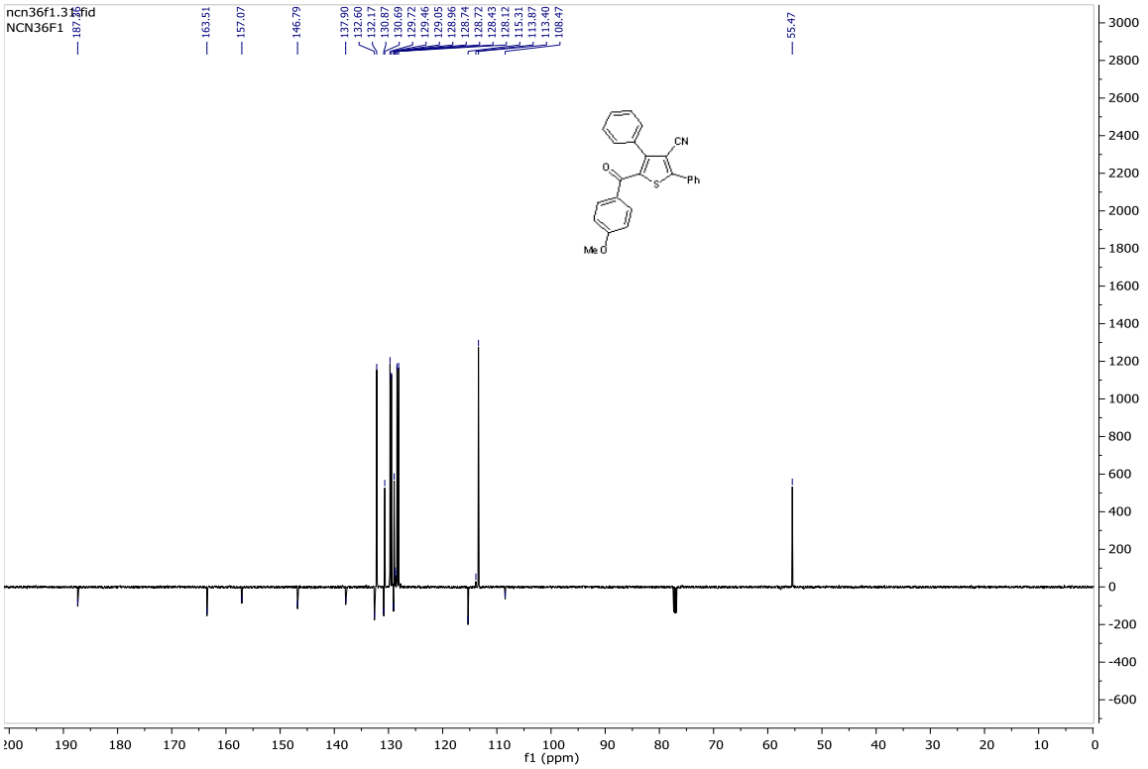
(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (1.3i)



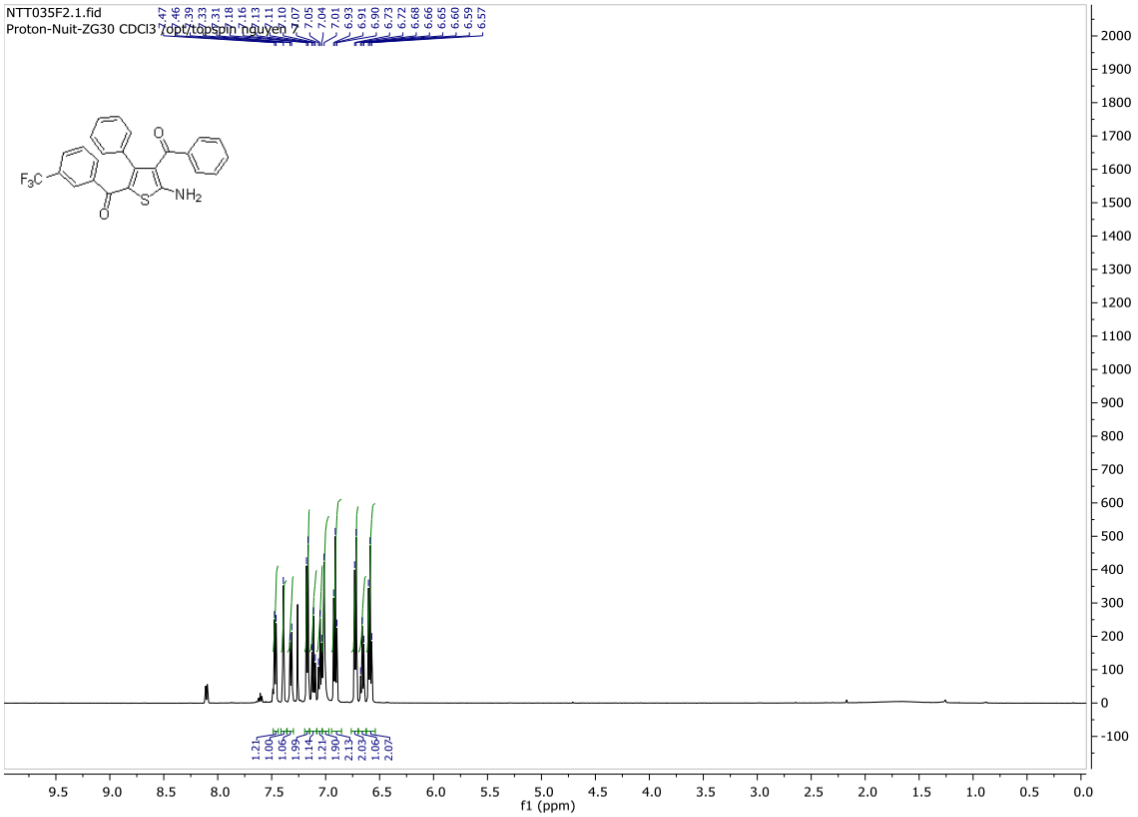


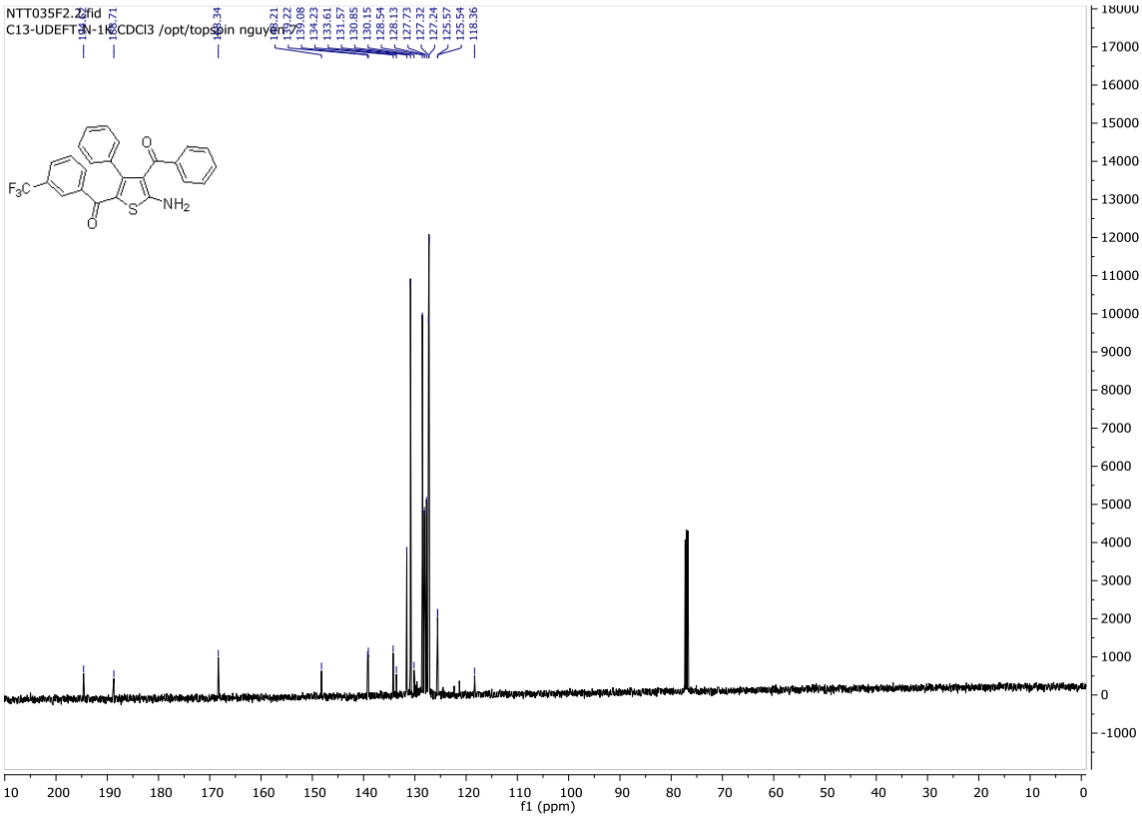
5-(4-Methoxybenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4i)



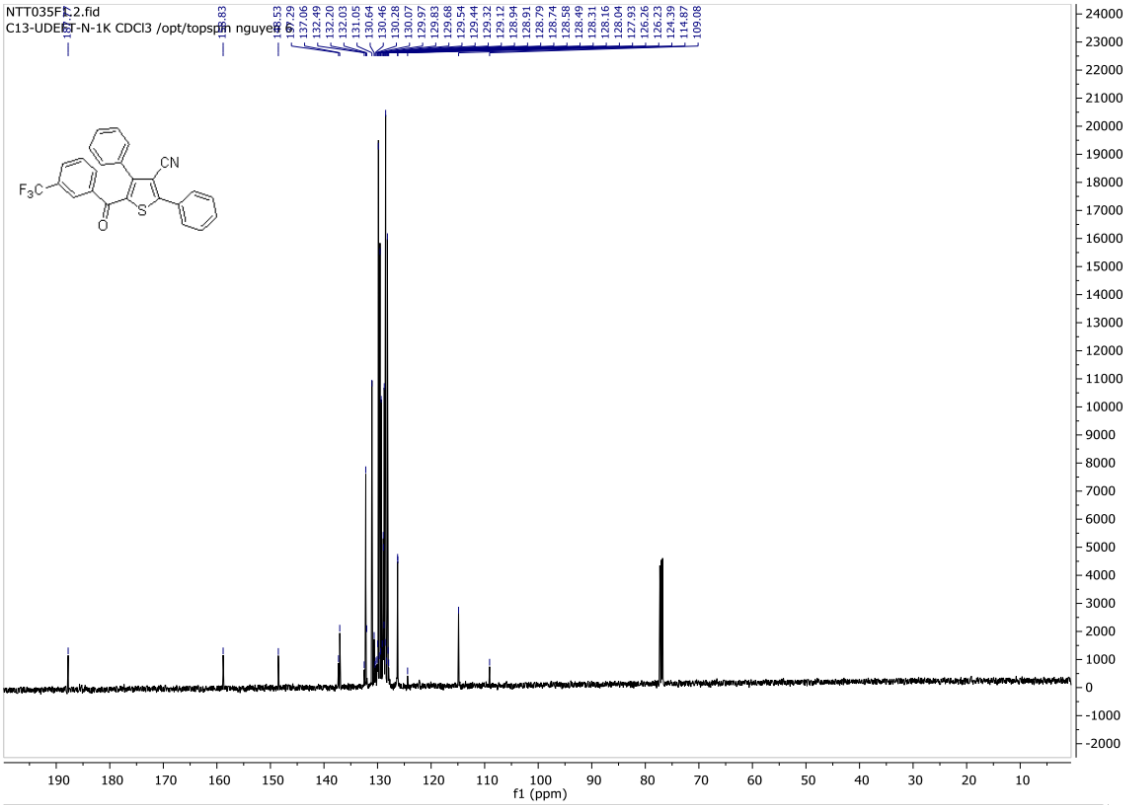


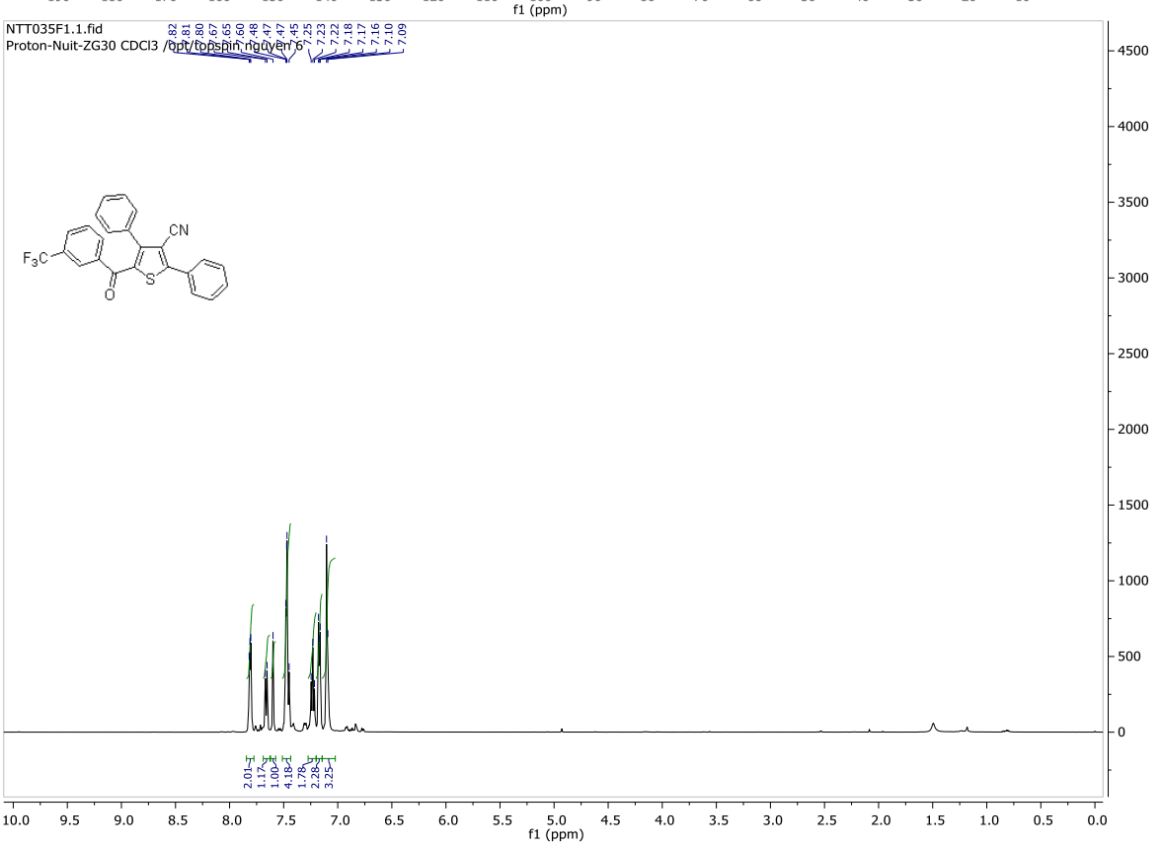
(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone (1.3j)



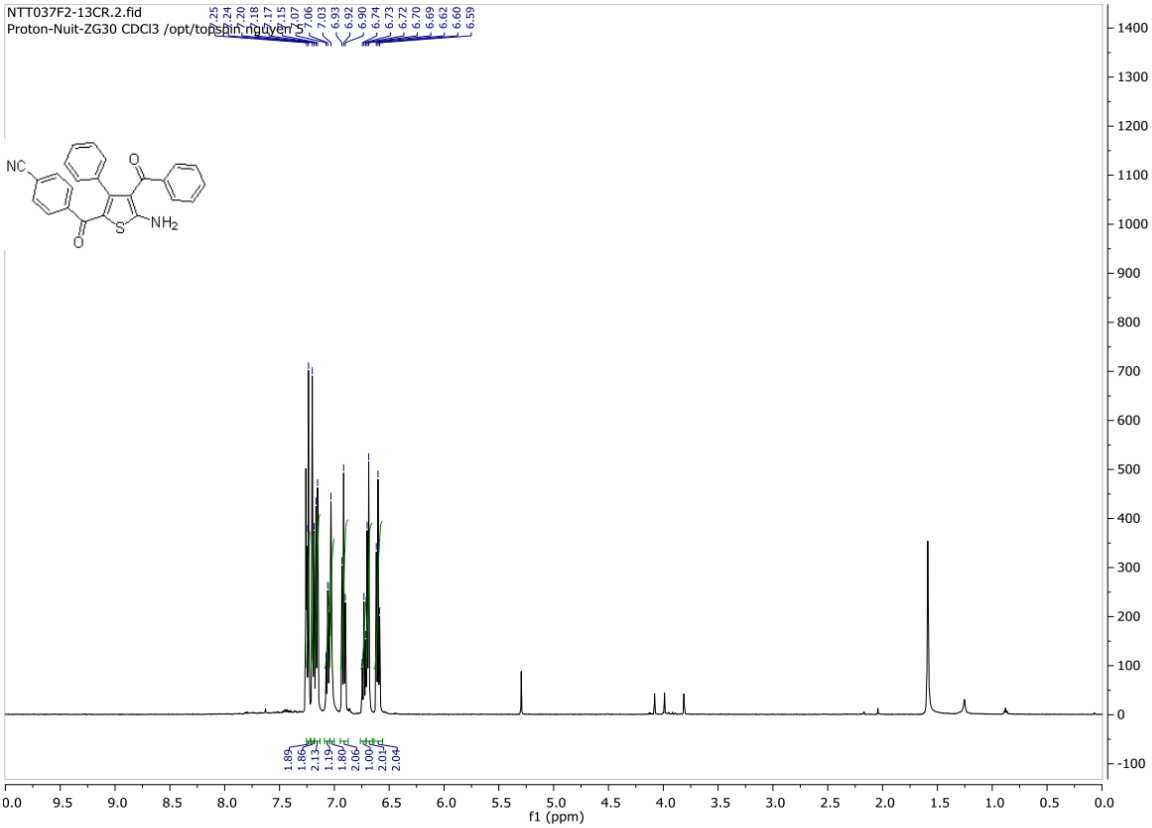


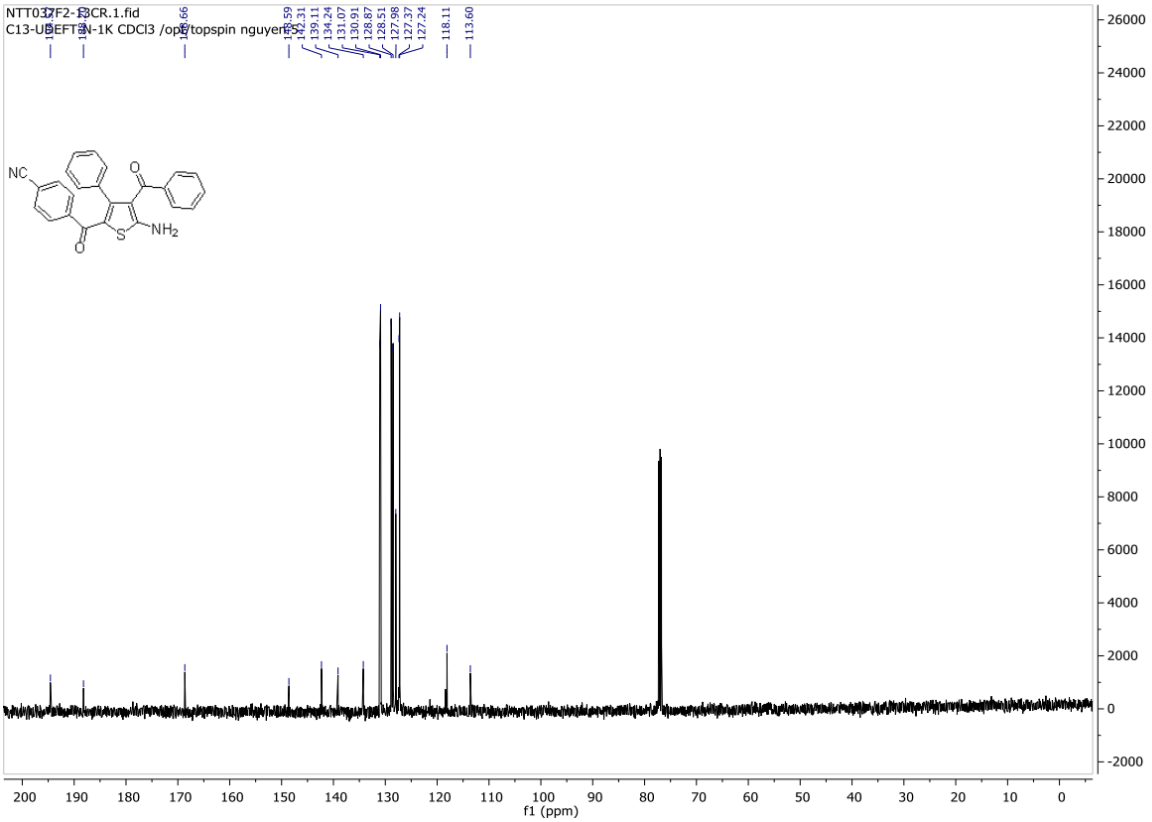
2,4-Diphenyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4j)



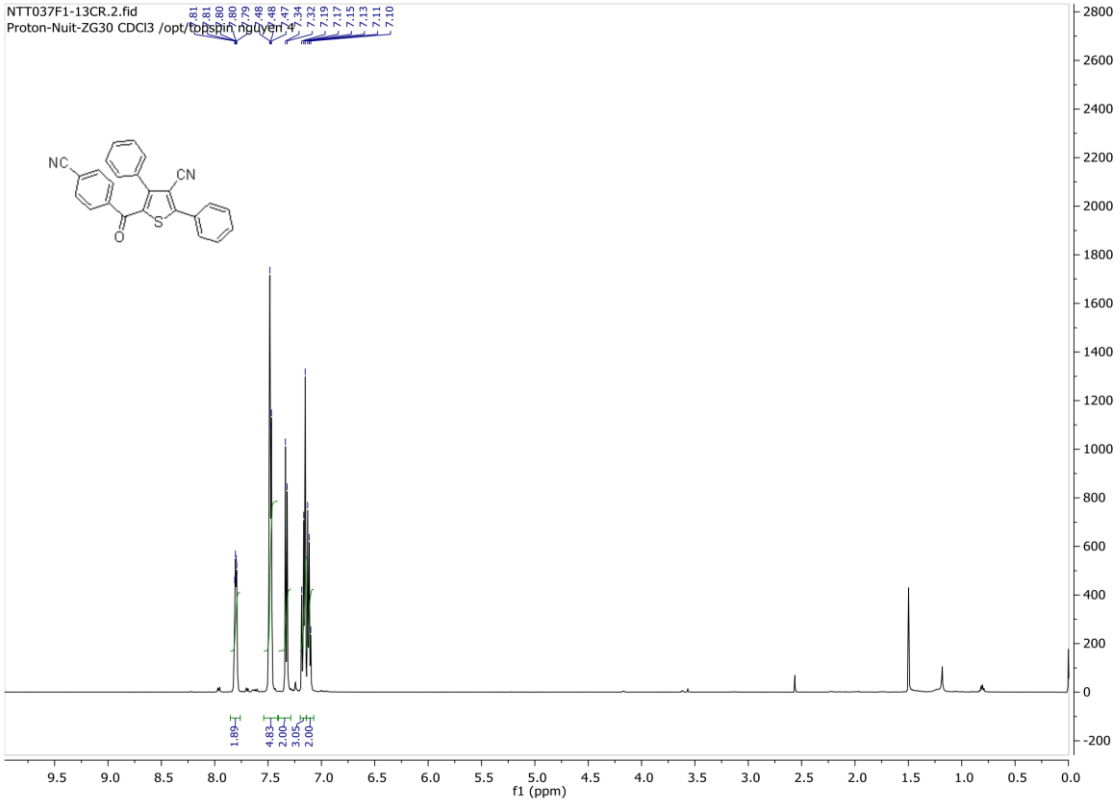


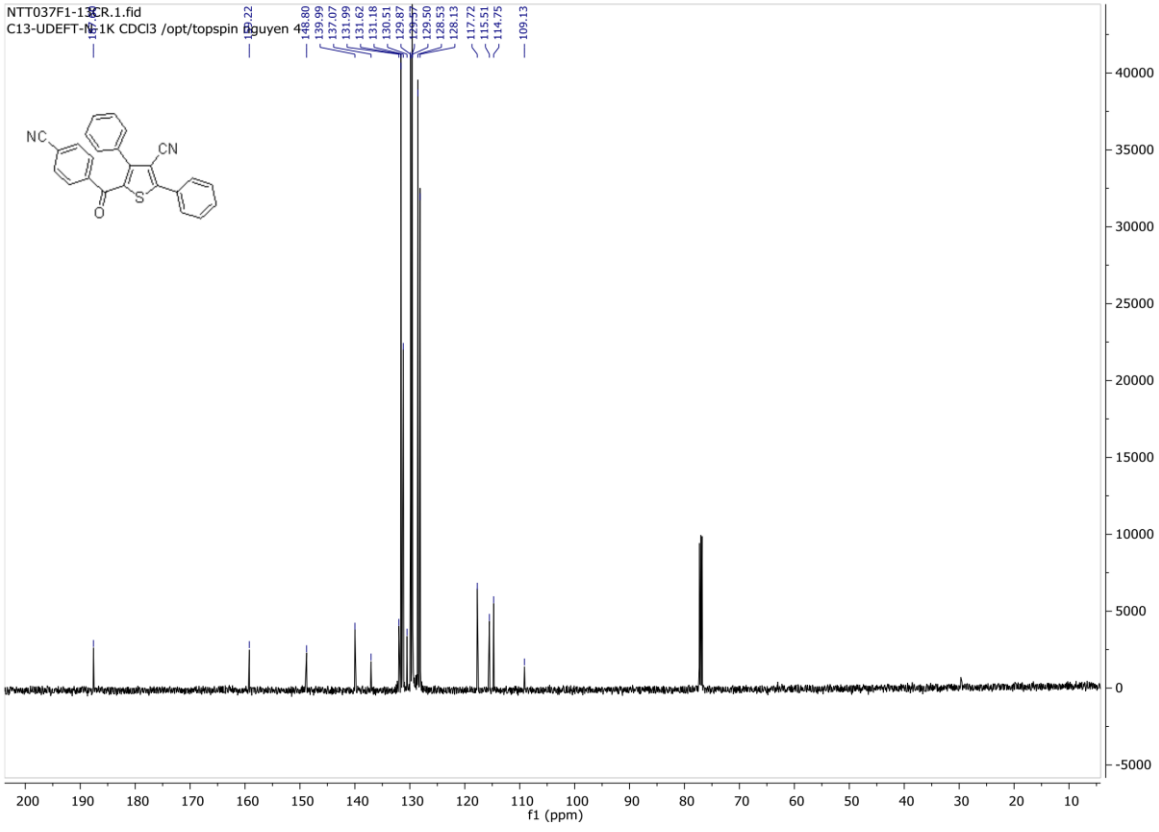
4-(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophene-2-carbonyl)benzonitrile (1.3k)



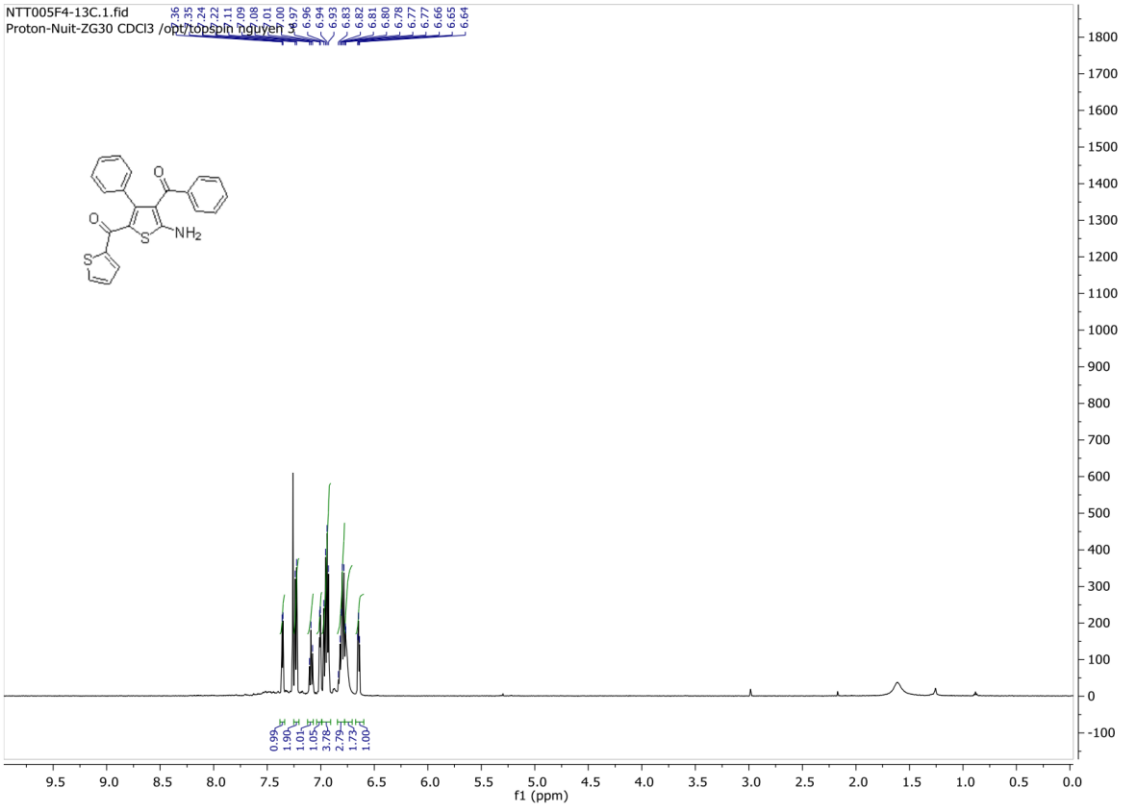


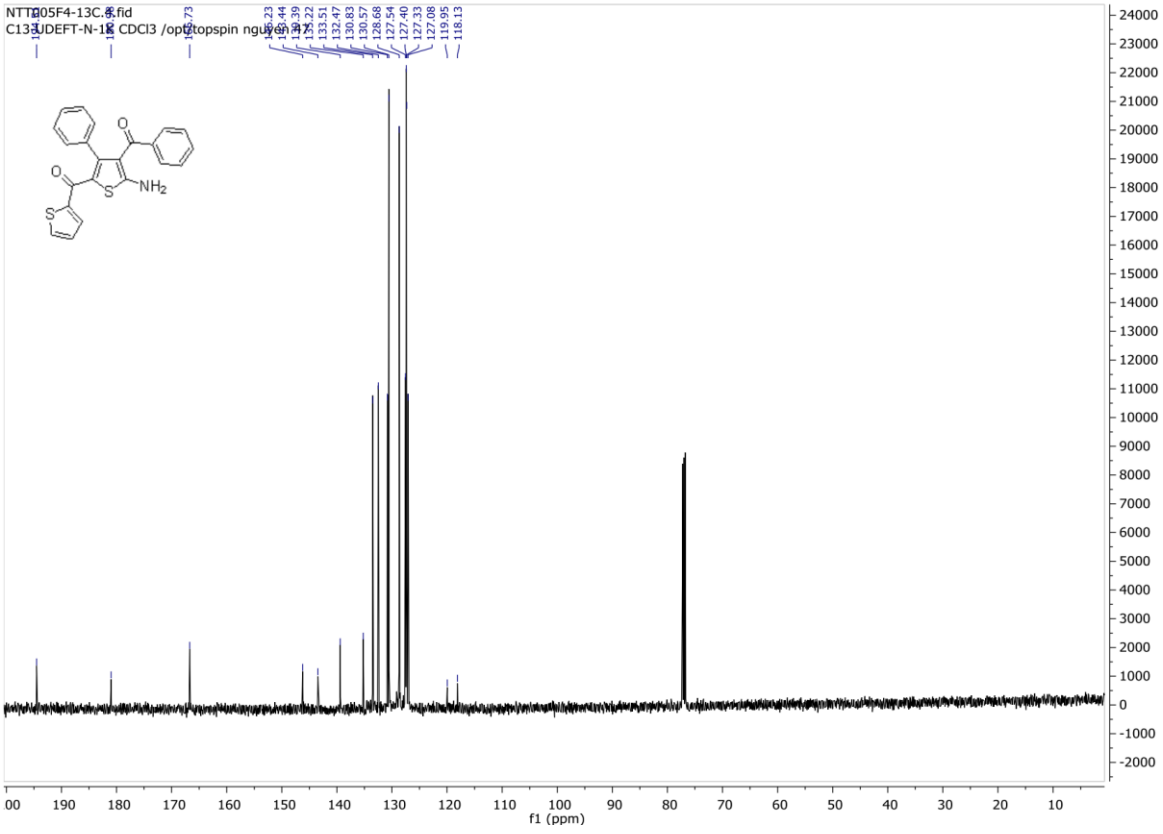
5-(4-Cyanobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile (1.4k)



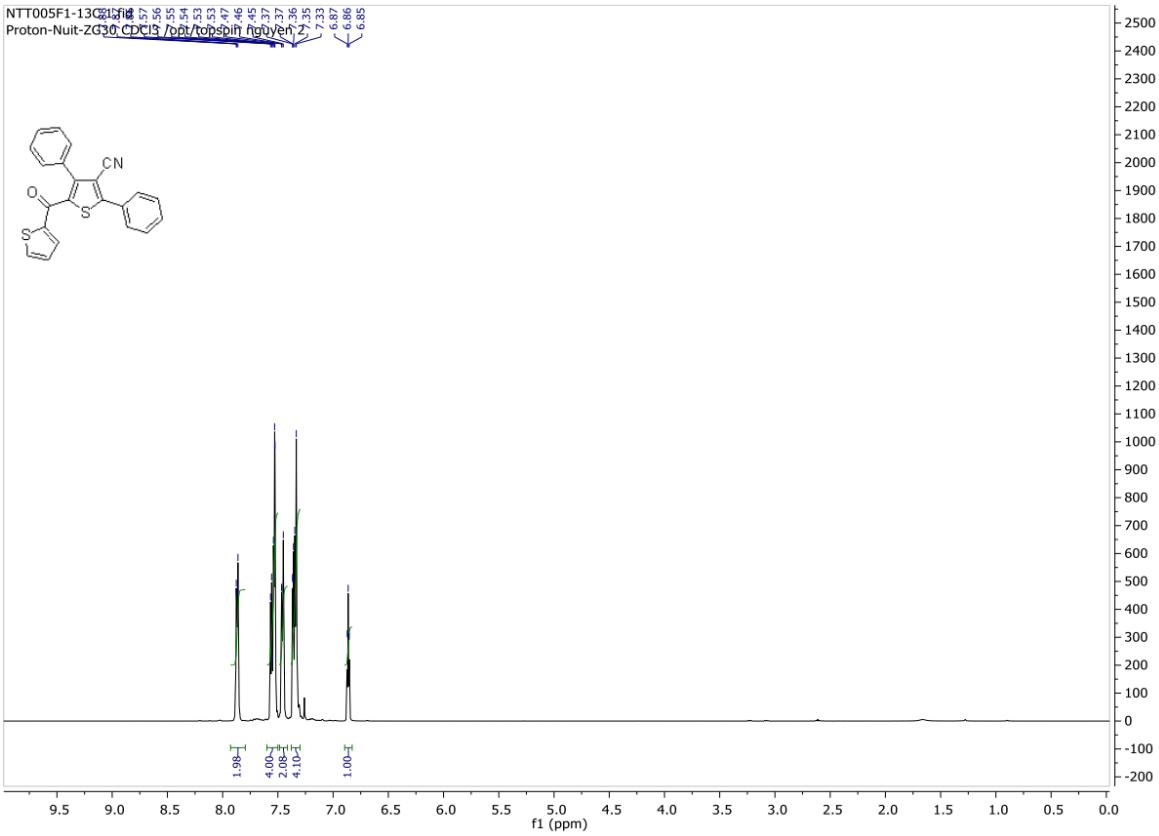


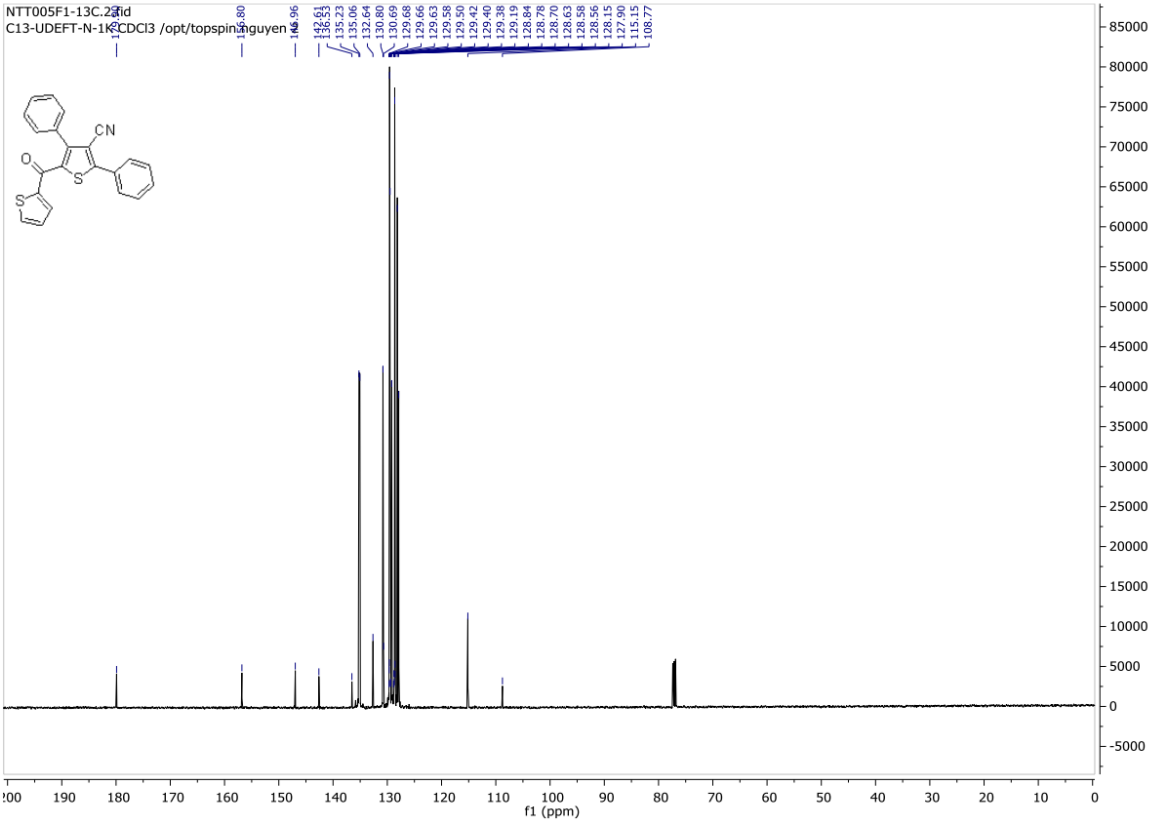
(5-Amino-4-benzoyl-3-phenylthiophen-2-yl)(thiophen-2-yl)methanone (1.3l)



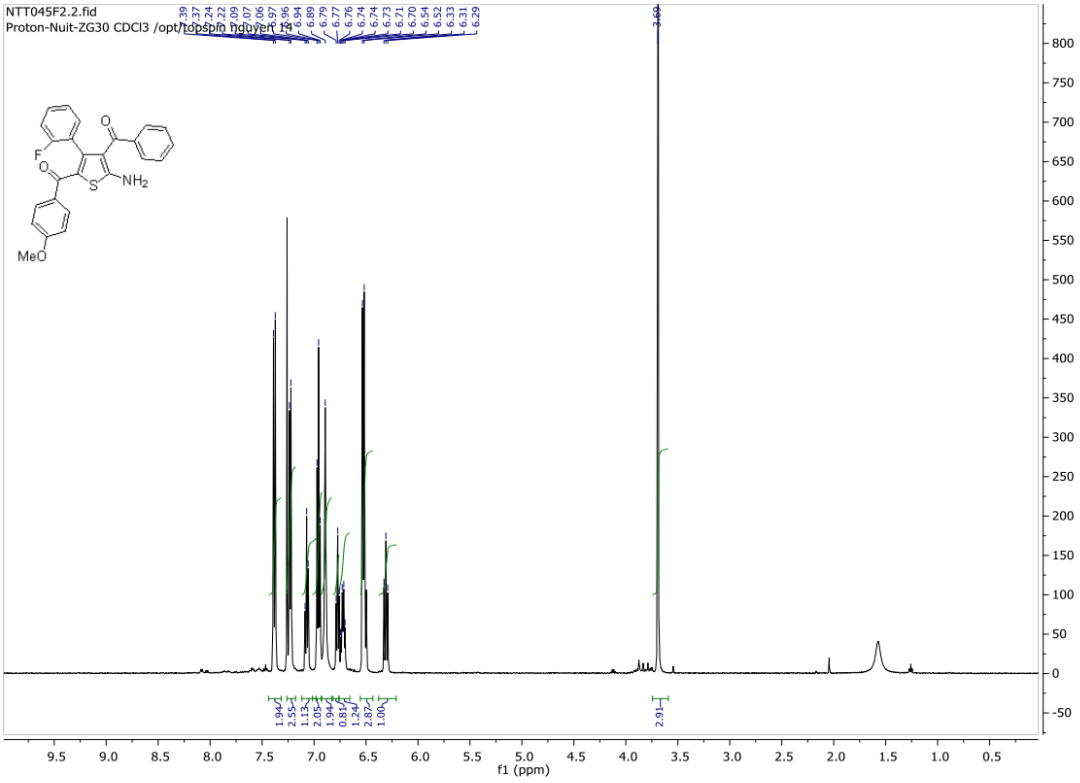


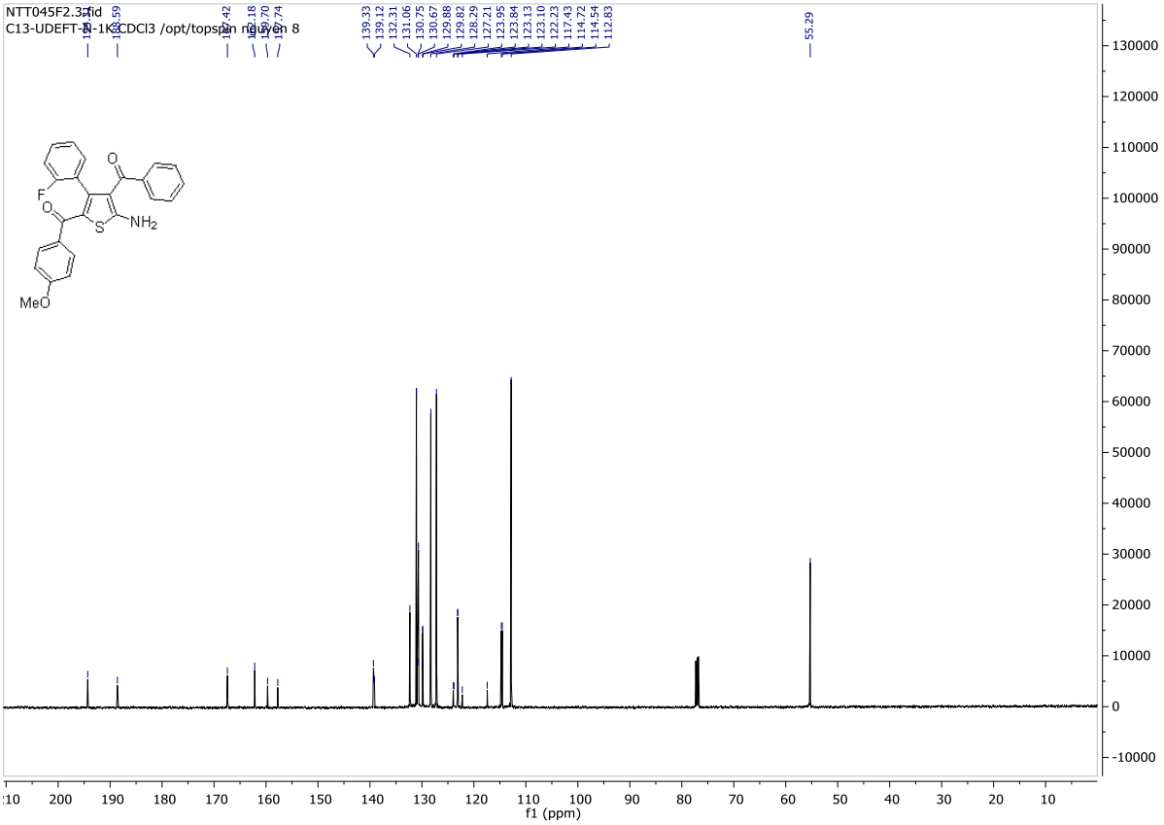
2,4-Diphenyl-5-(thiophene-2-carbonyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4l)



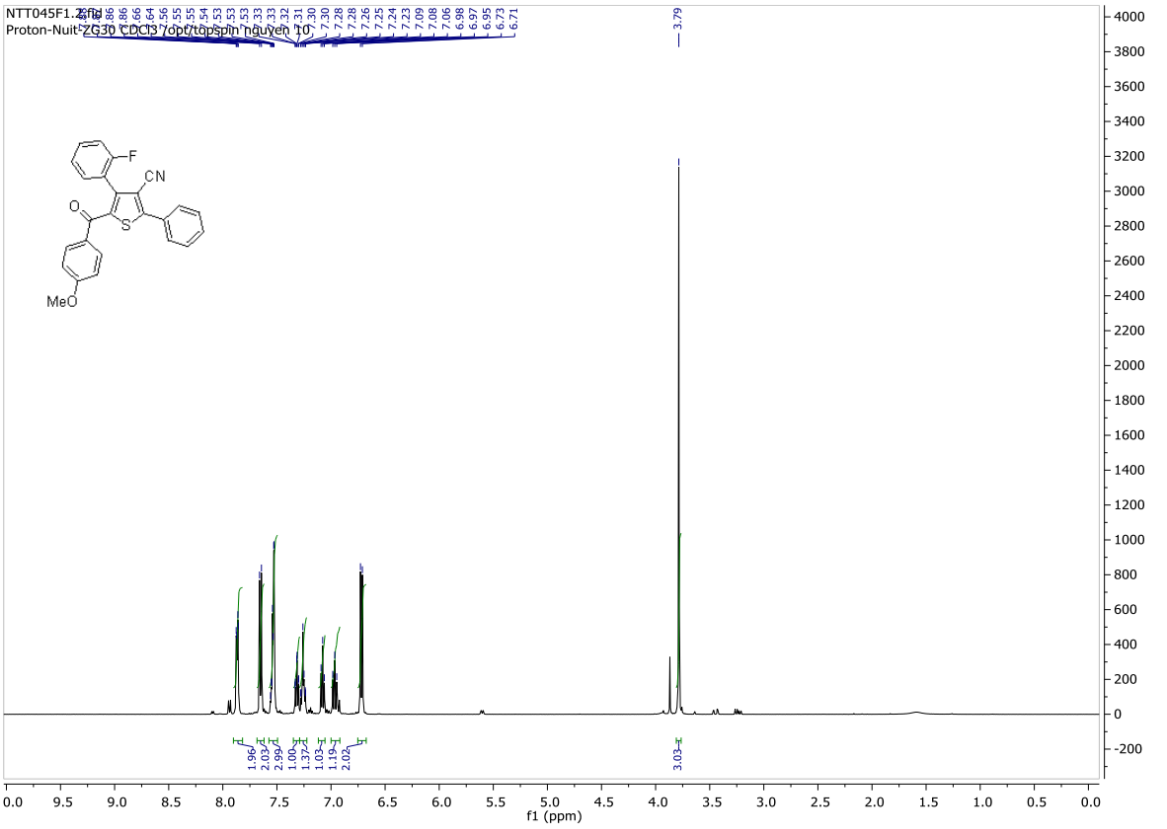


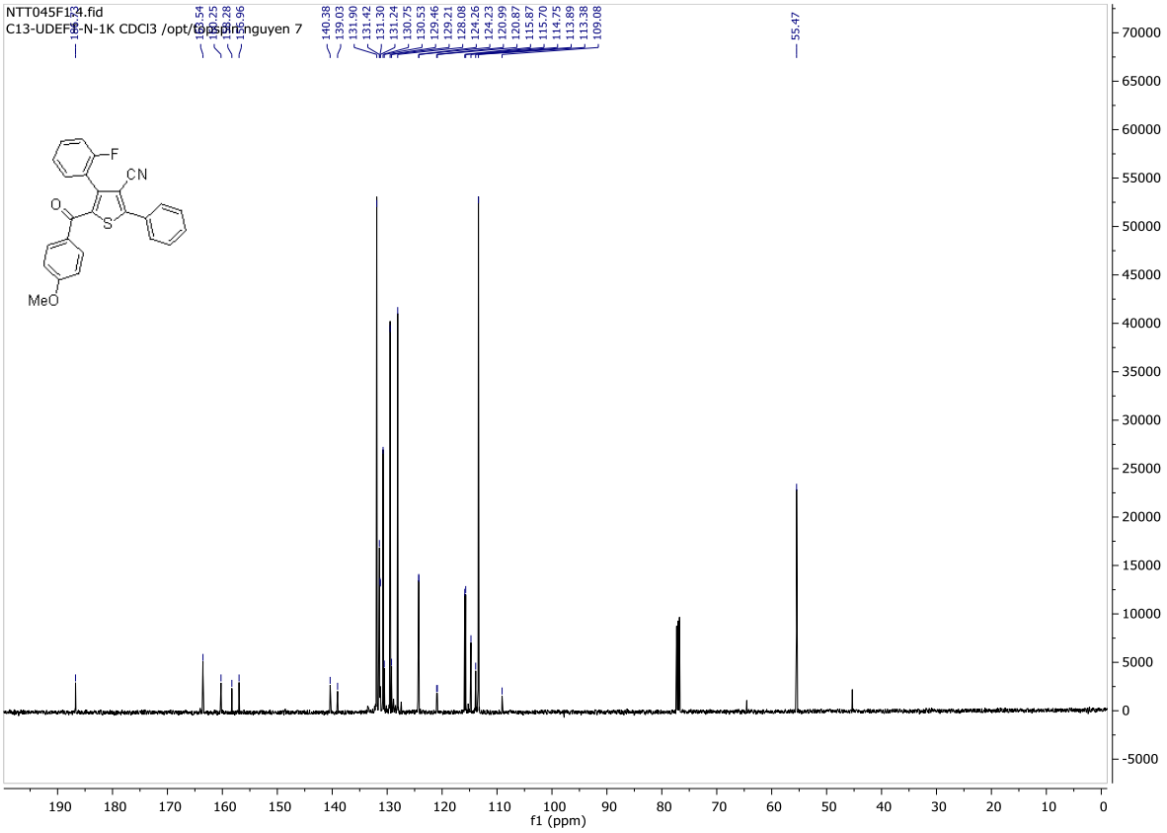
(2-Amino-4-(2-fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)thiophen-3-yl)(phenyl)methanone (1.3m)



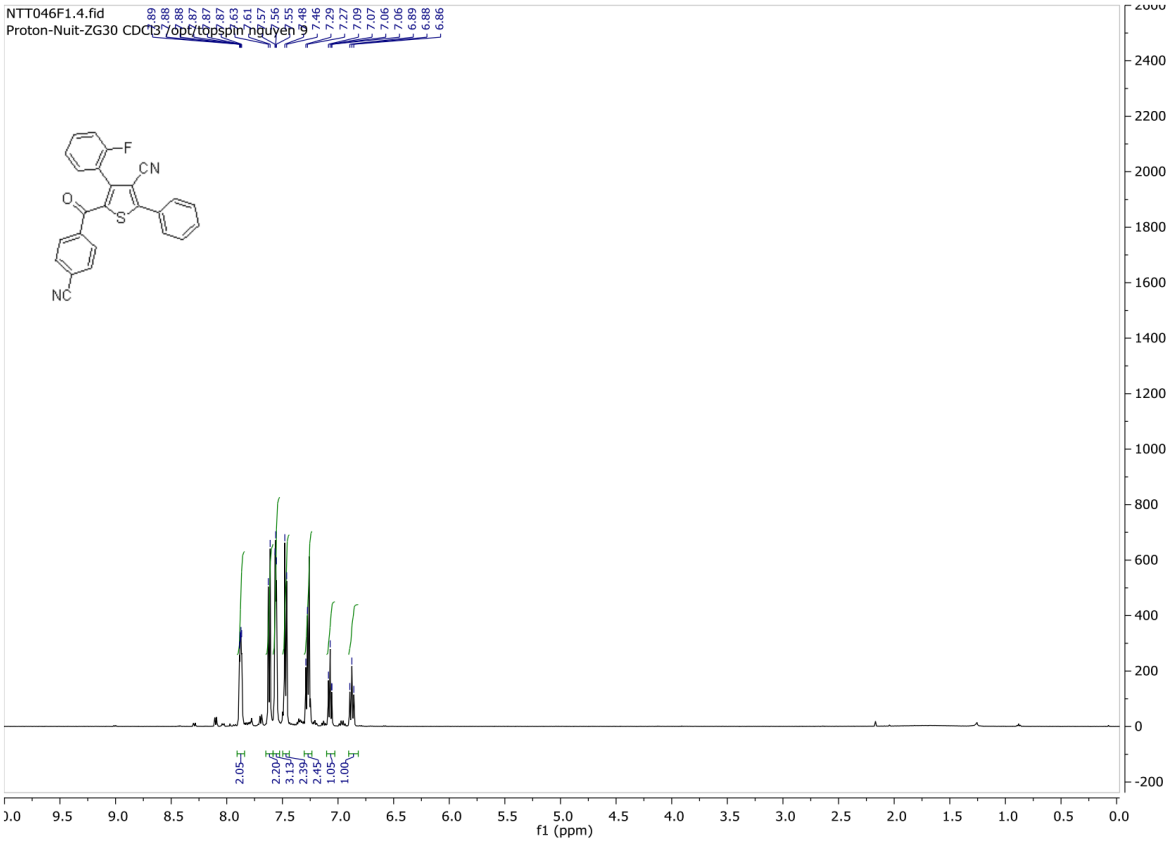


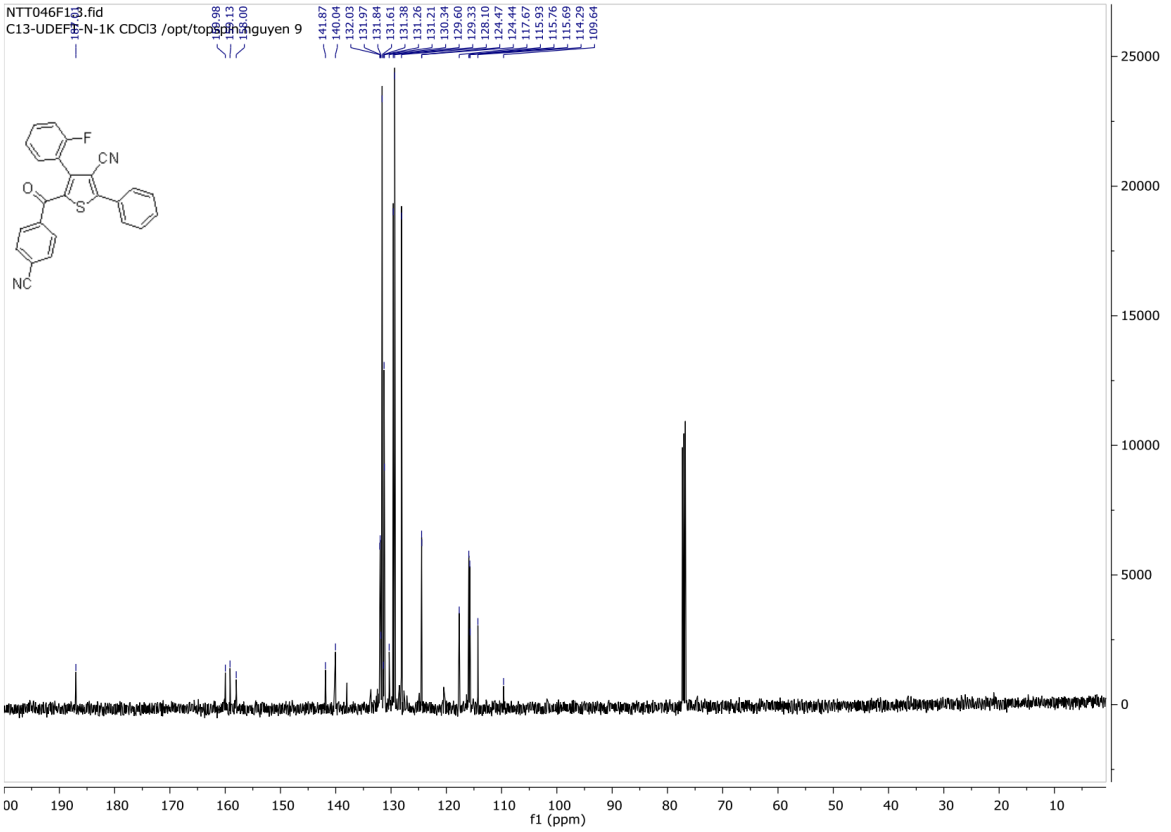
4-(2-Fluorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4m)



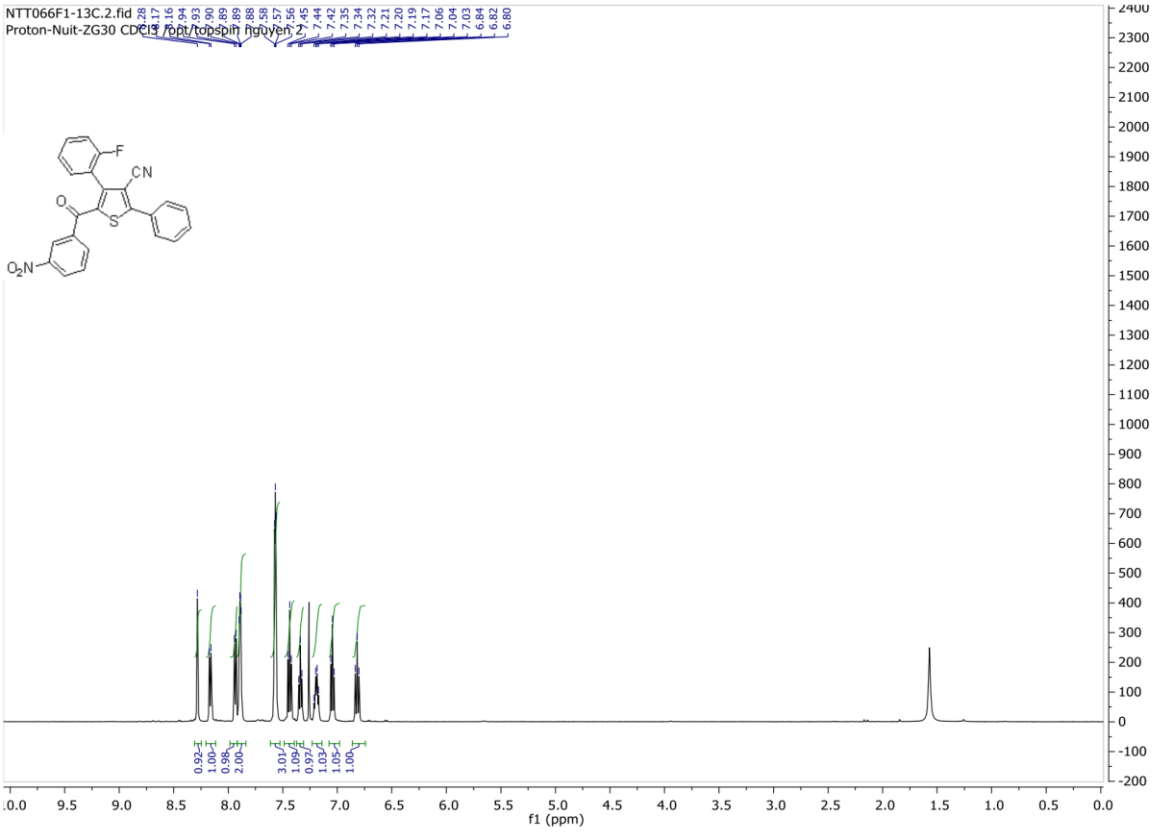


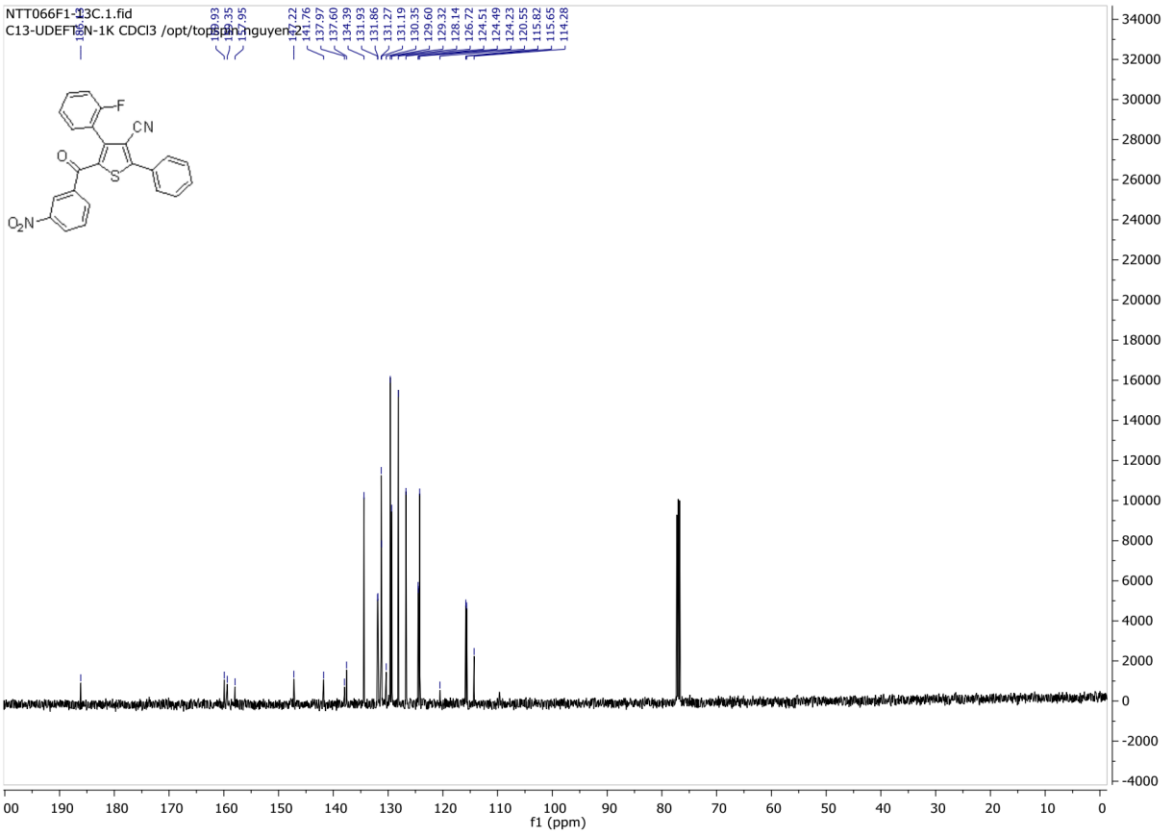
5-(4-Cyanobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4n)



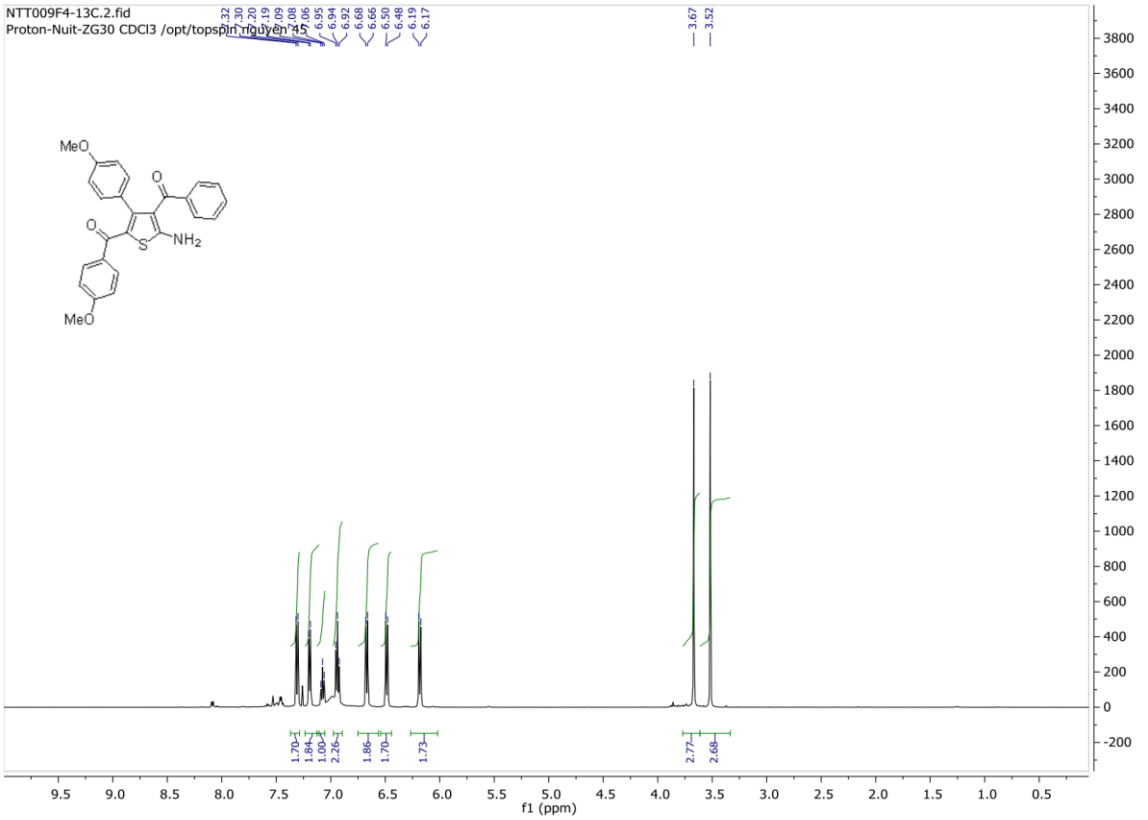


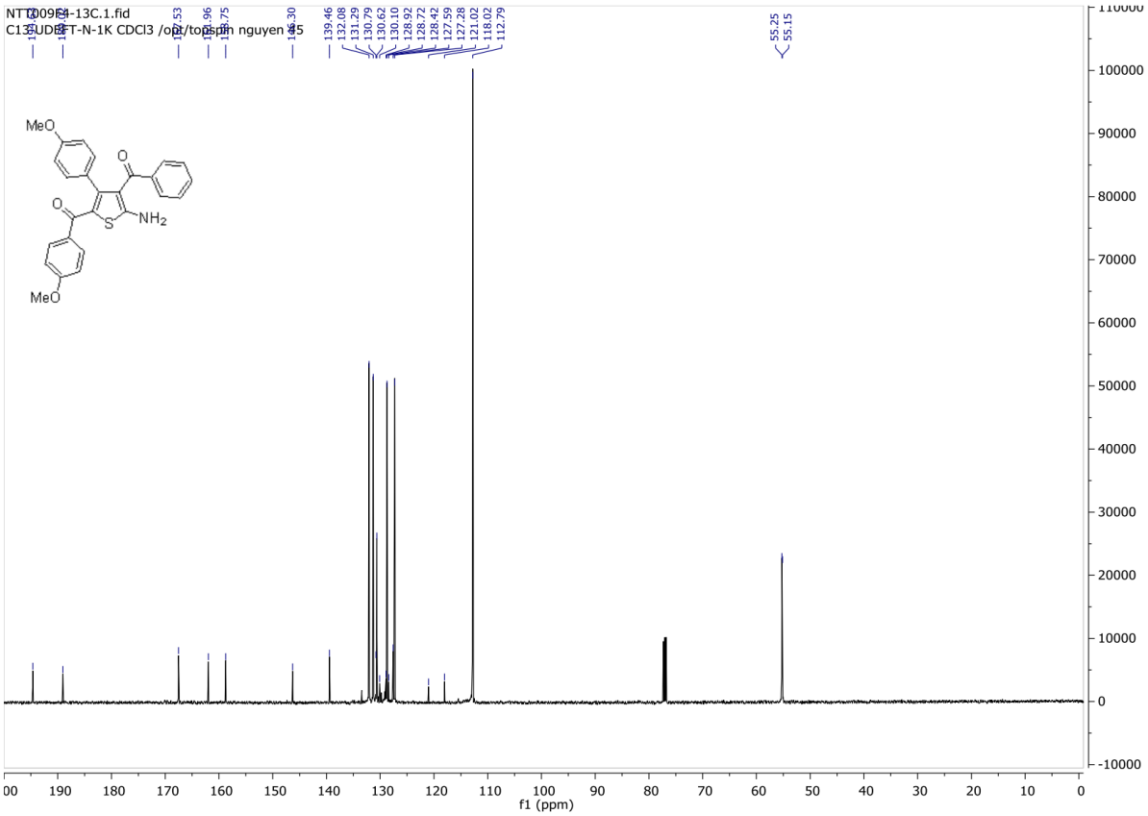
4-(2-Fluorophenyl)-5-(3-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4o)



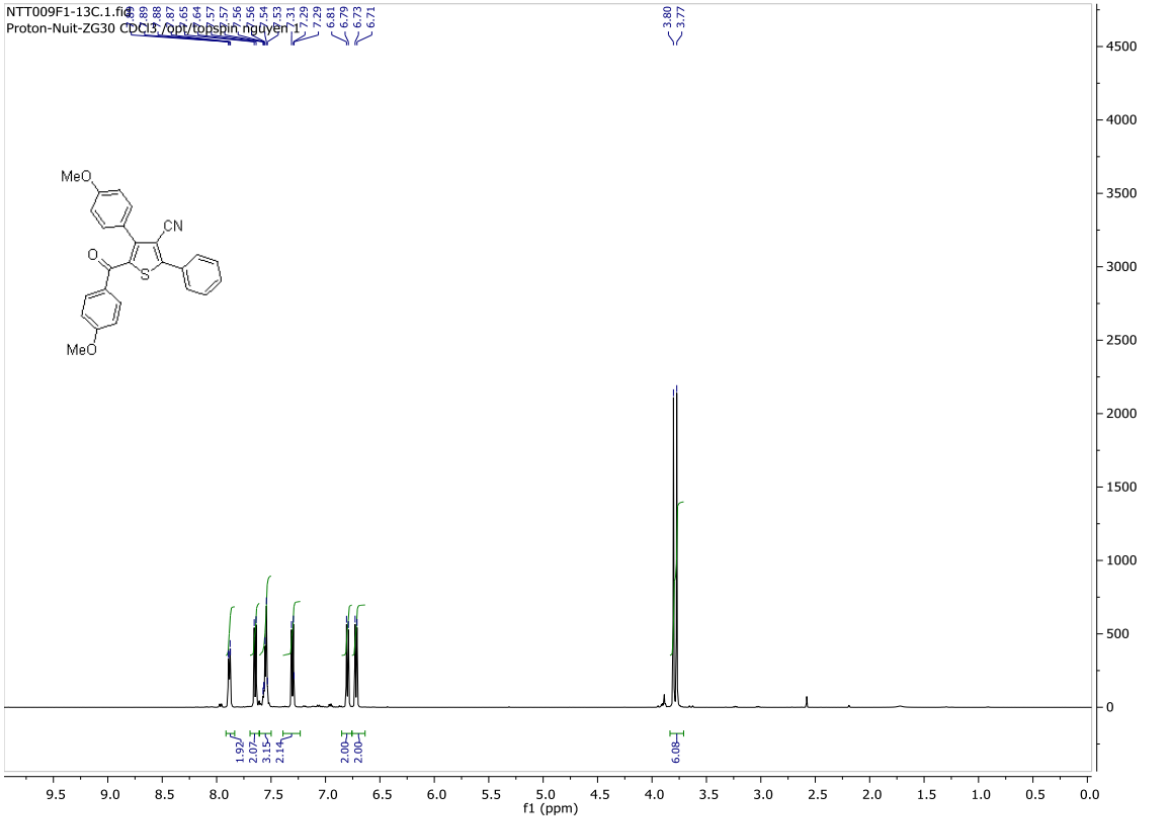


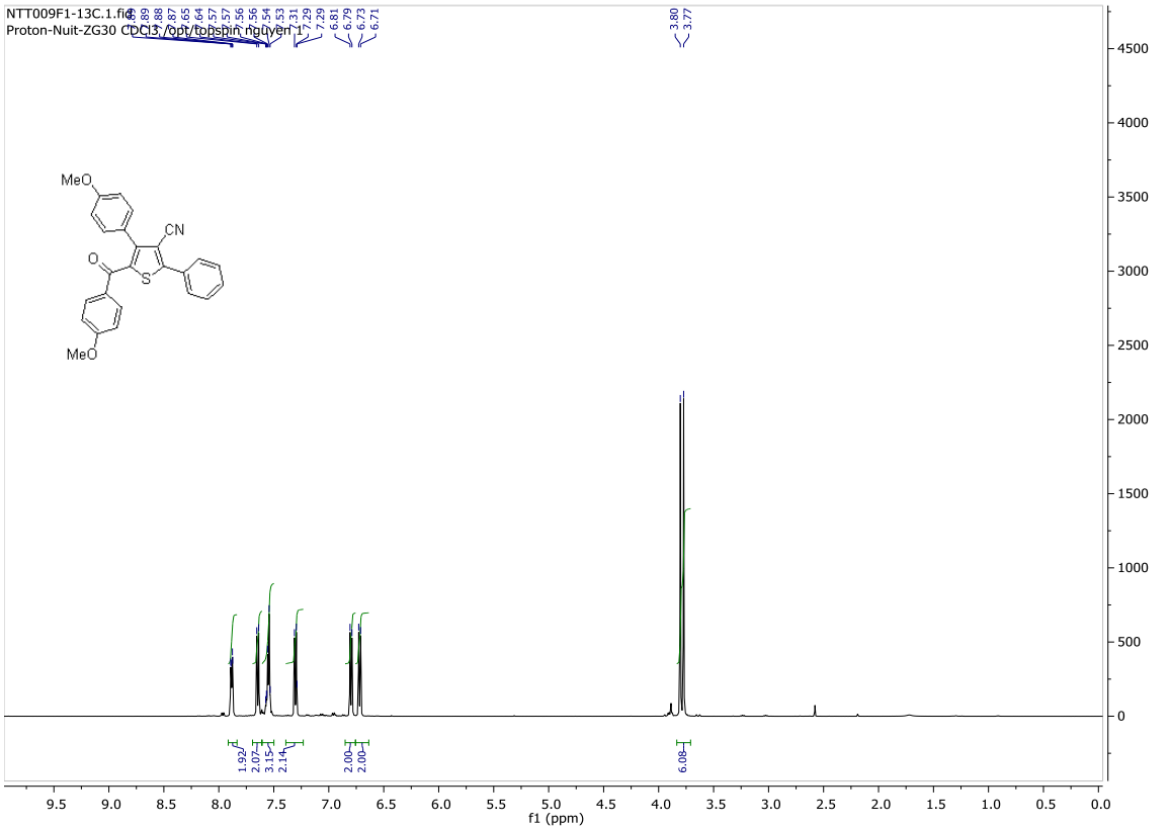
(5-Amino-4-benzoyl-3-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (1.3p)



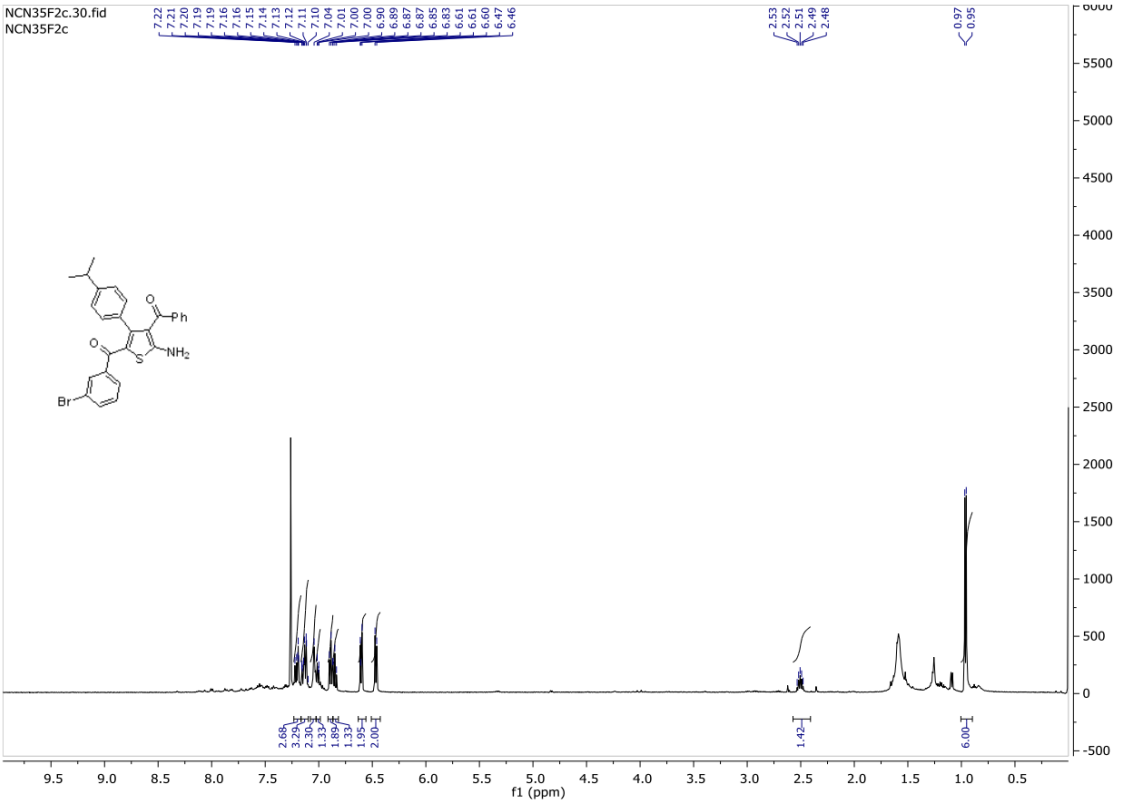


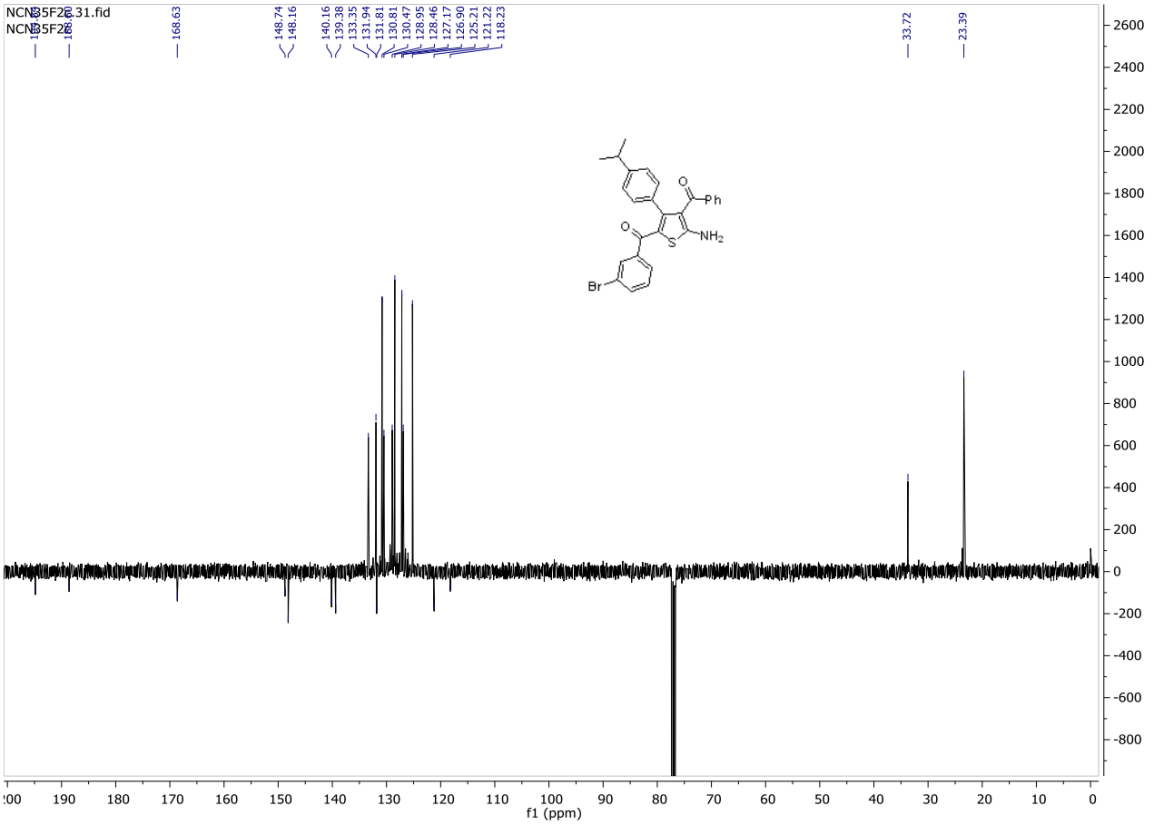
5-(4-Methoxybenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4p)



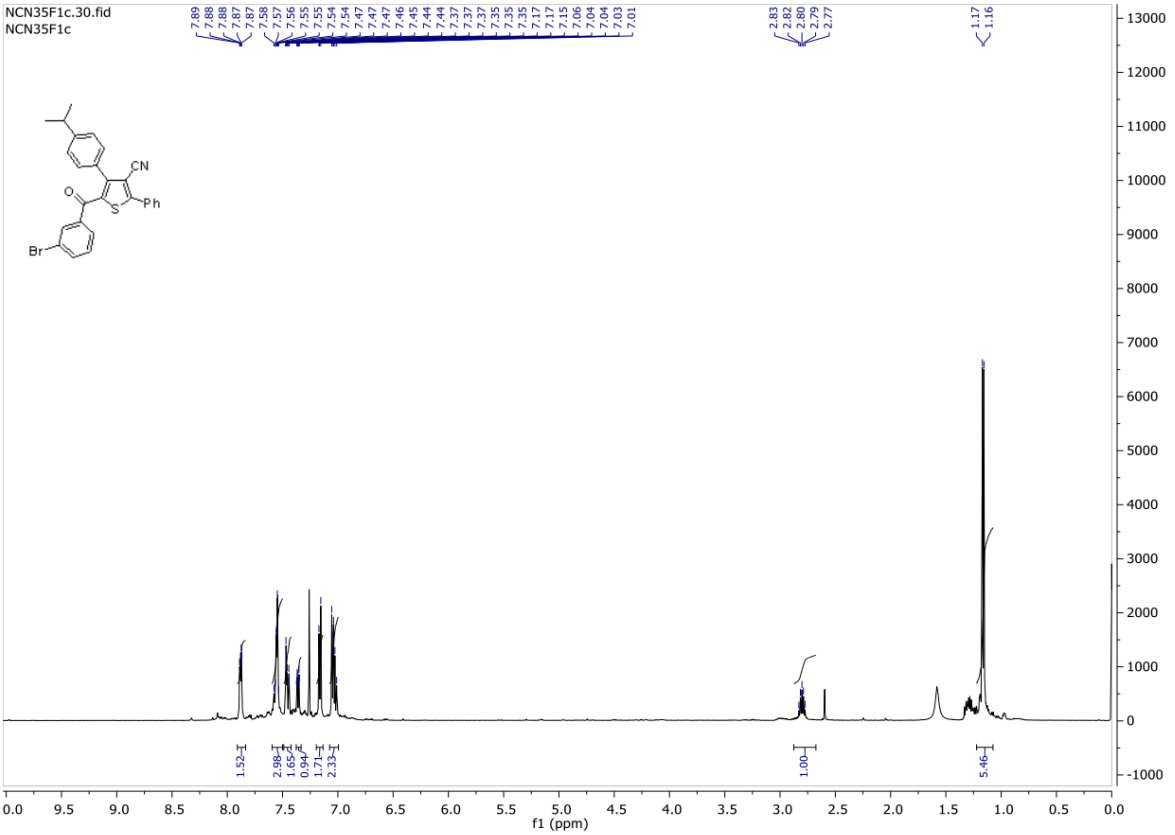


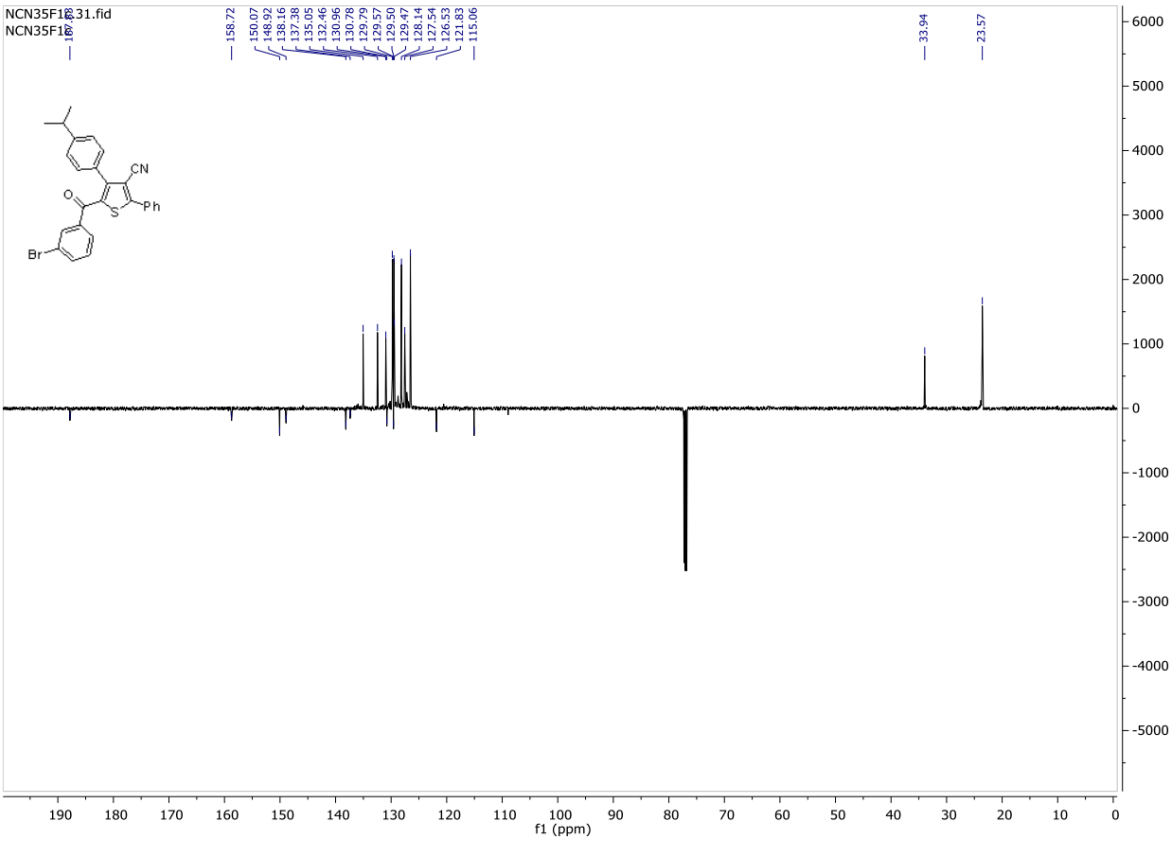
(5-Amino-4-benzoyl-3-(4-isopropylphenyl)thiophen-2-yl)(3-bromophenyl)methanone (1.3q)



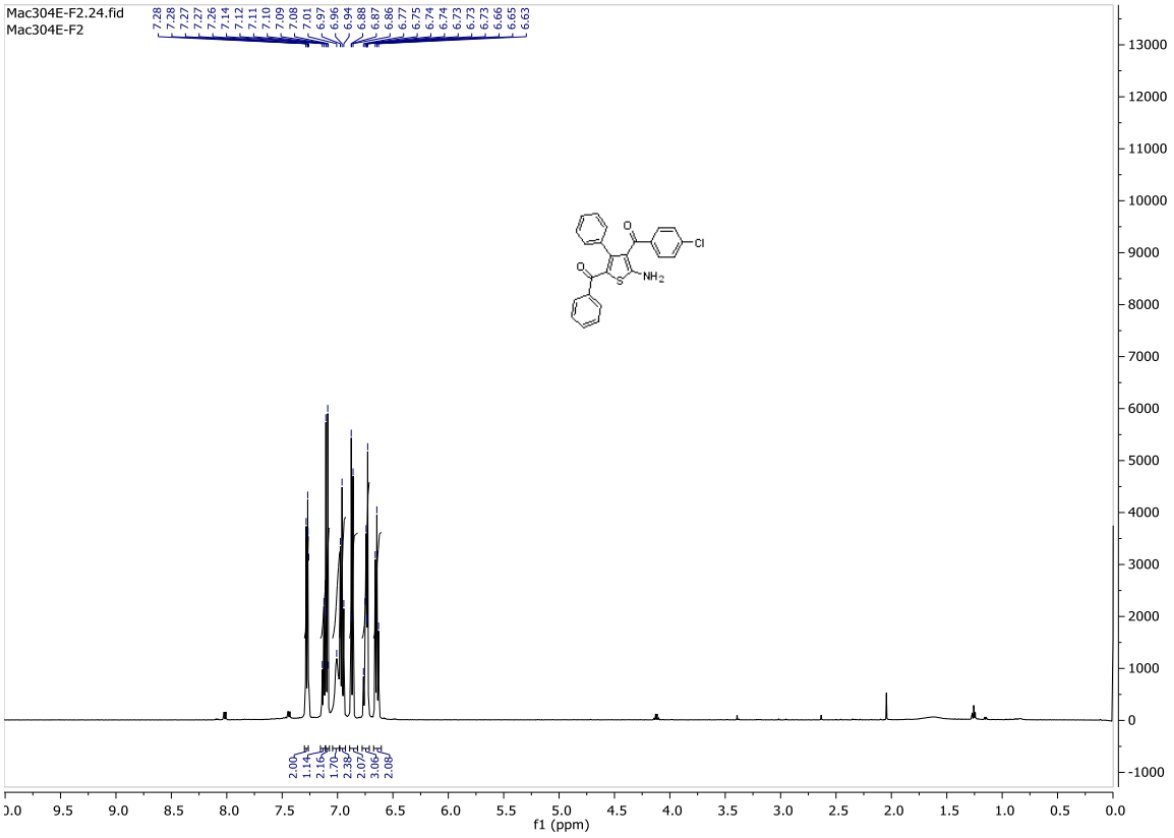


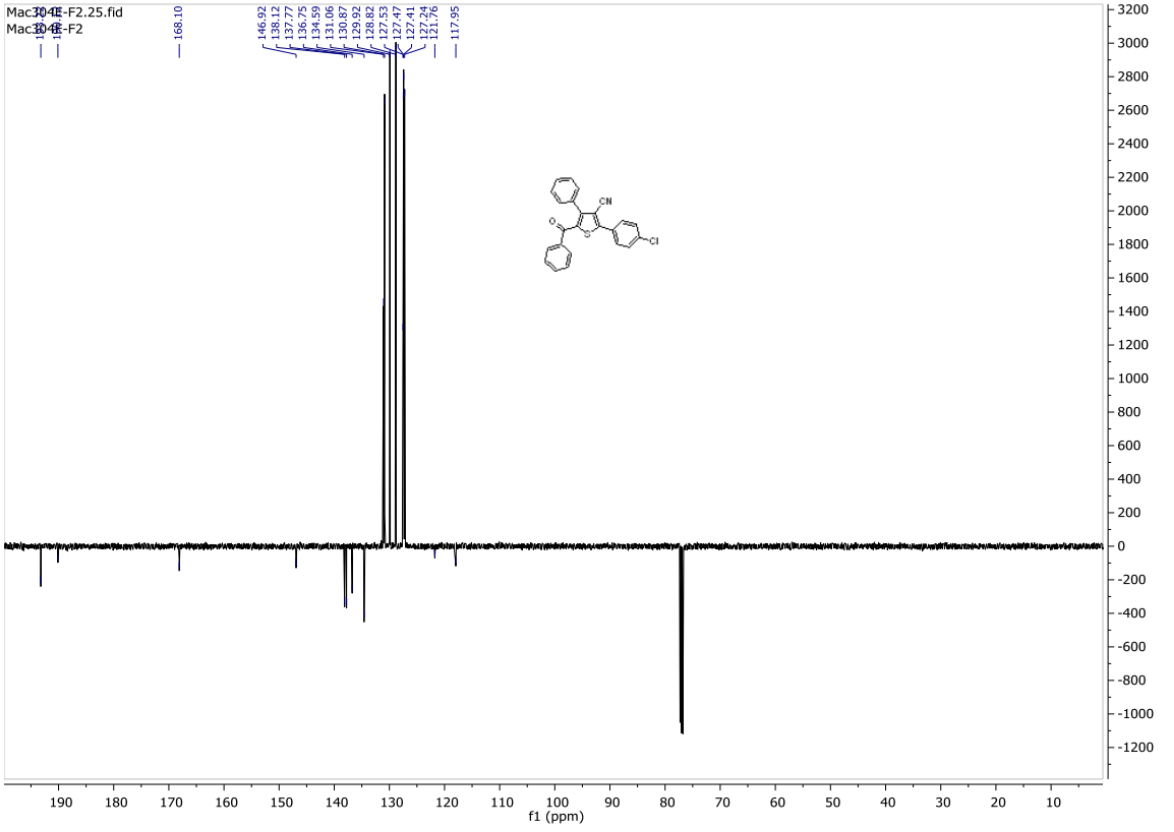
5-(3-Bromobenzoyl)-4-(4-isopropylphenyl)-2-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4q)



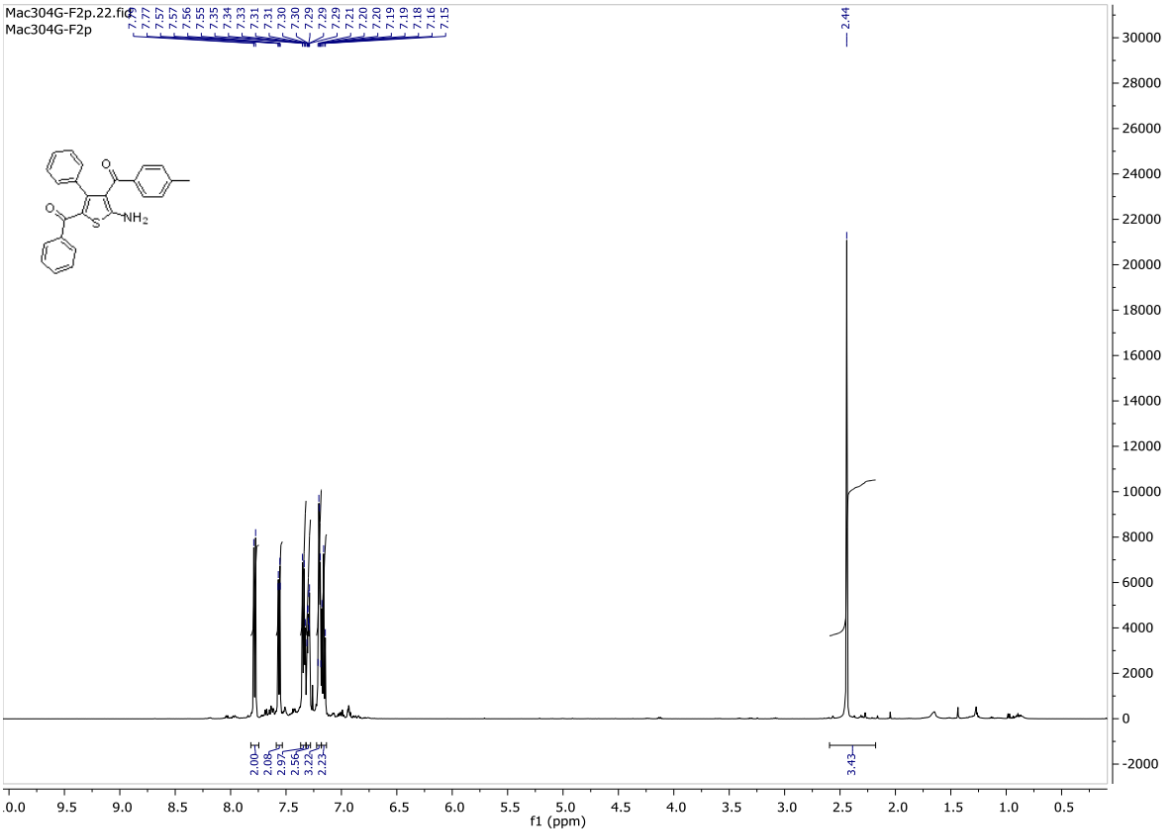


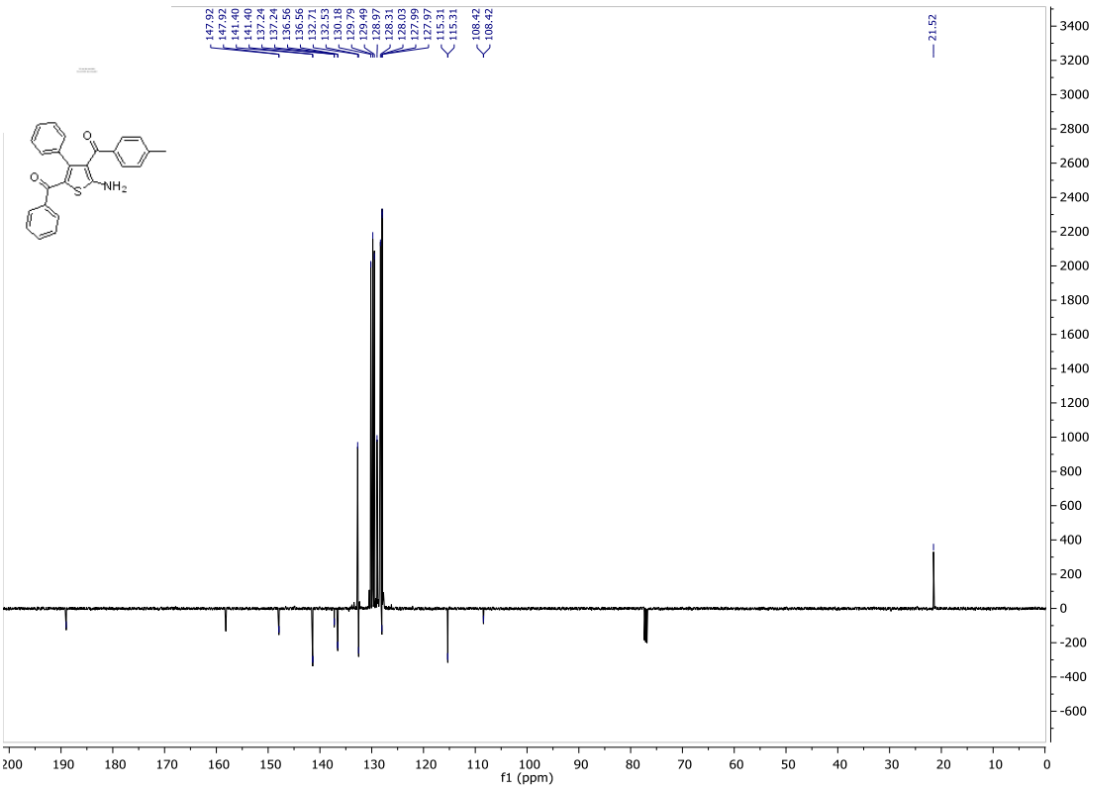
(5-Amino-4-(4-chlorobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3r)



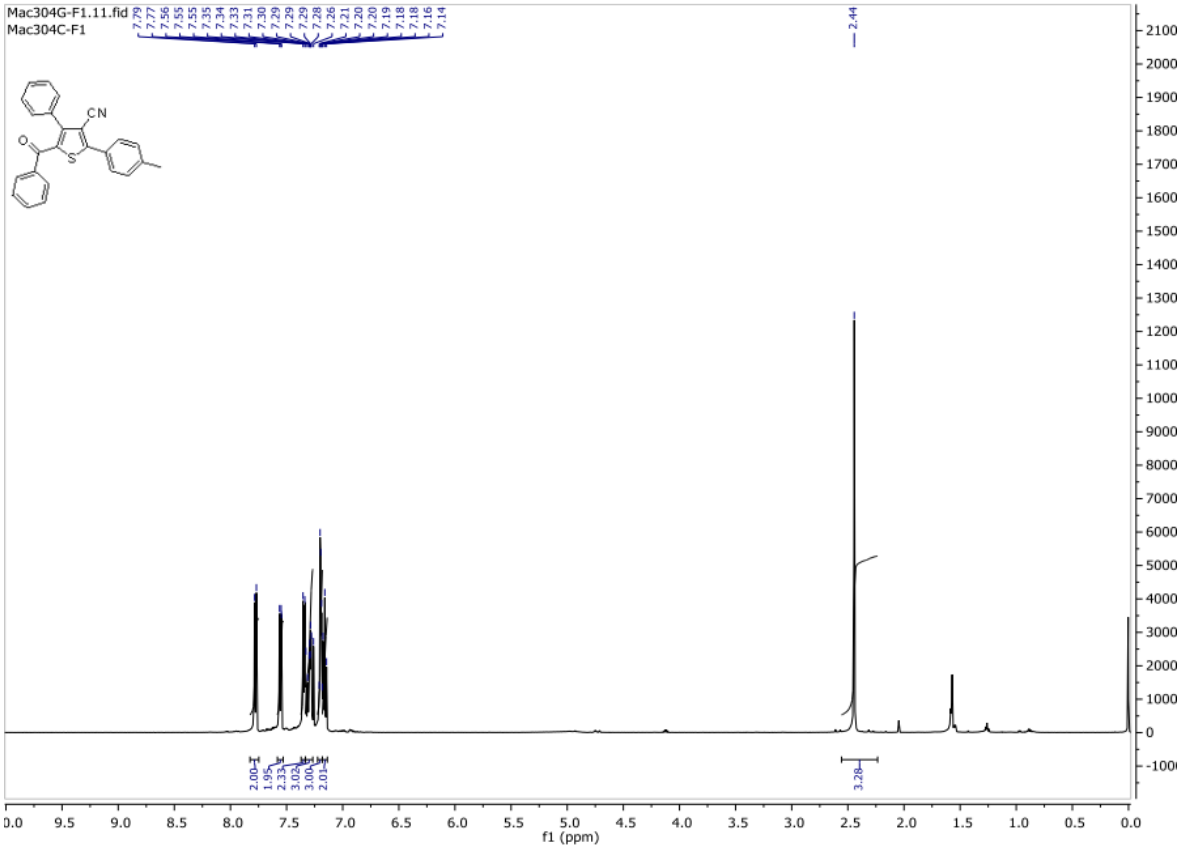


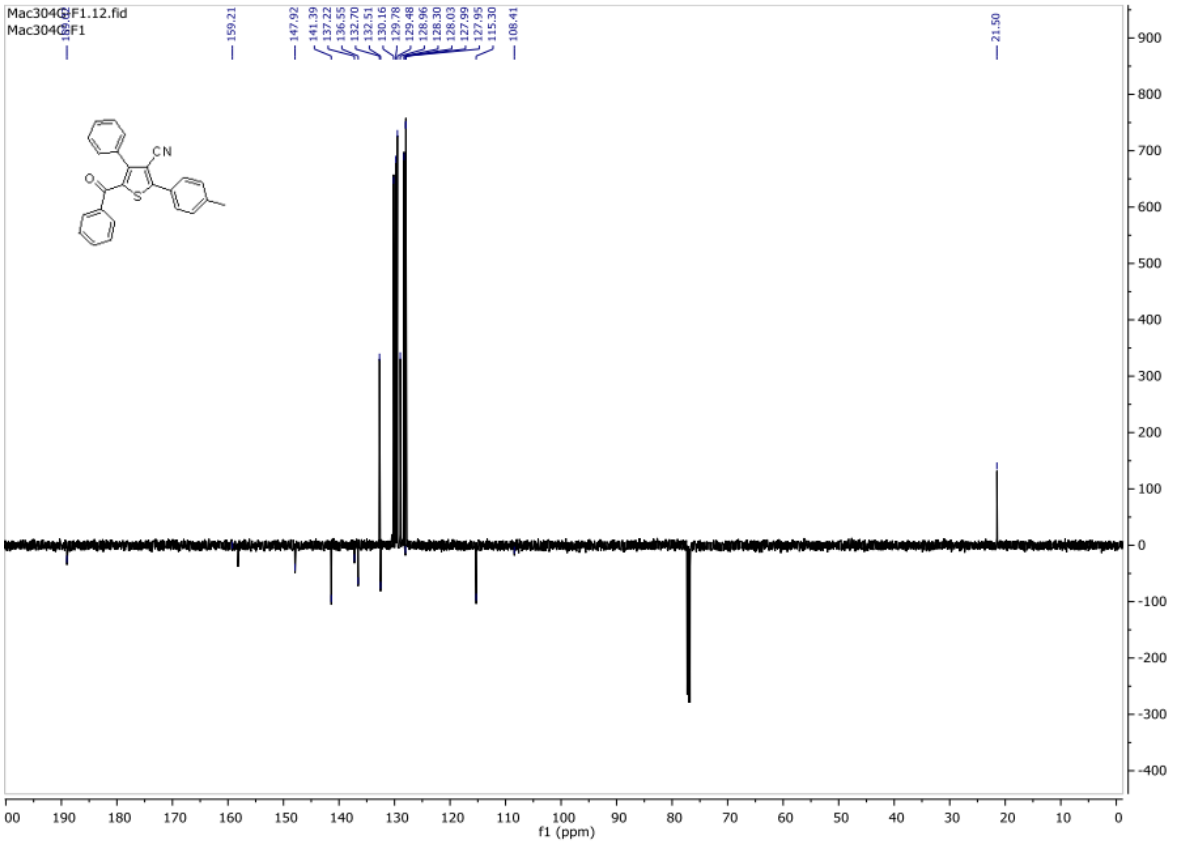
(5-Amino-4-(4-methylbenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3s)



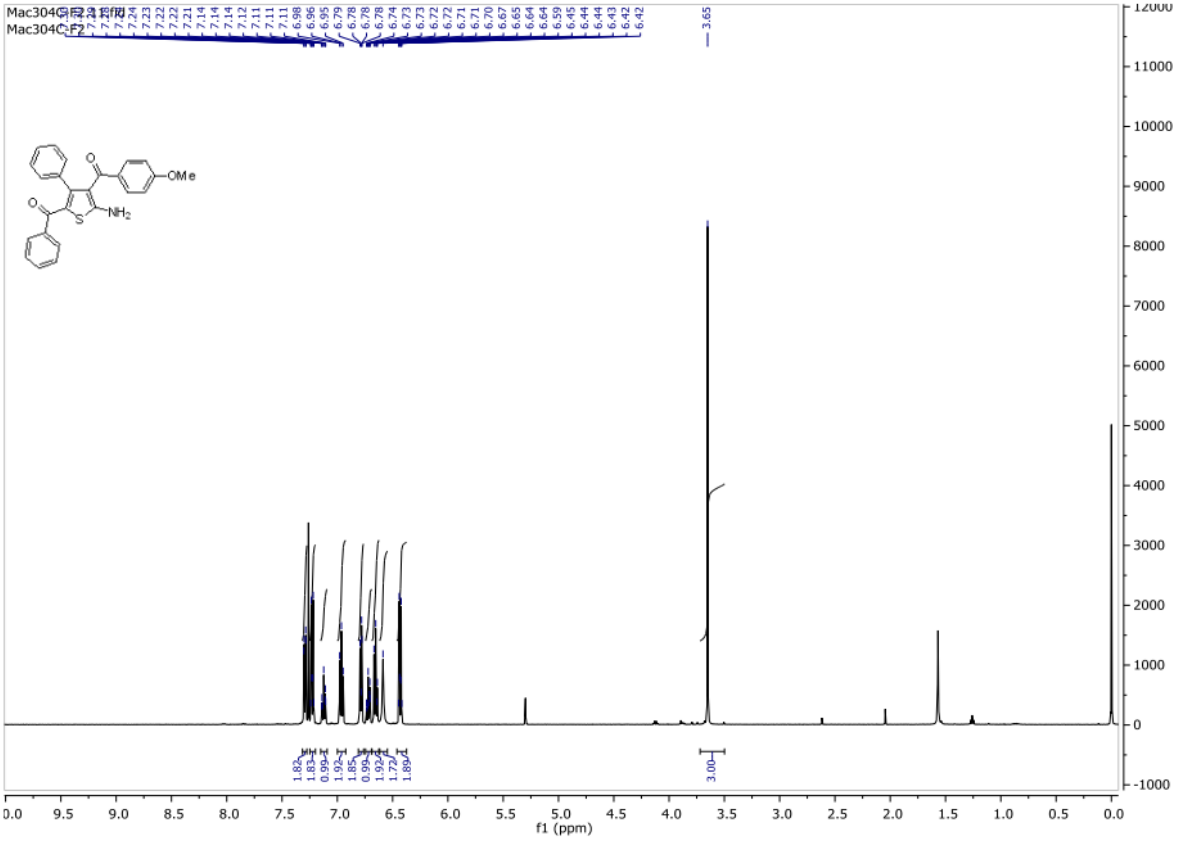


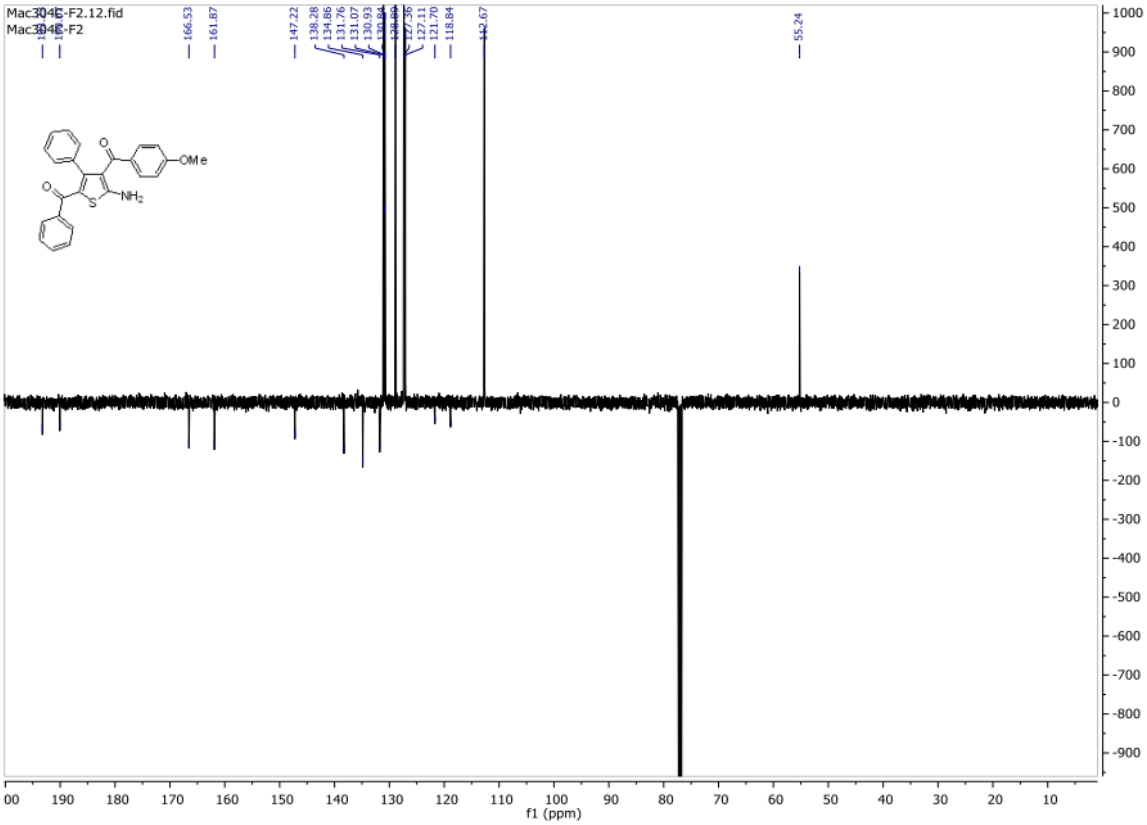
5-Benzoyl-4-phenyl-2-(p-tolyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4s)



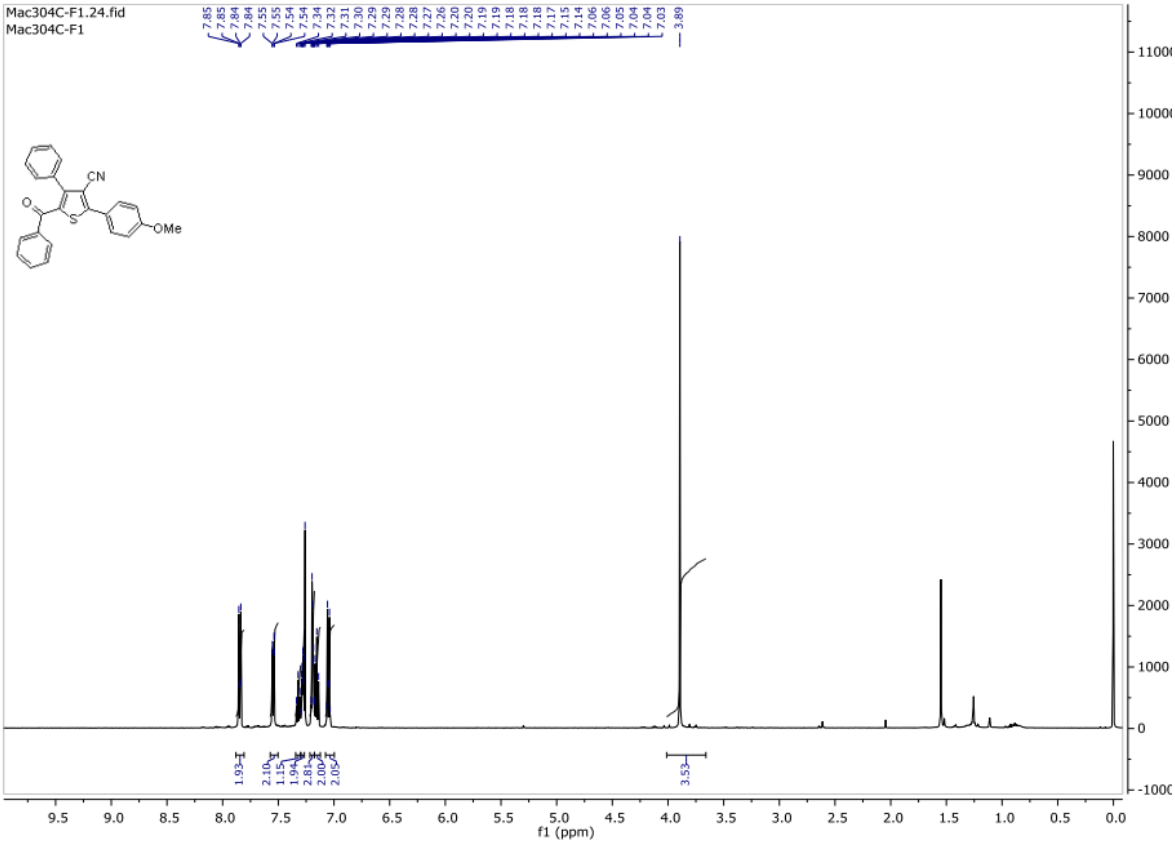


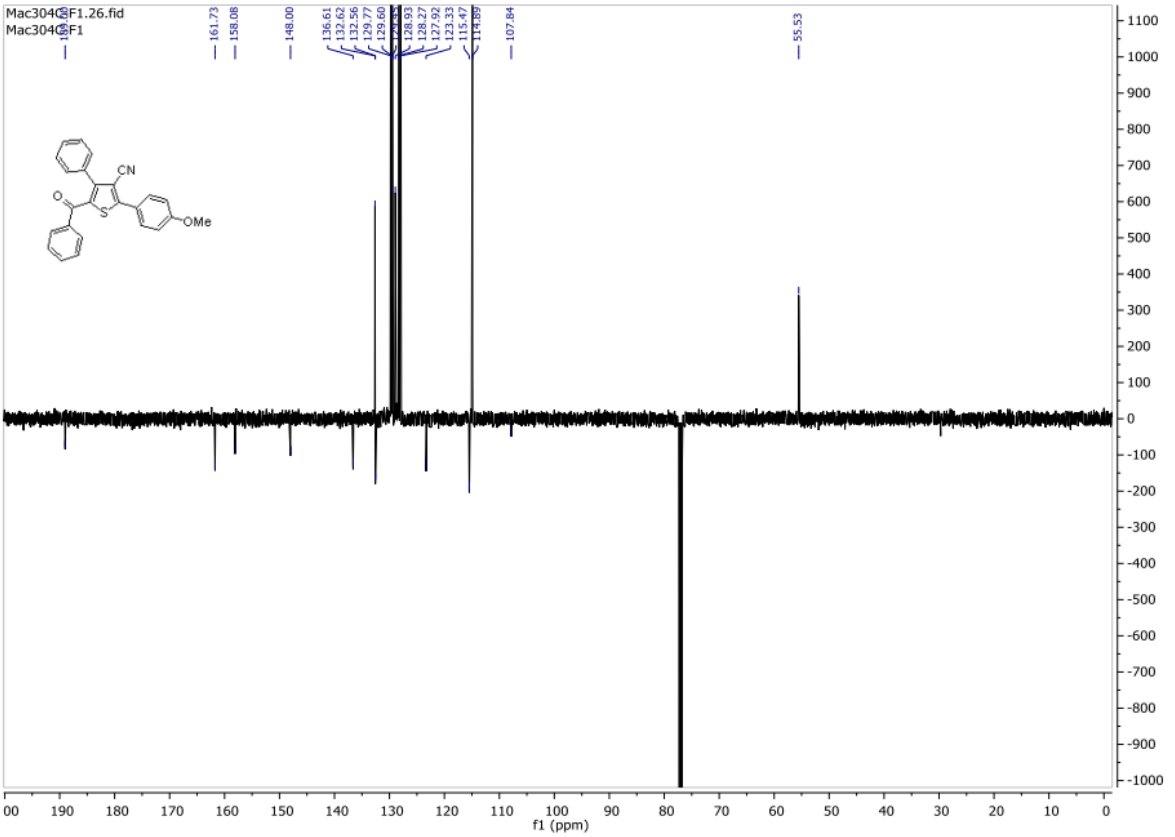
(5-Amino-4-(4-methoxybenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3t)



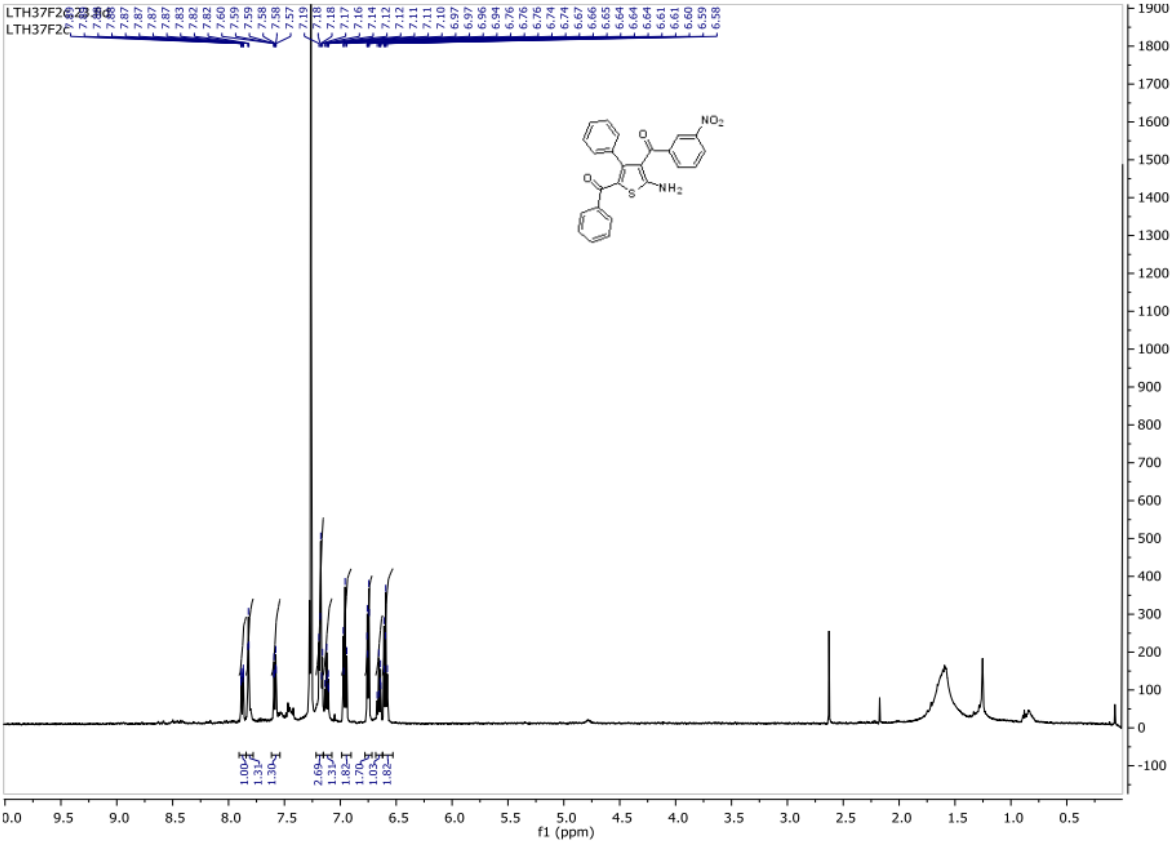


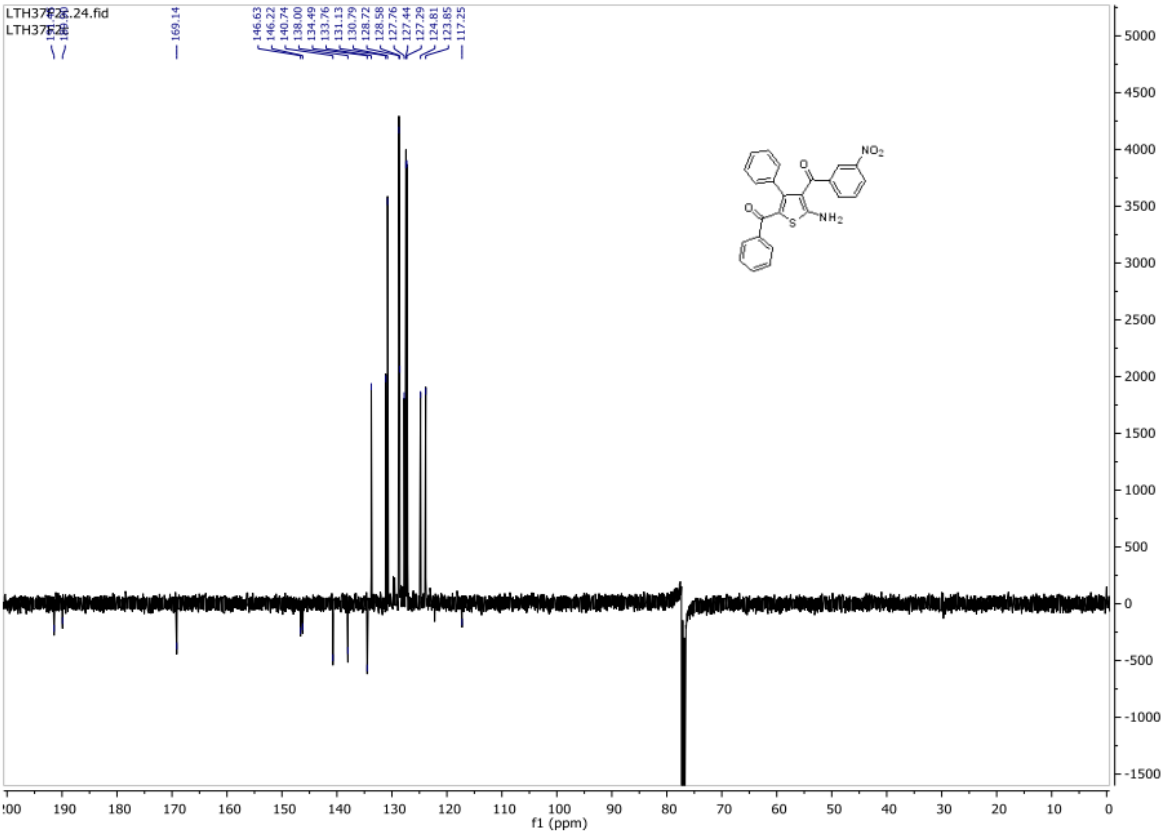
5-Benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4t)



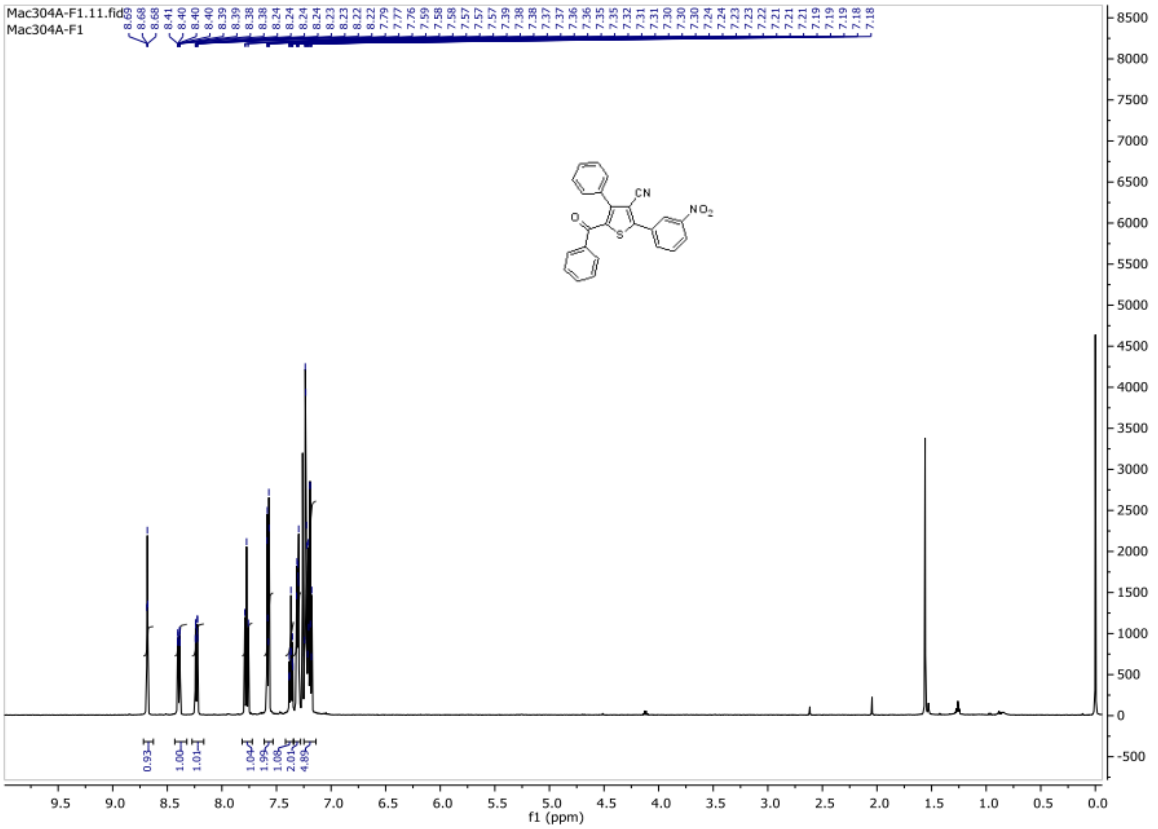


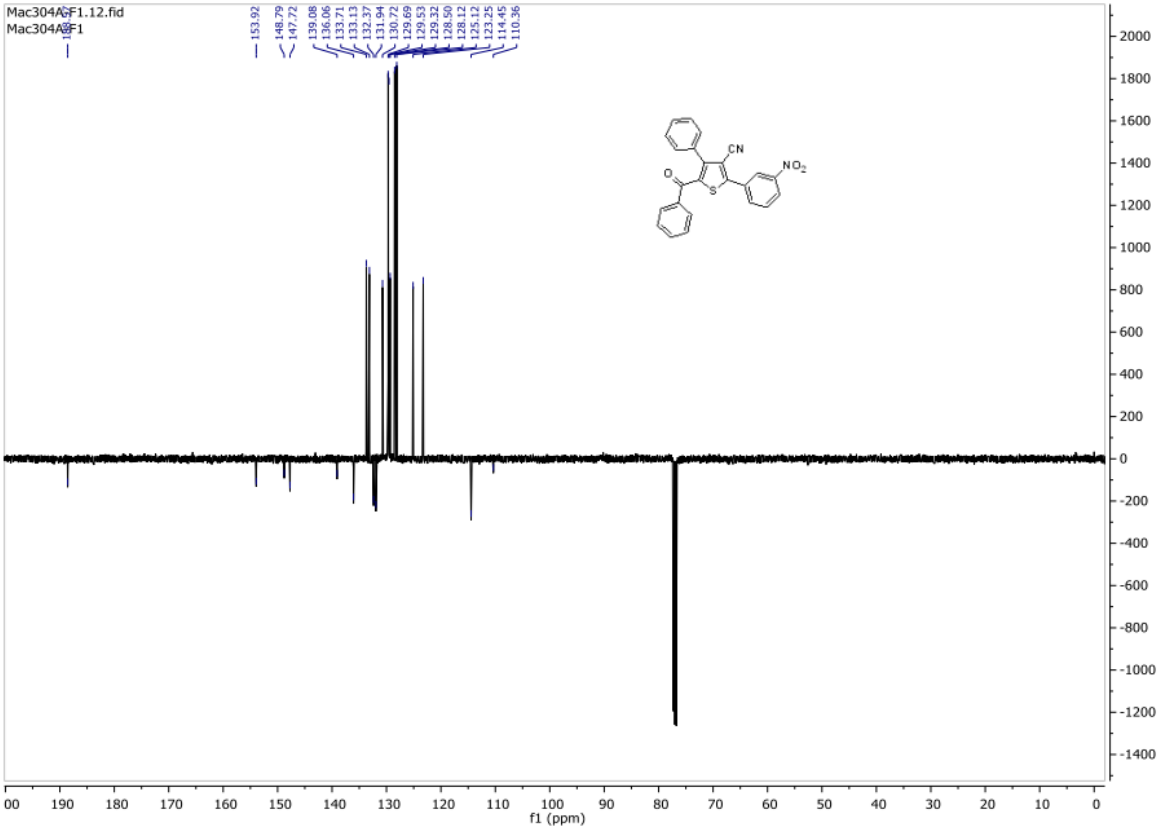
(5-Amino-4-(3-nitrobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3u)



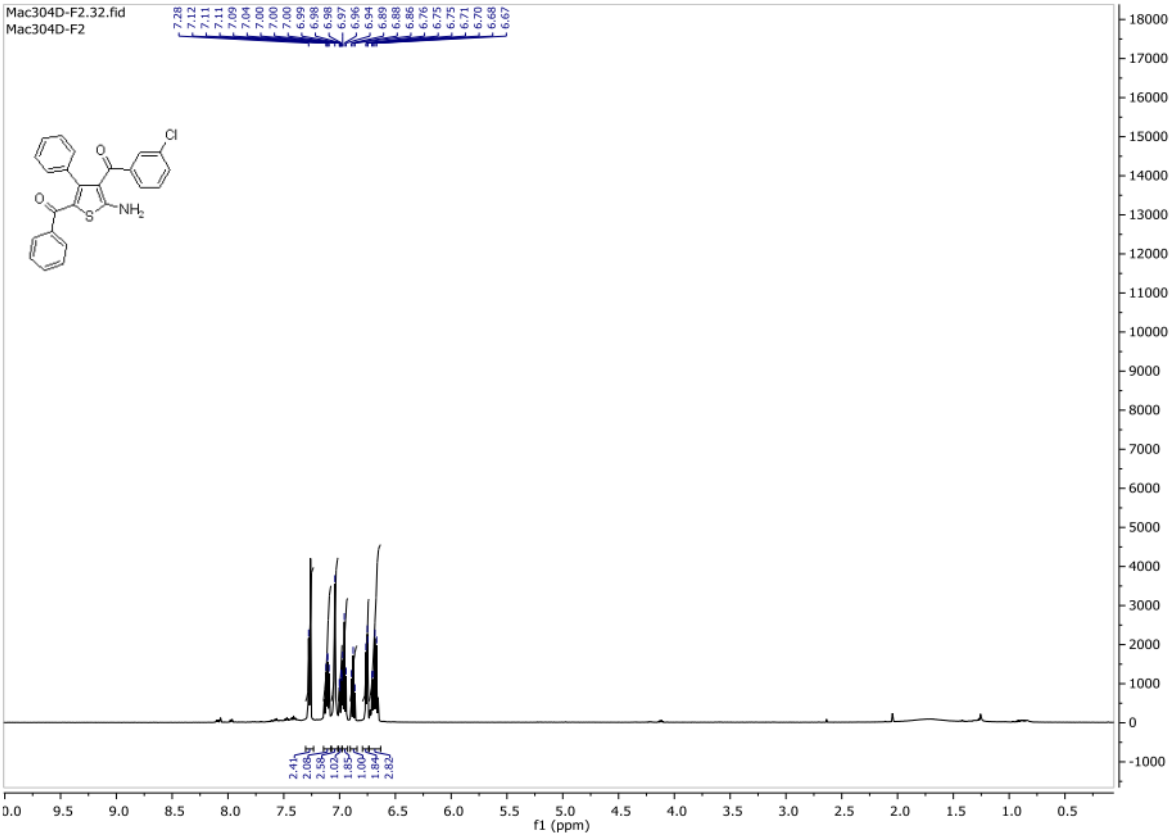


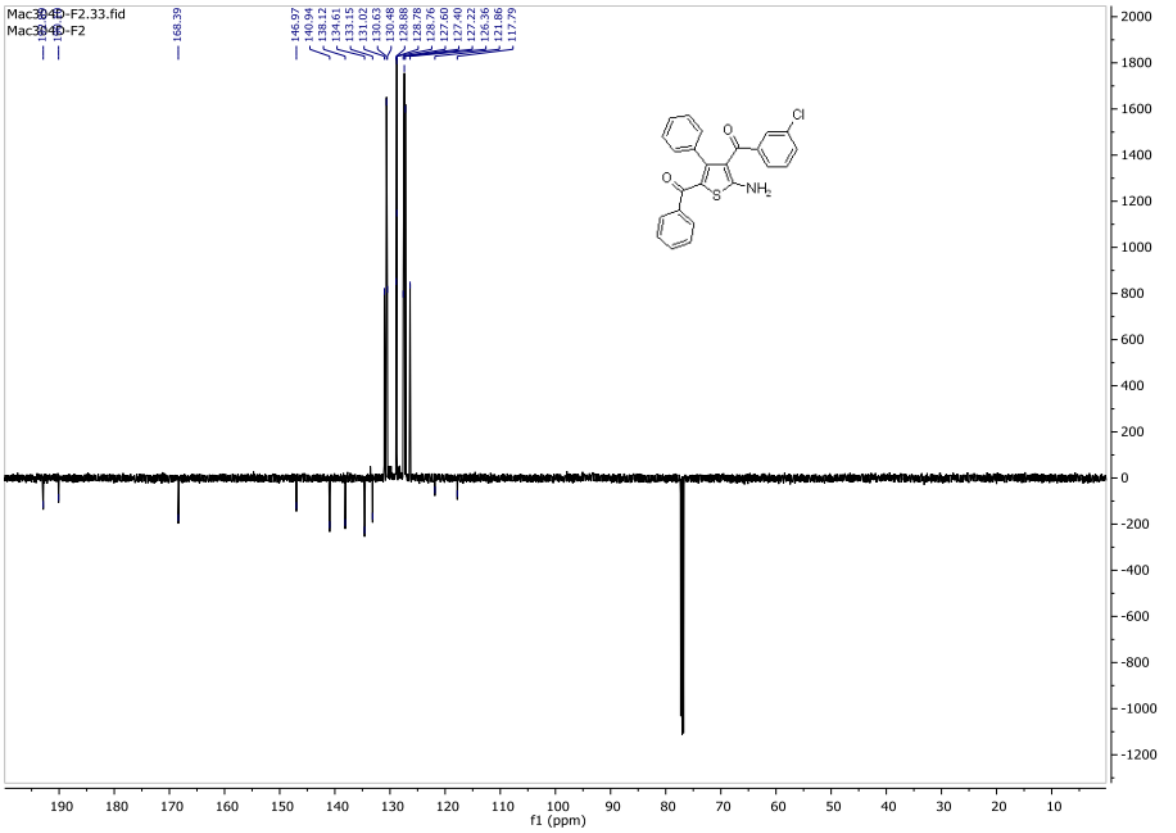
5-Benzoyl-2-(3-nitrophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4u)



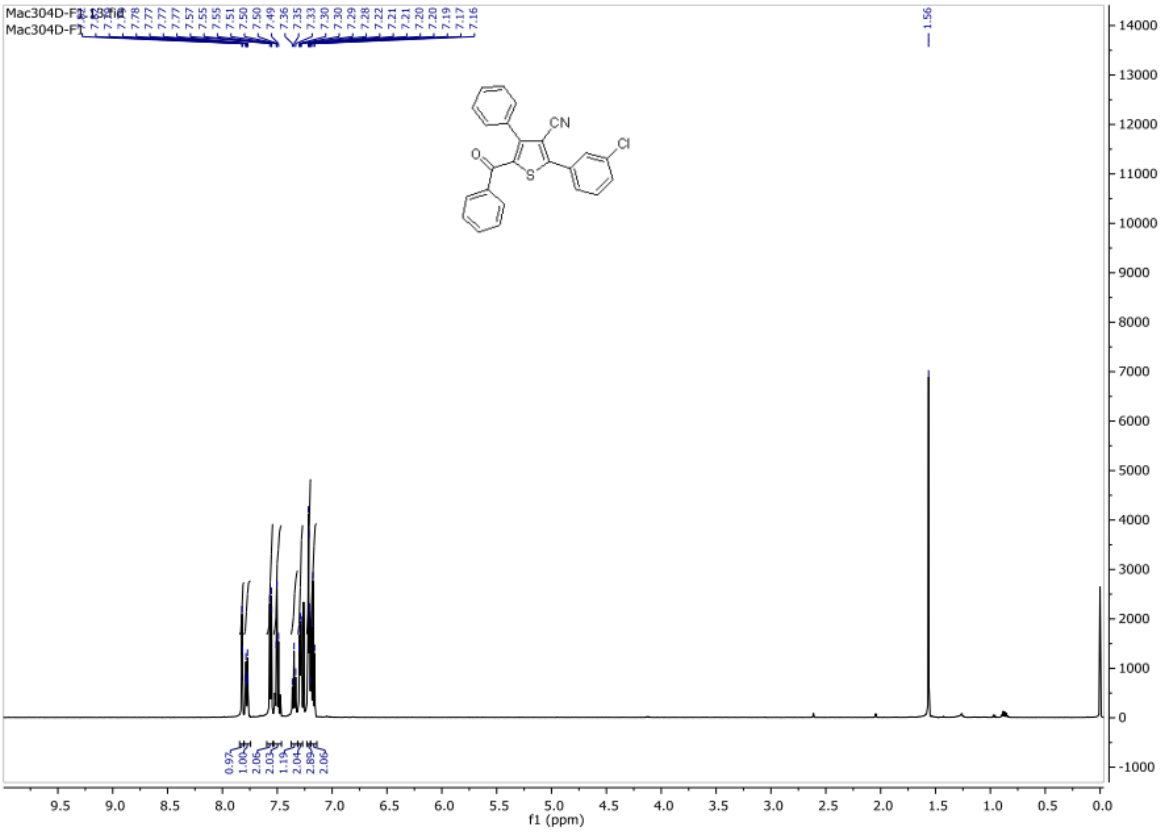


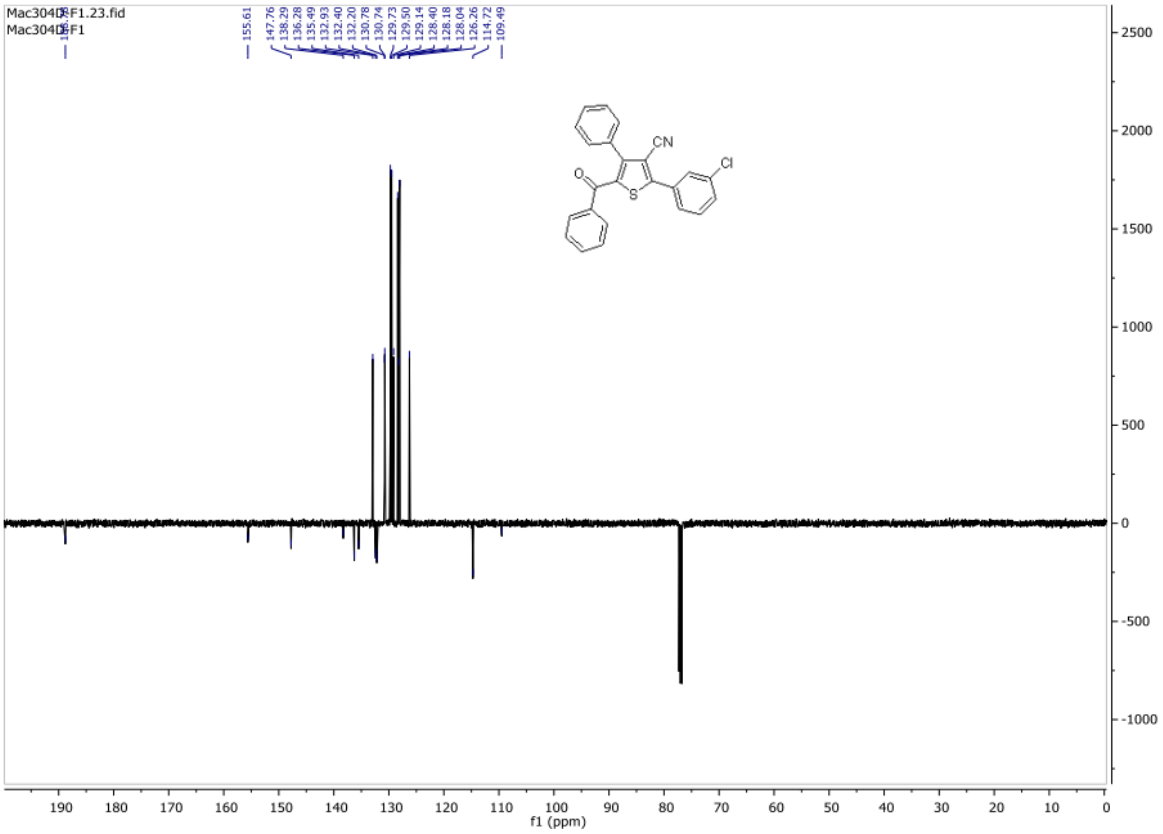
(5-Amino-4-(3-chlorobenzoyl)-3-phenylthiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3v)



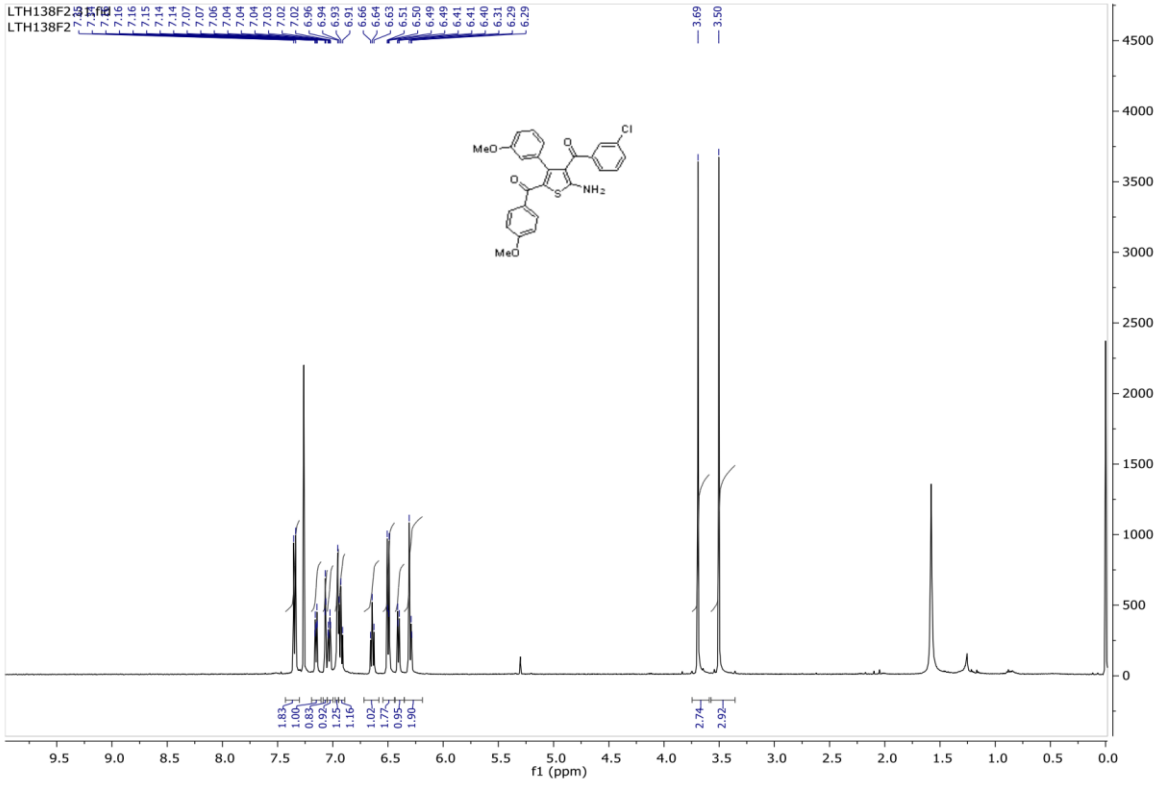


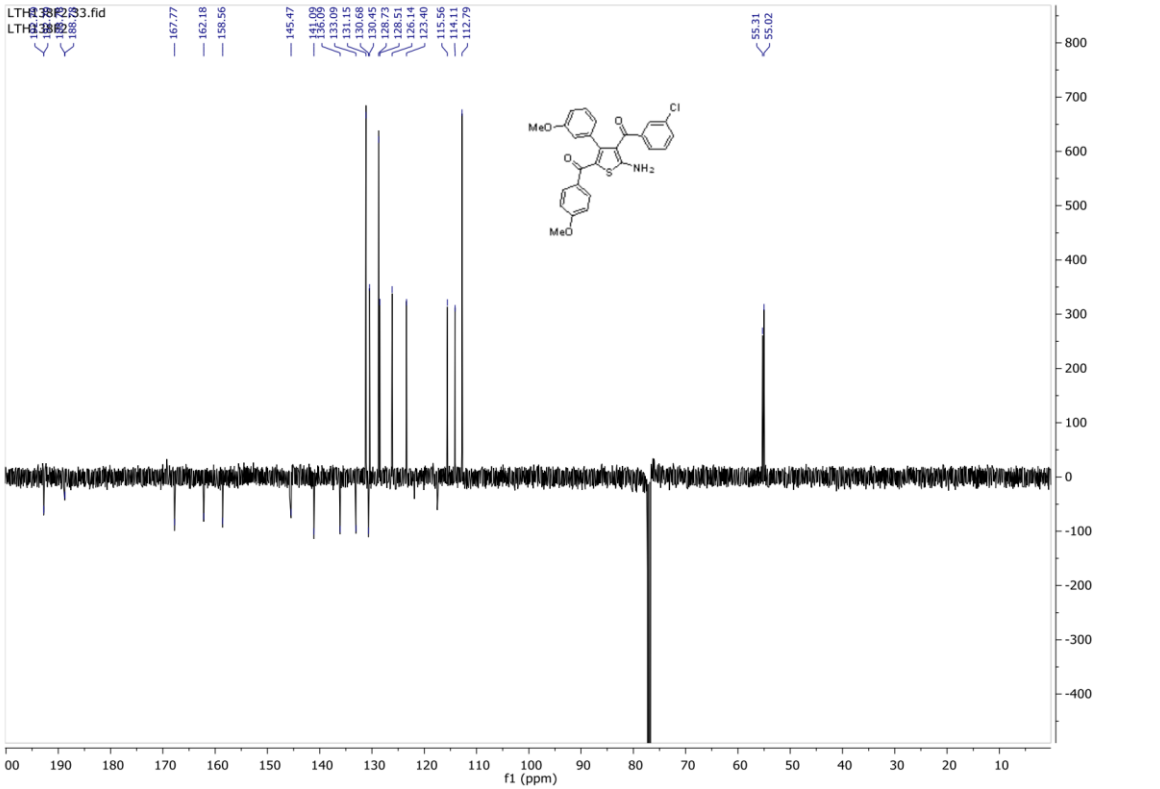
5-Benzoyl-2-(3-chlorophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile (1.4v)



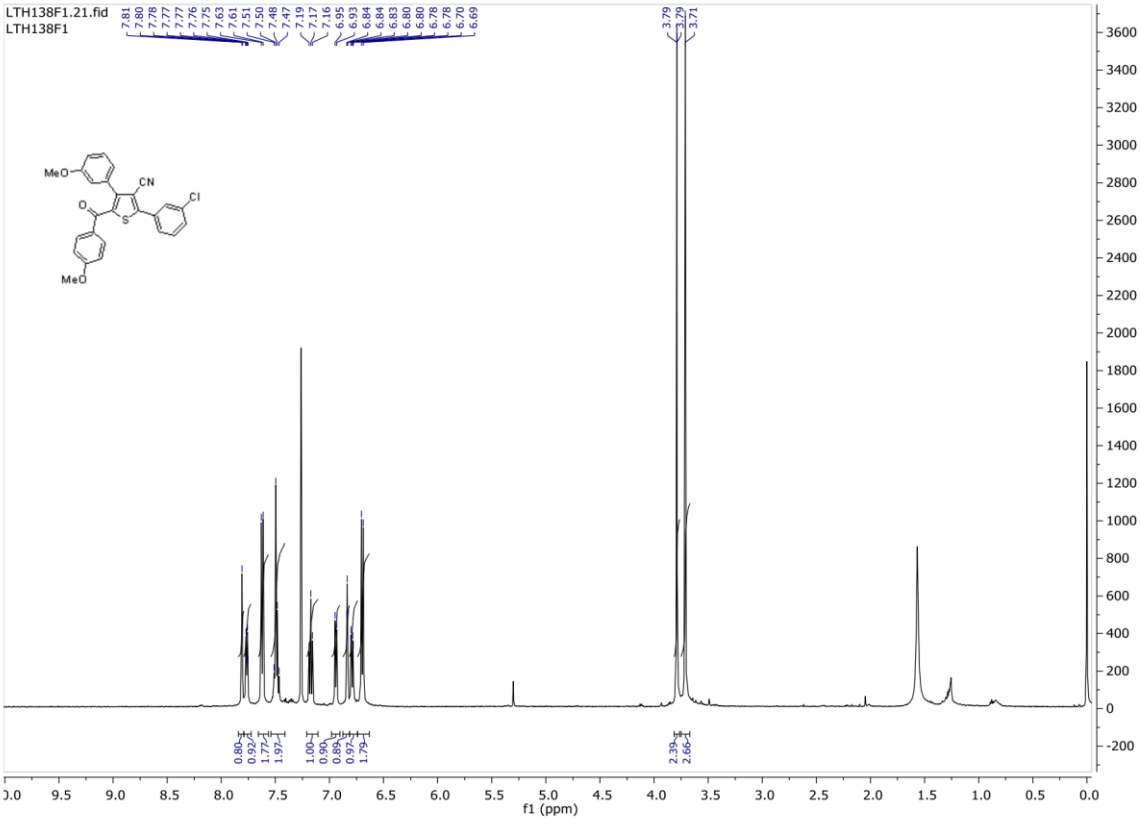


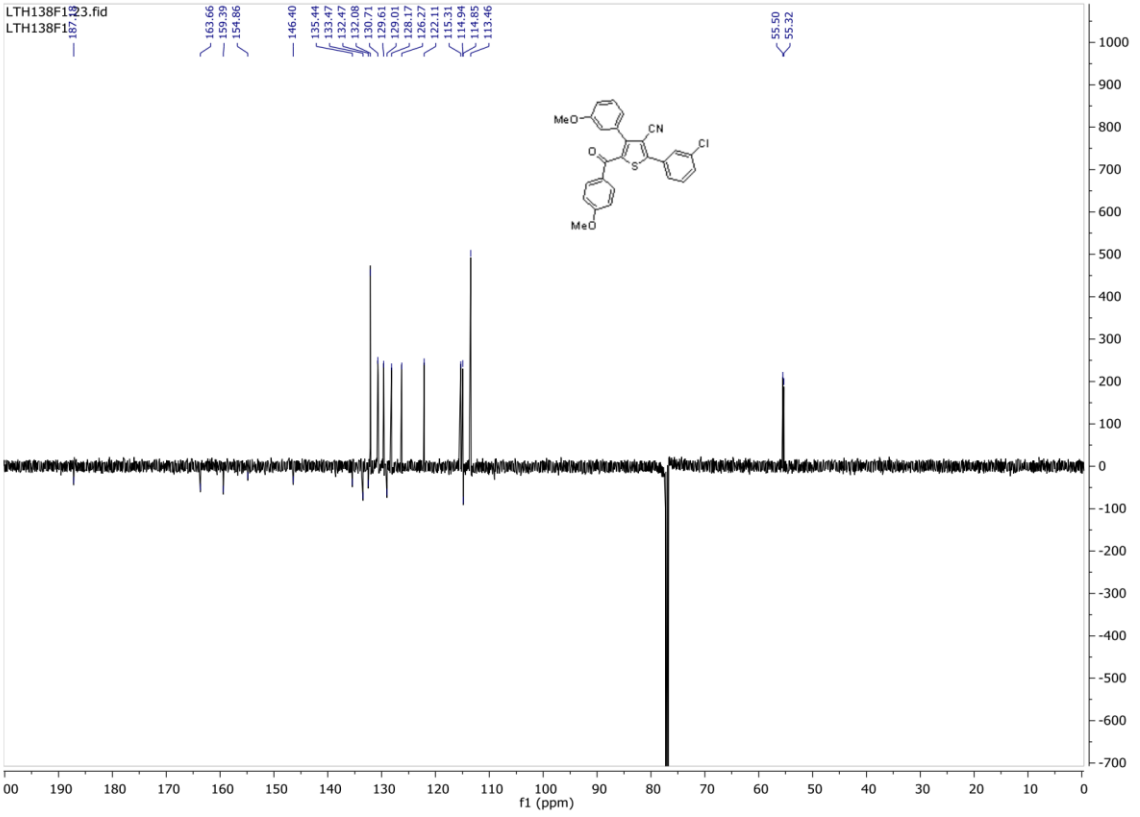
(5-Amino-4-(3-chlorobenzoyl)-3-(3-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl) methanone (1.3x)



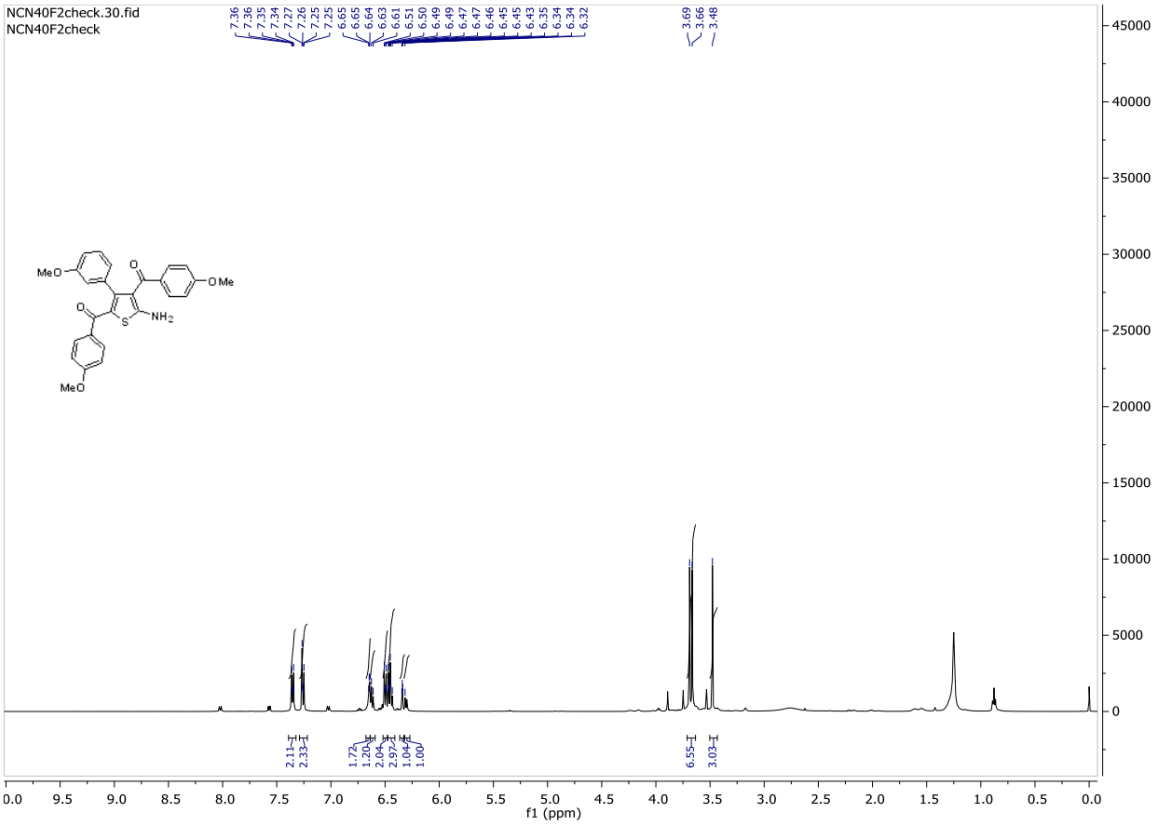


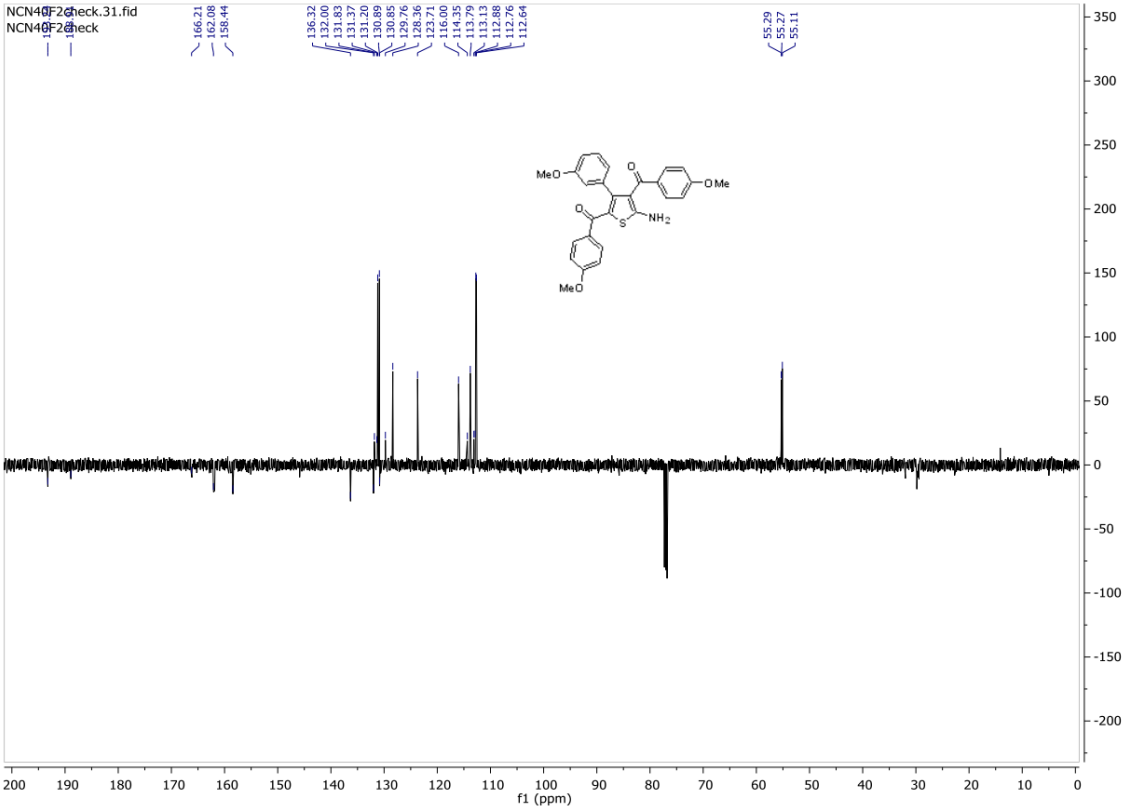
2-(3-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzoyl)-4-(3-methoxyphenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4x)



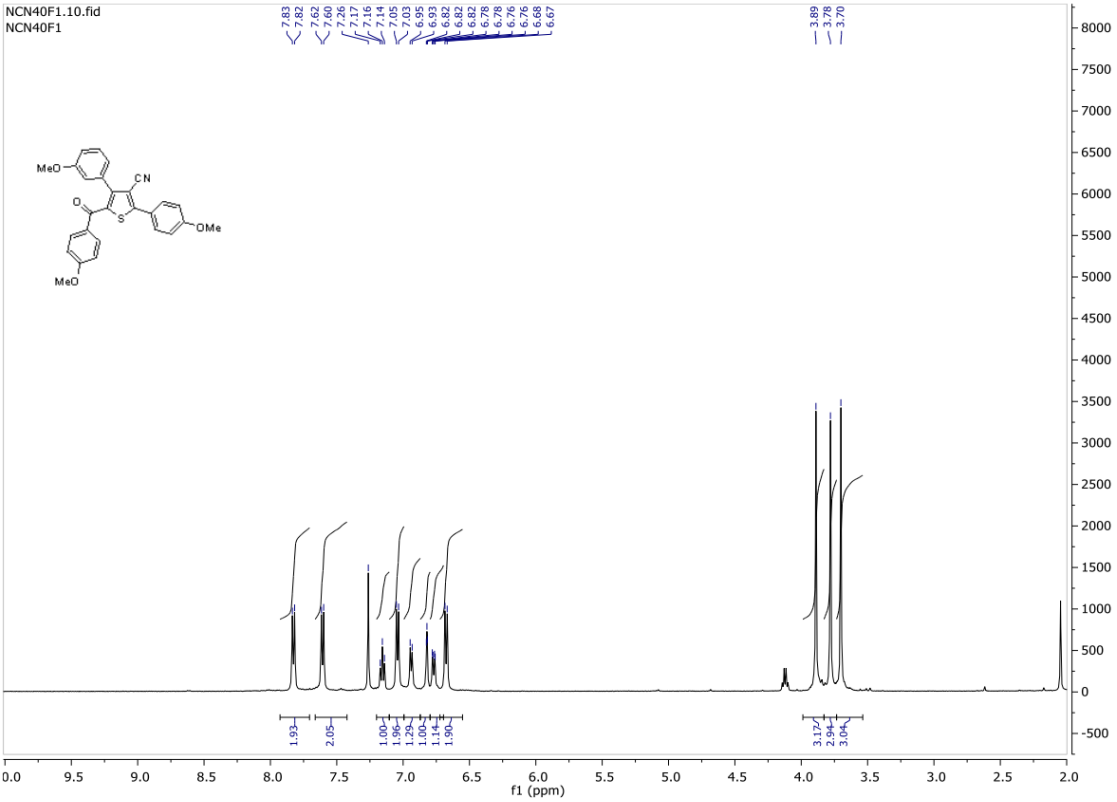


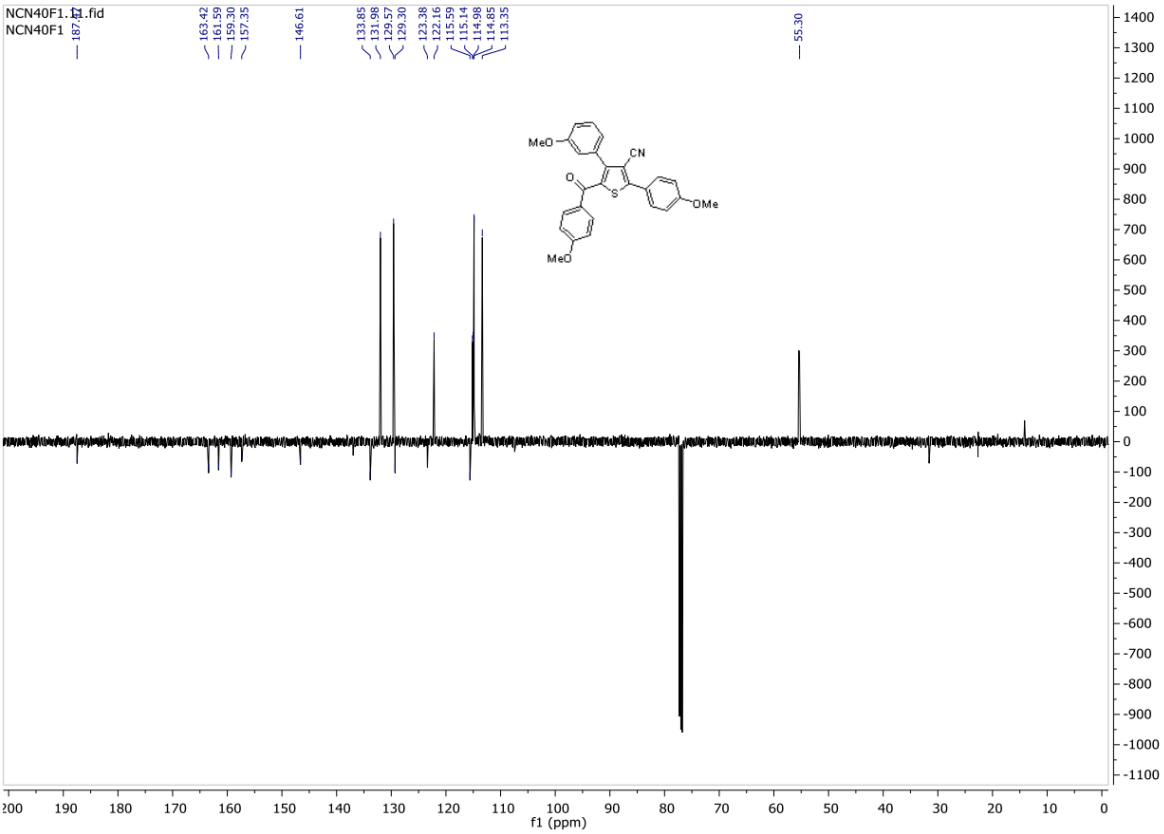
(5-Amino-3-(3-methoxyphenyl)thiophene-2,4-diyl)bis((4-methoxyphenyl)methanone) (1.3y)



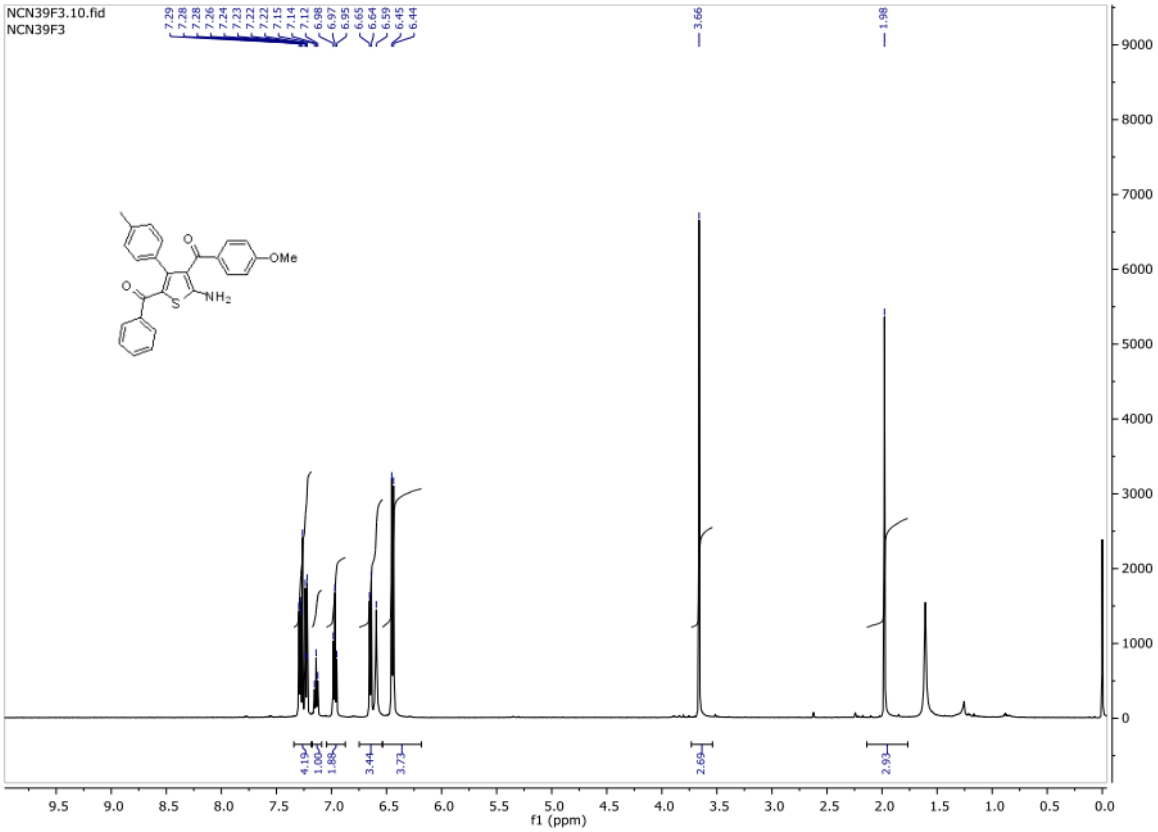


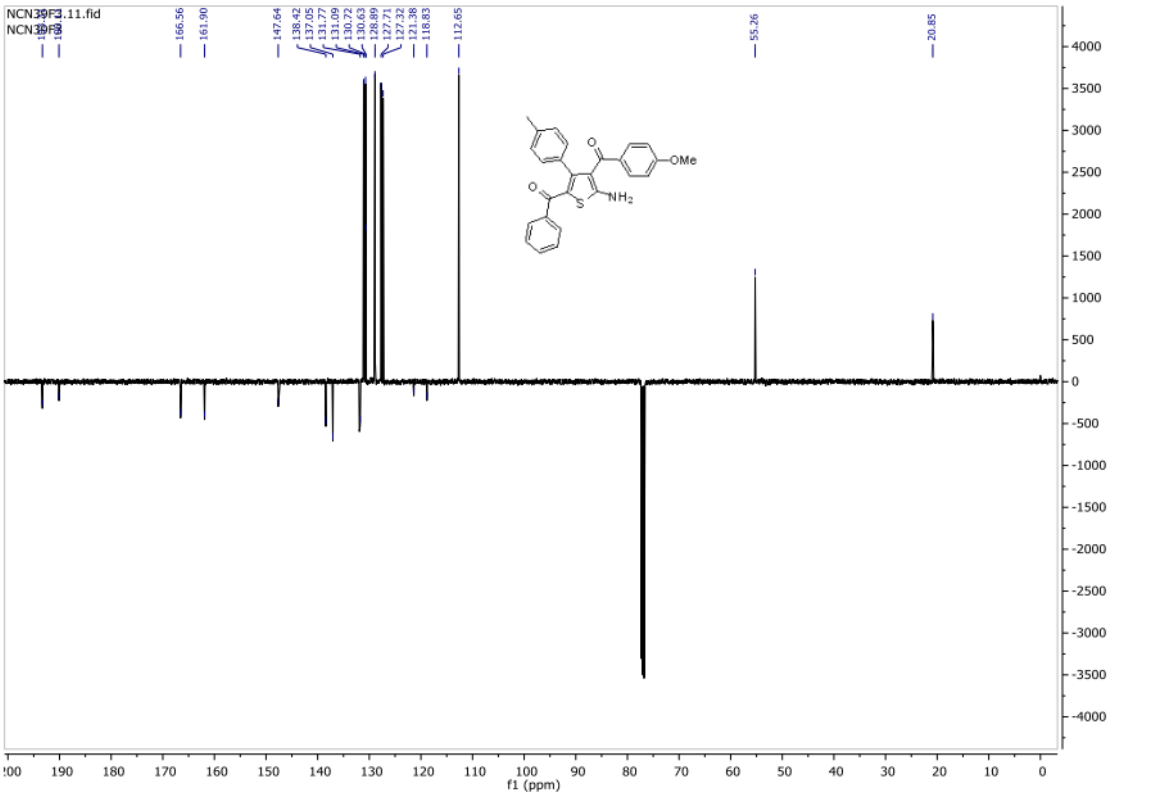
5-(4-Methoxybenzoyl)-4-(3-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4y)



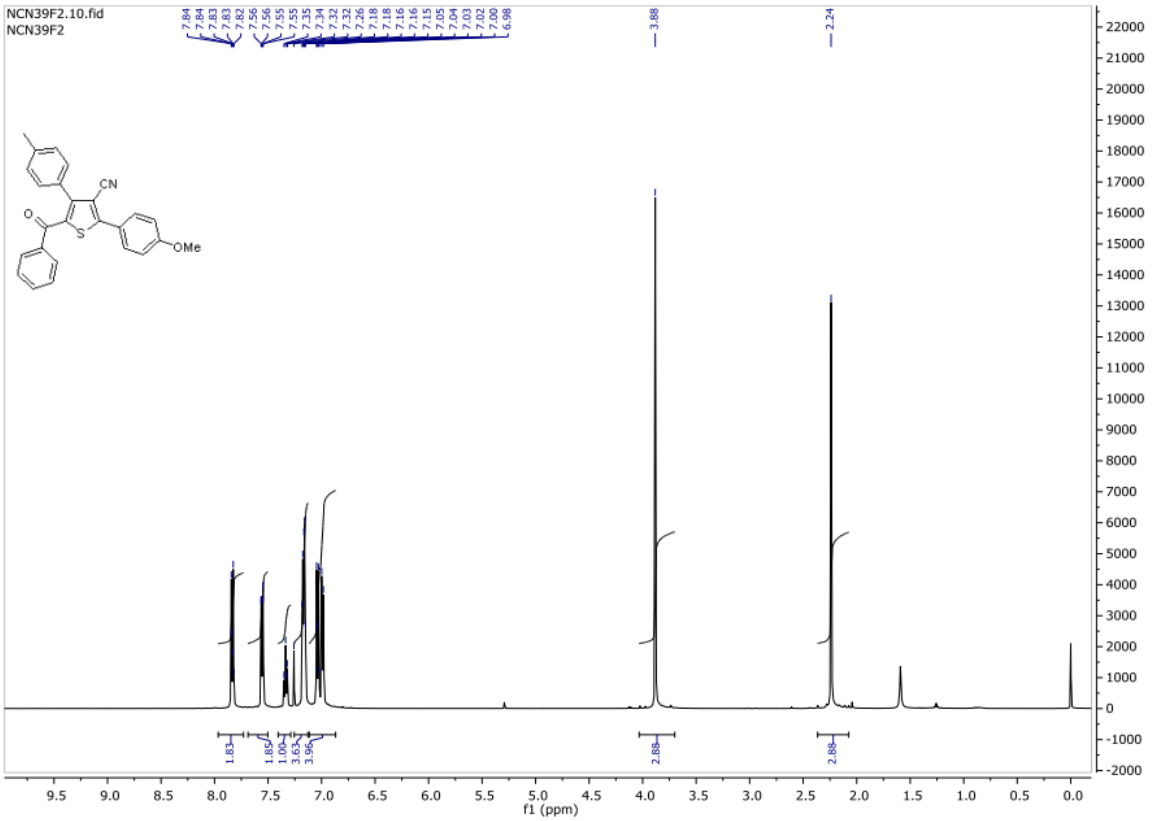


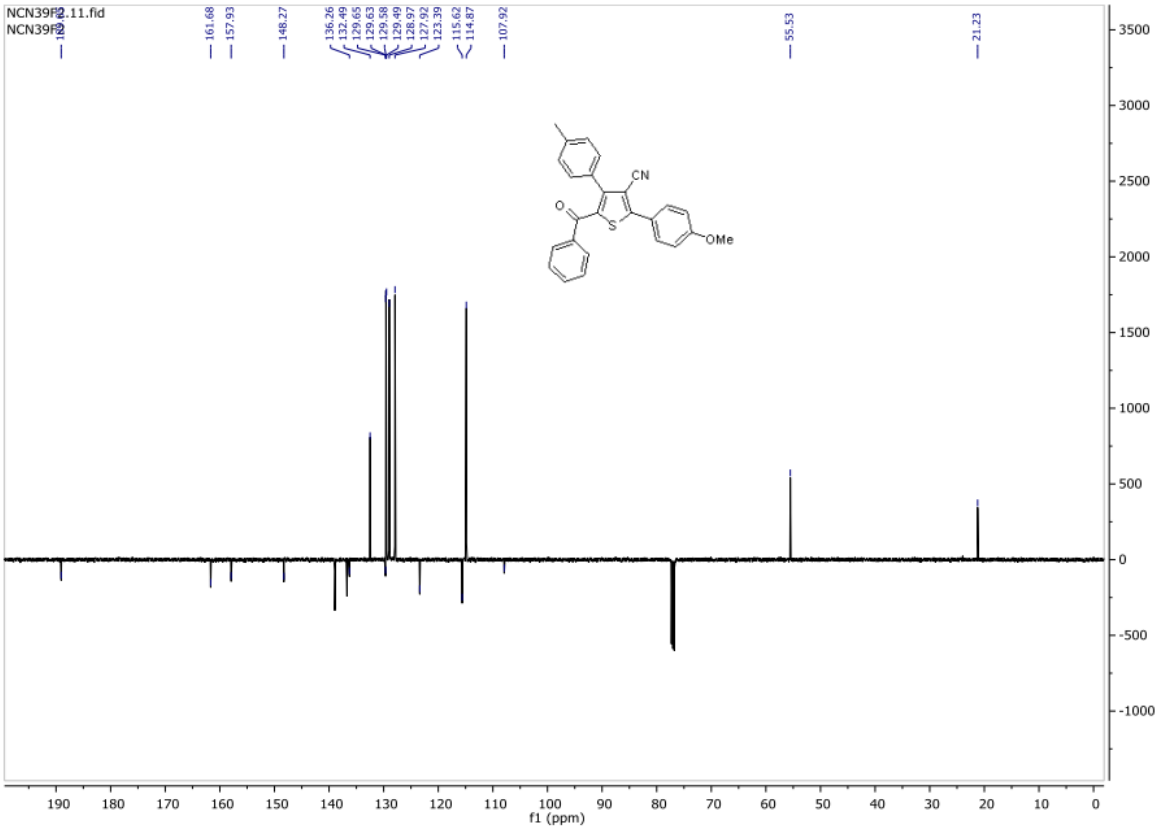
(5-Amino-4-(4-methoxybenzoyl)-3-(p-tolyl)thiophen-2-yl)(phenyl)methanone (1.3z)



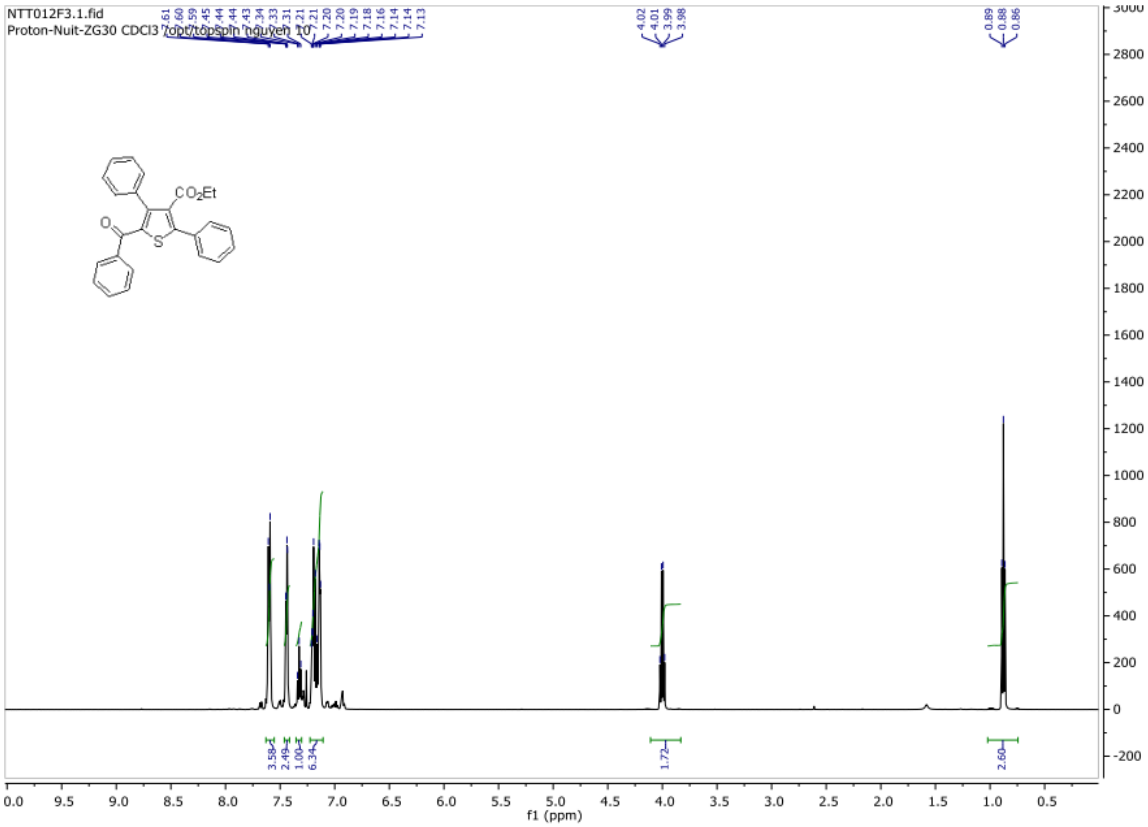


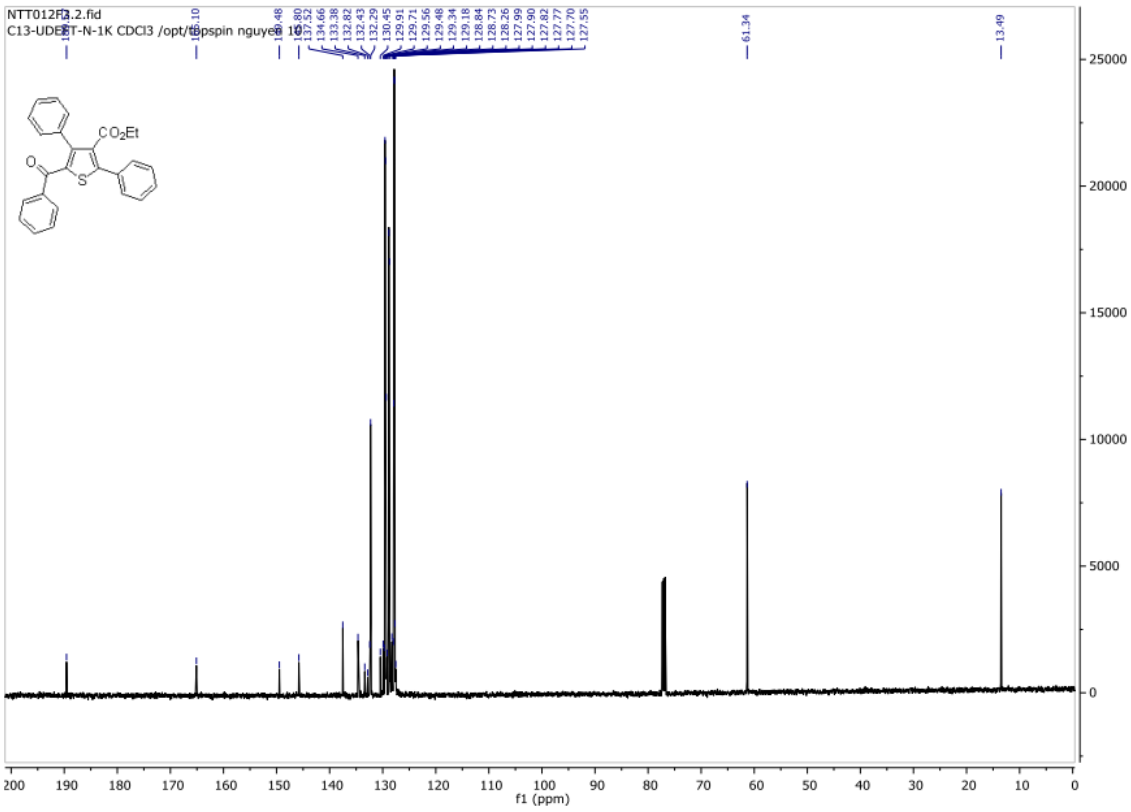
5-Benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-(p-tolyl)thiophene-3-carbonitrile (1.4z)



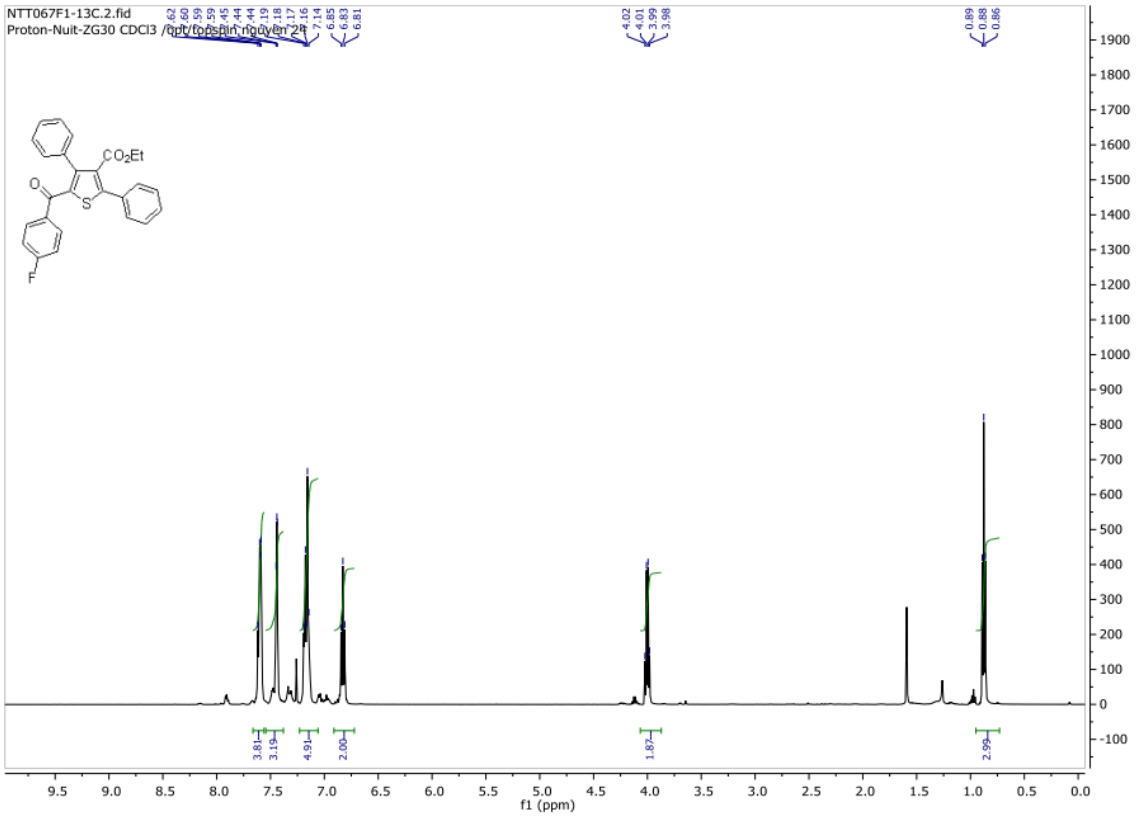


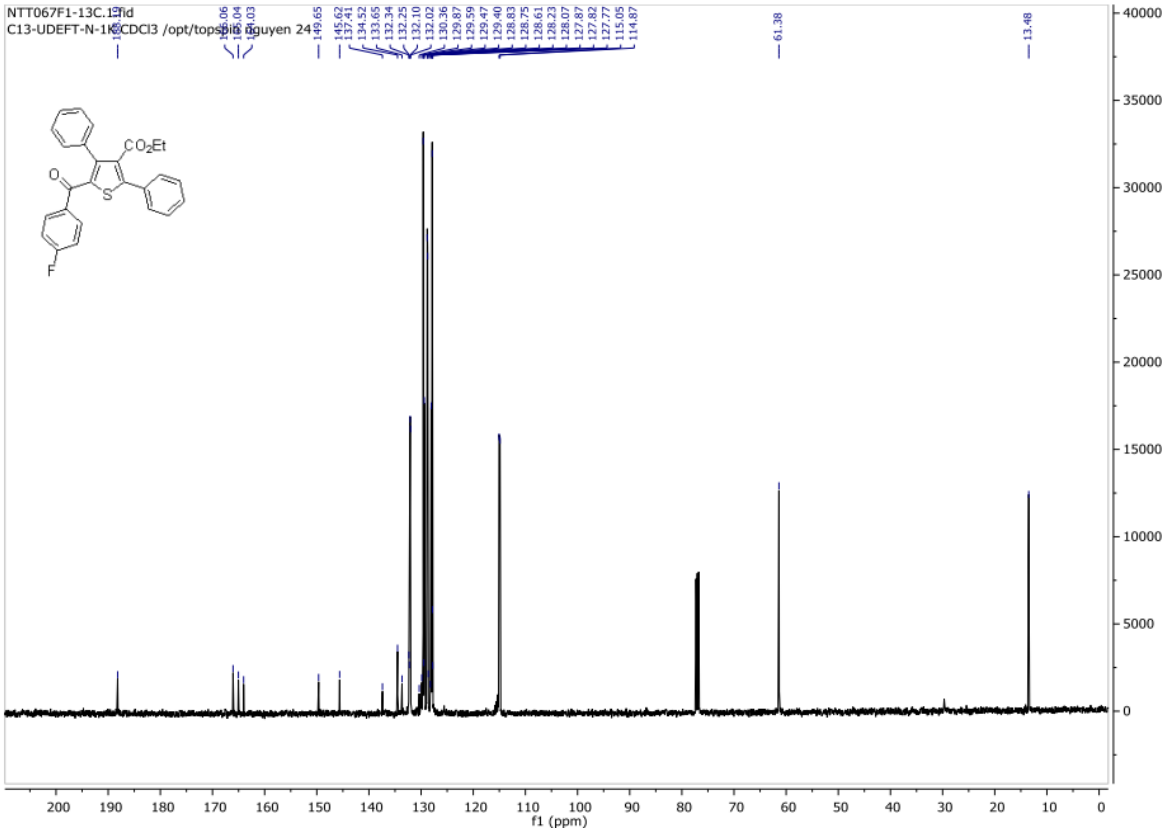
Ethyl 5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6a)



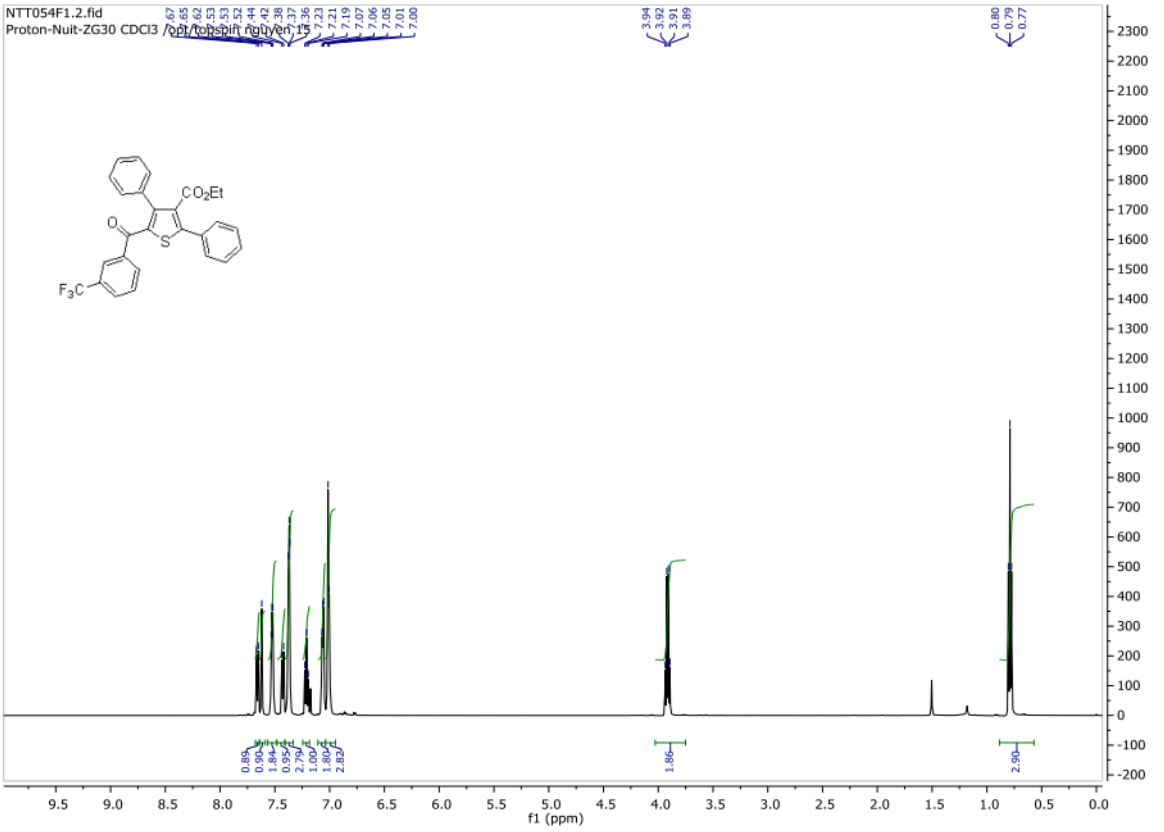


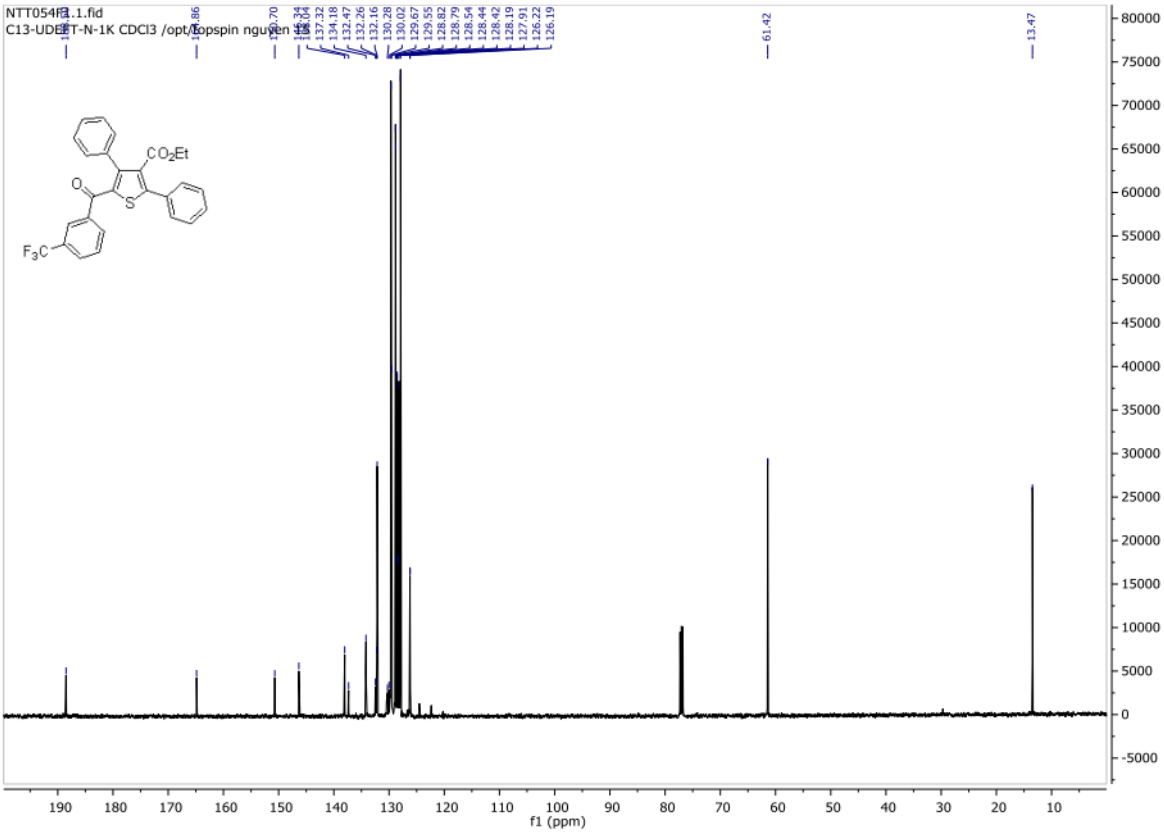
Ethyl 5-(4-fluorobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6b)



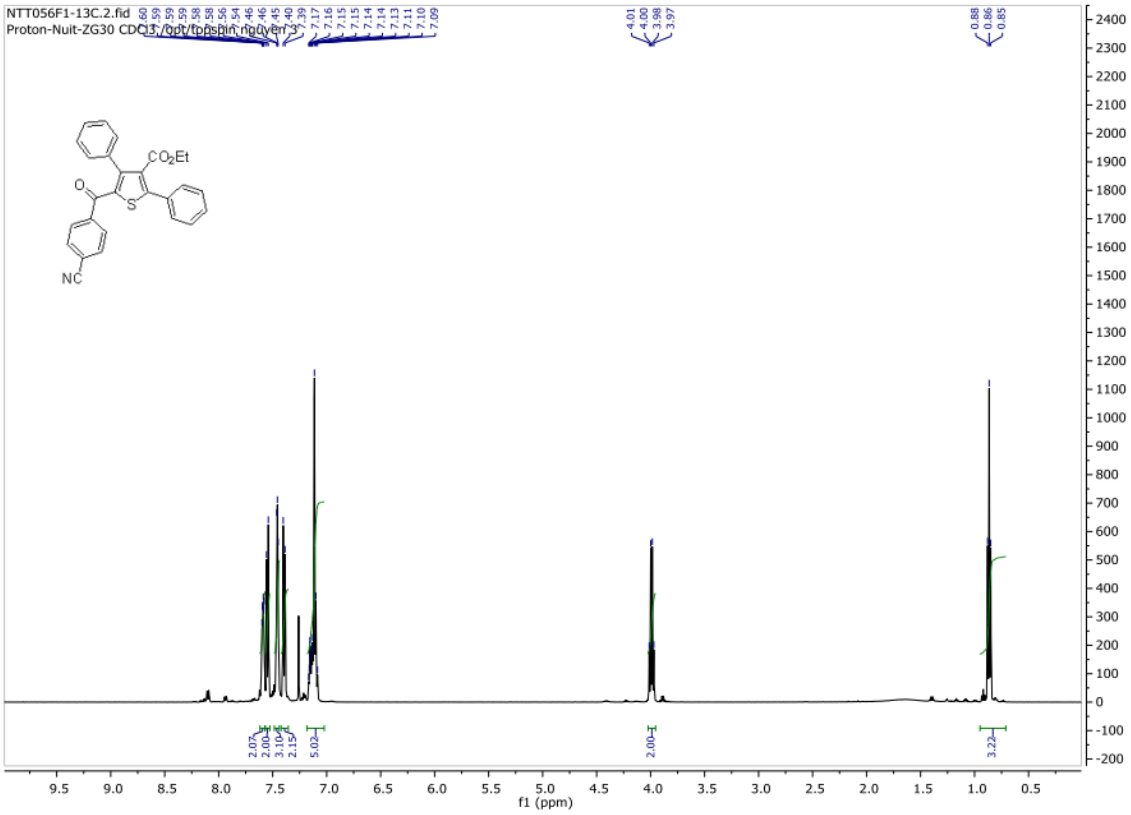


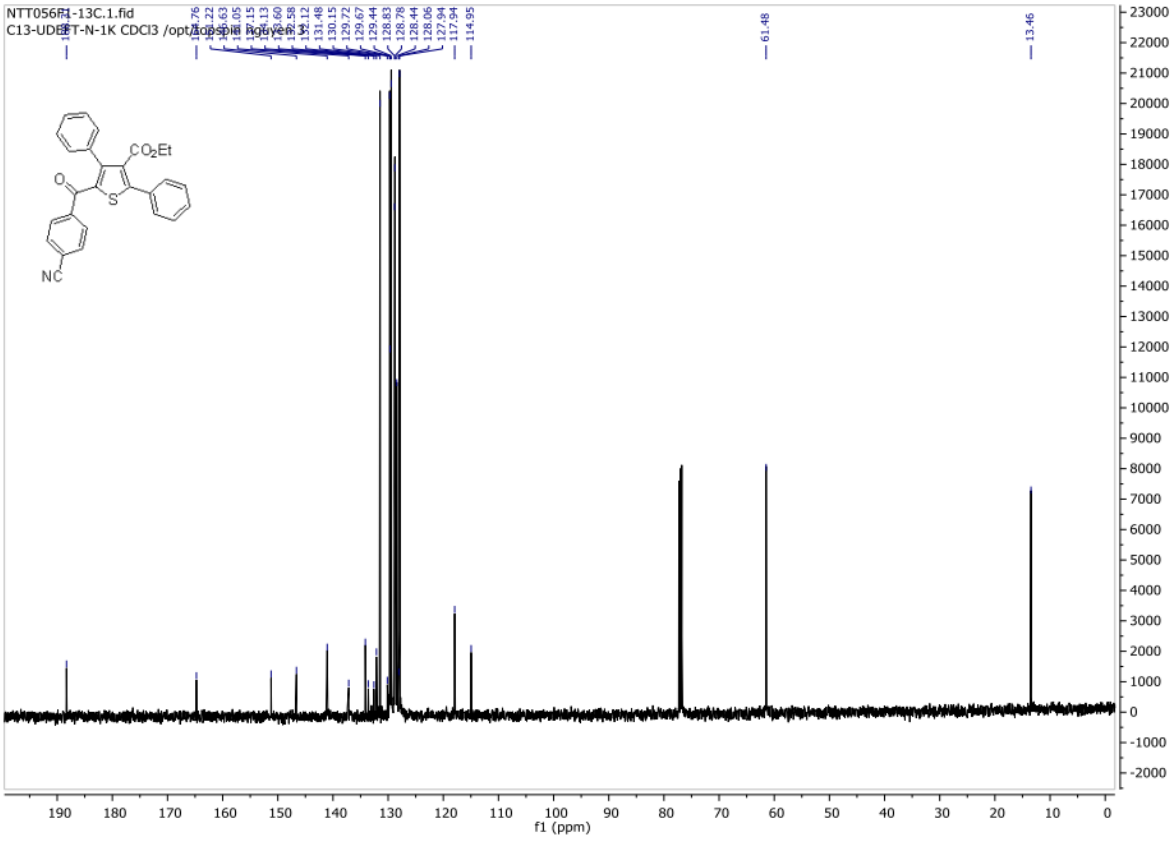
Ethyl 2,4-diphenyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzoyl)thiophene-3-carboxylate (1.6c)



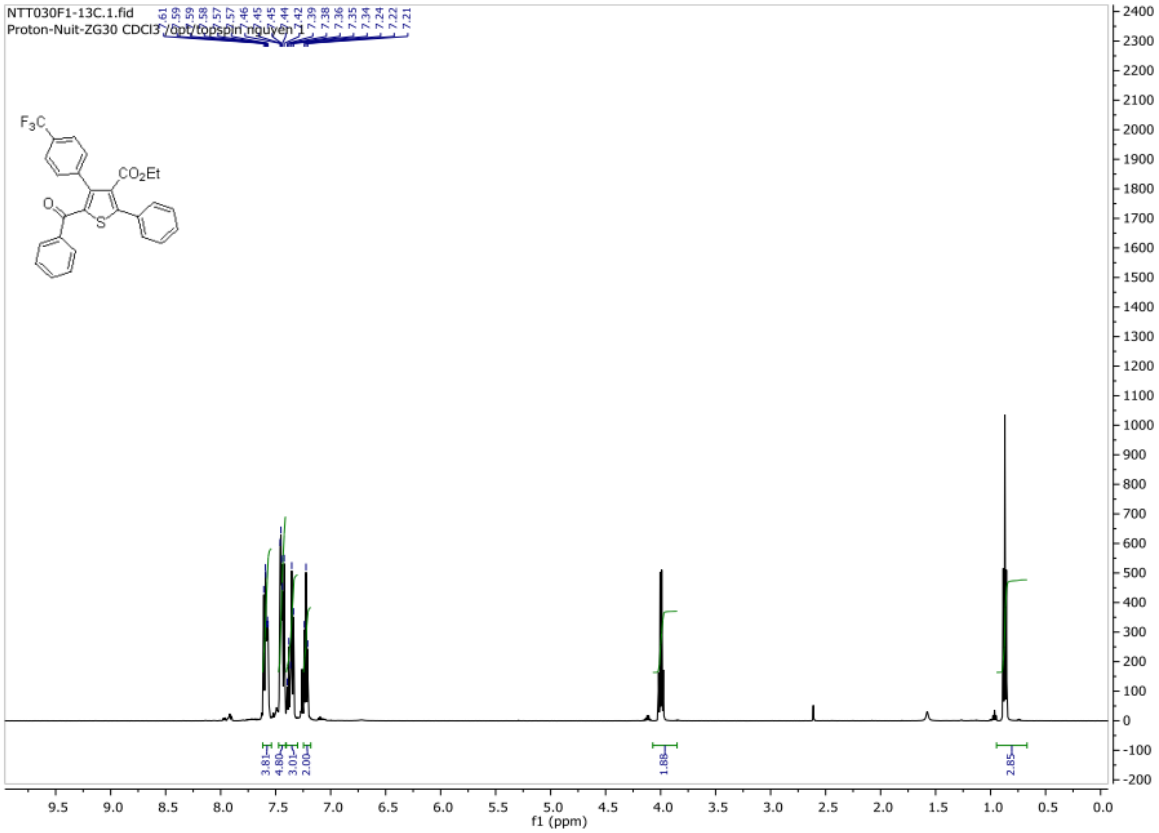


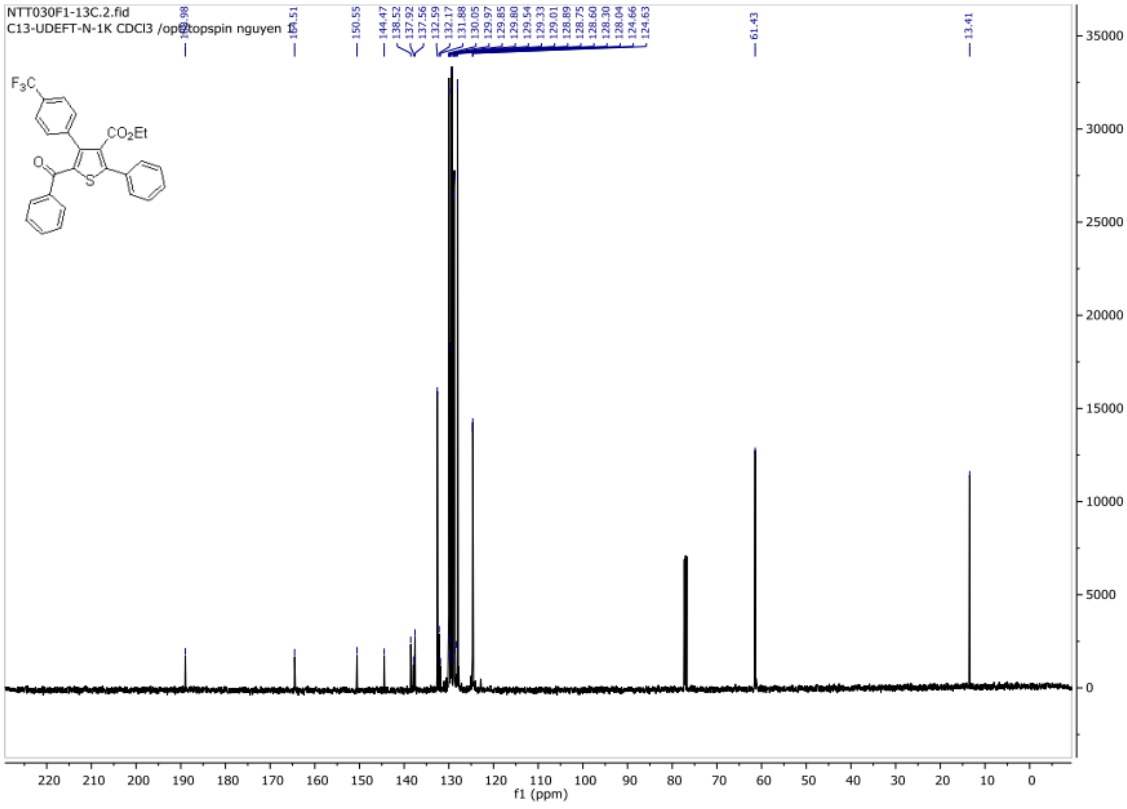
Ethyl 5-(4-cyanobenzoyl)-2,4-diphenylthiophene-3-carboxylate (1.6d)



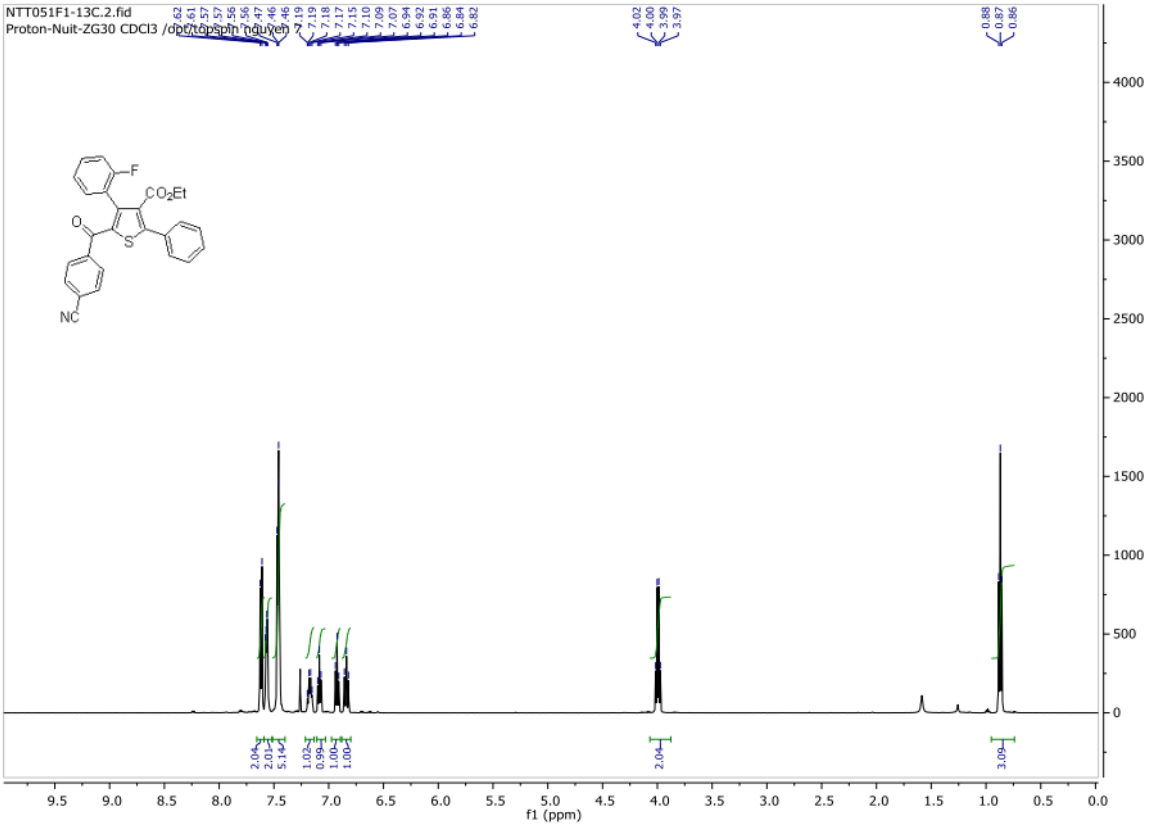


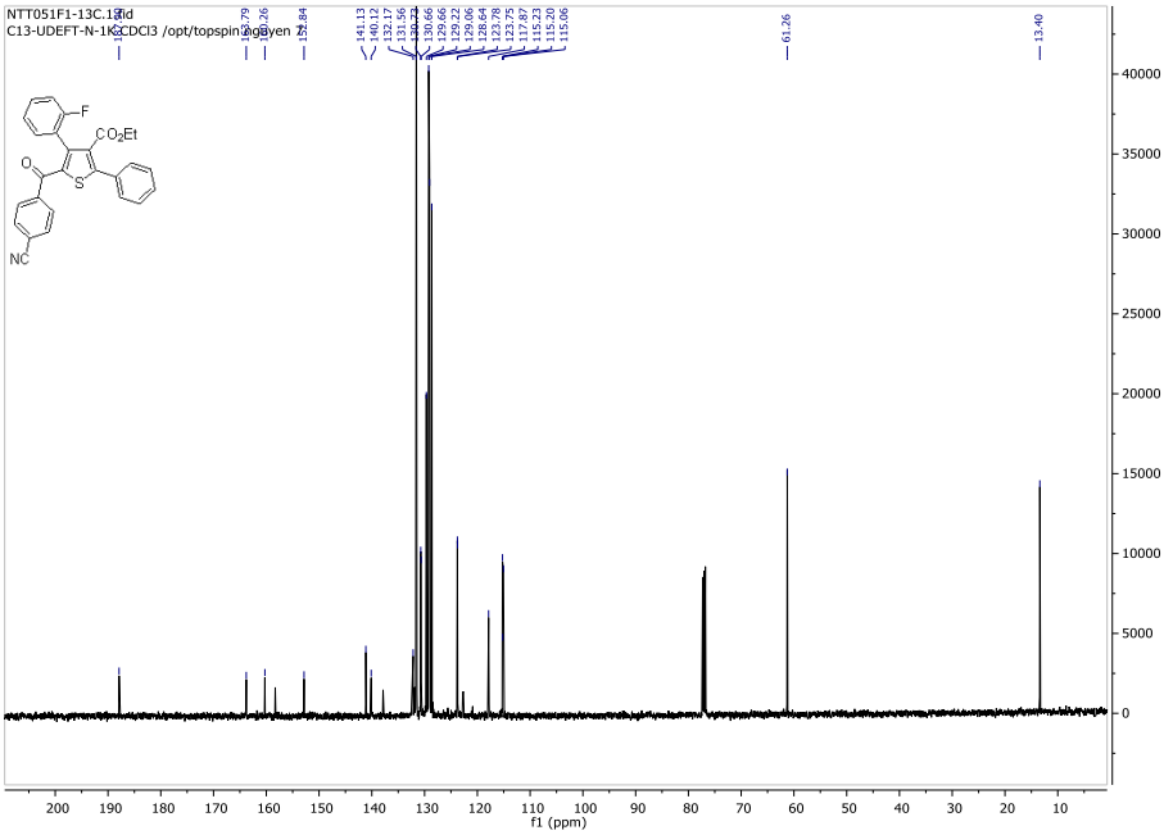
Ethyl 5-benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-3-carboxylate (1.6e)



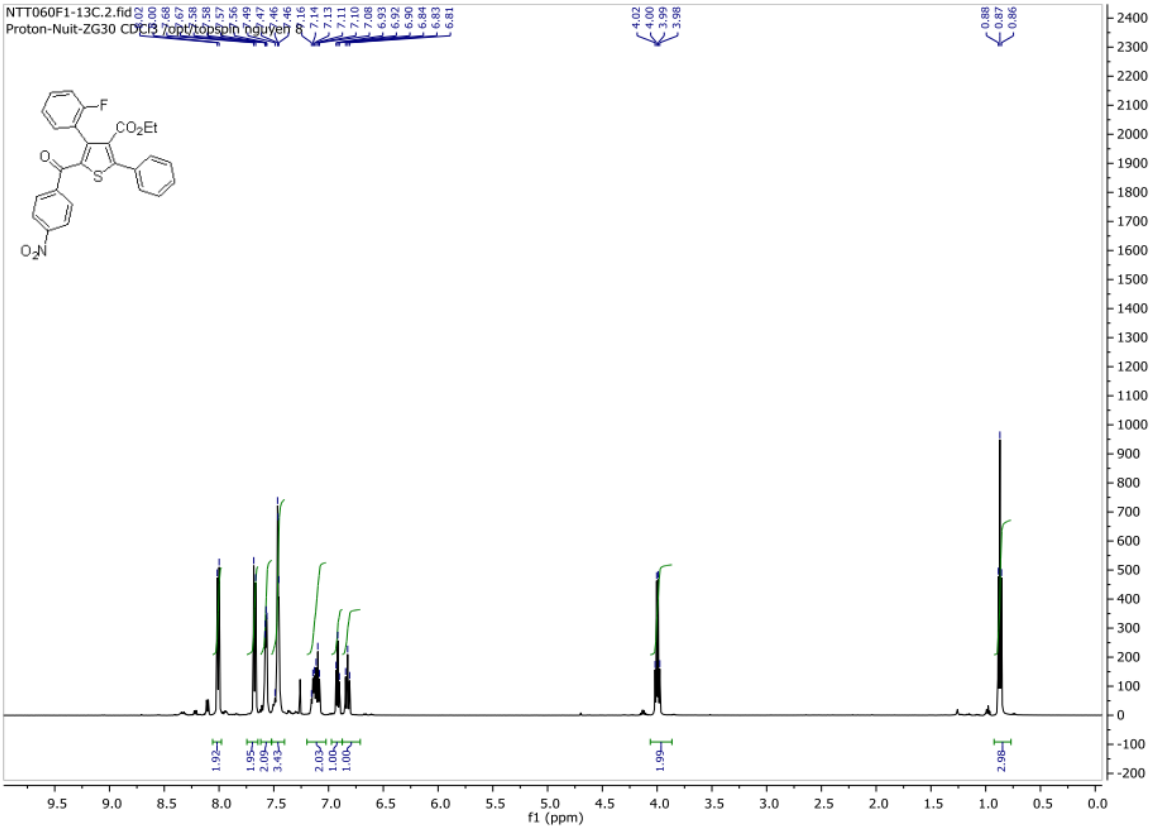


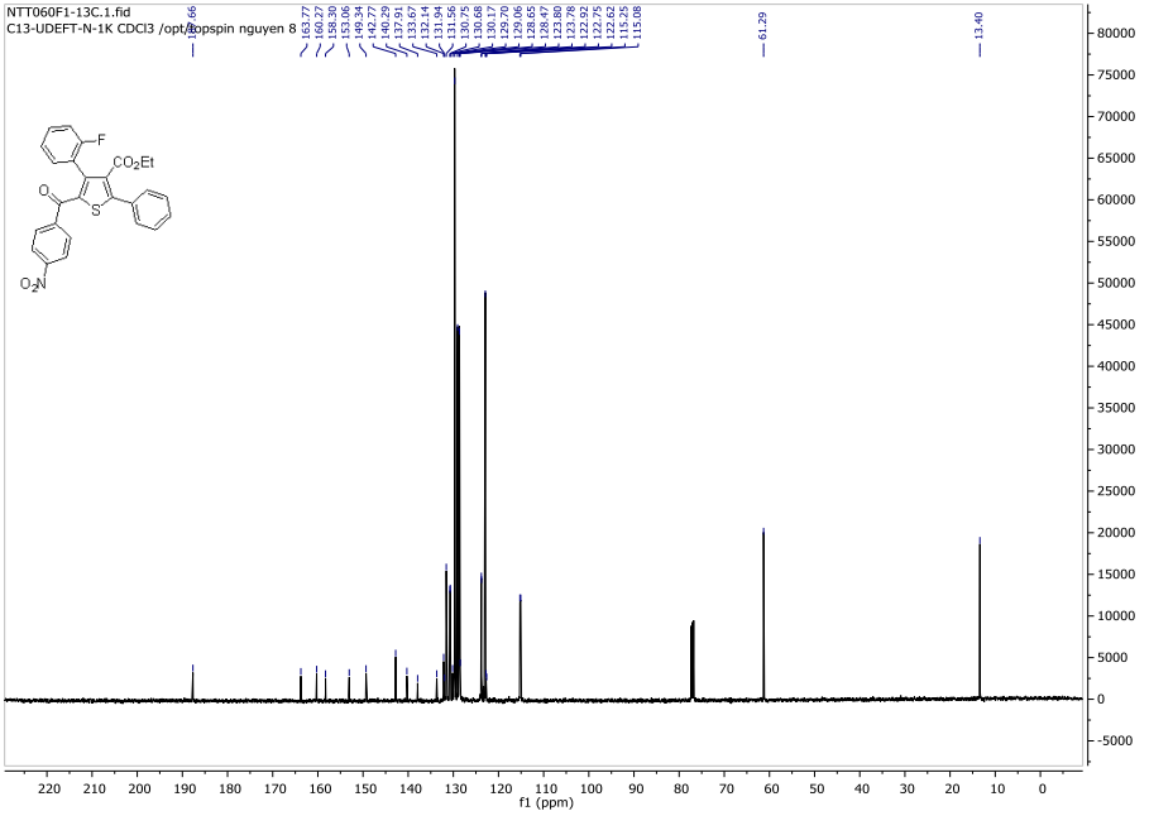
Ethyl 5-(4-cyanobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6f)



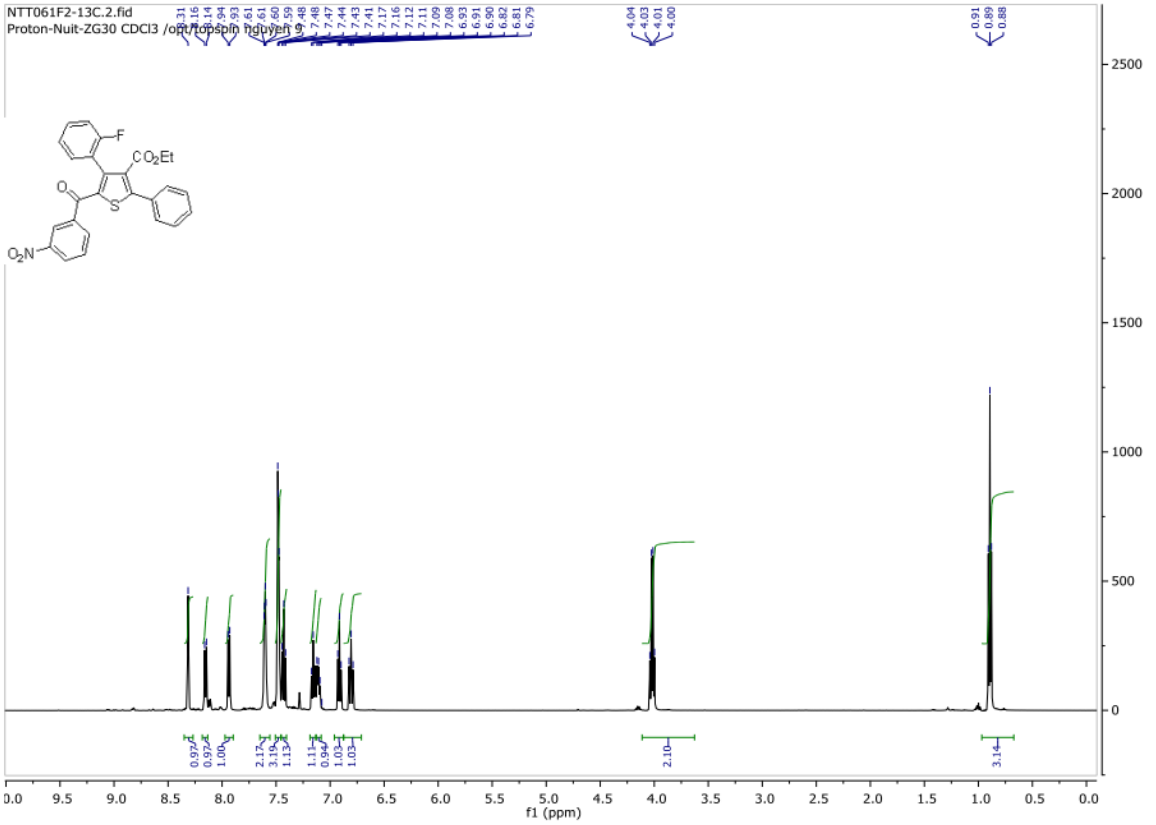


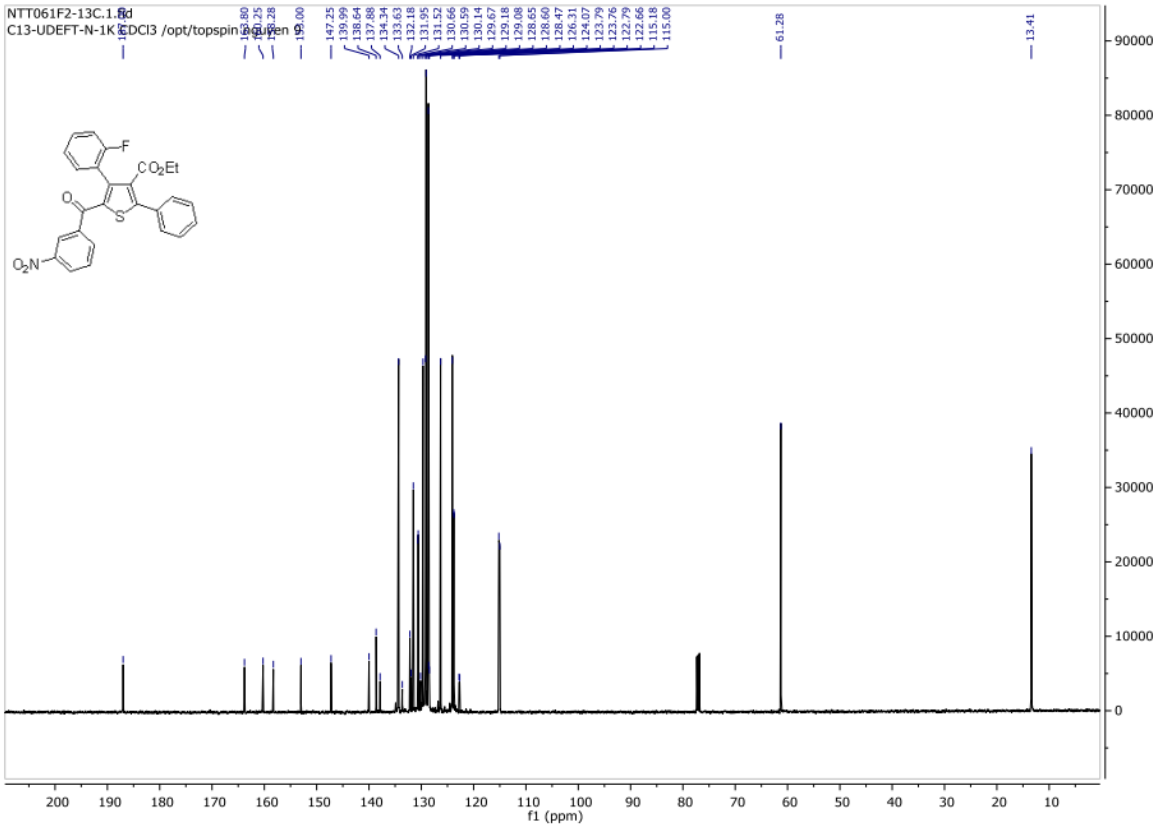
Ethyl 4-(2-fluorophenyl)-5-(4-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6g)



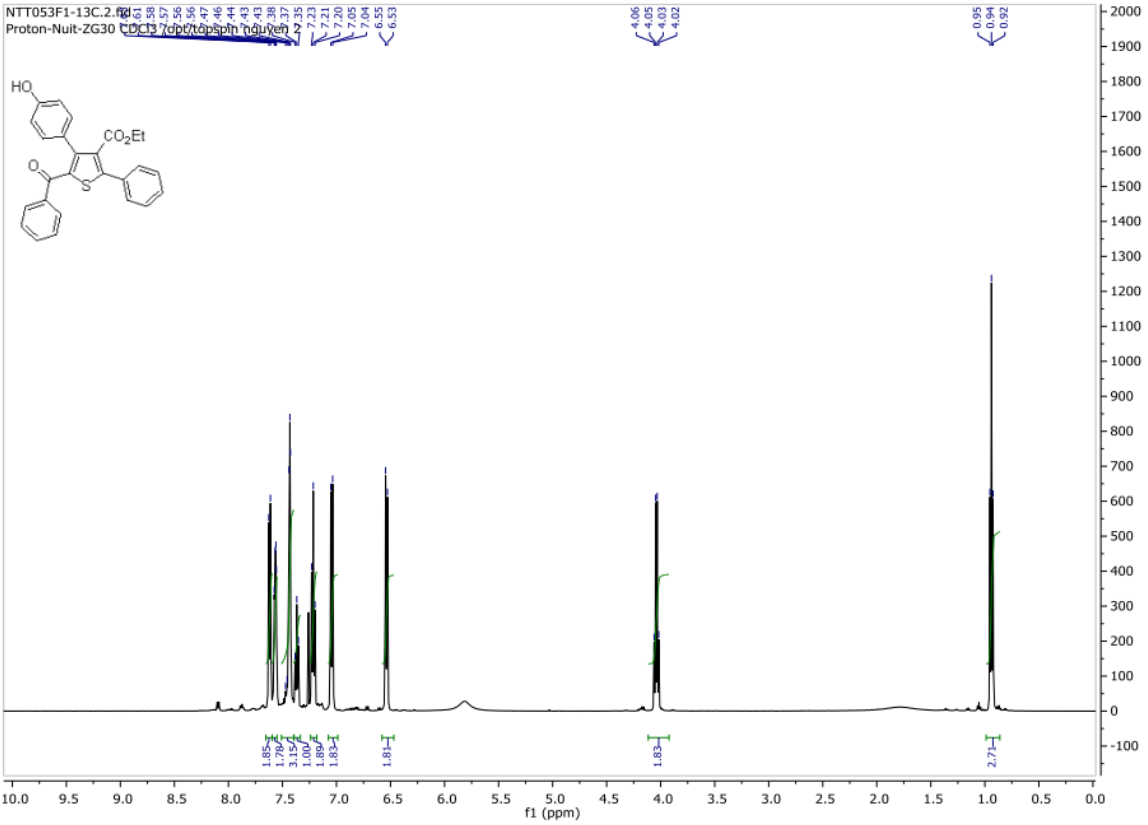


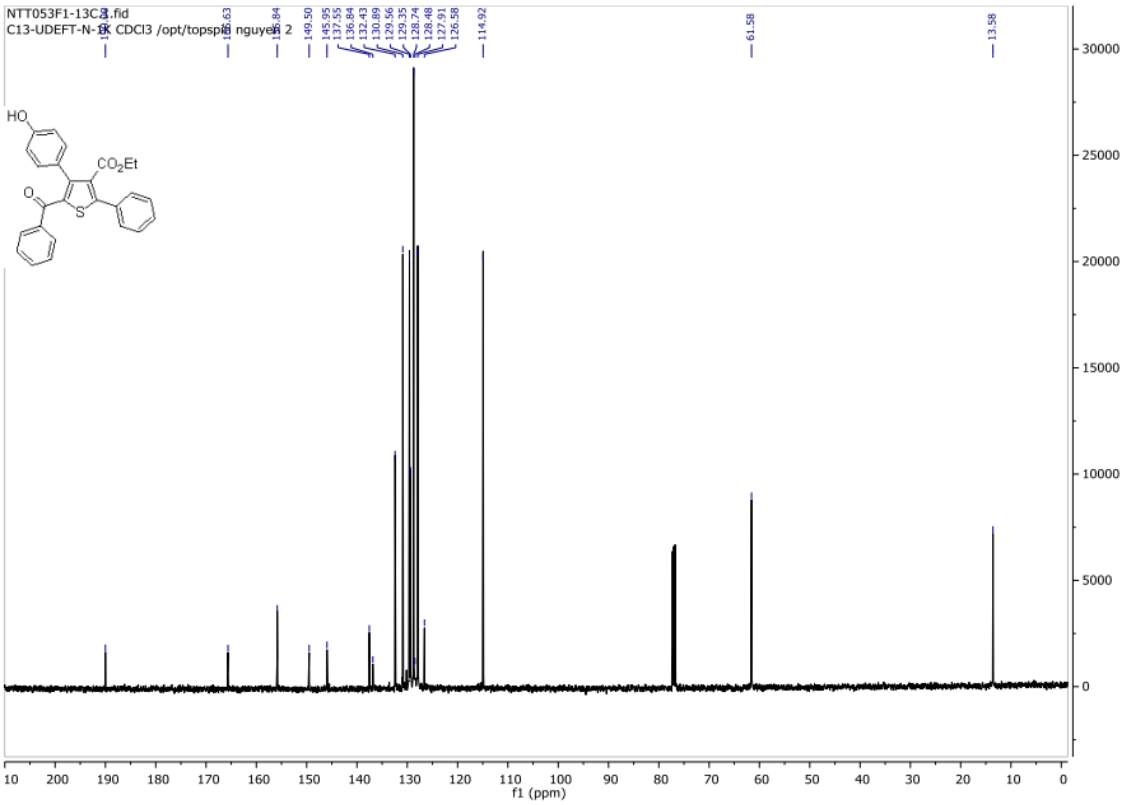
Ethyl 4-(2-fluorophenyl)-5-(3-nitrobenzoyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6h)



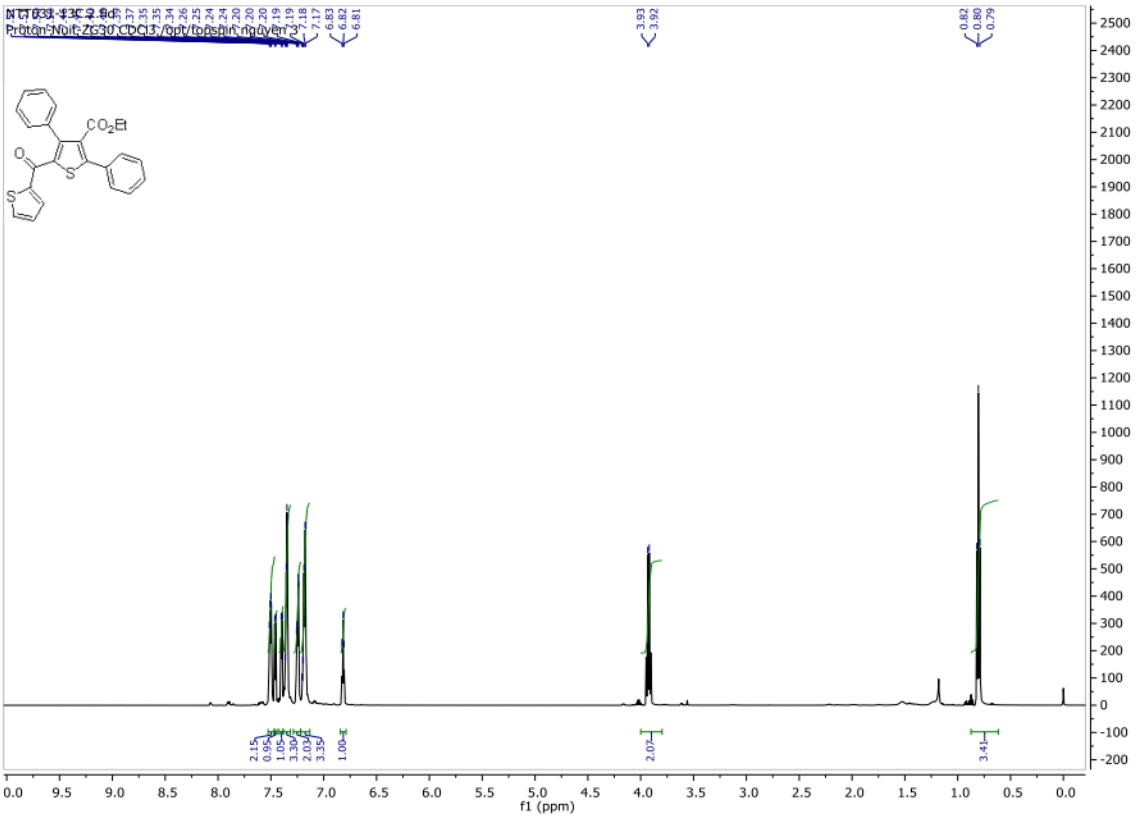


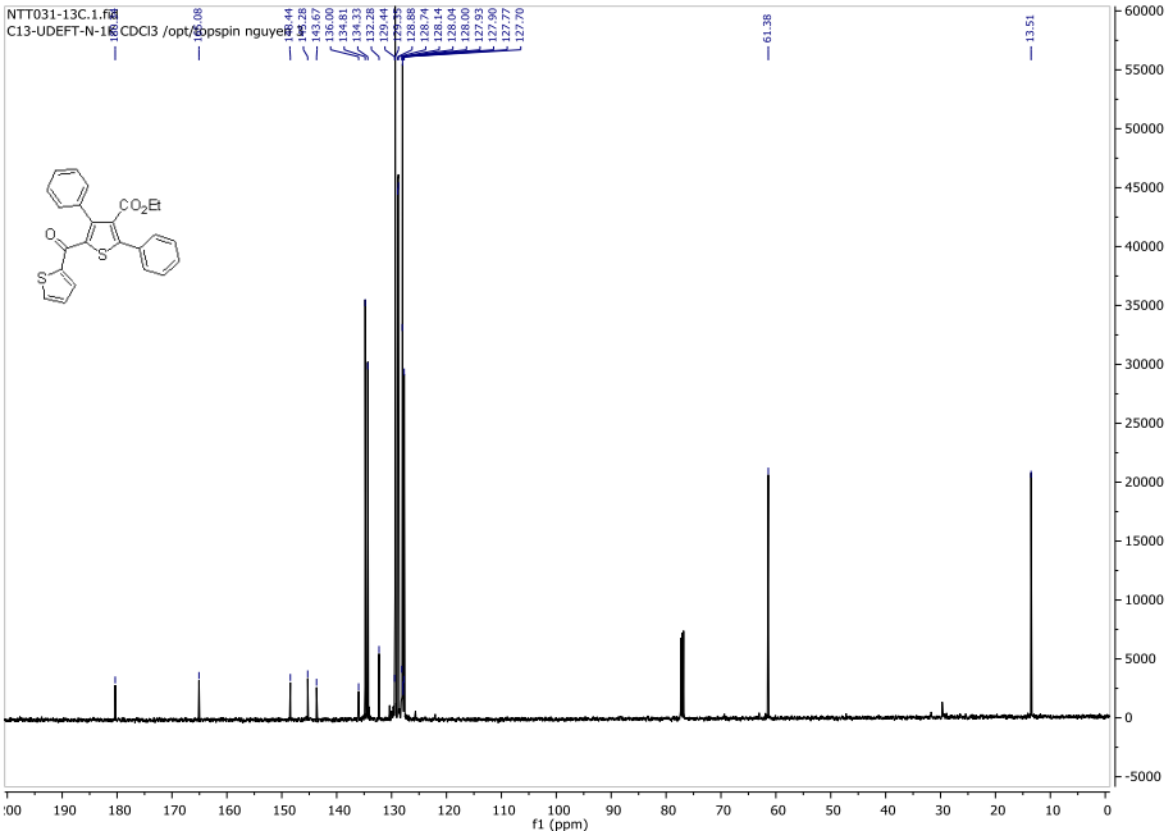
Ethyl 5-benzoyl-4-(4-hydroxyphenyl)-2-phenylthiophene-3-carboxylate (1.6i)



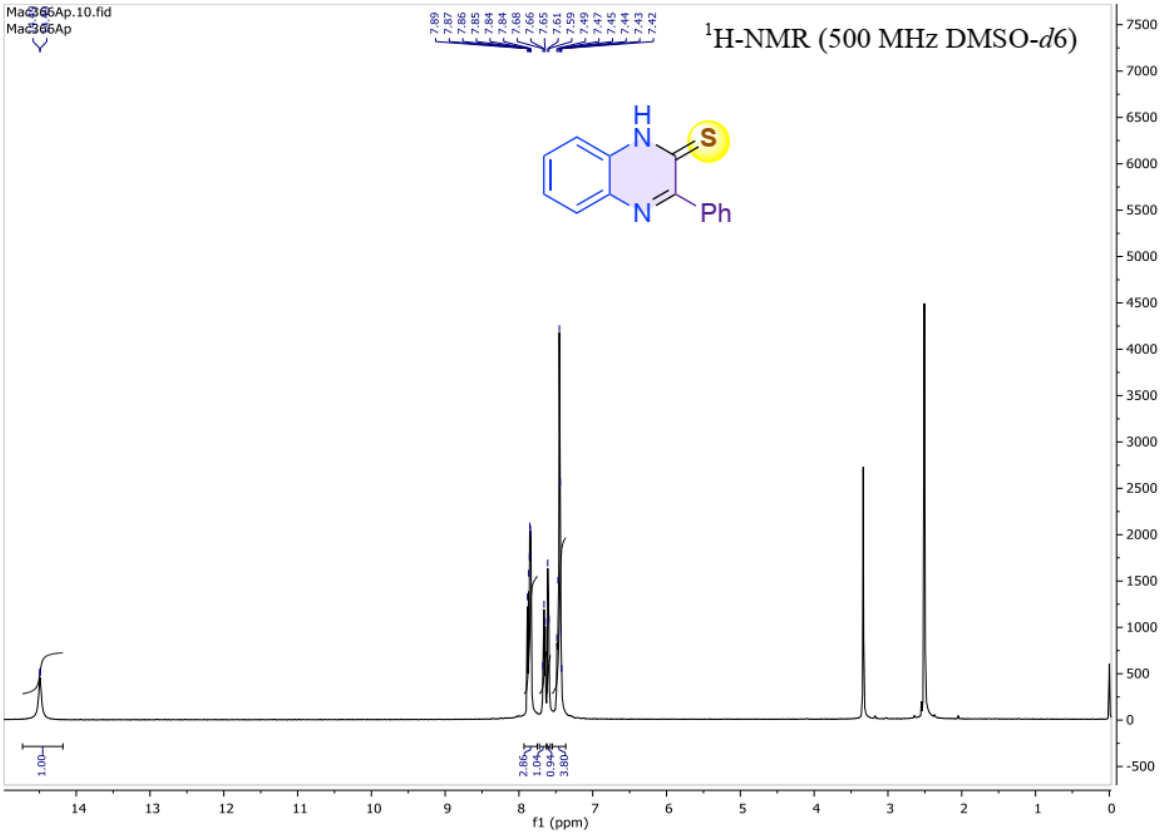


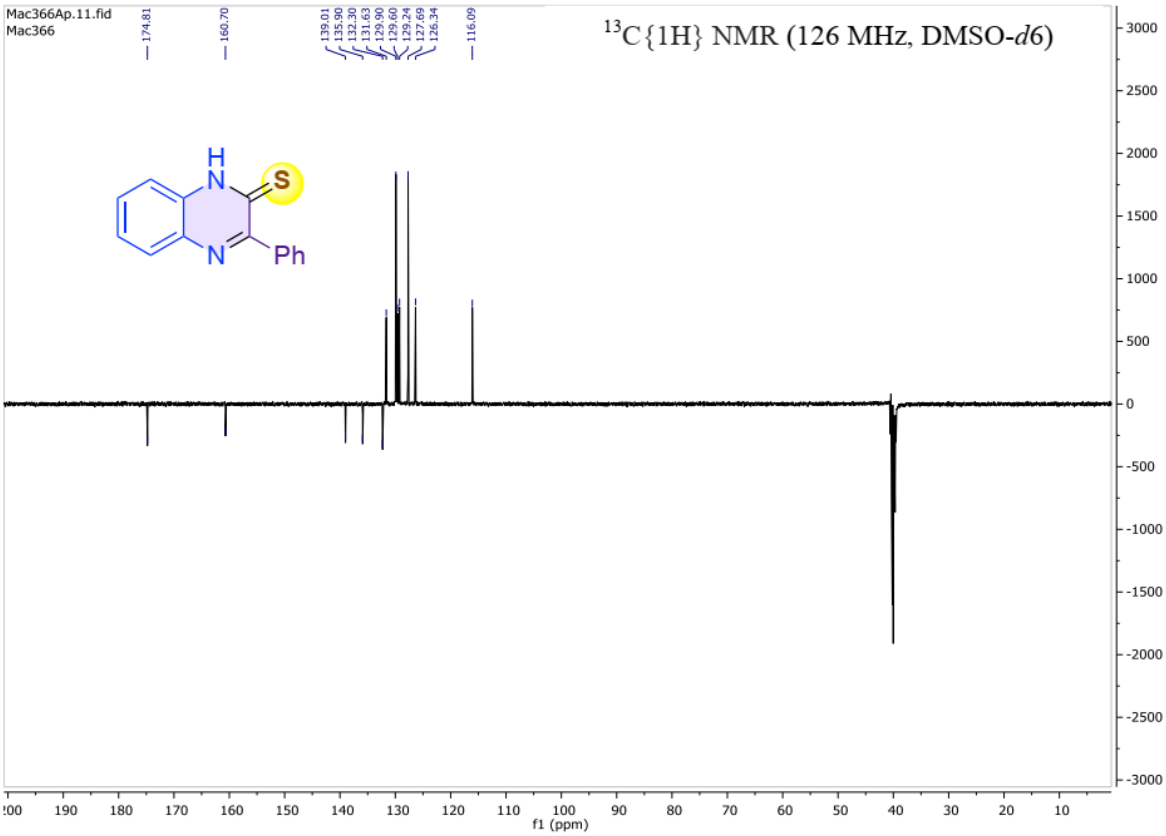
Ethyl 2,4-diphenyl-5-(thiophene-2-carbonyl)thiophene-3-carboxylate (1.6j)



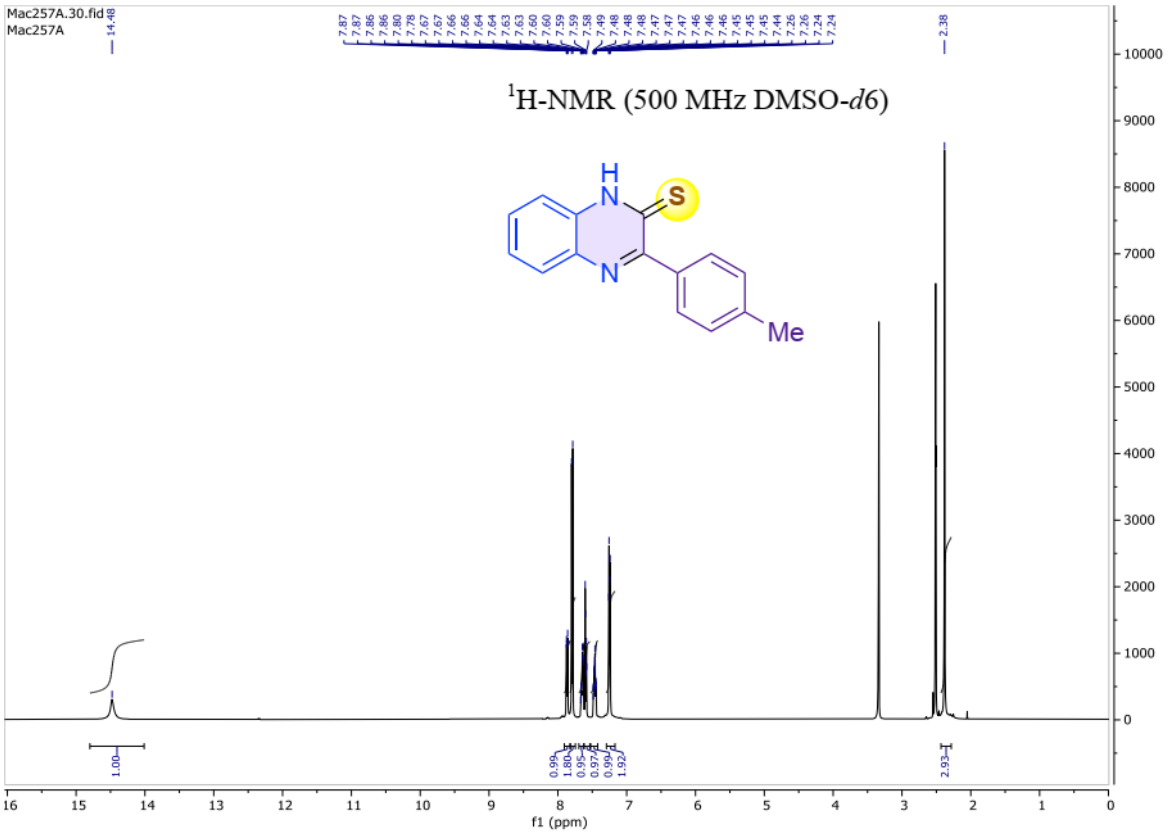


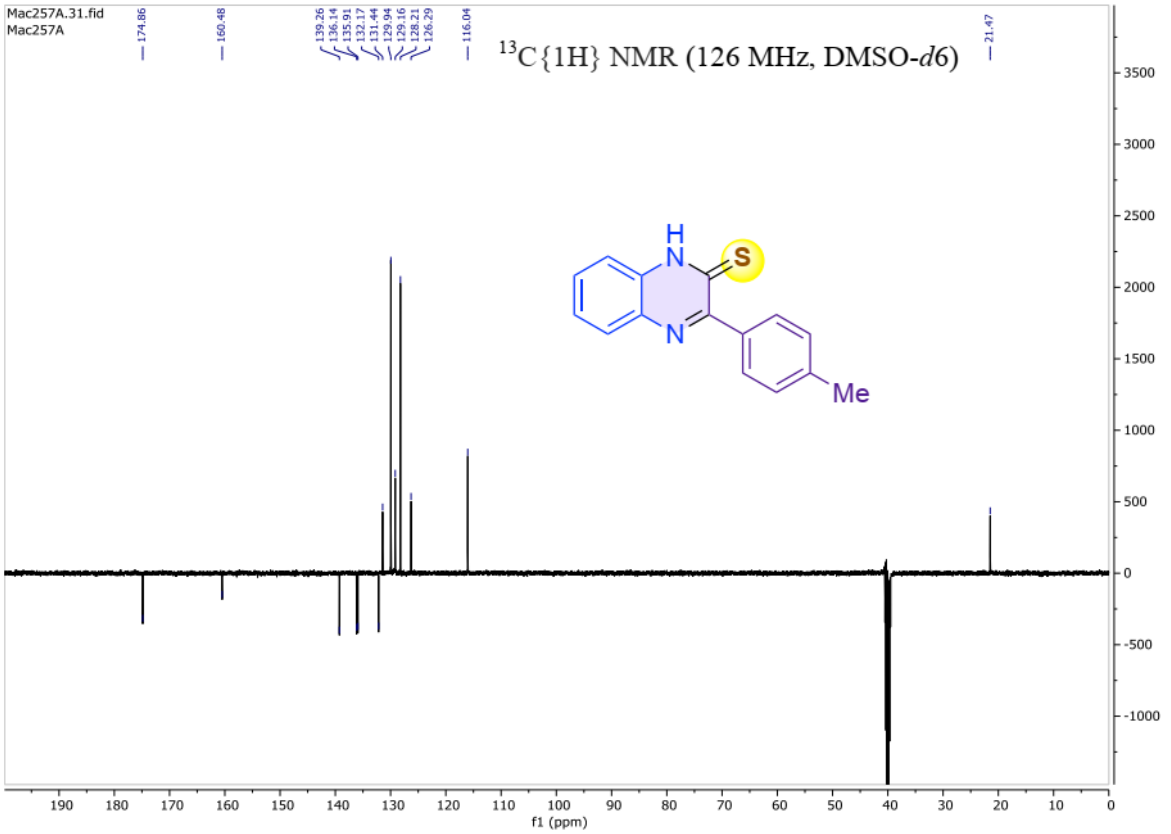
3-Phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3aa)



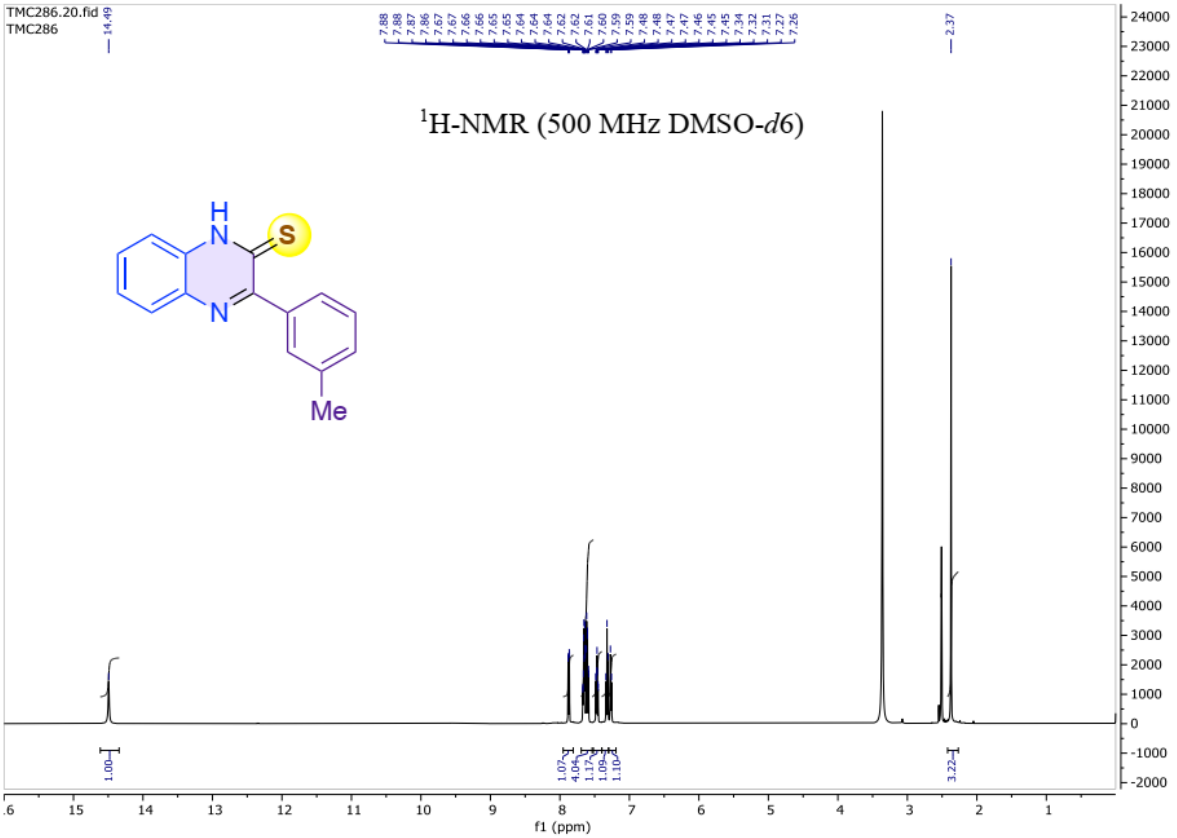


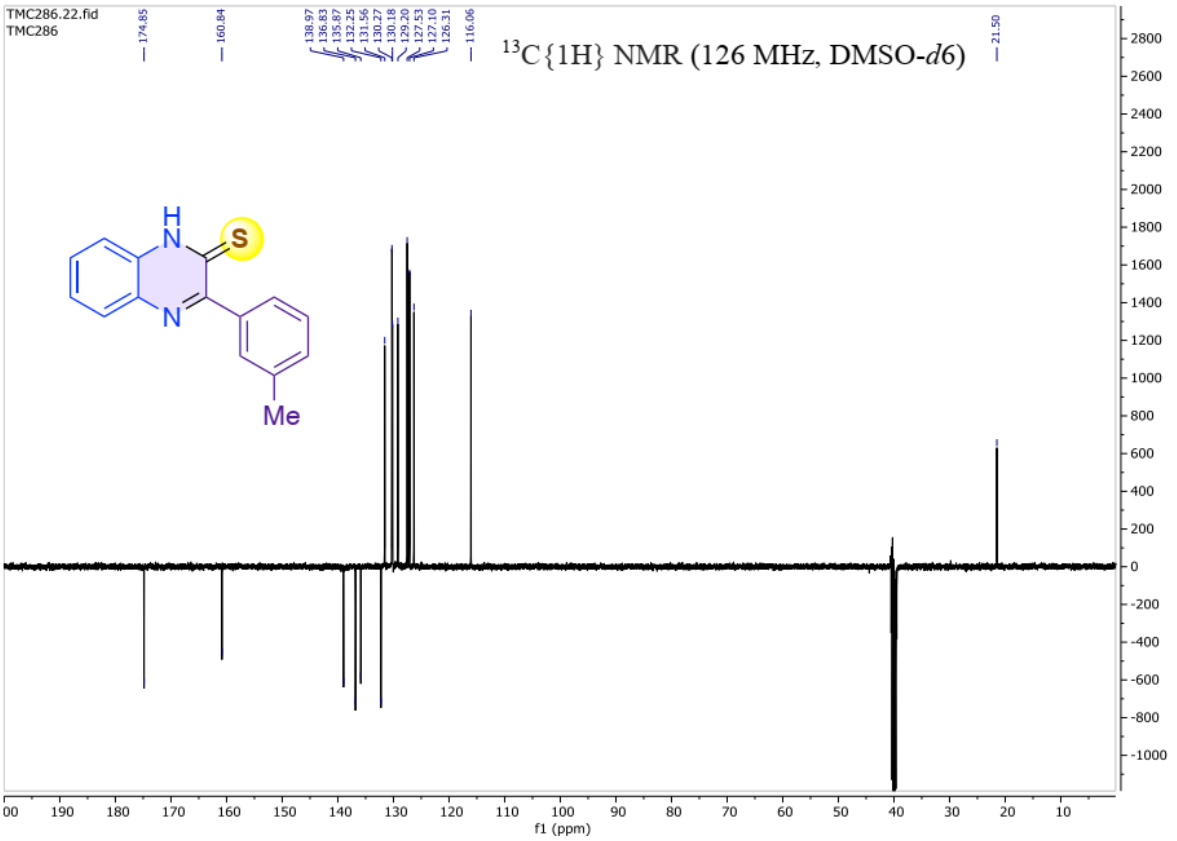
3-(*p*-Tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ab)



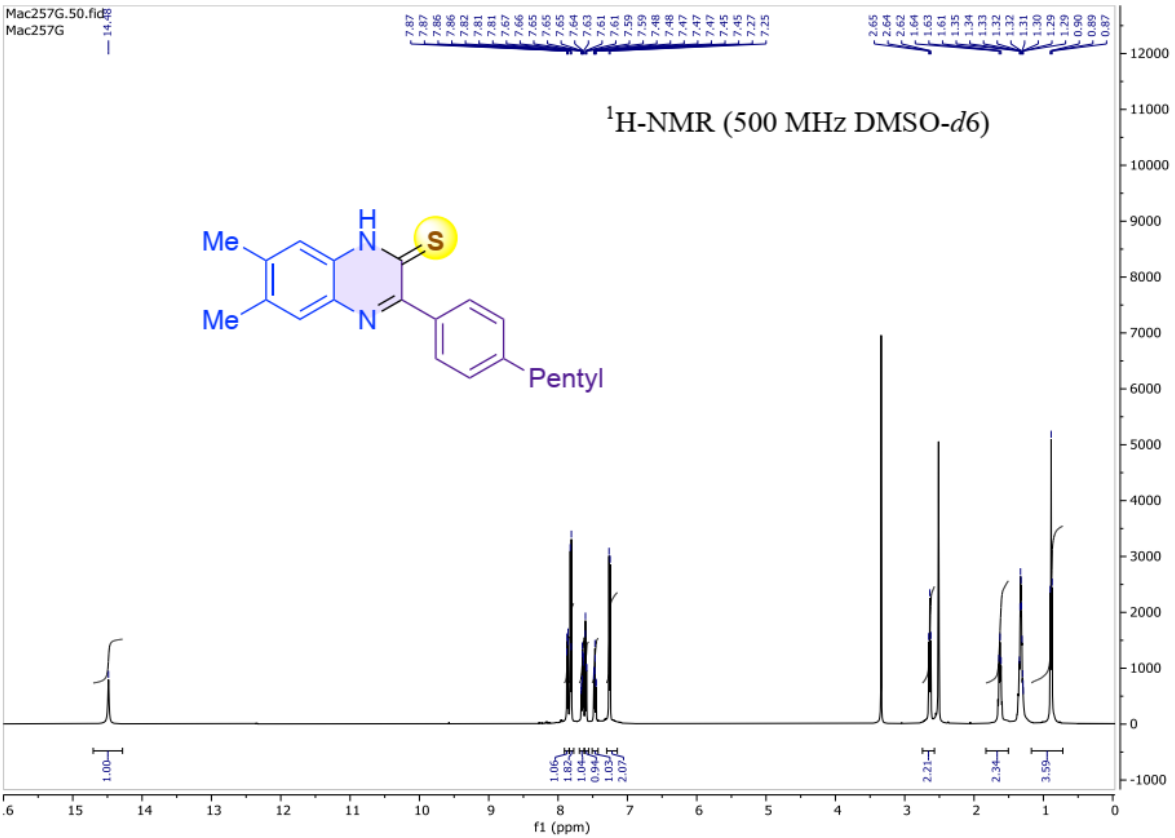


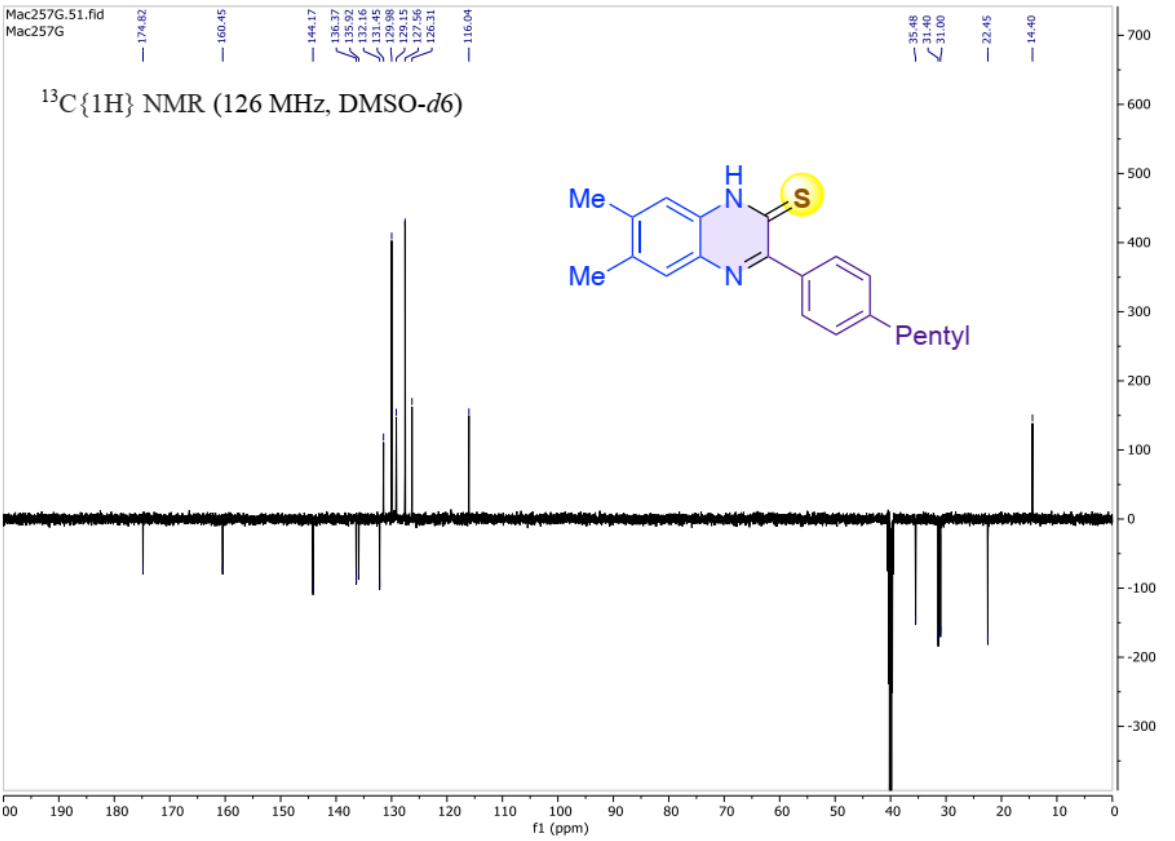
3-(*m*-Tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ac)



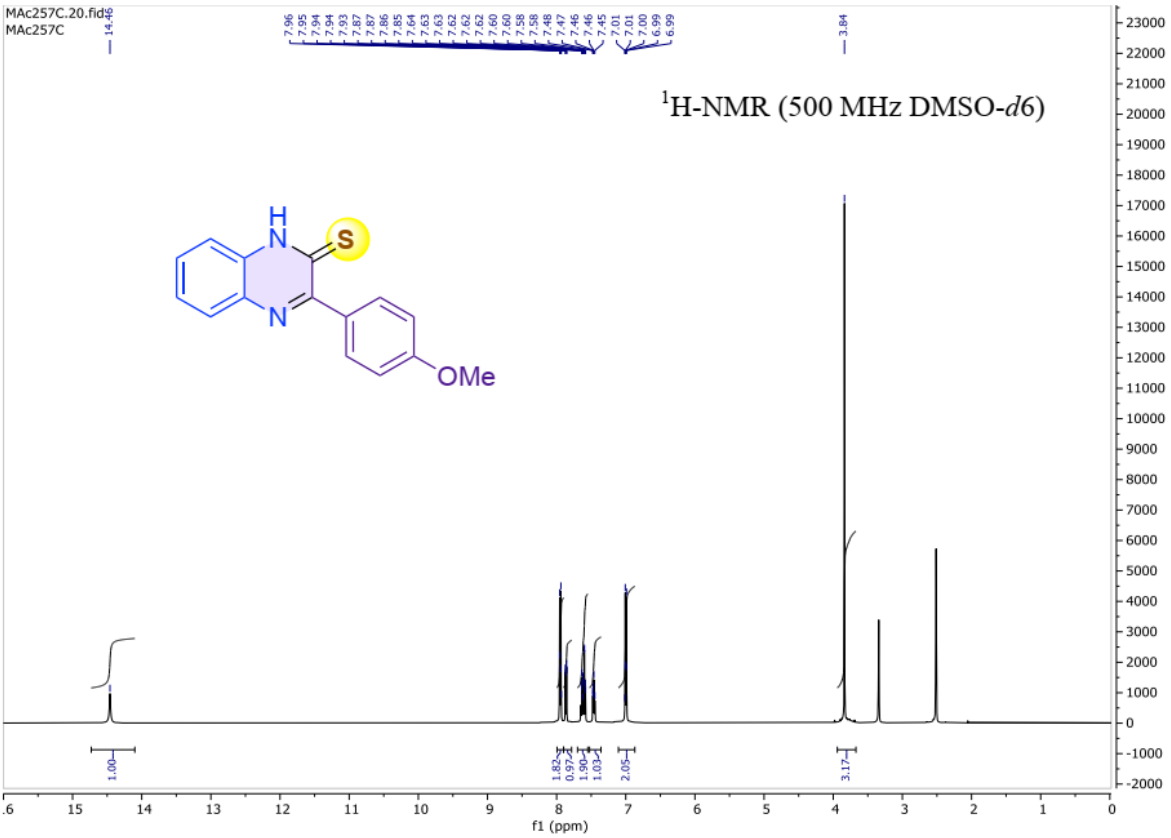


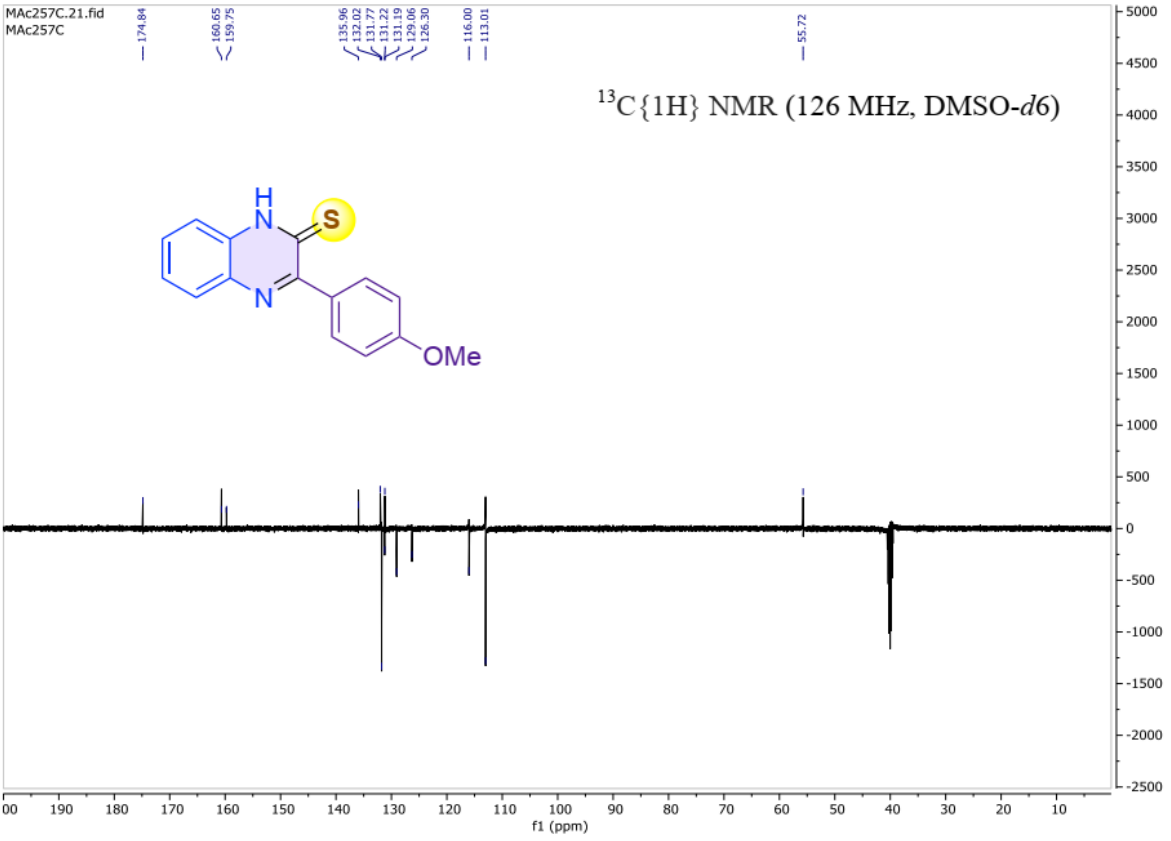
3-(4-Pentylphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ad)



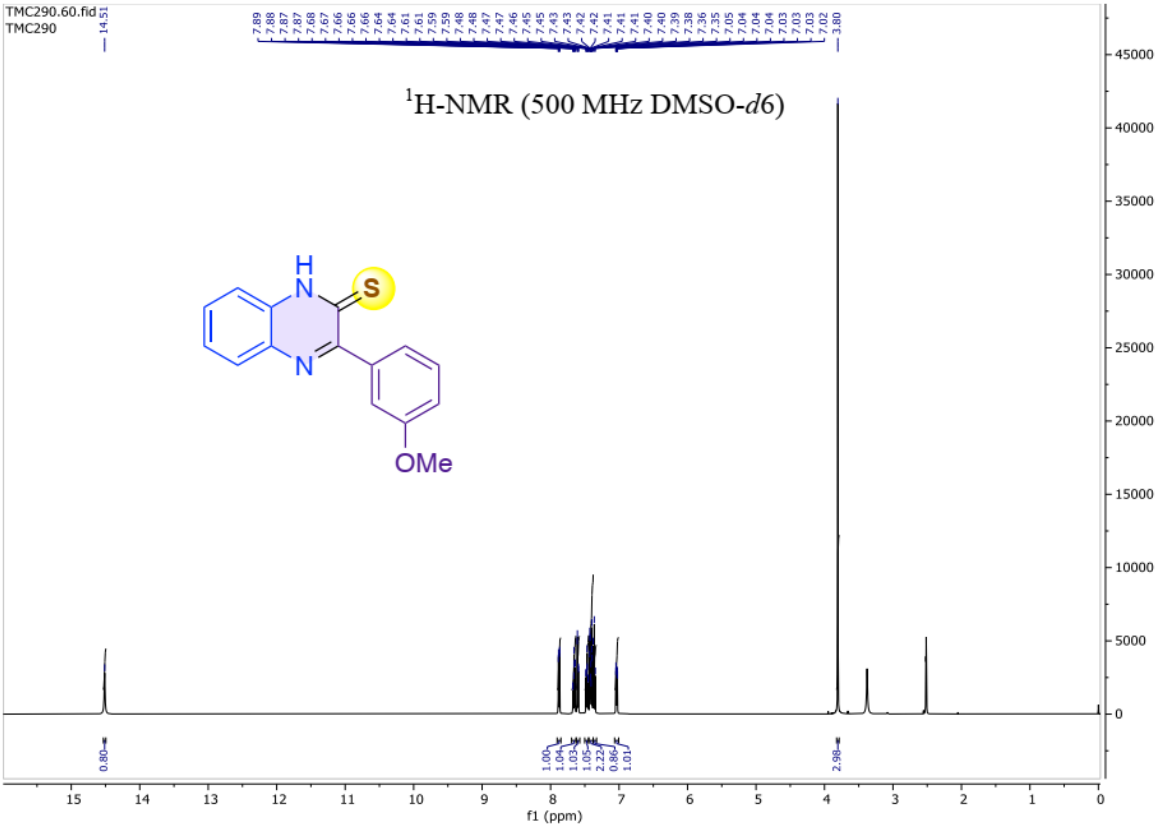


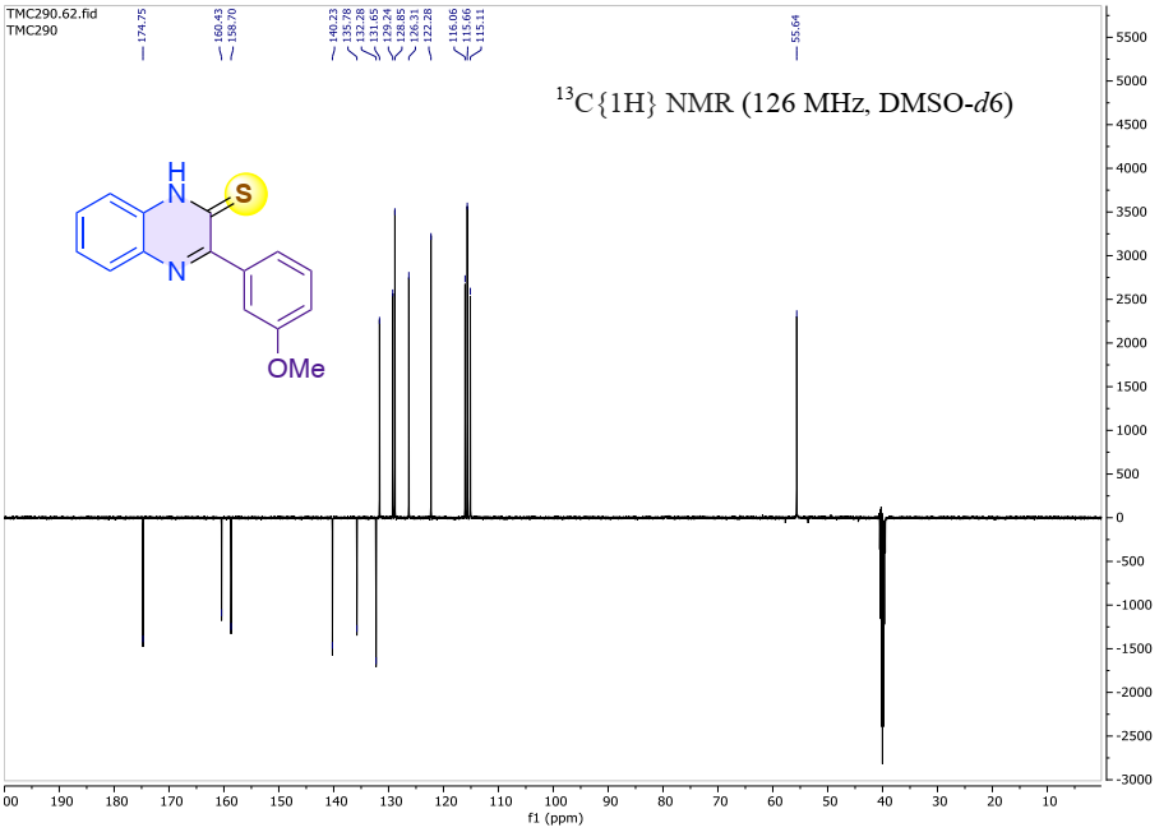
3-(4-Methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ae)



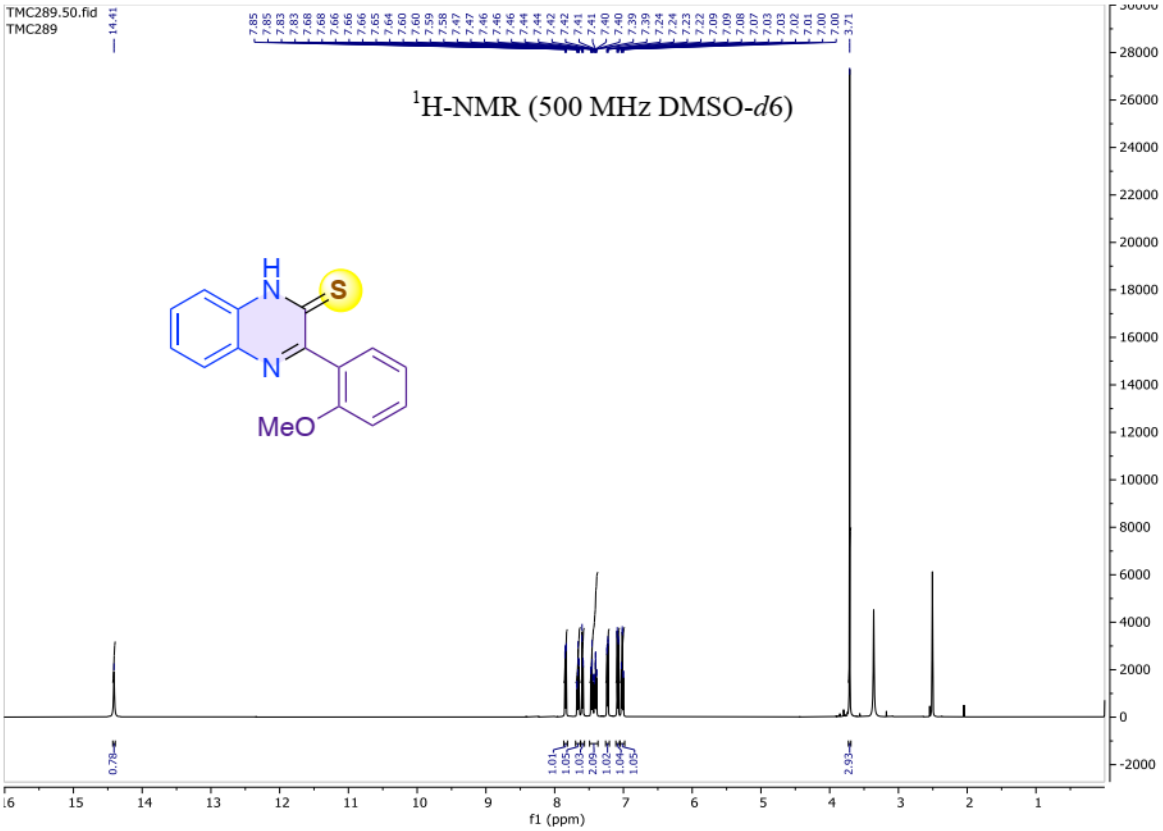


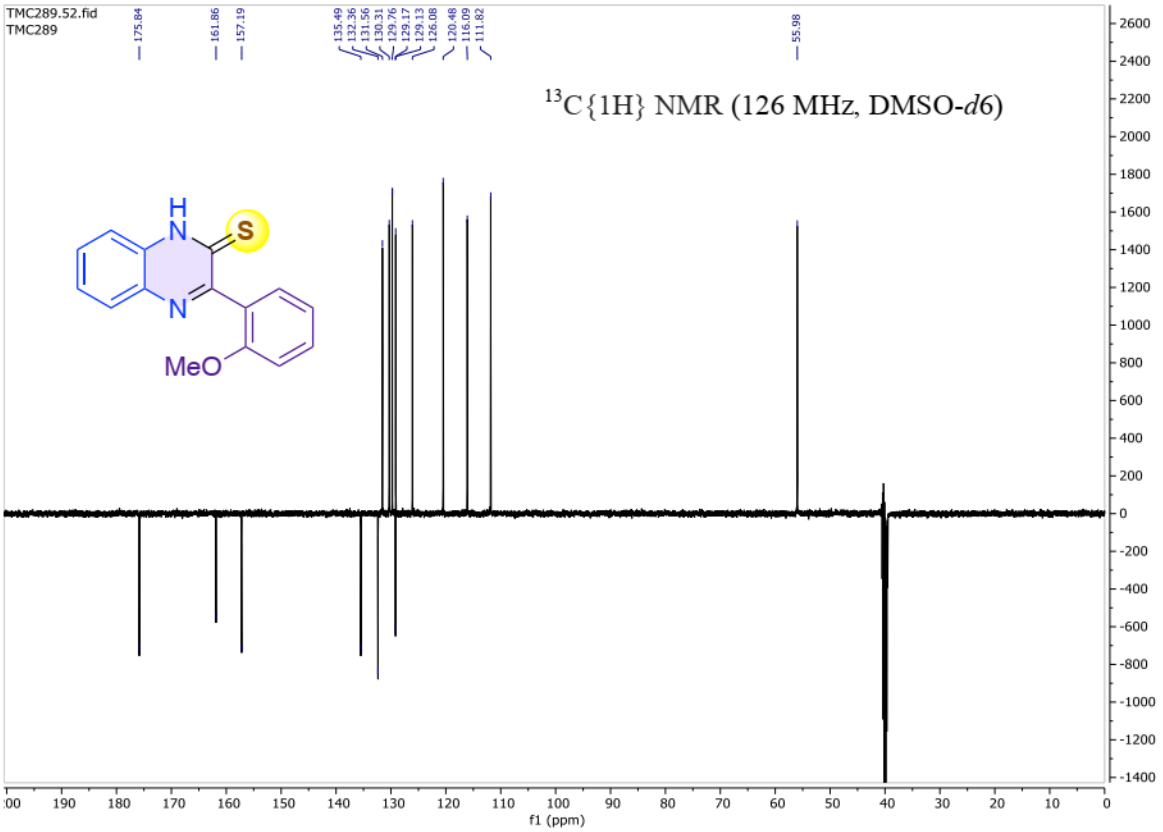
3-(3-Methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3af)



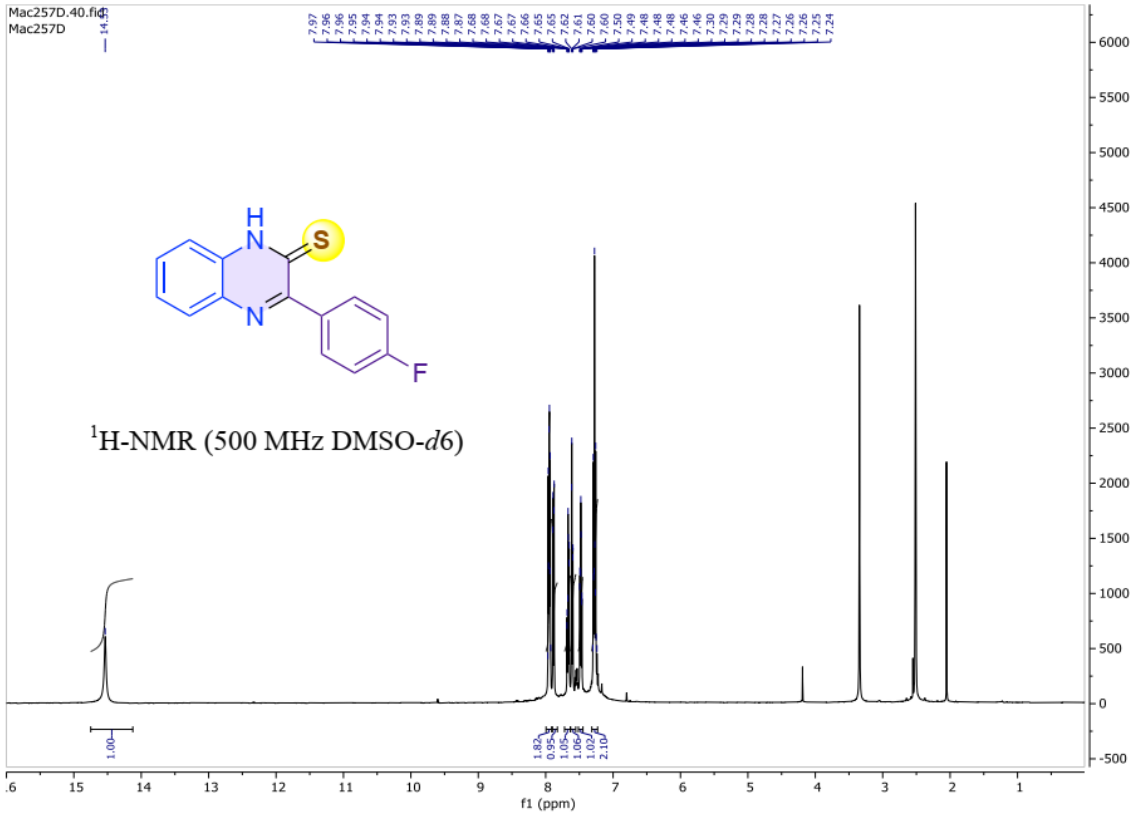


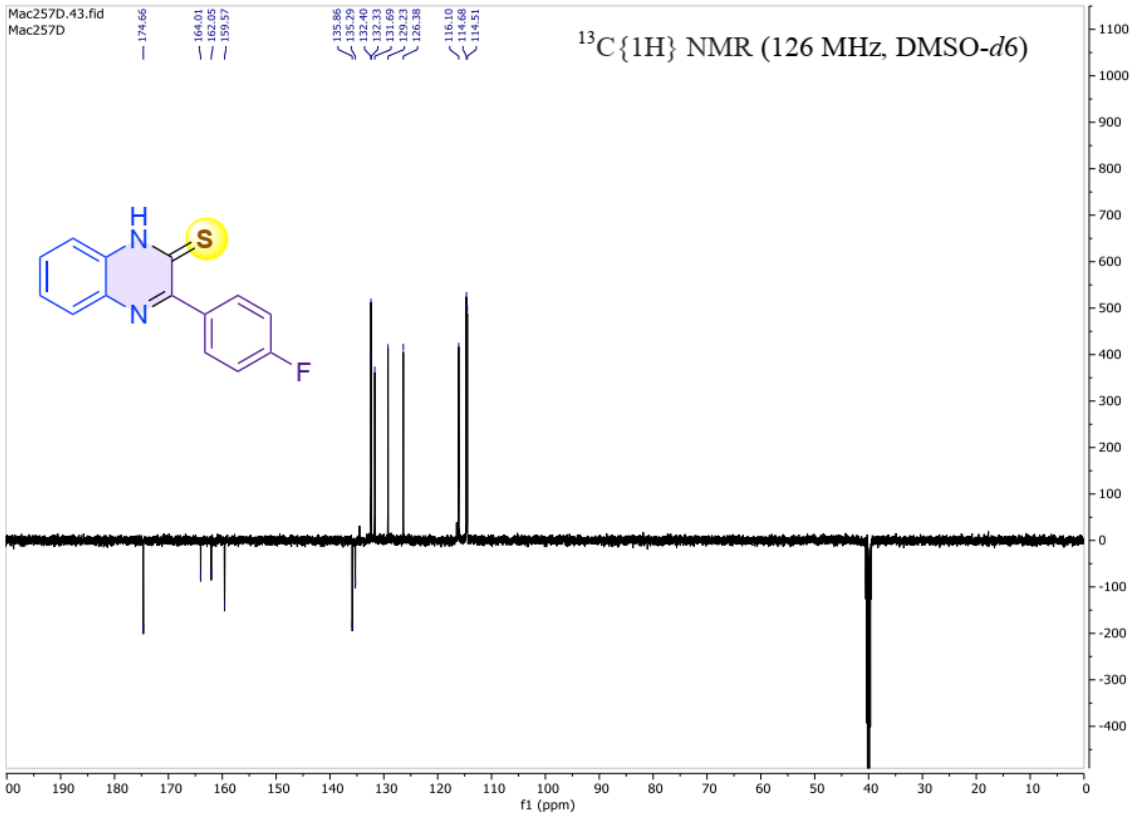
3-(2-Methoxyphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ag)



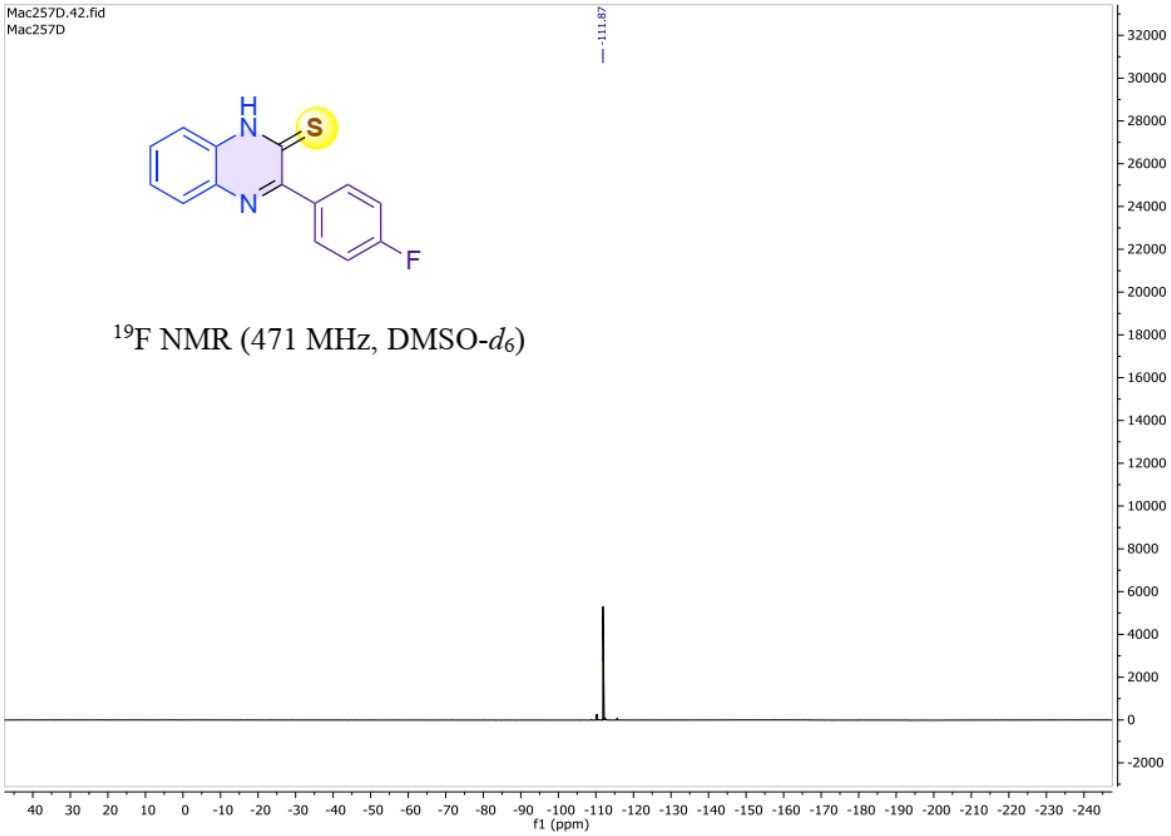


3-(4-Fluorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ah)

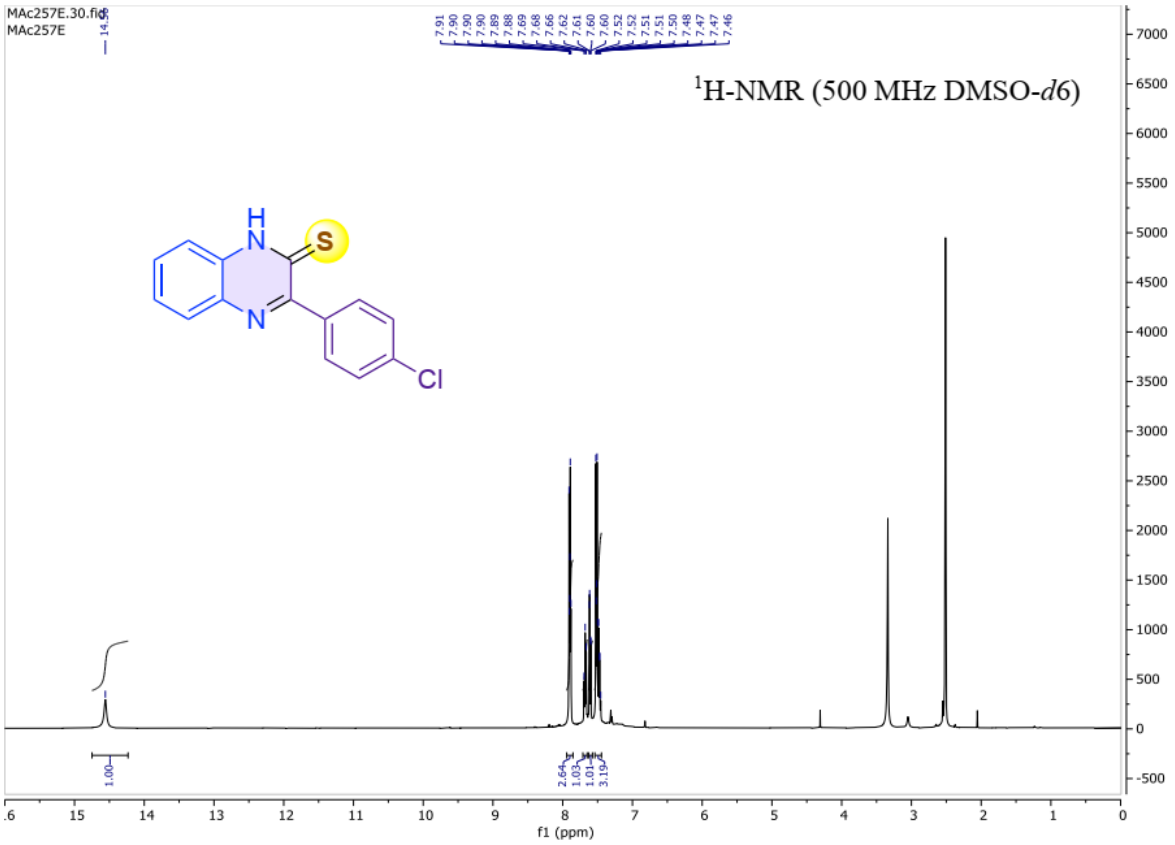


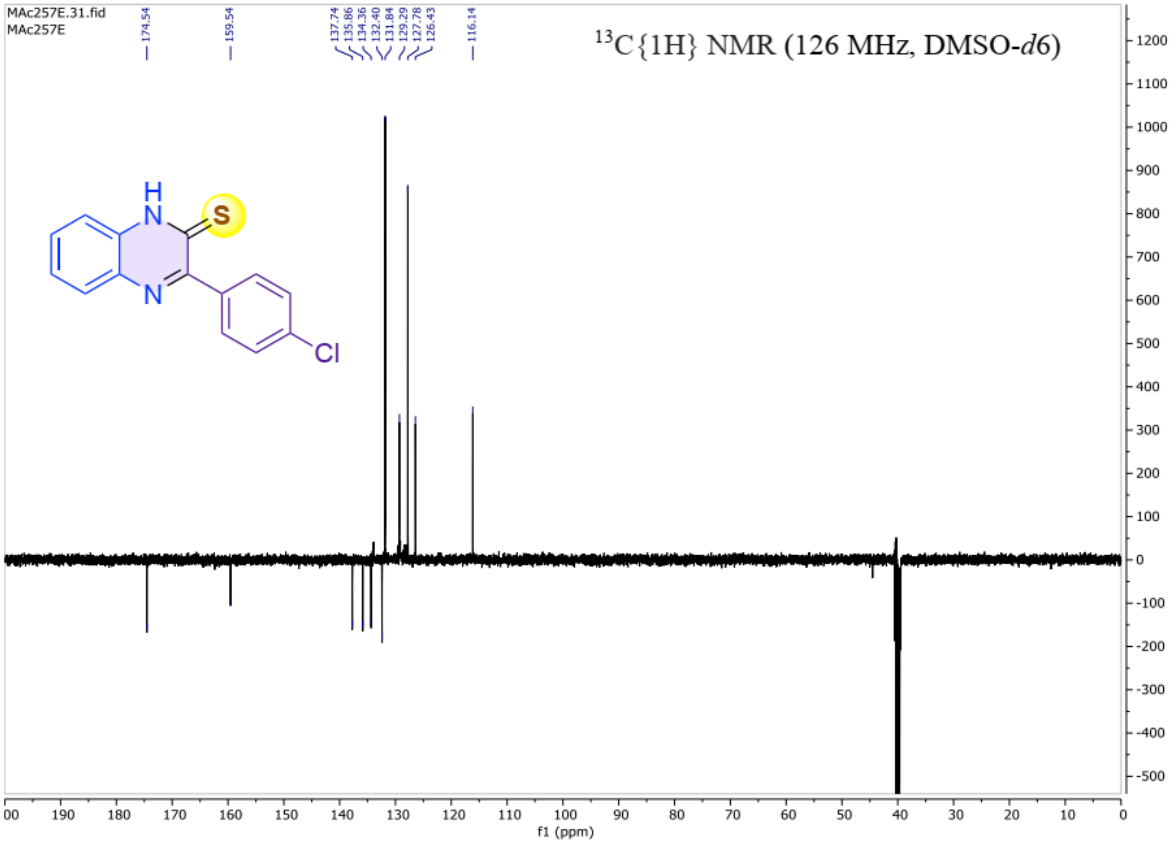


3-(4-Fluorophenyl)quinoxaline-2-thiol (2. 3ah)

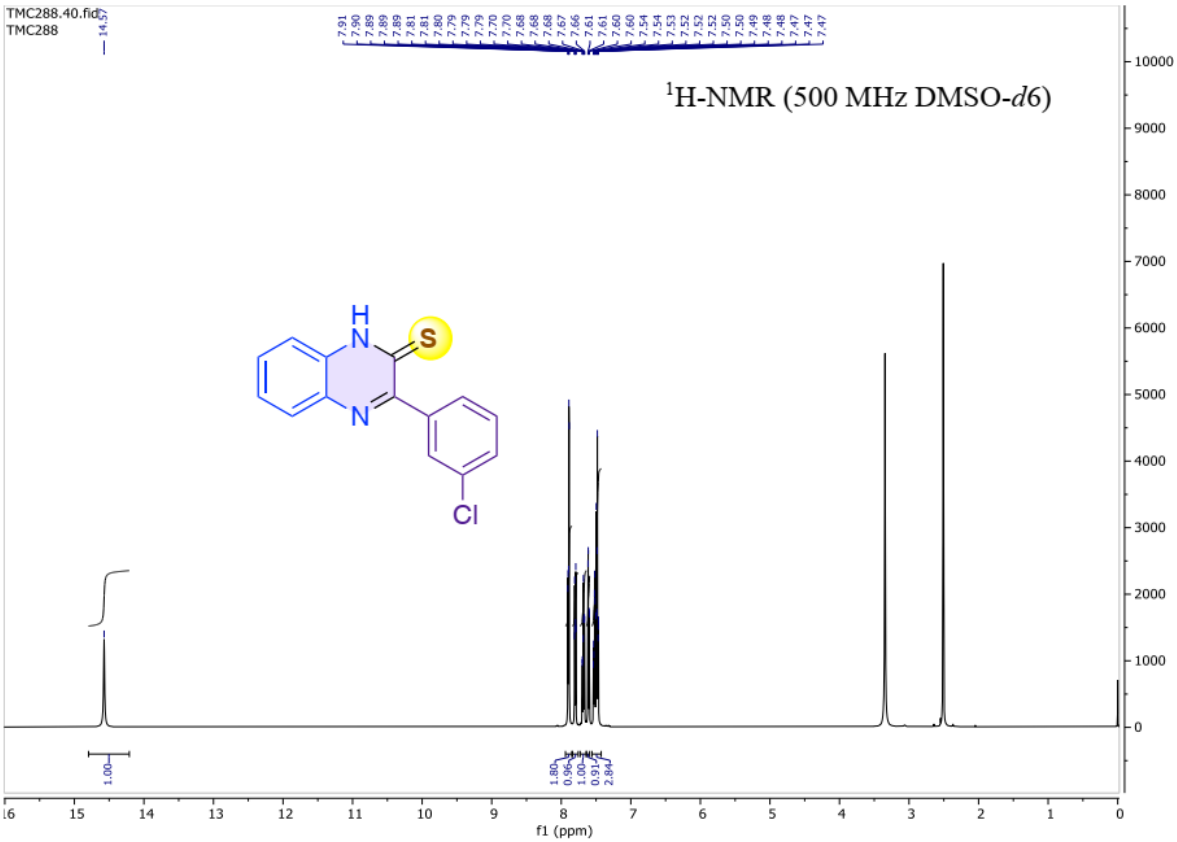


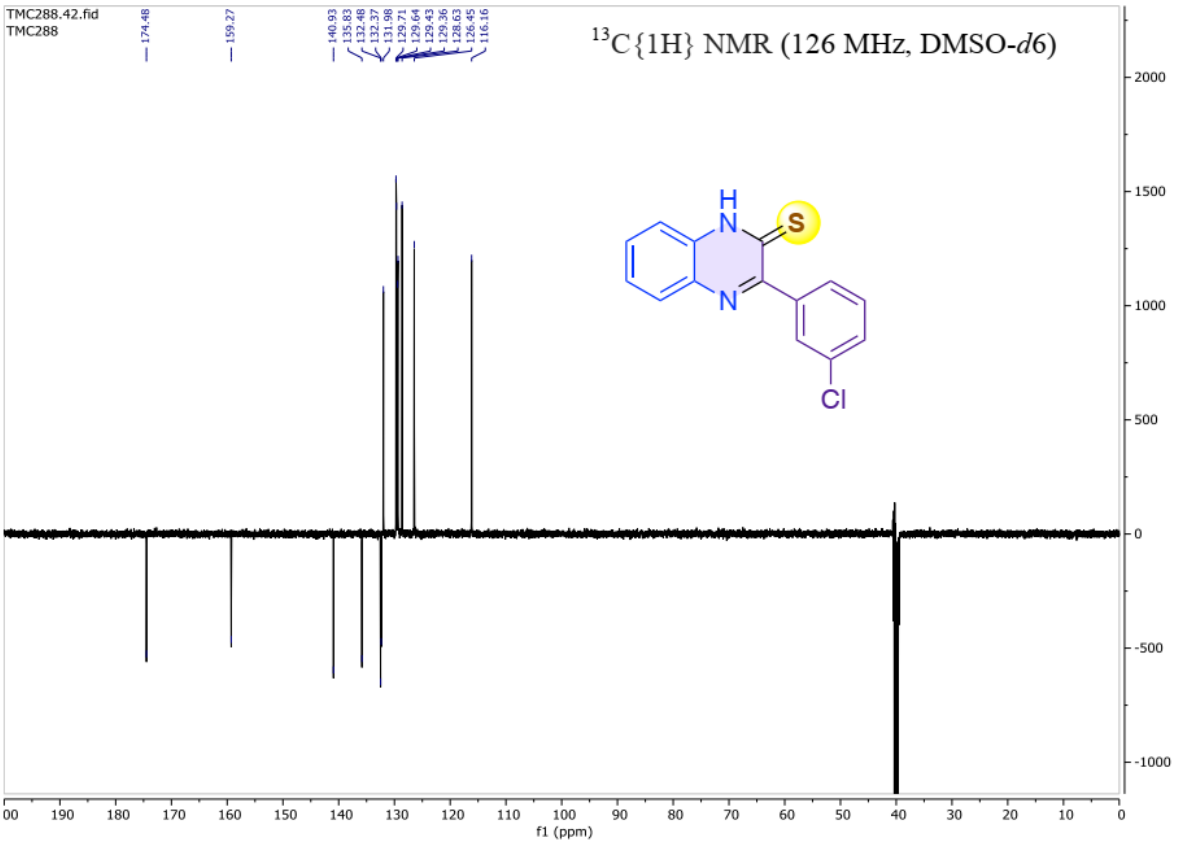
3-(4-Chlorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ai)



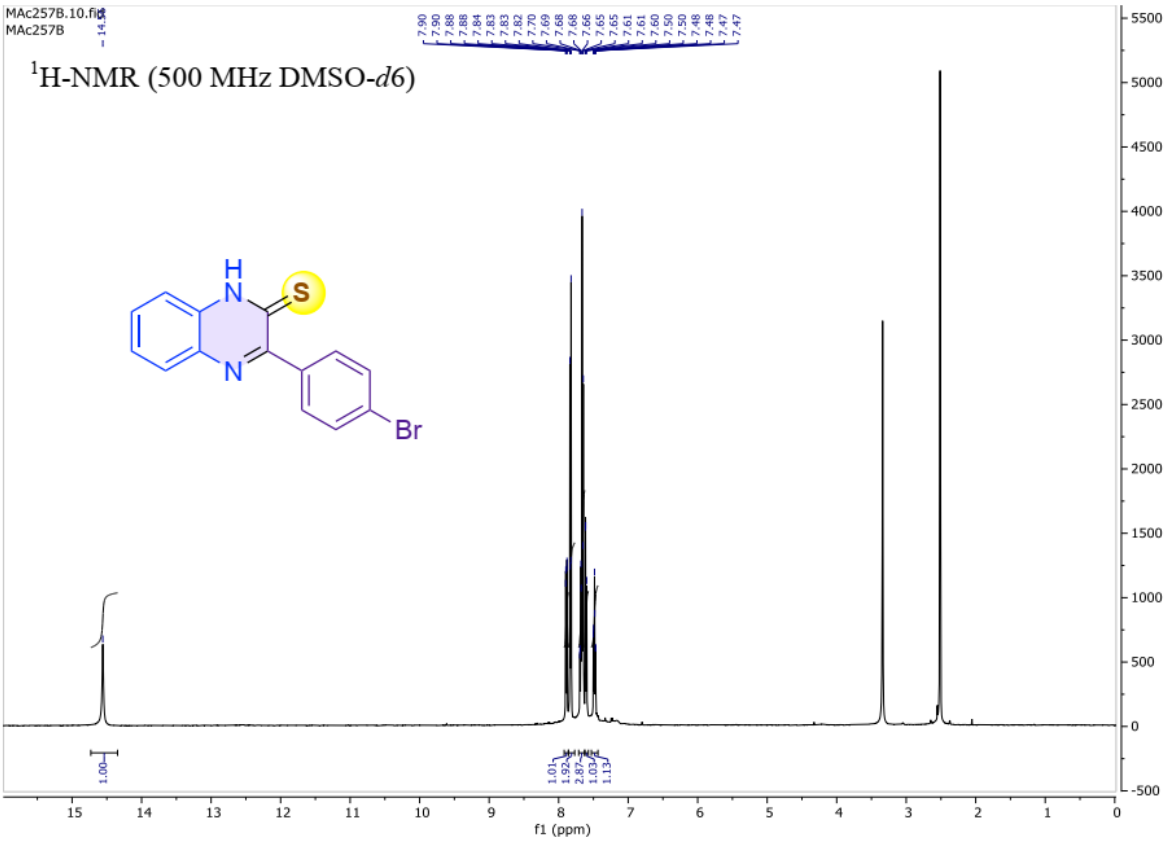


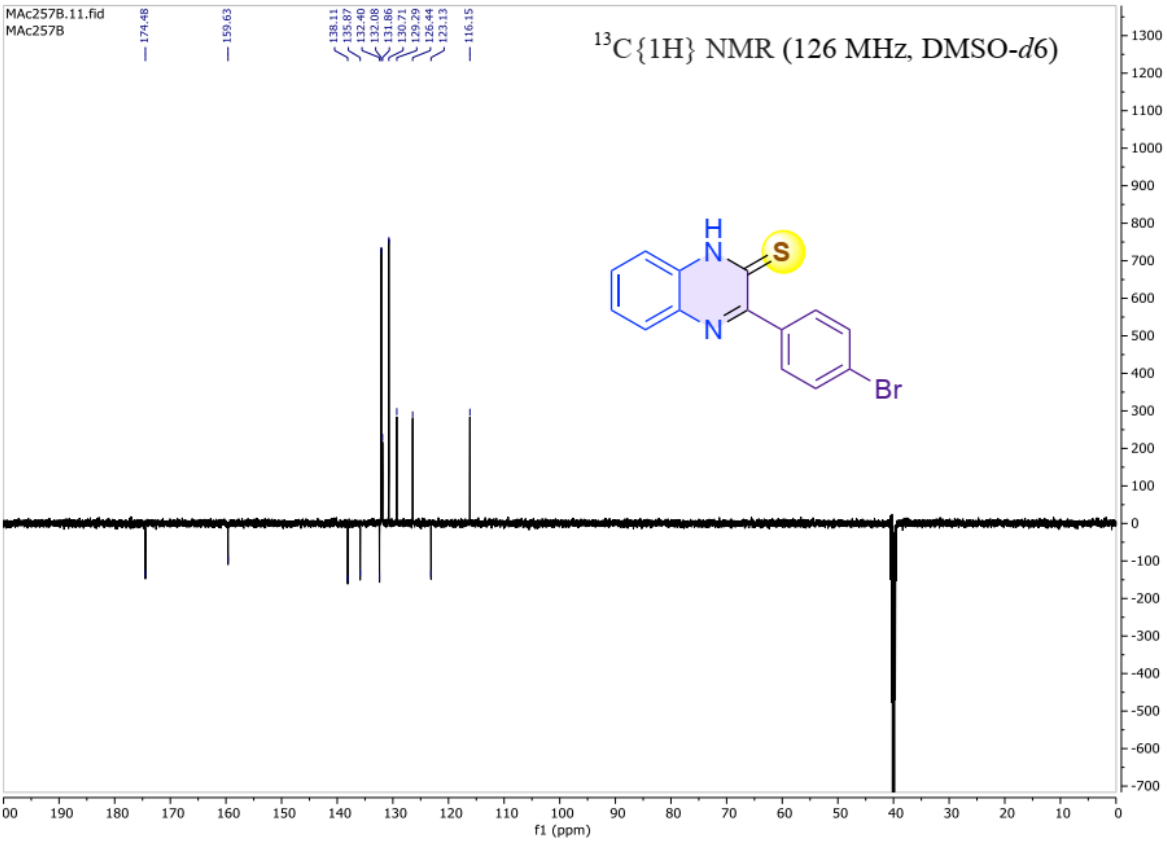
3-(3-Chlorophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3aj)



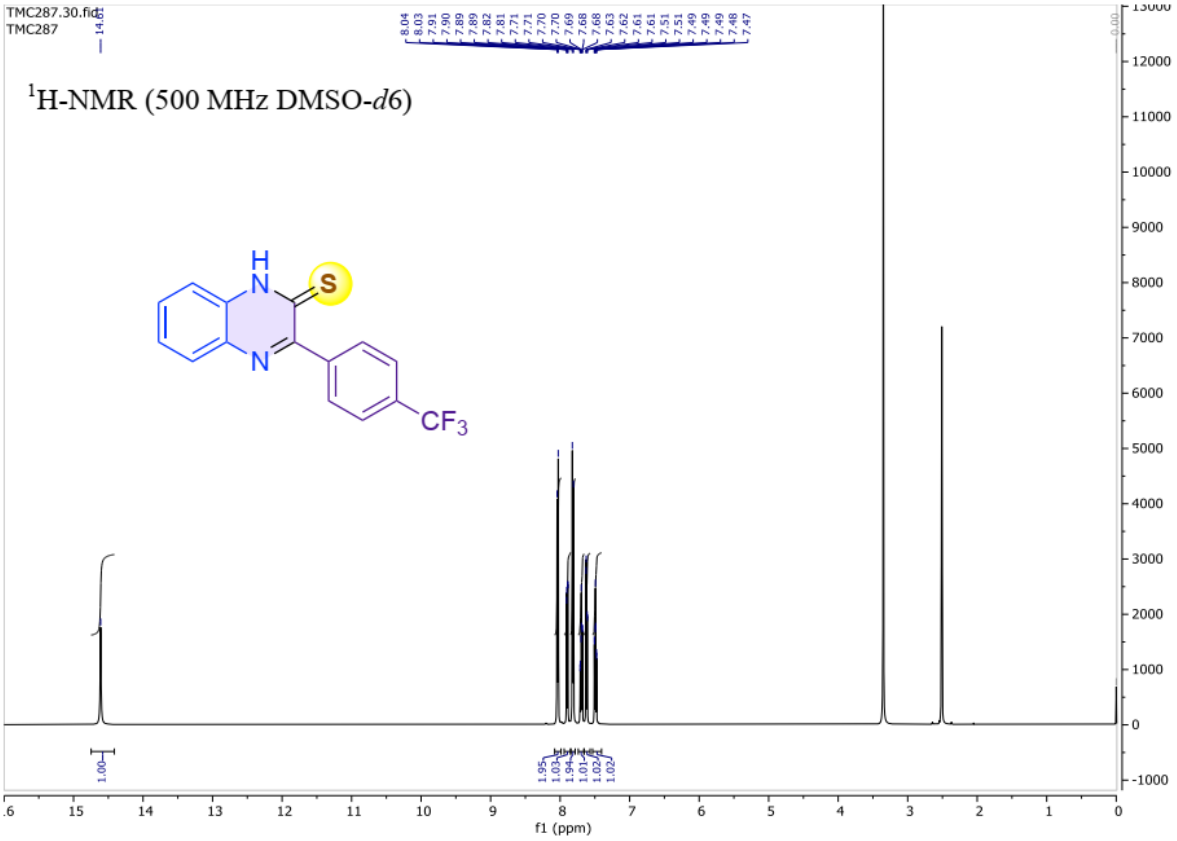


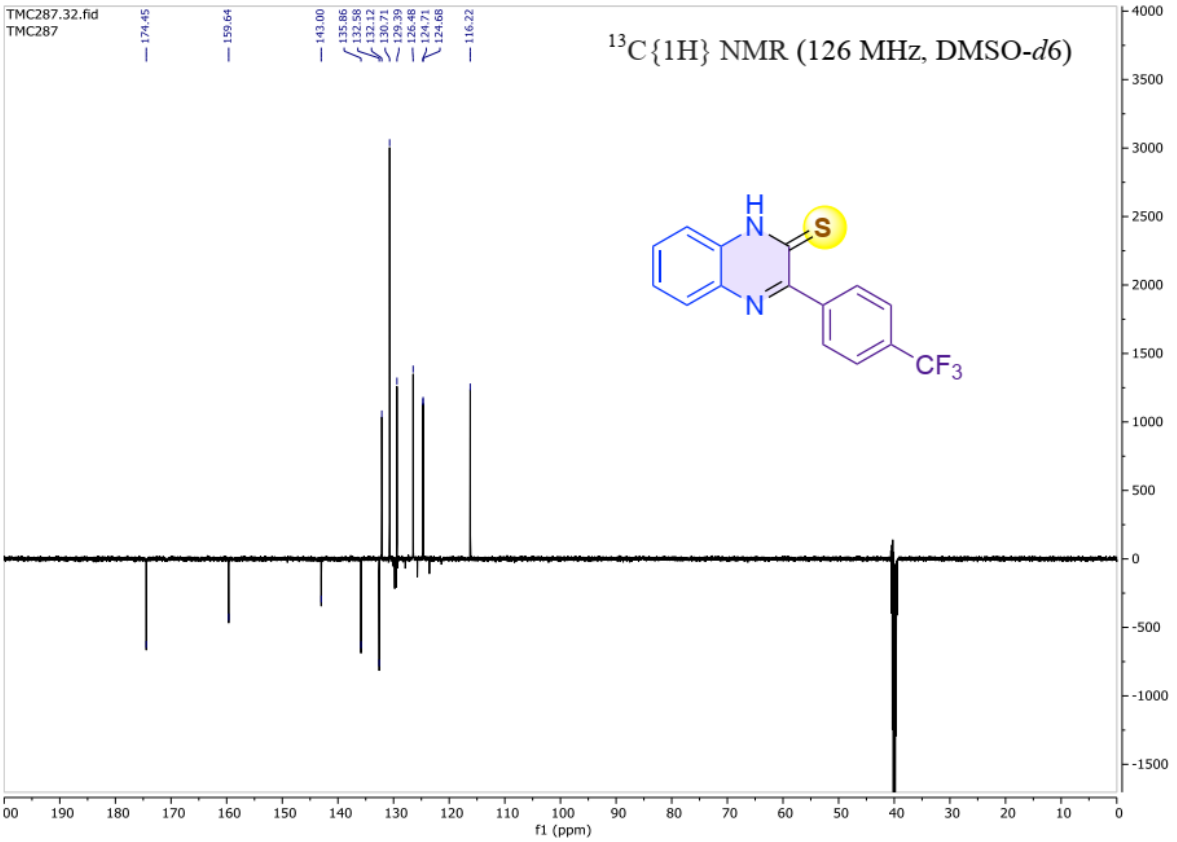
3-(4-Bromophenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ak)



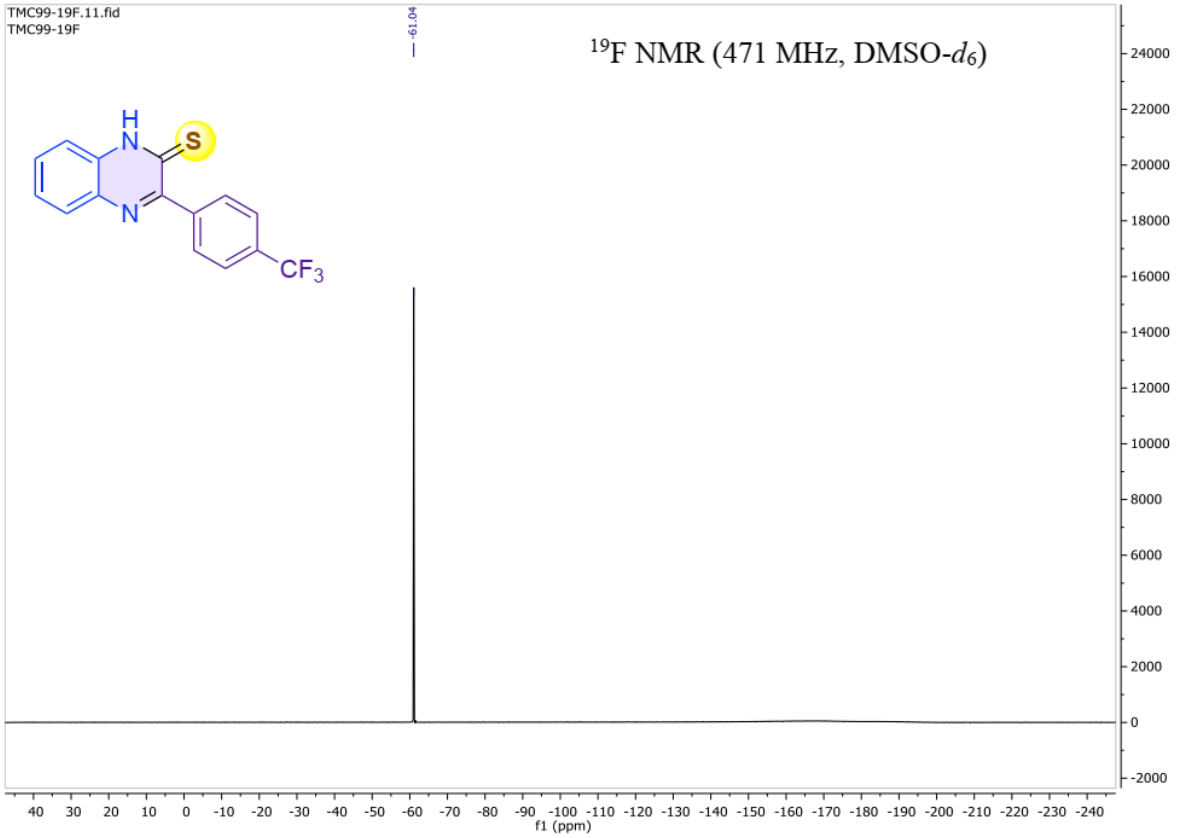


3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3al)

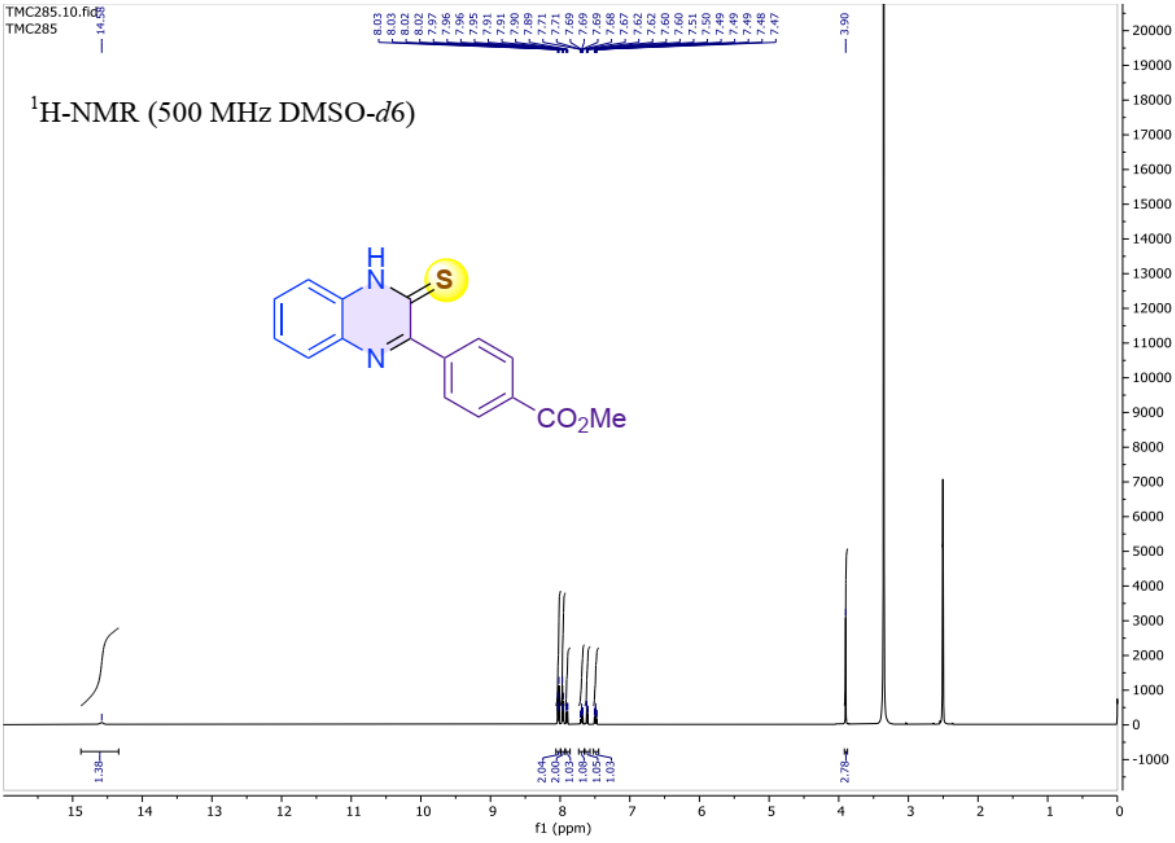


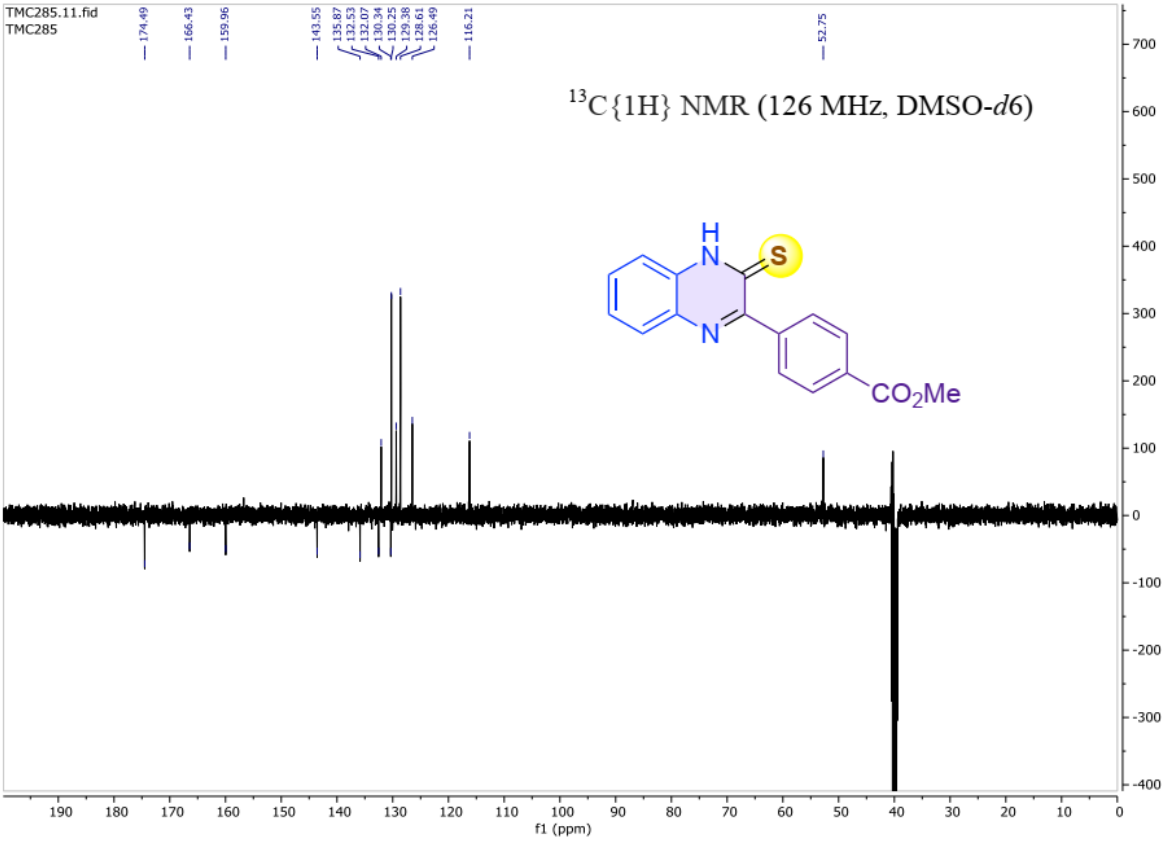


3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2-thiol (2.3al)

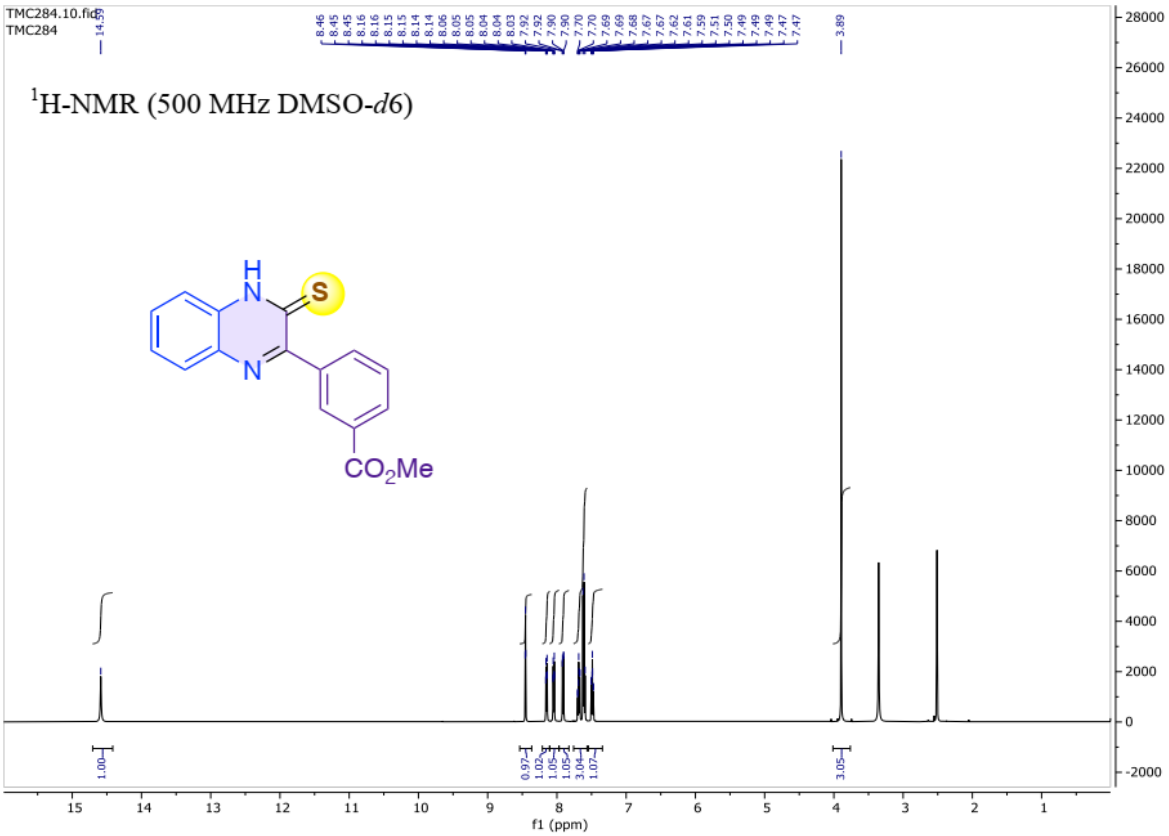


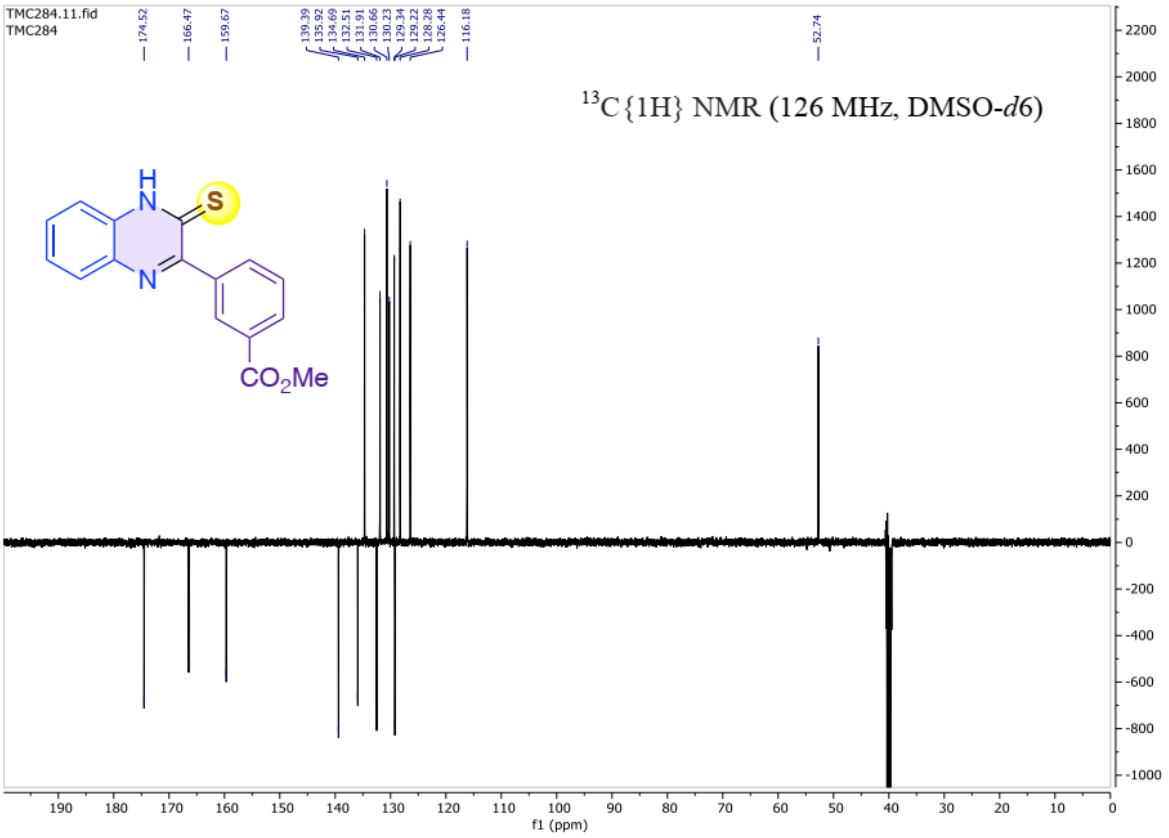
Methyl 4-(3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3am)



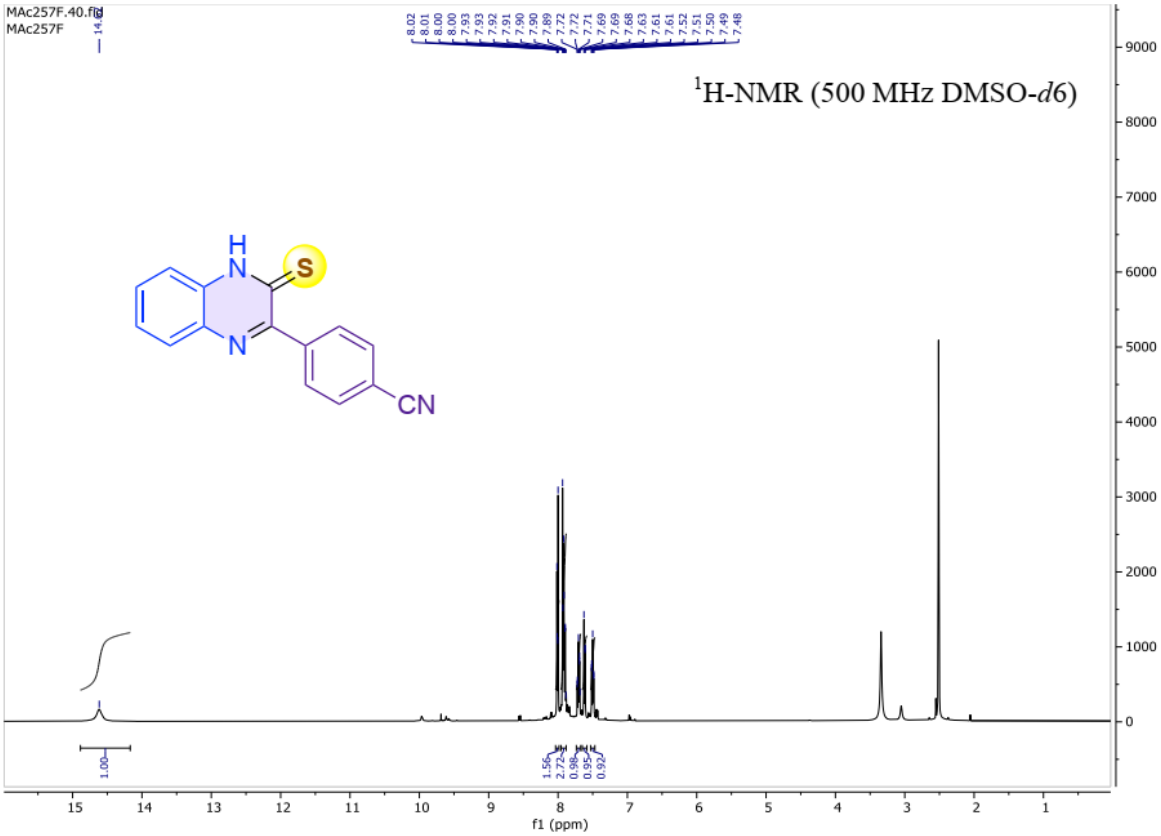


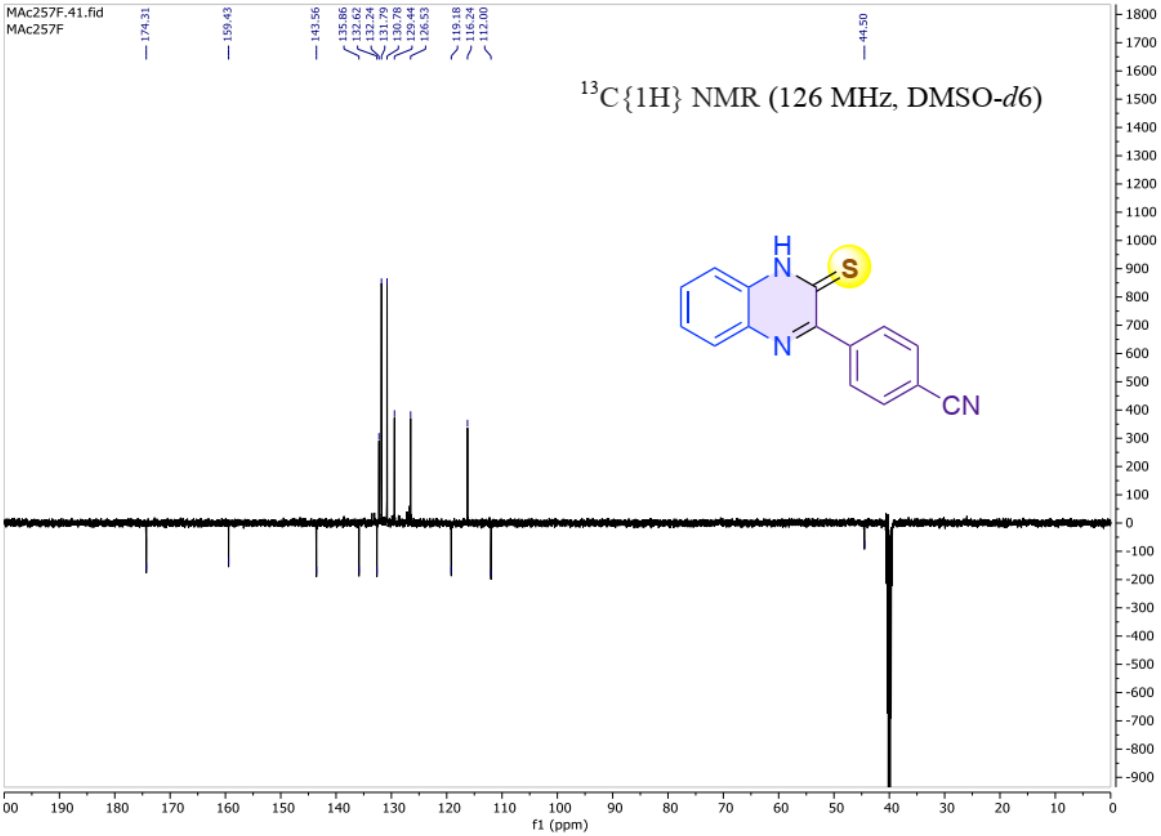
Methyl 3-(3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3an)



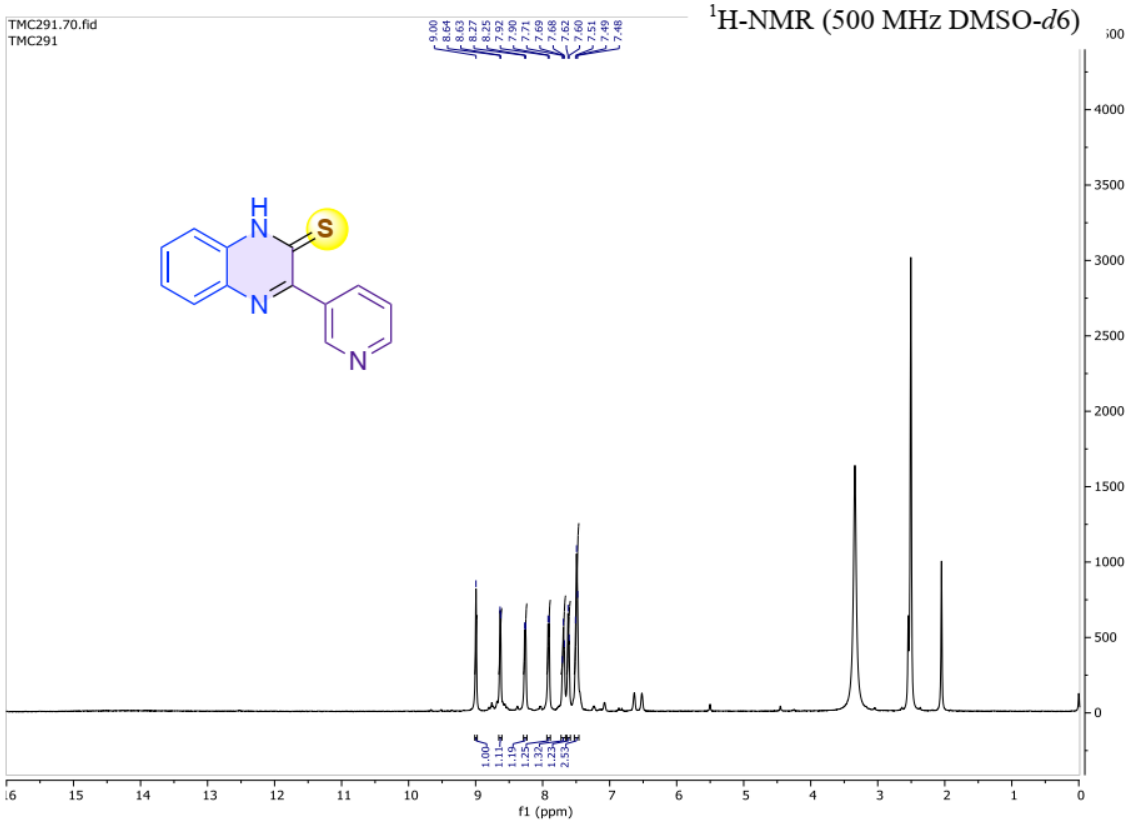


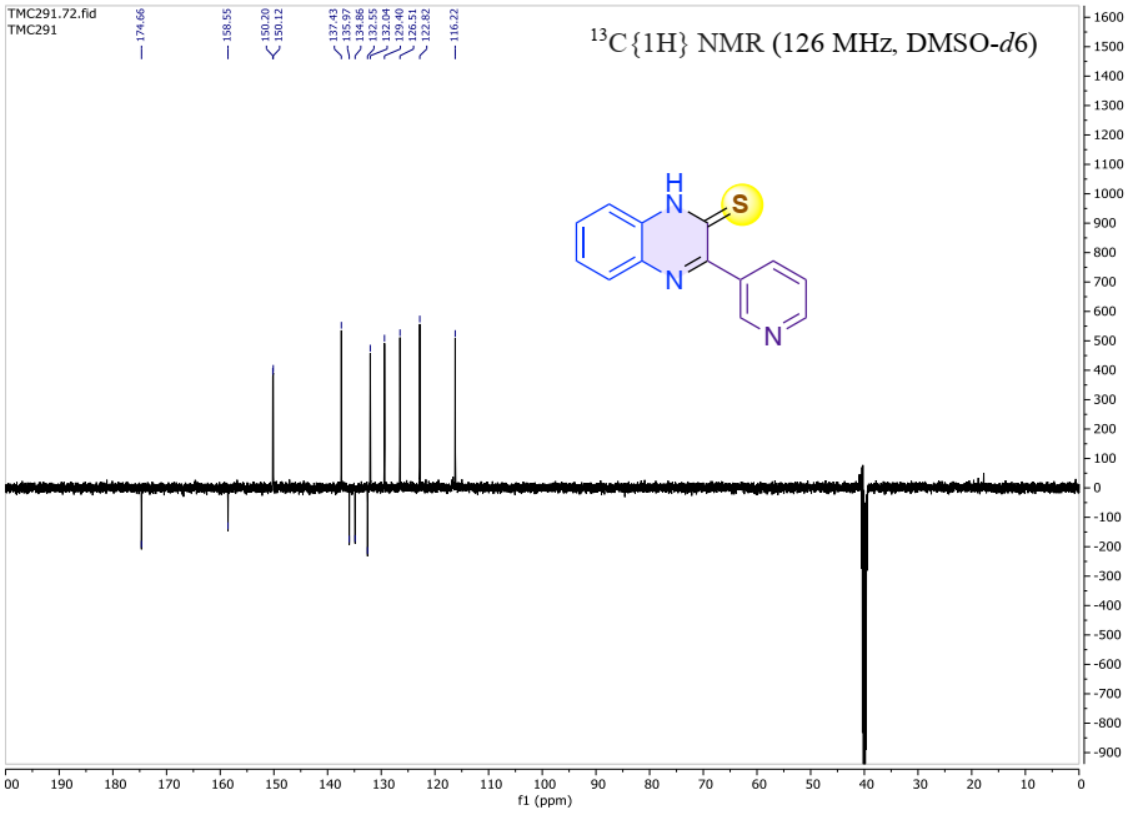
4-(3-Thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzonitrile (2.3ao)



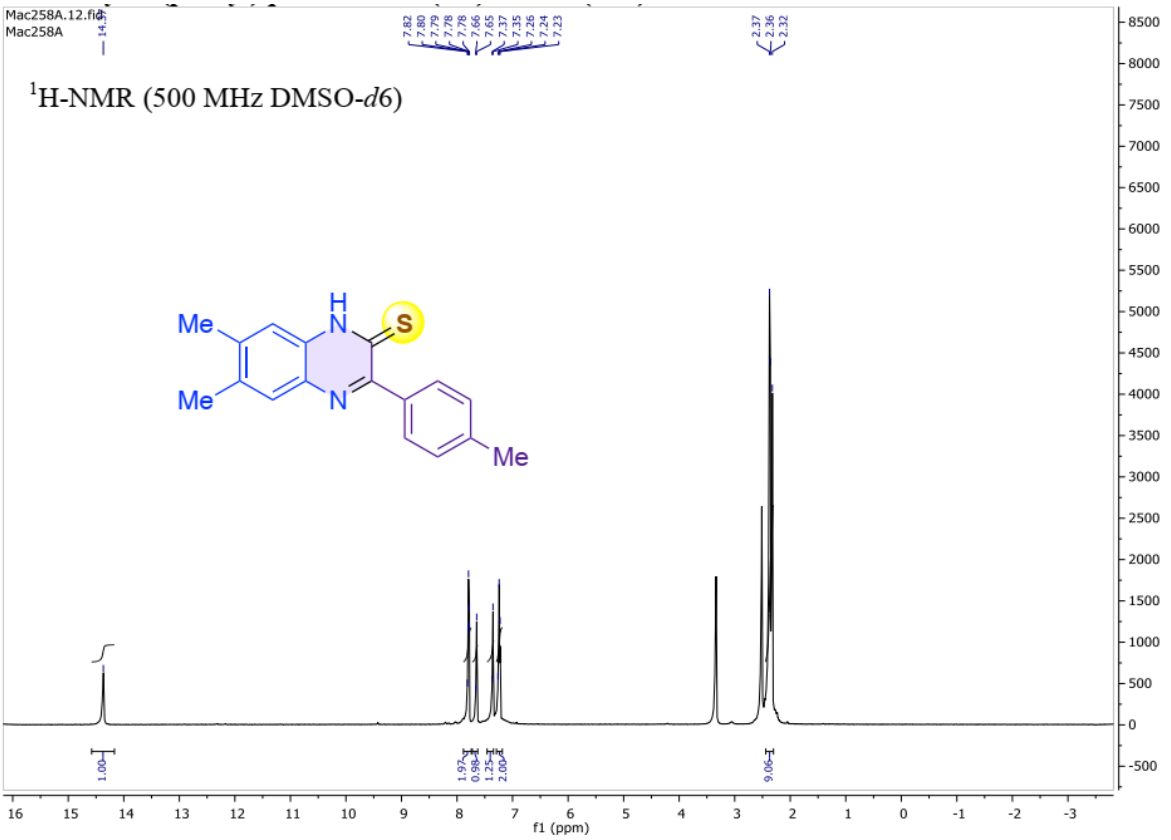


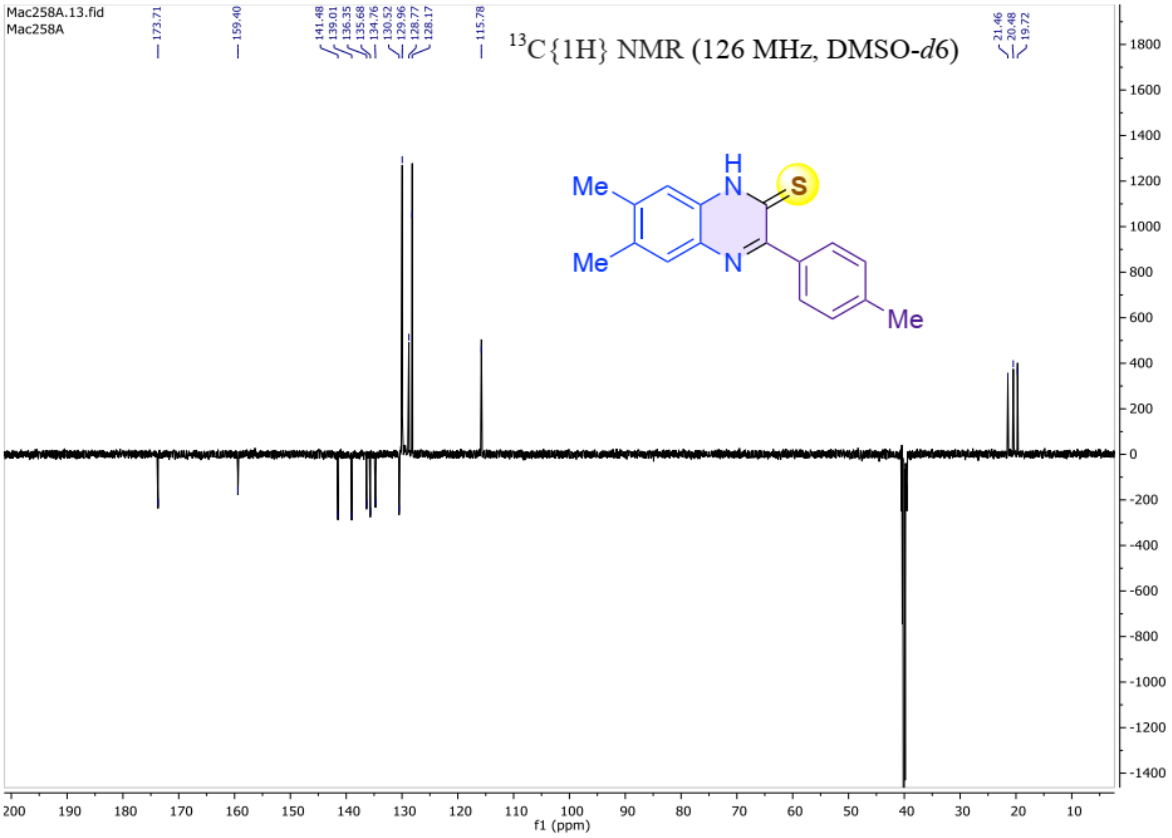
3-(Pyridin-3-yl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ap)



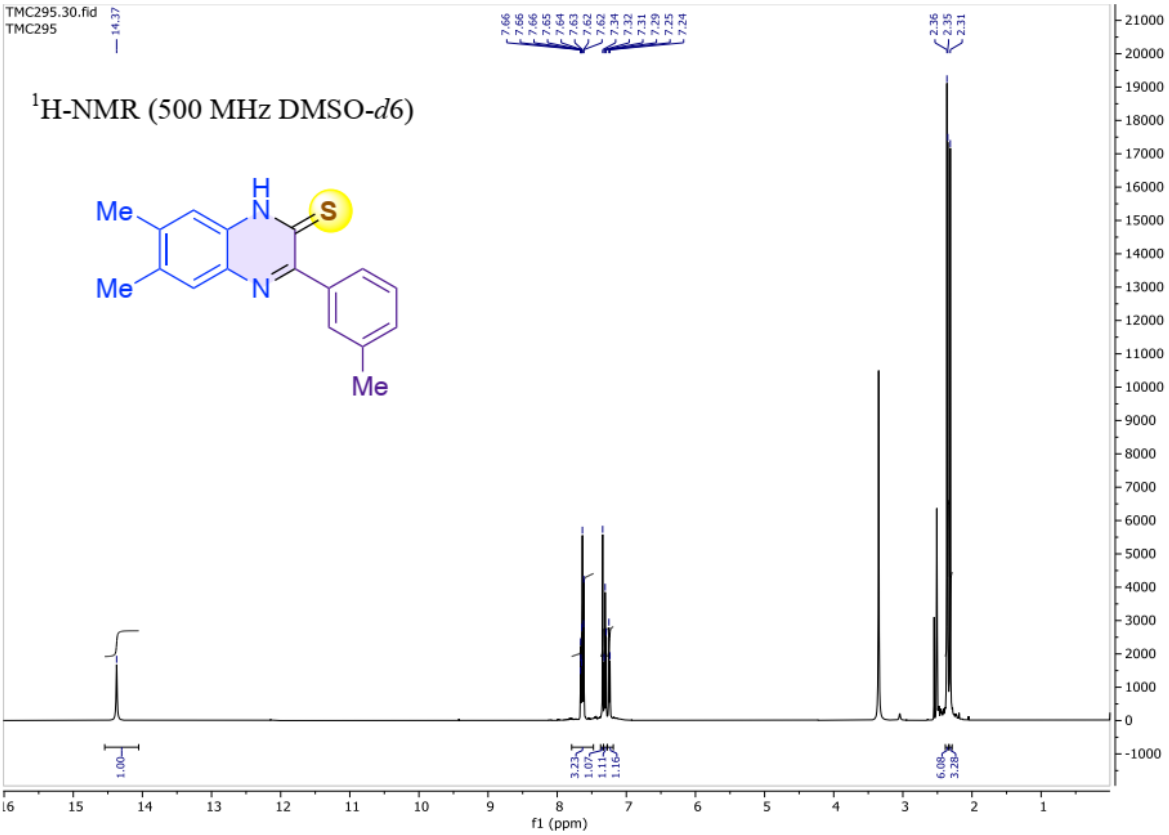


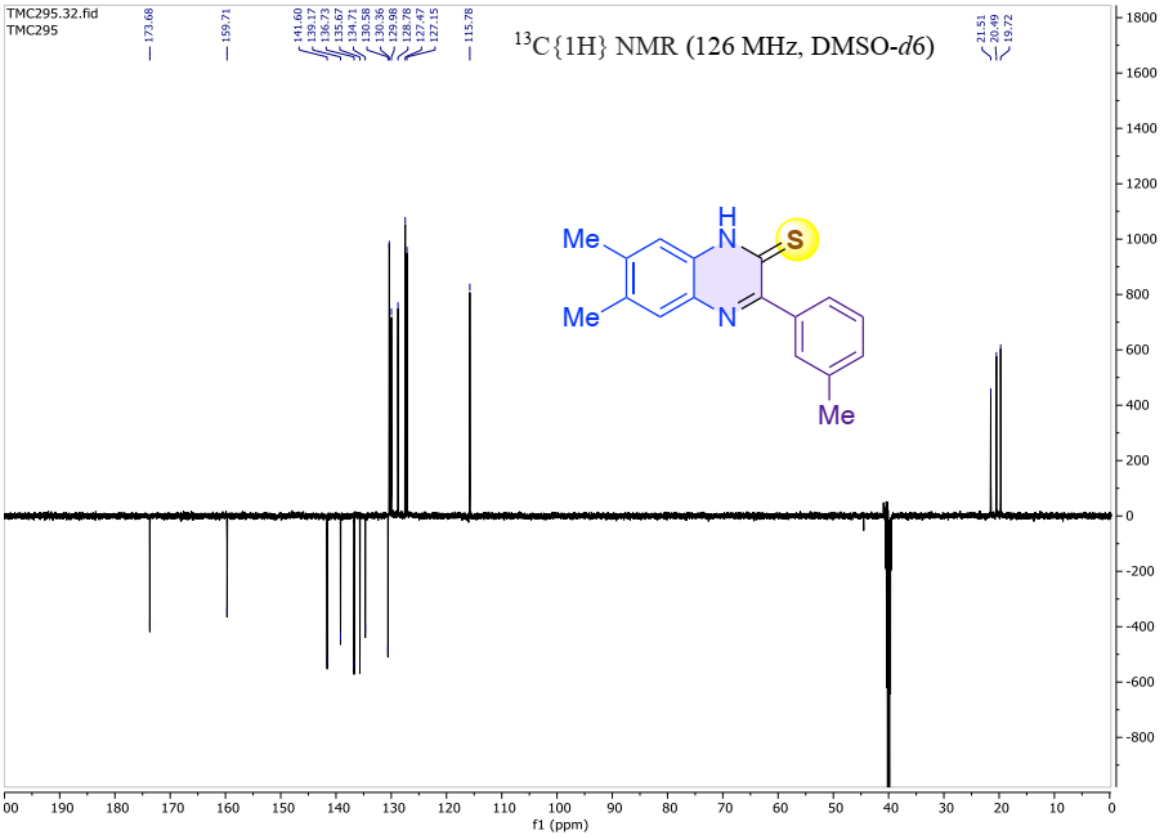
6,7-Dimethyl-3-(p-tolyl)quinoxaline-2(1H)-thione (2.3bb)



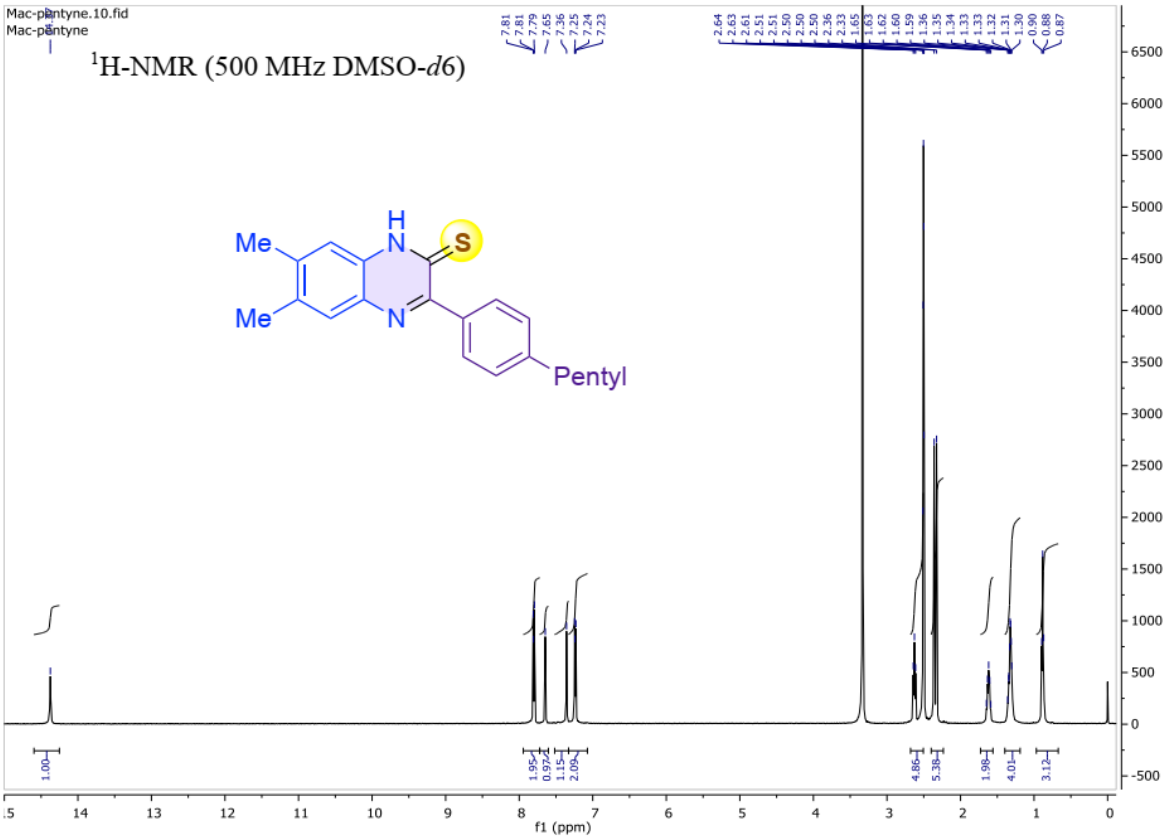


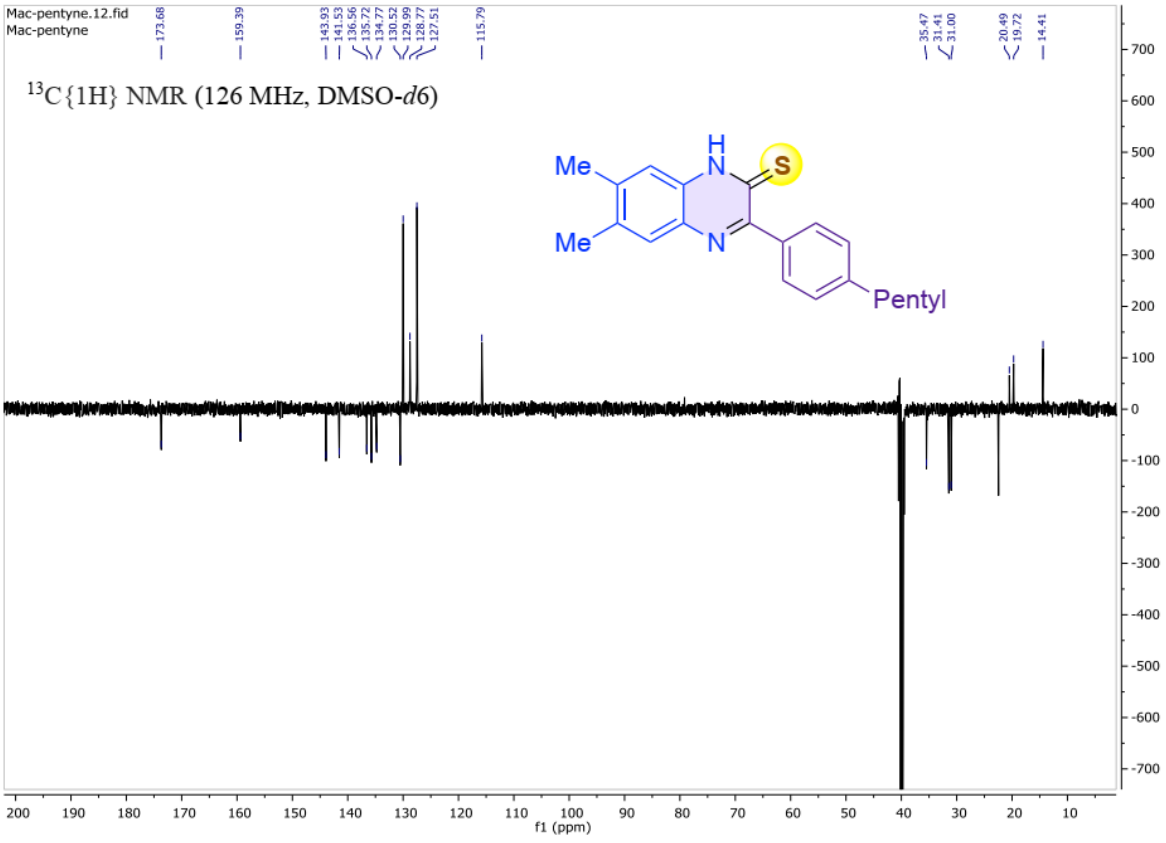
6,7-Dimethyl-3-(*p*-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bc)



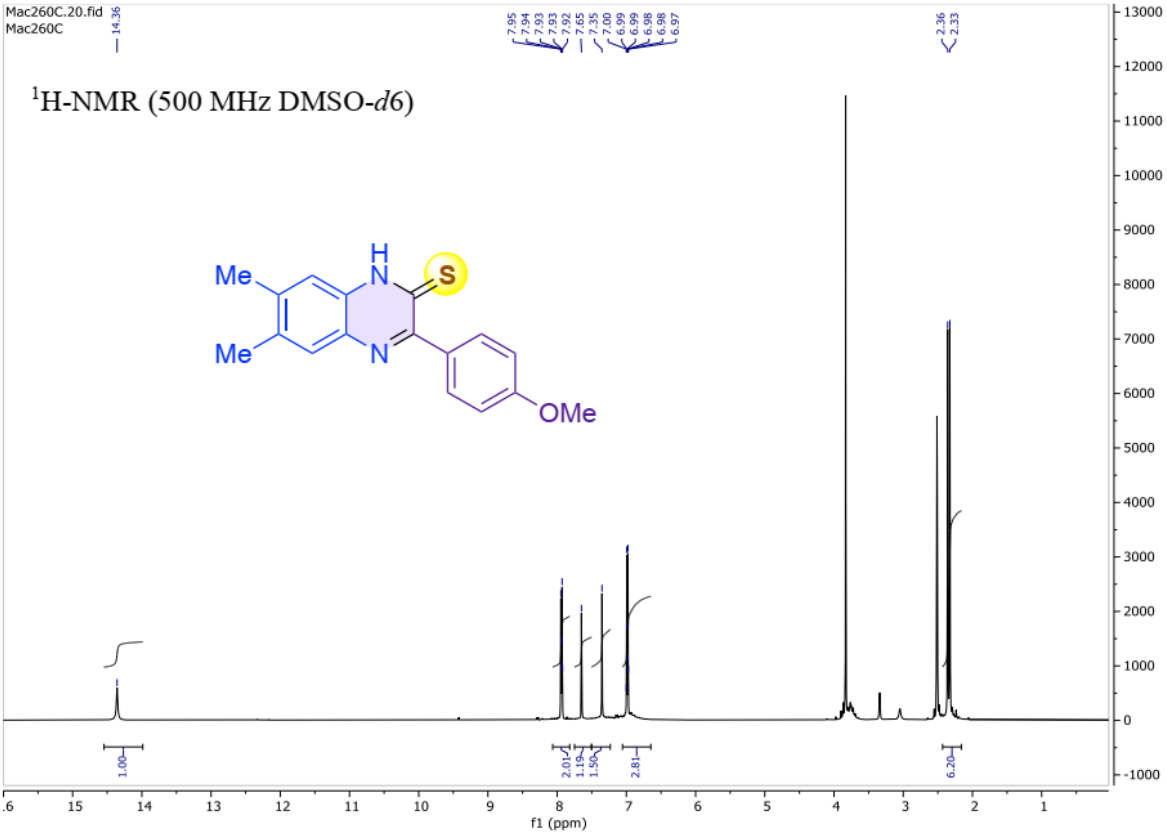


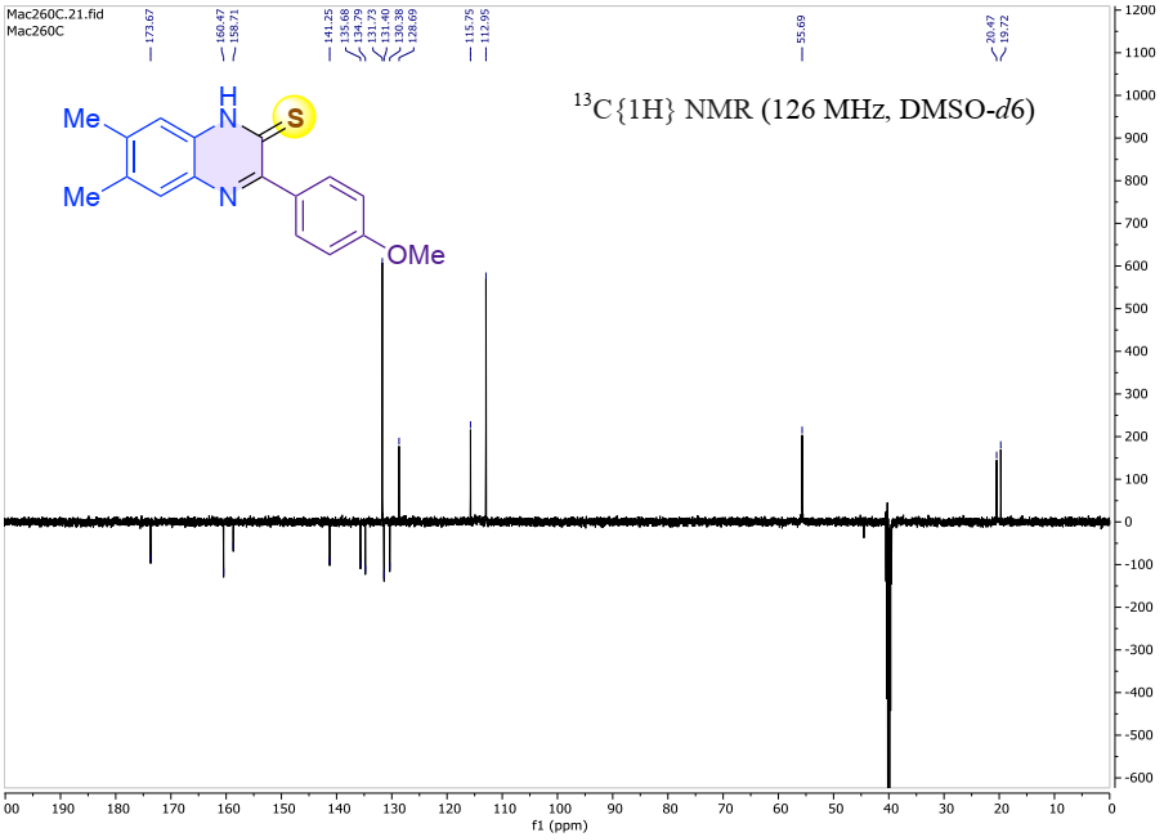
6,7-Dimethyl-3-(4-pentylphenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bd)



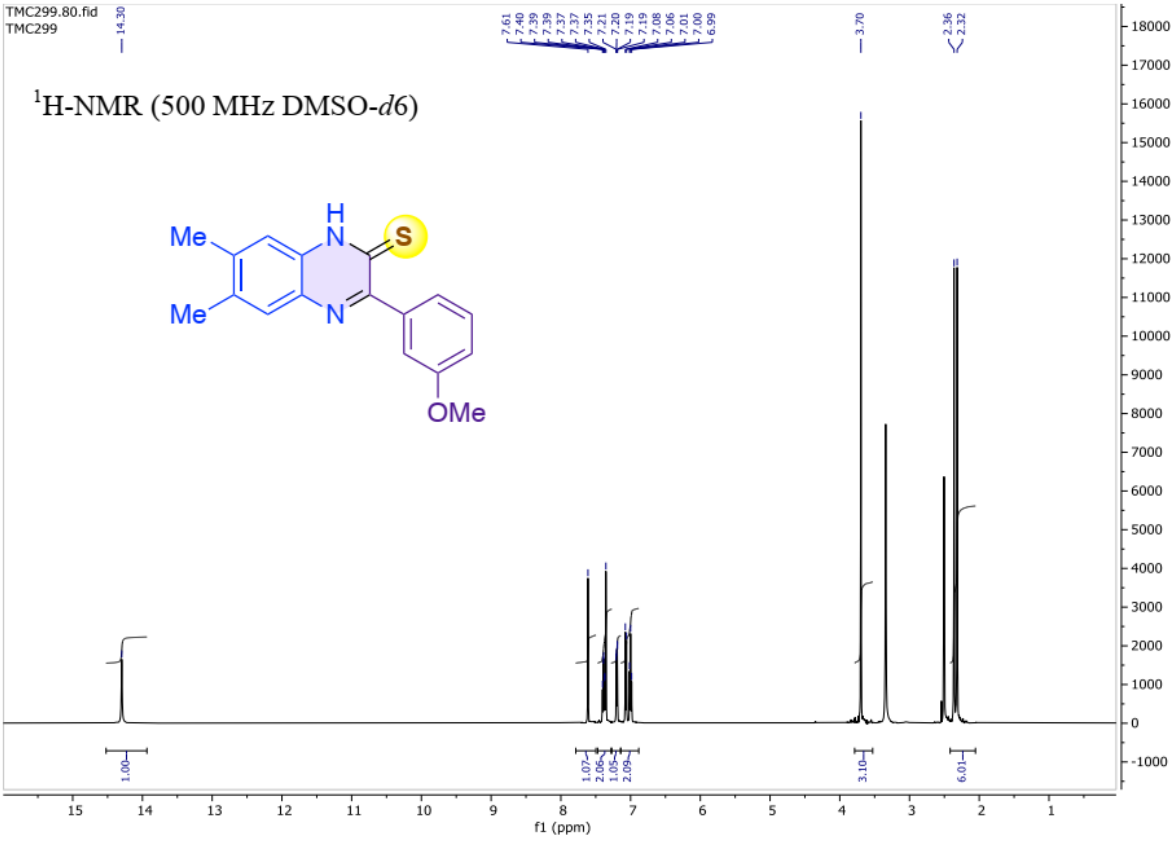


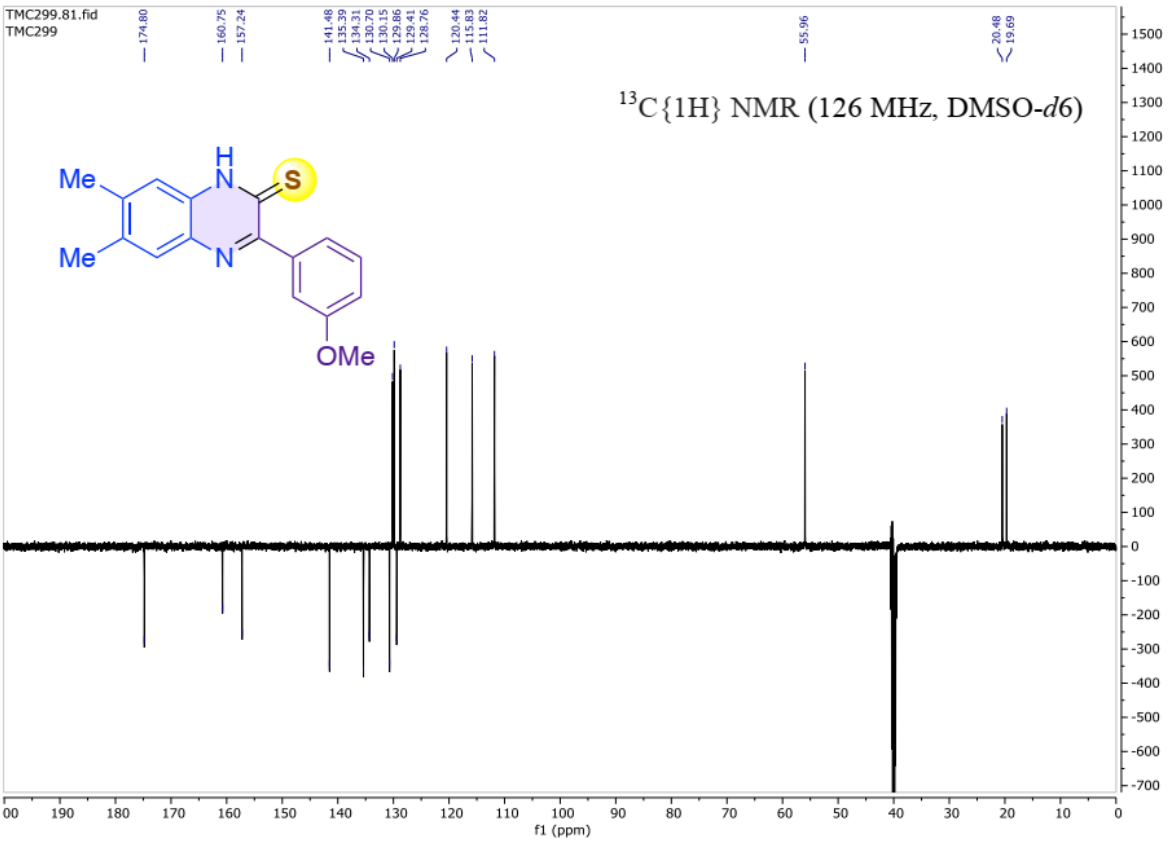
3-(4-Methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3be)



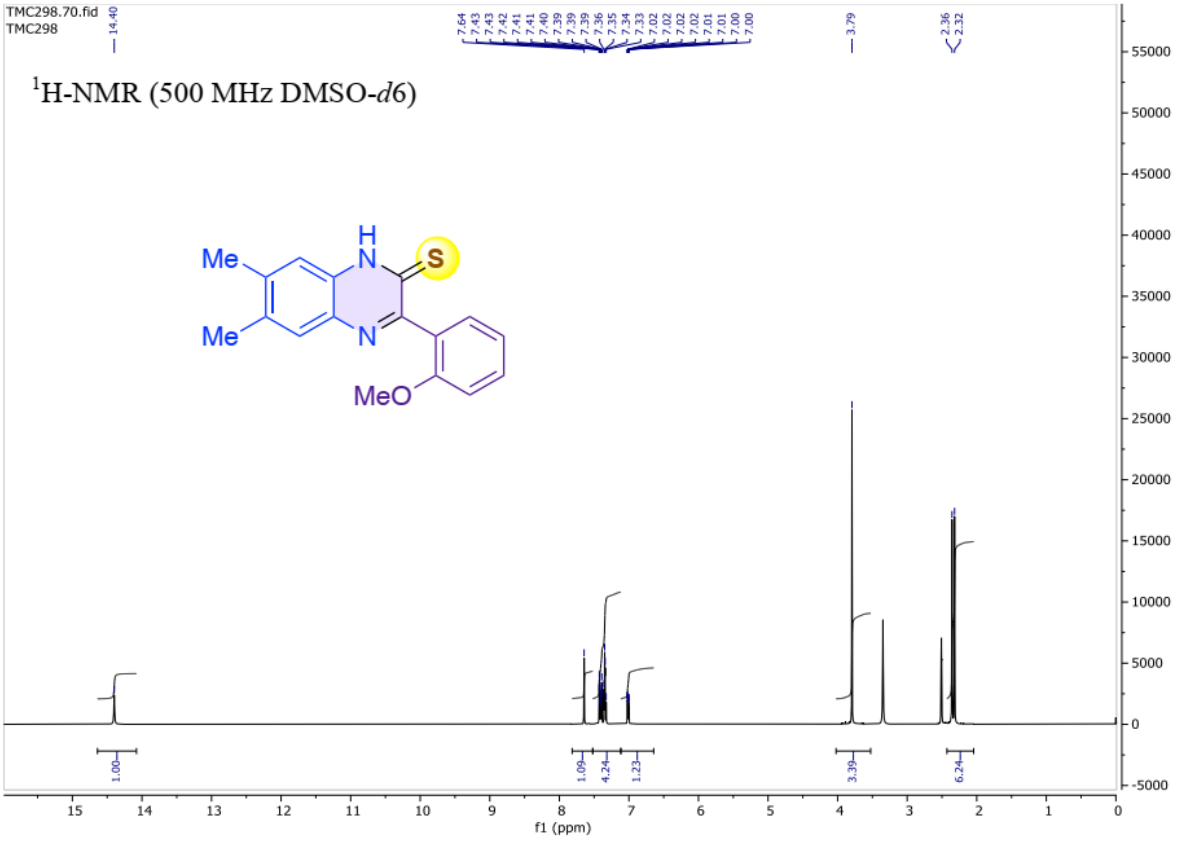


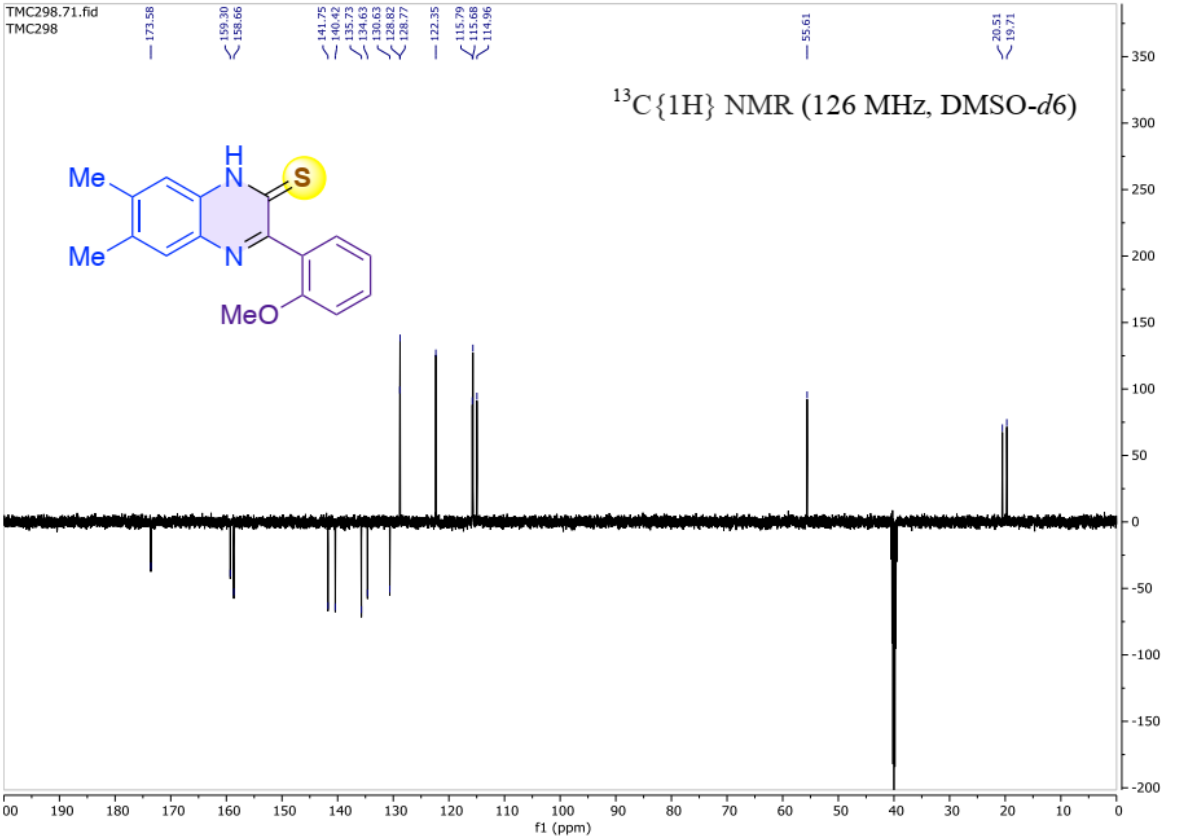
3-(3-Methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bf)



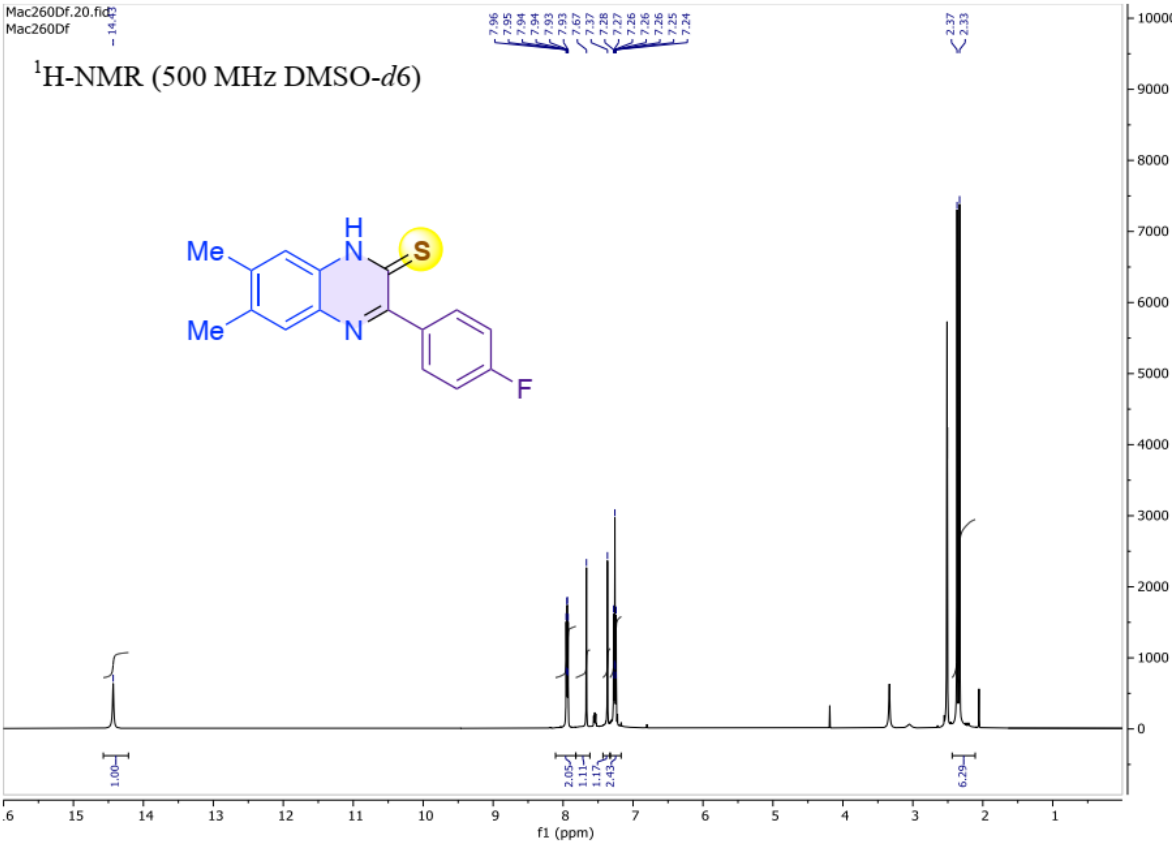


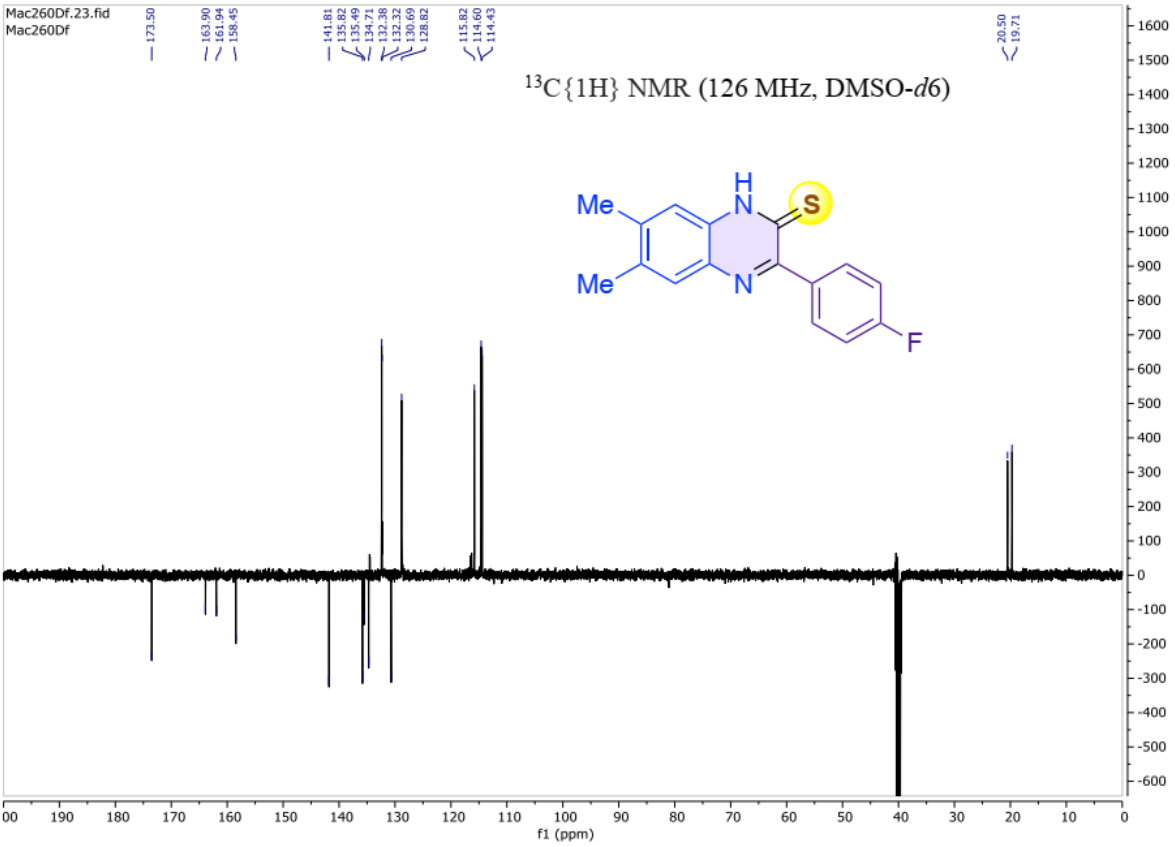
3-(2-Methoxyphenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bg)



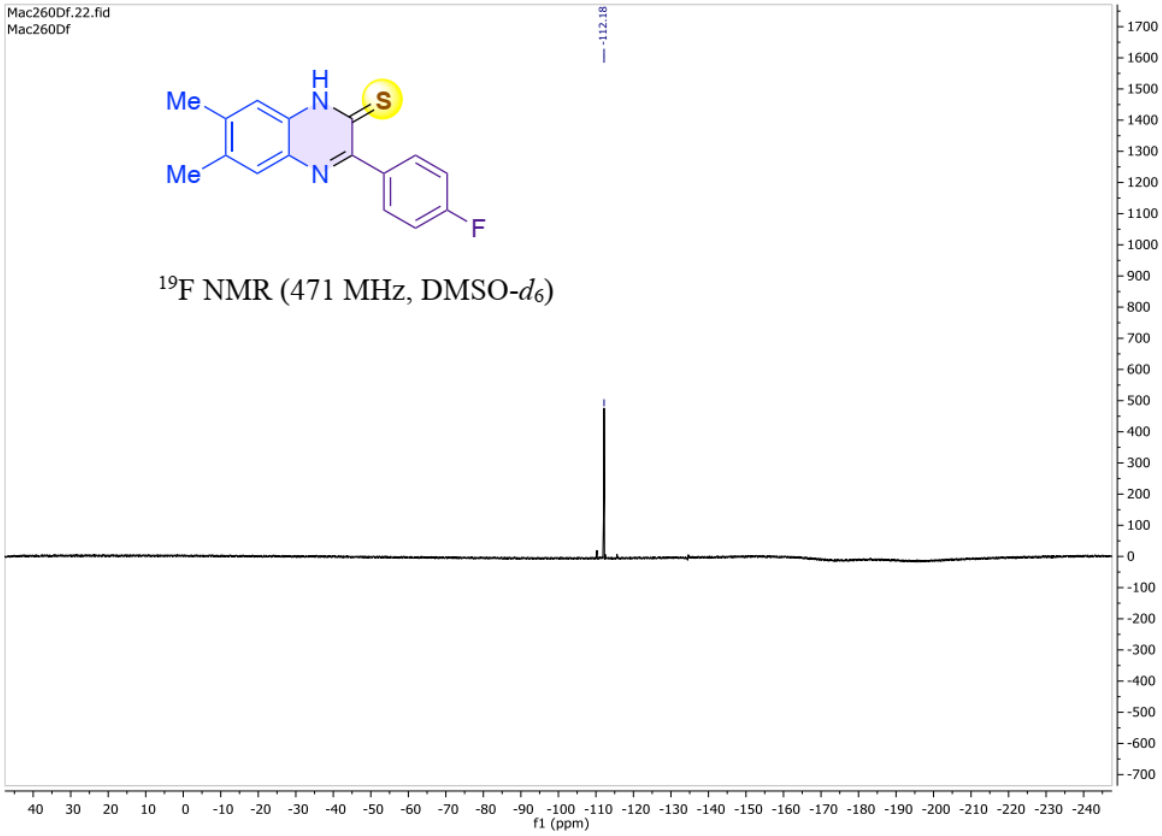


3-(4-Fluorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bh)

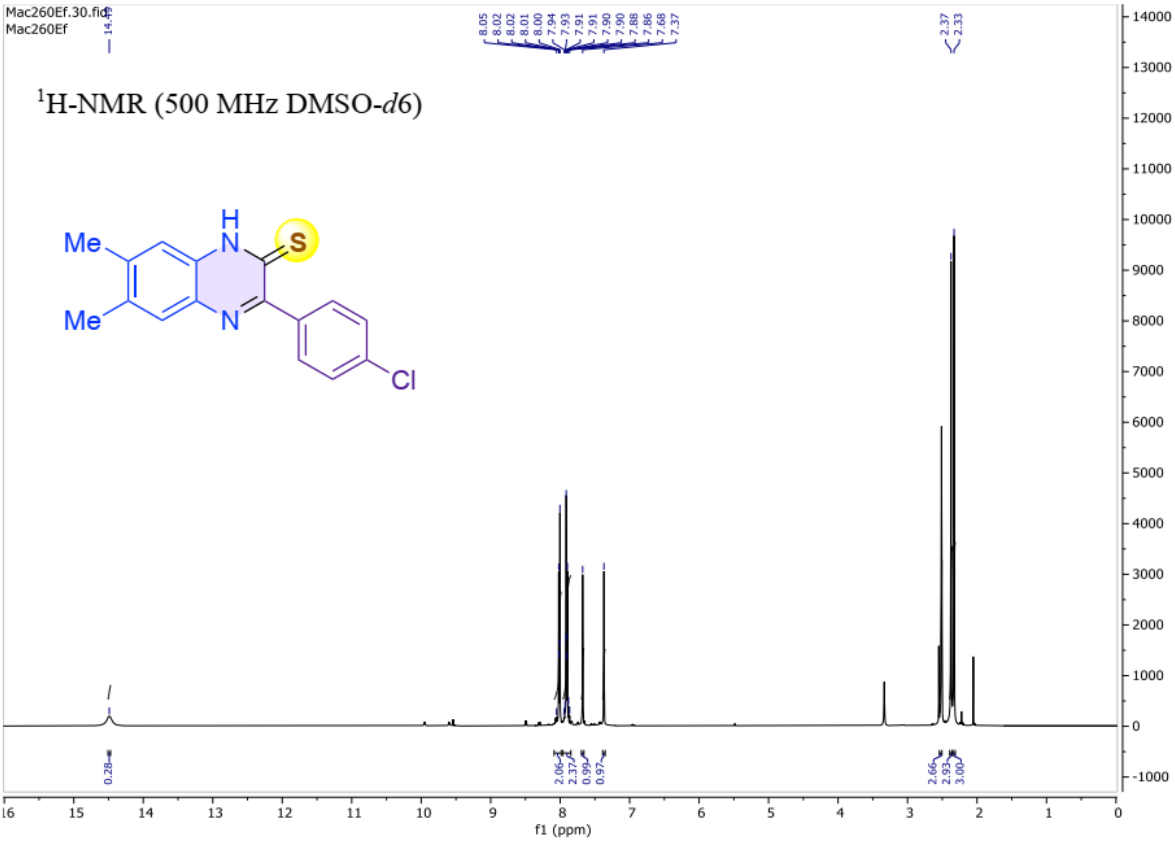


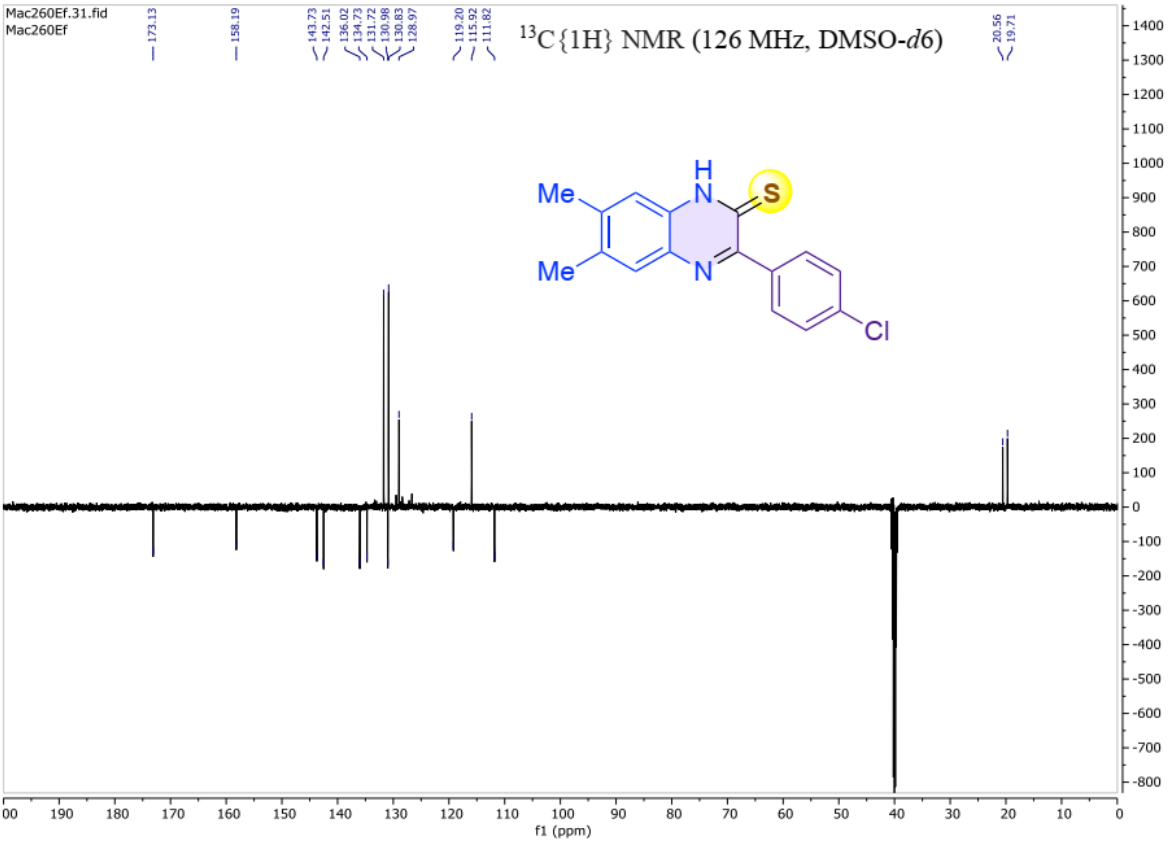


3-(4-Fluorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2-thiol (2.3bh)

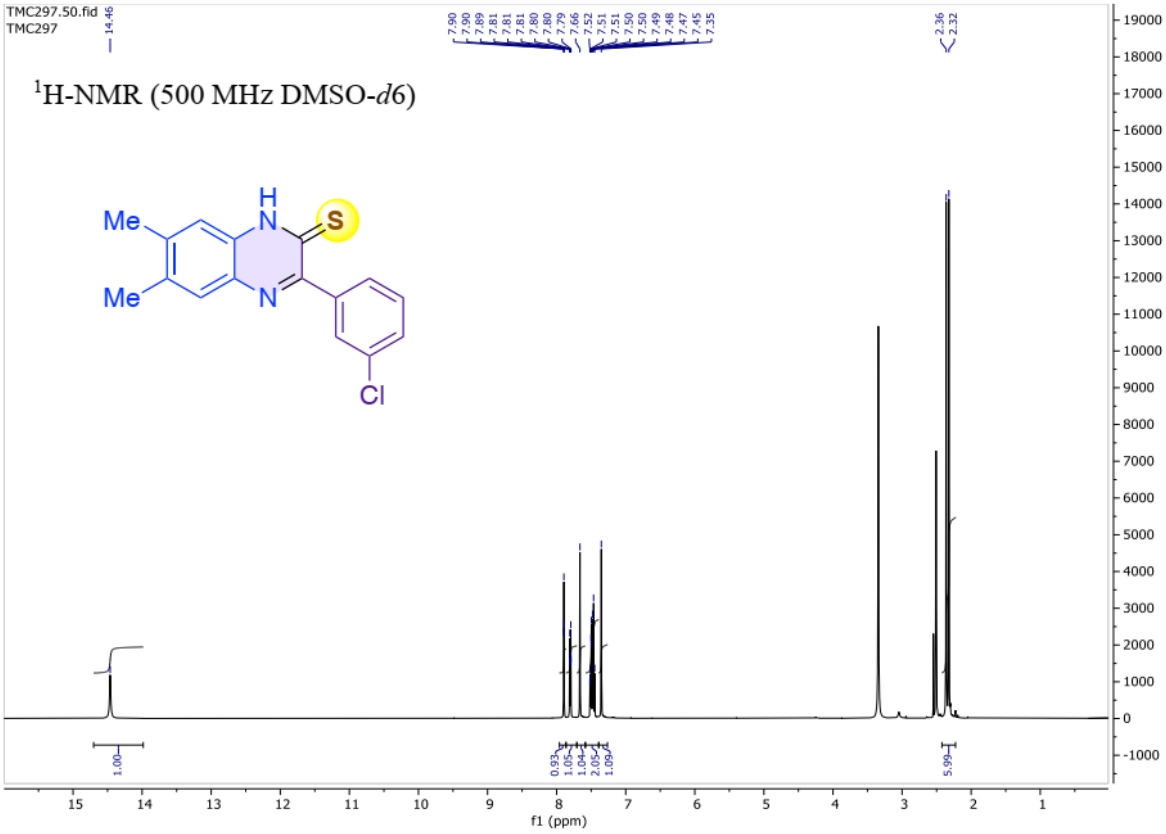


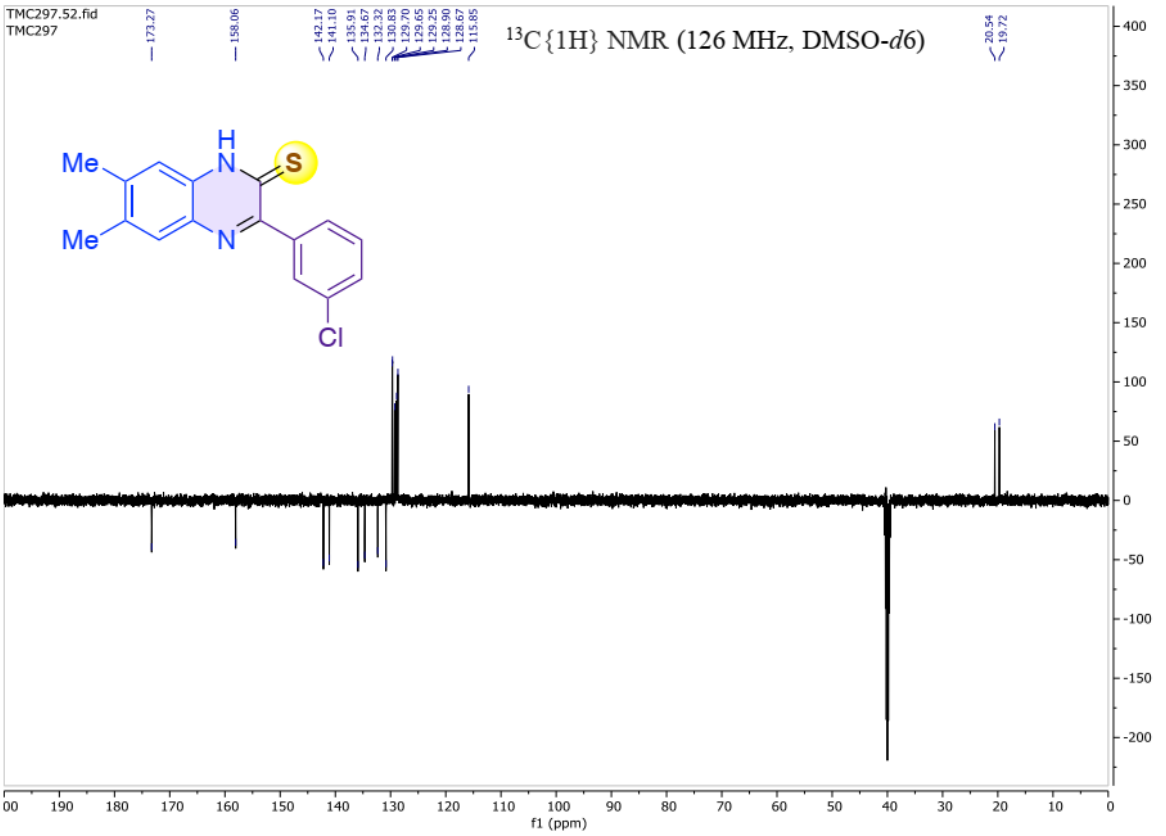
3-(4-Chlorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bi)



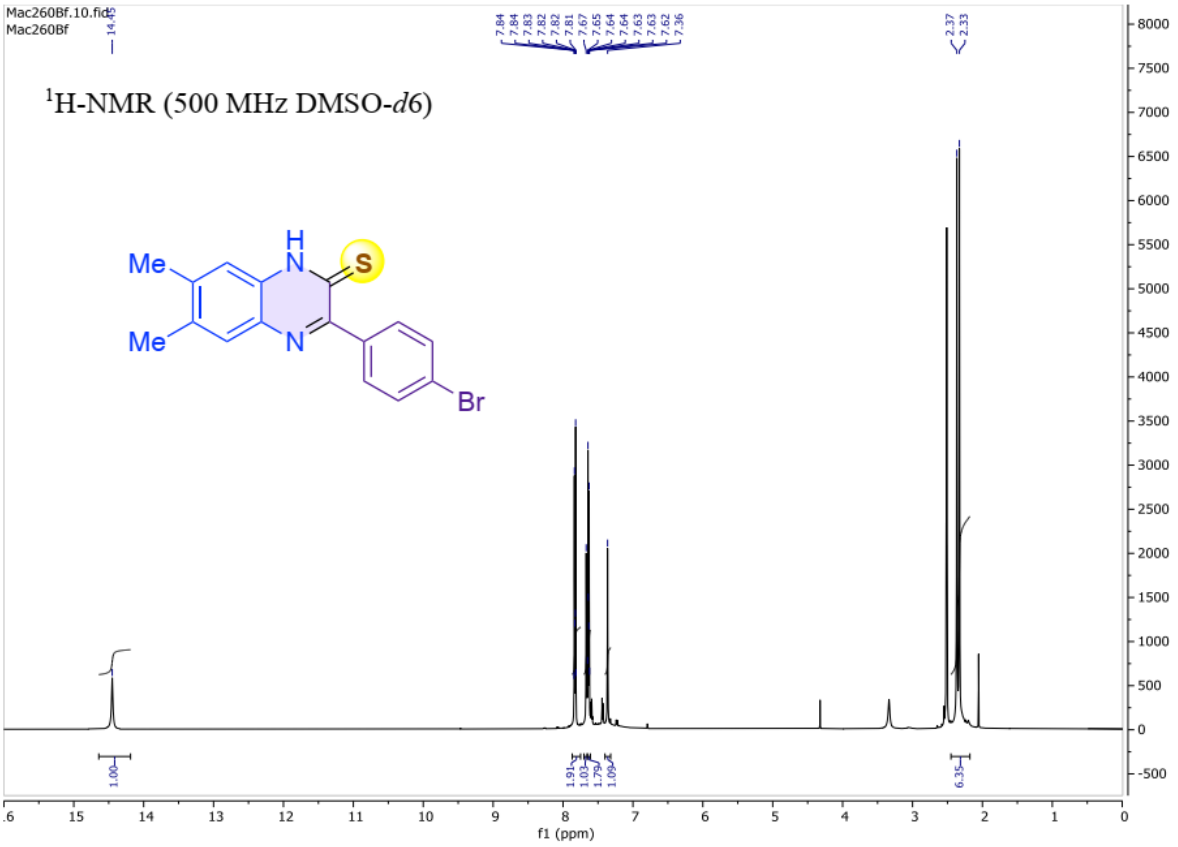


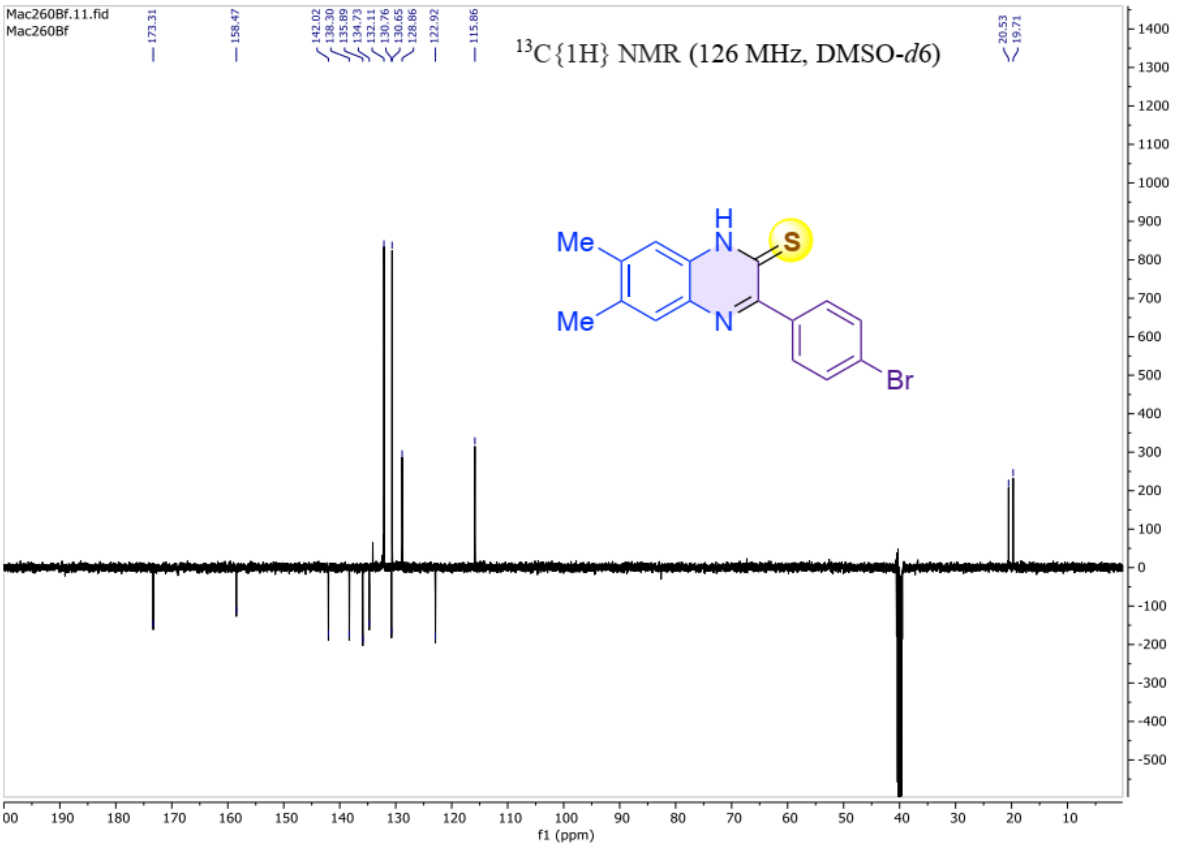
3-(3-Chlorophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1H)-thione (2.3bj)



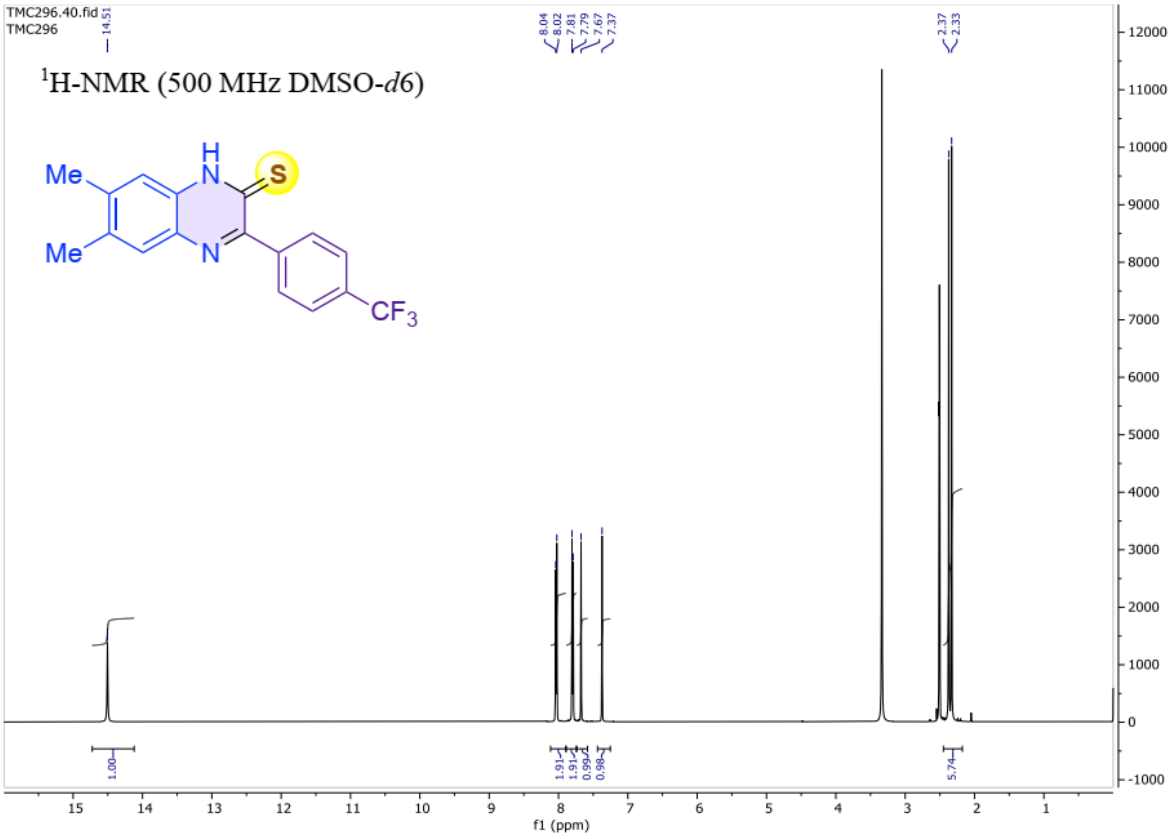


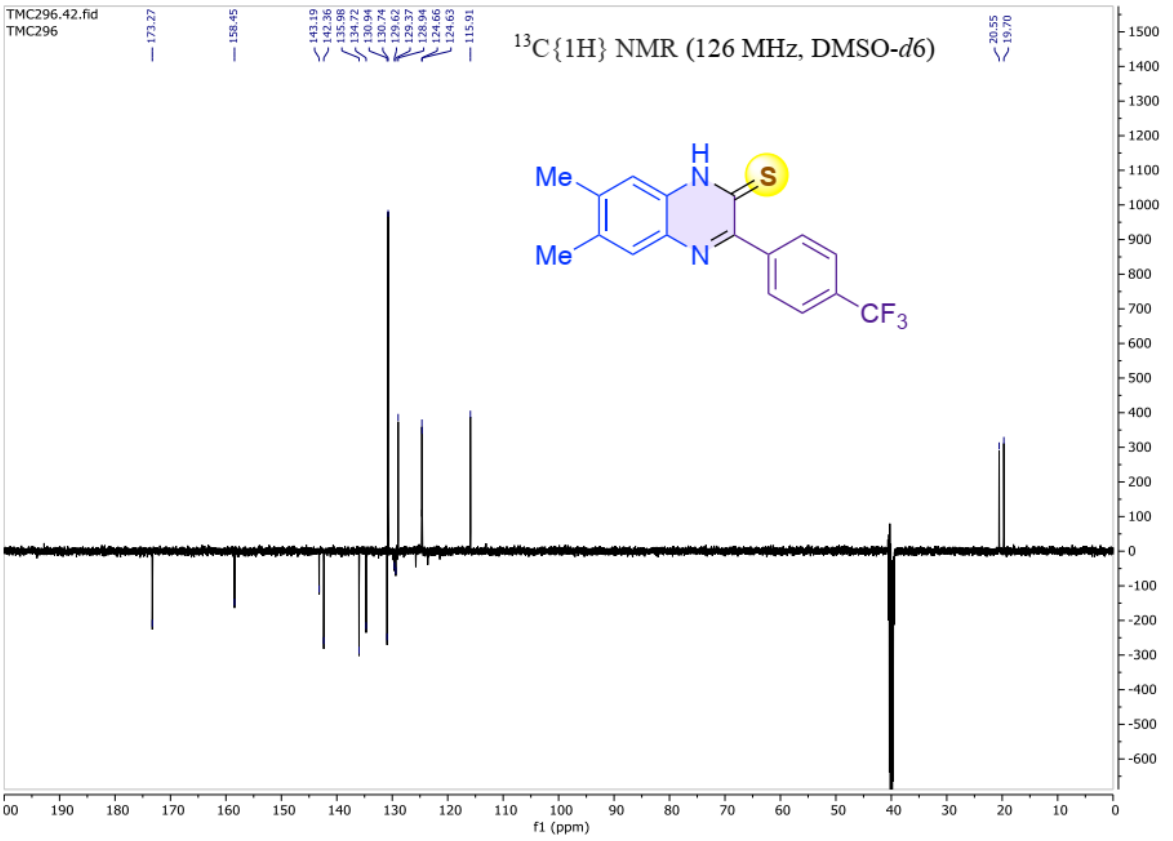
3-(4-Bromophenyl)-6,7-dimethylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bk)



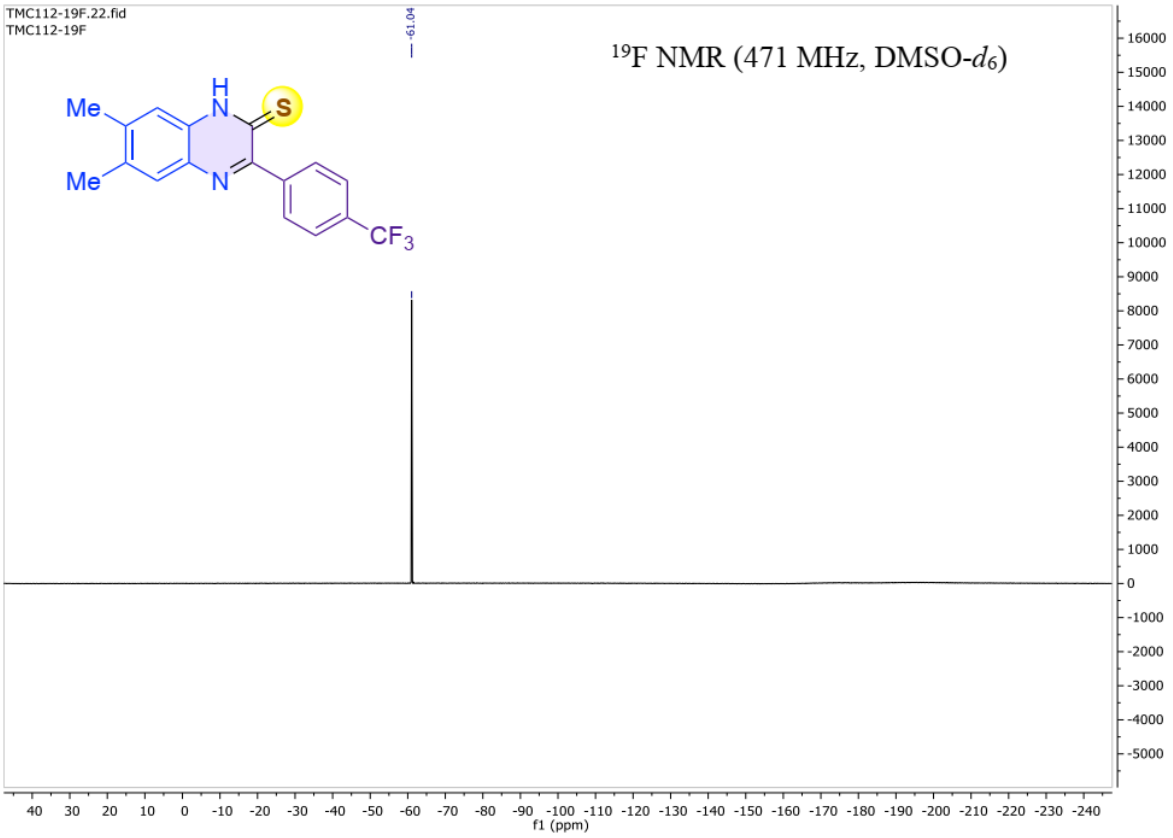


6,7-Dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bl)

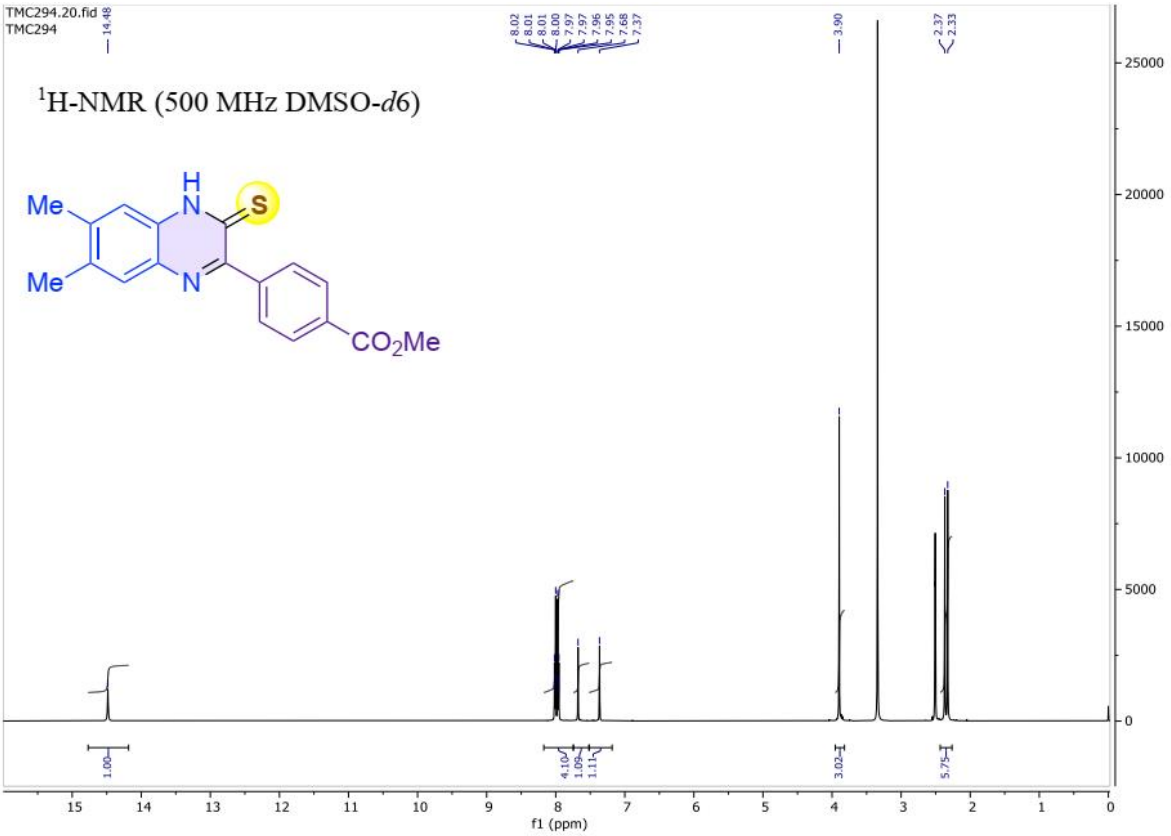


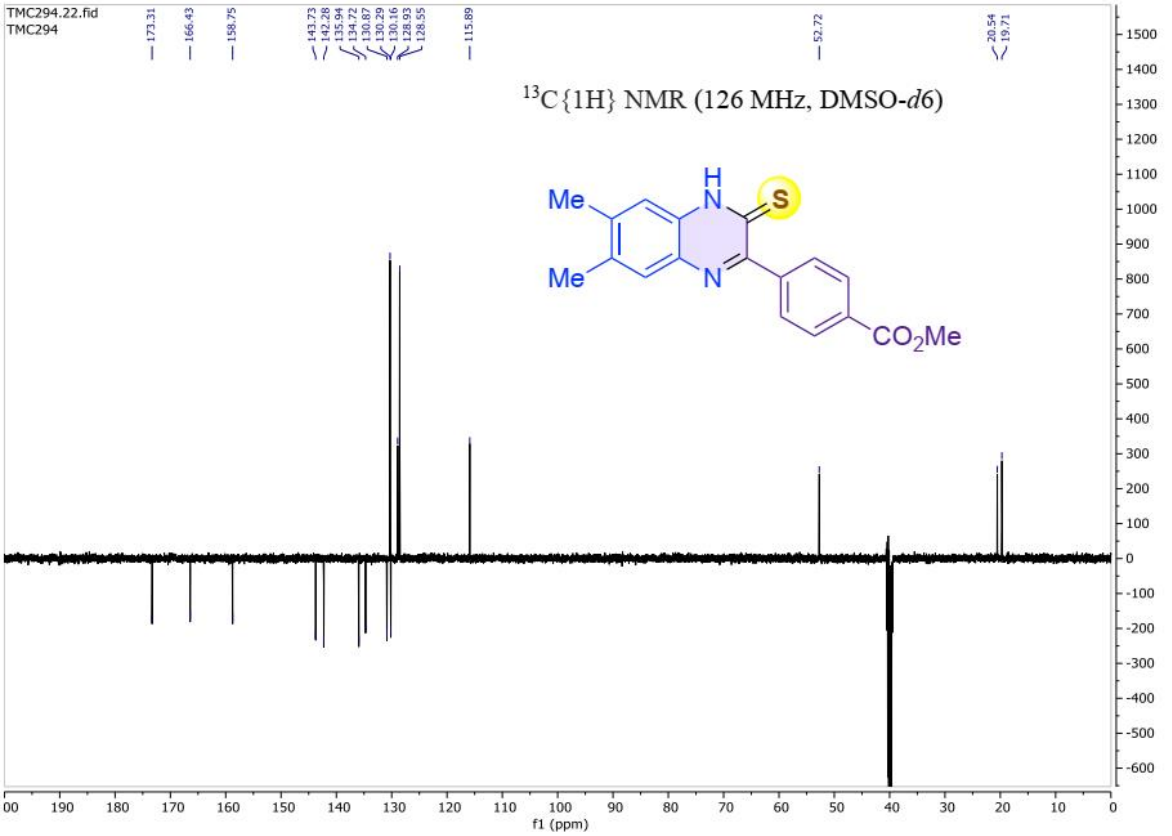


6,7-Dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bl)

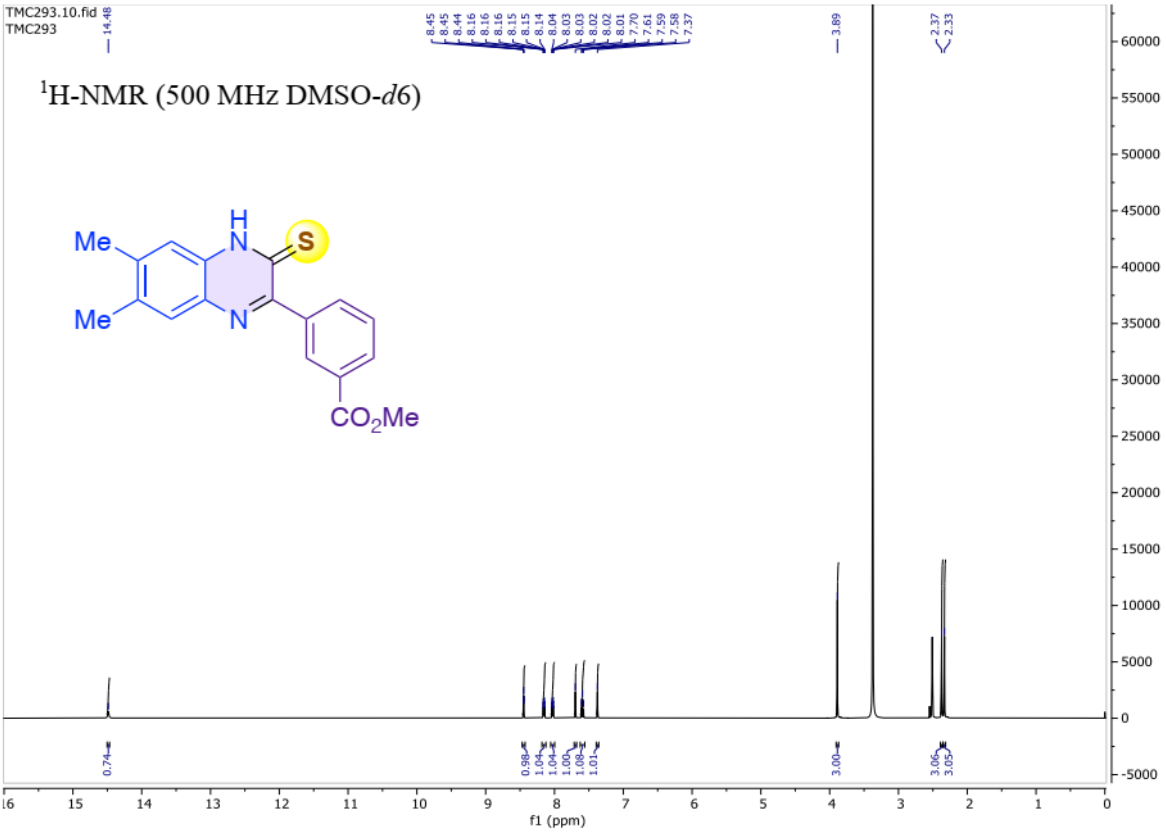


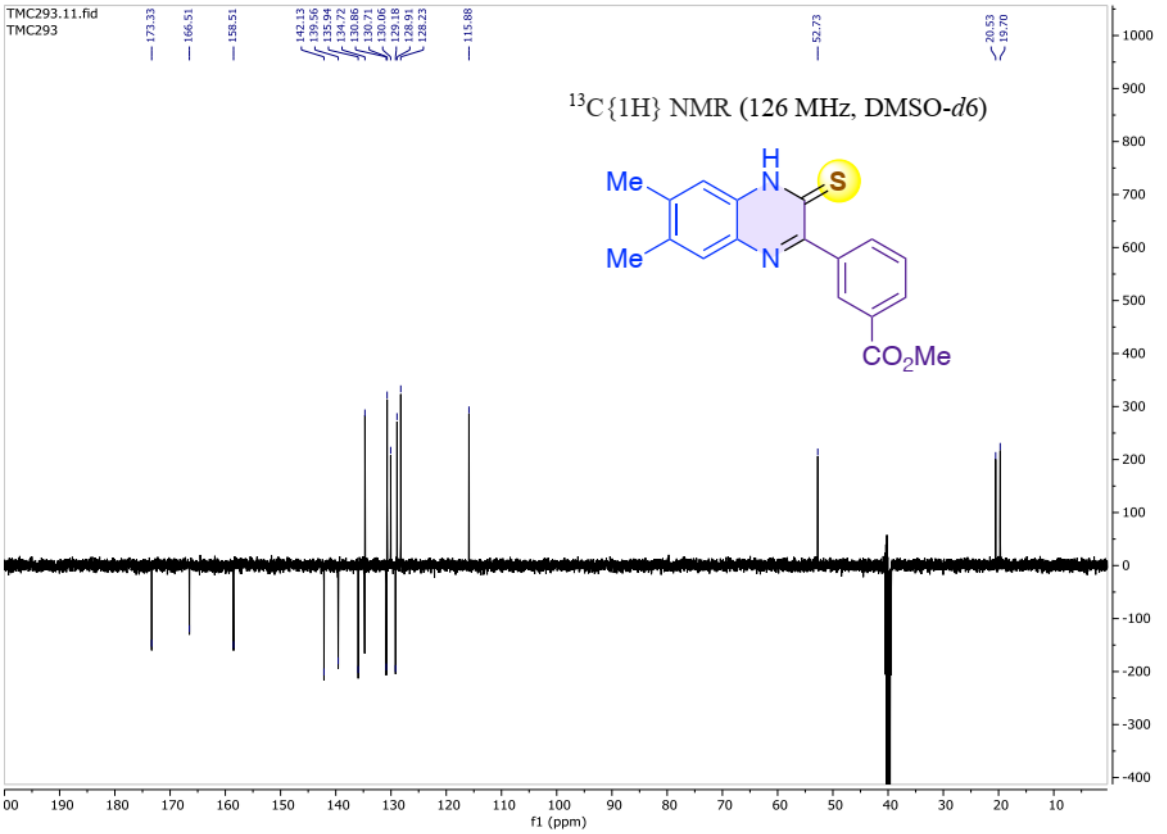
Methyl 4-(6,7-dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3bm)



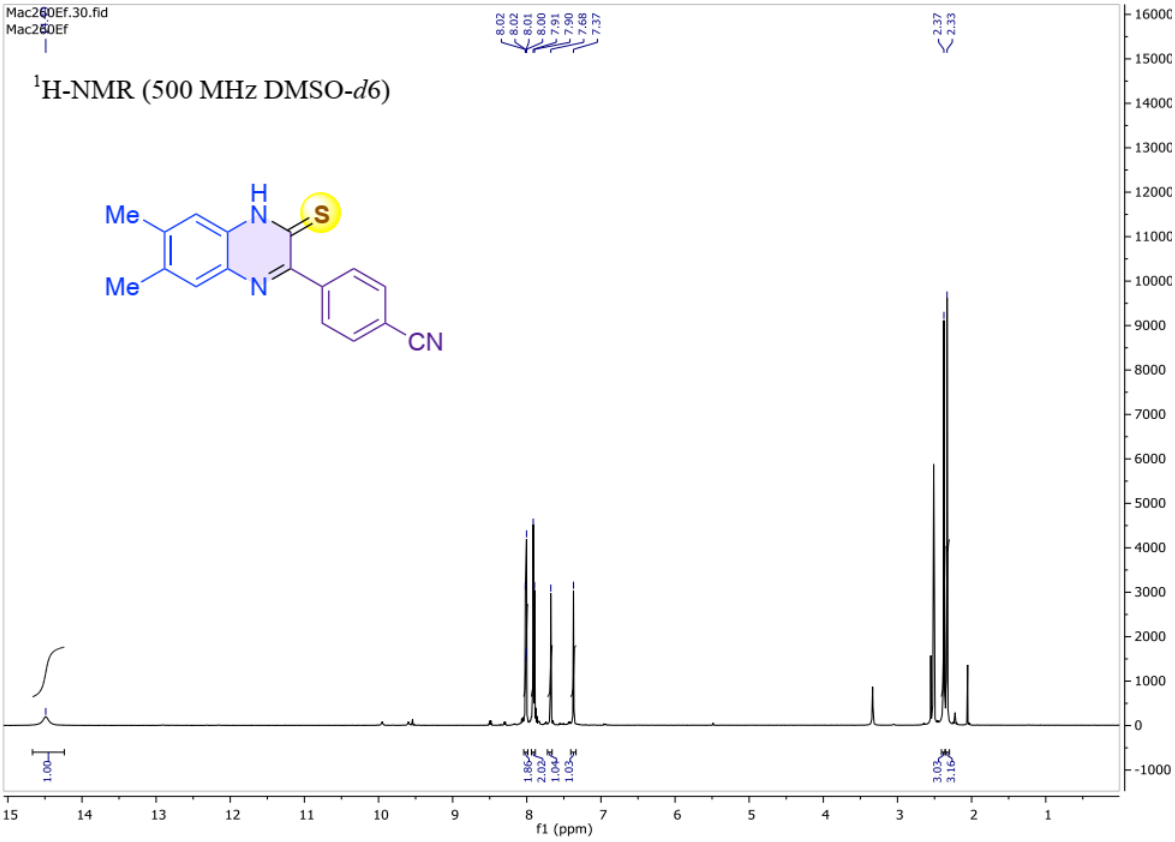


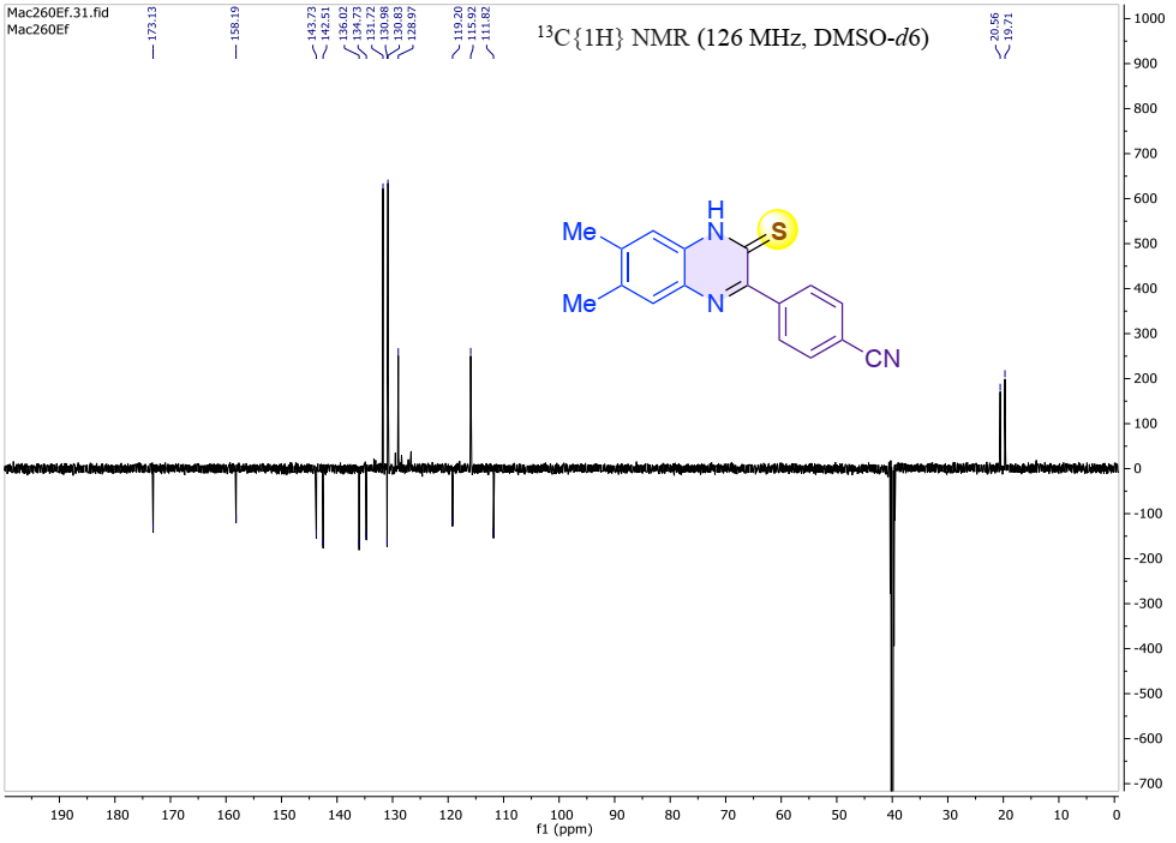
Methyl 3-(6,7-dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzoate (2.3bn)



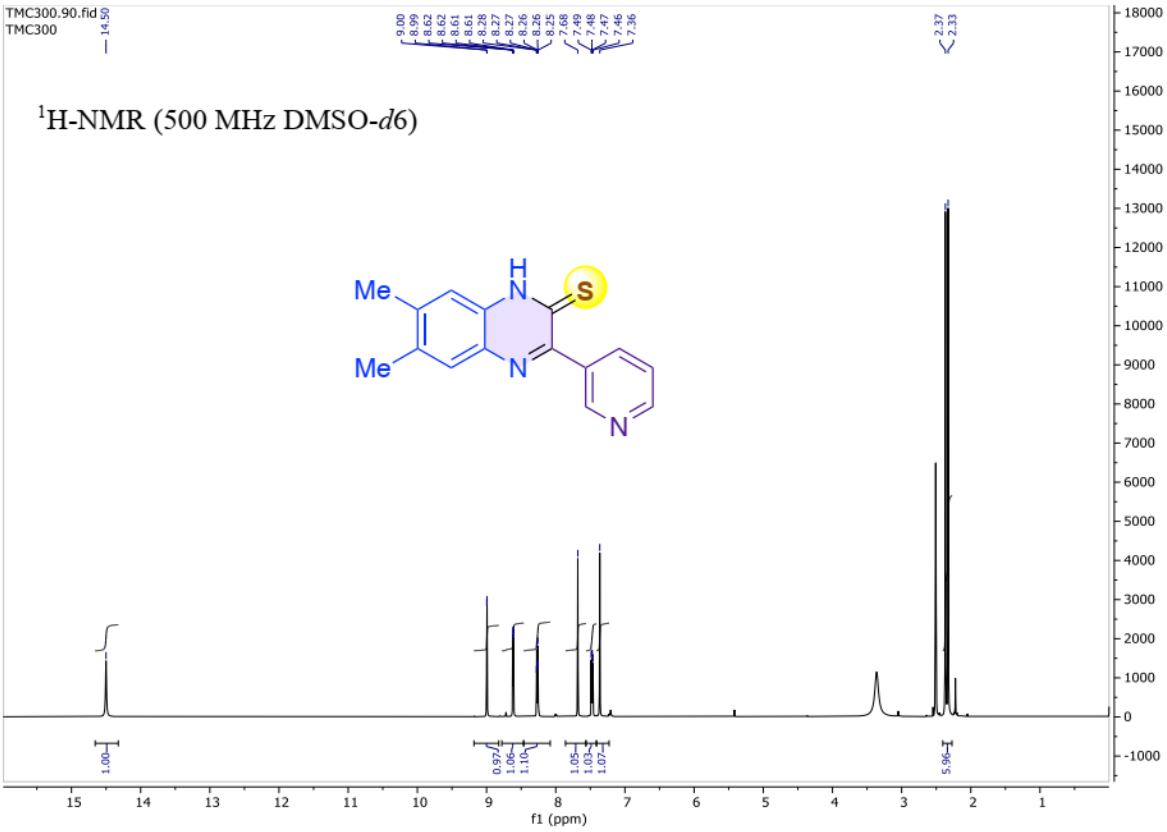


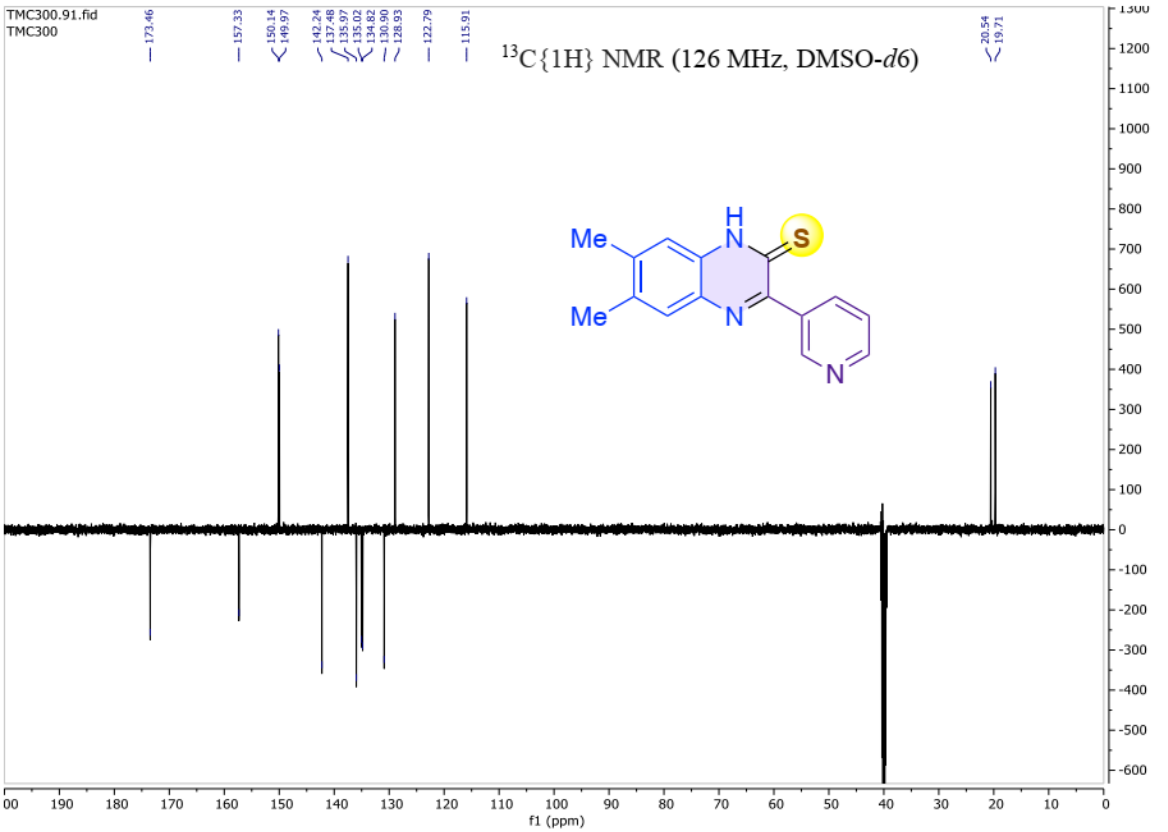
4-(6,7-Dimethyl-3-thioxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)benzonitrile (2.3bo)



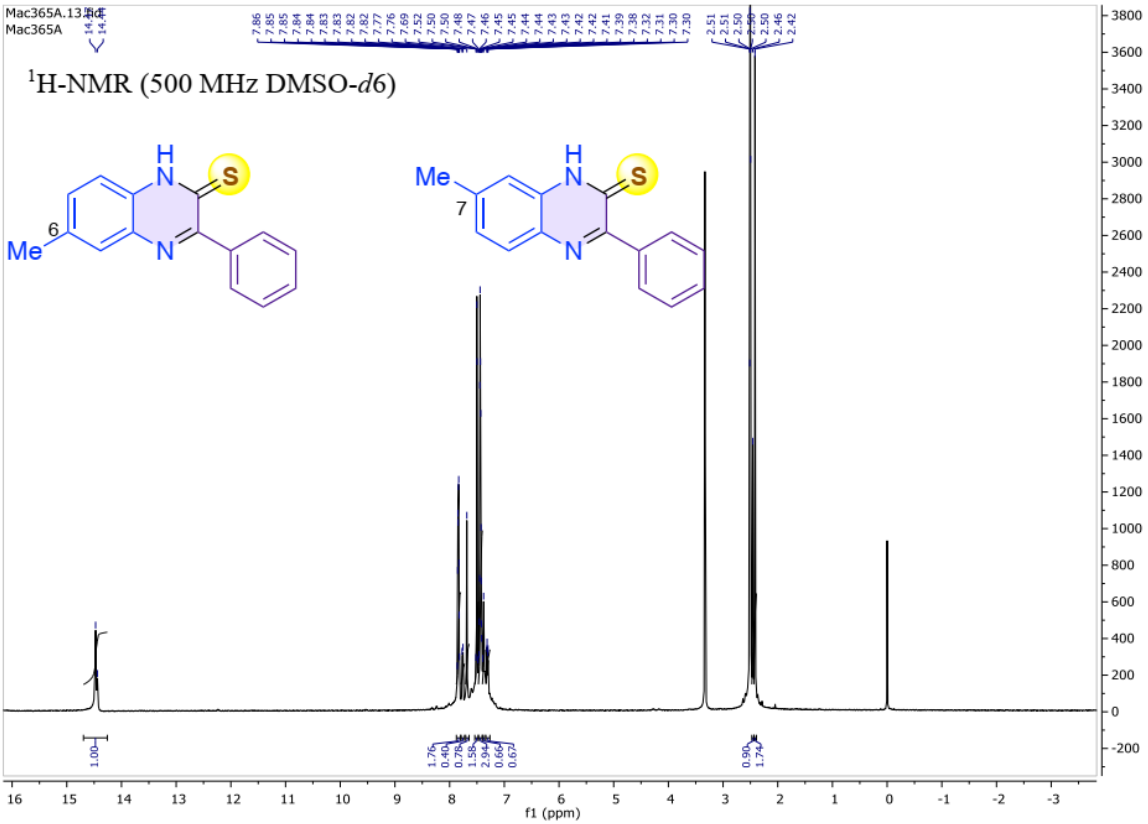


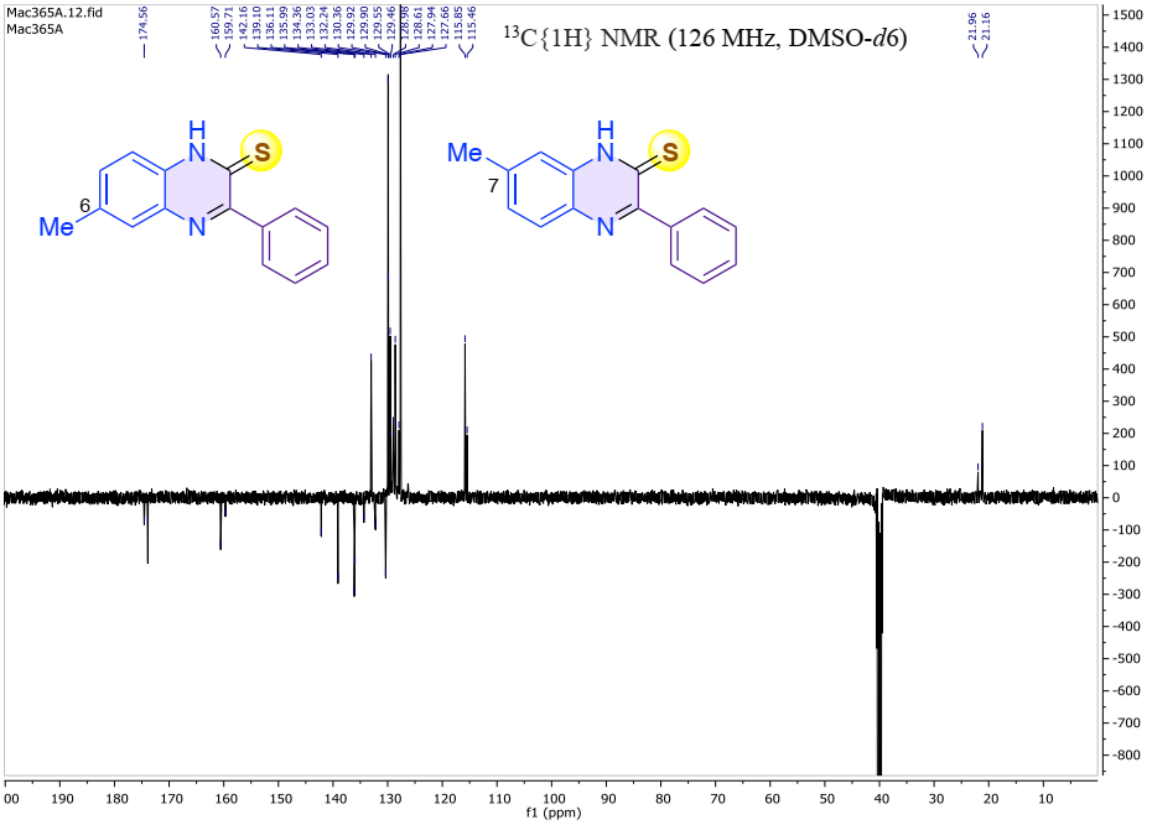
6,7-Dimethyl-3-(pyridin-3-yl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3bp)



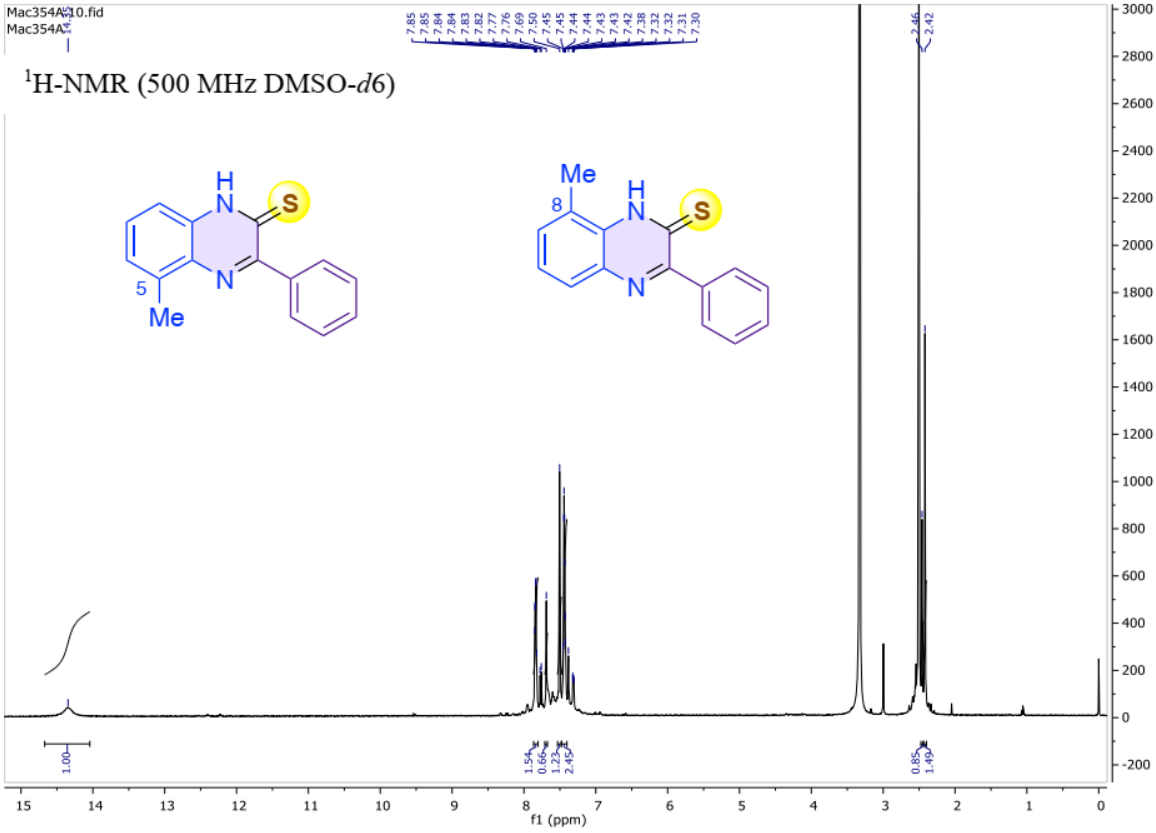


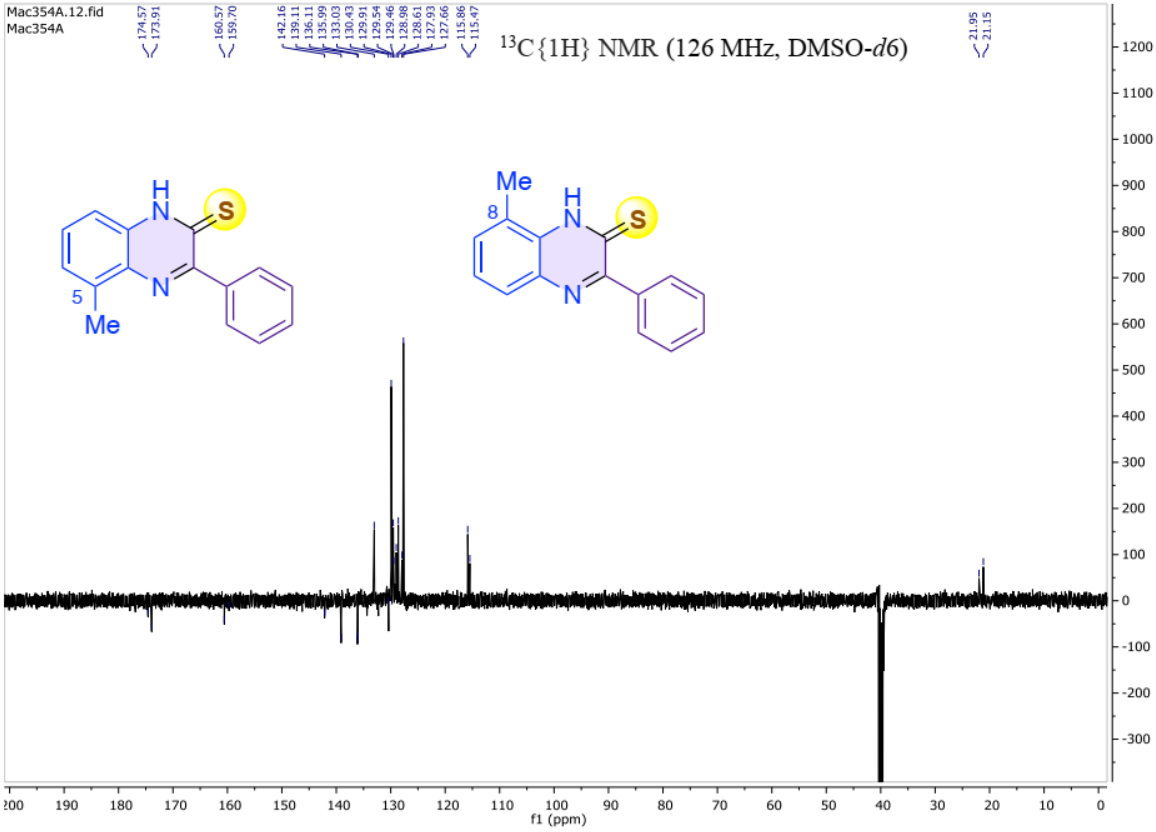
6-Methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione và **7-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ca)**



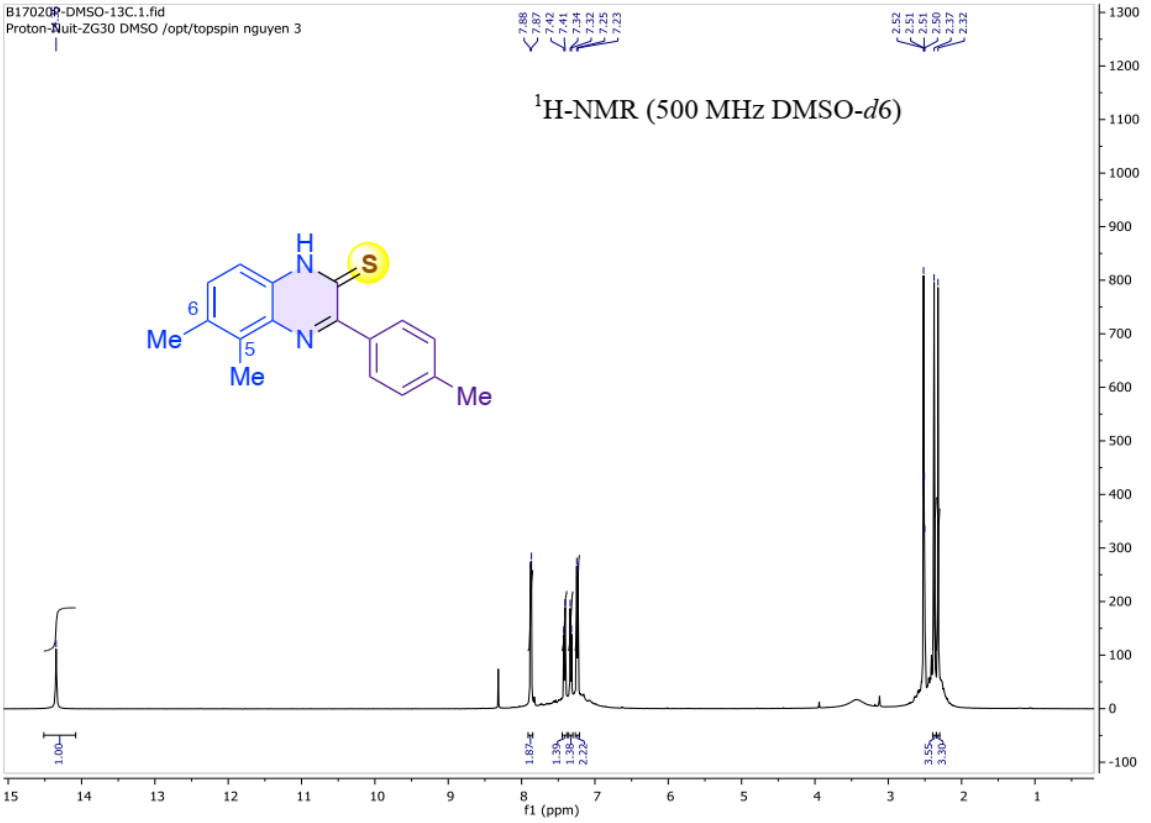


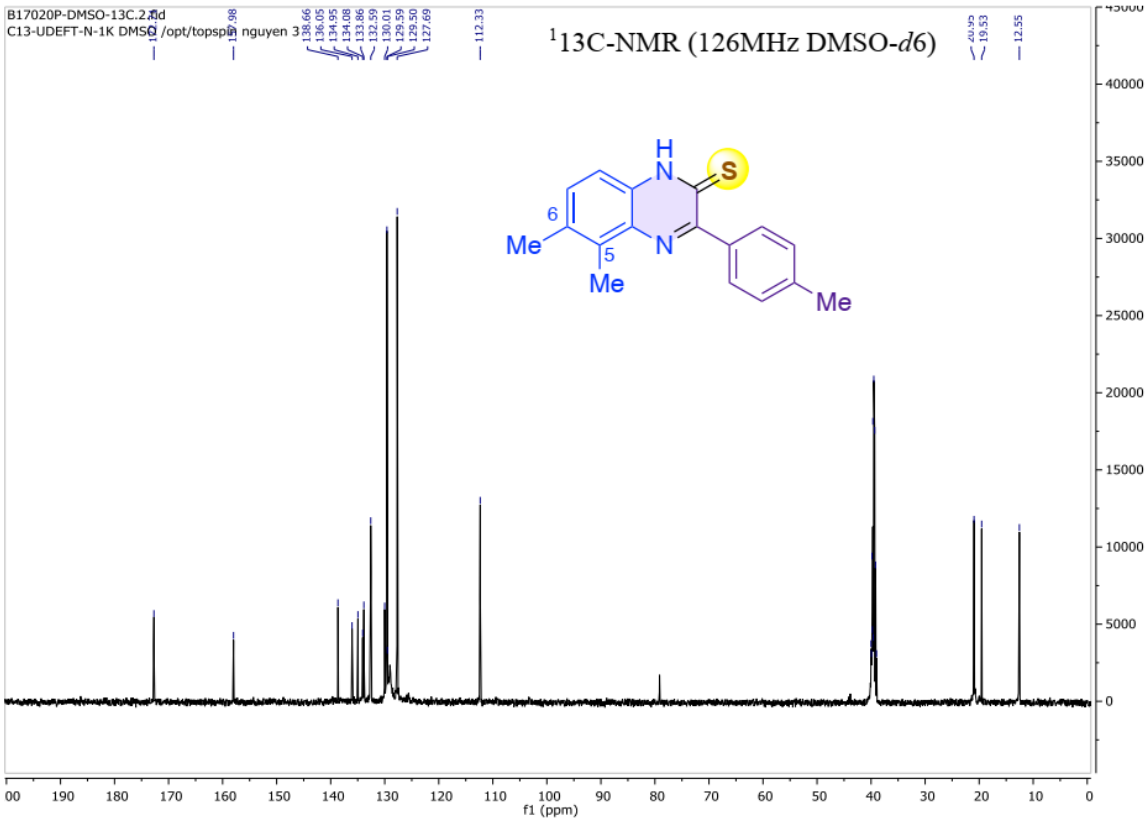
5-Methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione và **8-methyl-3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3da)**


Mac354A-10.fid
Mac354A
^{1}H-NMR (500 MHz DMSO-*d6*)
H
N
S
N
5
Me
Me
8
H
N
S
N
f1 (ppm)

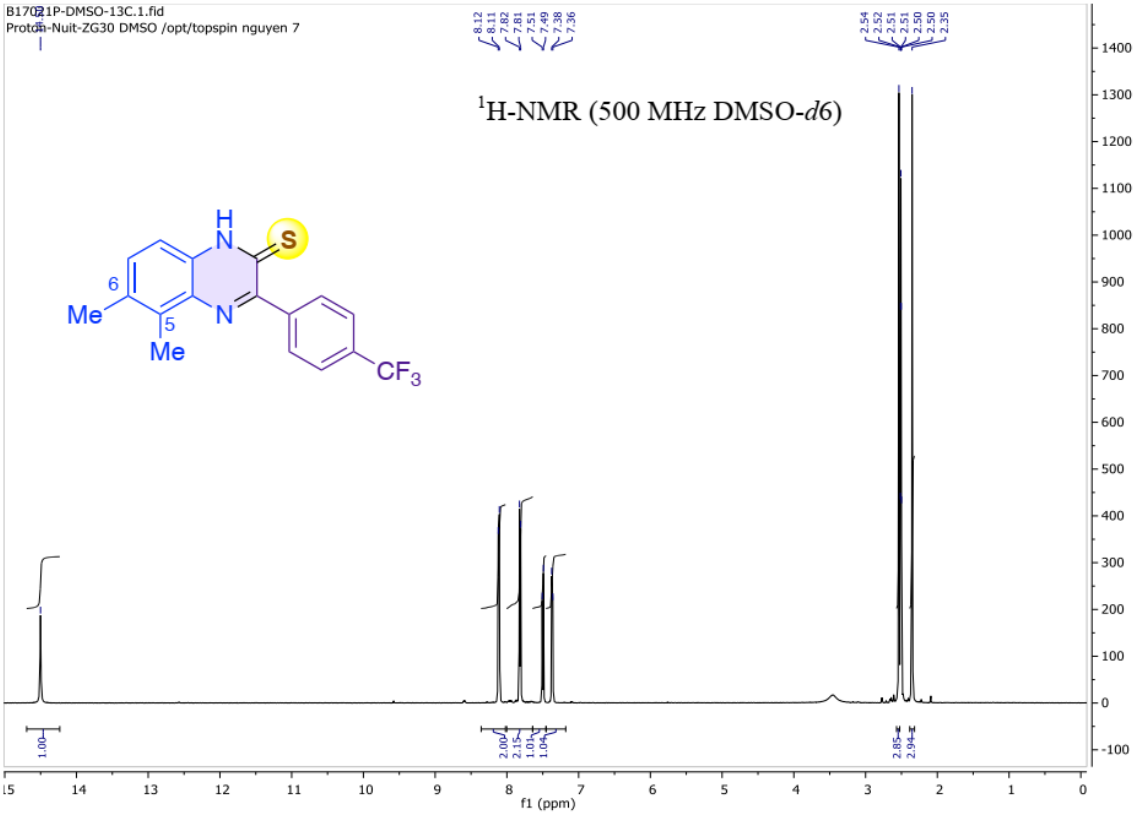

Mac354A.12.fid
Mac354A
^{13}C{1H} NMR (126 MHz, DMSO-*d6*)
H
N
S
N
5
Me
Me
8
H
N
S
N
f1 (ppm)

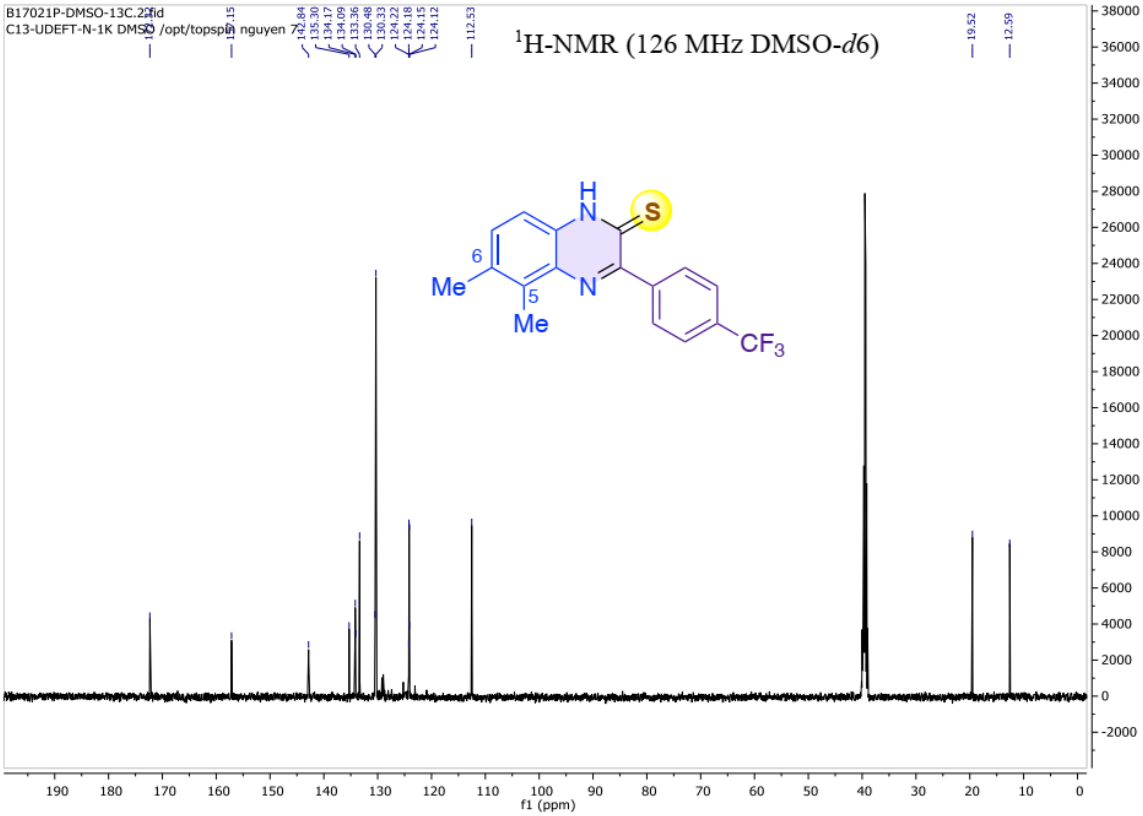
5,6-Dimethyl-3-(p-tolyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3eb)



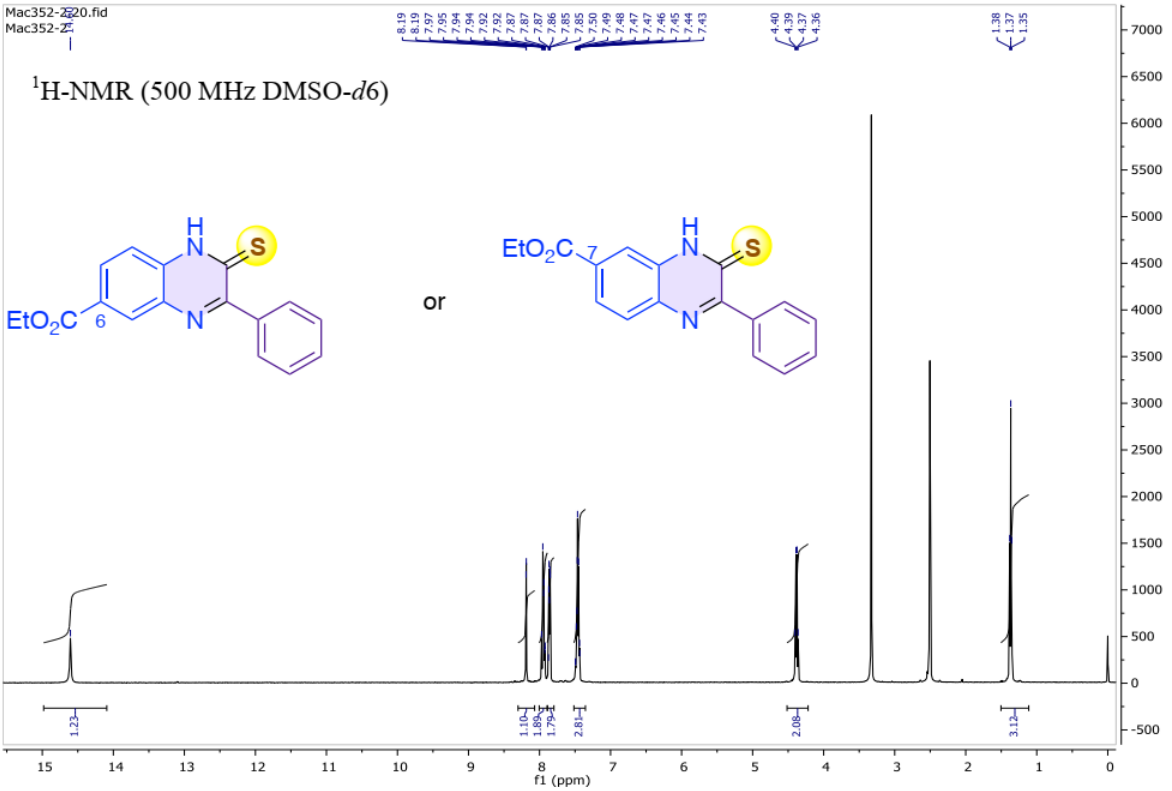


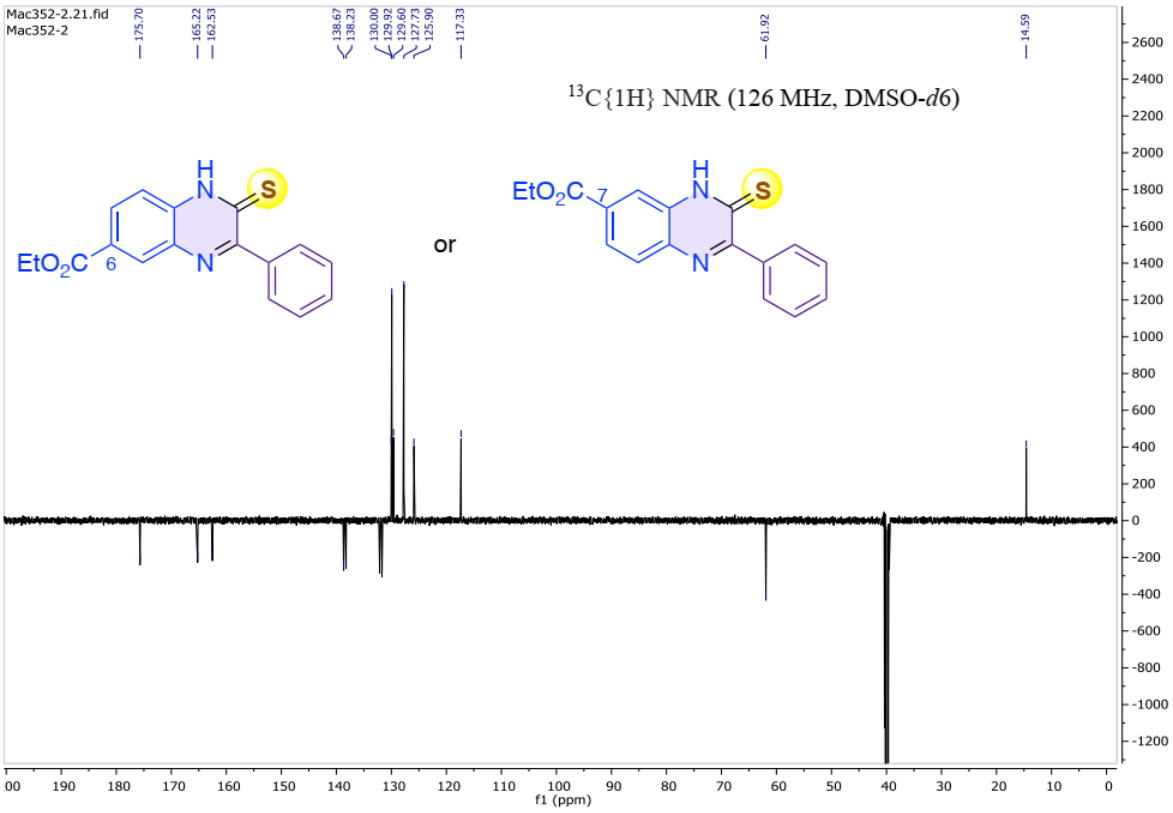
5,6-Dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoxaline-2(1*H*)-thione (2.3ek)



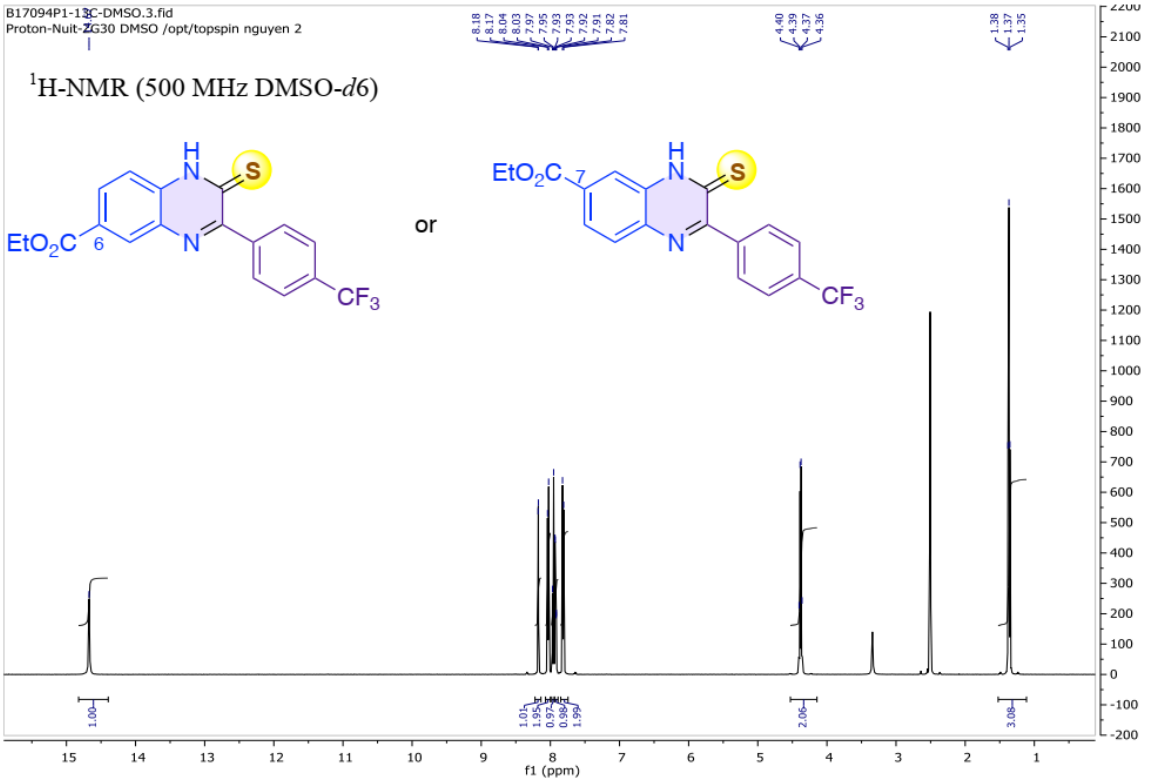


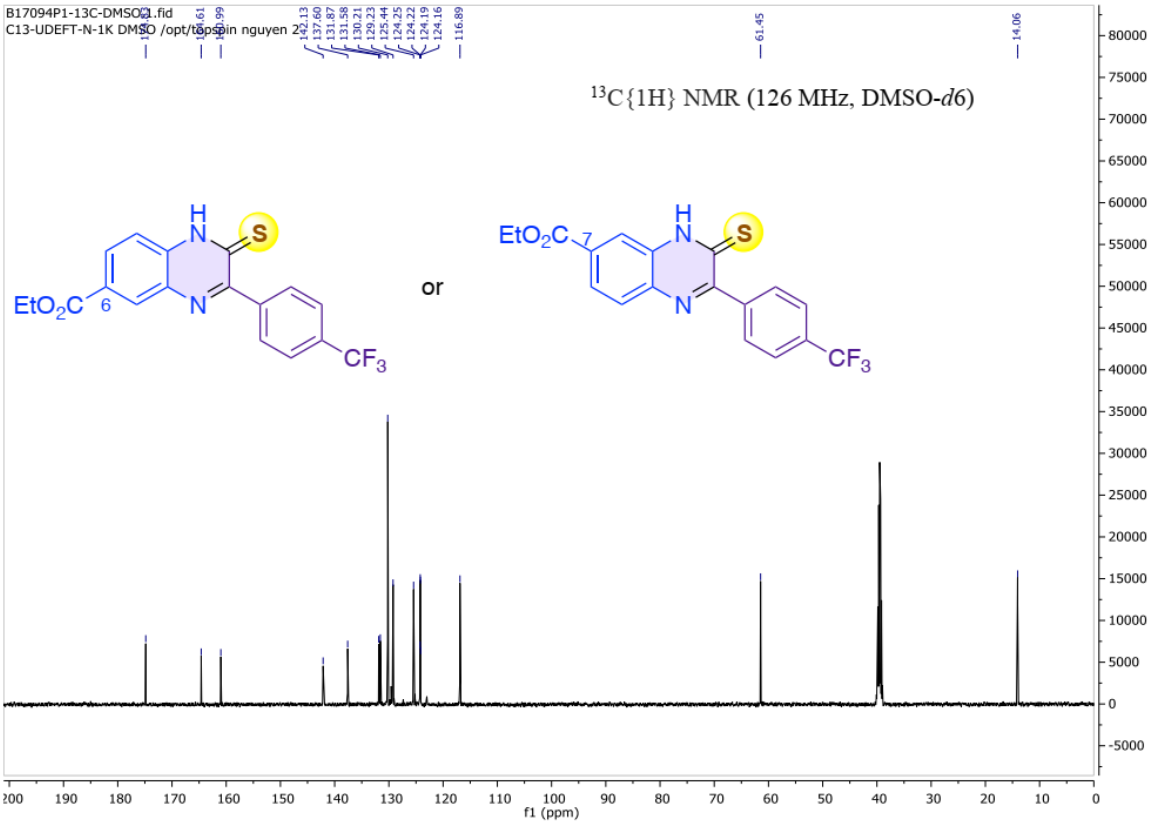
Ethyl 2-thioxo-3-(4-phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-6-carboxylate hoặc **ethyl 2-thioxo-3-(4-phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-7-carboxylate (2.3fa)**



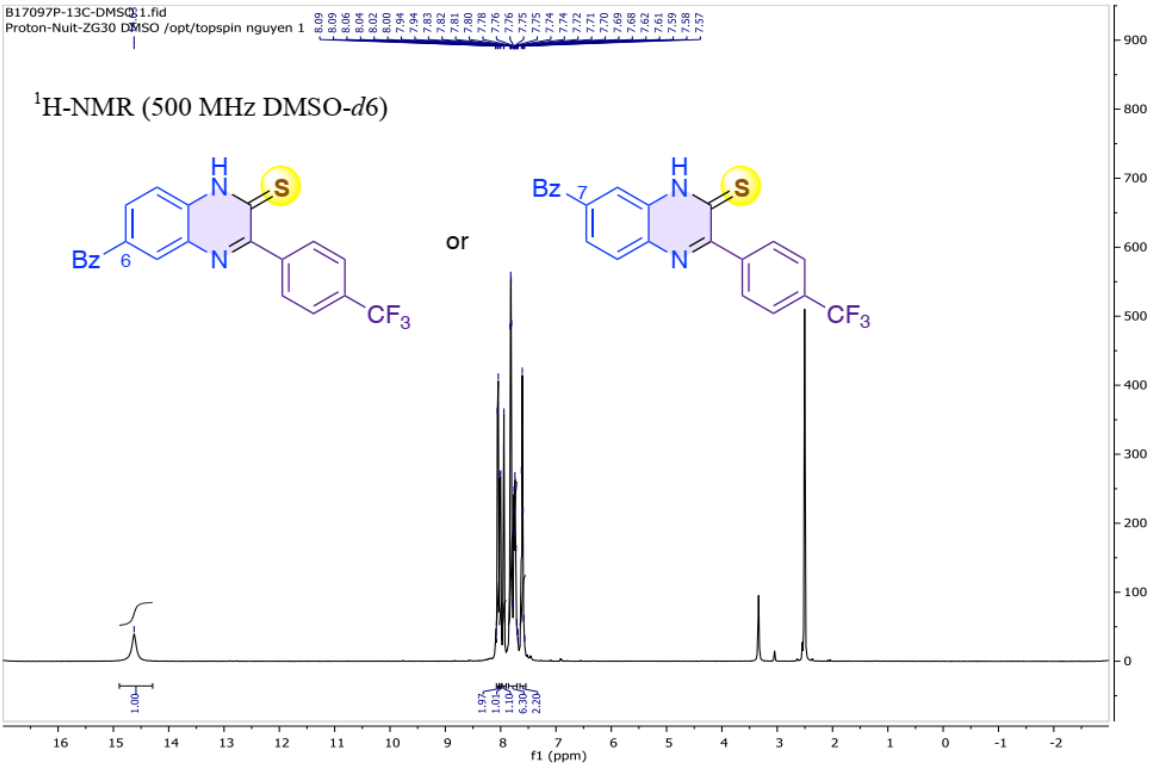


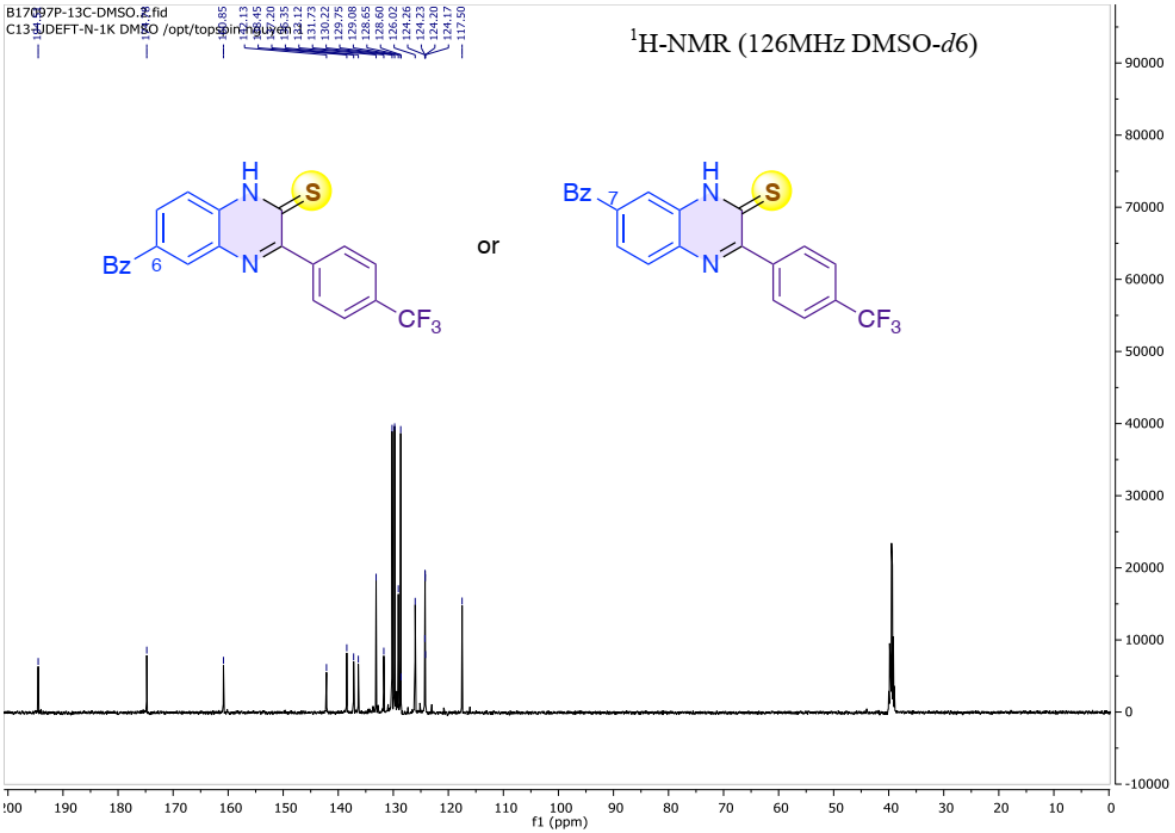
Ethyl 2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-6-carboxylate hoặc **ethyl 2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxaline-7-carboxylate (2.3fl)**



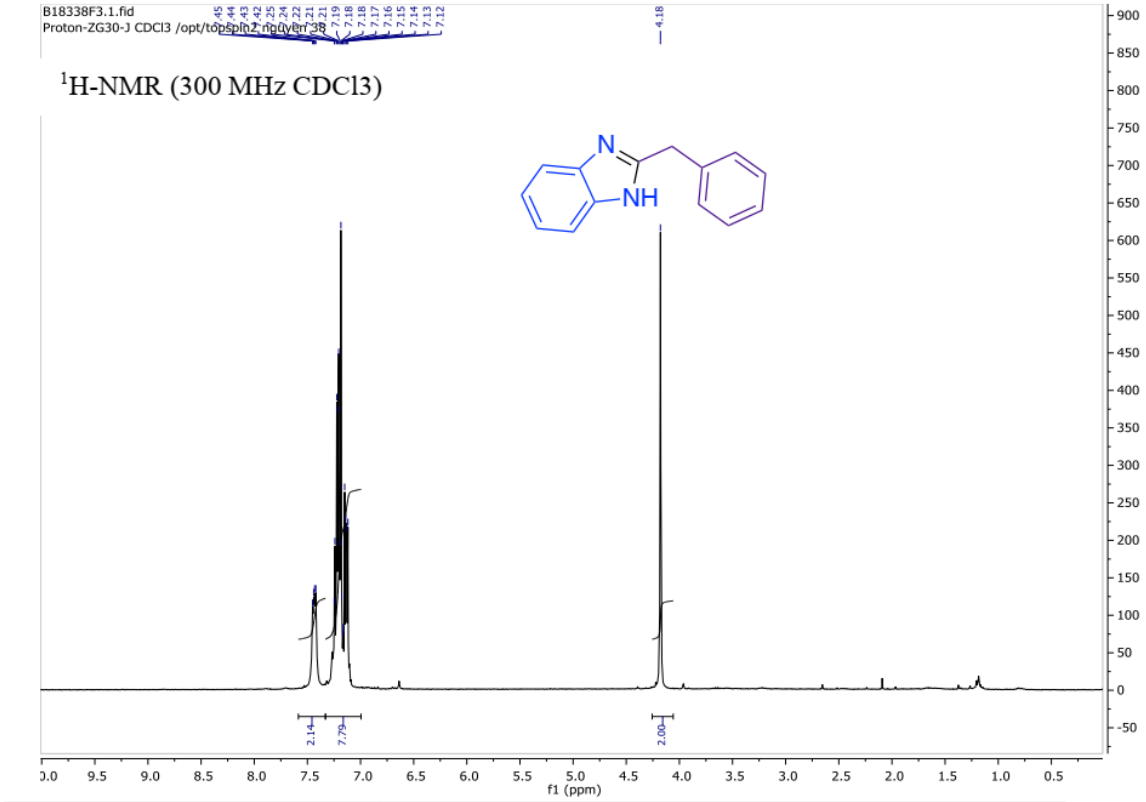


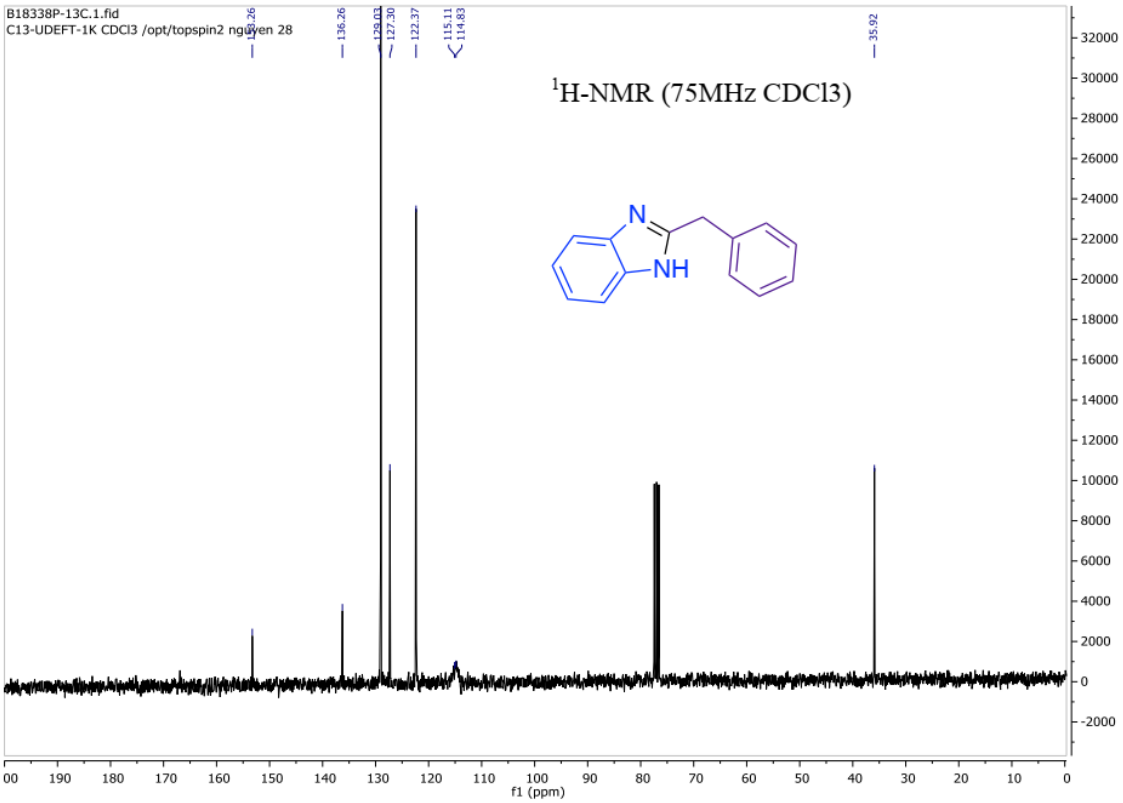
Phenyl(2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxalin-6-yl)methanone hoặc **phenyl(2-thioxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydroquinoxalin-7-yl)methanone (3gk)**



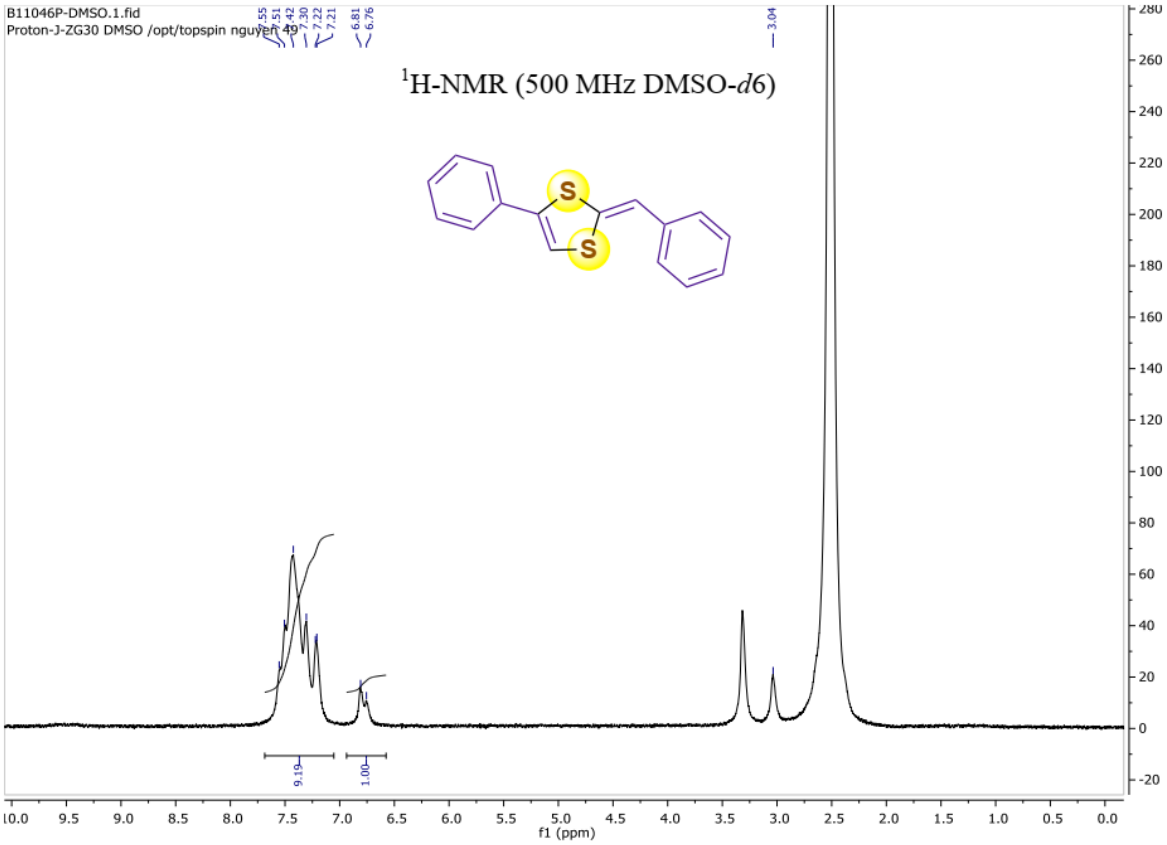


2-Benzyl-1*H*-benzimidazole (2.4)

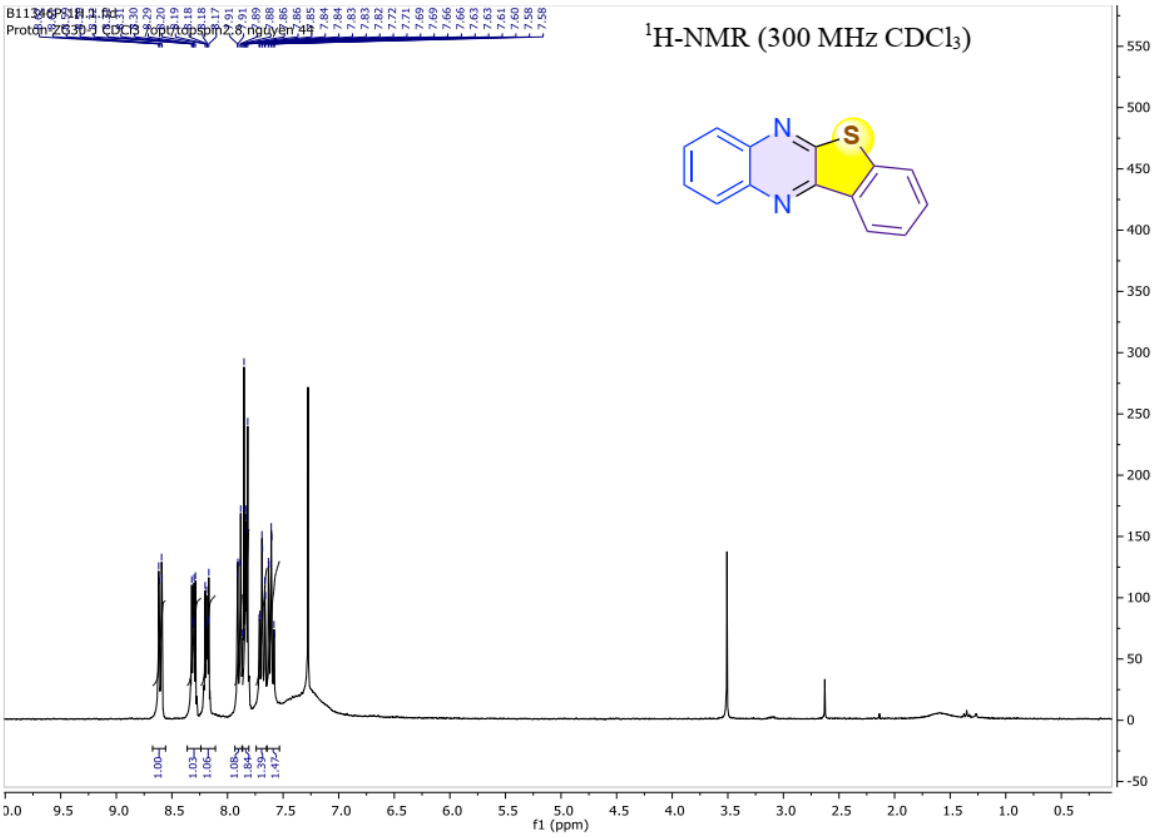


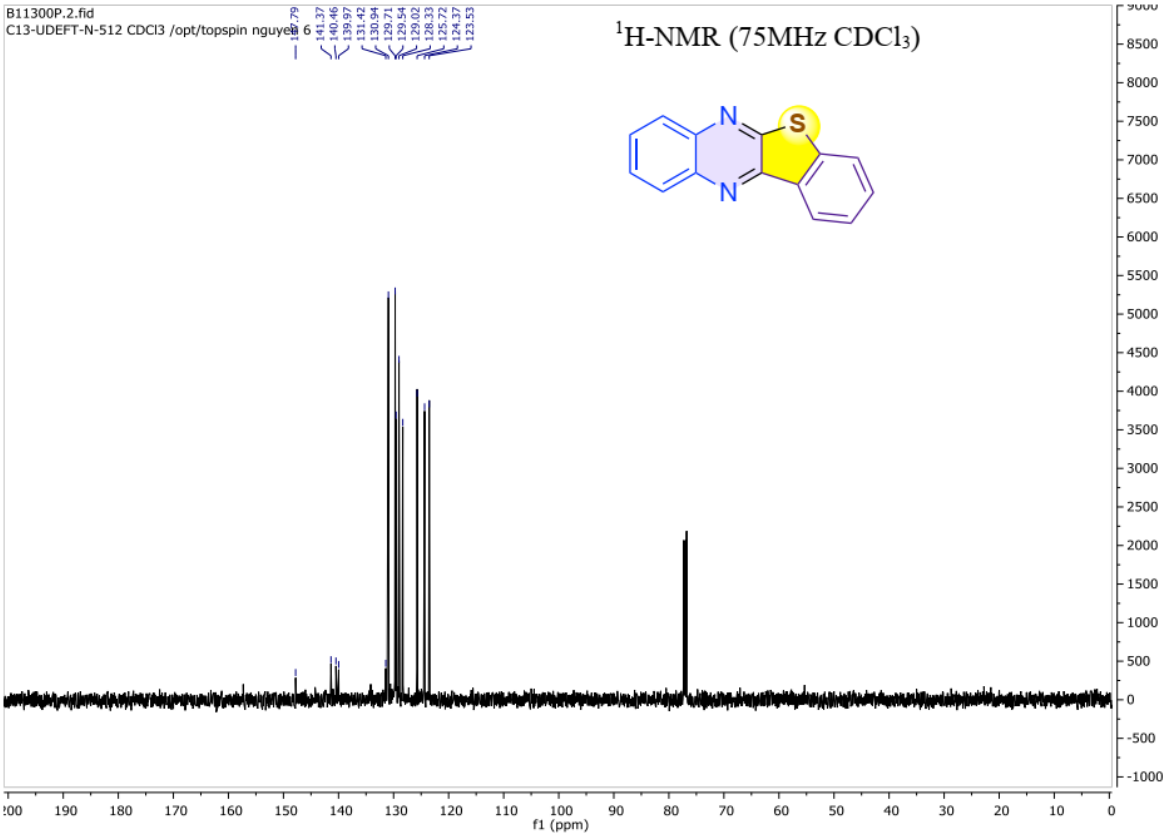


2-Benzylidene-4-phenyl-1,3-dithiole (2.5)

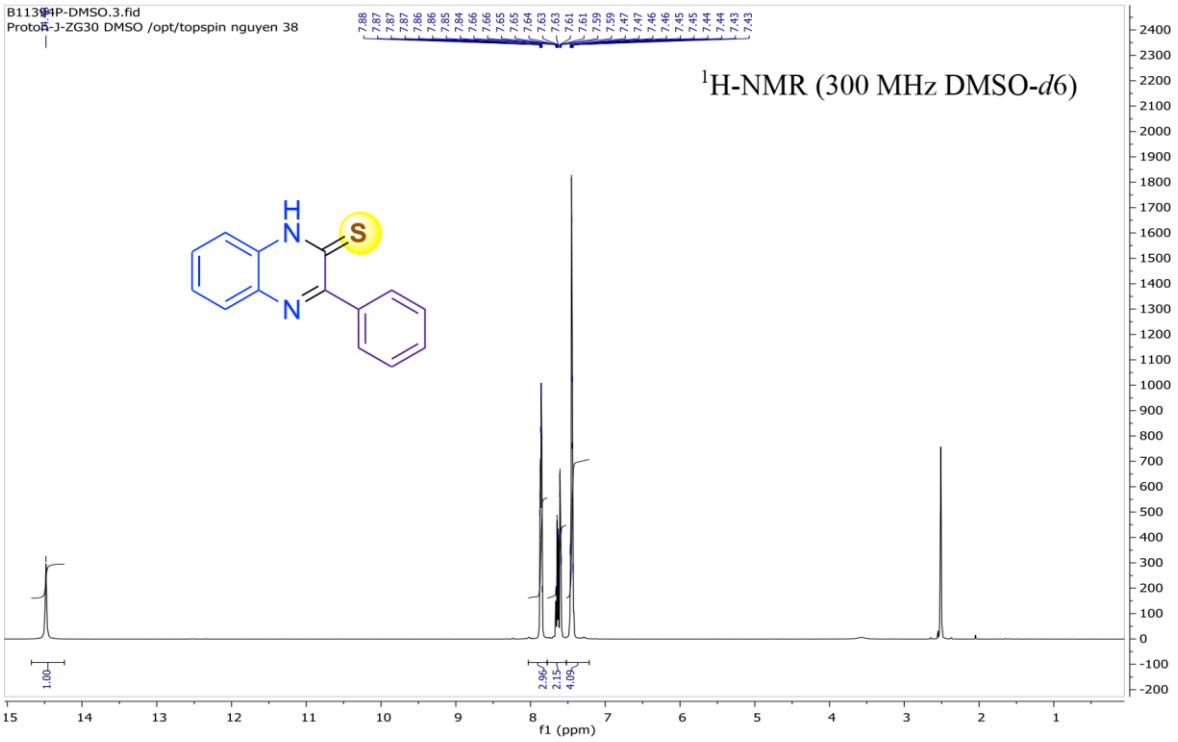


Benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]quinoxaline (2.6)

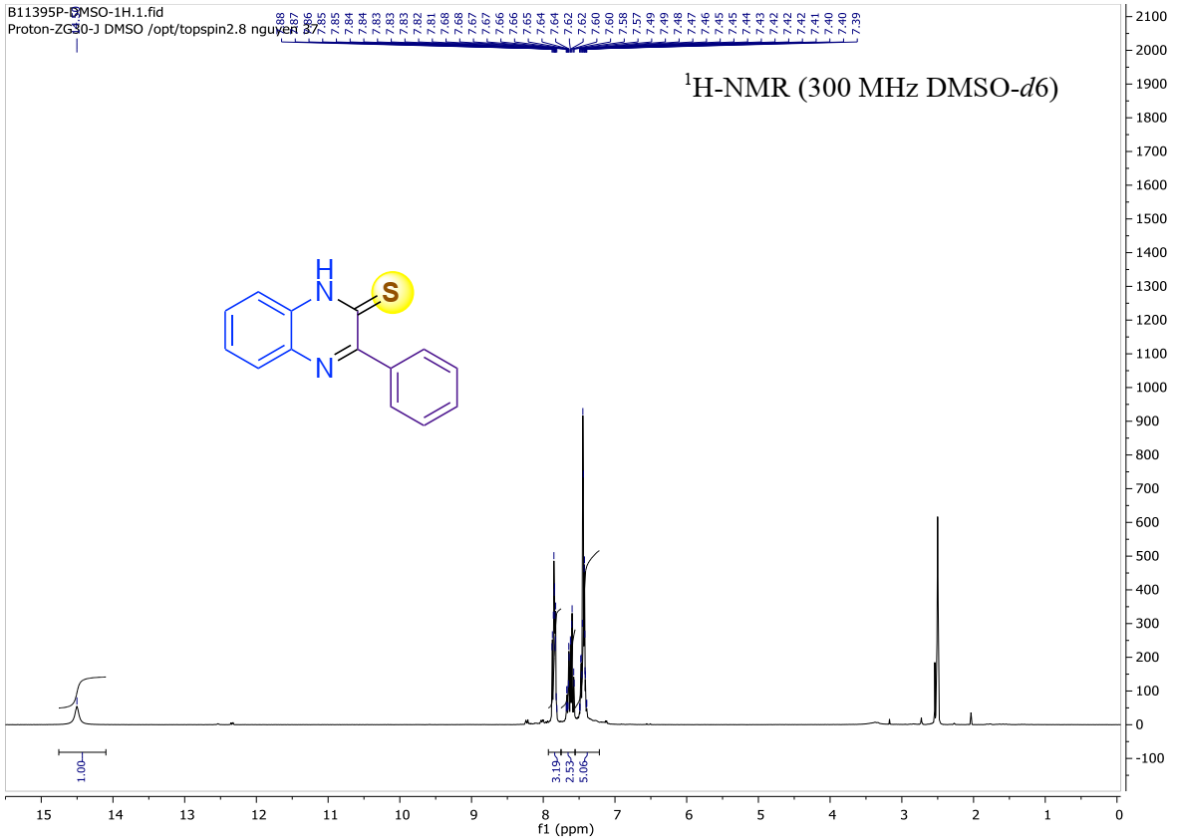




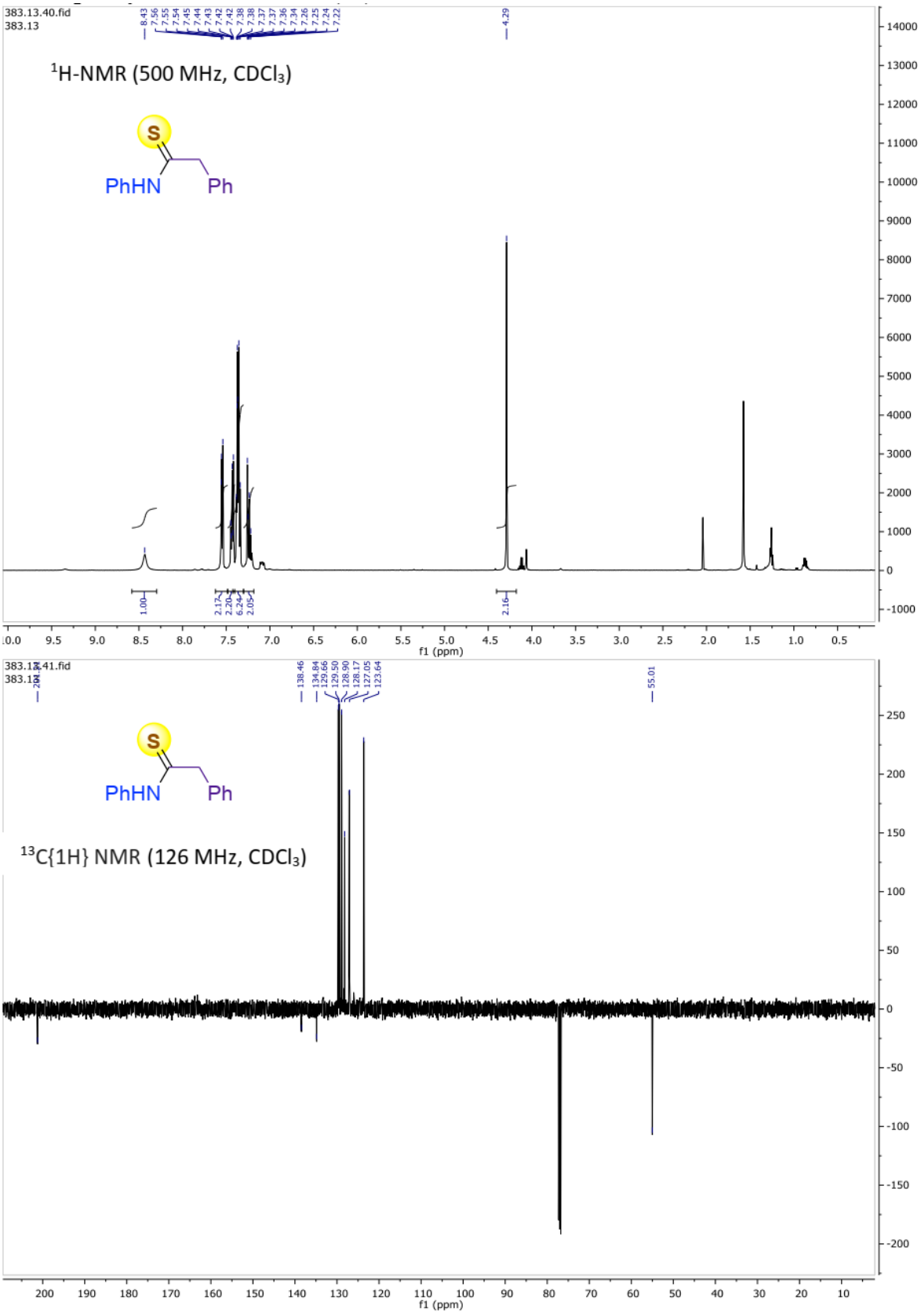
3-Phenylquinoxaline-2(1H)-thione (2.3aa) từ **styrene**



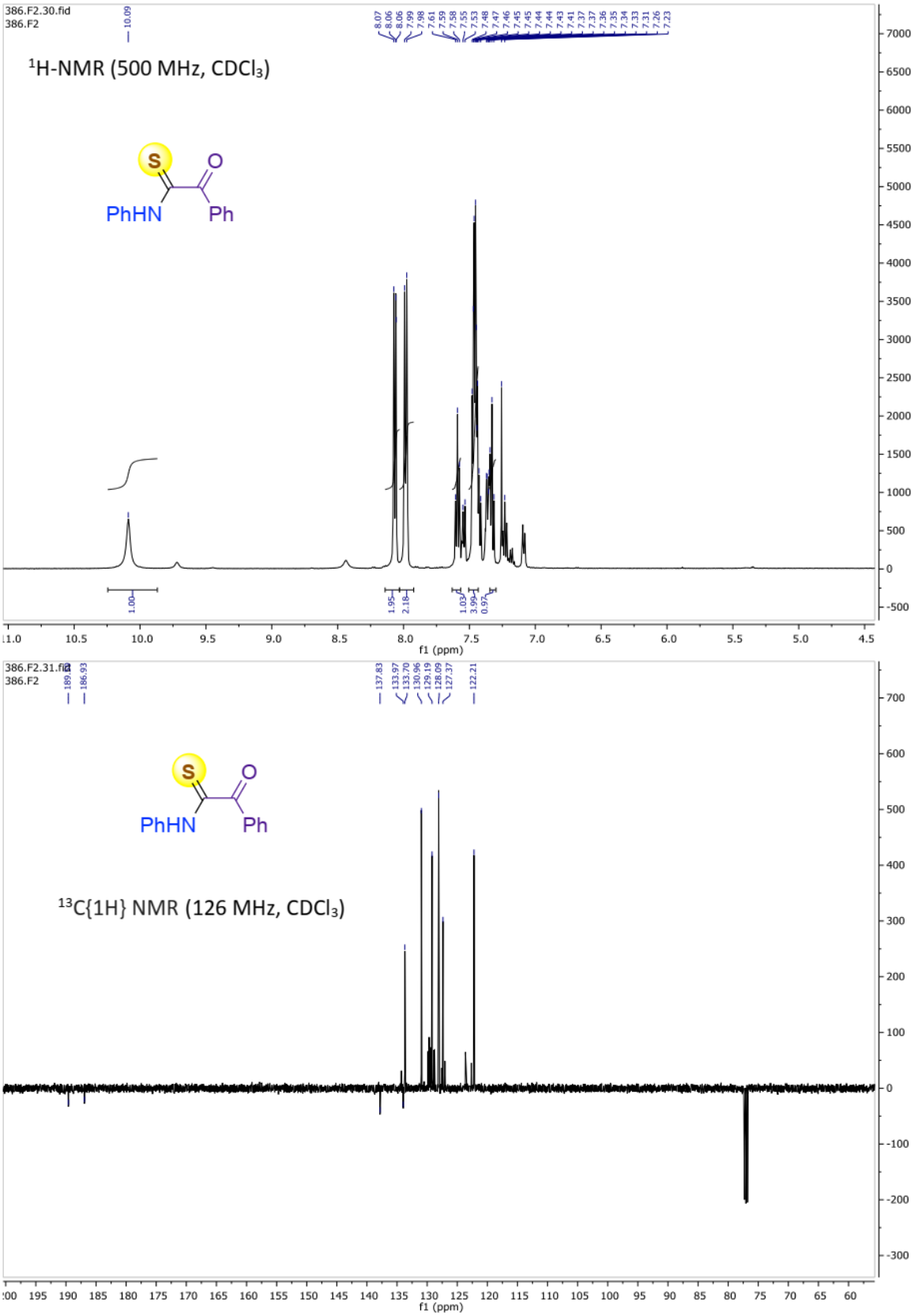
3-Phenylquinoxaline-2(1H)-thione (2.3aa) từ **cinnamic acid**



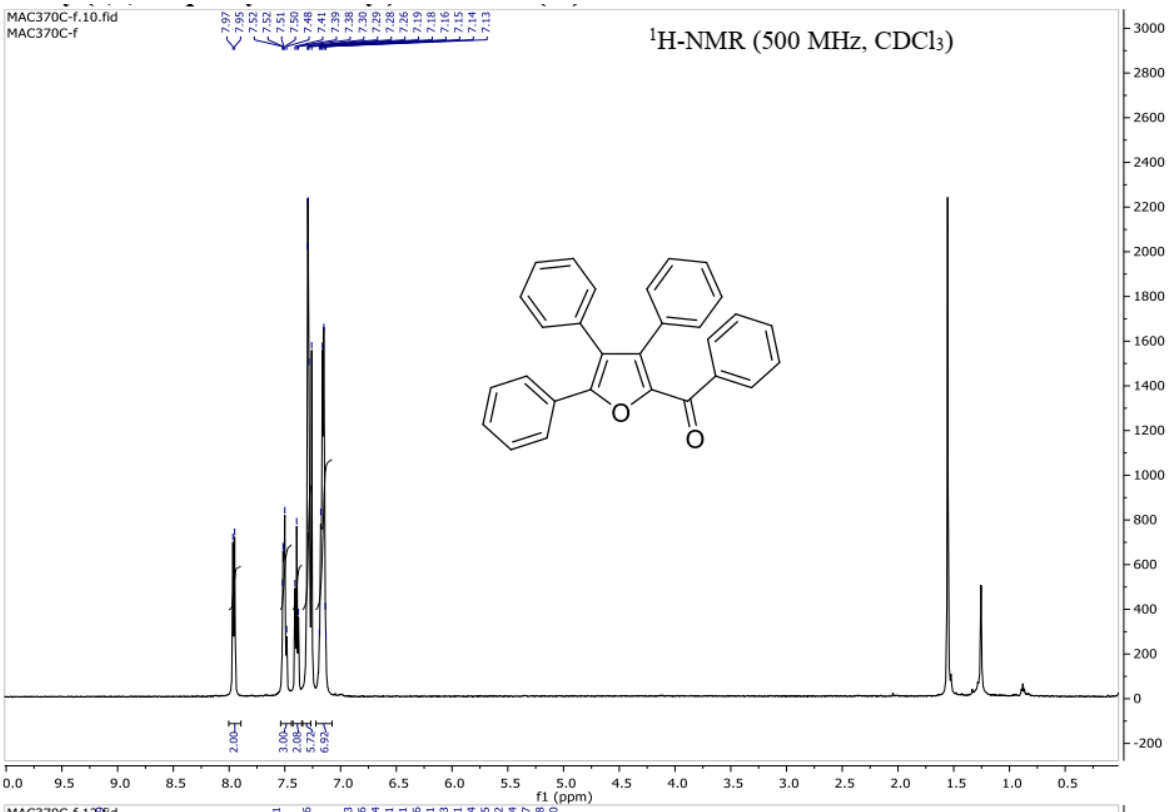
N,2-Diphenylethanethioamide (2.7a)

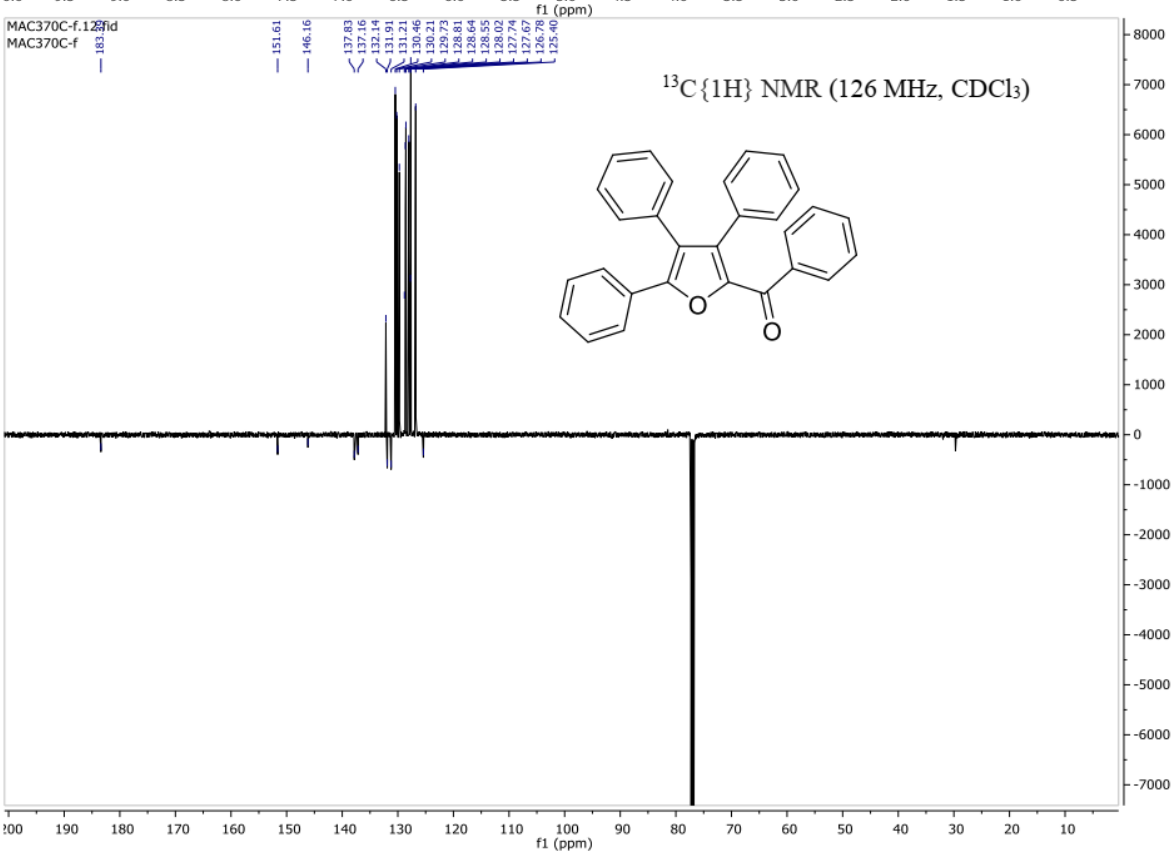


2-Oxo-*N*,2-diphenylethanethioamide (2.9)

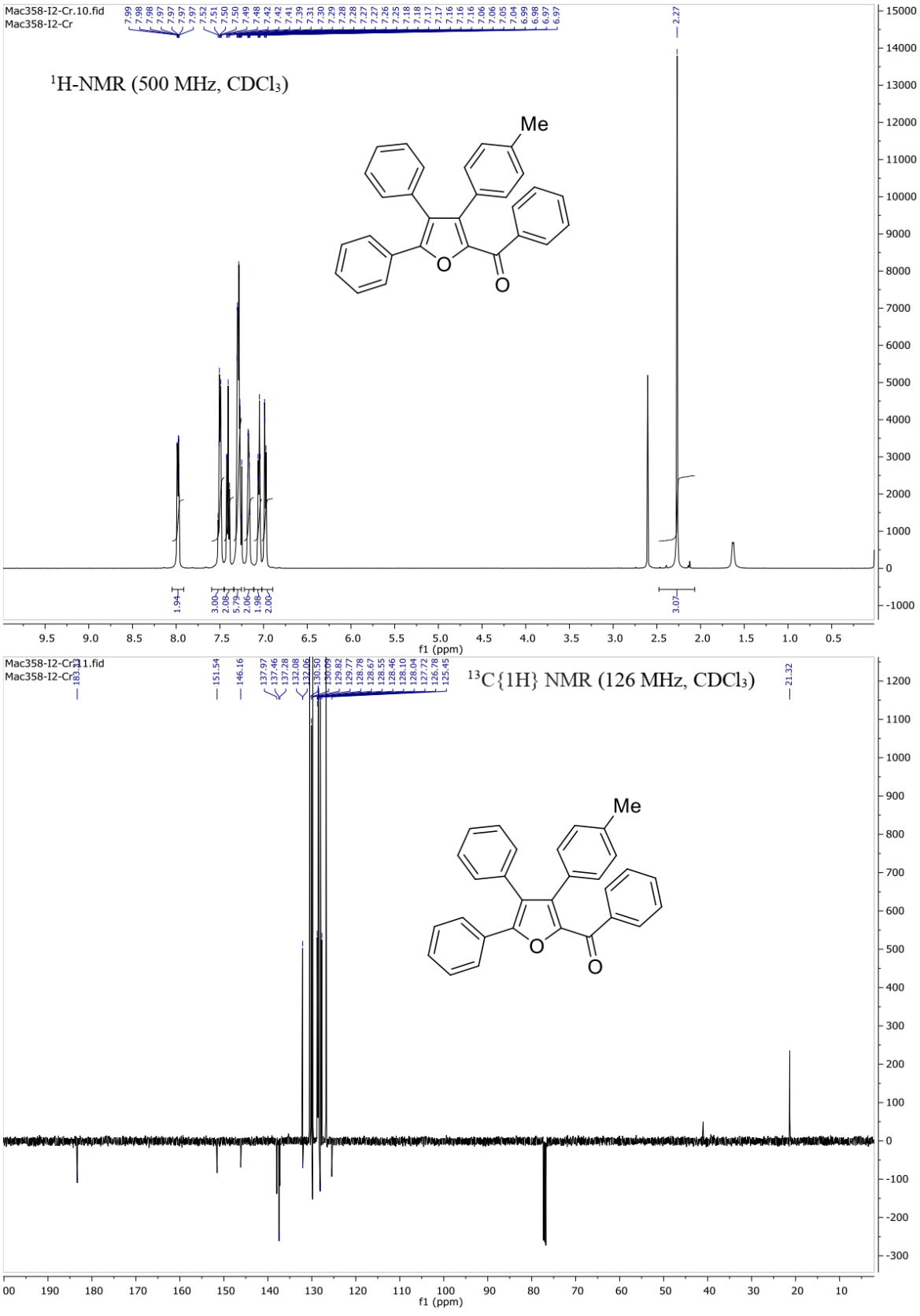


Phenyl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3a)

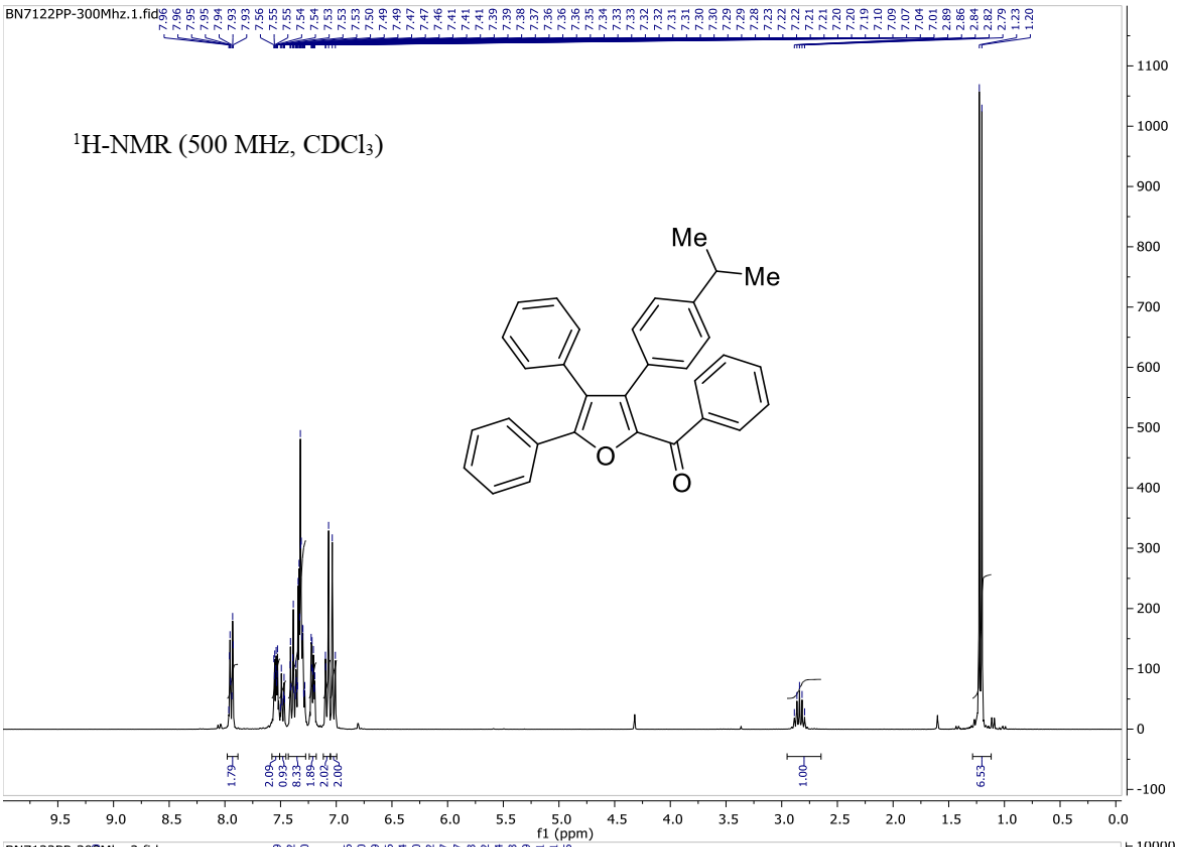


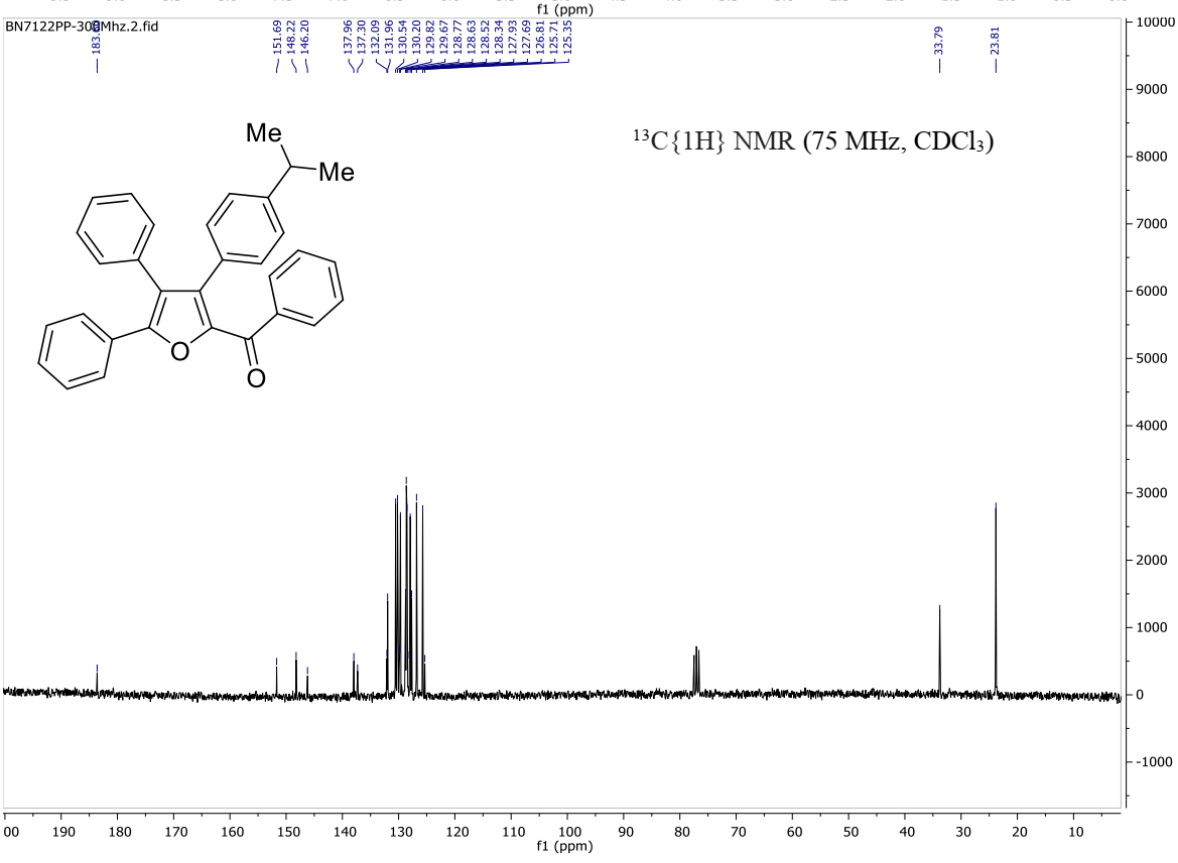


(4,5-Diphenyl-3-(*p*-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3b)

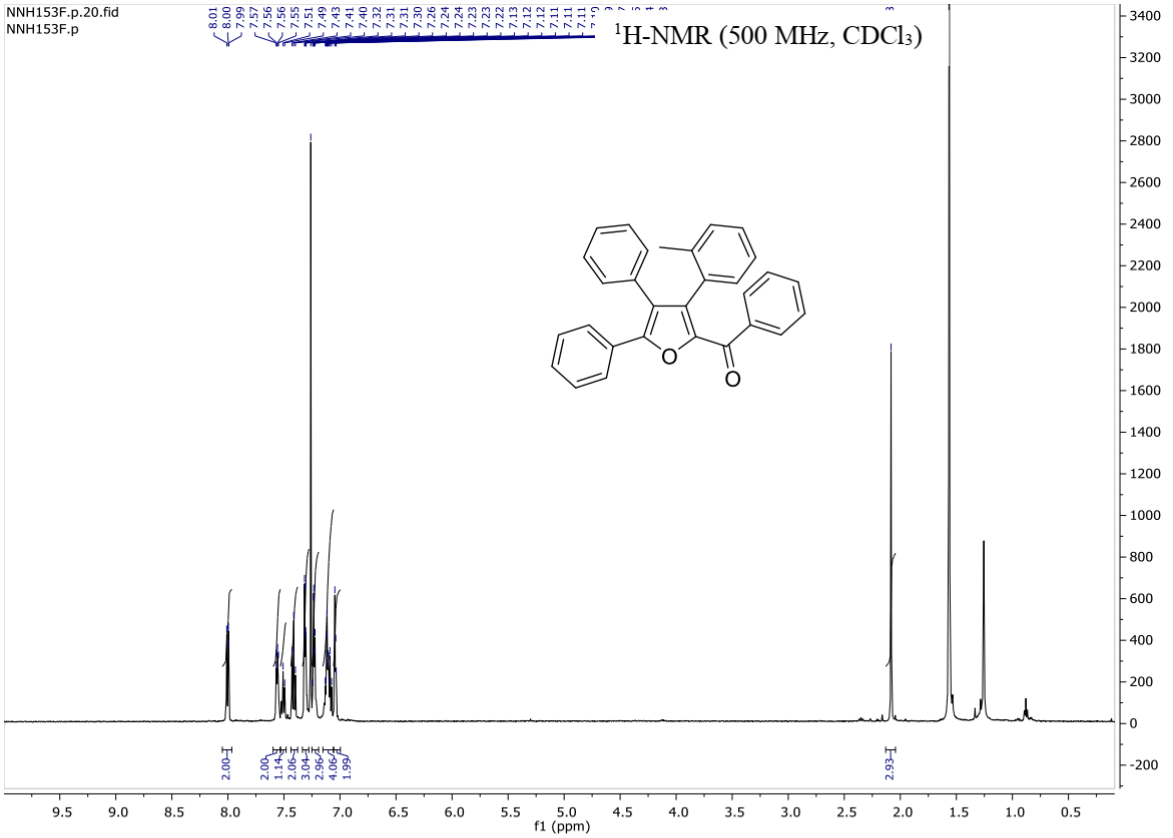


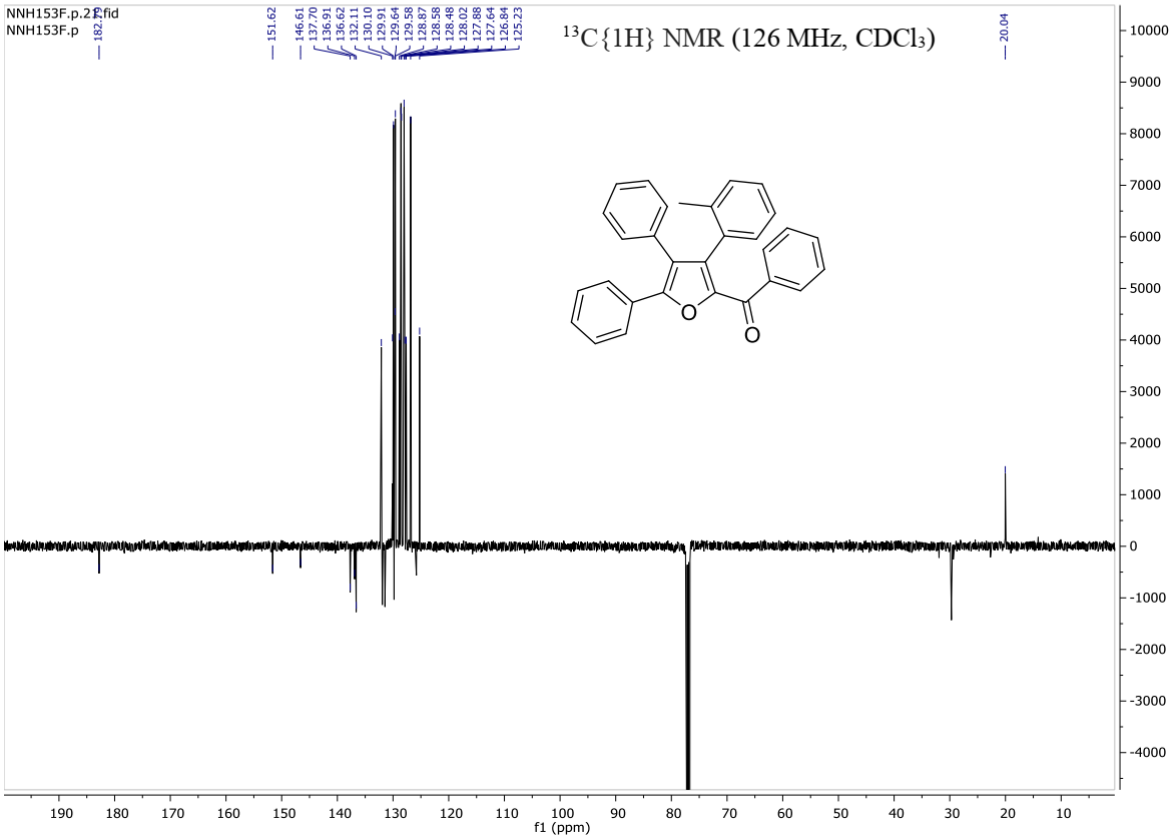
(3-(4-Isopropylphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3c)



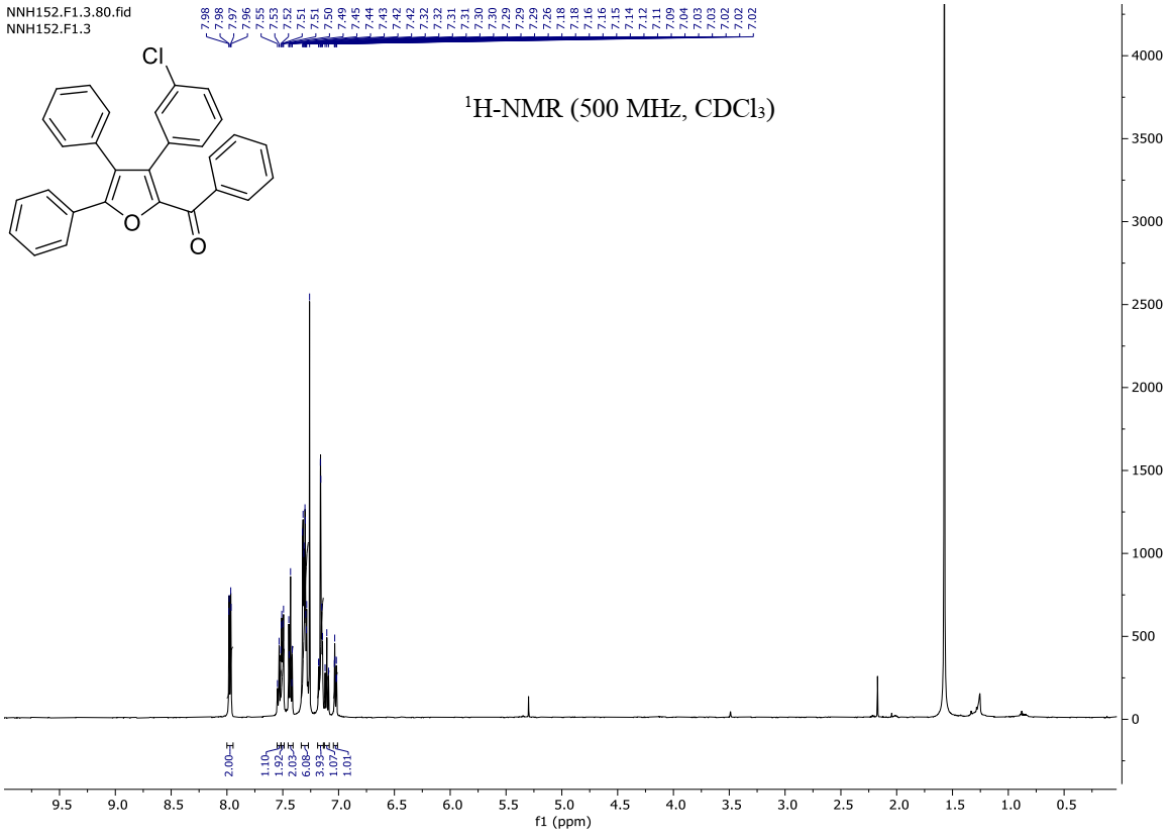


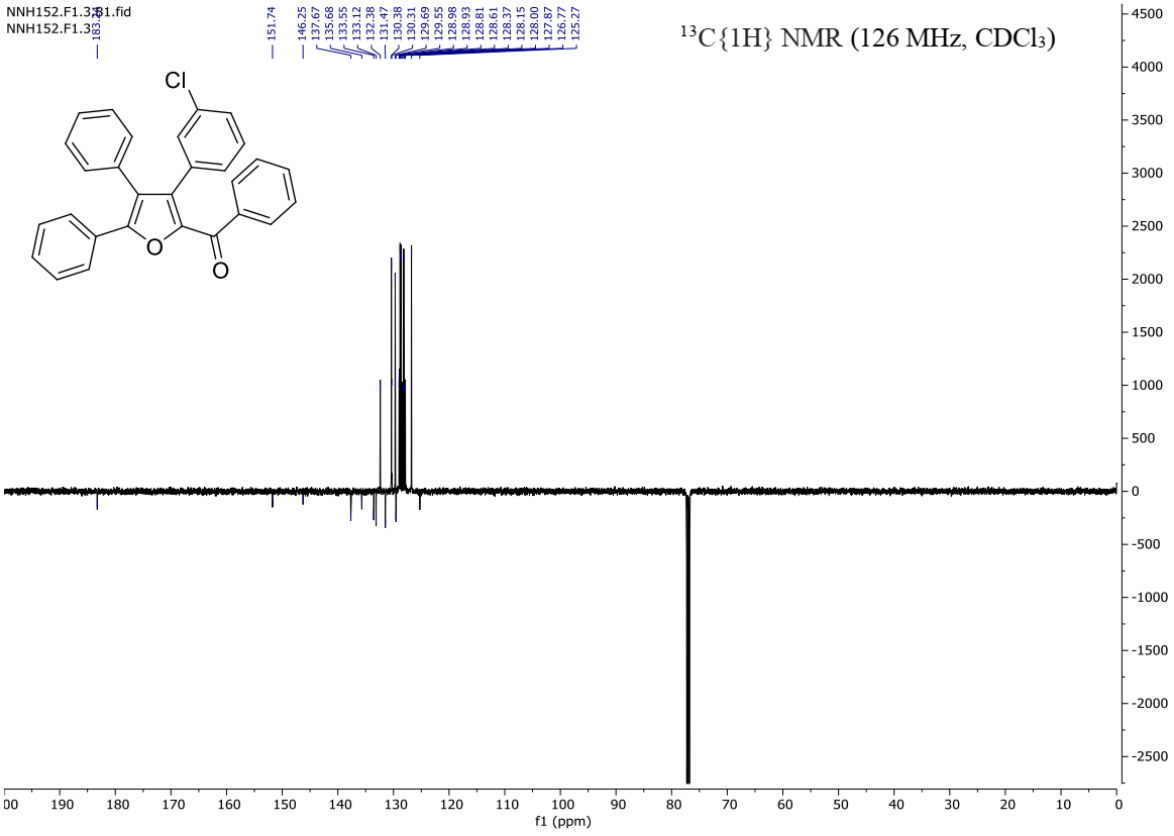
(4,5-Diphenyl-3-(o-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3d)



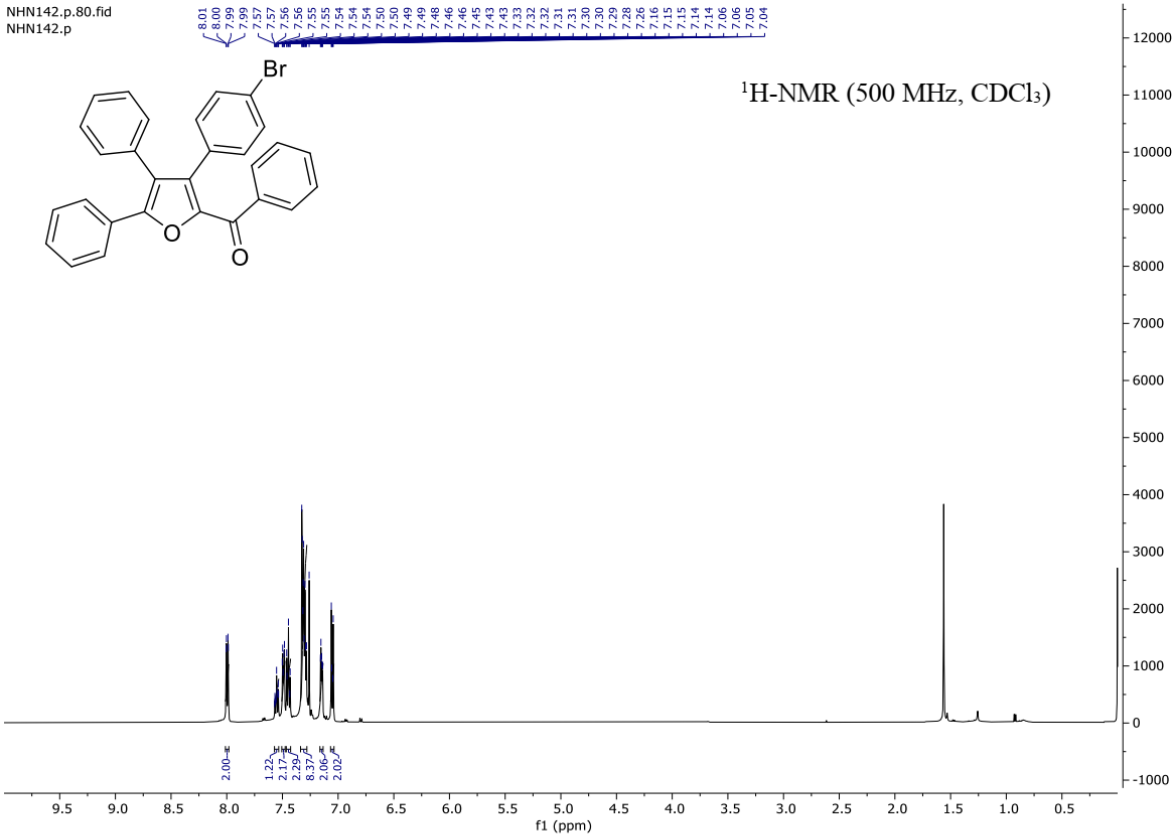


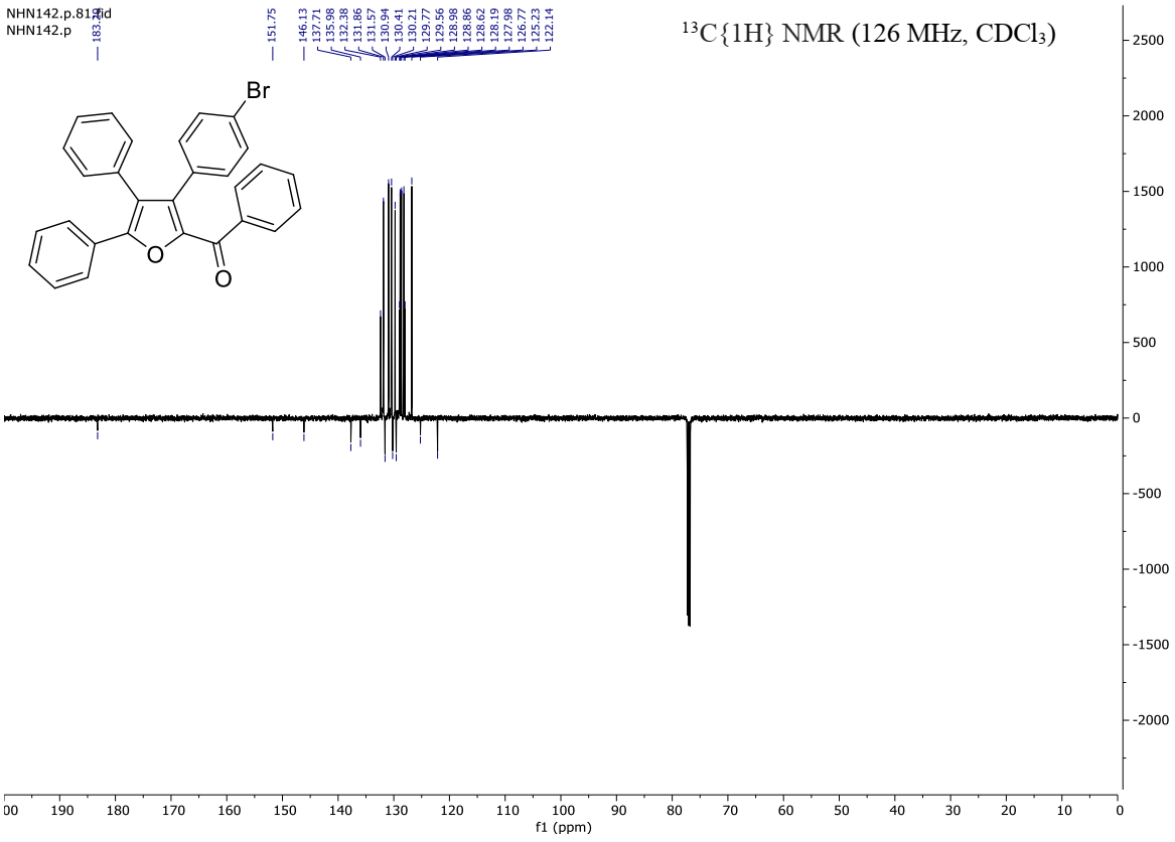
(3-(3-Chlorophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3e)



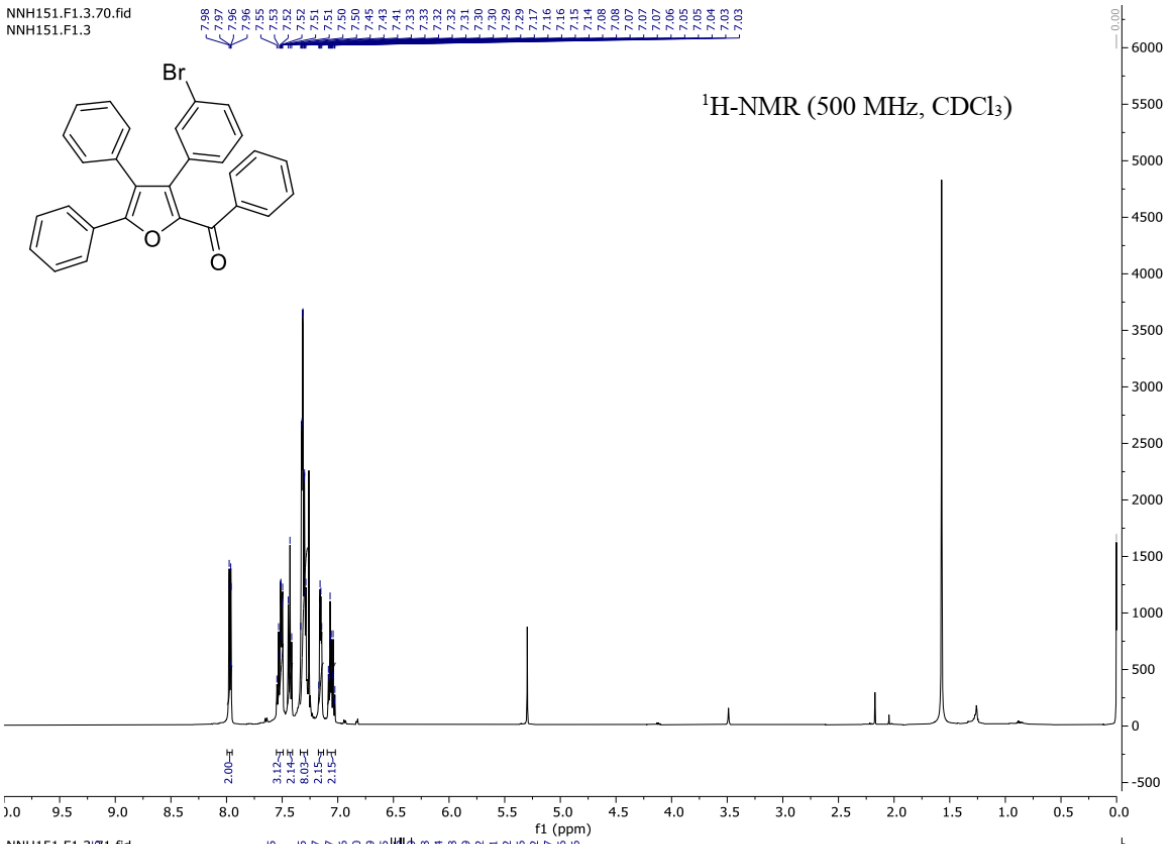


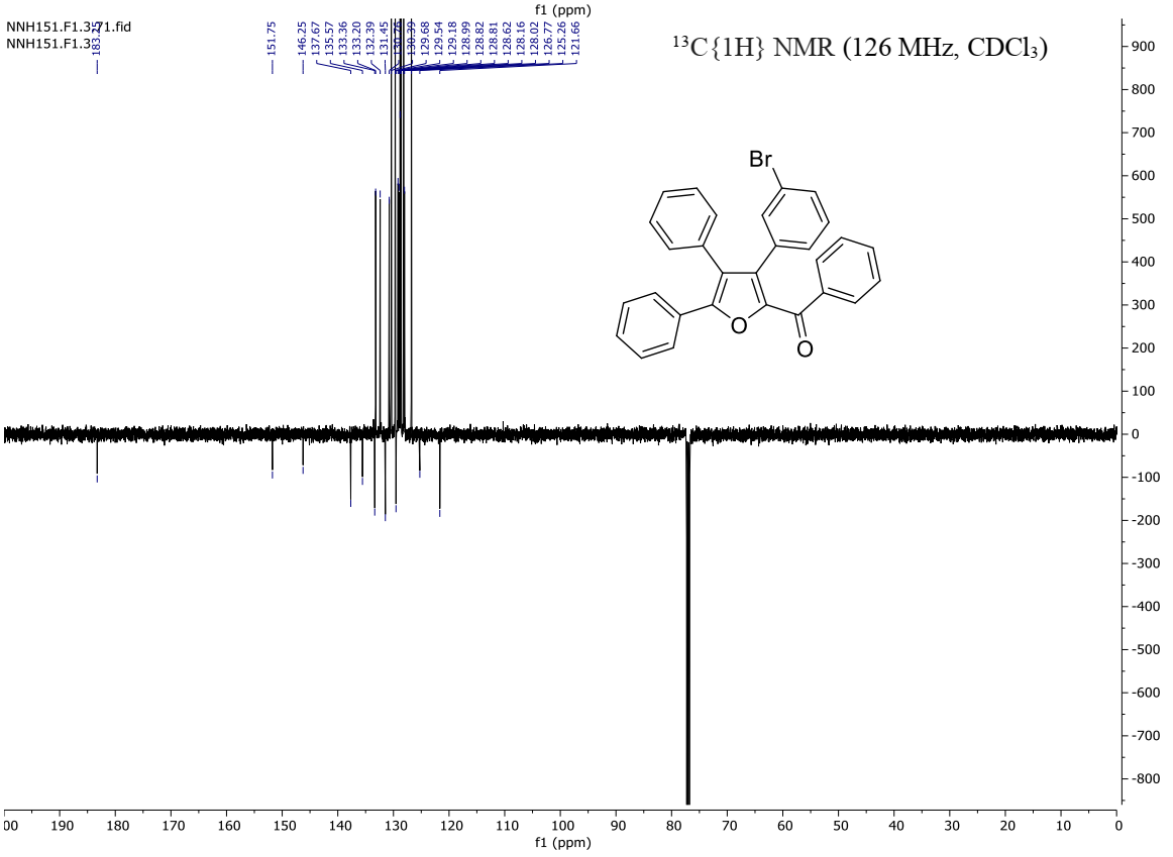
(3-(4-Bromophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3f)



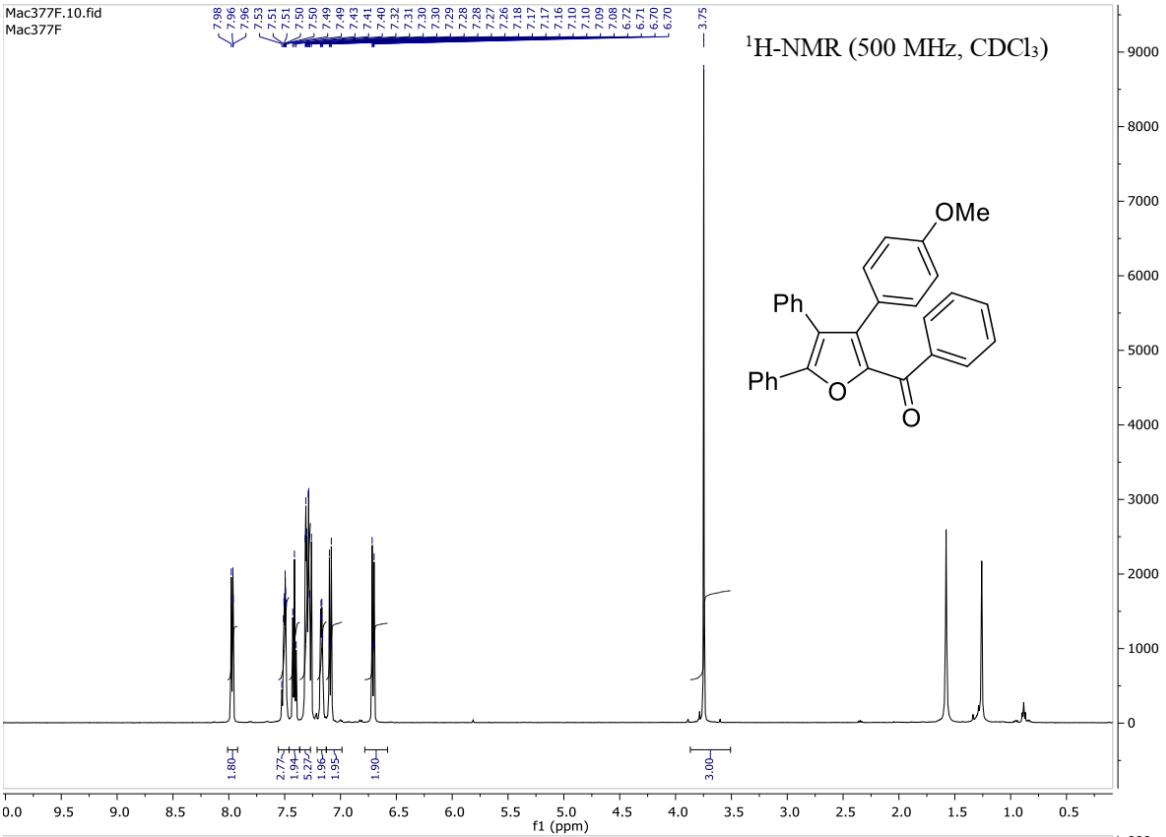


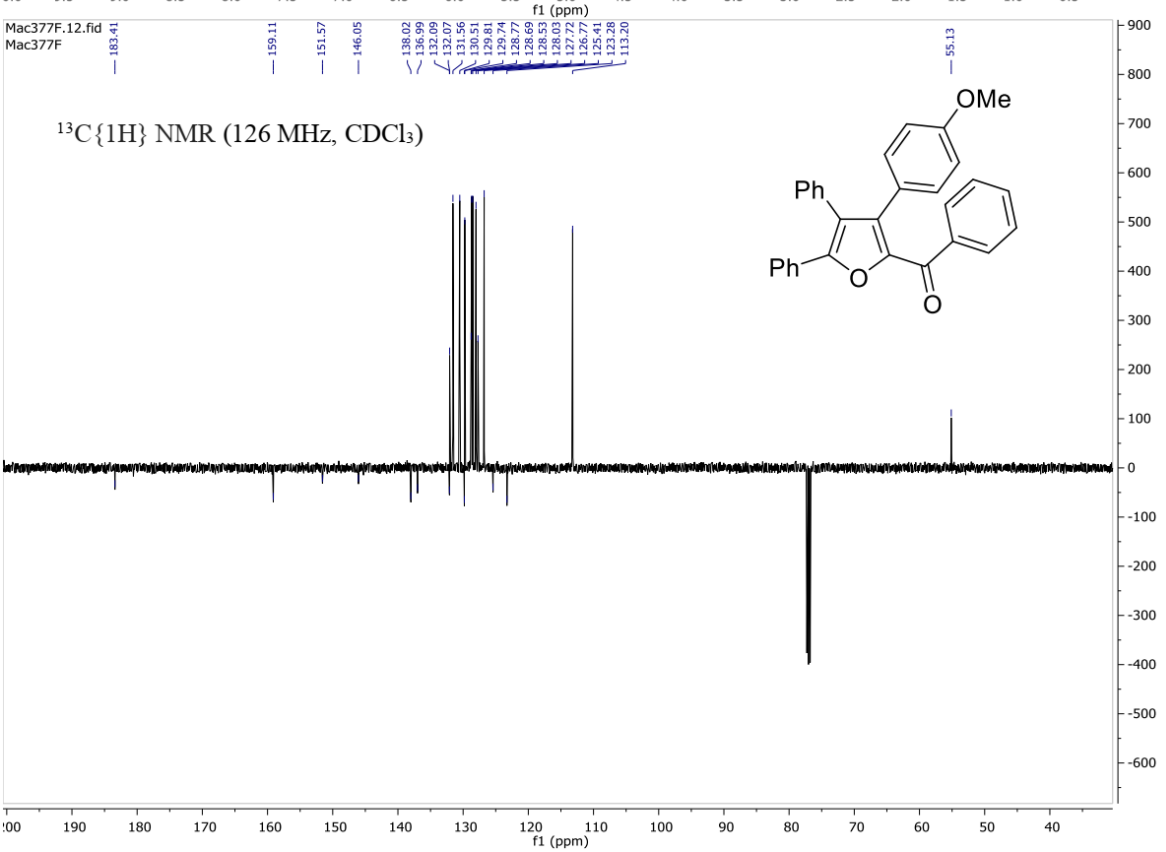
(3-(3-Bromophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3g)



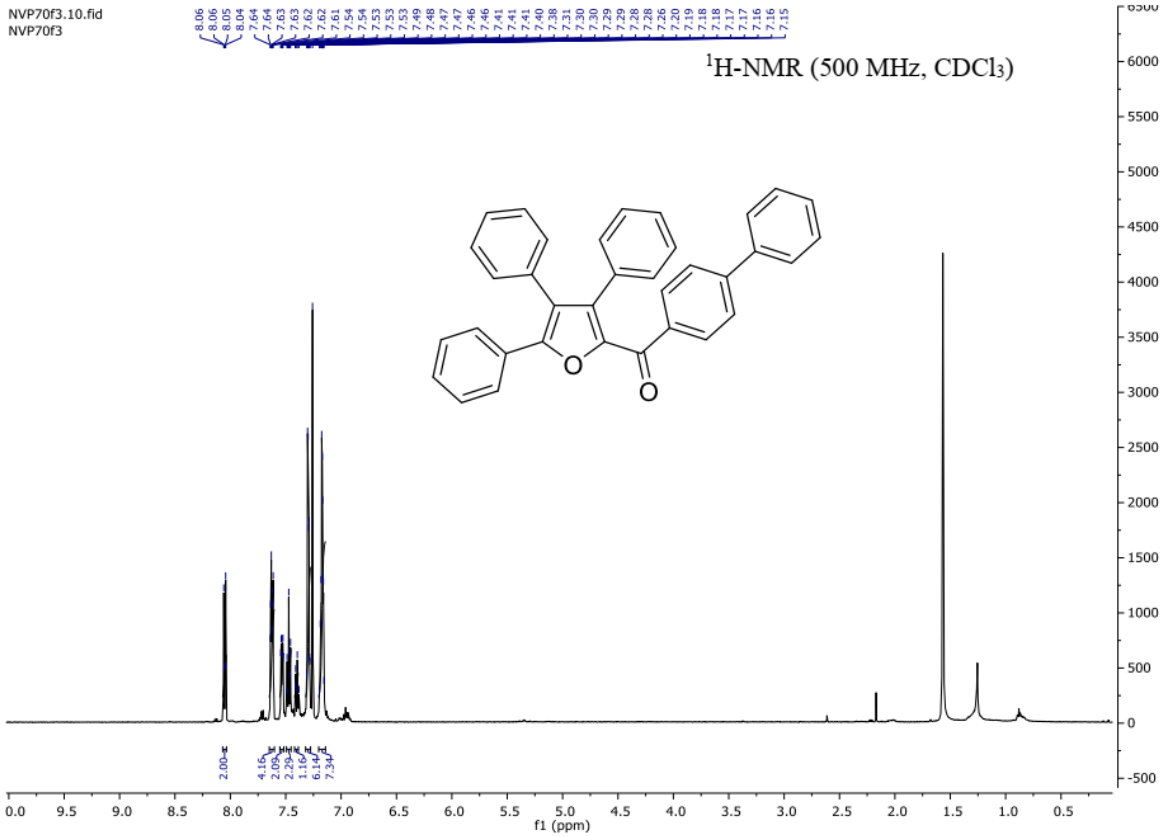


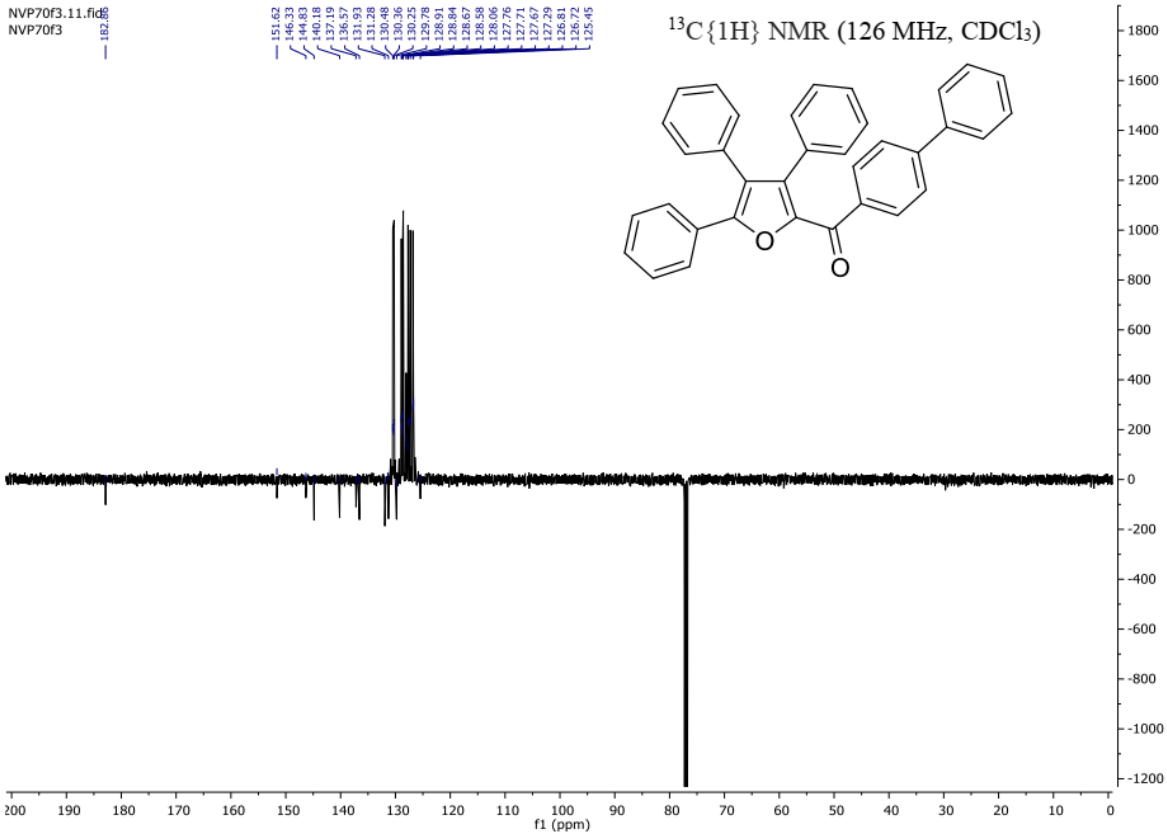
(3-(4-Methoxyphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3h)



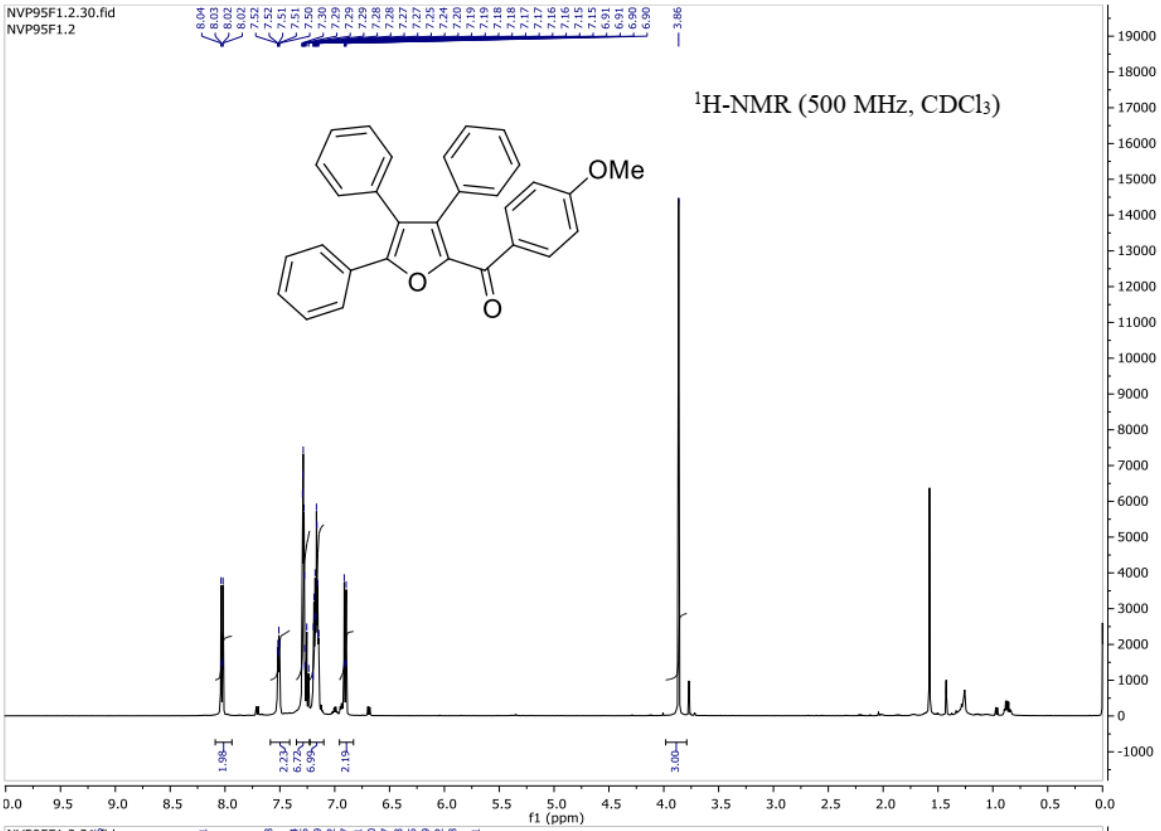


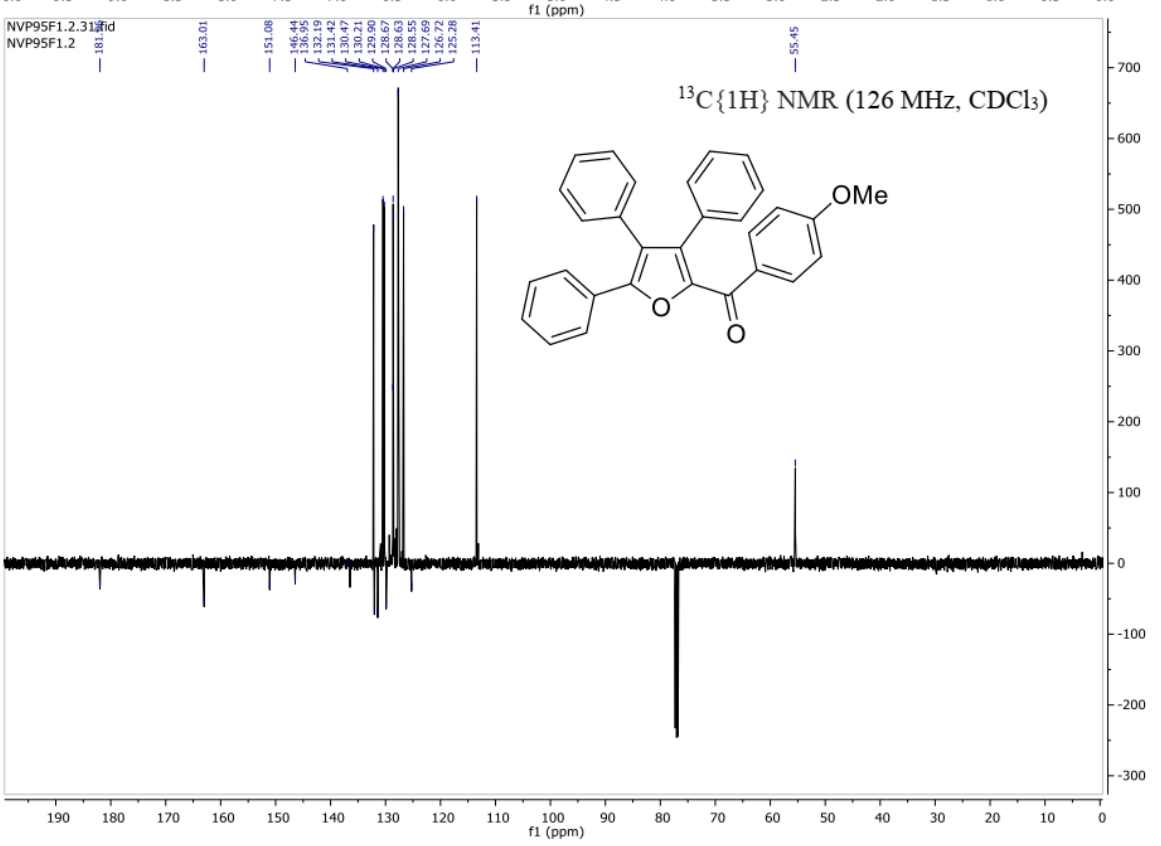
[1,1'-Biphenyl]-4-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3i)



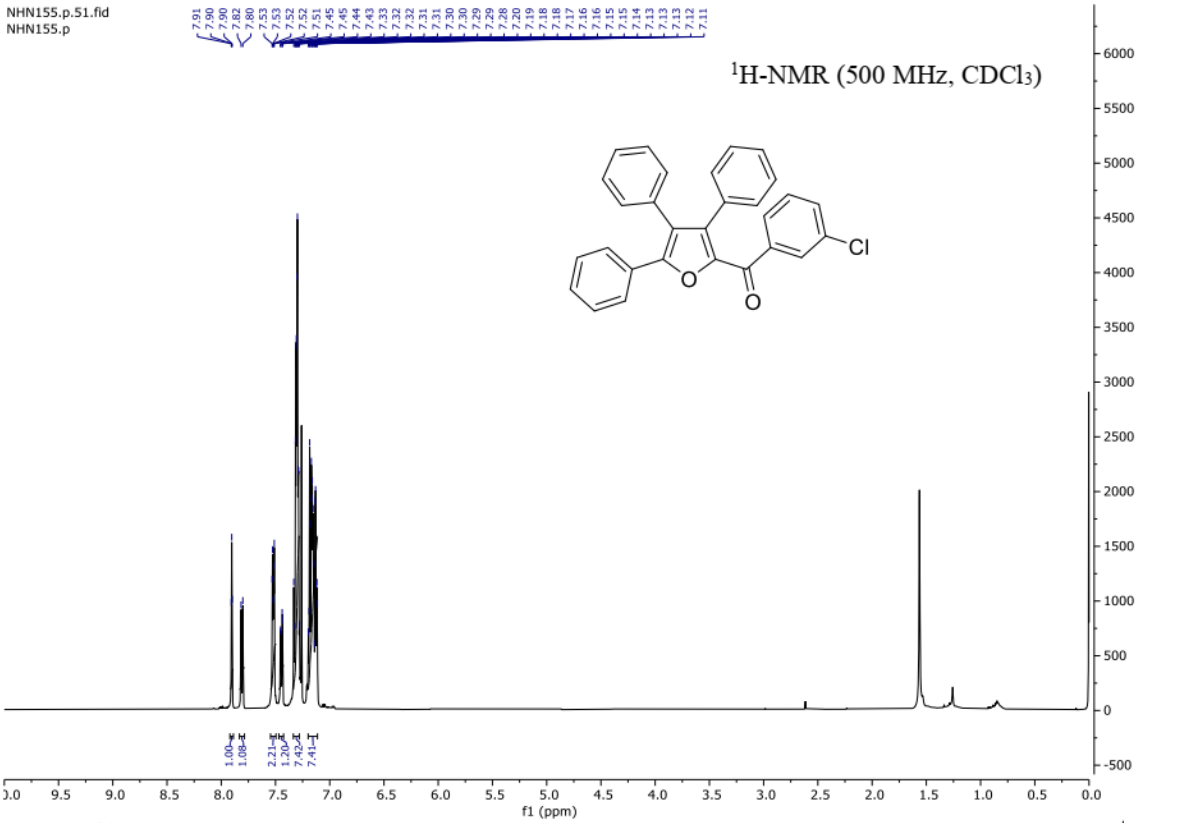


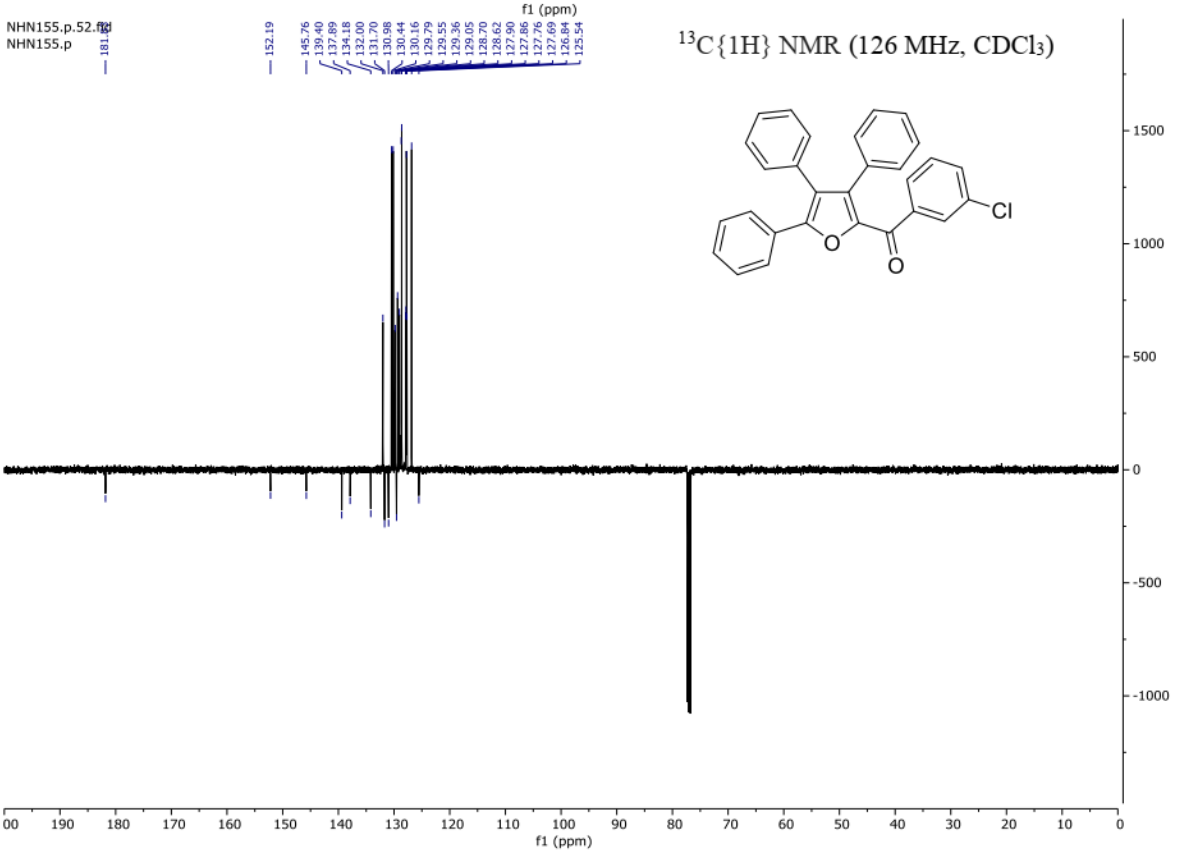
(4-Methoxyphenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3j)



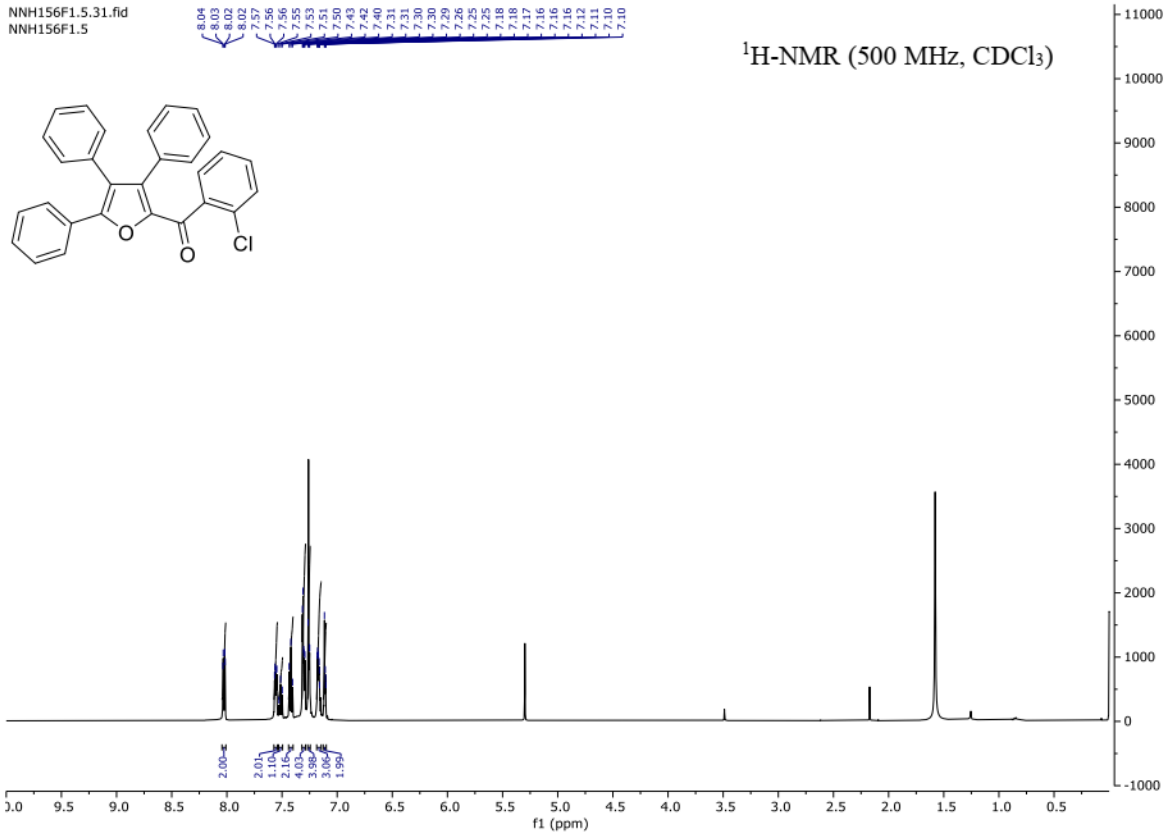


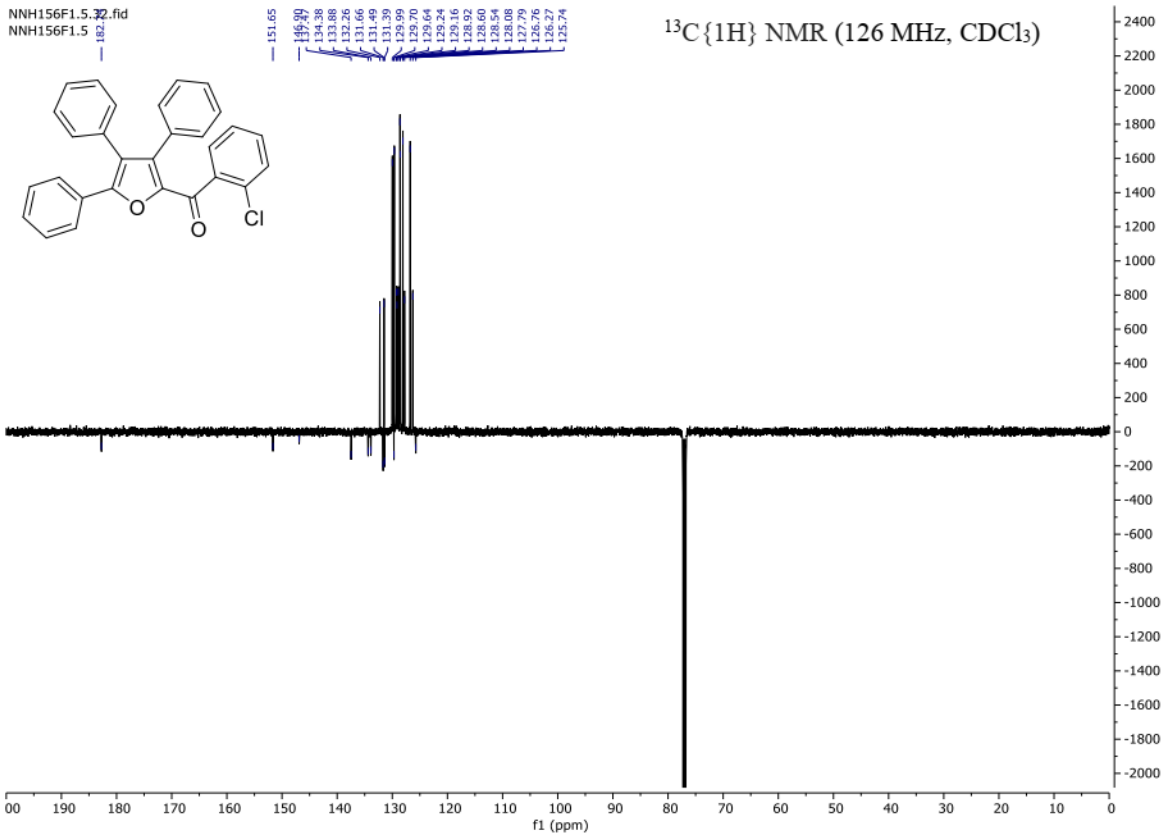
(3-Chlorophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3k)



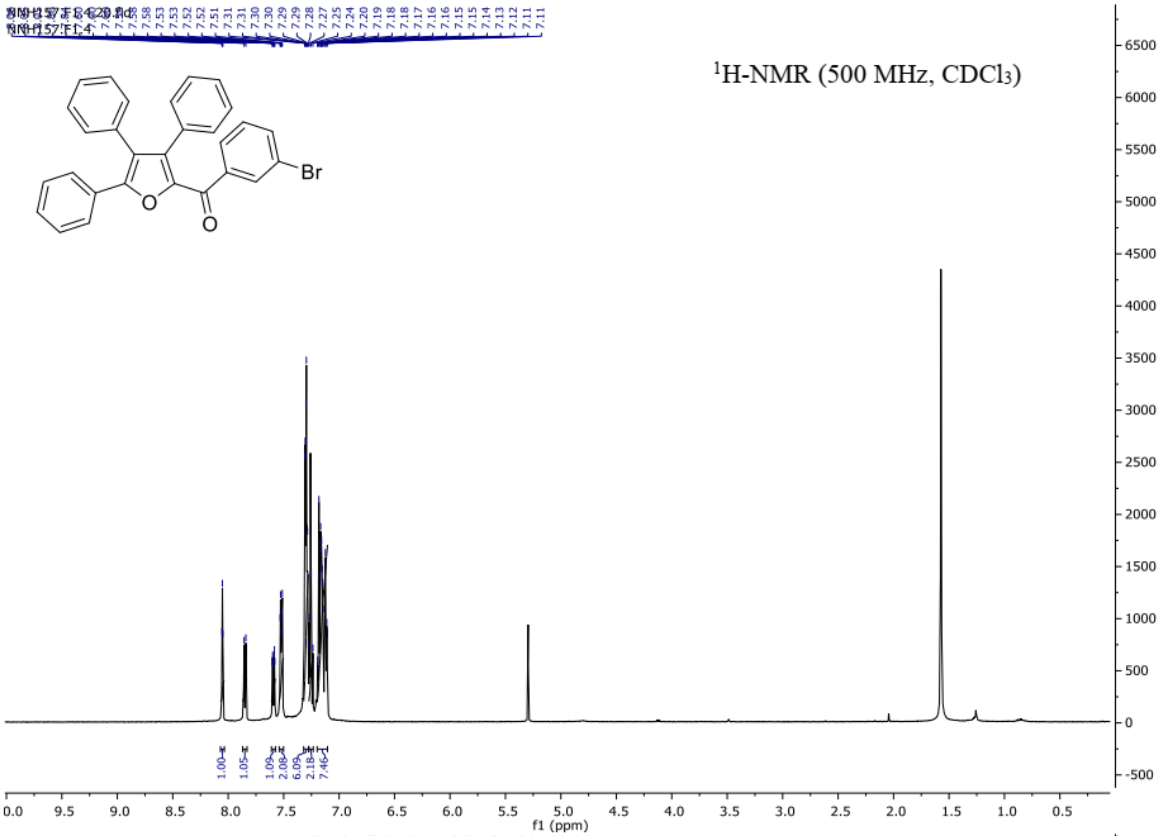


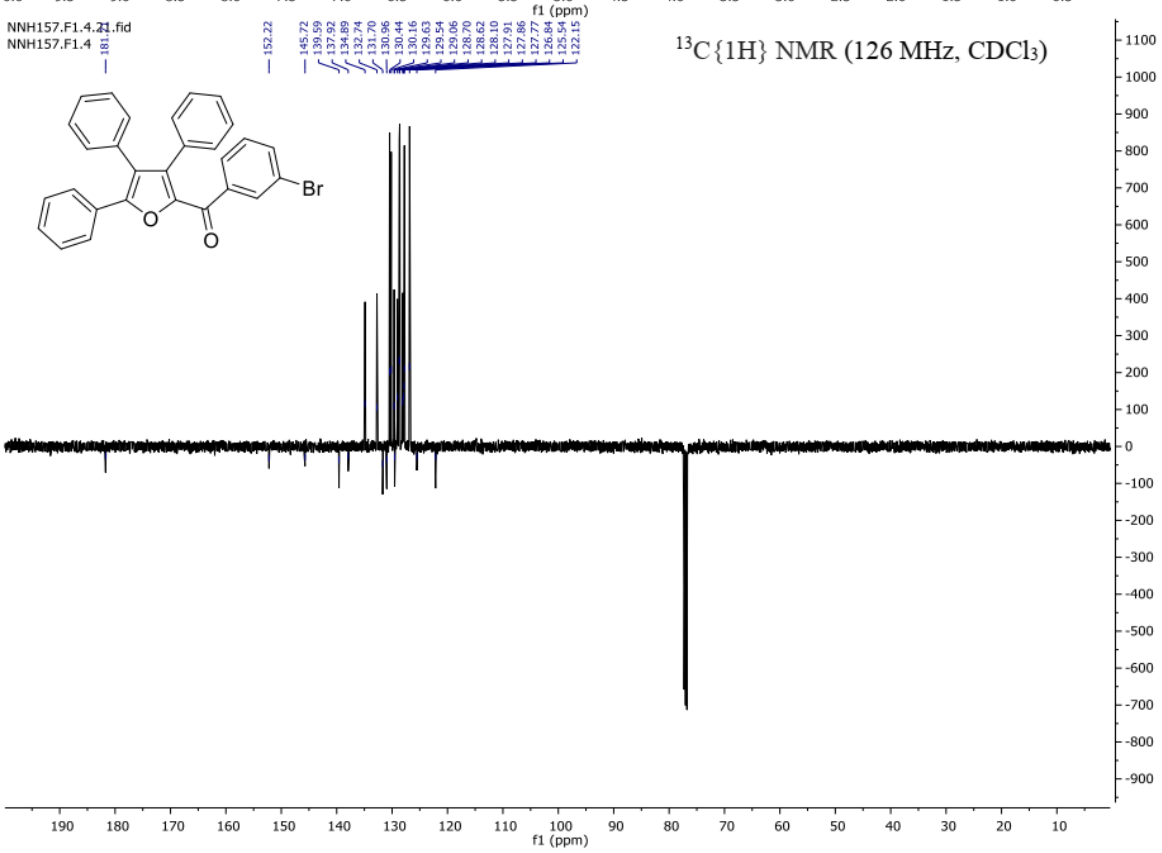
(2-Chlorophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3l)



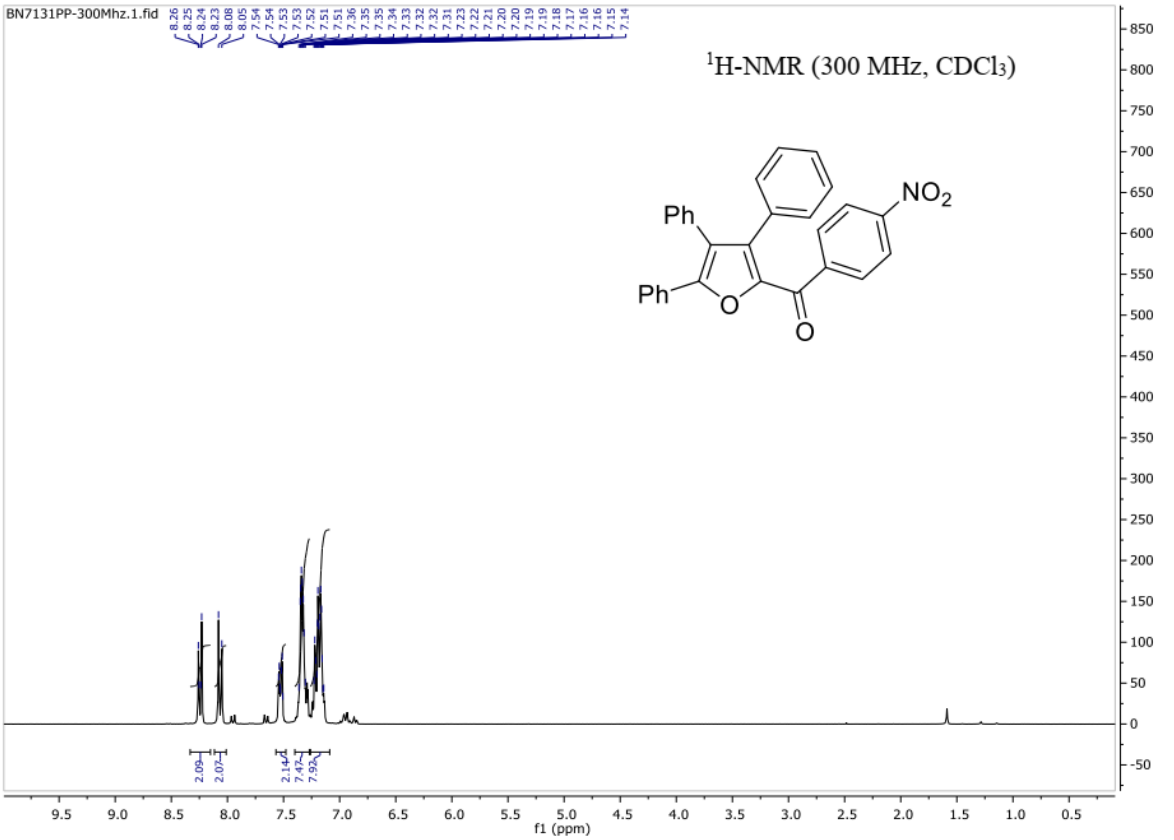


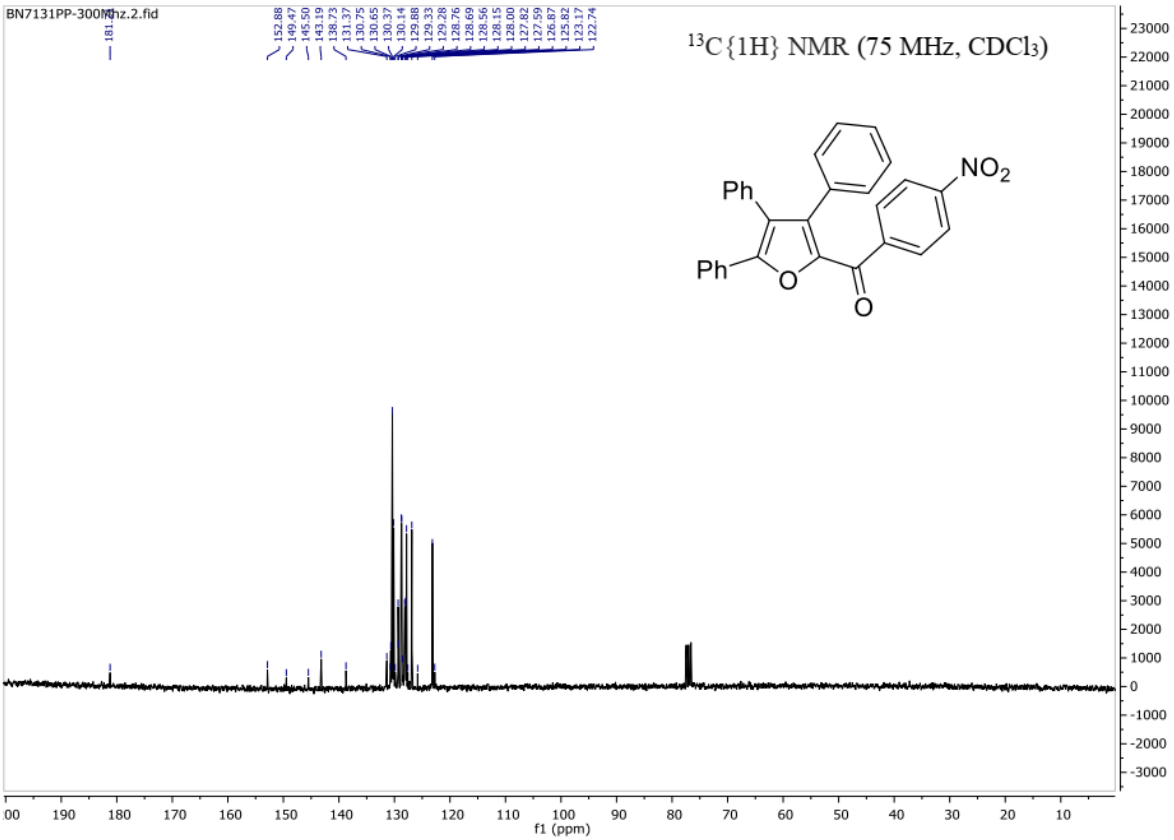
(3-Bromophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3m)



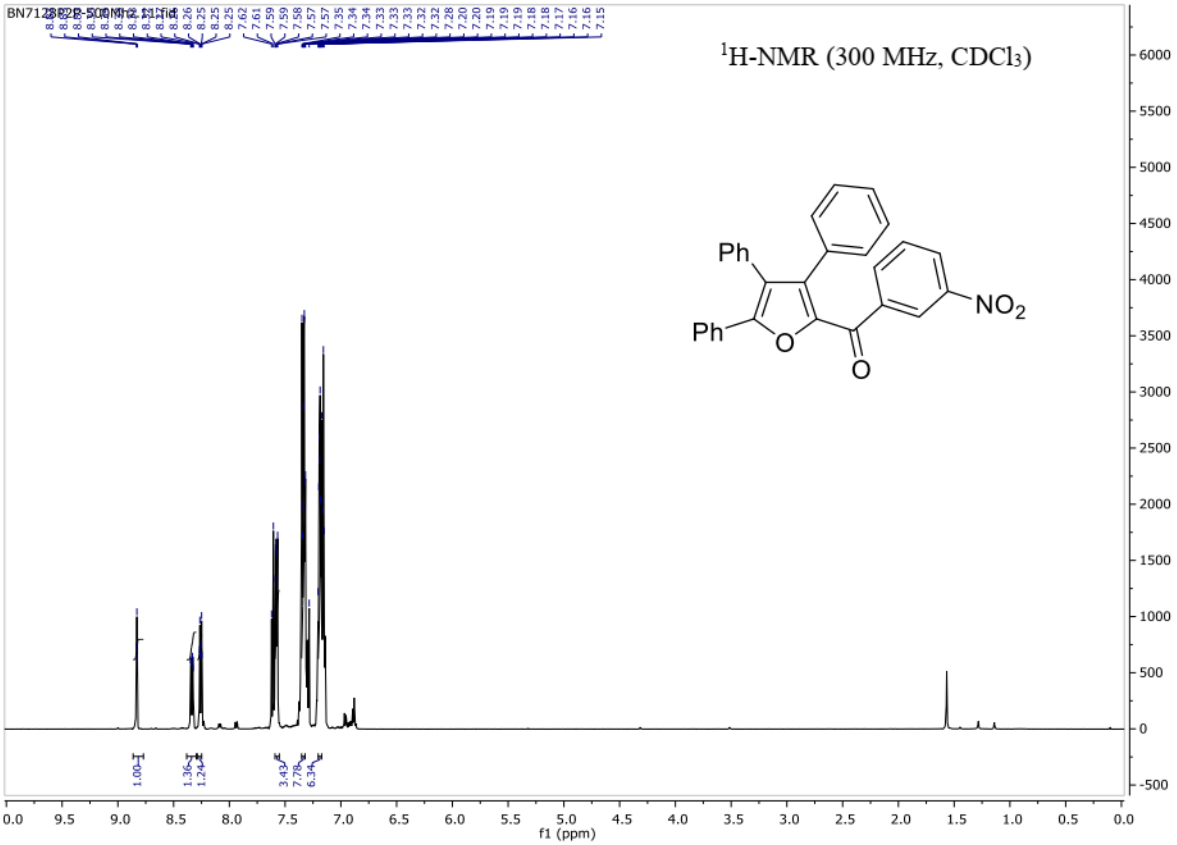


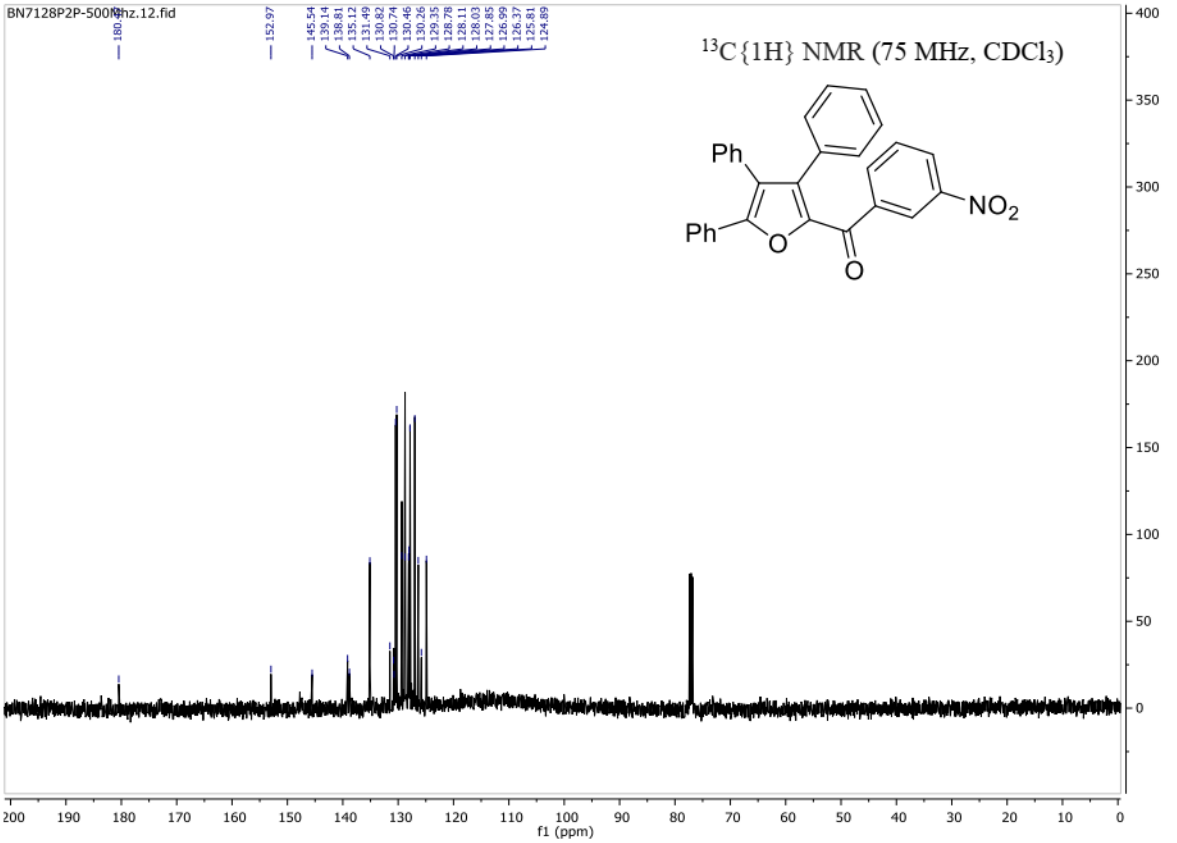
(4-Nitrophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3n)



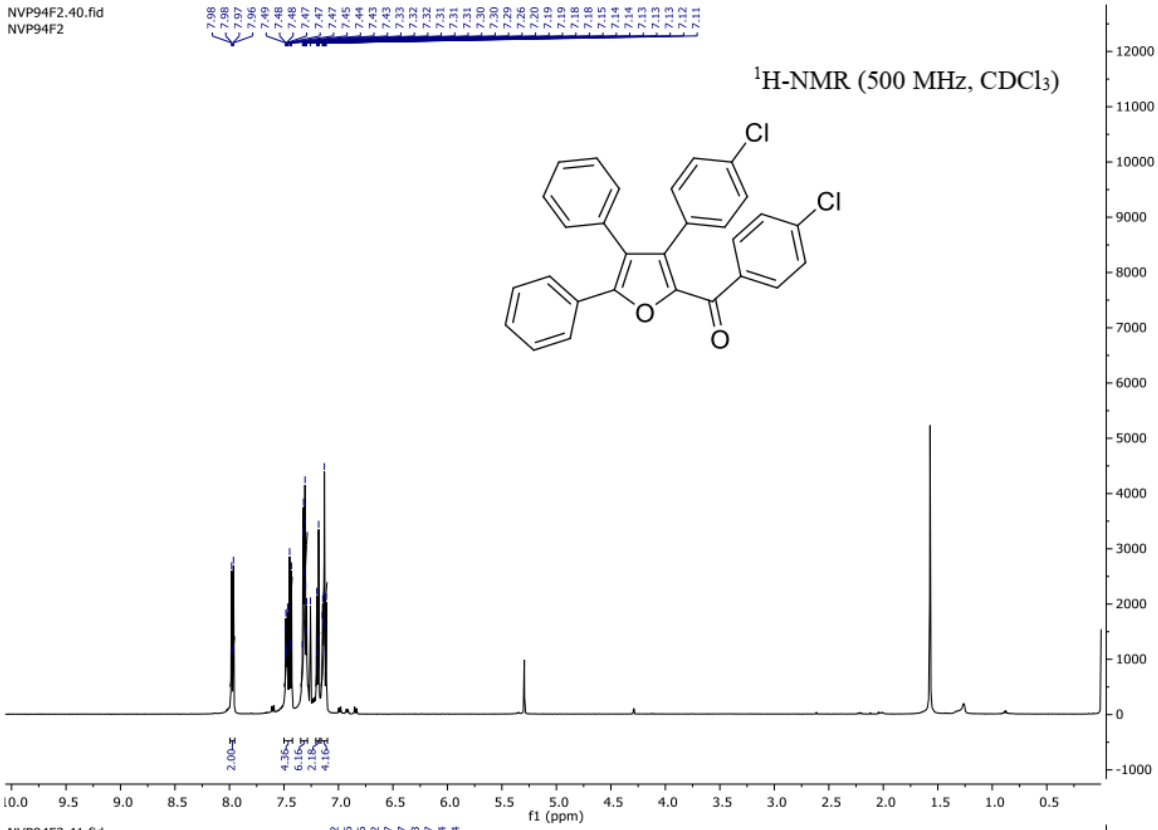


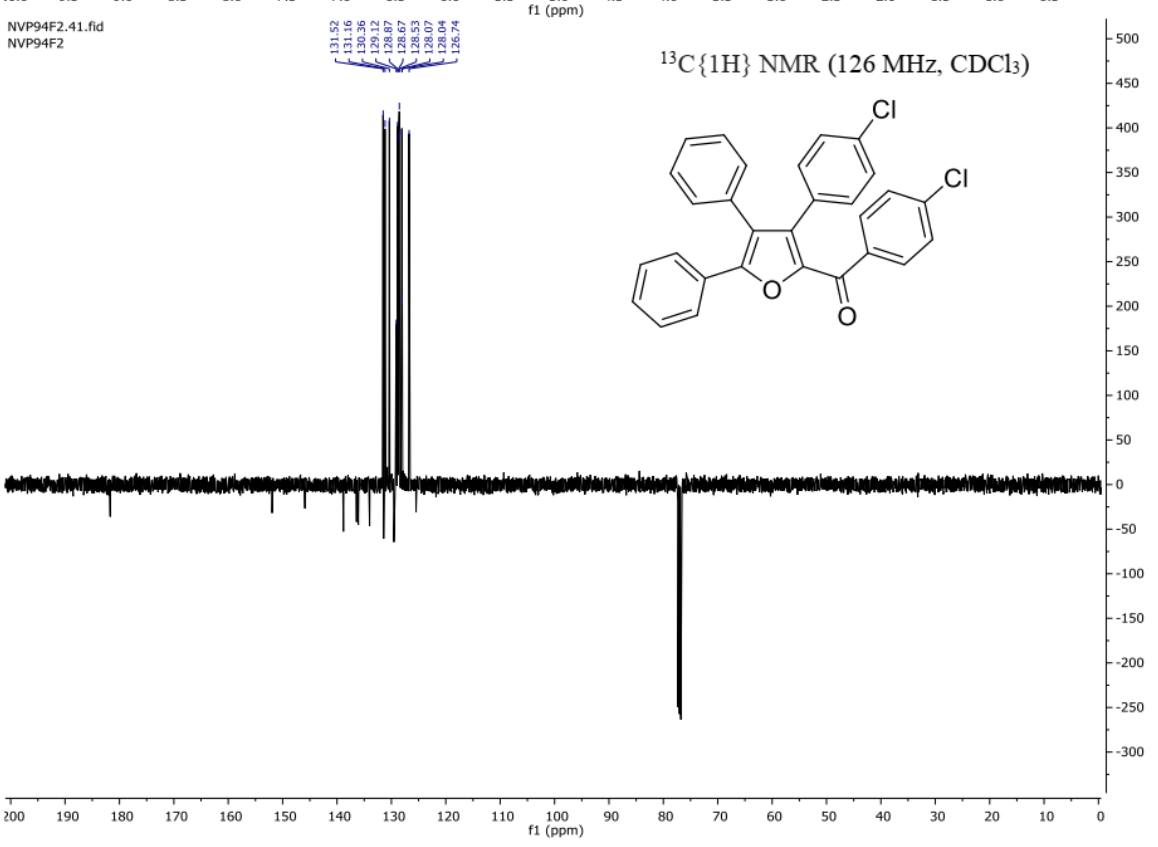
(3-Nitrophenyl)(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3o)



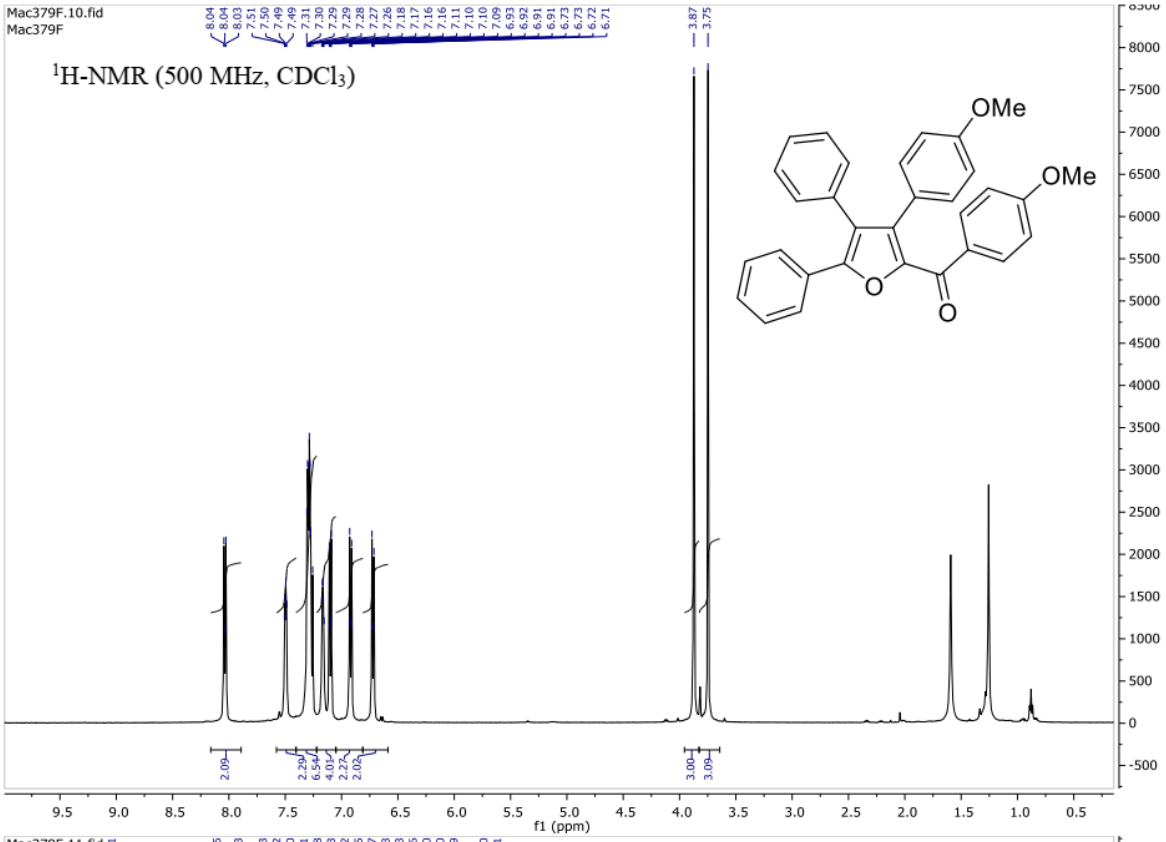


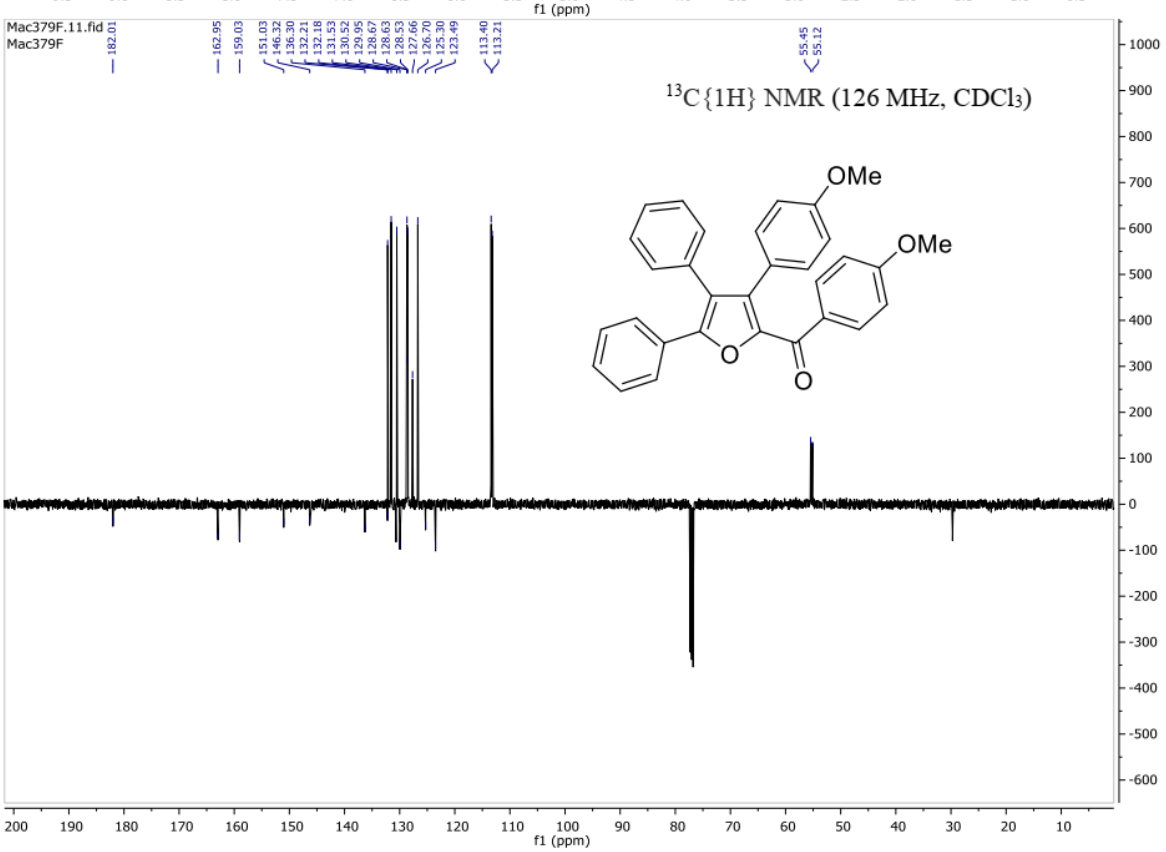
(4-Chlorophenyl)(3-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3p)



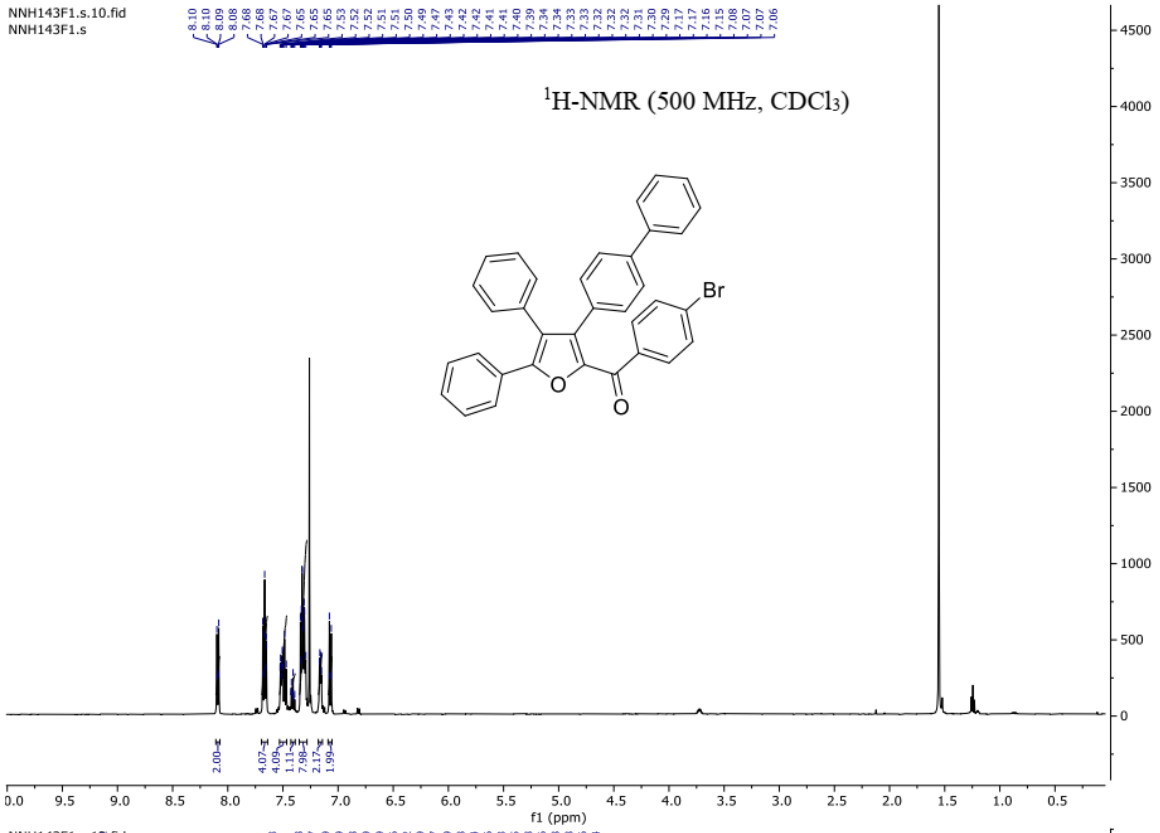


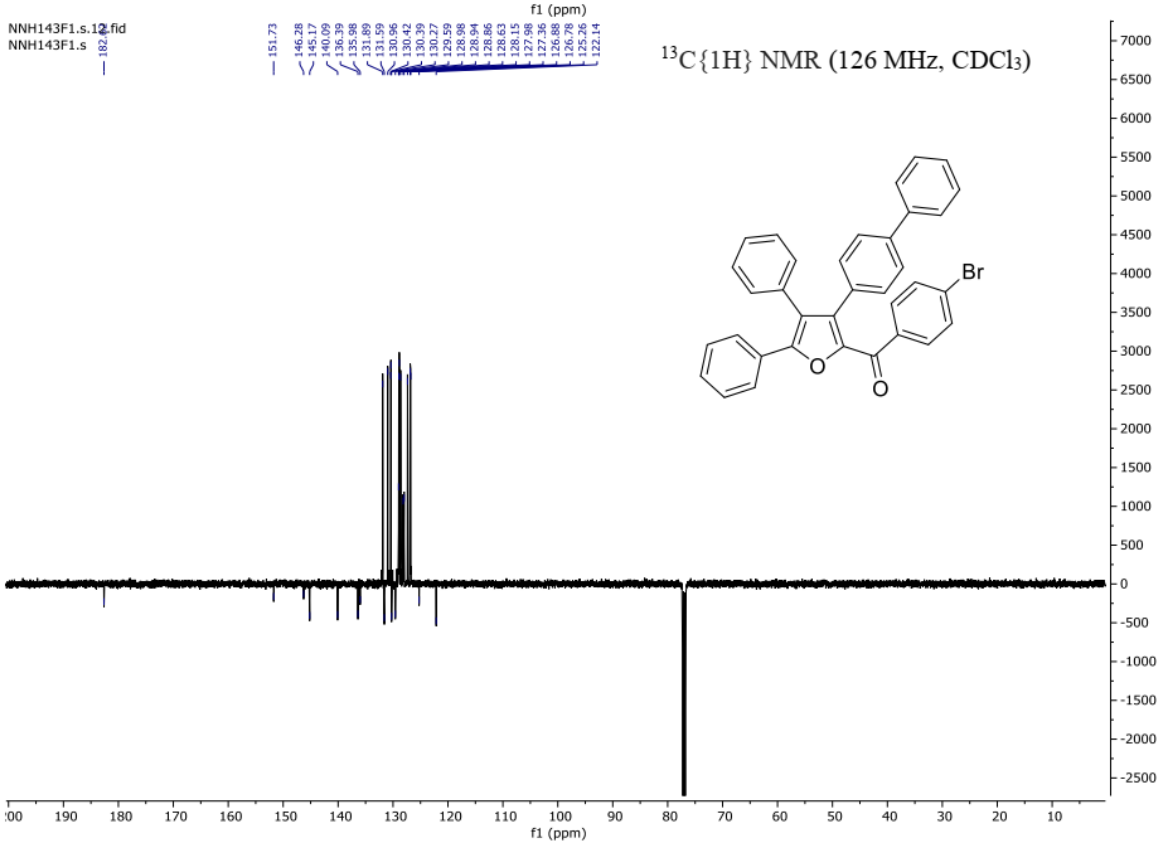
(4-Methoxyphenyl)(3-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3q)



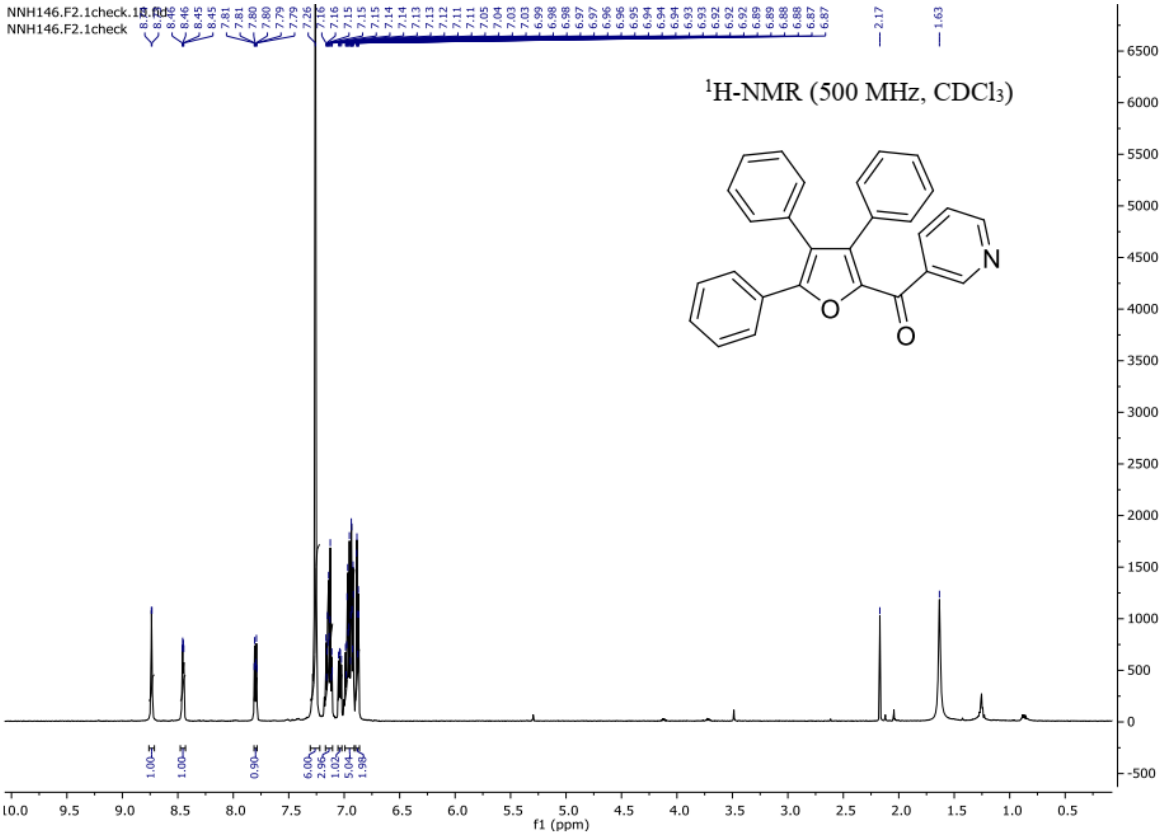


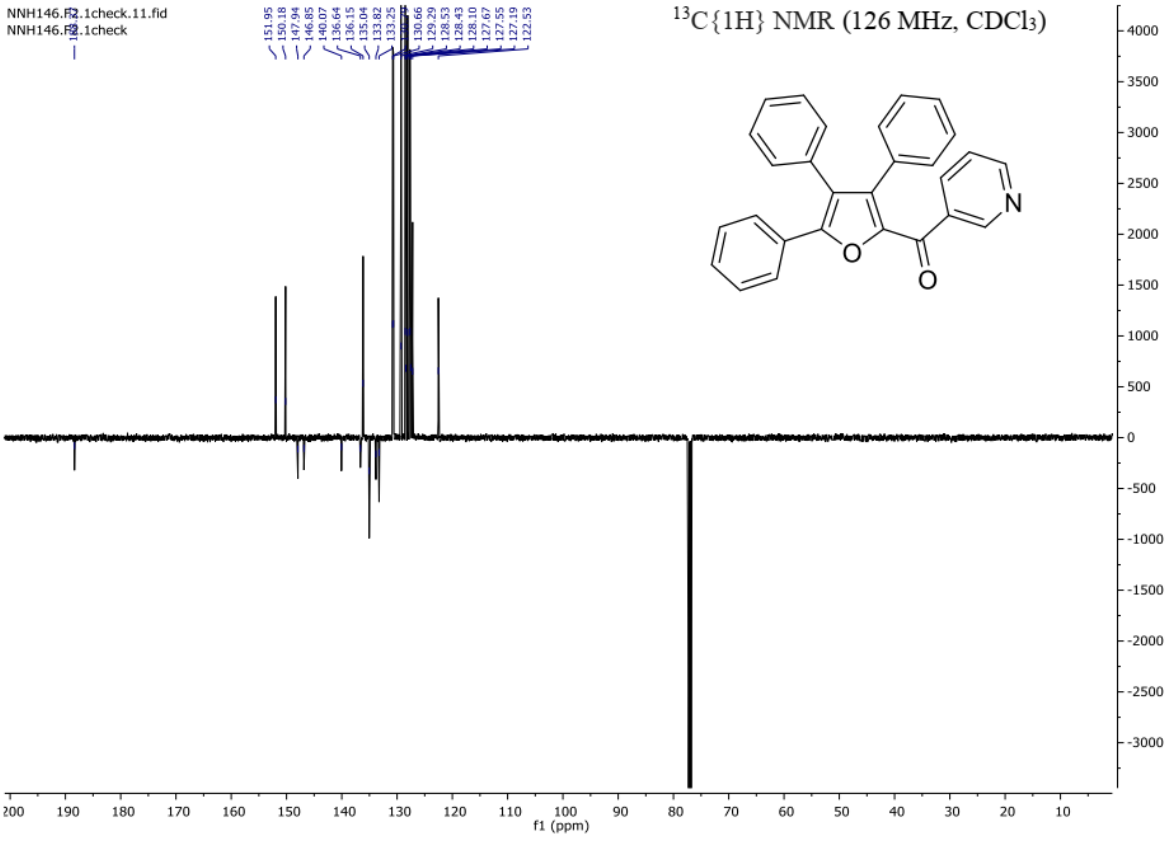
(3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-4,5-diphenylfuran-2-yl)(4-bromophenyl)methanone (3.3r)



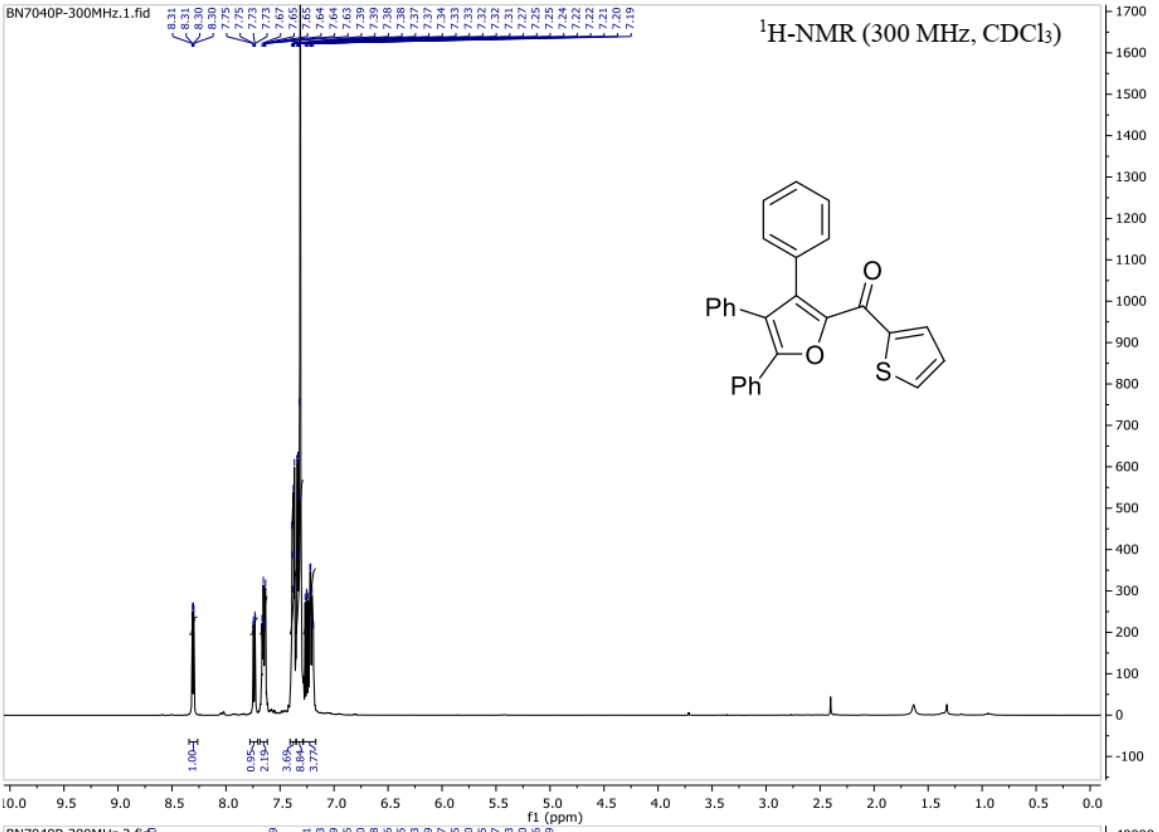


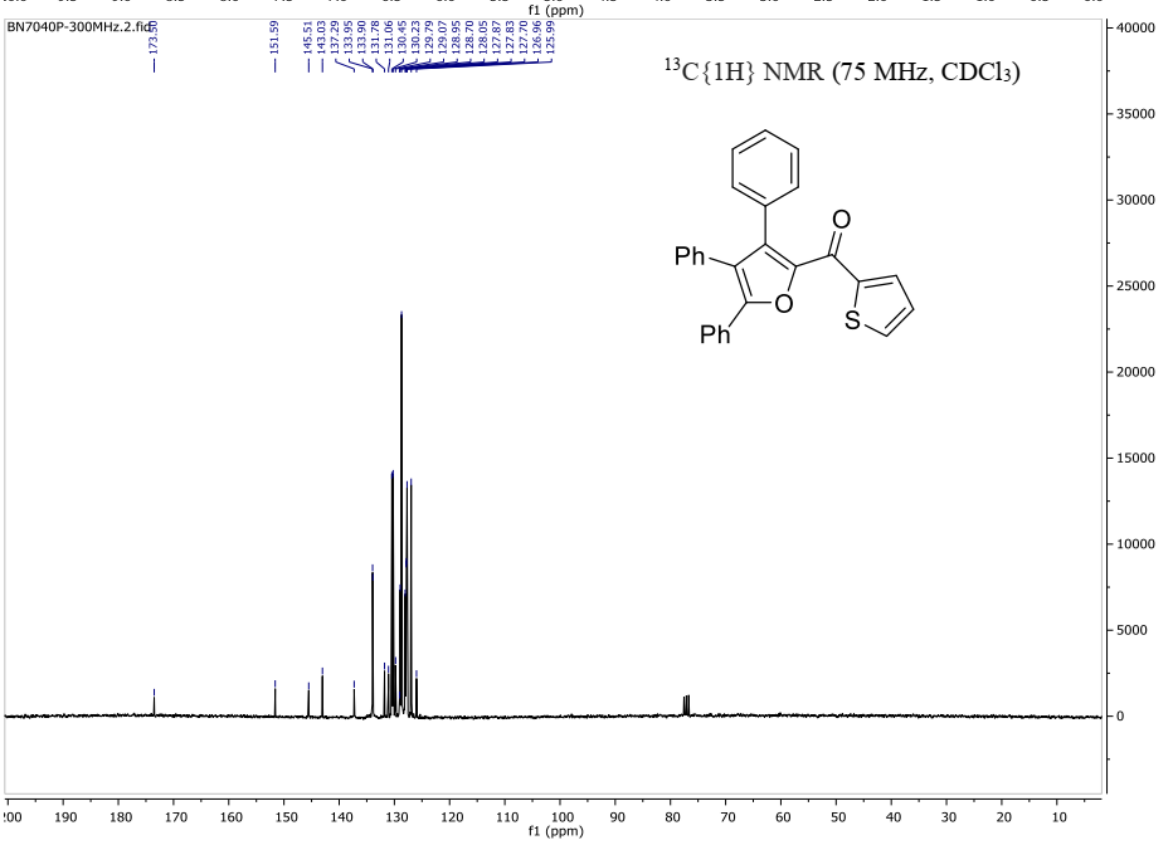
Pyridin-3-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3s)



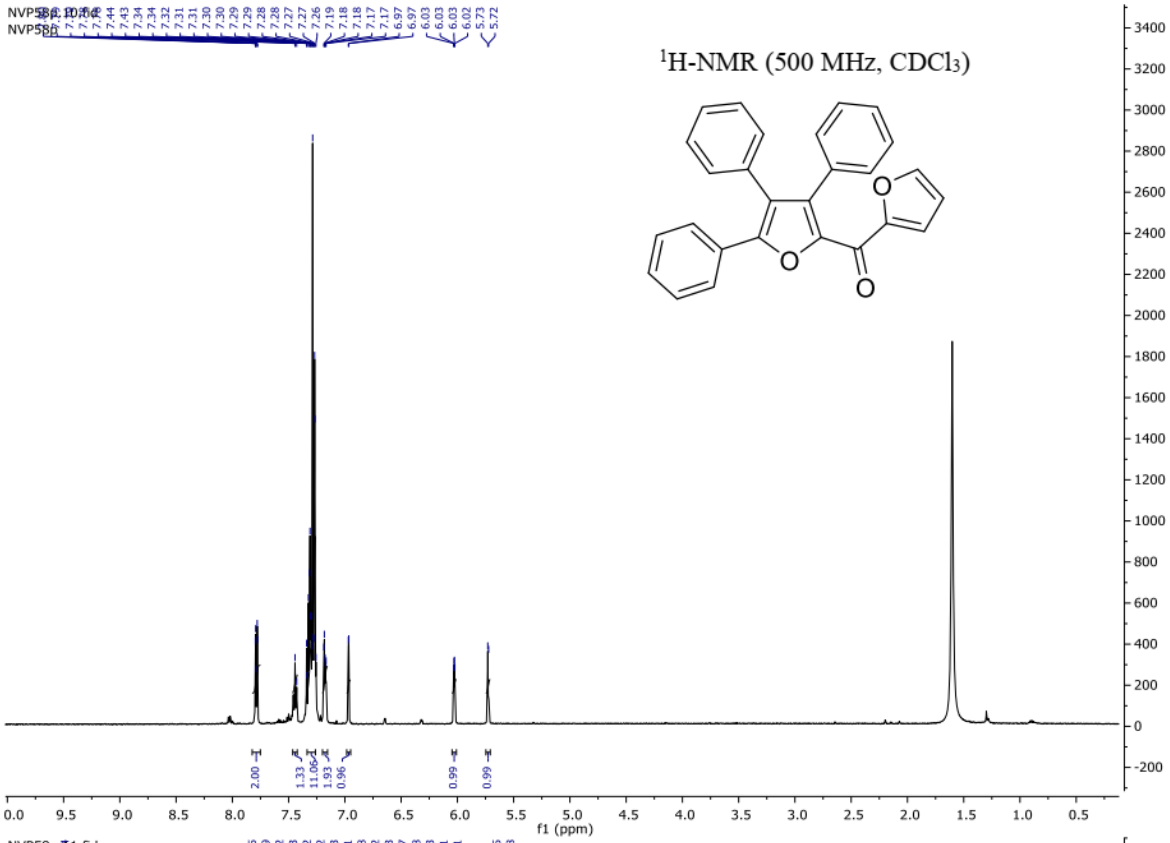


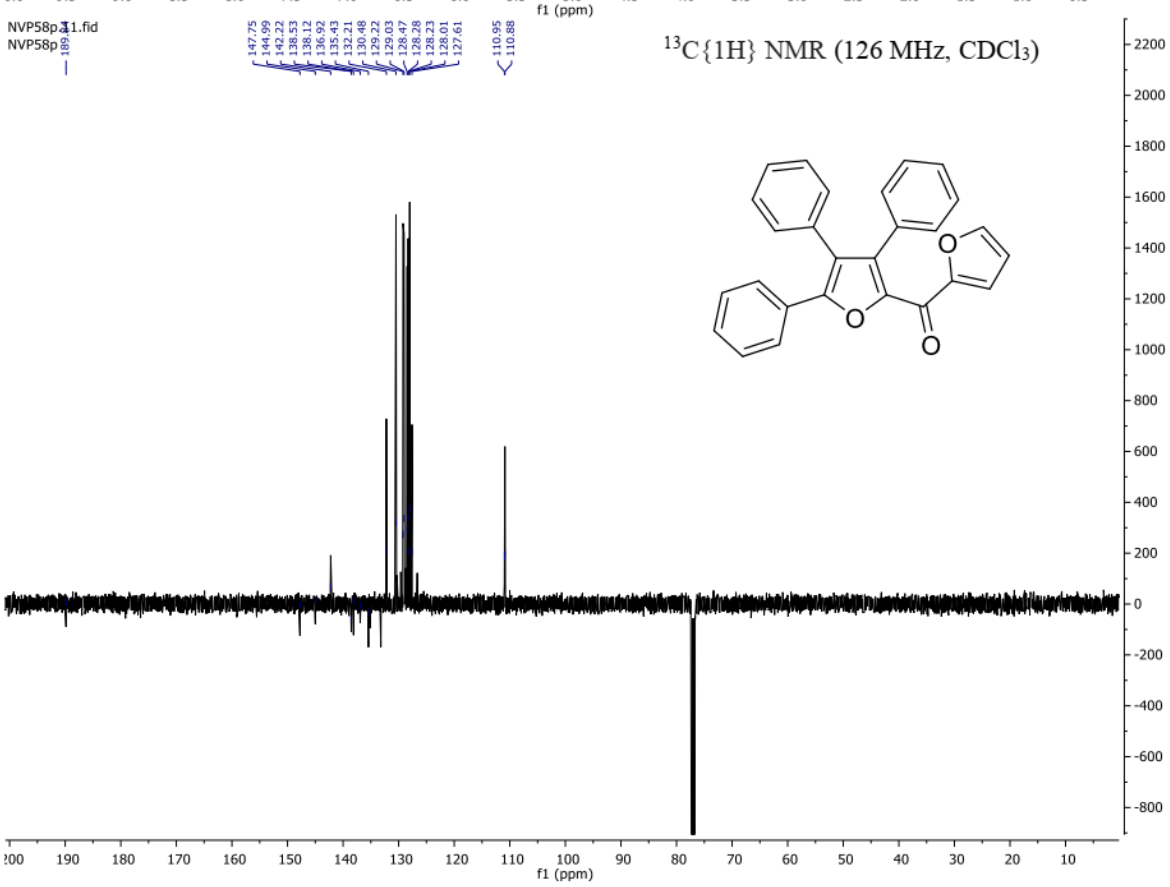
Thiophen-2-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3t)



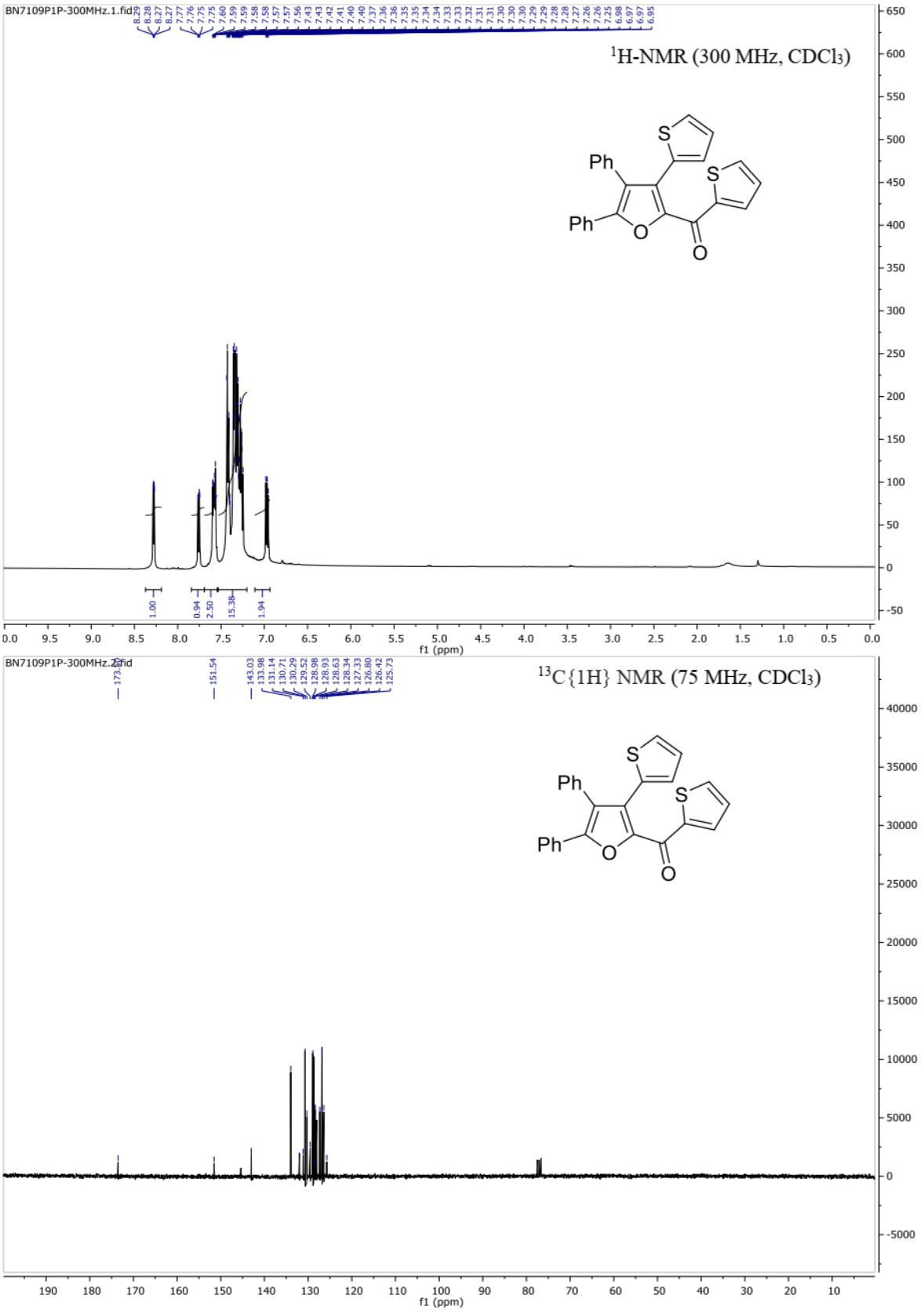


Furan-2-yl(3,4,5-triphenylfuran-2-yl)methanone (3.3u)

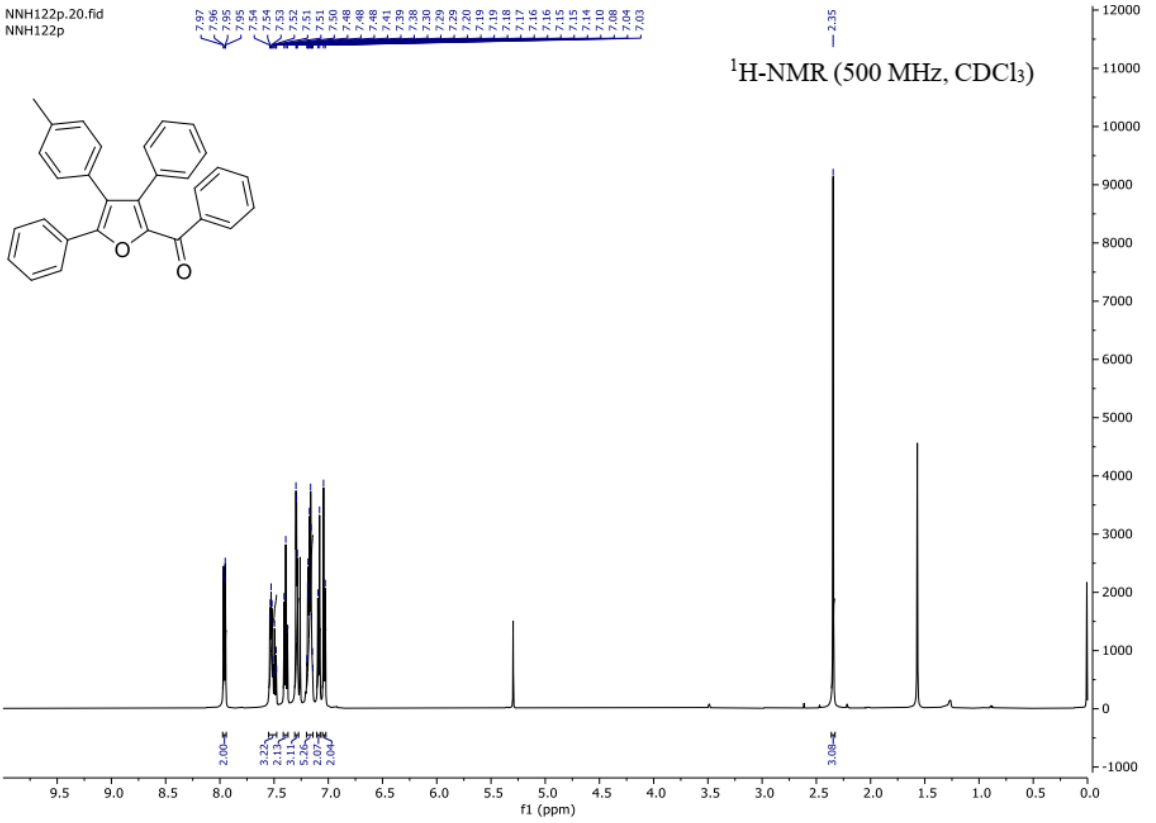


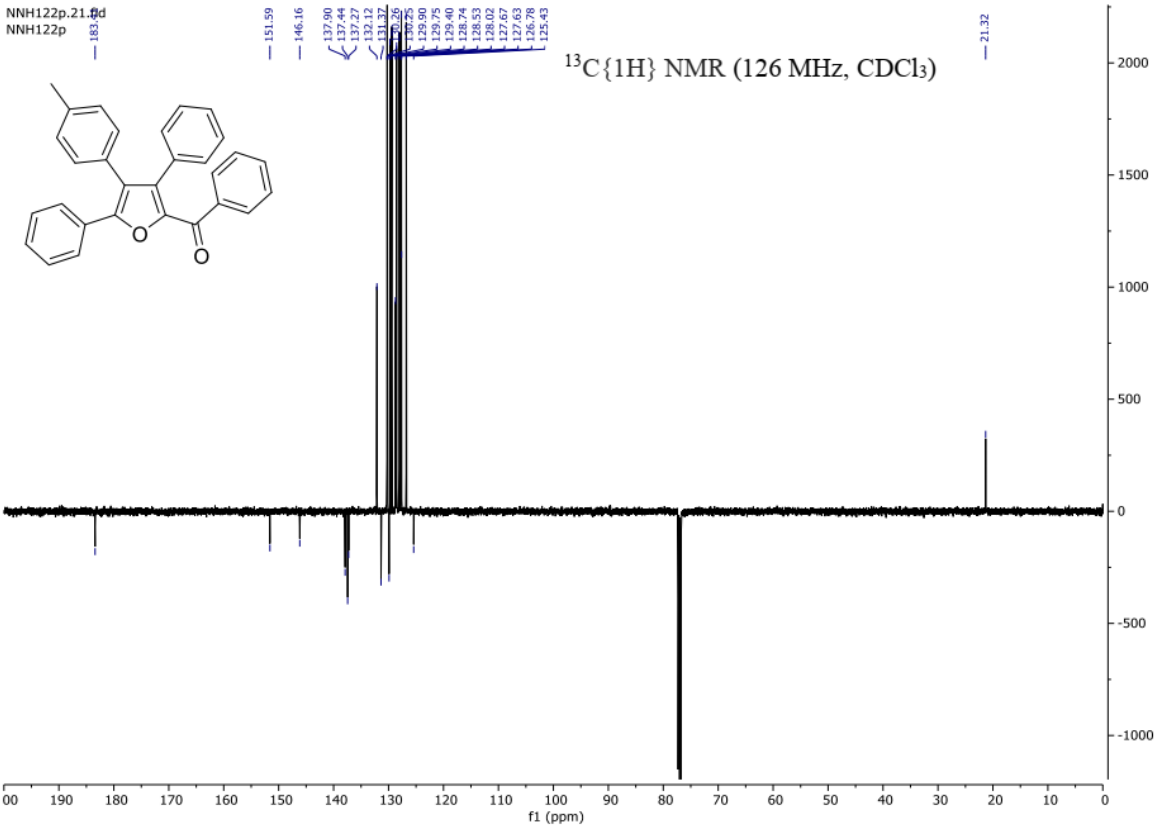


(4,5-Diphenyl-3-(thiophen-2-yl)furan-2-yl)(thiophen-2-yl)methanone (3.3v)

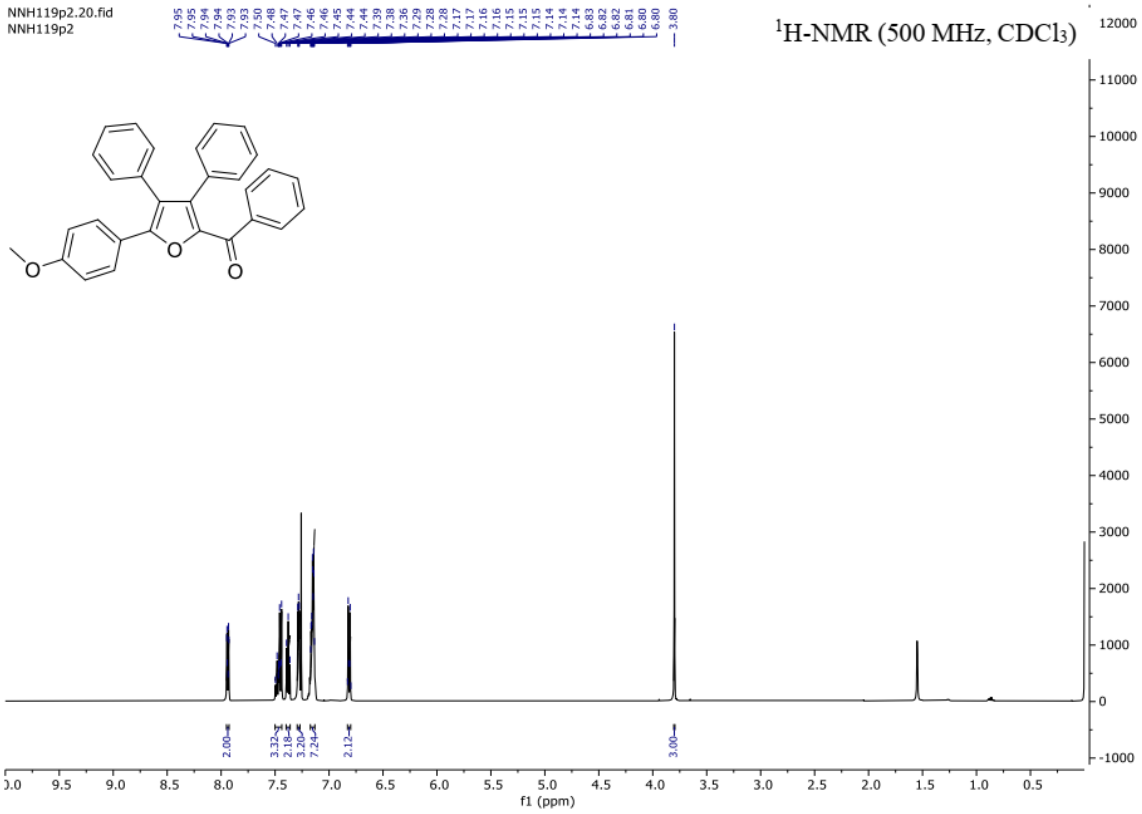


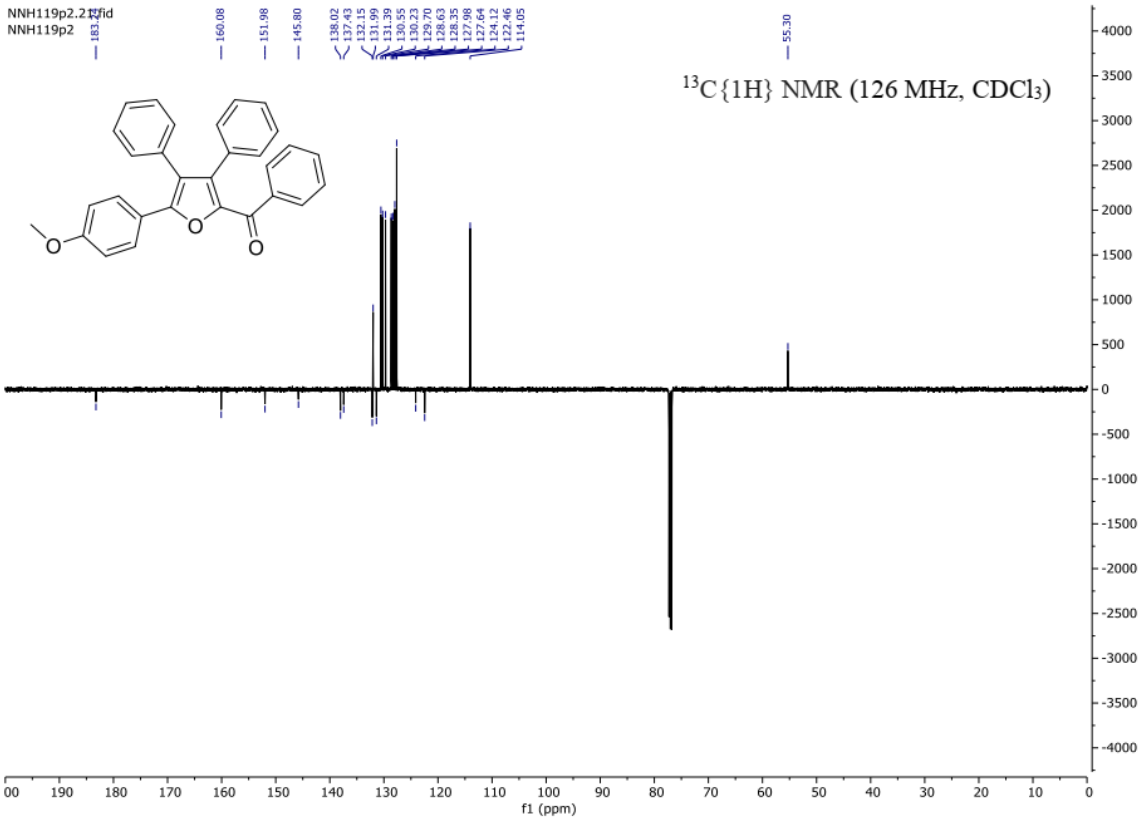
(3,5-Diphenyl-4-(p-tolyl)furan-2-yl)(phenyl)methanone (3.3w)



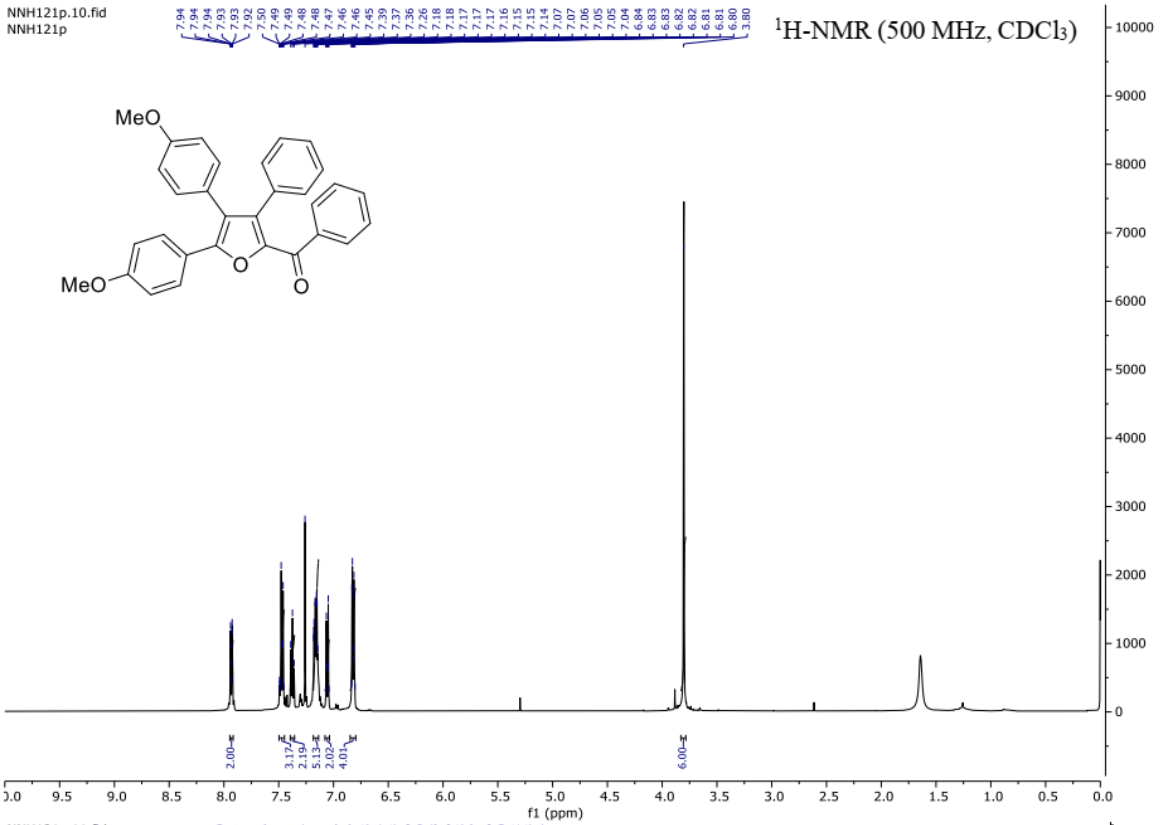


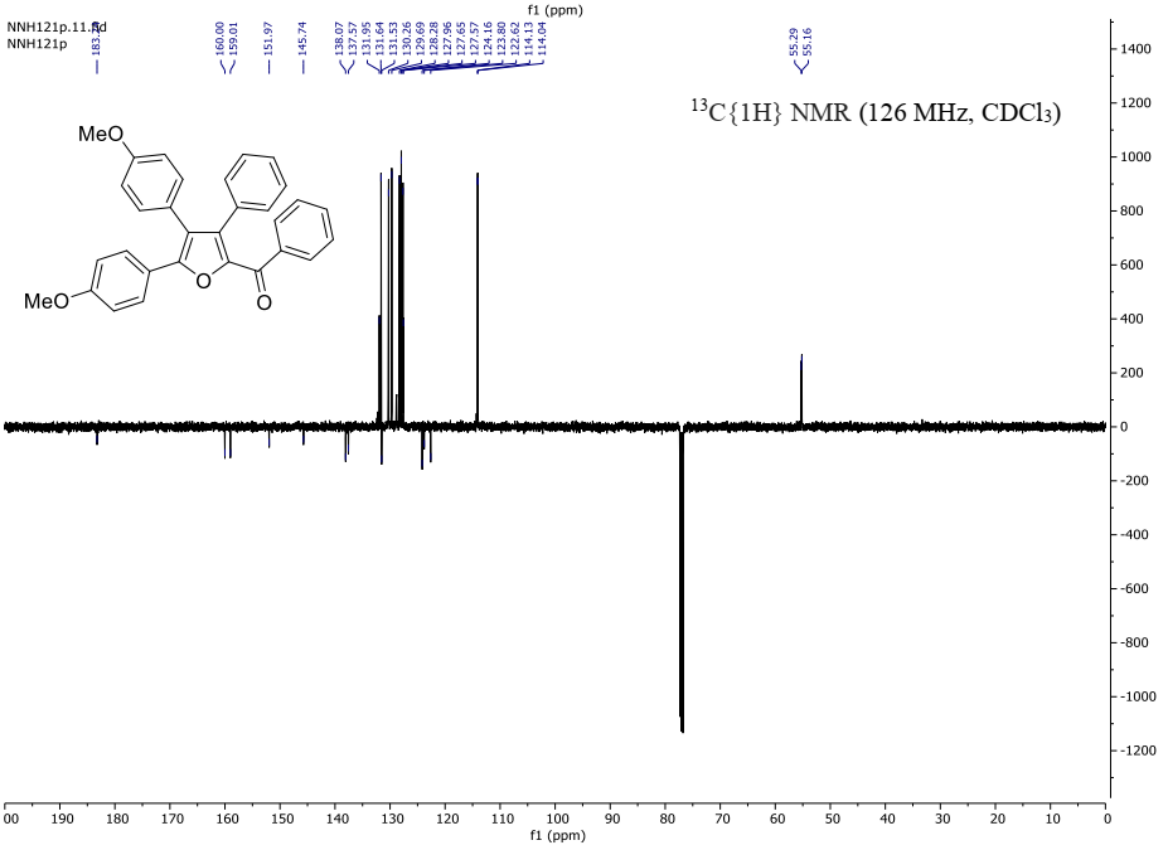
(5-(4-Methoxyphenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3x)



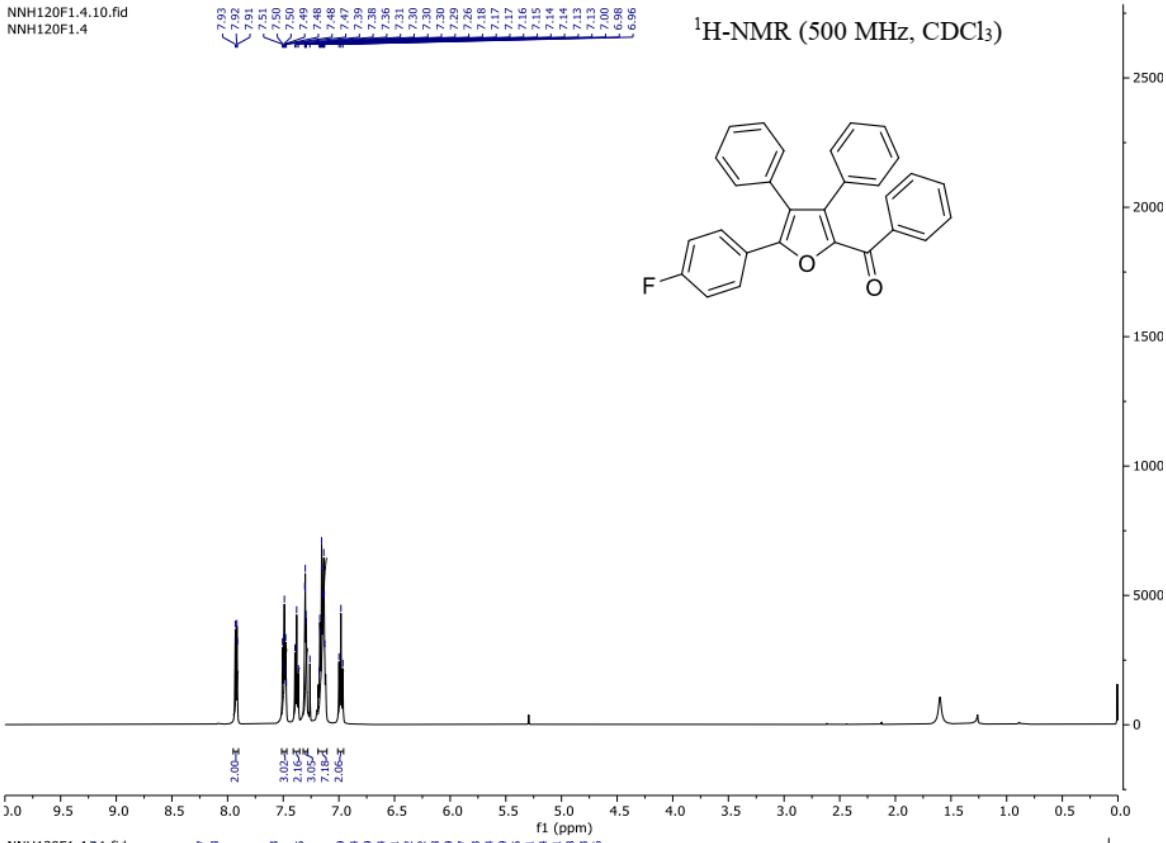


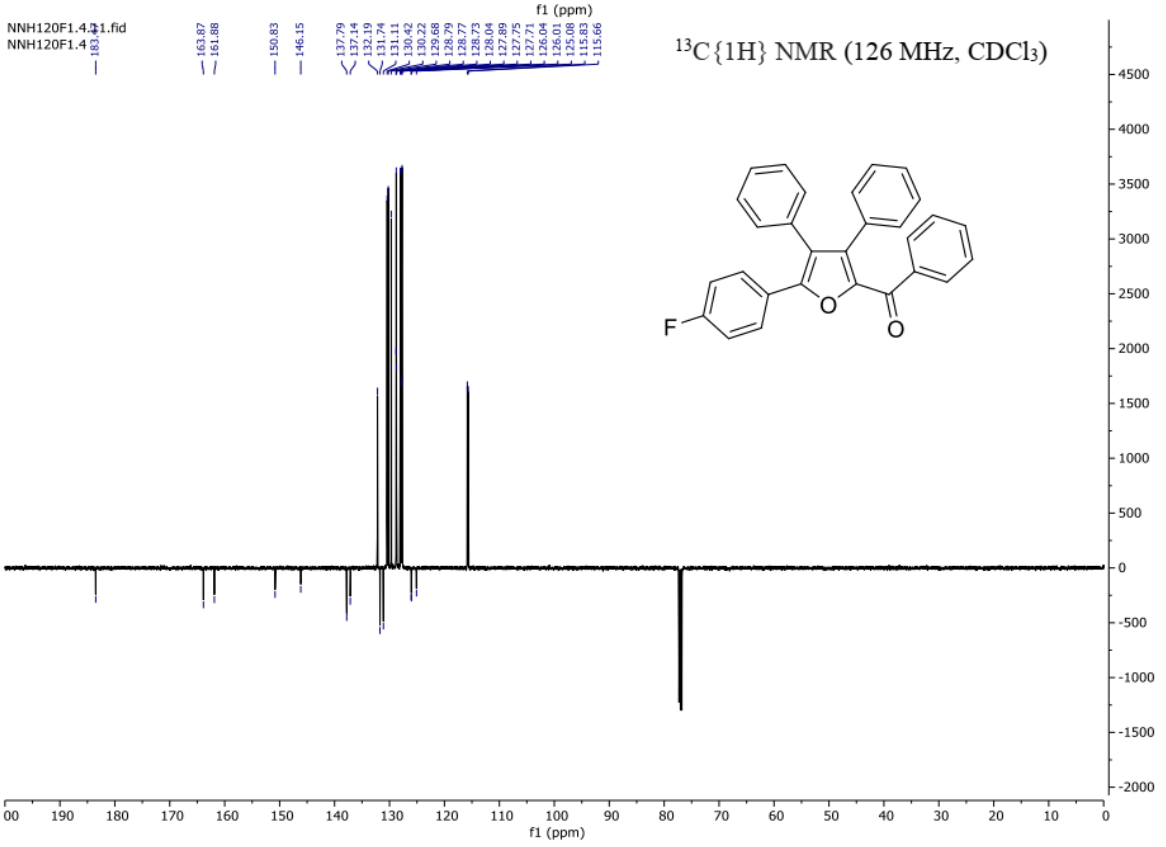
(4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3-phenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3y)



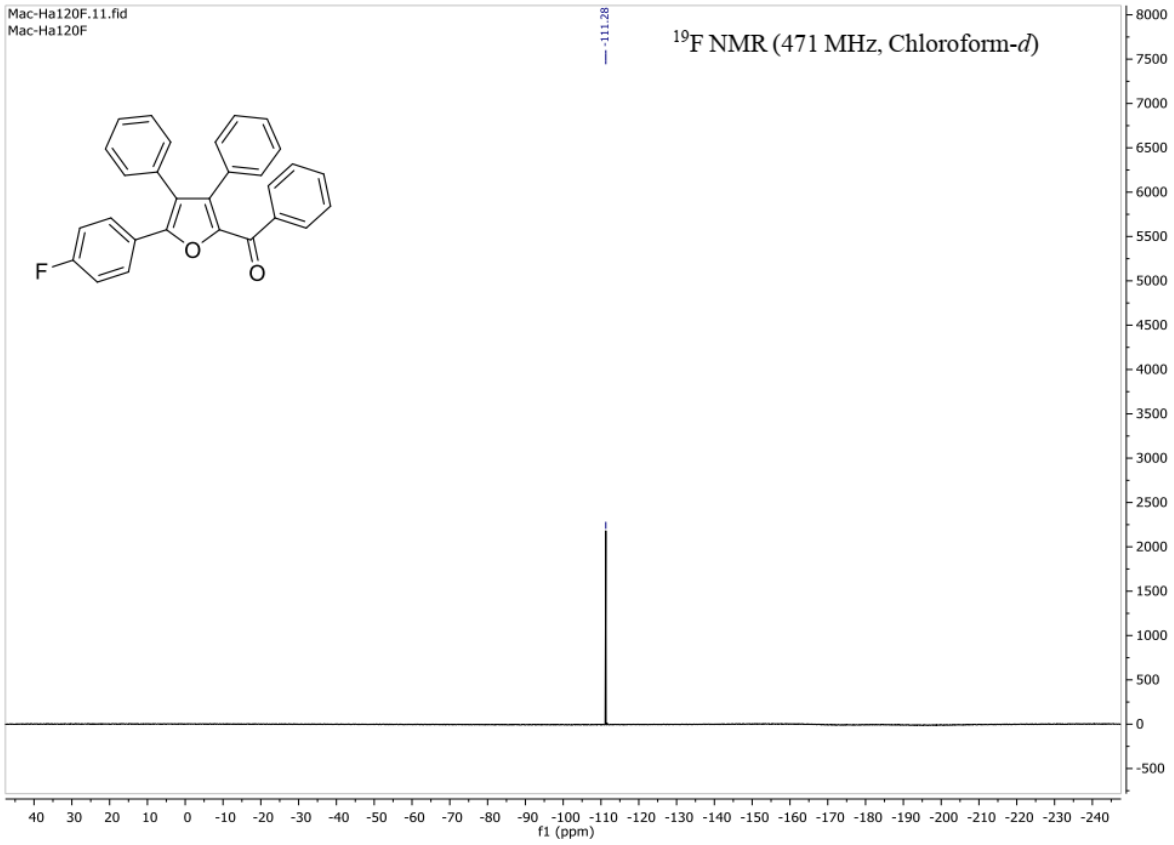


(5-(4-Fluorophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3z)

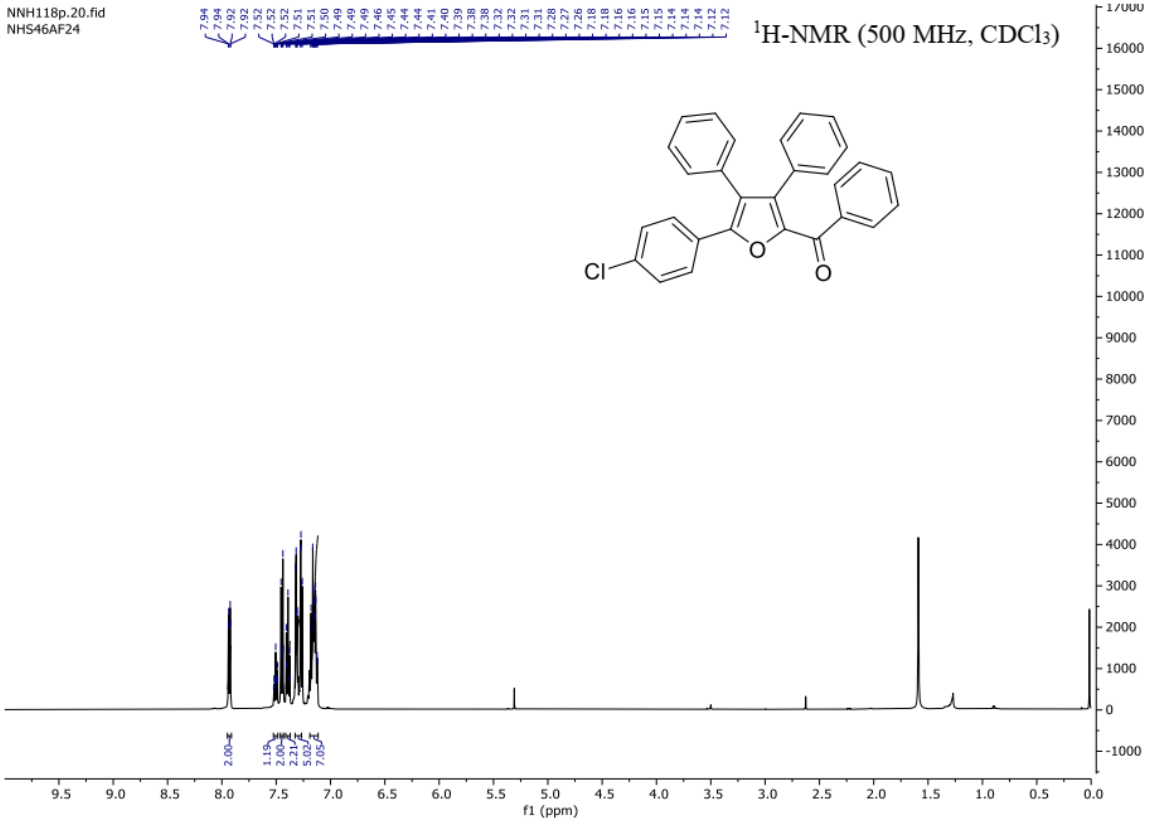


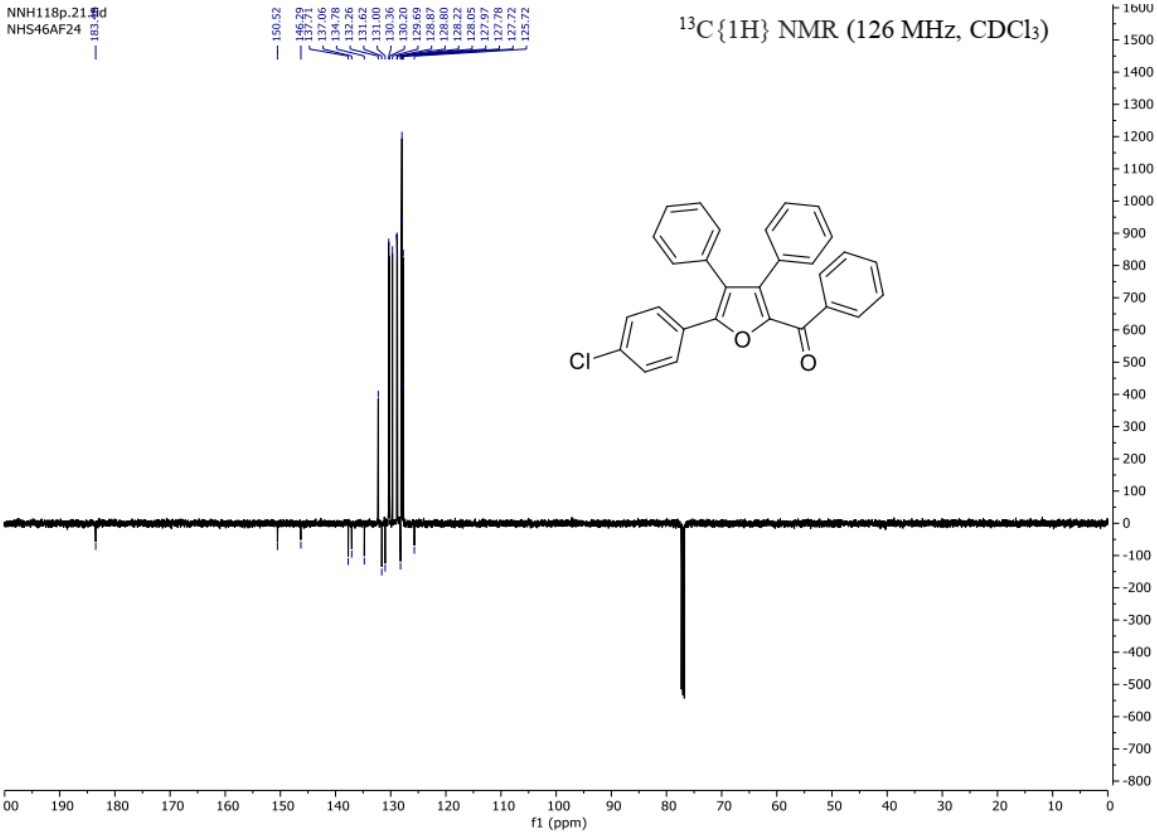


(5-(4-Fluorophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3z)

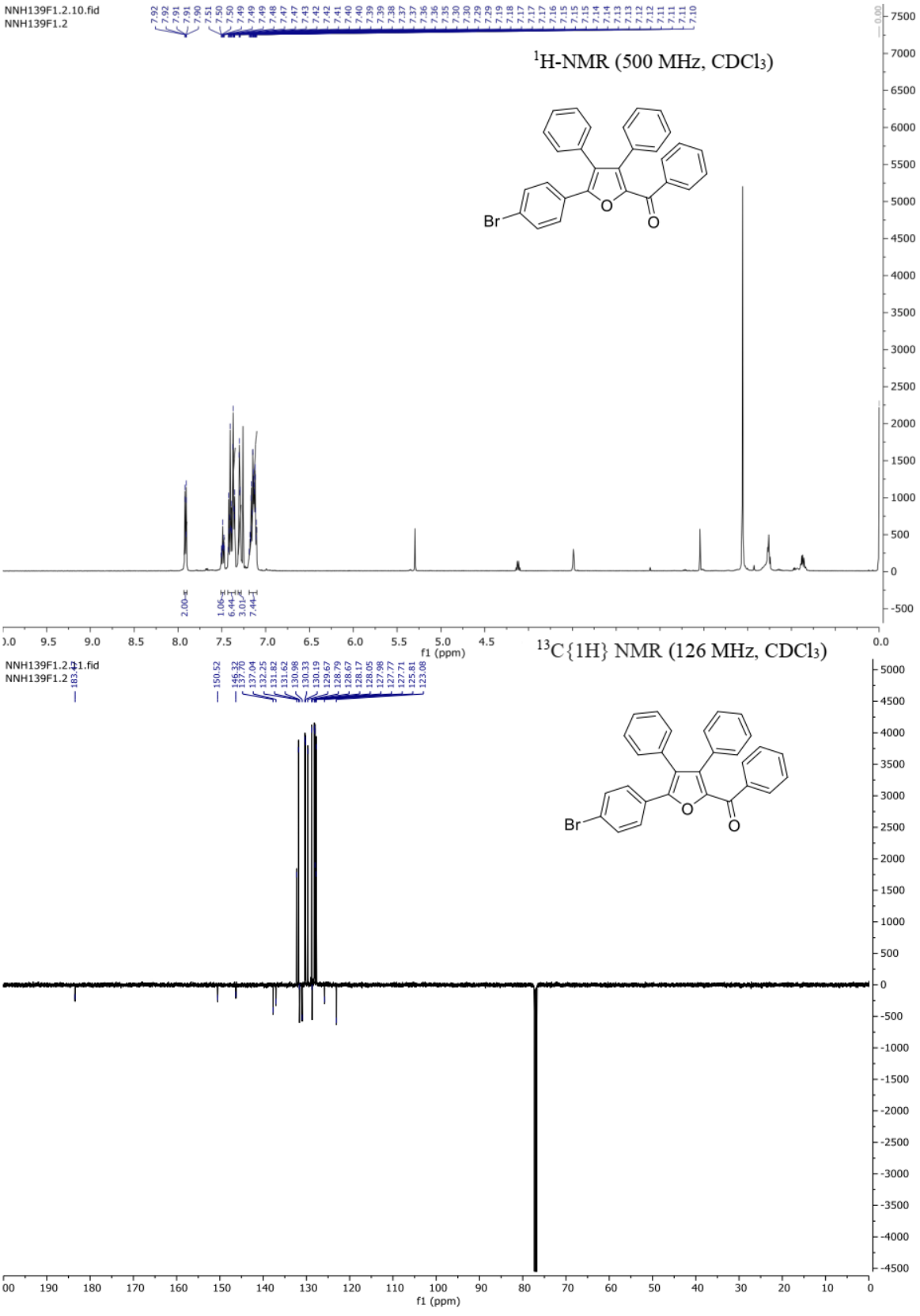


(5-(4-Chlorophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3aa)

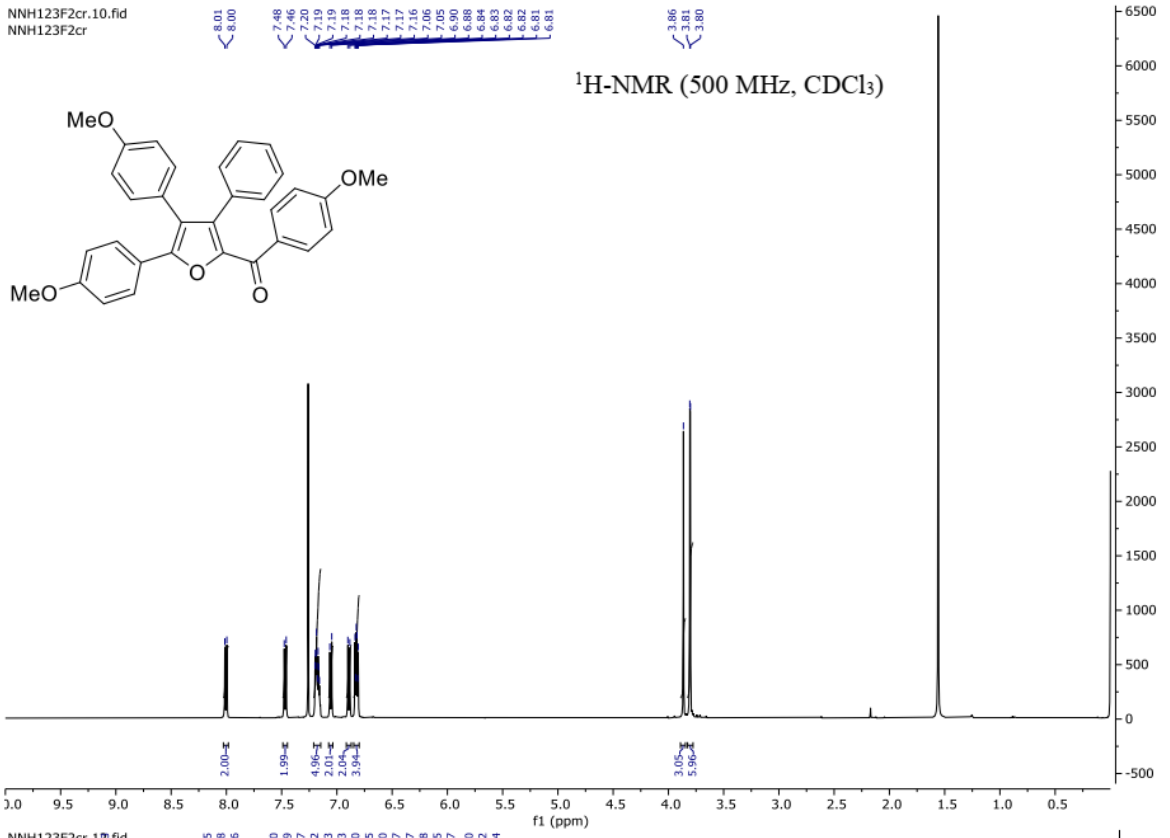


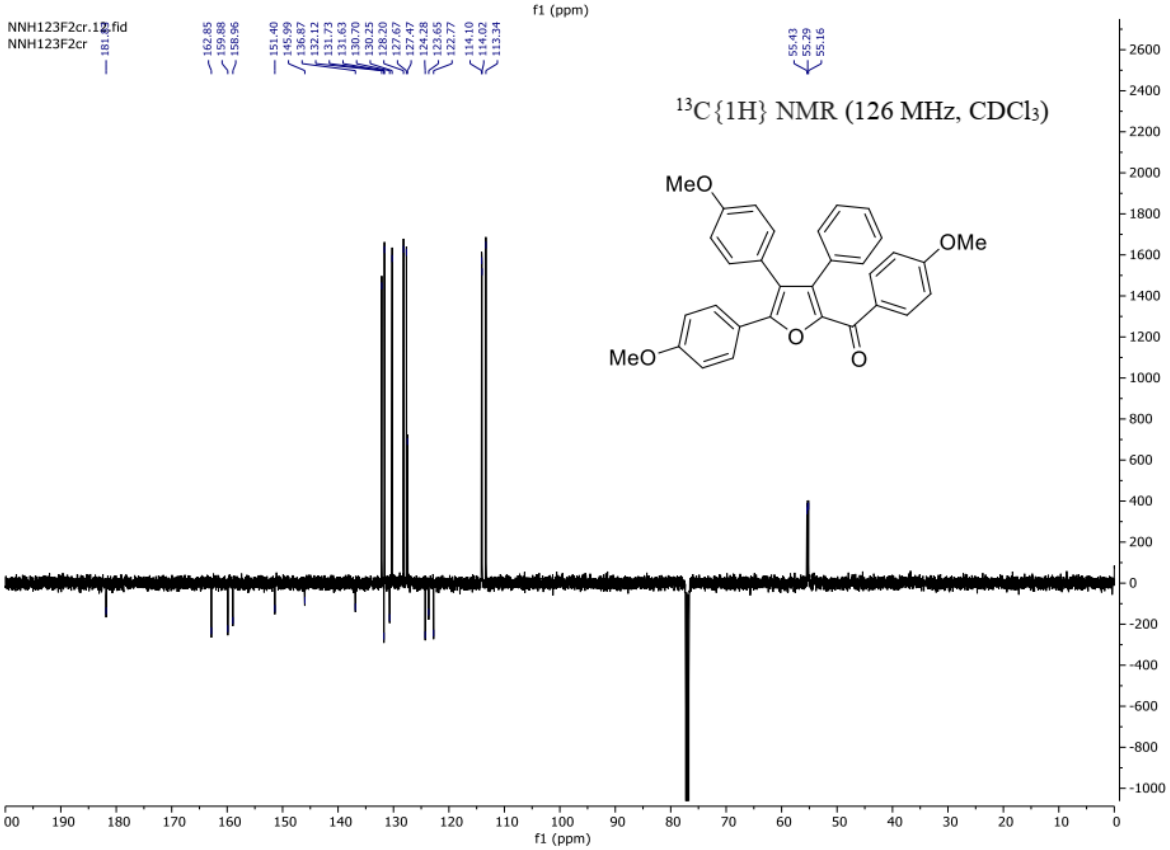


(5-(4-Bromophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3ab)

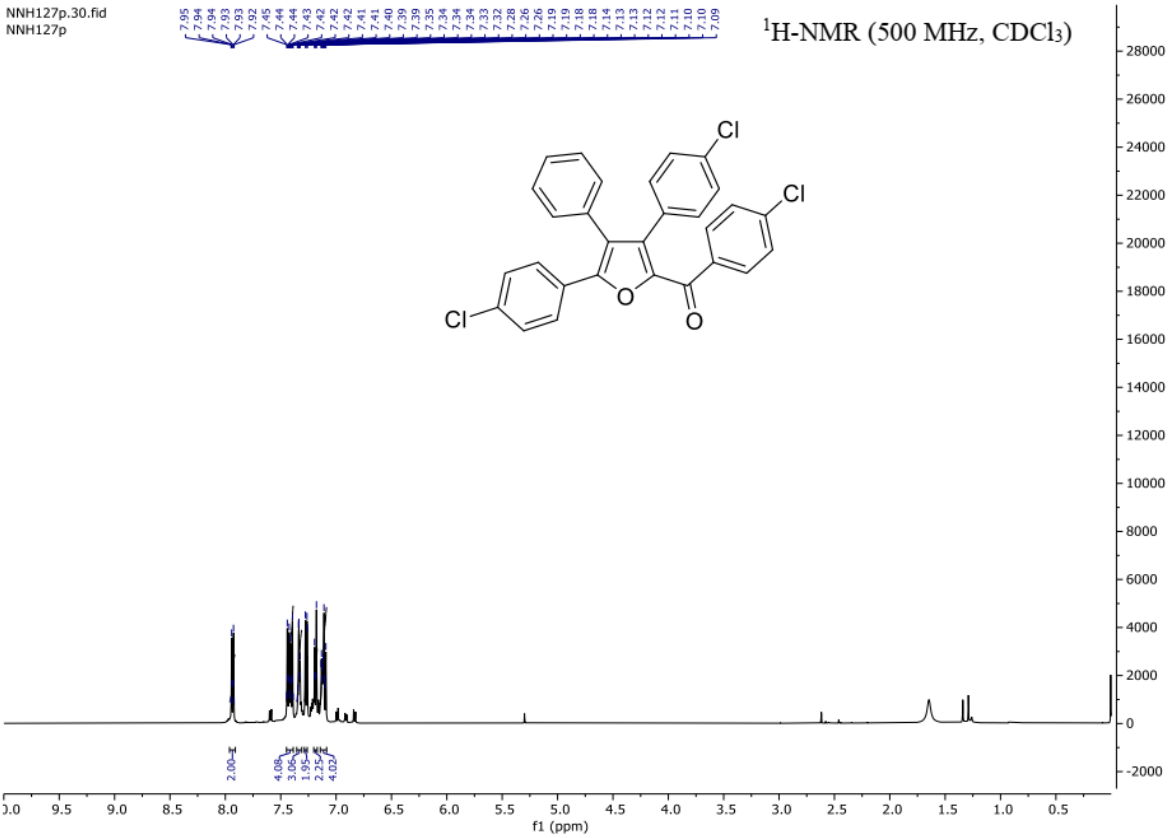


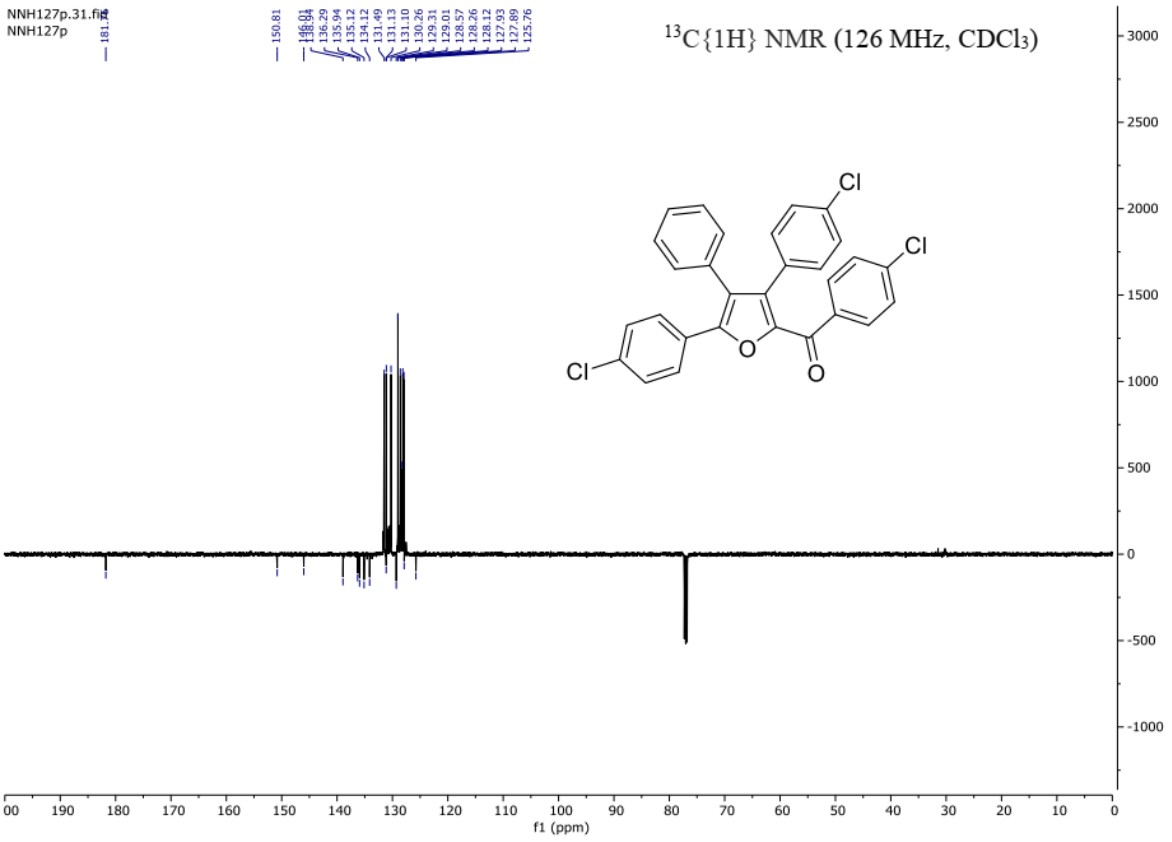
(4,5-Bis(4-methoxyphenyl)-3-phenylfuran-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (3.3ac)



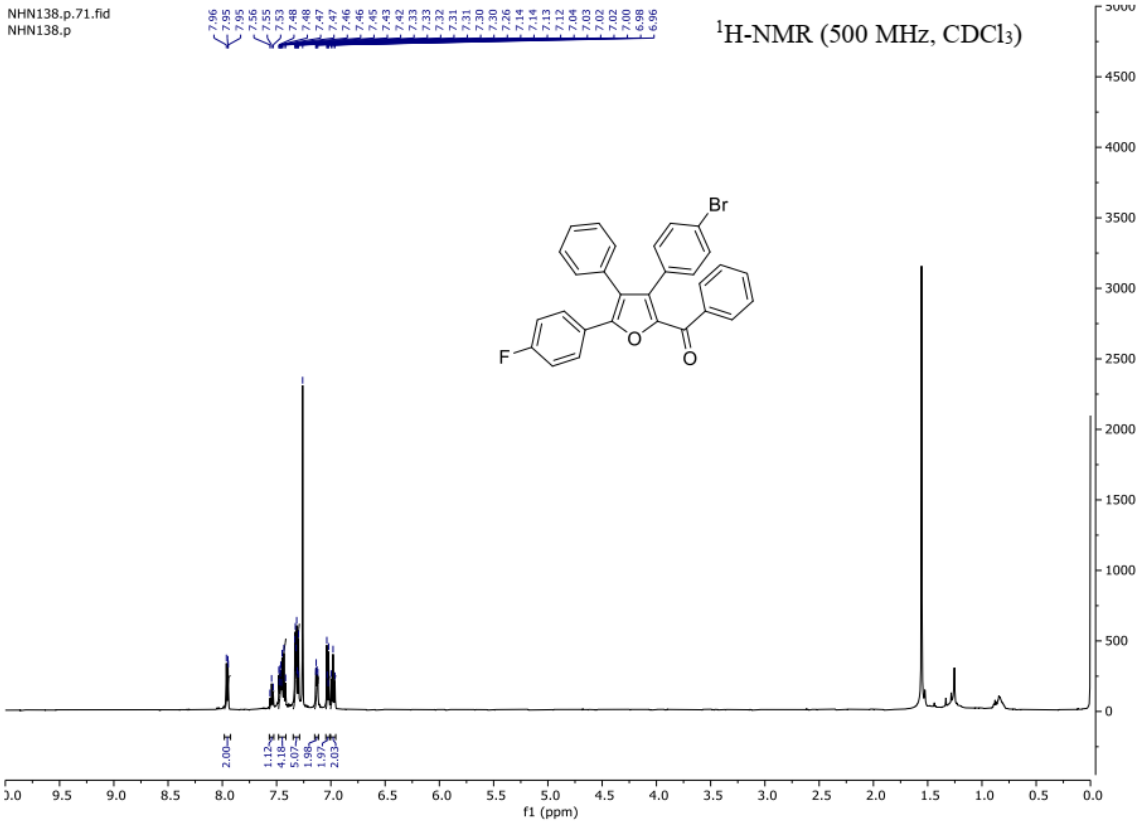


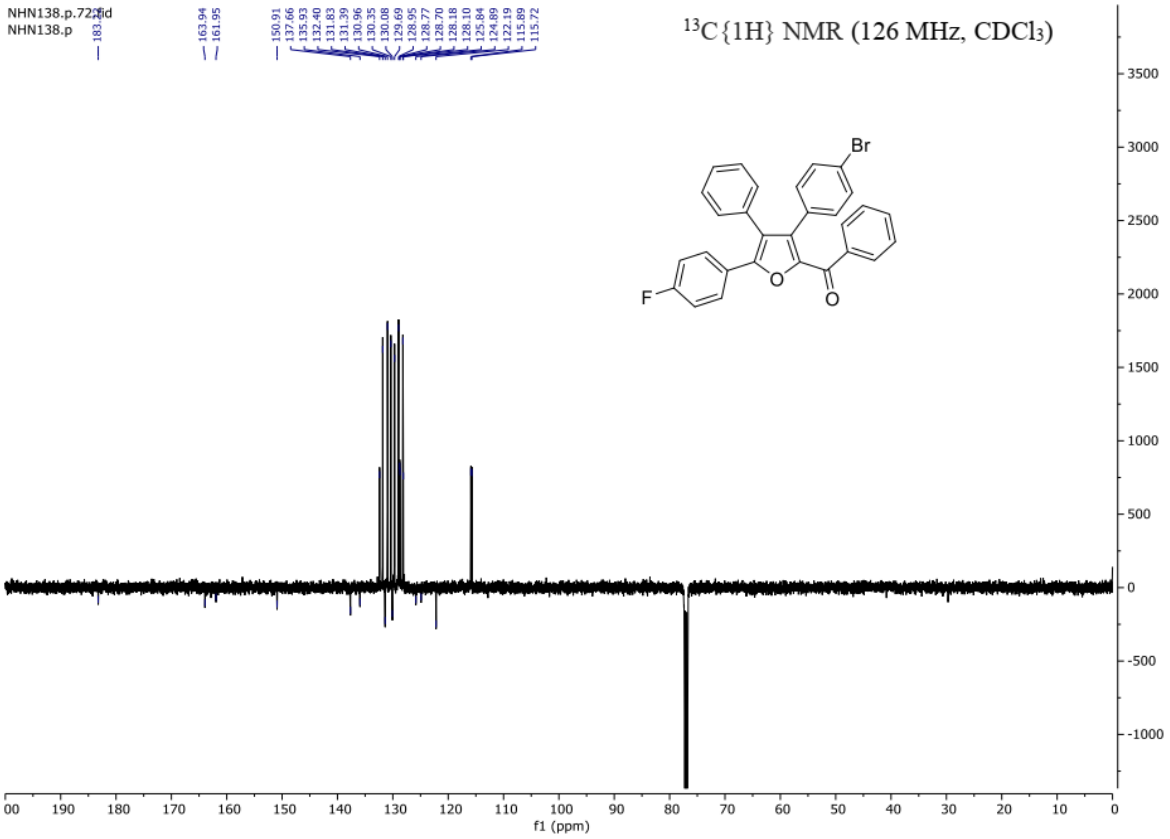
(3,5-Bis(4-chlorophenyl)-4-phenylfuran-2-yl)(4-chlorophenyl)methanone (3.3ad)



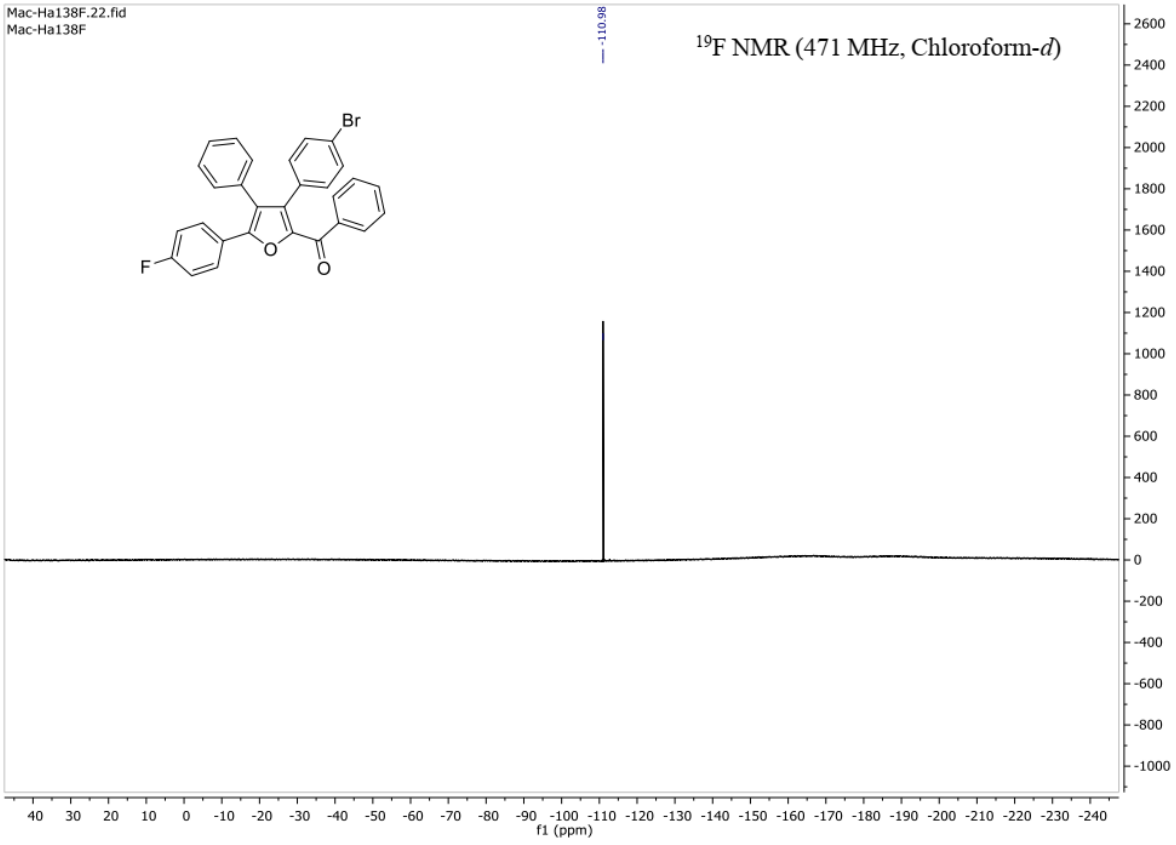


(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-phenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3ae)

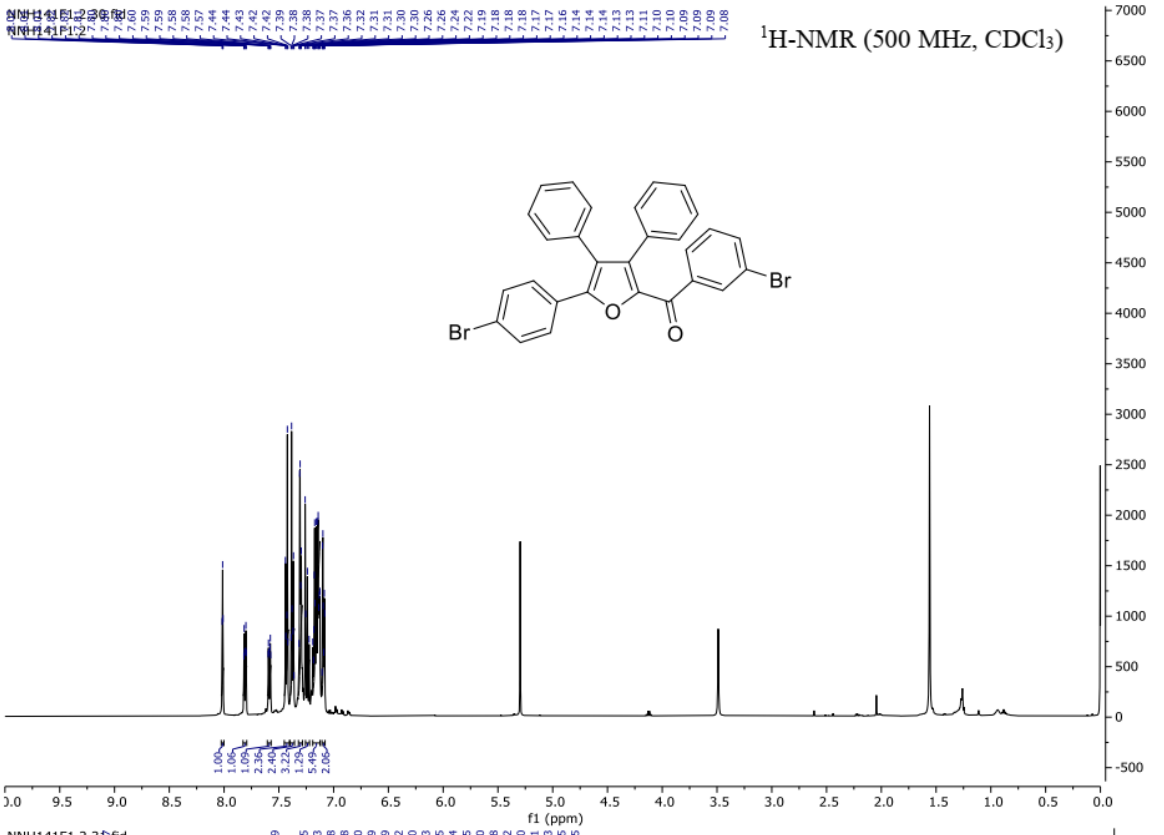


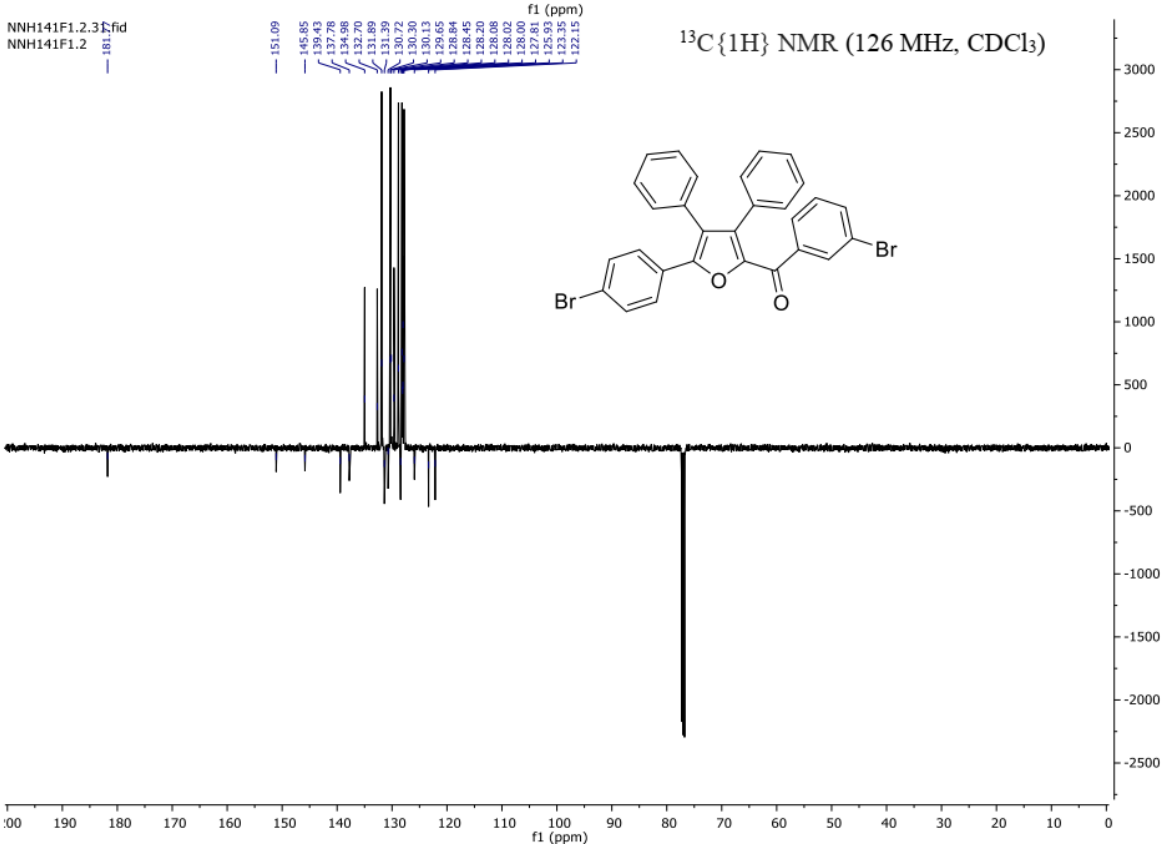


(3-(4-Bromophenyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-phenylfuran-2-yl)(phenyl)methanone (3.3ae)



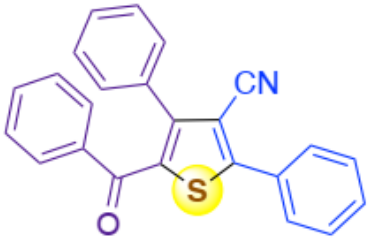
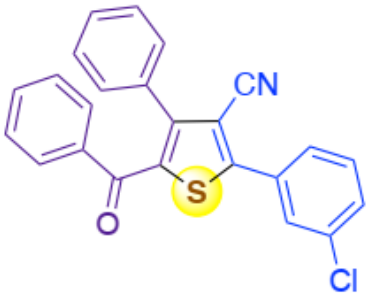
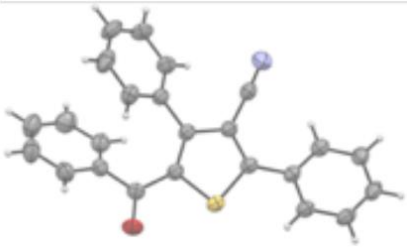
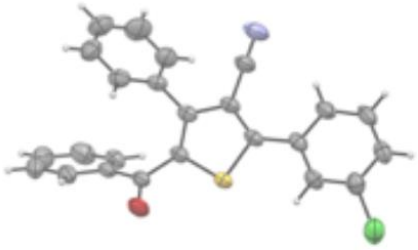
(3-Bromophenyl)(5-(4-bromophenyl)-3,4-diphenylfuran-2-yl)methanone (3.3af)



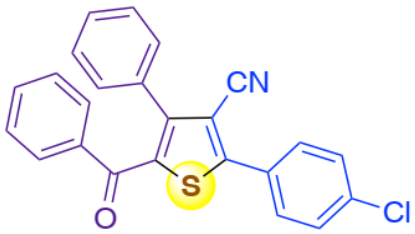
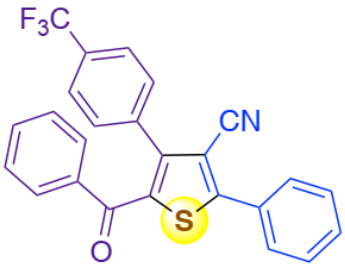
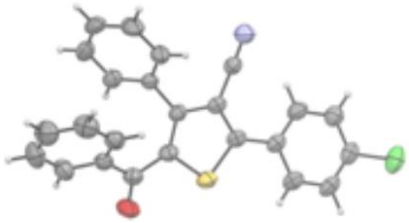
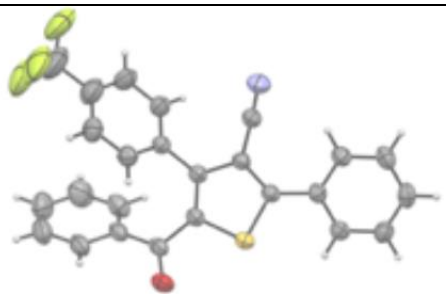


PHỤ LỤC DỮ LIỆU PHÂN TÍCH NHIỄU XẠ ĐƠN TINH THỂ

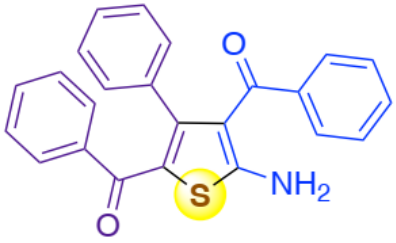
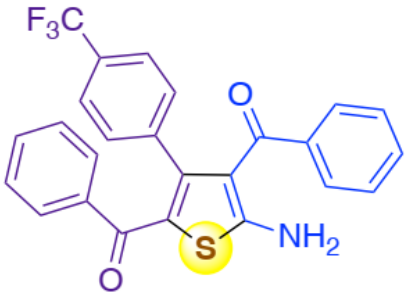
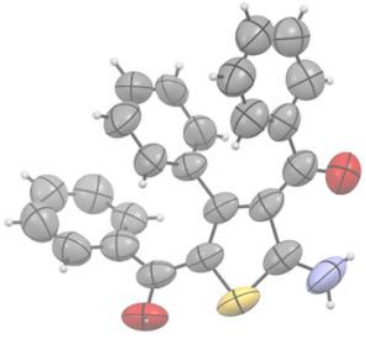
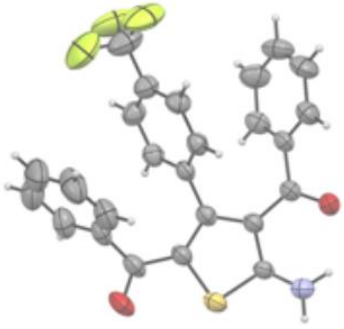
*Bảng S6. Dữ liệu tinh thể và cấu trúc chi tiết của các dẫn xuất thiophene **1.4a**, **1.4v**, **1.4r**, **1.4b**, **1.3b** và **1.6e**.*

Hợp chất	**1.4a**	**1.4v**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	5-benzoyl-2,4-diphenylthiophene-3-carbonitrile	5-benzoyl-2-(3-chlorophenyl)-4- phenylthiophene-3-carbonitrile
Công thức	$C_{24}H_{15}NOS$	$C_{24}H_{14}ClNOS$
Khối lượng	365.43	399.87
Nhiệt độ (K)	293(2)	293(2)
Bước sóng (Å)	0.71073	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Orthorhombic, Pbca	Triclinic, P-1
Kích thước ô mạng đơn vị | (Å) | (°)	7.2549(3) 14.6152(5) 34.7662(13) 90 90 90	7.8592(5) 9.8424(6) 13.5018(8) 109.699(2) 95.917(2) 100.938(2)
Thể tích ($Å^3$)	3685.2(2)	949.53(10)
Z, khối lượng riêng (Mg/m^3)	8, 1.317	2, 1.399
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.189	0.326
F(000)	1520	412

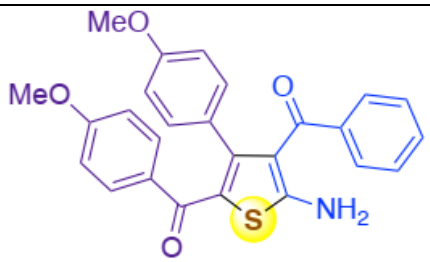
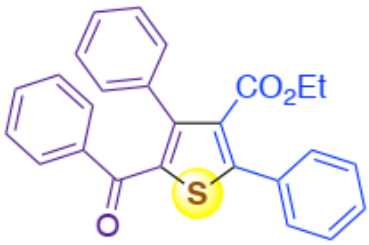
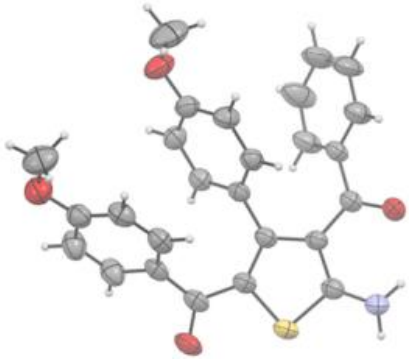
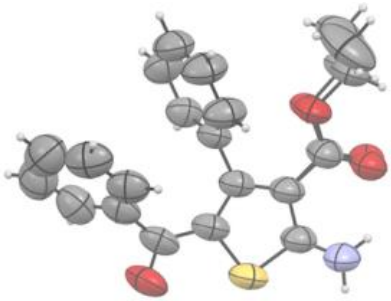
Kích thước tinh thể (mm)	0.26 x 0.10 x 0.04	0.32 x 0.15 x 0.06
θ range for data collection (°)	2.787 to 25.350	2.684 to 26.729
Limiting indices	$-8 \leq h \leq 8$, $-17 \leq k \leq 16$, $-41 \leq l \leq 27$	$-9 \leq h \leq 9$, $-12 \leq k \leq 12$, $-17 \leq l \leq 17$
Reflections collected / unique [R(int)	18737 / 3373 0.0555	31092 / 3986 0.032
Completeness to θ full (%)	99.8	99.4
Absorption correction	Gaussian & Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000 and 0.562	0.7456 and 0.6443
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2	Full-matrix least-squares on *F*2
Data / restraints / parameters	3371 / 0 / 244	3986 / 0 / 253
Goodness-of-fit on F^2	1.164	1.110
Final R indices R1, [$I>2\sigma(I)$] wR2	0.0587, 0.1544	0.0514, 0.1016
R indices R1, (all data) wR2	0.0622, 0.1569	0.0649, 0.1098
Largest Δ peak and hole (e.Å^{-3})	0.802 and -0.277	0.391 and -0.462
CCDC deposit number	2163444	2163445

Hợp chất	**1.4r**	**1.4b**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	5-benzoyl-2-(4-chlorophenyl)-4-phenylthiophene-3-carbonitrile	5-benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl) thiophene-3-carbonitrile
Công thức	$C_{24}H_{14}ClNOS$	$C_{25}H_{14}F_3NOS$
Khối lượng	399.87	433.43
Nhiệt độ (K)	293(2)	293(2)
Bước sóng (Å)	0.71073	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Triclinic, P-1	Triclinic, P-1
Kích thước ô mạng đơn vị | (Å) | (°)	9.6404(5) 9.9855(6) 11.0770(7) 70.189(2) 88.960(2) 74.740(2)	7.9211(2) 9.5827(2) 14.7540(3) 99.448(2) 102.525(2) 100.847(2)
Thể tích ($Å^3$)	964.87(10)	1048.89(4)
Z, khối lượng riêng (Mg/m^3)	2, 1.376	2, 1.372
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.321	0.197
F(000)	412	444
Kích thước tinh thể (mm)	0.39 x 0.19 x 0.07	0.29 x 0.17 x 0.14

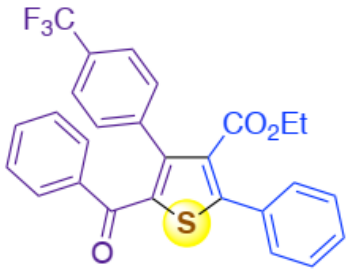
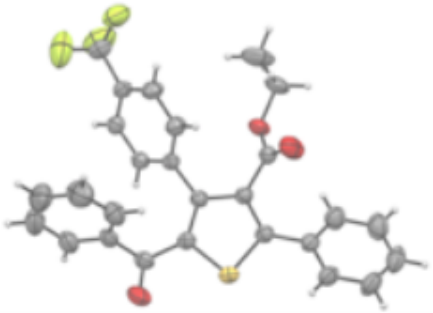
θ range for data collection (°)	2.683 to 26.726	2.373 to 27.103
Limiting indices	$-12 \leq h \leq 12$, $-12 \leq k \leq 12$, $-14 \leq l \leq 14$	$-10 \leq h \leq 10$, $-12 \leq k \leq 12$, $-18 \leq l \leq 18$
Reflections collected / unique [R(int)	16099 / 4079 0.0378	27479 / 4598 0.0279
Completeness to θ full (%)	99.6	99.9
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents Gaussian &
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.6711	1.000 and 0.420
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4079 / 0 / 253	4598 / 177 / 317
Goodness-of-fit on F^2	1.051	1.065
Final R indices R1, [$I>2\sigma(I)$] wR2	0.0523, 0.0902	0.0454, 0.1284
R indices R1, (all data) wR2	0.0883, 0.1058	0.0494, 0.1323
Largest Δ peak and hole (e.Å^{-3})	0.303 and -0.247	0.386 and -0.467
CCDC deposit number	2163446	2163447

Hợp chất	**1.3a**	**1.3b**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	(5-amino-3-phenylthiophene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone)	5-amino-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thio phene-2,4-diyl)bis(phenylmethanone)
Công thức	$C_{24}H_{17}NO_2S$	$C_{25}H_{16}F_3NO_2S$
Khối lượng	383.44	451.45
Nhiệt độ (K)	293(2)	293(2)
Bước sóng (Å)	1.54187	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Orthorhombic, Pca21	Monoclinic, P21/c
Kích thước ô mạng đơn vị | (Å) | (°)	34.351(3) 11.9372(10) 9.5653(7) 90 90 90	26.6681(8) 9.3197(2) 18.2235(5) 90 104.917(3) 90
Thể tích ($Å^3$)	3922.4(5)	4376.6(2)
Z, khối lượng riêng (Mg/m^3)	8, 1.299	8, 1.370
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	1.615	0.196
F(000)	1600	1856
Kích thước tinh thể (mm)	0.28 x 0.05 x 0.02	0.35 x 0.19 x 0.12

θ range for data collection (°)	2.573 to 45.538	2.313 to 26.0191
Limiting indices	$-30 \leq h \leq 31$, $-11 \leq k \leq 10$, $-8 \leq l \leq 8$	$-32 \leq h \leq 32$, $-9 \leq k \leq 11$, $-22 \leq l \leq 22$
Reflections collected / unique [R(int)	17849 / 3232 0.055	55784 / 8627 0.0268
Completeness to θ full (%)	99.5	99.9
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Gaussian & Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000 and 0.524	1.000 and 0.763
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2	Full-matrix least-squares on *F*2
Data / restraints / parameters	3221 / 1189 / 616	8624 / 327 / 649
Goodness-of-fit on F^2	1.099	1.029
Final R indices R1, [$I>2\sigma(I)$] wR2	0.0964 0.2528	0.0455, 0.1216
R indices R1, (all data) wR2	0.1090 0.2675	0.0527, 0.1265
Largest Δ peak and hole (e.$Å^{-3}$)	0.725 and -0.191	0.300 and -0.363
CCDC deposit number	2166476	2163448

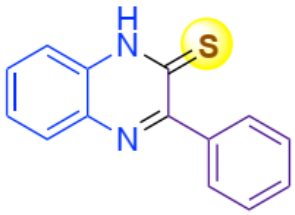
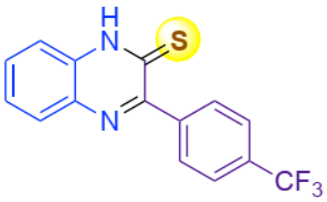
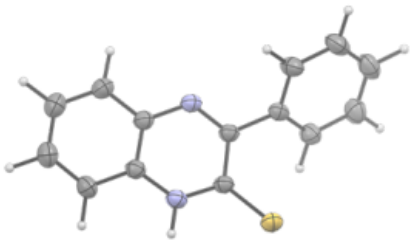
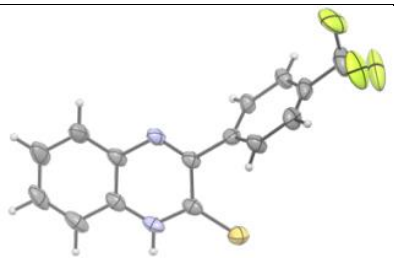
Hợp chất	**1.3p**	**1.6a**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	(5-amino-4-benzoyl-3-(4-methoxyphenyl)thiophen-2-yl)(4-methoxyphenyl)methanone	ethyl 2-amino-5-benzoyl-4-phenylthiophene-3-carboxylate
Công thức	$C_{26}H_{21}NO_4S$	$C_{20}H_{17}NO_3S$
Khối lượng	443.50	351.40
Nhiệt độ (K)	293(2)	293(2)
Bước sóng (Å)	0.71073	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Monoclinic, P21/c	Orthorhombic, Pbca
Kích thước ô mạng đơn vị | (Å) | (°)	12.6311(2) 9.7581(2) 54.9229(7) 90 95.3721(14) 90	8.3532(10) 19.2461(14) 22.742(3) 90 90 90
Thể tích ($Å^3$)	6739.79(2)	3656.1(6)
Z, khối lượng riêng (Mg/m^3)	12, 1.311	8, 1.277
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.177	0.195
F(000)	2784	1472

Kích thước tinh thể (mm)	0.22 x 0.16 x 0.05	0.26 x 0.05x 0.05
θ range for data collection (°)	2.120 to 26.022	2.773 to 25.025
Limiting indices	$-15 \leq h \leq 15$, $-10 \leq k \leq 12$, $-67 \leq l \leq 67$	$-9 \leq h \leq 9$, $-22 \leq k \leq 22$, $-27 \leq l \leq 27$
Reflections collected / unique [R(int)	75512 / 13254 0.040	31779 / 3215 0.055
Completeness to θ full (%)	99.9	99.6
Absorption correction	Gaussian & Semi-empirical from equivalents	Gaussian & Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000 and 0.590	1.000 and 0.735
Refinement method	Full-matrix least-squares on F2	Full-matrix least-squares on F2
Data / restraints / parameters	13247 / 15 / 895	3208 / 398 / 280
Goodness-of-fit on F^2	1.025	1.006
Final R indices R1, [$I>2\sigma(I)$] wR2	0.0433, 0.1080	0.0450, 0.1133
R indices R1, (all data) wR2	0.0548, 0.1133	0.0755 0.1349
Largest Δ peak and hole (e.Å^{-3})	0.194 and -0.209	0.123 and -0.165
CCDC deposit number	2165840	2165911

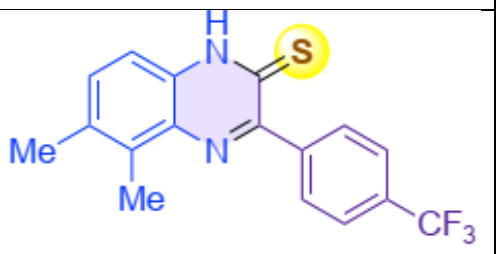
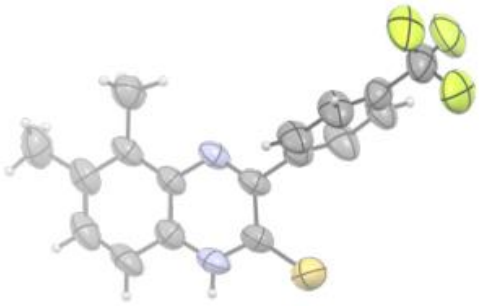
Hợp chất	**1.4a**
2D-scheme	
Ortep view.	
Tên hệ thống	ethyl 5-benzoyl-2-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiophene-3-carboxylate
Công thức	$C_{27}H_{19}F_3O_3S$
Khối lượng	480.48
Nhiệt độ (K)	293(2)
Bước sóng (Å)	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Triclinic, P-1
Kích thước ô mạng đơn vị | (Å) | (°)	9.6201(4) 11.1658(4) 11.4664(4) 95.279(3) 95.489(3) 106.999(4)
Thể tích ($Å^3$)	1163.11(8)
Z, khối lượng riêng (Mg/m^3)	2, 1.372
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.190
F(000)	496
Kích thước tinh thể (mm)	0.18 x 0.07 x 0.03
θ range for data collection (°)	2.464 to 27.877

Limiting indices	$-12 \leq h \leq 12$, $-14 \leq k \leq 14$, $-15 \leq l \leq 15$
Reflections collected / unique [R(int)	34665 / 5554 0.0302
Completeness to θ full (%)	99.9
Absorption correction	Gaussian & Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.000 and 0.716
Refinement method	Full-matrix least-squares on *F*2
Data / restraints / parameters	5554 / 105 / 336
Goodness-of-fit on F^2	1.044
Final R indices R1, [$I>2\sigma(I)$] wR2	0.0388, 0.1006
R indices R1, (all data) wR2	0.0478, 0.1059
Largest Δ peak and hole ($e.Å^{-3}$)	0.181 and -0.280
CCDC deposit number	2163449

Bảng S7. Dữ liệu tinh thể và cấu trúc chi tiết của các dẫn xuất quinoxaline ***2.3aa****,* ***2.3al****, và* ***2.3ek****.*

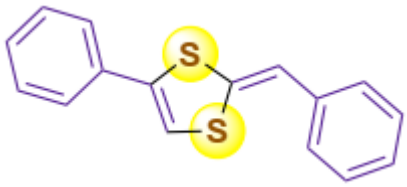
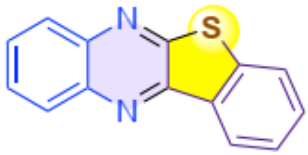
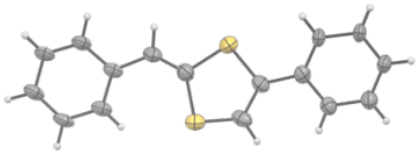
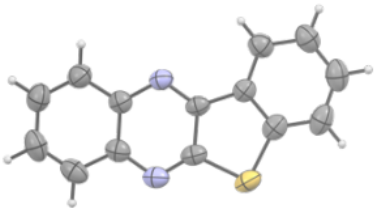
Hợp chất	**2.3aa**	**2.3al**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	3-phenylquinoxaline-2(1*H*)-thione	3-(4 (trifluoromethyl) phenyl)quinoxaline2 (1*H*)-thione, DMSO solvate
Công thức	$C_{14}H_{10}N_2S$	$C_{15}H_9F_3N_2S$, *C_2H_6OS, [+solv]*
Khối lượng	238.30	384.43
Nhiệt độ (K)	293.0(2)	163.0(2)
Bước sóng (Å)	0.71073	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Monoclinic, P 21/n	Monoclinic, P 2/n
Kích thước ô mạng đơn vị| (Å) | (°)	4.03720(10) 28.9467(8) 9.5876(3) 90 92.731(3) 90	16.3190(11) 4.7884(3) 26.1774(18) 90 105.752(7) 90
Thể tích ($Å^3$)	1119.17(5)	1968.7(2)
Z, Khối lượng riêng (mg/m^3)	4, 1.415	4, 1.297
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.264	0.303
F(000)	496	792

Kích thước tinh thể (mm)	0.14 x 0.06 x 0.04	0.52 x 0.06x 0.04
q range for data collection (°)	2.24 to 26.37	3.555 to 25.344
Limiting indices	$-5 \leq h \leq 5$, $-38 \leq k \leq 39$, $-12 \leq l \leq 13$	$-19 \leq h \leq 19$, $-5 \leq k \leq 5$, $-31 \leq l \leq 31$
Reflections collected / unique [R(int)	25600 / 2266 0.033	17493 / 3595 0.0602
Completeness to q_{full} (%)	99.8	99.5
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents & Gaussian	
Max. and min. transmission	1.000 and 0.749	1.000 and 0.799
Refinement method	HAR	IAM SQUEEZE
	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2266 / 0 / 244	3590 / 84 / 298
Goodness-of-fit on F^2	1.134	1.042
Final R indices R1, [I>2s(I)] wR2	 0.0163, 0.0311	 0.0575, 0.1633
R indices (all data) R1, wR2	0.0203, 0.0318	0.0730, 0.1762
Largest Δ peak and hole (e.$Å^{-3}$)	0.151 and -0.116	0.554 and -0.392
CCDC deposit number	2277557	2277558

Hợp chất	**2.3ek**
2D-scheme	
Ortep view.	
Tên hệ thống	5,6-dimethyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl) quinoxaline-2(1*H*)-thione, DMSO solvate
Công thức	$C_{17}H_{13}F_3N_2S$, 1.50 (C_2H_6SO)
Khối lượng	451.54
Nhiệt độ (K)	293.0(2)
Bước sóng (Å)	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Monoclinic, P 2/n
Kích thước ô mạng đơn vị| (Å) | (°)	18.171(4) 4.7874(11) 26.783(7) 90 107.36(2) 90
Thể tích ($Å^3$)	2223.8(10)
Z, Khối lượng riêng (mg/m^3)	4, 1.349
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.327
F(000)	1584
Kích thước tinh thể (mm)	0.53 x 0.07x 0.04
q range for data collection (°)	2.961 to 19.770

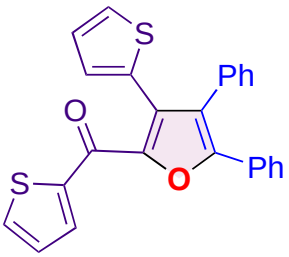
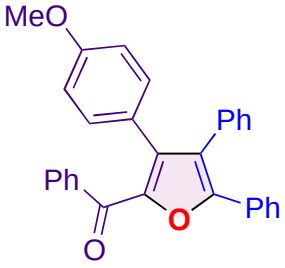
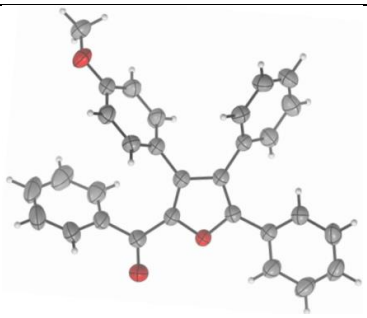
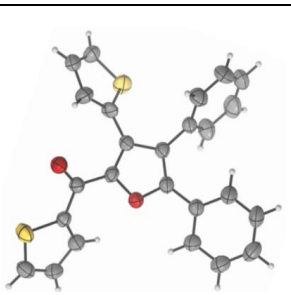
Limiting indices	$-17 \leq h \leq 17$, $-4 \leq k \leq 4$, $-25 \leq l \leq 25$
Reflections collected / unique [R(int)	10385 / 2019 0.1083
Completeness to q_{full} (%)	99.7
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents & Gaussian
Max. and min. transmission	1.000 and 0.682
Refinement method	IAM Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2018 / 408 / 393
Goodness-of-fit on F^2	1.053
Final R indices R1, [I>2s(I)] wR2	0.0768, 0. 2159
R indices R1, (all data) wR2	0.1004, 0.2412
Largest Δ peak and hole ($e.Å^{-3}$)	0.360 and -0.278
CCDC deposit number	2277559

*Bảng S8. Dữ liệu tinh thể và cấu trúc chi tiết của các hợp chất **2.5** và **2.6**.*

Hợp chất	**2.5**	**2.6**
2D-scheme		
Ortep view.		
Tên hệ thống	(*E*)-2-benzylidene-4-phenyl-1,3-dithiole	benzo[4,5]thieno[2,3-b]quinoxaline
Công thức	$C_{16}H_{12}S_2$	$C_{14}H_8N_2S$
Khối lượng	268.38	236.28
Nhiệt độ (K)	293.0(2)	293.0(2)
Bước sóng (Å)	0.71073	0.71073
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Monoclinic, P 21	Orthorhombic, P na21
Kích thước ô mạng đơn vị| (Å) | (°)	7.7666(9) 5.6366(7) 14.5924(19) 90 90.580(12) 90	20.5268(14) 4.0460(3) 13.1964(9) 90 90 90
Thể tích ($Å^3$)	638.78(14)	1096.00(14)
Z, Khối lượng riêng (mg/m^3)	2, 1.395	4, 1.432
Hệ số hấp thụ (mm^{-1})	0.393	0.269
F(000)	280	488
Kích thước tinh thể (mm)	0.18 x 0.10 x 0.02	0.36 x 0.08 x 0.04
q range for data collection (°)	2.623 to 25.671	2.514 to 26.369

Limiting indices	$-25 \leq h \leq 25$, $-5 \leq k \leq 4$, $-16 \leq l \leq 16$	$-25 \leq h \leq 25$, $-5 \leq k \leq 4$, $-16 \leq l \leq 16$
Reflections collected / unique [R(int)	8248 / 2398 -	12974 / 2211 0.0555
Completeness to q_{full} (%)	98.8	99.7
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	Semi-empirical from equivalents & Gaussian
Max. and min. transmission	1.000 and 0.192	1.000 and 0.546
Refinement method	*refined as a 2-component twin*	Full-matrix least squares on F^2
Data / restraints / parameters	2395 / 861 / 327	2211 / 1 / 154
Goodness-of-fit on F^2	1.084	1.108
Final R indices R1, [I>2s(I)] wR2	0.0381, 0.0925	0.0883, 0.2373
R indices R1, (all data) wR2	0.0428, 0.0946	0.1101, 0.2522
Absolute structure parameter	*0.24(13)*	0.05(5)
Largest Δ peak and hole ($e.Å^{-3}$)	0.506 and -0.295	0.199 and -0.187
CCDC deposit number	2279733	2279601

*Bảng S9. Dữ liệu tinh thể và cấu trúc chi tiết của các dẫn xuất furan **3.3v** và **3.3h**.*

Hợp chất		**3.3v**	**3.3h**
2D-scheme			
Ortep view.			
Công thức		$C_{25}H_{16}O_2S_2$	$C_{30}H_{22}O_3$ *95%* *$C_{30}H_{22}O_2S$ 5%*
Khối lượng		412.50	431.25
Nhiệt độ	(K)	293.0 (2)	
Nhiễu xạ kế	Rigaku®	XtaLabPro mm003 Pilatus 200 K	
Bước sóng	(Å)	0.71073	
Hệ tinh thể, nhóm không gian		Monoclinic, *P* c	Triclinic, *P* -1
Thông số ô mạng đơn vị	(Å) (°)	6.4394(3) 8.2993(3) 37.7518(17) 90 92.740(4) 90	9.8976(8) 10.6852(8) 12.1035(9) 72.345(7) 67.835(7) 73.168(7)
Thể tích	($Å^3$)	2015.24(15)	1107.15(17)
Z, Khối lượng riêng	 (Mg/m^3)	4, 1.360	2, 1.294
Hệ số hấp thụ	(mm^{-1})	0.283	0.087
F(000)		856	453
Crystal size	(mm)	0.44 x 0.09 x 0.09	0.25 x 0.16 x 0.13
θ range for data collection	(°)	3.297 to 26.733	3.696 to 26.021

imiting indices		$-7 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 10$, $-47 \leq l \leq 38$	$-11 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 13$, $-14 \leq l \leq 14$
Reflections collected / unique Rint		26259 / 7462 0.0391	13150 / 4341 0.0357
Completeness to θ_{max}	(%)	99.5	99.4
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents & Gaussian	
Max. and min. transmission		1.000 and 0.683	1.000 and 0.430
Refinement method		Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters		7446 / 154 / 615	4335 / 2 / 309
Goodness-of-fit on F^2		1.064	1.065
Final R indices [I>2σ (I)]	R1, wR2	0.0411, 0.1031	0.0470, 0.1301
R indices (all data)	R1, wR2	0.0481, 0.1062	0.0566, 0.1374
Absolute Structure Parameter		0.03(3)	-
Largest diff. peak and hole	e.Å^{-3}	0.204 and -0.278	0.257 and -0.176
CSD deposit number		2266304	2266305