

ĐẠI HỌC QUỐC GIA THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA

CA THỊ THÚY

**CHUYỂN HÓA TRỰC TIẾP LIÊN KẾT C-H TRONG CÁC
DẪN XUẤT CỦA PYRROLO[1,2-*a*]QUINOXALINE**

Ngành: Kỹ thuật Hóa học

Mã số ngành: 9520301

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

TP. HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại **Trường Đại học Bách Khoa – ĐHQG HCM**

Người hướng dẫn 1: TS. Nguyễn Thanh Tùng

Người hướng dẫn 2: GS. TS. Phan Thanh Sơn Nam

Phản biện độc lập:

Phản biện độc lập:

Phản biện:

Phản biện:

Phản biện :

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

.....
.....

vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

- Thư viện Trường Đại học Bách Khoa – ĐHQG-HCM
- Thư viện Đại học Quốc gia Tp.HCM
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Tp.HCM

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

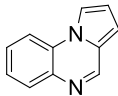
Tạp chí Quốc tế

1. **Thuy Thi Ca**, Khanh Thi Mai Le, Tung Thanh Nguyen, and Ngoc Do Quyen Chau, "Transition-metal-free (hetero)arylsulfonylation of 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines", *ChemistrySelect*, vol. 9, no. 26, p. e202401948, 2024.
2. **Thuy Thi Ca**, Y Nhu Dong, and Tung Thanh Nguyen, "Iodine promoted sulfenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with sulfonyl hydrazides", *Tetrahedron Letters*, p. 155186, 2024.
3. **Thuy Thi Ca**, Son Nguyen Thien Phan, and Tung Thanh Nguyen, " C_1 -H morpholinomethylation and formylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines", *Synthetic Communications*, vol. 54, no. 12, pp. 953-961, 2024.
4. **Thuy Thi Ca**, Son Nguyen Thien Phan, Huy Hoang Nguyen, Huy Xuan Le, Khanh Thi Mai Le, Nam Thanh Son Phan, and Tung Thanh Nguyen, "Copper-promoted direct sulfenylation of C_1 -H bonds in 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines", *RSC Advances*, vol. 12, no. 54, pp. 35037-35042, 2022

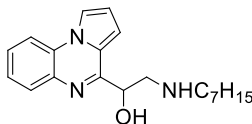
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN

1.1 Giới thiệu về hợp chất chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

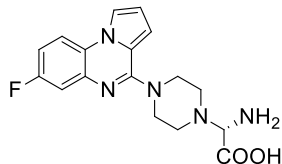
Hợp chất dị vòng chứa nguyên tố nitơ có nhiều ứng dụng quan trọng trong các lĩnh vực khác nhau như là trong hóa hữu cơ, hóa dược và ngành công nghiệp dược. Trong số đó, các hợp chất có chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline rất được quan tâm do có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như là tính kháng ung thư, chống sốt rét, kháng khối u, kháng leishmania, kháng ung thư và kháng HIV. Ngoài ra, hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline còn có vai trò như là các chất ức chế enzyme protein kinase (CK2), enzyme thủy phân amide của acid béo (FAAH) và enzyme phân giải monoacylglycerol (MAGL). Một số chất khác chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có tính đối kháng các thụ thể như cannabinoid loại 1, 5-hydroxytryptamine loại 3 và glucagon. Trong khi, một số chất được sử dụng làm chất hoạt hóa protein Sirt6. Gần đây, người ta còn sử dụng 4-(5-nitrothiophen-2-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline làm chất ức chế enzyme phân giải protein chính của SARS-CoV-2. Bên cạnh các hoạt tính sinh học, các hợp chất chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline còn có khả năng phát huỳnh quang nên còn được dùng làm chất đánh dấu sinh học, thuốc nhuộm, đầu dò huỳnh quang và cảm biến huỳnh quang để phát hiện chất nổ nitro nhân tạo. Mặt khác, một số dẫn xuất khác của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline còn được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp các hợp chất dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có tính sinh học. Do các hợp chất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có những ứng dụng quan trọng như vậy nên việc nghiên cứu các phương pháp hiệu quả và đơn giản để tổng hợp được các hợp chất này có sức hút rất lớn với các nhà hóa học. Một số hợp chất tiêu biểu có hoạt tính quan trọng được biểu diễn trong Hình 1.1.



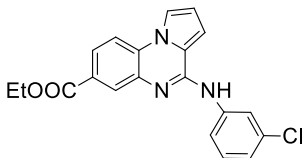
Khung pyrrolo[1,2-a]quinoxaline



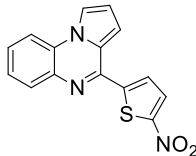
Hoạt tính kháng sốt rét



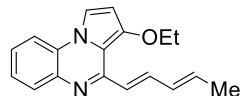
Chất đối kháng thụ thể 5-HT3



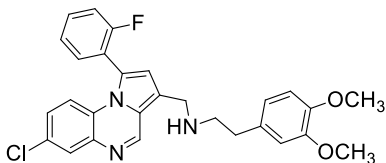
Chất ức chế protein kinase CK2



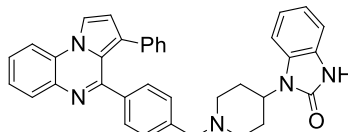
Chất ức chế enzyme phân giải protein chính của SARS-CoV-2



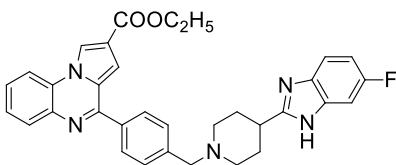
Hoạt tính kháng leishmania



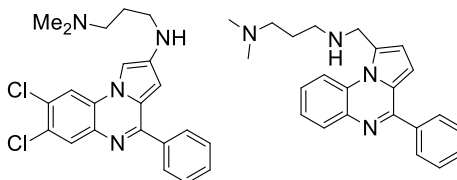
Hoạt tính kháng lao



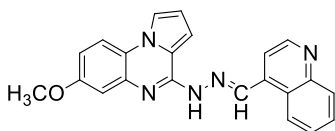
Hoạt tính kháng ung thư



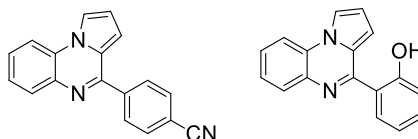
Chất ức chế protein kinase AKT



Chất đối kháng thụ thể glucagon



Đầu dò huỳnh quang

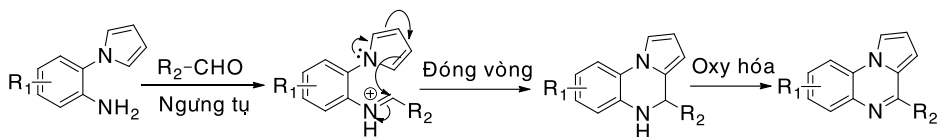


Cảm biến huỳnh quang

Hình 1.1 Một số hợp chất của pyrrolo[1,2-a]quinoxaline có hoạt tính sinh học.

1.2 Chuyển hóa liên kết C-H của các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

Hầu hết các phương pháp tổng hợp hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline chủ yếu dựa vào phản ứng Pictet-Spengler. Trong phản ứng này, ban đầu xảy ra sự ngưng tụ của aminoarylpyrrole với aldehyde thơm có mặt chất xúc tác acid tạo ra chất trung gian imine. Sau đó trải qua quá trình đóng vòng và oxy hóa tạo ra hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (Sơ đồ 1.1).

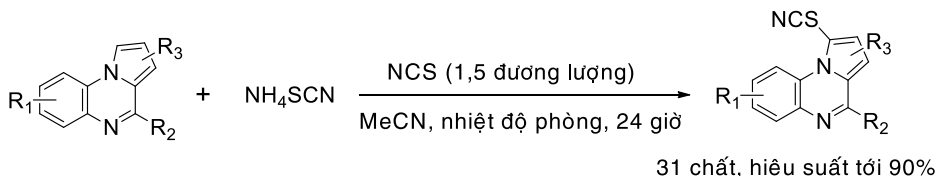


Sơ đồ 1.1 Phản ứng Pictet-Spengler tổng hợp dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

Bên cạnh aldehyde thơm, một số hợp chất như alcohol, acid, ketone và amine cũng được sử dụng cho phản ứng đóng vòng của *N*-(2-aminophenyl)pyrrole. Tuy nhiên, các phương pháp này chủ yếu tập trung xây dựng các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang nhóm thế tại vị trí C₄. Điều này, làm giới hạn sự đa dạng của các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline. Trong khi đó, nếu sử dụng các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline làm nguyên liệu ban đầu thì sẽ có nhiều khả năng hơn cho sự chuyển hóa của các hợp chất này. Đó là do pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có nhiều vị trí hoạt động hơn. Đặc biệt là các vị trí giàu điện tử trên vòng pyrrole như là vị trí C₁ và C₃ khiến cho hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline dễ tham gia vào các phản ứng thế ở các vị trí này hơn. Từ đó, đa dạng hóa các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với các nhóm thế khác nhau trên vòng pyrrole. Cụ thể, một số phương pháp cho sự chuyển hóa trực tiếp liên kết C-H trong pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành liên kết C₁-S và C₁-C được trình bày như sau.

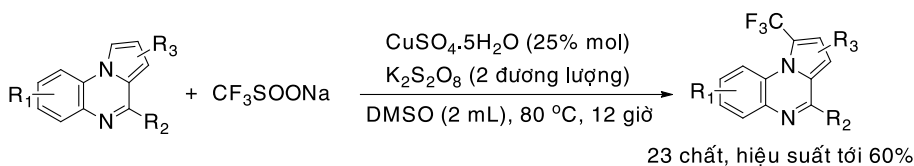
Một trong những phương pháp đầu tiên thực hiện sự chuyển hóa liên kết C-H trong hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline là phản ứng thiocyanat hóa. Phản ứng này diễn ra trong điều kiện có muối ammonium thiocyanate như là nguồn cung

cấp lưu huỳnh, chất oxy hóa mạnh *N*-chlorosuccinimide (NCS), dung môi acetonitrile (MeCN), ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Đáng chú ý hầu hết các sản phẩm thu được từ các phương pháp này đạt được hiệu suất từ mức trung bình đến khá (Sơ đồ 1.2).



Sơ đồ 1.2 Phản ứng thiocyanation của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

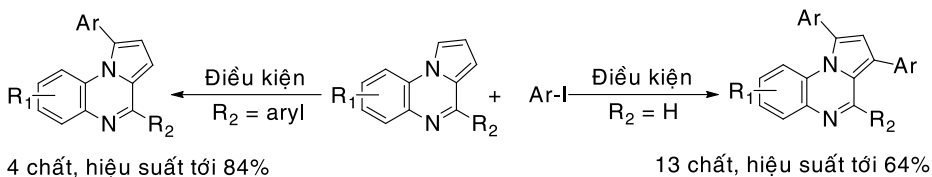
Vào năm 2022, nhóm nghiên cứu của tác giả Yang đã báo cáo phương pháp trifluoromethyl hóa liên kết C₁-H trong pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline được xúc tác bởi muối đồng. Phương pháp này sử dụng CF₃SO₂Na làm tác nhân cho phản ứng trifluoromethyl hóa cùng với sự có mặt của chất oxy hóa K₂S₂O₈, chất xúc tác CuSO₄·5H₂O và dung môi DMSO ở 80 °C trong 12 giờ. Nhóm nghiên cứu cũng đã khảo sát một số dẫn xuất khác nhau của 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và các sản phẩm tương ứng thu được có hiệu suất ở mức trung bình (Sơ đồ 1.3).



Sơ đồ 1.3 Trifluoromethyl hóa các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

Cũng trong năm này, nhóm nghiên cứu của tác giả Hao đã nghiên cứu thành công phương pháp mới cho phản ứng aryl hóa của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline. Phản ứng diaryl hóa của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với 1-iodo-4-methylbenzene cùng với chất xúc tác Pd(OAc)₂, và các chất hỗ trợ khác như Ag₂CO₃, ligand phosphine (2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) trong dung môi toluene ở 120 °C tạo ra sản phẩm có hiệu suất 63%. Phản ứng cũng tương

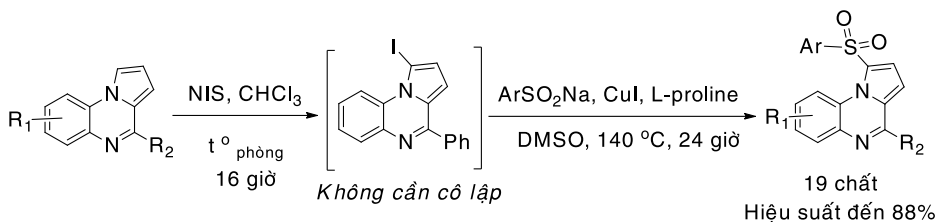
thích với aryl iodide mang nhóm thế tại C₄, và tạo ra sản phẩm có hiệu suất mức trung bình. Tuy nhiên, khi sử dụng tác chất 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã không tạo ra được sản phẩm diarylation tại C₁ và C₃, nhưng sản phẩm aryl hóa tại C₁ thu được có hiệu suất từ trung bình đến tốt (Sơ đồ 1.4).



Điều kiện: Pd(OAc)₂ (10% mol), X-Phos (15% mol), Ag₂CO₃ (2 đương lượng),
Toluene (1 mL), 120 °C, 24 giờ.

Sơ đồ 1.4 Phản ứng aryl hóa của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

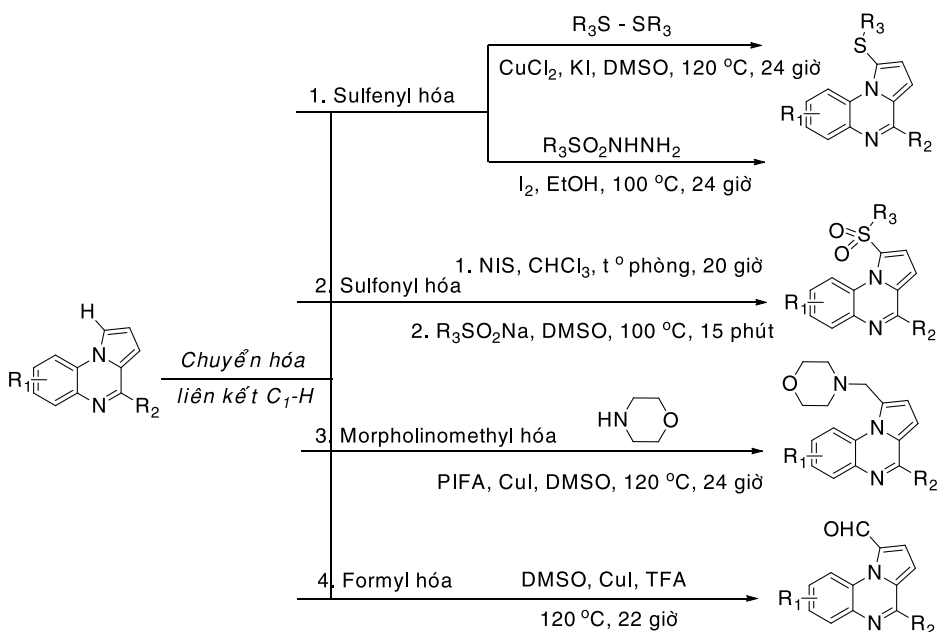
Vào năm 2023, phương pháp tổng hợp 1-arylsulfonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với sodium sulfinate cũng được công bố. Đầu tiên, phản ứng iod hóa của liên kết C₁-H trong dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với chất oxy hóa mạnh *N*-iodosuccinimide (NIS) xảy ra trong dung môi chloroform ở nhiệt độ phòng. Sau đó, thực hiện phản ứng sulfonyl hóa của chất trung gian là dẫn xuất của 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (không cần cô lập) với muối natri arylsulfinate. Phản ứng sulfonyl hóa này diễn ra với sự có mặt của muối đồng, L-proline ở 140 °C trong 24 giờ và tạo ra các sản phẩm có hiệu suất từ mức trung bình đến tốt. Nhiều hợp chất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang các nhóm thế như là ester, nitro, halogen hay các dị vòng tại C₄ như là pyridine, furan cũng là những chất nền phù hợp với các điều kiện phản ứng đã được khảo sát. Ngoài ra, một số tác nhân aryl sulfinate khác nhau dùng cho phản ứng sulfonyl hóa 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline cũng tạo ra được các sản phẩm sulfone có hiệu suất ở mức trung bình. Tuy nhiên, lượng nhỏ tạp chất và sản phẩm formyl hóa cũng được tìm thấy trong một số trường hợp, có lẽ là do bị ảnh hưởng của muối đồng và L-proline (Sơ đồ 1.5).



Sơ đồ 1.5 Phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 1-arylsulfonylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

1.3 Mục tiêu của luận án

Nghiên cứu và phát triển các phương pháp để chuyển hóa liên kết C₁-H trong các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết C₁-S và C₁-C với các quy trình đơn giản và dễ thực hiện.



Sơ đồ 1.6 Các phương pháp xây dựng liên kết C₁-S và C₁-C của các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

CHƯƠNG 2 THỰC NGHIỆM

2.1 Nội dung nghiên cứu

- Tổng hợp các chất nền là dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, các tác chất như là arylsulfonyl hydrazide và natri (hetero)arylsulfinate.

- Xây dựng các phương pháp cho sự chuyển hóa liên kết C₁-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết C₁-S và C₁-C. Bao gồm các phương pháp sau:

- Sulfenyl hóa trực tiếp liên kết C₁-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với:
 - Di(hetero)aryl disulfide được xúc tác bởi CuCl₂ và KI
 - Arylsulfonyl hydrazide được thúc đẩy bởi iod
- Sulfonyl hóa 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với natri (hetero)aryl_sulfinate không sử dụng kim loại chuyển tiếp.
- Morpholinomethyl hóa trực tiếp liên kết C₁-H của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với morpholine được thúc đẩy bởi đồng.
- Formyl hóa trực tiếp liên kết C₁-H của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline được thúc đẩy bởi đồng.

Để xây dựng các phương pháp trên, các công việc cần phải thực hiện là:

- ✓ Nghiên cứu điều kiện phản ứng bao gồm nhiệt độ, tỷ lệ mol giữa các tác chất, loại và hàm lượng chất xúc tác, dung môi.
- ✓ Mở rộng phạm vi của chất nền.
- ✓ Thực hiện các thí nghiệm kiểm soát và đề xuất cơ chế của phản ứng.
- ✓ Xác định cấu trúc của các sản phẩm được tổng hợp thành công.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Các phản ứng được lựa chọn sẽ tiến hành thử với quy mô nhỏ để tìm ra các điều kiện cho hiệu suất phản ứng cao nhất có thể. Một phản ứng thông thường được thực hiện ở quy mô vài chục mg sản phẩm, tiến hành trong một chai thủy tinh chịu nhiệt có nắp vặn và có khuấy từ. Các điều kiện phản ứng được khảo sát bao gồm nhiệt độ, tỷ lệ mol giữa các chất phản ứng, loại và hàm lượng chất xúc tác, dung môi. Từ đó, tìm ra những ảnh hưởng và quy luật của phản ứng.

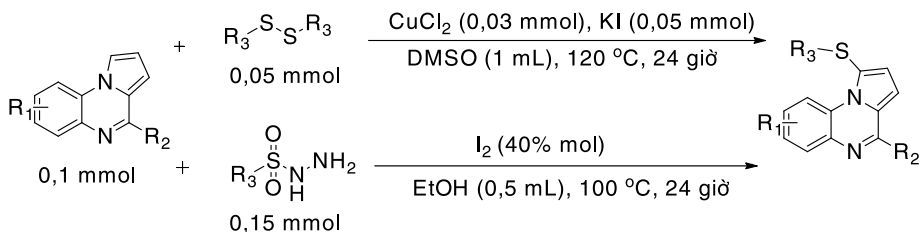
Cấu trúc của các sản phẩm được xác định bằng cách kết hợp dữ liệu từ phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR (^{19}F NMR, nếu chất có chứa flo), HRMS và phổ FTIR. Phân tích sản phẩm trên các hệ thống thiết bị tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam tại Hà Nội, Viện Kiểm định chất lượng thuốc Thành phố Hồ Chí Minh và Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia TP.HCM.

Đối với mỗi phản ứng được nghiên cứu, để thu được hiệu suất có độ tin cậy cao, sản phẩm được tách bằng sắc ký cột với hệ dung môi rửa giải thích hợp (chủ yếu có thể sử dụng chất rửa giải hexan/ethyl axetate, toluene hoặc dichloromethane). Sau đó, các sản phẩm được gom lại và cô quay để loại dung môi. Cuối cùng hút chân không để loại bỏ dung môi còn lại, cho đến khi khối lượng không đổi, để tính hiệu suất phản ứng.

Ảnh hưởng của các yếu tố điện tử hoặc không gian, phạm vi của chất nền và quy mô phản ứng đối với tính chọn lọc của liên kết $\text{C}_1\text{-H}$ trong các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline trong mỗi phản ứng đều được khảo sát trong luận án này. Tất cả các yếu tố này được thể hiện bằng cách thực hiện các phản ứng của các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và các tác chất có liên quan, sau đó là tách sản phẩm bằng sắc ký cột và tính hiệu suất cô lập.

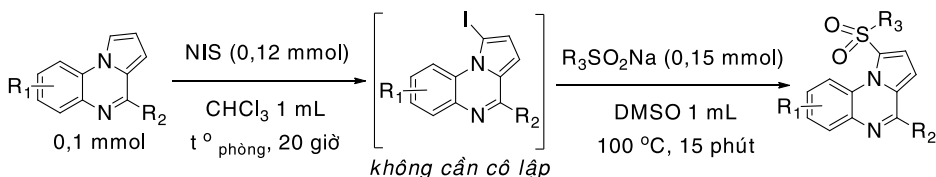
2.3 Quy trình thực nghiệm

2.3.1 Sulfenyl hóa trực tiếp C₁-H của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với các diaryl disulfide hoặc (hetero)arylsulfonyl hydrazide



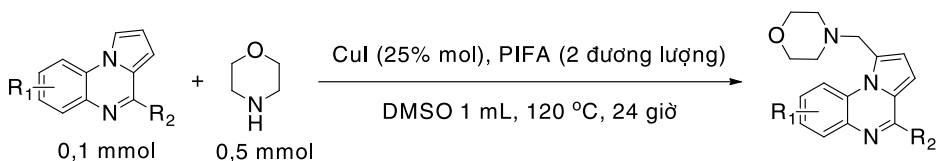
Sơ đồ 2.1 Phản ứng sulfenyl hóa dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

2.3.2 Sulfonyl hóa 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines với các dẫn xuất của natri (hetero)arylsulfinate



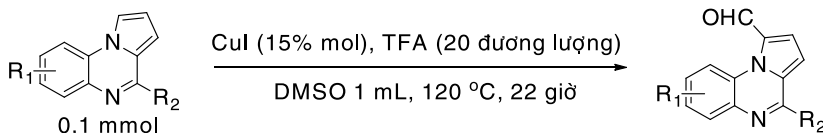
Sơ đồ 2.2 Phản ứng sulfonyl hóa dẫn xuất 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

2.2.3 Morpholinomethyl hóa C₁-H của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline



Sơ đồ 2.3 Phản ứng morpholinomethyl hóa dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

2.3.4 Formyl hóa trực tiếp C₁-H của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline



Sơ đồ 2.4 Phản ứng formyl hóa của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Sulfenyl hóa liên kết C₁-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

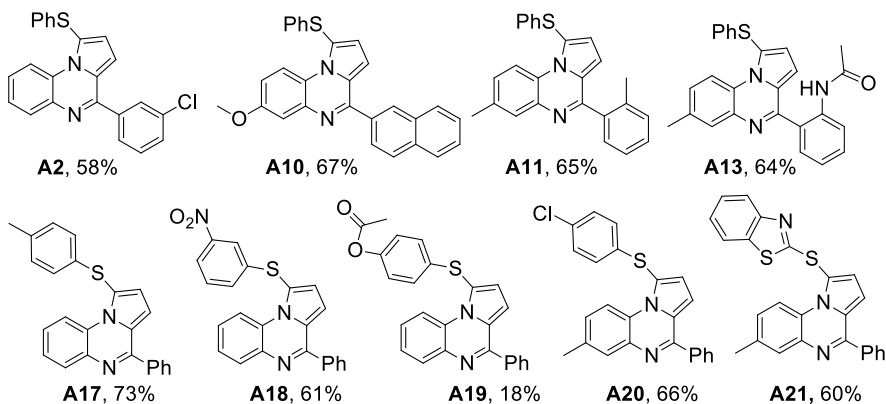
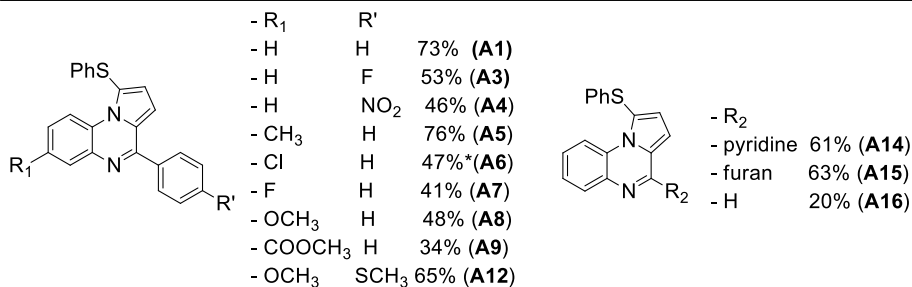
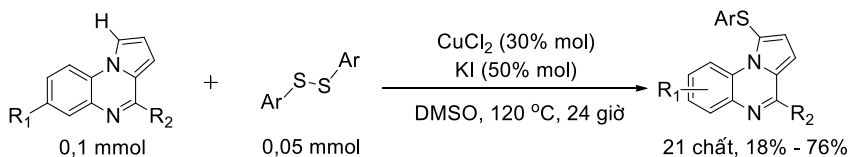
3.1.1 Sulfenyl hóa với di(hetero)aryl disulfide sử dụng xúc tác đồng

Phản ứng sulfenyl hóa diễn ra trong điều kiện đã khảo sát bao gồm 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline (0,1 mmol), diphenyl disulfide (0,05 mmol), CuCl₂ (0,03 mmol), KI (0,05 mmol) trong 1,0 mL dung môi DMSO ở 120 °C trong 24 giờ tạo ra sản phẩm **A1** với hiệu suất 76%. Quy mô của phản ứng thực hiện được lên đến 5 mmol của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline trong điều kiện phản ứng đã khảo sát tạo ra sản phẩm **A1** hiệu suất 70%. Phạm vi phản ứng cũng đã được mở rộng như trong Sơ đồ 3.1.

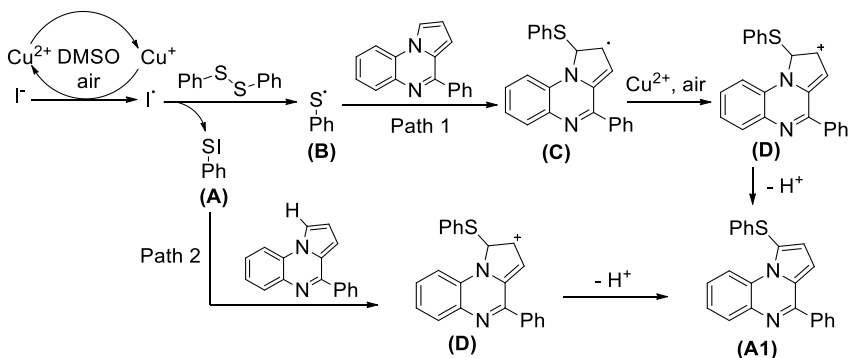
Kết quả cho thấy rằng các hợp chất của 4-arylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang các nhóm thế cho electron như là methyl, fluoro, chloro, methoxy, methylthio và amide thì tương thích tốt. Cụ thể như khi sử dụng 7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã cho sản phẩm tương ứng có hiệu suất 76% (**A5**), cao hơn khi sử dụng 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline làm tác chất. Tuy nhiên, 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline chứa nhóm rút electron như nitro hay ester cho ra các sản phẩm tương ứng có hiệu suất thấp 46% (**A4**) và 34% (**A9**). Những kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Yang. Ngoài ra, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang nhóm thế naphthalenyl tại vị trí C₄ cũng phù hợp với điều kiện phản ứng này, cho ra sản phẩm **A10** có hiệu suất 67%. Sulfenyl hóa liên kết C₁-H của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang các nhóm thế dị vòng như là pyridine hay furan cũng đã thành công với hiệu suất thu được trên 60%. Để làm sáng tỏ sự ảnh hưởng của vòng thơm tại vị trí C₄ đến phản ứng sulfenyl hóa, chúng tôi tiến hành phản ứng giữa pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với diphenyl disulfide và kết quả thu được sản phẩm **A16** chỉ 20%. Điều này chứng tỏ vòng thơm tại vị trí C₄ của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã góp phần cho sự thành công của phản ứng sulfenyl hóa. Mặt khác, phản ứng của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với các diaryl disulfide và diheteroaryl disulfide cũng được khảo

sát. Đáng chú ý, việc sử dụng *p*-tolyl disulfide, bis(4-chlorophenyl) disulfide và 2,2'-dithiobis(benzothiazole) không ảnh hưởng đến sự sulfenyl hóa của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, đã tạo ra các sản phẩm tương ứng có hiệu suất lần lượt là 73%, 66% và 60%. Có sự giảm nhẹ hiệu suất của sản phẩm khi sử dụng tác chất bis(3-nitrophenyl) disulfide. Acetoxylated disulfide không phù hợp với những điều kiện phản ứng này, sản phẩm thu được có hiệu suất chỉ 18%.

Một số thí nghiệm được thực hiện để tìm hiểu về cơ chế của phản ứng. Khi vắng mặt CuCl₂ hoặc KI, hiệu suất của sản phẩm **A1** đều dưới 10%, chứng tỏ vai trò quan trọng của cả CuCl₂ và KI trong sự chuyển hóa này. Sự ảnh hưởng của chất bắt gốc tự do như 1,1-diphenylethylene trong sự chuyển hóa này cũng được khảo sát. Các tín hiệu tại *m/z* = 288 (2,2-diphenylvinylphenylsulfane) và 352 (**A1**) đã được tìm thấy trong phổ MS của hỗn hợp sau phản ứng. Những kết quả này chỉ ra rằng phản ứng có thể diễn ra qua con đường gốc tự do. Tuy nhiên, phản ứng sulfenyl hóa vẫn chưa bị ức chế hoàn toàn khi có mặt chất bắt gốc tự do. Cuối cùng, để xác định oxygen trong không khí có ảnh hưởng đến phản ứng này hay không thì chúng tôi đã thực hiện phản ứng trong điều kiện có khí argon và tạo ra sản phẩm **A1** có hiệu suất 60%, thấp hơn trong điều kiện có không khí (**A1** 73%). Điều này xác nhận vai trò đồng oxy hóa của oxygen trong sự chuyển hóa này. Cơ chế của phản ứng được đề nghị như trong Sơ đồ 3.2. Đầu tiên, muối potassium iodide bị oxy hóa bởi CuCl₂ và không khí để tạo gốc tự do iod. Sau đó gốc tự do này tấn công làm gãy liên kết S-S của diphenyl disulfide và tạo thành chất trung gian gốc tự do phenylthio (**B**) và chất trung gian (**A**). Vì vậy, phản ứng sulfenyl hóa có thể diễn ra qua 2 con đường. Cụ thể, con đường (**1**) mô tả cơ chế liên quan đến gốc tự do, gốc tự do (**B**) tấn công vào 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và tạo thành chất trung gian (**C**). Sau đó, CuCl₂ và không khí oxy hóa (**C**) để tạo ra carbocation trung gian (**D**), rồi bị tách proton và tạo lại vòng thơm thu được sản phẩm **A1**. Mặt khác, con đường (**2**) mô tả cơ chế kiểu thế ái điện tử, (**A**) tấn công vào 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline để tạo carbocation trung gian (**D**), sau đó (**D**) bị tách proton và tạo lại vòng thơm để thu được **A1**.



Sơ đồ 3.1 Phản ứng sulfenyl hóa dẫn xuất pyrrolo[1,2-a]quinoxaline.



Sơ đồ 3.2 Cơ chế sulfenyl hóa của 4-phenylpyrrolo[1,2-a]quinoxaline.

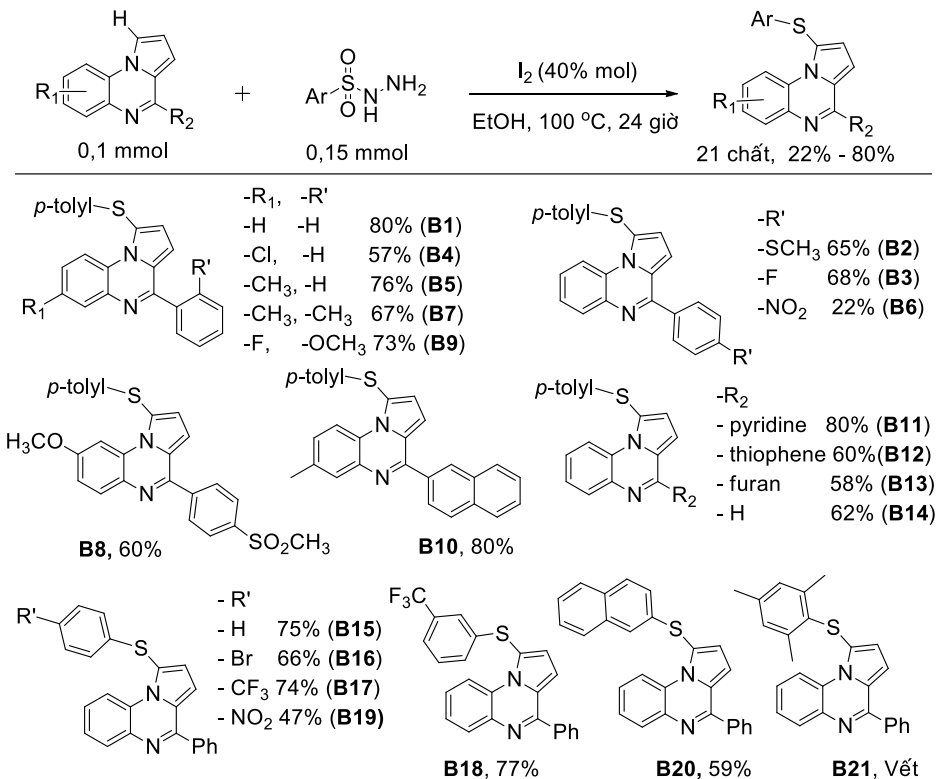
3.1.2 Sulfenyl hóa với sulfonyl hydrazide sử dụng chất hỗ trợ iod

Sau khi khảo sát điều kiện phản ứng, hiệu suất của sản phẩm **B1** thu được từ 0,1 mmol 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và 0,15 mmol *p*-toluenesulfonyl hydrazide trong 0,5 mL ethanol ở 100 °C trong 24 giờ là 80%. Quy mô của phản ứng thực hiện được lên đến 1 mmol của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline trong những điều kiện phản ứng đã khảo sát tạo ra sản phẩm **B1** hiệu suất 74%. Phạm vi của phản ứng cũng đã được nghiên cứu trong các điều kiện này. Các sản phẩm sulfenyl hóa được thể hiện trong Sơ đồ 3.3.

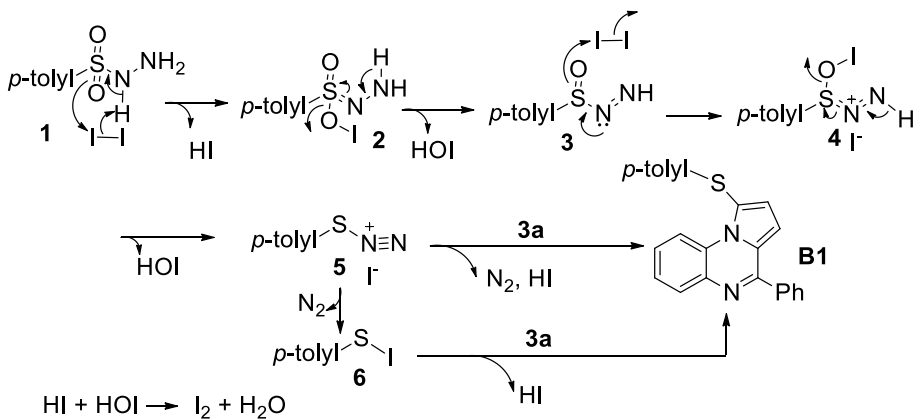
Sự chuyển hóa này đã diễn ra trong điều kiện êm dịu và tạo ra các phẩm thioether có hiệu suất khá tốt. Nhóm thế cho electron tại vị trí C₇ như là methyl (hay chloro) và tại vị trí *para* của vòng benzene tại vị trí C₄ như là fluoro (hay methylthio) đều tương thích tốt với điều kiện phản ứng này. Tuy nhiên, hiệu suất phản ứng vẫn thấp hơn so với hiệu suất của **B1**. Trong khi đó, khi sử dụng tác chất có mang nhóm thế hút electron mạnh như là 4-(4-nitrophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thì thu được hiệu suất của sản phẩm **B6** khá thấp chỉ 22%. Tác chất như 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang cùng lúc hai nhóm thế cho electron cũng tương thích và tạo ra các sản phẩm **B7** và **B9** có hiệu suất rất tốt 67% và 73%. Hiệu suất của **B8** thì lại thấp hơn chỉ 60%, có lẽ do ảnh hưởng của tính hút electron của nhóm sulfonyl. Đáng chú ý, tác chất như 7-methoxy-4-(naphthalen-2-yl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline phù hợp với các điều kiện phản ứng này và hiệu suất của sản phẩm tương ứng **B10** rất tốt 80%. Ngoài ra, quy trình này cũng dễ dàng để mở rộng phạm vi của tác chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang các dị vòng tại vị trí C₄. Các nhóm dị vòng như là pyridine, thiophene và furan tại vị trí C₄ của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline cũng không gây cản trở cho sự chuyển hóa C₁-H thành C₁-S, tạo ra các sản phẩm như **B11**, **B12** và **B13** có hiệu suất lần lượt là 80%, 67% và 58%. Cuối cùng, chúng tôi cũng thực hiện phản ứng của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với *p*-toluenesulfonyl hydrazide có mặt iod đã tạo sản phẩm **B14** có hiệu suất 62%. Tuy nhiên, phản ứng giữa 4-methylpyrrolo[1,2-

a]quinoxaline và *p*-toluenesulfonyl hydrazide đã không thành công. Những kết quả này cho thấy vòng thơm tại vị trí C₄ của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đóng vai trò quan trọng cho sự thành công của phản ứng sulfenyl hóa được xúc tác bởi iod này. Nhiều dẫn xuất khác nhau của arylsulfonyl hydrazide cũng được khảo sát để mở rộng phạm vi phản ứng. 4-Phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline lần lượt cho phản ứng với các arylsulfonyl hydrazide khác nhau trong ethanol ở 100 °C trong 24 giờ. Kết quả như trong Sơ đồ 3.3. Những arylsulfonyl hydrazide mang các nhóm thế như là bromo, trifluoromethyl cũng phản ứng được với 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và các sản phẩm tương ứng (**B15-B18**) đạt hiệu suất khá tốt lần lượt là 75%, 66%, 74% và 77%. Ngoài ra, naphthalene-2-sulfonohydrazide và 4-nitrobenzenesulfonohydrazide cũng là những tác nhân sulfenyl hóa tốt, tạo các sản phẩm **B20** và **B19** có hiệu suất tương ứng là 59% và 47%. Tuy nhiên, việc sử dụng 2,4,6-trimesitylenesulfonyl hydrazide cho sự chuyển hóa này đã không thành công, có lẽ là do sự cản trở không gian của 2 nhóm thế methyl tại C₂ và C₆ trong hợp chất sulfonyl hydrazide.

Một số thí nghiệm được thực hiện để tìm hiểu cơ chế phản ứng. Kết quả cho thấy phản ứng không liên quan đến chất trung gian aryl iodide và gốc tự do, cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Tian. Vì vậy, chúng tôi cho rằng cơ chế của phản ứng nên theo cơ chế đã được đề nghị bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Tian (Sơ đồ 3.4). Chất trung gian thiodiazonium **5** được tạo thành từ phản ứng của *p*-toluenesulfonyl hydrazide **1** và iod đã tham gia vào phản ứng sulfenyl hóa kiểu Friedel-Crafts để hình thành nên sản phẩm **B1**. Mặt khác, cũng có thể xảy ra sự tách bỏ nitrogen khỏi chất trung gian **5** tạo thành *p*-toluenesulfonyl iodide **6**, rồi trải qua phản ứng thế ái điện tử với 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline để tạo ra **B1**.



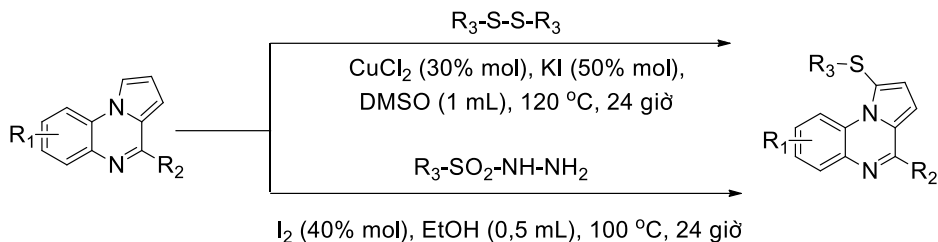
Sơ đồ 3.3 Sulfenyl hóa trực tiếp C₁-H của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.



Sơ đồ 3.4 Cơ chế phản ứng sulfenyl hóa 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

3.1.3 So sánh phản ứng sulfenyl hóa sử dụng diaryl disulfide và sulfonyl hydrazide

Bảng 3.1 So sánh phản ứng sulfenyl hóa sử dụng diaryl disulfide và sulfonyl hydrazide.



STT		Nguồn sulfenyl	
		Di(hetero)aryl disulfide (Tất cả đều mua)	Arylsulfonyl hydrazide (Hầu hết được tổng hợp)
1	Tính chất vật lý của nguồn sulfenyl	Ổn định, dễ xử lý, ít độc, không mùi.	
2	Hàm lượng của nguồn sulfenyl	0,5 đương lượng	1,5 đương lượng
3	Chất xúc tác (Chất thúc đẩy)	CuCl ₂ (30% mol) KI (50% mol)	I ₂ (40% mol)
4	Nhiệt độ phản ứng	120 °C	100 °C
5	Dung môi	DMSO	EtOH
7	Thời gian phản ứng	24 giờ	24 giờ
8	Quy mô	3a: 5 mmol (A1, 70%)	3a: 1 mmol (B1, 77%)
9	Sản phẩm thioether Hiệu suất cô lập	21 chất 18% – 76%	21 chất 22% – 80%
10	Cơ chế	Thế ái điện tử và thế gốc tự do	Thế ái điện tử
11	Ưu điểm	Phương pháp đơn giản và dễ thực hiện. Đa dạng hóa hợp chất pyrrolo[1,2-a]quinoxaline.	

3.2 Sulfonyl hóa các dẫn xuất 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

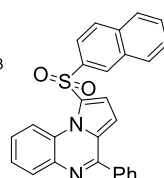
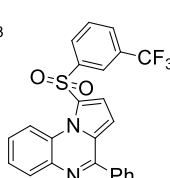
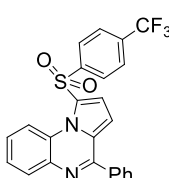
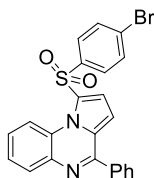
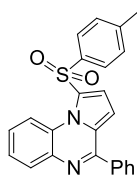
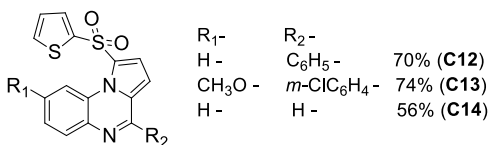
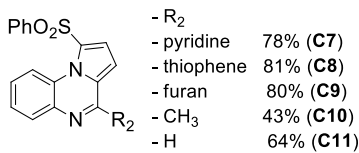
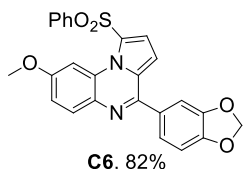
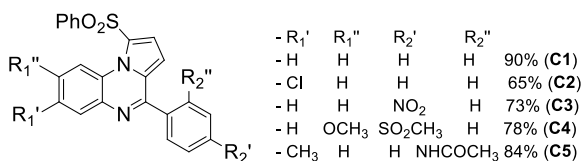
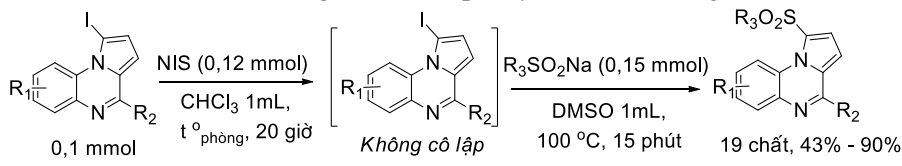
Phản ứng sulfonyl hóa của 1-iodo-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã thành công khi chỉ sử dụng muối sodium sulfinate (0,15 mmol), DMSO ở 100 °C trong 15 phút, không sử dụng kim loại chuyển tiếp và cho ra sản phẩm **C1** có hiệu suất 90%. Khi tăng cỡ mẫu lên đến 1 mmol của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thu được sản phẩm **C1** có hiệu suất 79% sau 8 giờ phản ứng. Phạm vi của phản ứng sulfonyl hóa liên quan đến các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và (hetero)arylsulfinate đã được khảo sát (Sơ đồ 3.5).

Các sản phẩm thu được đạt được hiệu suất từ trung bình đến xuất sắc bất kể tính chất điện tử của các hợp chất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline. Ví dụ như 7-chloro-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và 4-(4-nitrophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline là những tác chất chứa nhóm cho electron như chloro và nhóm hút electron như nitro nhưng đều thu được các sản phẩm tương ứng có hiệu suất lần lượt là 67% và 73%. 4-Phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang đồng thời 2 nhóm thế cũng tương thích tốt với điều kiện phản ứng này, tạo ra các sản phẩm **C4** và **C5** có hiệu suất tốt tương ứng là 74% và 84%. Mặt khác, những tác chất có chứa dị vòng như là benzo[*d*][1,3]dioxole, pyridine, thiophene và furan cũng phù hợp cho sự chuyển hóa này với hiệu suất rất tốt từ 78% đến 82% (**C6-C9**). 4-Alkylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline là các tác chất khó cho sự chuyển hóa trực tiếp liên kết C₁-H. Tuy nhiên, trong những điều kiện đã khảo sát, phản ứng giữa 4-methylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và phenylsulfinate đã thành công và thu được sản phẩm **C10** có hiệu suất 43%. Tương tự, 1-(phenylsulfonyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline **C11** cũng đạt được hiệu suất khá tốt 64%. Như vậy, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có mang nhóm thế tại vị C₄ hay không cũng không ảnh hưởng đến sự thành công của phản ứng sulfonyl hóa. Đáng chú ý, việc sử dụng muối 2-thiophenyl sulfinate làm tác chất có thể tạo ra các sản phẩm mong muốn **C12**, **C13** và **C14** với hiệu suất tương ứng cũng khá tốt 70%, 74% và 56%, điều này trái ngược hoàn toàn với kết quả nghiên cứu trước đây của nhóm tác giả Lê. Những phát hiện mới này cho thấy tiềm năng của phản ứng sulfonyl hóa của các

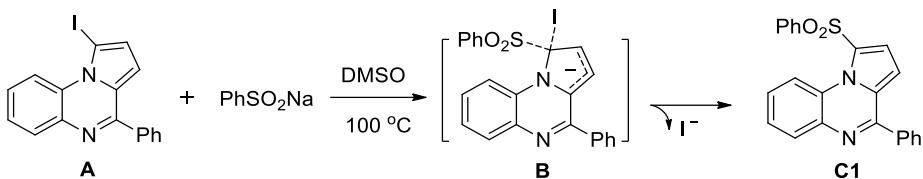
đẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline bằng sulfinate dị vòng. Các muối như *p*-tolylsulfinate và *p*-bromobenzenesulfinate, 4-(trifluoromethyl)benzenesulfinate, 3-(trifluoromethyl)benzenesulfinate và , naphthalene-2-sulfinate cũng là những tác nhân thân hạch tốt, và tạo ra các sản phẩm **C15**, **C16**, **C17**, **C18** và **C19** có hiệu suất lần lượt là 73%, 74%, 69%, 60% và 63%.

Cơ chế của phản ứng sulfonyl hóa có thể diễn ra qua con đường thế ái nhân. Đầu tiên, tác nhân ái nhân như là benzenesulfinate tham gia phản ứng cộng với chất ái điện tử A để hình thành chất trung gian **B**. Sau đó, tách I⁻ tạo **C1** (Sơ đồ 3.6).

So với phương pháp của tác giả Lê, phương pháp này đạt được những kết quả rất đáng chú ý, như là nhiệt độ phản ứng thấp, thời gian phản ứng ngắn, không sử dụng kim loại chuyển tiếp và những điều kiện phản ứng này cũng tương thích tốt với tác nhân thân hạch dị vòng như 2-thiophenylsulfinate (Bảng 3.2).



Sơ đồ 3.5 Sulfonyl hóa dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với muối sulfinate.



Sơ đồ 3.6 Cơ chế sulfonyl hóa của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

Bảng 3.2 So sánh với phương pháp sulfonyl hóa của tác giả Le.

	Phương pháp của chúng tôi	Phương pháp của tác giả Lê
Nguồn sulfonyl	Natri arylsulfinate	
Điều kiện phản ứng:		
Dung môi	DMSO	DMSO
Chất xúc tác (Chất hỗ trợ)	Không sử dụng	CuI, L-proline
Nhiệt độ	$100\text{ }^\circ\text{C}$	$140\text{ }^\circ\text{C}$
Thời gian	15 phút	24 giờ
Sản phẩm sulfone	19 chất	19 chất
Hiệu suất cô lập	43% - 90%	< 10% - 88%
Sản phẩm phụ formyl hóa	Không	Có trong một số trường hợp
Natri 2-thiophenylsulfinate	Tương thích	Không tương thích

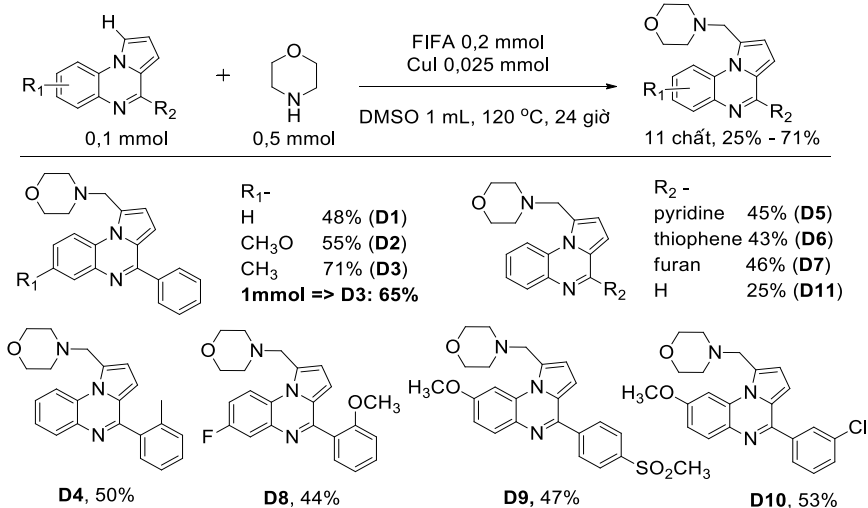
3.3 Morpholinomethyl hóa của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

Sau khi khảo sát các điều kiện phản ứng, phản ứng morpholinomethyl hóa 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline tạo ra sản phẩm tương ứng **D1** có hiệu suất 48% trong điều kiện có chất oxy hóa mạnh như PIFA (2 đương lượng), chất hỗ trợ CuI (25% mol), dung môi DMSO (1 mL) ở $120\text{ }^\circ\text{C}$ trong 24 giờ.

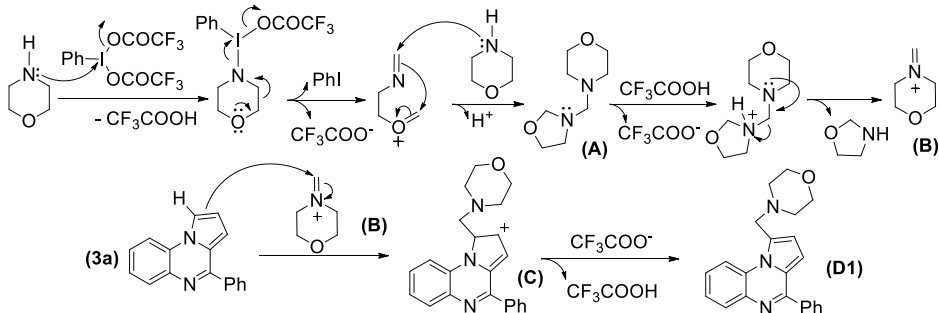
4-Phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang các nhóm thế cho electron tại vị trí C₇ như nhóm methyl hay methoxy làm tăng nhẹ hiệu suất từ 48% lên 71% (**D3**) và 55% (**D2**). Tuy nhiên, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với nhóm thế methyl trong

vòng benzene tại C₄ tạo sản phẩm với hiệu suất 50% (**D4**), thấp hơn hiệu suất của **D3**. Những tác chất mang dị vòng như pyridine, thiophene và furan cũng tương thích, cho ra các sản phẩm tương ứng có hiệu suất 45% (**D5**), 43% (**D6**) và 46% (**D7**). 4-Phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang đồng thời hai nhóm thế như fluoro, chloro, methoxy, và methylsulfonyl cũng là những chất nền phù hợp trong điều kiện phản ứng này và tạo ra các sản phẩm có hiệu suất 44% (**D8**), 47% (**D9**) và 53% (**D10**). Cuối cùng, chất nền đơn giản như pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline cũng đã được khảo sát tạo ra sản phẩm **D11** có hiệu suất 25%. Khi tăng cỡ mẫu lên đến 1 mmol của 7-methyl-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, hiệu suất của sản phẩm morpholinomethyl hóa (**D3**) là 65% (Sơ đồ 3.7).

Cơ chế cho phản ứng morpholinomethyl hóa các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã được trình bày trong Sơ đồ 3.8. Đầu tiên, xảy ra phản ứng của morpholine với acid trifluoroacetic (TFA), theo sau là sự mở vòng và sự tấn công của phân tử morpholine khác để tạo ra chất trung gian (**A**). Tiếp theo, sự loại bỏ dị vòng oxazolidine khỏi **A** đã tạo ra chất ái điện tử 4-methylenemorpholin-4-ium (**B**). Sau đó, xảy ra phản ứng thế ái điện tử giữa chất (**B**) và pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline tại vị trí C₁, cuối cùng tạo ra sản phẩm **D1**.



Sơ đồ 3.7 Morpholinomethyl hóa các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.



Sơ đồ 3.8 Cơ chế được đề nghị cho phản ứng morpholinomethyl hóa.

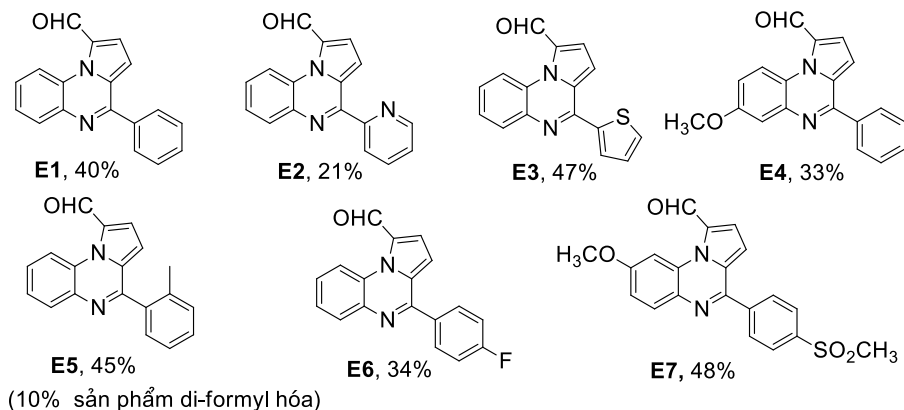
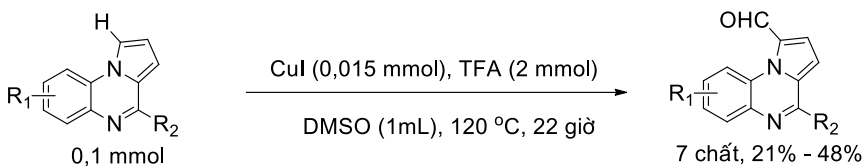
3.4 Formyl hóa liên kết C₁-H của dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline

Phản ứng formyl hóa 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline trong điều kiện đã được khảo sát gồm CuI (15 mol%), TFA (20 đương lượng) và 1 mL dung môi DMSO ở 120 °C trong 22 giờ, tạo ra sản phẩm tương ứng **E1** có hiệu suất 40%.

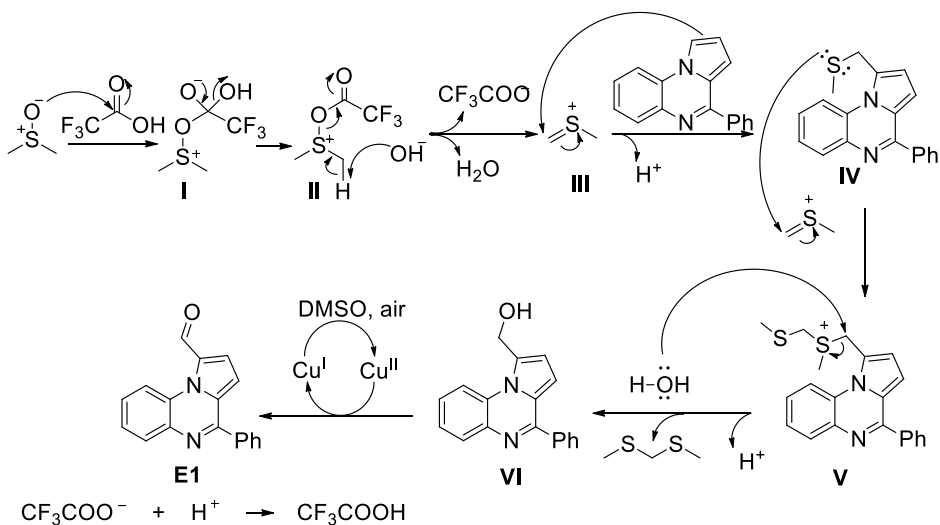
Phản ứng formyl hóa các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline mang nhóm thế cho điện tử tại C₇ như methoxy đã cho ra sản phẩm tương ứng **E4** với hiệu suất 33%. Trong khi đó, nhóm cho điện tử của vòng benzene tại C₄ thì lại làm tăng hiệu suất phản ứng. Chẳng hạn như 4-(*o*-tolyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và 4-(4-fluorophenyl)pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline tương thích với điều kiện phản ứng, tạo ra các sản phẩm tương ứng với hiệu suất 45% (**E5**) và 34% (**E6**). Tuy nhiên, cũng phát hiện có sản phẩm di-formyl kèm theo trong sản phẩm **E5**. Sự hiện diện của cả hai nhóm thế methoxy tại vị trí C₈ và methylsulfonyl của vòng benzene tại C₄ đã làm tăng hiệu của **E7** đến 48%. Cuối cùng, pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline liên kết với pyridine hay thiophene tại vị trí C₄ cũng được thử và tạo sản phẩm tương ứng có hiệu suất mức trung bình (Sơ đồ 3.9).

Cơ chế cho phản ứng formyl hóa của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline được đề nghị như trong sơ đồ 3.10. Đầu tiên, DMSO tấn công TFA để tạo ra ion thionium **III**. Kế tiếp, ion **III** tham gia phản ứng thế ái điện tử với 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline tạo chất trung gian **IV** và tiếp tục tham gia phản

ứng cộng ái điện tử với **IV** tạo ra chất trung gian **V**. Sau đó, thủy phân **V** để tạo thành sản phẩm hydroxymethylation **VI**, rồi bị oxy hóa tạo sản phẩm **E1**.



Sơ đồ 3.9 Formyl hóa của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

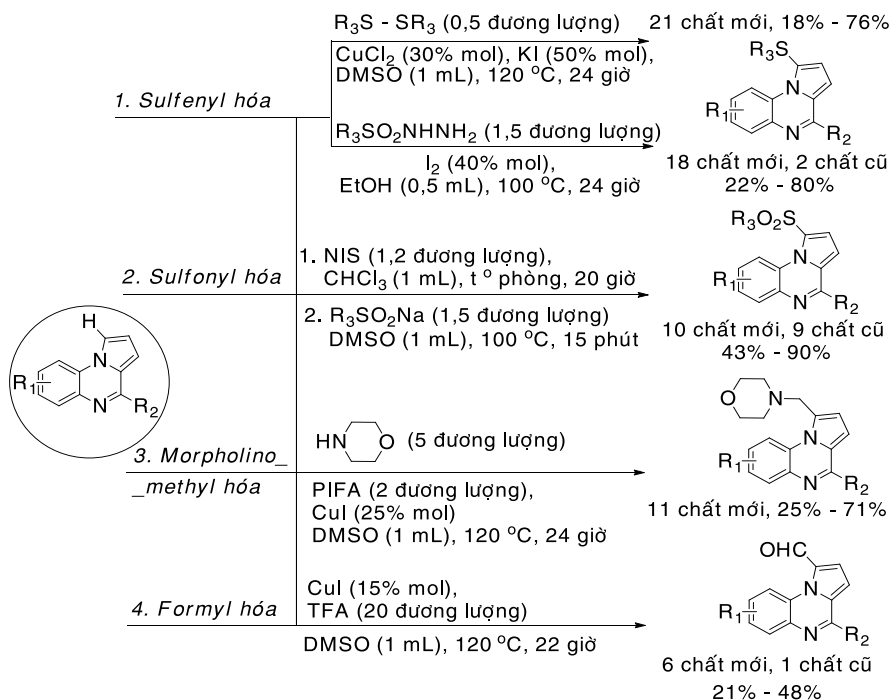


Sơ đồ 3.10 Cơ chế đề nghị cho phản ứng formyl hóa.

CHƯƠNG 4 KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1 Kết luận

Trong luận án này, chúng tôi đã trình bày bốn phương pháp chuyển hóa trực tiếp liên kết C₁-H của các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết C₁-S và C₁-C trong những điều kiện đơn giản, êm dịu và dễ thực hiện. Trong đó có hai phương pháp mới là sulfenyl hóa, morpholinomethyl hóa và hai phương pháp cải tiến được các nhược điểm của các phương pháp đã được công bố trước đây, đó là sulfonyl hóa và formyl hóa. Có tất cả 78 chất được tổng hợp và cô lập thành công, trong đó có 66 chất mới và 12 chất đã được công bố (Sơ đồ 4.1). Những chất này được xác định cấu trúc hóa học bằng các phương pháp phổ nghiệm.



Sơ đồ 4.1 Kết quả sự chuyển hóa C₁-H dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

4.2. Kiến nghị

Kết quả nghiên cứu đã đóng góp các phương pháp chuyển hóa các liên kết C-H trong các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết C-S và C-C. Vì vậy, có thể áp dụng các phương pháp này để chuyển hóa liên kết C-H trong các hợp chất đa dị vòng khác.

Các hợp chất có chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có nhiều hoạt tính sinh học như là kháng viêm, kháng khuẩn, kháng ung thư hay hoạt tính đối kháng thụ thể glucagon. Do đó, có thể tiếp tục thử những hoạt tính sinh học của các sản phẩm đã được tổng hợp trong luận án này. Các đồng phân lập thể khác nhau thường sẽ có các hoạt tính khác nhau nên việc kiểm tra các đồng phân lập thể của các sản phẩm là rất cần thiết.

Một số hợp chất amine có chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có hoạt tính đối kháng thụ thể glucagon, được dùng làm thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường. Vì vậy, có thể sử dụng các sản phẩm formyl hóa trong luận án này để làm nguyên liệu cho tổng hợp các amine chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline qua phản ứng ngưng tụ giữa amine và aldehyde.

Nhiều dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline được sử dụng làm chất cảm biến huỳnh quang trong việc xác định nhanh chất nổ có nhân thơm nitro. Tính huỳnh quang của những hợp chất này phụ thuộc vào các nhóm thế cho hay rút electron trên nhân pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline. Các hợp chất thu được từ kết quả nghiên cứu trong luận án có mang những nhóm thế ảnh hưởng đến mật độ điện tử trên khung này. Ví dụ, sản phẩm sulfenyl hóa có thể làm tăng mật độ điện tử, còn sản phẩm sulfonyl hóa lại làm giảm mật độ điện tử trên khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline. Do đó, có thể khảo sát tính chất huỳnh quang của các sản phẩm này và khả năng dập tắt huỳnh quang của chúng khi có thuốc nổ nitro nhân thơm. Qua đó, xác định các chất có thể được sử dụng làm cảm biến huỳnh quang để phát hiện các phân tử thuốc nổ nhân thơm nitro.