

## THÔNG TIN LUẬN ÁN

Tên luận án: Chuyển hóa trực tiếp liên kết C-H trong các dẫn xuất của pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline.

Ngành: Kỹ thuật Hóa học Mã ngành: 9520301

NCS: Ca Thi Thuy

Người hướng dẫn: 1. TS. Nguyễn Thanh Tùng

2. GS. TS. Phan Thanh Sơn Nam

Nơi đào tạo: Trường Đại học Bách khoa TP HCM - Đại học Quốc Gia TP HCM

### ***Thông tin tóm tắt về những đóng góp mới về mặt học thuật và lý luận của luận án***

Các hợp chất có chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline có nhiều ứng dụng quan trọng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, như công nghiệp dược, ngành nhuộm, ngành vật liệu và hóa hữu cơ. Các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đã được phát triển hơn thập kỷ qua. Đáng chú ý là các phương pháp chuyển hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết có giá trị như liên kết C<sub>1</sub>-S, C<sub>1</sub>-N, C<sub>1</sub>-halogen và C<sub>1</sub>-C. Trong số các liên kết được xây dựng đó, chúng tôi rất quan tâm đến các liên kết C<sub>1</sub>-S và C<sub>1</sub>-C do chưa có nhiều nghiên cứu về chúng. Do đó, mục tiêu của luận án là nghiên cứu và phát triển các phương pháp chuyển hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline thành các liên kết C<sub>1</sub>-S và C<sub>1</sub>-C. Đối với mỗi phản ứng được khảo sát, các sản phẩm sau phản ứng được chiết bằng ethyl acetate, rồi tách ra khỏi hỗn hợp hữu cơ bằng phương pháp sắc ký cột và tính hiệu suất cô lập. Sau đó, xác định cấu trúc hóa học của các sản phẩm thu được bằng các phương pháp phổ nghiệm. Có bốn phương pháp cụ thể như sau:

Một, phương pháp sulfenyl hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với các nguồn sulfenyl khác nhau như di(hetero)aryl disulfide hay arylsulfonyl hydrazide. Với tác nhân di(hetero)aryl disulfide, phản ứng sulfenyl hóa của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với diphenyl disulfide được xúc tác bởi CuCl<sub>2</sub> diễn ra thành công trong điều kiện đã khảo sát với hiệu suất 73%. Điều kiện phản ứng này cũng tương thích với nhiều chất nền pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và các tác chất di(hetero)aryl disulfide, tạo ra các sản phẩm có hiệu suất khá tốt. Đây là phương pháp mới, lần đầu công bố cho sự sulfenyl

hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của hợp chất chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và có tất cả 21 chất mới được tổng hợp thành công với hiệu suất từ 18% đến 76%. Trong khi đó, với tác nhân sulfonyl hydrazide, hiệu suất phản ứng của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với *p*-toluenesulfonyl hydrazide có mặt iodine đạt đến 80% dưới điều kiện đã khảo sát. Phạm vi phản ứng cũng được khảo sát với các chất nền và tác chất mang các nhóm thế khác nhau. Có tất cả 21 chất đã được tổng hợp với hiệu suất từ 22% đến 80%, trong đó có 2 chất **B1** và **B15** giống với 2 chất trong phương pháp sulfonyl hóa với diaryl disulfide đó là **A17** và **A1**, còn lại là 19 chất mới. Các nhóm thế tại vị trí C<sub>1</sub> của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline đa dạng hơn khi dùng nguồn lưu huỳnh từ arylsulfonyl hydrazide so với diphenyl disulfide. Nguyên nhân là do các sulfonyl hydrazide có thể được tổng hợp dễ dàng từ nguồn sulfonyl chloride phong phú. Nhìn chung, các phương pháp này cũng đơn giản, dễ thực hiện và hiệu quả.

Hai, phương pháp sulfonyl hóa của các dẫn xuất 1-iodopyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với các muối natri (hetero)arylsulfinate trong điều kiện rất đơn giản, chỉ cần dung môi DMSO ở 100 °C trong thời gian có 15 phút. Phản ứng giữa 1-iodo-4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với muối natri phenylsulfinate tạo hợp chất sulfone **C1** có hiệu suất rất cao 90%. Nhiều chất nền và tác nhân thân hạch (hetero)arylsulfinate cũng được khảo sát thành công, đặc biệt là tác nhân thân hạch dị vòng như 2-thiophenylsulfinate. Có tất cả 19 chất đã được tổng hợp thành công với hiệu suất từ 43% đến 90%, trong đó có 9 chất mới được công bố lần đầu và 10 chất đã được công bố trong phương pháp sulfonyl hóa của tác giả Lê. Phương pháp sulfonyl hóa pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalinyliodide xảy ra theo con đường thế ái nhân trong điều kiện đơn giản, không cần sử dụng thêm kim loại chuyển tiếp hay bất kỳ chất hỗ trợ nào khác và cải tiến được nhược điểm của phương pháp mà nhóm nghiên cứu của tác giả Lê đã công bố.

Ba, phương pháp morpholinomethyl hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với morpholine đóng vai trò cung cấp carbon cho methyl hóa. Sự chuyển hóa này cũng diễn ra trong điều kiện đơn giản và dễ thực hiện, bao gồm chất oxy hóa PIFA và chất hỗ trợ CuI trong dung môi DMSO ở 120 °C trong 24 giờ. Phản ứng giữa 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với morpholine trong điều kiện đã khảo sát tạo hợp chất **D1** có hiệu suất 48%. Các chất nền mang các nhóm thế như methyl, methoxy hay các dị vòng như pyridine, thiophene và furan cũng được khảo sát để mở rộng phạm vi phản ứng. Đây là phương pháp mới cho sự morpholinomethyl hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline và có tất cả 11 chất mới được tổng hợp thành công với hiệu suất từ

25% đến 71%. Những hợp chất này, ngoài chứa khung pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline, còn có chứa khung morpholine đã được chứng minh có những hoạt tính sinh học quan trọng và được ứng dụng dùng làm thuốc đã lưu hành trên thị trường.

Bổn, phương pháp formyl hóa trực tiếp liên kết C<sub>1</sub>-H của các dẫn xuất pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline với DMSO như là nguồn carbon cho formyl hóa. Phản ứng formyl hóa này xảy ra trong điều kiện cần có thêm chất hỗ trợ như CuI và TFA ở 120 °C trong 22 giờ. Sản phẩm formyl hóa của 4-phenylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline trong điều kiện đã khảo sát có hiệu suất 40%. Một số chất nền khác cũng được sử dụng và cho hiệu suất ở mức trung bình. Có tất cả 7 chất được tổng hợp với hiệu suất cao nhất là 48%, trong đó có 6 chất mới và 1 chất đã được công bố trong công trình nghiên cứu của tác giả Guillon vào năm 1998. Phương pháp này đơn giản, dễ thực hiện và ít độc hơn so với phương pháp của tác giả Guillon.

**Tập thể hướng dẫn**

**Nghiên cứu sinh**

**TS. Nguyễn Thanh Tùng   GS.TS. Phan Thanh Sơn Nam**

**Ca Thị Thúy**