BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

NGUYỄN MINH QUÂN

NGHIÊN CỨU CÁC CHẤT XÚC TÁC CHO PHẢN ỨNG GHÉP NỐI C-N ĐỂ TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT DỊ VÒNG PYRIDOIMIDAZOINDOLE, CARBAZOLE VÀ CARBOLINE

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỮU CƠ

Mã số: 9 44 01 14

Hà Nội - 2024

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: GS.TS. Nguyễn Văn Tuyến – Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

2. Người hướng dẫn 2: TS. Trần Quang Hưng – Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Phản biện 1: ….

Phản biện 2: …

Phản biện 3: ….

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi … giờ 00, ngày … tháng … năm 2024

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ

2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Các phân tử dị vòng thơm có mặt khắp nơi trong cuộc sống và môi trường và được ứng dụng rộng rãi trong y học, nông nghiệp và công nghệ. Các hợp chất có cấu trúc dị vòng liên hợp giáp cạnh được ứng dụng không những trong lĩnh vực bán dẫn hữu cơ như diode phát quang hữu cơ (OLED), pin mặt trời hữu cơ (OPV) và transistor hiệu ứng trường hữu cơ (OFET), mà còn trong lĩnh vực y sinh như các sensor sinh học, nhuộm tế bào, đánh dấu thuốc, chuẩn đoán và điều trị bệnh. Imidazopyridine là hợp chất dị vòng nitơ có chứa gốc imidazole gắn với vòng pyridine, trong đó imidazo[1,2-a]pyridin là quan trọng nhất trong số các dẫn xuất imidazopyridine. Các dẫn xuất này có hoạt tính sinh học lý thú như kháng khuẩn, kháng nấm, chống viêm, kháng u, kháng vi rút. Một số loại thuốc thuộc lớp chất này được sử dụng trong điều trị lâm sàng. Carbazole là một hydrocacbon thơm đa vòng bao gồm hai vòng benzen ở hai bên của một vòng pyrrole, nhiều hợp chất carbazole alkaloid có trong tự nhiên. Các hợp chất carbazole sở hữu các đặc điểm cấu trúc hấp dẫn và các hoạt tính sinh học lý thú như chống oxy hóa, kháng viêm, kháng virus, kháng u, kháng ung thư, chống co giật, chống loạn thần, cũng như điều trị tiểu đường nên nhận được sự quan tâm đặc biệt của cộng đồng khoa học. Carboline, còn được gọi là pyridine indoles có thể được chia thành bốn loại theo các vị trí khác nhau của nguyên tử nitơ trên vòng pyridin, được đặt tên là α-carboline, β-carboline, γ-carboline và δ-carboline. Tất cả bốn loại carboline đã được phân lập trong các sản phẩm tự nhiên, đặc biệt là β-carboline và γ-carboline đã được nghiên cứu rộng rãi với hoạt tính sinh học lý thú như chống ung thư, chống sốt rét, kháng khuẩn, đặc tính chống nấm và chống động vật nguyên sinh, bên cạnh đó, những các hợp chất này cũng đã được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ.

Do những ứng dụng thú vị của các hợp chất cấu trúc hệ dị vòng thơm giáp cạnh nói trên, hướng nghiên cứu phát triển phương pháp tổng hợp mới của kiểu cấu trúc này nhận được sự quan tâm đặc biệt của các nhà khoa học trên thế giới. Gần đây, các phương pháp tổng hợp các hợp chất dị vòng và đa dị vòng sử dụng xúc tác kim loại đang được phát triển mạnh mẽ. Trong số đó, xúc tác Paladi đã và đang được tập trung nghiên cứu và cho thấy những ứng dụng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Gần đây, việc sử dụng các kim loại sẵn có như Đồng nhằm thay thế xúc tác kim loại Paladi đắt tiền đang được các nhà khoa học quan tâm, Do đó, chúng tôi chọn đề tài "Nghiên cứu các chất xúc tác cho phản ứng ghép nối C-N để tổng hợp các hợp chất dị vòng pyridoimidazoindole, carbazole và carboline" với mục tiêu nghiên cứu tổng một số hệ xúc tác trên cơ sở Paladi và Đồng sử dụng các ligan hữu cơ khác nhau để tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa dị tố nitơ qua phản ứng ghép cặp C-N.

Nội dung nghiên cứu:

- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Pd với các ligan hữu cơ khác nhau để tổng hợp các hệ dị vòng pyridoimidazoindole qua phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng;
- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Cu với ligan hữu cơ để tổng hợp các dẫn xuất carbazole qua phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng;
- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Cu với ligan hữu cơ để tổng hợp các dẫn xuất β-carboline và δ-carboline bằng phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

- Nghiên cứu tổng một số hệ xúc tác trên cơ sở Paladi và Đồng sử dụng các ligan hữu cơ khác nhau để tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa dị tố nitơ qua phản ứng ghép cặp C-N.

3. Nội dung nghiên cứu của luận án

- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Pd với các ligan hữu cơ khác nhau để tổng hợp các hệ dị vòng pyridoimidazoindole qua phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng;
- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Cu với ligan hữu cơ để tổng hợp các dẫn xuất carbazole qua phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng;
- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Cu với ligan hữu cơ để tổng hợp các dẫn xuất β-carboline và δ-carboline bằng phản ứng ghép cặp hai lần và xác định cấu trúc hóa học của chúng.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Chương 1 gồm 28 trang, trình bày tổng quan tài liệu về các hợp chất dị vòng nitơ có cấu trúc indole các hoạt tính sinh học của chúng; các phương pháp tổng hợp đã được công bố để thực hiện tổng hợp các hợp chất này.

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

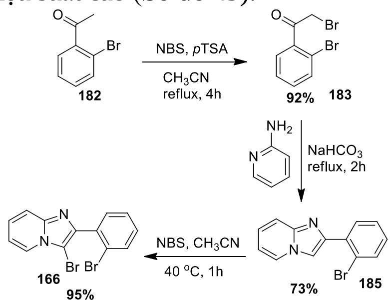
Chương 2 gồm 21 trang, trình bày chi tiết về các phương pháp nghiên cứu, quy trình tổng hợp, tinh chế, hiệu suất phản ứng, các tính chất vật lý của các hợp chất tổng hợp được như hình thái, màu sắc, nhiệt độ nóng chảy và dữ liệu chi tiết các phổ IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC và HRMS của chúng.

Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

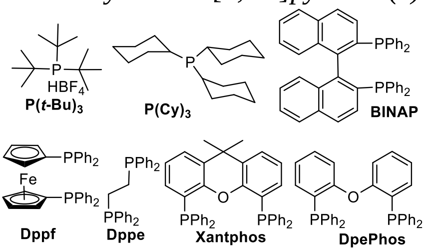
3.1. Tổng hợp hệ dị vòng 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole và 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole

3.1.1. Tổng hợp 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole

Ứng dụng quy trình tổng hợp chất trung gian **166** đã được công bố bởi nhóm Kumar bằng cách đóng vòng hợp chất **183** với 2-aminopyridine, hiệu suất đạt 73% [127]. Brom hóa chọn lọc vị trí hợp chất **184** với iốt trong pyridine ở 50^{o}C thu được hợp chất trung gian **166** (hiệu suất 95%). Sau đó, hợp chất **166** phản ứng đóng vòng với các amine khác nhau với hệ xúc tác Pd-Cu thu được sản phẩm mong muốn **167** với hiệu suất cao (Sơ đồ 49).

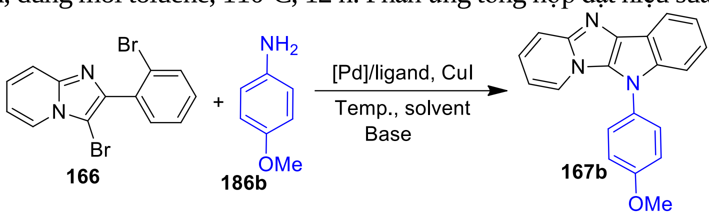


Sơ đồ 49. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7)



Hình 7. Cấu trúc của một số phối tử hai càng

Để tối ưu hóa bước phản ứng chìa khóa này, chúng tôi chọn phản ứng của hợp chất **166** với 4-methoxyaniline làm phản ứng mẫu. Theo tổng quan tài liệu, việc sử dụng các phối tử hai càng (bidentate ligand) kết hợp với nguồn Pd cho kết quả tốt đối với phản ứng ghép cặp C-N hai lần (phản ứng Buchwald-Hartwig). Do đó, chúng tôi chỉ tập trung khảo sát một số phối tử hai càng cho chuyển hóa này (hình 7). Điều kiện tiêu chuẩn của phản ứng Buchwald-Hartwig bao gồm hệ xúc tác $Pd(OAc)_2$/BINAP (10 mol%/10 mol%) và bazơ NaOtBu trong dung môi toluene ở nhiệt độ sôi hồi lưu (110^{o}C) trong 12 giờ. Hiệu suất thu được ở điều kiện này khá thấp chỉ 25% (mục 1, Bảng 1). Khi kết hợp xúc tác $Pd_2(dba)_3$ với phối tử BINAP (tỷ lệ 5 mol%/ 5 mol%), hiệu suất tổng hợp tăng lên 41% (mục 2). Việc kết hợp $Pd_2(dba)_3$ với các phối tử hai càng khác nhau đều không mang lại hiệu quả cho phản ứng tổng hợp hợp chất **167b**, hiệu suất không cao do có nhiều sản phẩm phụ ghép cặp một lần. Dựa trên công bố của nhóm Chauhan sử dụng xúc tác Cu cho phản ứng ghép cặp C-N, chúng tôi tiến hành khảo sát hệ hai xúc tác Pd/Cu cho phản ứng này (mục 3-5). Nhận thấy rằng, CuI kết hợp với hệ xúc tác $Pd_2(dba)_3$/BINAP làm tăng hiệu suất lên đáng kể (70%) (mục 5). Từ kết quả này, chúng tôi tiếp tục khảo sát các phối tử hai càng khác nhau cho hệ xúc tác Pd/Cu như dppe, dppf, DpePhos, Xantphos (mục 6-9). Kết quả cho thấy rằng XantPhos là phối tử thích hợp nhất cho hiệu suất chuyển hóa đến 84% (mục 6). Một số phối tử đơn càng hay được sử dụng cho kiểu phản ứng này cũng đã được khảo sát như $PCy_3 \cdot HBF_4$ and $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ chỉ cho sản phẩm ở dạng vết (mục 10-11). Một số bazơ và dung môi cũng đã được khảo sát cho thấy không cải thiện hiệu suất phản ứng (mục 12-17). Như vậy, điều kiện tối ưu để tổng hợp hợp chất **167b** như sau: hệ xúc tác $Pd_2(dba)_3$/CuI (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu, dung môi toluene, 110ºC, 12 h. Phản ứng tổng hợp đạt hiệu suất 84%.



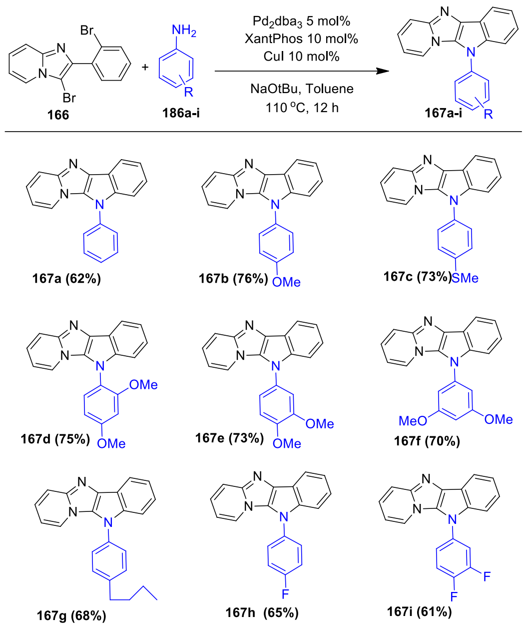
Sơ đồ 50. Phản ứng tổng hợp PIDI

Bảng 1. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp PIDI

Thứ tự	**Xúc tác**	**Phối tử**	**Đồng xúc tác**	**Bazơ**	**Dung môi**	**Thời gian (h)**	**Nhiệt độ (ºC)**	**Hiệu suất (%)[a]**
1	$Pd(OAc)_2$	BINAP	-	NaOtBu	Toluene	12	110	25[b]
2	$Pd_2(dba)_3$	BINAP	-	NaOtBu	Toluene	12	110	41[b]
3	$Pd_2(dba)_3$	BINAP	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	70
4	$Pd_2(dba)_3$	BINAP	$Cu(OAc)_2$	NaOtBu	Toluene	12	110	67[b]

5	$Pd_2(dba)_3$	BINAP	CuI/1,10-phenanthroline	NaOtBu	Toluene	12	110	60[b]
6	**$Pd_2(dba)_3$**	**XantPhos**	**CuI**	**NaOtBu**	**Toluene**	**12**	**110**	**84 %**
7	$Pd_2(dba)_3$	DpePhos	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	46
8	$Pd_2(dba)_3$	Dppe	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	-
9	$Pd_2(dba)_3$	Dppf	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	25
10	$Pd_2(dba)_3$	$PCy_3{\cdot}HBF_4$	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	-
11	$Pd_2(dba)_3$	$P(tBu)_3{\cdot}HBF_4$	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	-
12	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	KOtBu	Toluene	12	110	53
13	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	Cs_2CO_3	Toluene	12	110	15
14	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	NaOtBu	1,4-Dioxane	12	110	34
15	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	NaOtBu	DMF	12	110	67
16	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	NaOtBu	Toluene	12	130	65
17	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	CuI	NaOtBu	Toluene	12	90	70

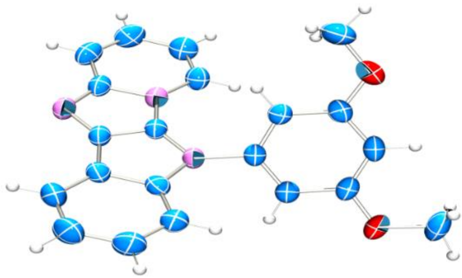
Với kết quả tối ưu hóa, chúng tôi tiến hành mở rộng phạm vi ứng dụng của phản ứng bằng cách sử dụng các amine khác nhau. Sản phẩm đóng vòng **167a-i** thu được với hiệu suất lên đến 83% (sơ đồ 51). Các amine chứa nhóm đẩy điện tử (OMe, SMe, nBu) cho hiệu suất cao hơn so với amine chứa nhóm hút điện tử (F). Các cấu trúc của các chất đã tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ NMR, MS.



Sơ đồ 51. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole 167

Hợp chất **167f** là tinh thể màu vàng nhạt, có nhiệt độ nóng chảy 286-288 ^{o}C. Trên phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **167f** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 17 proton có mặt trong phân tử. Tín hiệu singlet với cường độ mạnh tại độ dịch chuyển 3,85 ppm đặc trưng cho proton của nhóm methoxy. Tín hiệu doublet tại 6,68 ppm với J = 2,3 Hz đặc trưng cho hai proton H-2’ và H-6’, tín hiệu triplet tại 6,59 ppm với J = 2,2 Hz đặc trưng cho proton H-4’ thuộc vòng 3,5-methoxyphenyl. Tín hiệu multiplet tại 8,17-8,11 ppm được quy kết cho proton H-7. Tín hiệu của các proton thơm còn lại cộng hưởng trong khoảng 7,89-6,74 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **167f** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 21 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử. Ngoài ra, trên phổ khối lượng HRMS tìm thấy m/z 344,1399 tương ứng cho công thức của ion giả phân tử $[M+H]^+$ $C_{21}H_{17}N_3O_2$. Như vậy, có thể khẳng định cấu trúc của hợp chất **167f** đúng như dự kiến.

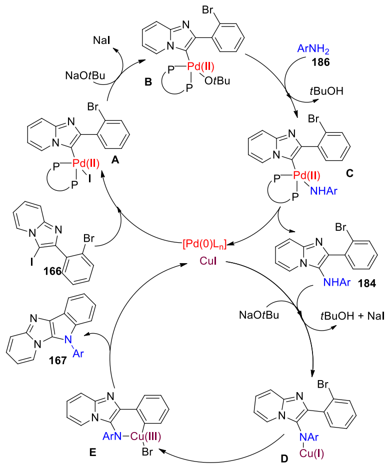
Ngoài ra, kết quả xác định cấu trúc của hợp chất **167f** (hình 10) bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể cho phép khẳng định cấu trúc của các dẫn xuất **167a-i** đúng như dự kiến.



Hình 10. Cấu trúc của hợp chất 167f (CCDC number 1874276) xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể

Từ những kết quả thực nghiệm ở bảng 1, chúng tôi nhận ra rằng bước phản ứng ghép cặp C-N thứ nhất của hợp chất **166** với các aniline xảy ra ở vòng imidazo[1,2-*a*]pyridine do hiệu ứng tạo phối trí Pd với nguyên tử nitơ trong vòng này, sản phẩm phụ chưa đóng vòng tạo thành nhiều. Kéo dài thời gian phản ứng đến 24h vẫn không cho hiệu suất phản ứng tốt hơn. Do đó, chúng tôi cho rằng, bước phản ứng đóng vòng ghép cặp C-N thứ hai tạo sản phẩm cuối sử dụng xúc tác Pd không mang lại hiệu suất mong muốn. Để cải thiện hiệu suất phản ứng, CuI được đưa vào phản ứng như đồng xúc tác để xúc tác cho bước đóng vòng ghép cặp C-N thứ hai. Khi có sự tham gia của đồng xúc tác Cu, hiệu suất phản ứng tăng lên rõ rệt (84%).

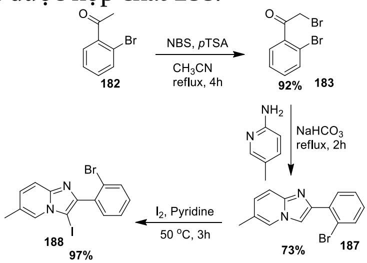
Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất PIDI được mô tả trong hình 11. Đầu tiên là bước cộng oxi hóa của xúc tác Pd(0) với chất đầu **166** tạo thành phức Pd(II) trung gian **A**. Phức trung gian A tham gia phản ứng trao đổi phối tử với base NaO*t*Bu tạo thành phức trung gian **B**. Phức trung gian **B** phản ứng với dẫn xuất aniline **186** nhận được hợp chất phức trung gian **C**. Phản ứng khử tách loại của trung gian **C** tạo thành trung gian **184** và hoàn nguyên chất xúc tác Pd(0) ban đầu cho vòng xúc tác Pd tiếp theo. Cơ chế phản ứng ghép cặp C-N thứ hai tương tự như phản ứng Buchwald-Hartwig sử dụng xúc tác Pd. CuI làm xúc tác cho bước đóng vòng nội phân tử hiệu quả xúc tác Pd, tạo liên kết C-N, cụ thể hợp chất **184** tạo liên kết phối trí với xúc tác Cu(I) hình thành phức trung gian **D**. Phản ứng cộng oxi hóa nội phân tử phức **D** tạo thành phức vòng Cu(III) (trung gian **E**). Phức trung gian **E** này không bền và dễ dàng tham gia phản ứng tách loại khử tạo sản phẩm đóng vòng PIDI **167** và hoàn nguyên xúc tác Cu(I) cho vòng xúc tác tiếp theo.



Hình 11. Cơ chế phản ứng đề xuất sử dụng hệ xúc tác Pd-Cu cho phản ứng tổng hợp PIDI.

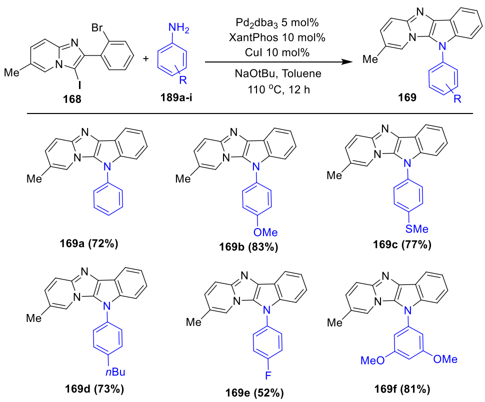
3.1.2. Tổng hợp 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole

Hợp chất 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine **188** được tổng hợp theo quy trình hai bước được trình bày ở sơ đồ 52. Hợp chất **183** (nhận được từ phản ứng giữa 2-bromo-acetophenone **182** và NBS phản ứng với 2-amino-5-picoline tạo thành hợp chất **187**, sau đó đóng vòng bằng phản ứng với I_2 trong pyridine thu được hợp chất **188**.



Sơ đồ 52. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7).

Áp dụng điều kiện tối ưu tổng hợp các dẫn xuất 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole **167** (mục 3.3.1), các dẫn xuất của 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole **169a-f** đã được tổng hợp theo sơ đồ 53. Cấu trúc của các dẫn xuất 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole **169a-f** được xác định bằng phổ NMR và MS.



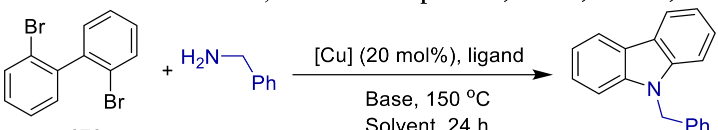
Sơ đồ 53. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole.

Trên phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **169d** xuất hiện tín hiệu doublet tại 2,41 ppm với J = 1,1 Hz đặc trưng cho proton nhóm methyl. Tín hiệu singlet với cường độ mạnh tại 3,84 ppm đặc trưng cho proton thuộc hai nhóm methoxy. Tín hiệu cộng hưởng dưới dạng multiplet tại 8,12-8,06 ppm được quy kết cho proton H-7. Các proton còn lại cộng hưởng trong khoảng 7,78-6,54 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **169d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 22 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử.

3.2. Tổng hợp các hợp chất 9*H*-carbazole được aryl, benzyl và alkyl hóa

Dựa trên tiềm năng ứng dụng của các hợp chất carbazole, đã có nhiều phương pháp để tổng hợp lớp chất này, ví dụ như phản ứng ghép đôi C-N giữa 2,2'-dihalobiphenyl và amine sử dụng xúc tác palladium [141-142], phản ứng N-aryl hóa giữa 2,2'-dihalobiphenyl và amine bậc một sử dụng xúc tác palladium [141-142], phản ứng ghép đôi C-N bằng xúc tác đồng từ diiode và made bậc một [143-144]. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là tác nhân diiode đắt tiền. Vì vậy, việc phát triển các quy trình mới để sử dụng tác nhân dibromide có sẵn trong phản ứng ghép đôi C-N được xúc tác Cu với nhiều loại amine là rất quan trọng. Trong nội dung này, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu phản ứng tổng hợp các dẫn xuất carbazole được xúc tác bằng Cu từ 2,2'-dibromobiphenyl và amine bậc một.

Phản ứng giữa 2,2'-dibromodiphenyl (**170**) và benzylamine (**191a**) được lựa chọn làm phản ứng mẫu để khảo sát điều kiện phản ứng tối ưu. Điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng này là 1,5 đương lượng hợp chất 2,2'-dibromodiphenyl (**170**), 3 đương lượng benzylamine (**191a**), xúc tác CuI 20 mol%, phối tử 24 mol% ở 150 °C. Một số yếu tố chính có thể ảnh hưởng đến quá trình tạo vòng này bao gồm xúc tác, phối tử, dung môi và nhiệt độ đã được kiểm tra chi tiết. Khi sử dụng xúc tác CuI, base K_2CO_3 và dung môi DMSO (mục 1-6, bảng 2), hiệu suất tổng hợp hợp chất carbazole **171a** đạt cao nhất khi sử dụng phối tử *L*-proline (mục 6, bảng 2). Tiếp theo, kết quả sàng lọc base cho thấy hiệu suất tổng hợp tăng lên 70% khi sử dụng Cs_2CO_3 (mục 7-9). Để kiểm tra sự ảnh hưởng của các loại xúc tác đồng lên quá trình chuyển hóa này, một số muối đồng phổ biến bao gồm CuBr, CuCl, $CuCl_2$, $Cu(OAc)_2$, $Cu(OTf)_2$ đã được khảo sát (mục 11-14). Trên thực tế, hiệu suất sản phẩm carbazole **171a** tăng lên 72% khi sử dụng chất xúc tác CuCl. Trong số các dung môi bao gồm N-methylpyrrolidone (NMP), DMF, toluene, dioxane được khảo sát ở cùng điều kiện (mục 15-18), dung môi DMF được tìm thấy là phù hợp nhất cho phản ứng này (mục 16). Đáng ngạc nhiên là khi thử nghiệm với các base mạnh như KOH, KO*t*-Bu (mục 19, 20), hiệu suất tổng hợp hợp chất **171a** đạt đến 81% khi sử dụng base KOH ở 150^{o}C (mục 20) và 79% ở 140^{o}C (mục 21). Cuối cùng, khi giảm hàm lượng CuCl và *L*-proline xuống còn 10 mol% và 12 mol% tương ứng, giữ nhiệt độ phản ứng ở 140^{o}C, phản ứng vẫn xảy ra thuận lợi và đạt hiệu suất 78% (mục 22). Như vậy, điều kiện phản ứng tối ưu cho phản ứng tổng hợp hợp chất carbazole **171a** như sau: 20 mol% CuCl, 12 mol% L-proline, KOH, 140^{o}C, 24 h.



Sơ đồ 54. Phản ứng tổng hợp hợp chất carbazole 171a

Bảng 2. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp hợp chất carbazole 171a

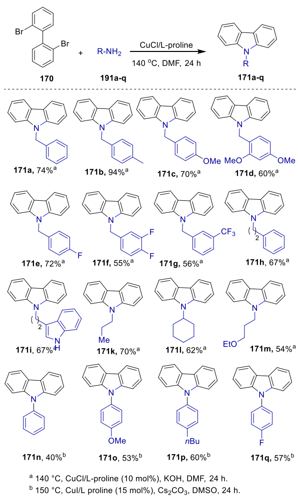
STT	Xúc tác	Phối tử	Base	Dung môi	Hiệu suất (%)[a]
1	CuI	BINAP	K_2CO_3	DMSO	25
2	CuI	Xantphos	K_2CO_3	DMSO	5
3	CuI	IPr.HCl	K_2CO_3	DMSO	8
4	CuI	1,10-phenanthroline	K_2CO_3	DMSO	15
5	CuI	bipyridine	K_2CO_3	DMSO	14
6	CuI	L-proline	K_2CO_3	DMSO	30
7	CuI	L-proline	K_3PO_4	DMSO	40
8	CuI	L-proline	KOAc	DMSO	14

9	CuI	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	70
10	CuCl	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	72
11	CuBr	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	34
12	$CuCl_2$	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	45
13	$Cu(OAc)_2$	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	52
14	$Cu(OTf)_2$	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	40
15	CuCl	L-proline	Cs_2CO_3	NMP	55
16	CuCl	L-proline	Cs_2CO_3	DMF	74
17	CuCl	L-proline	Cs_2CO_3	Toluene	56
18	CuCl	L-proline	Cs_2CO_3	Dioxane	48
19	CuCl	L-proline	KO*t*Bu	DMF	51
20	CuCl	L-proline	KOH	DMF	81
21	CuCl	L-proline	KOH	DMF	79[b]
22	**CuCl**	**L-proline**	**KOH**	**DMF**	**78**[c]

[a] **191a** (1.5 equiv.), Base (3 equiv.), [Cu] (20 mol%), phối tử (24 mol%), 150 °C, 24 h.

[b] **191a** (1.5 equiv.), Base (3 equiv.), [Cu] (20 mol%), phối tử (24 mol%), 140 °C, 24 h.

[c] **191a** (1.5 equiv.), Base (3 equiv.), [Cu] (10 mol%), phối tử (12 mol%), 140 °C, 24 h.



Sơ đồ 55. Tổng hợp các dẫn xuất 9H-carbazole ***171a-q***

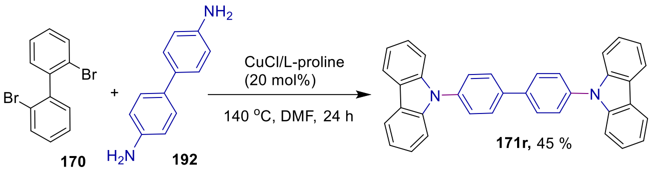
Dựa trên điều kiện phản ứng tối ưu, mười sáu dẫn xuất carbazole **171a-q** đã được tổng hợp bằng phản ứng giữa 2,2’-dibromodiphenyl (**170**) và các amine **171a-q** với hiệu suất khoảng 40-94% (sơ đồ 55).

Các nhóm thế của amine có ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp carbazole. Cụ thể, phản ứng giữa 2,2’-dibromodiphenyl **170** và các aliphatic amine (**191a-m**), cho hiệu suất khá tốt, đặc biệt đối với các benzylamine chứa nhóm thế cho điện tử (Me, MeO) hiệu suất đạt khoảng 70-94%. Đối với các benzylamine chứa nhóm thế hút điện tử, hiệu suất tổng hợp chỉ khoảng 50-60%, điều này có thể là do tính nucleophile yếu của amine. Phản ứng giữa **170** và các aliphatic amine khác **191i-m** cho hiệu suất tổng hợp carbazole **171i-m** khoảng 54-70%. Phản ứng giữa **170** và các dẫn xuất aniline (**191n-q**) ở điều kiện sử dụng base KOH và 140^{o}C thu được hợp chất 3n-q với hiệu suất rất thấp chỉ khoảng 25-40%. Khi thay đổi điều kiện phản ứng thành 150^{o}C, 15 mol% CuI/L-proline và base Cs_2CO_3 trong dung môi DMSO, hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất **171n-q** được cải thiện lên 40-60%.

Cấu trúc của các hợp chất carbazole **171a-q** được chứng minh bằng các phương pháp phổ như ^{1}H NMR, ^{13}C NMR. Trong hình 13 và hình 14 chỉ ra phổ ^{1}H NMR và ^{13}C NMR của chất **171a.**

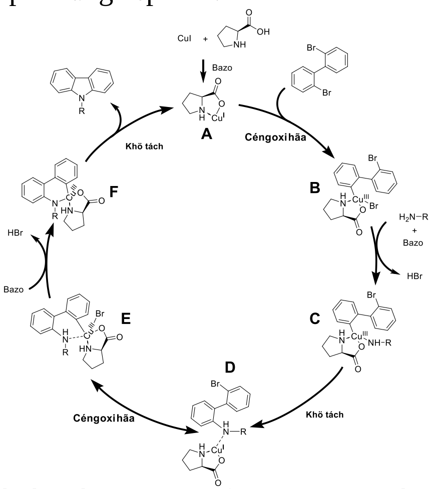
Trên phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **171e** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 14 proton có mặt trong phân tử. Tín hiệu singlet với cường độ mạnh tại độ dịch chuyển 5,49 ppm đặc trưng cho proton methylene thuộc vòng benzyl. Tín hiệu doublet-triplet tại 7,34 ppm đặc trưng cho hai proton H-2’ và H-6’, tín hiệu doublet-triplet tại 7,11 ppm đặc trưng cho proton H-3’ và H-5’ thuộc vòng benzyl. Tín hiệu của 8 proton thơm còn lại cộng hưởng trong khoảng 8,13-6,94 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **171e** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 19 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử. Nguyên tử carbon C4’ liên kết trực tiếp với nguyên tử fluoro cộng hưởng dưới dạng doublet tại 162,38 ppm với J = 245,6 Hz. Tín hiệu doublet cộng hưởng tại 128,27 ppm với J = 8,1 Hz đặc trưng cho C-2’ và C-6’. Tín hiệu doublet cộng hưởng tại 115,90 ppm với J = 21,8 Hz đặc trưng cho C-3’ và C-5’. Nguyên tử carbon CH2 thuộc vòng benzyl cộng hưởng tại 46,17 ppm.

Ngoài ra, sử dụng điều kiện tối ưu trên, nhóm nghiên cứu đã tổng hợp được hợp chất *bis*-carbazole **171r** (nguyên liệu thương mại để tổng hợp vật liệu OLED) bằng phản ứng giữa 2,2’-dibromidiphenyl và diamine **192** với hiệu suất 45% (sơ đồ 56).



*Sơ đồ 56. Tổng hợp hợp chất bis-carbazole **171r***

Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất 9*H*-carbazole được mô tả trong sơ đồ 57. Đầu tiên là bước cộng oxi hóa của xúc tác Cu(I) với L-proline tạo thành phức Cu(I) (**A**). Phức trung gian A tham gia phản ứng cộng oxy hóa với 2,2’-dibromodiphenyl (**170**) tạo thành phức trung gian Cu(III) (**B**). Phức trung gian **B** tiếp tục phản ứng với muối ammonium bậc 4 (nhận được *in situ* từ phản ứng giữa amine và base) để tạo thành phức trung gian **C**. Tiếp theo là các quá trình cộng oxy hóa nội phân tử, khử tách tạo thành sản phẩm carbazole và hoàn nguyên phức A cho chu trình phản ứng tiếp theo.



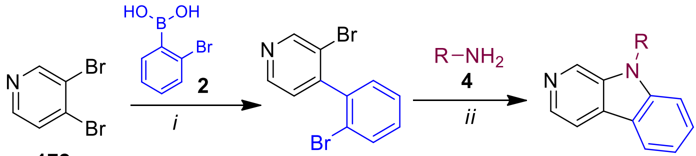
*Sơ đồ 57. Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất 9H-carbazole **171***

3.3. Tổng hợp các dẫn xuất δ-carboline và β-carboline

3.3.1. Tổng hợp β-carboline sử dụng xúc tác Pd

Có nhiều phương pháp để tổng hợp các hợp chất carboline, trong đó phản ứng cộng đóng vòng sử dụng xúc tác là các kim loại chuyển tiếp được quan tâm đặc biệt do có nhiều ưu điểm như phản ứng xảy ra chọn lọc, hiệu suất cao. Từ nguyên liệu đầu 3,4-dibromopyridine **172a**, chúng tôi thực hiện phản ứng Suzuki-Myaura chọn lọc vị trí với 1.2 đương lượng *o*-bromophenylboronic acid, sử dụng 5% mol $Pd(PPh_3)_4$ thu được sản phẩm trung gian 3-bromo-4-(2-

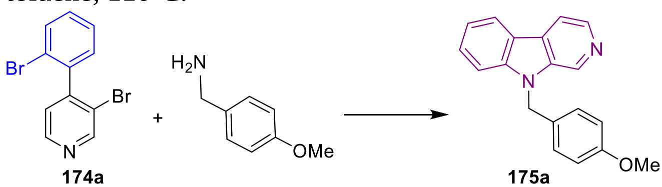
bromophenyl)pyridine **175a** với hiệu suất đạt 89%. Sau đó, sản phẩm trung gian này được cho phản ứng với các dẫn xuất amine khác nhau theo kiểu phản ứng ghép cặp hai lần C-N, sử dụng xúc tác Pd cho sản phẩm là các dẫn xuất β-carbolines **5** với hiệu suất cao.



*Sơ đồ 58. Tổng hợp các dẫn xuất β-carboline **175***

Điều kiện phản ứng: *i*. **173** (1.2 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol-%), 1M K_2CO_3 (25 mL), 10% KOH (5 drops), tetrahydrofuran (THF) (35 mL), đun hồi lưu, 24 h; (ii) 4 (3 equiv.), NaOtBu (6 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (5 mol-%; dba = dibenzylideneacetone), phối tử 10% of 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf); toluene, 110 °C, 7 h.

Để tối ưu hóa phản ứng chúng tôi sử dụng phản ứng đóng vòng **174a** với 3,5-dimethoxyaniline **191c,** khảo sát bằng phổ ^{1}H NMR sử dụng 1,4-dioxane làm chất nội chuẩn. Một số yếu tố chính ảnh hưởng đến phản ứng đã được khảo sát như nguồn Pd, phối tử, dung môi và nhiệt độ phản ứng. Kết quả cho thấy các phối tử một càng như Xphos, SPhos, $PCy_3{\cdot}HBF_4$, P(*t*-Bu)$_3{\cdot}HBF_4$ cho hiệu suất phản ứng trung bình (mục 6-11). Trong khi các phối tử hai càng cho hiệu suất tốt, đặc biệt khi sử dụng kết hợp Pd_2dba_3 với Dppf cho hiệu suất lên đến 97%. Thay thế nguồn Pd bằng $Pd(OAc)_2$ cho hiệu suất thấp hơn (55%). Khảo sát các dung môi hữu cơ cho thấy toluene là dung môi thích hợp nhất cho phản ứng. Như vậy, điều kiện tối ưu cho phản ứng này là xúc tác $Pd_2(dba)_3$, phối tử Dppf, bazơ NaOtBu, dung môi toluene, 110^{o}C.

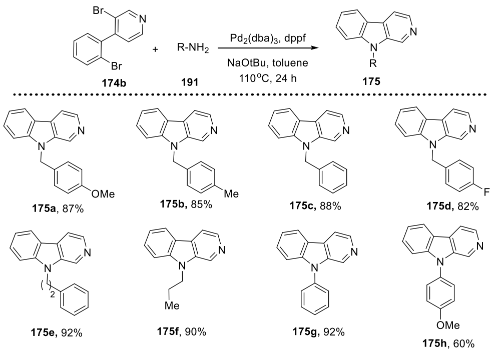


*Sơ đồ 59. Tổng hợp dẫn xuất β-carbolines **175a***

*Bảng 1. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp dẫn xuất β-carbolines **175a***

STT	**Xúc tác**	**Phối tử**	**Bazơ**	**Dung môi**	**Hiệu suất (%)^{a}**

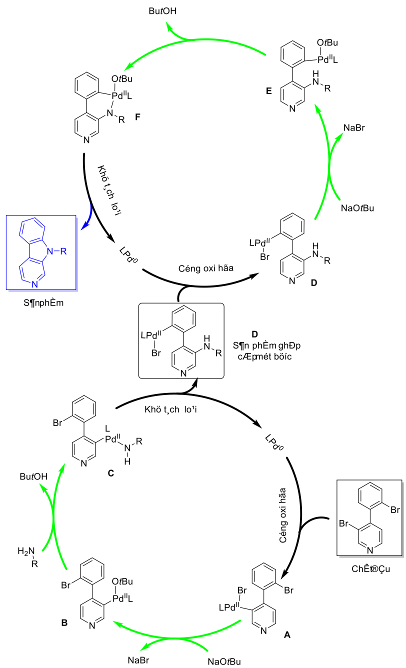
1	$Pd(OAc)_2$	BINAP	NaO*t*Bu	Toluene	47
2	$Pd_2(dba)_3$	BINAP	NaO*t*Bu	Toluene	72
3	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	NaO*t*Bu	Toluene	83
4	$Pd_2(dba)_3$	DpePhos	NaO*t*Bu	Toluene	80
5	**$Pd_2(dba)_3$**	**Dppf**	**NaO*t*Bu**	**Toluene**	**87**
6	$Pd_2(dba)_3$	dppe	NaO*t*Bu	Toluene	25
7	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	KO*t*Bu	Toluene	41
8	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	$CsCO_3$	Toluene	27
9	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	NaO*t*Bu	DMSO	13
10	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	NaO*t*Bu	1,4-dioxane	52
11	$Pd_2(dba)_3$	XantPhos	NaO*t*Bu	DMF	38



*Sơ đồ 60. Tổng hợp các hợp chất β-carboline **175***

Trên phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **175c** xuất hiện tín hiệu singlet tại 8,86 ppm được quy kết cho proton H-1. Tín hiệu singlet với cường độ mạnh tại độ dịch chuyển 5,52 ppm đặc trưng cho proton methylene thuộc vòng benzyl. Các proton methoxy -OCH_3 cộng hưởng dưới dạng singlet tại 3,74 ppm. Các proton còn lại cộng hưởng trong khoảng 8,47 – 6,77 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **175a** xuất hiện tín hiệu của 19 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử.

Áp dụng điều kiện tối ưu hóa, chúng tôi thực hiện phản ứng đóng vòng giữa hợp chất **174b** với các dẫn xuất của aniline cho hiệu suất tốt 62-95% (**177a-j**). Đối với các nhóm thế hút điện tử cho hiệu suất thấp hơn các nhóm thế đẩy điện tử. Phản ứng đóng vòng giữa hợp chất **174b** với các amine chuỗi sử dụng điều kiện trên cũng cho hiệu suất tốt. Cấu trúc của các dẫn xuất **175a-o** được xác định bằng phổ NMR.

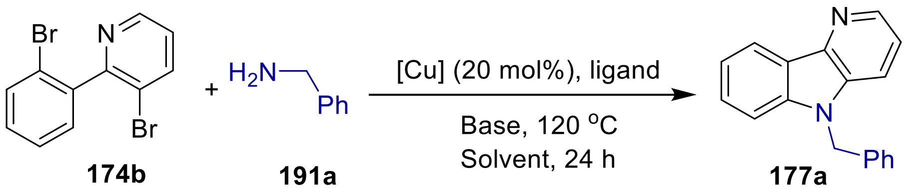


Sơ đồ 1. Cơ chế phản ứng tổng hợp các dẫn xuất β-carboline

Cơ chế phản ứng được đề xuất ở sơ đồ 61. Chất đầu 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine tham gia phản ứng cộng oxi hóa với LPd^0 để tạo phức trung gian Pd(II) (A). Phức trung gian **A** tham gia phản ứng trao đổi phối tử với base NaO*t*Bu tạo thành phức trung gian **B**. Phức trung gian **B** phản ứng với amine nhận được hợp chất phức trung gian **C**. Phản ứng tách loại khử của trung gian **C** tạo thành trung gian **D** là sản phẩm của phản ứng ghép cặp thứ nhất và hoàn nguyên chất xúc tác Pd(0) ban đầu cho vòng xúc tác Pd tiếp theo. Trung gian **D** tiếp tục phản ứng trao đổi phối tử với base NaO*t*Bu tạo thành phức trung gian **E**. Phức trung gian **E** phản ứng với amine nhận được hợp chất phức trung gian **F**. Phản ứng tách loại khử của trung gian **F** tạo thành trung gian D là sản phẩm β-carboline và hoàn nguyên chất xúc tác Pd(0) ban đầu.

3.3.2. Tổng hợp β-carboline và δ-carboline sử dụng xúc tác Cu

Trong luận án này, chúng tôi đã tổng hợp thành công một số vòng carboline bằng phản ứng ghép đôi C-N hai lần sử dụng xúc tác Pd đã được mô tả ở trên. Phương pháp này có vài hạn chế như xúc tác Pd đắt tiền, phạm vi phản ứng hẹp. Việc ứng dụng các muối đồng rẻ tiền, ổn định và sẵn có thay vì các chất xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền kết hợp với các phối tử đắt tiền đang được quan tâm đáng kể hiện nay trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất carbazole bằng phương pháp sử dụng chất xúc tác Cu [18]. Để khám phá các ứng dụng tiếp theo trong phản ứng ghép đôi C-N với sự có mặt của xúc tác Cu, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất β- và δ-carboline từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có sử dụng xúc tác muối đồng với mục tiêu đưa ra được phương pháp tổng hợp mới có năng suất tốt và độ chọn lọc cao, phạm vi phản ứng mở rộng. Điều kiện tối ưu của phản ứng tổng hợp các dẫn xuất δ-carbolines **177** được mô tả trong bảng 4.



*Sơ đồ 62. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines **177a***

*Bảng 2. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines **177a***

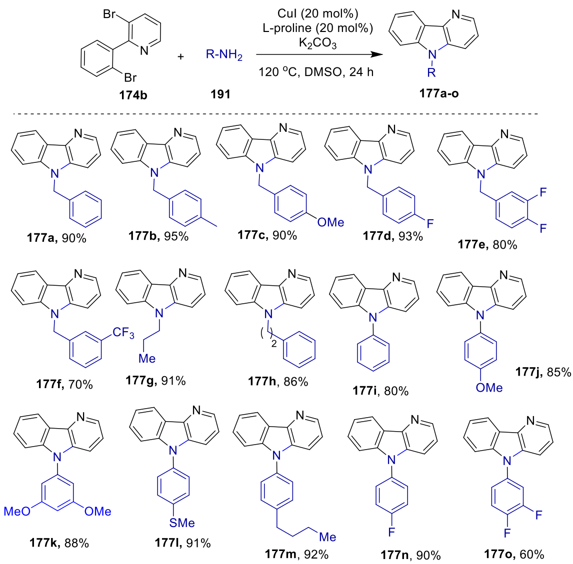
STT	**Xúc tác**	**Phối tử**	**Base**	**Dung môi**	**Hiệu suất (%)**
1	CuI	BINAP	K_2CO_3	DMSO	45
2	CuI	dppe	K_2CO_3	DMSO	36
3	CuI	IPr.HCl	K_2CO_3	DMSO	52
4	CuI	1,10-phenanthroline	K_2CO_3	DMSO	42
5	CuI	bipyridine	K_2CO_3	DMSO	40
6	**CuI**	**L-proline**	$\mathbf{K_2CO_3}$	**DMSO**	**90**
7	CuI	L-proline	K_3PO_4	DMSO	79
8	CuI	L-proline	Cs_2CO_3	DMSO	82
9	CuI	L-proline	KO*t*Bu	DMSO	47
10	CuI	L-proline	KOH	DMSO	72
11	CuBr	L-proline	K_2CO_3	DMSO	85
12	CuCl	L-proline	K_2CO_3	DMSO	83
13	CuI	L-proline	K_2CO_3	DMF	82
14	CuI	L-proline	K_2CO_3	NMP	85
15	CuI	L-proline	K_2CO_3	Dioxane	-
16	-	L-proline	K_2CO_3	DMSO	-

[a] Hiệu suất thu được bằng phương pháp tinh chế trên cột sắc ký.

174b (1.3 mmol), **191a** (2.0 equiv.), base (3 equiv.), [Cu] catalyst (20 mol%), phối tử (20 mol%), 120 °C, 24 h.

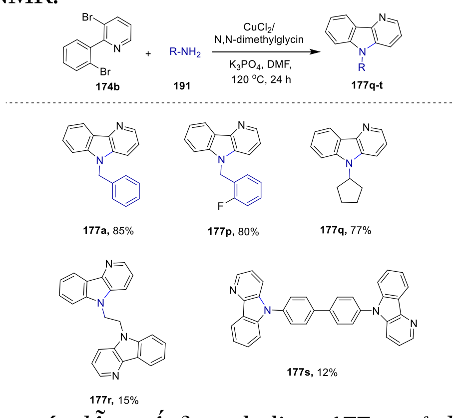
Phản ứng ghép đôi C-N hai lần giữa hợp chất **174b** (1,3 đương lượng) và benzylamine **191a** (2 đương lượng) được thực hiện để khảo sát điều kiện phản ứng tối ưu. Đầu tiên, phản ứng được thực hiện ở 120°C trong 24 giờ với sự có mặt của xúc tác CuI (20 mol%), base K_2CO_3 và dung môi DMSO. Một số phối tử như BINAP, dppe, Ipr, 1,10-phenanthroline, bipyridine được khảo sát, tuy nhiên đều cho hiệu suất tổng hợp carboline **177a** thấp 36-52% (mục 1-5, bảng 1). L-proline là phối tử phù hợp nhất cho phản ứng này, hiệu suất tổng hợp hợp chất **177a** đạt 90% (mục 6). Khi thay thế K_2CO_3 bằng các base khác như K_3PO_4, KOH, KOtBu, Cs_2CO_3 (mục 7-10), tuy nhiên K_2CO_3 vẫn là base phù hợp nhất. Khi thay thế CuI bằng các muối đồng phổ biến khác như CuBr, CuCl (mục 11-12), hiệu suất tổng hợp hợp chất **177a** đạt khoảng 83-85%, thấp hơn so với khi dùng xúc tác CuI. Tiếp theo, sự ảnh hưởng của một số dung môi (DMSO, NMP, DMF, dioxane) đến hiệu suất đã được khảo sát (mục 13-15). Kết quả cho thấy DMSO là dung môi phù hợp nhất cho phản ứng tổng hợp hợp chất **177a** (mục 6). Ngoài ra, khi không sử dụng xúc tác, phản ứng không xảy ra (mục 16). Như vậy, điều kiện phản ứng tối ưu để tổng hợp hợp chất δ-carboline **177a** như sau: xúc tác CuI (20 mol%), base K_2CO_3, phối tử L-proline (20 mol%), 120°C, 24 h.

Cấu trúc của hợp chất **177a** được xác định bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Trên phổ ^{1}H-NMR của hợp chất **177a** xuất hiện tín hiệu singlet với cường độ mạnh tại độ dịch chuyển 5,45 ppm đặc trưng cho proton methylene thuộc vòng benzyl. Tín hiệu doublet-doublet tại 8,55 ppm được quy kết cho proton H-2. Các proton còn lại cộng hưởng trong khoảng 8,43-7,06 ppm. Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất **177a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 18 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử. Nguyên tử carbon CH_2 thuộc vòng benzyl cộng hưởng tại 46,56 ppm.



*Sơ đồ 63. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines **177a-o** sử dụng xúc tác CuI*

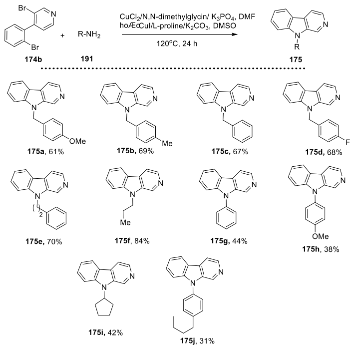
Áp dụng điều kiện phản ứng tối ưu như trên, 15 dẫn xuất δ-carboline **177a-o** đã được tổng hợp với hiệu suất 60-95% (bảng 2). Nhìn chung, phản ứng giữa hợp chất **174a** và amine chứa nhóm thế cho điện tử (methyl, methoxy) hiệu suất phản ứng tốt hơn so với các amine chứa nhóm thế hút điện tử. Cấu trúc của các hợp chất δ-carboline **177a-o** được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như ^{1}H NMR, ^{13}C NMR.



*Sơ đồ 64. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines **177q-t** sử dụng xúc tác $CuCl_2$*

Khi sử dụng xúc tác $CuCl_2$, N,N-dimethylglycin, K_3PO_4 và dung môi DMF, chúng tôi đã tổng hợp thêm được 4 hợp chất δ-carboline **177p-s** từ các amine khác nhau theo sơ đồ 64.

Tương tự, sử dụng xúc tác CuI và $CuCl_2$, 10 dẫn xuất β-carboline **175a-h** đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng đóng vòng giữa hợp chất **174b** và các amine **191a-h**. Hiệu suất tổng hợp các hợp chất β-carboline **175a-h** đạt khoảng 31-84% (sơ đồ 65).



*Sơ đồ 65. Tổng hợp các hợp chất β-carboline **175** sử dụng xúc tác Cu*

Kết quả thực nghiệm cho thấy hiệu suất tổng hợp các hợp chất β-carboline **175** khi sử dụng xúc tác CuI thấp hơn so với khi sử dụng xúc tác Pd. Tuy nhiên, xúc tác CuI có giá thành rẻ hơn, phạm vi phản ứng rộng

*Bảng 3. So sánh hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất β-carboline **175***

STT	Hợp chất	R	Hiệu suất (%)^a	Hiệu suất (%)^b
1	**175a**	4-MeO-C_6H_4-CH_2-	87	61
2	**175b**	4-Me-C_6H_4-CH_2-	85	69
3	**175c**	Ph	88	67
4	**175d**	4-F-C_6H_4-CH_2-	82	68
5	**175e**	$PhCH_2CH_2$-	92	70
6	**175f**	$CH_3CH_2CH_2$-	90	84
7	**175g**	C_6H_5-	92	44
8	**175h**	4-MeO-C_6H_4-	60	38

^{a} $Pd_2(dba)_3$, Dppf, NaOtBu, toluene, 110°C
^{b} CuI, *L*-proline, K_2CO_3, DMSO, 120 °C

Như vậy, các dẫn xuất β-carboline và δ-carboline đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng ghép đôi C-N hai lần sử dụng xúc tác CuI giữa 2,2'-dibromobiaryl và các amine bậc một. Đây là phương pháp tổng hợp đơn giản, nguyên liệu rẻ tiền sẵn có, có thể ứng dụng cho nhiều amine có các nhóm chức khác nhau.

KẾT LUẬN

Với mục tiêu nghiên cứu các xúc tác mới và các điều kiện tối ưu cho phản ứng ghép cặp C-N để tổng hợp các hợp chất dị vòng, luận án đã thu được những kết quả sau:

1. Đã nghiên cứu đưa ra hệ xúc tác phù hợp là xúc tác $Pd_2(dba)_3$/CuI (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu và điều kiện tối ưu là dung môi toluene ở 110ºC trong khoảng 12 giờ để tổng hợp 09 dẫn xuất 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (PIDI) **167a-i** thông qua phản ứng ghép cặp C-N. Hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 61-76%.
2. Đã nghiên cứu đưa ra hệ xúc tác phù hợp là hệ xúc tác $Pd_2(dba)_3$/CuI (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu và điều kiện tối ưu là dung môi toluene ở 110ºC trong khoảng 12 giờ để tổng hợp 06 dẫn xuất 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole **169a-f** thông qua phản ứng ghép cặp C-N giữa 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine và các amine. Hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 52-83%.
3. Đã nghiên cứu đưa ra hệ xúc tác phù hợp là CuCl và CuI với sự có mặt của phối tử *L*-proline và bazơ để tổng hợp 17 dẫn xuất carbazole **171a-r** thông qua phản ứng N-aryl hóa hai lần giữa 2,2'-dibromodiphenyl và các amine bậc một và 17 dẫn xuất δ-carboline **177a-s** thông qua phản ứng giữa 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine và các amine bậc một. Hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 40-95%.
4. Đã nghiên cứu đưa ra hệ xúc tác phù hợp là xúc tác $Pd_2(dba)_3$ và phối tử Dppf để tổng hợp 10 dẫn xuất β-carboline **175a-j** thông qua phản ứng ghép cặp C-N giữa 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine và amine bậc một. Hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 62-95%.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Lần đầu tiên nghiên cứu phát triển các xúc tác đồng CuCl, CuI và *L*-proline cho phản ứng ghép cặp 2 lần C-N để tổng hợp các dẫn xuất của carbazole từ 2,2'-dibromobiphenyl và amine. Phương pháp này có thể áp dụng cho nhiều nhóm chức khác nhau, phản ứng được với cả amine thơm và amine aliphatic, không cần sử dụng các xúc tác kim loại quý hiếm.

2. Lần đầu tiên sử dụng xúc tác Cu và *L*-proline cho phản ứng ghép cặp C–N để tổng hợp β- và δ-carboline từ dibromopyridine và amine. Phương pháp này có thể áp dụng cho nhiều nhóm chức, phản ứng được với cả amine thơm, amine aliphatic, cho hiệu suất và độ chọn lọc cao.
3. Lần đầu tiên phát triển phương pháp tổng hợp hợp chất hữu cơ PIDI, tiềm năng ứng dụng trong dược phẩm và vật liệu. Phương pháp này dựa trên quá trình domino gồm hai phản ứng ghép C–N sử dụng xúc tác Pd và Cu, không sử dụng chất isocyanide độc hại như trong công bố trước đó. Phương pháp cho phép tạo ra nhiều dẫn xuất PIDI với hiệu suất cao (61–76%). Các cấu trúc của hợp chất tổng hợp đã khẳng định bằng các phương pháp phổ MS, NMR và phương pháp nhiễu xạ tia X đơn phân tử.

CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Quang Hưng, Nguyen Minh Quan, Hoang Van Dong, Trinh Duy Nguyen, Hoang Le Tuan Anh, Trieu Quy Hung, Nguyen Van Tuyen, Ngo Thi Thuan, Tuan Thanh Dang, Peter Langer. Synthesis of 5-aryl-5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indoles by domino Pd- and Cu-catalyzed C–N coupling reactions. Synlett 2019, 30, 3, 303-306.
2. Trần Quang Hưng, Nguyễn Minh Quân, Bàn Văn Phúc, Nguyễn Quyết Tiến, Nguyễn Ngọc Tuấn, Nguyễn Quảng An, Trương Thị Thanh Nga, Nguyễn Ngọc Thanh, Đặng Thanh Tuấn. Phát triển hệ xúc tác lưỡng kim loại (Pd và Cu) đồng thể trong tổng hợp hệ dị vòng 8-methyl-5-aryl-5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole. Tạp chí xúc tác và hấp phụ Việt Nam, 2019, 8, 1, 76-81.
3. Ha Nam Do, Nguyen Minh Quan, Ban Van Phuc, Dinh Van Tinh, Nguyen Tien Quyet, Truong Thi Thanh Nga, Van Tuyen Nguyen, Tran Quang Hung, Tuan Thanh Dang, Peter Langer. Efficient copper-catalysed synthesis of carbazoles by double
N-arylation of primary amines with 2,2′-dibromobiphenyl in the presence of air. Synlett 2021, 32, 611-615.
4. Ban Van Phuc, Ha Nam Do, Nguyen Minh Quan, Nguyen Ngoc Tuan, Nguyen Quang An, Nguyen Van Tuyen, Hoang Le Tuan Anh, Tran Quang Hung, Tuan Thanh Dang, Peter Langer. Copper-catalyzed synthesis of β- and δ-carbolines by double N-arylation of primary amines. Synlett 2021, 32, 10, 1004-1008.
5. Bàn Văn Phúc, Nguyễn Minh Quân, Nguyễn Hiển, Nguyễn Quyết Tiến, Trương Thị Thanh Nga, Nguyễn Ngọc Tuấn, Nguyễn Quảng An, Cù Hồng Hạnh, Đặng Thanh Tuấn, Trần Quang Hưng. Nghiên cứu phương pháp tổng

hợp hiệu quả β- và δ-carboline sử dụng xúc tác đồng. Tạp chí xúc tác và hấp phụ Việt Nam, 2022, 11, 4, 50-56.