

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**

**BỘ CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

Hà Nội – 2024

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Mã số: 9.44.01.14

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền
2. TS. Trần Quang Hưng

Hà Nội – 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án này là sản phẩm của quá trình nghiên cứu của bản thân dưới sự hướng dẫn khoa học của tập thể hướng dẫn. Những kết quả nghiên cứu đã được công bố chung với các tác giả khác đều được sự đồng thuận của đồng tác giả khi đưa vào vào luận án này. Tất cả số liệu và kết quả được trình bày đều hoàn toàn trung thực và chưa từng xuất hiện trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào ngoại trừ những công trình công bố của bản thân và nhóm nghiên cứu. Tôi cam kết rằng tất cả các tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ, trung thực và rõ ràng, đảm bảo tính chính xác và sự đồng nhất trong quá trình nghiên cứu. Luận án này đã được hoàn thành trong khoảng thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Đồng thời, tôi xác nhận rằng mọi công đoạn và kết quả của luận án đều tuân thủ quy định của Học viện.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Minh Quân

LỜI CẢM ƠN

Với lòng biết ơn sâu sắc, tôi muốn bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến GS.TS. Nguyễn Văn Tuyền và TS. Trần Quang Hưng, những người thầy trực tiếp hướng dẫn, tận tâm chỉ bảo, giúp đỡ tôi suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án. Sự hỗ trợ của các thầy là nguồn động viên to lớn để tôi thực hiện công việc nghiên cứu.

Tôi cũng xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến PGS.TS Đặng Thị Tuyết Anh, TS. Lê Nhật Thùy Giang, TS. Nguyễn Hà Thanh cùng các nghiên cứu viên trong phòng Hóa dược, phòng Hóa sinh ứng dụng, cũng như các cán bộ tại Viện Hóa học, người đã hỗ trợ tôi một cách tận tâm về mặt thực nghiệm trong quá trình thực hiện luận án.

Lời cảm ơn cũng được dành đến các thầy cô Khoa Hóa học, Học viện Khoa học và Công nghệ, đã dành thời gian giảng dạy và hướng dẫn cho tôi hoàn thành các học phần và chuyên đề trong chương trình đào tạo. Tôi cũng muốn gửi lời cảm ơn đặc biệt đến Ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, và các phòng chức năng của Học viện Khoa học và Công nghệ, đã hỗ trợ tôi với các thủ tục liên quan đến học tập và thực hiện luận án.

Tôi cũng mong muốn bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Ban lãnh đạo cơ quan công tác đã tạo ra điều kiện thuận lợi về thời gian, công việc và thủ tục để tôi có thể học tập và nghiên cứu một cách hiệu quả.

Cuối cùng, lời cảm ơn được gửi đến gia đình, người thân, bạn bè, và đồng nghiệp, những người đã luôn đồng hành và hỗ trợ tôi trong mọi khía cạnh suốt quá trình thực hiện luận án.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Minh Quân

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Diễn giải
AcOH	Acetic acid
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome – Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải do virus HIV
aq.	Dung dịch
[bmim+][Br-]	1-Butyl-3-methylimidazolium bromide
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	Dichloromethane
dd	doublet of doublet
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDDA	Ethylenediaminediacetic acid
Et ₃ N	Triethylamine
EtOAc	Ethyl acetate
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy – phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
HMBC	Heteronuclear mutiple bond connectivity – Phổ HMBC (Phổ tương tác dị hạt nhân qua nhiều liên kết)
HSQC	Heteronuclear single-quantum coherence – Phổ HSQC (Phổ tương tác dị hạt nhân qua một liên kết)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry – Phổ khối lượng phân giải cao
<i>h</i> TopII	human topoisomerase II – enzyme topoisomerase II ở người
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration – Nồng độ tác dụng ức chế 50% sự tăng sinh dòng tế bào thử nghiệm
IR	Infrared Spectroscopy – Phổ hồng ngoại
K562	Dòng tế bào ung thư máu K562
KB	Dòng tế bào ung thư biểu mô KB

LDA	Lithium diisopropylamide
Lu-1	Dòng tế bào ung thư phổi Lu-1
m	multiplet
MCF-7	Dòng tế bào ung thư vú MCF-7
MeCN	Acetonitrile
Mn(OAc) ₃	Manganese(III) acetate
MTT	3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide
PBS	Phosphate-buffered saline
PC-3	Dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt PC-3
Pd(OAc) ₂	Palladium (II) acetate
Ph ₃ P	Triphenylphosphine
p-TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid
q	quartet
Rnase	Ribonuclease: enzyme thủy phân liên kết của phân tử RNA
rt	Nhiệt độ phòng
s	singlet
t	triplet
td	triplet of doublet
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography – Sắc ký lớp mỏng
Δ	Đun nóng
¹³ C NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon ¹³ C
¹ H NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton ¹ H

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine dưới điều kiện không xúc tác	4
Sơ đồ 2. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ α -tosyloxyketone và từ ketone	4
Sơ đồ 3. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ các ketone bằng cách tổng hợp tại chỗ các α -iodoketone	5
Sơ đồ 4. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine được xúc tác bởi đồng (Cu) giữa α -diazoketone và 2-aminopyridine	5
Sơ đồ 5. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ muối alkynyl(phenyl)iodonium	6
Sơ đồ 6. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ 1-bromo-2-phenylacetylene/1,1-dibromo-2-phenylethene	7
Sơ đồ 7. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ các arylglyoxal hydrate	8
Sơ đồ 8. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine bằng phản ứng gắn đôi Tandem	9
Sơ đồ 9. Tổng hợp imidazopyridin thông qua quá trình khử amin nội phân tử được xúc tác bởi Cu(II)/Fe(III) của ankin	9
Sơ đồ 10. Cơ chế phản ứng khử amin nội phân tử được xúc tác bởi Cu(II)/Fe(III) của ankin	10
Sơ đồ 11. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a] -pyridin từ 2-aminopyridin và keton thông qua chức năng hóa liên kết C–H của keton aryl	11
Sơ đồ 12. Cơ chế của phản ứng tổng hợp các dẫn xuất từ 2-aminopyridin và keton thông qua chức năng hóa liên kết C–H của keton aryl.	11
Sơ đồ 13. Phương pháp tổng hợp Fischer – Borsche	14
Sơ đồ 14. Phản ứng đóng vòng Fischer – Borsche của hydrazone	14
Sơ đồ 15. Dẫn xuất benzo[c]carbazole tổng hợp từ các hợp chất 2,2'-diaminobiaryl	15
Sơ đồ 16. Phương pháp Graebe – Ullmann	15
Sơ đồ 17. Tổng hợp carbazole qua trung gian palladacycle	16
Sơ đồ 18. Tổng hợp carbazole bằng phản ứng đóng vòng 2-iododiphenylamine-2-carboxylic	17
Sơ đồ 19. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Fagnou	17
Sơ đồ 20. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Larock	18
Sơ đồ 21. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Ackermann và Althammer	18

Sơ đồ 22. Tổng hợp carbazole sử dụng hypervalent Iodine.....	19
Sơ đồ 23. Tổng hợp carbazole sử dụng hệ xúc tác Ir/Cu.....	19
Sơ đồ 24. Cơ chế tổng hợp carbazole sử dụng hệ xúc tác Ir/Cu.....	19
Sơ đồ 25. Tổng hợp carbazole bằng phản ứng coupling Buchwald-Hartwig	20
Sơ đồ 26. Quy trình tổng hợp α -carboline bằng phản ứng Graebe-Ullmann cải tiến.	22
Sơ đồ 27. Tổng hợp α -carboline qua phản ứng Diels-Alder	23
Sơ đồ 28. Tổng hợp α -carboline qua phản ứng Diels-Alder-Alder (IEDDA) yêu cầu electron nghịch đảo.....	23
Sơ đồ 29. Tổng hợp α -carboline bằng phản ứng ghép đôi Suzuki-Miyaura.	24
Sơ đồ 30. Tổng hợp α -carboline bằng phản ứng ghép Stille xúc tác với palladium..	24
Sơ đồ 31. Tổng hợp β -carboline bằng phản ứng Pictet-Spengler.....	25
Sơ đồ 32. Tổng hợp β -carboline bằng phản ứng ghép đôi được xúc tác với palladium.	26
Sơ đồ 33. Tổng hợp β -carboline bằng phương pháp vòng hóa với xúc tác vàng	26
Sơ đồ 34. Tổng hợp γ -carboline thông qua phản ứng Graebe-Ullmann biến tính.	27
Sơ đồ 35. Tổng hợp γ -carboline thông qua phản ứng Pictet-Spengler.....	28
Sơ đồ 36. Tổng hợp γ -carboline thông qua phản ứng Diels-Alder.....	28
Sơ đồ 37. Tổng hợp γ -carboline với xúc tác palladium	28
Sơ đồ 38. Tổng hợp γ -carboline với xúc tác đồng.....	29
Sơ đồ 39. Tổng hợp γ -carboline qua phản ứng ngưng tụ với xúc tác axit.	29
Sơ đồ 40. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole	31
Sơ đồ 41. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 8-methyl-5-aryl-5H- pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole	35
\Sơ đồ 42. Tổng hợp 9H-carbazole được benzyl và alkyl hóa.....	38
Sơ đồ 43. Tổng hợp 9H-carbazole được aryl hóa	42
Sơ đồ 44. Tổng hợp các hợp chất bis-carbazole.....	44
Sơ đồ 45. Tổng hợp 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine.....	45
Sơ đồ 46. Ghép CN kép với các dẫn xuất amine để tổng hợp dẫn xuất β -carboline .	45
Sơ đồ 47. Tổng hợp các hợp chất 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine	50

Sơ đồ 48. Ghép CN kép với các dẫn xuất amine.....	51
Sơ đồ 49. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7).....	60
Sơ đồ 50. Phản ứng tổng hợp PIDI.....	61
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	63
Sơ đồ 52. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7).....	67
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.....	67
Sơ đồ 54. Phản ứng tổng hợp hợp chất carbazole 171a	71
Sơ đồ 55. Tổng hợp các dẫn xuất 9H-carbazole 171a-q	73
Sơ đồ 56. Tổng hợp hợp chất bis-carbazole 171r	76
Sơ đồ 57. Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất 9H-carbazole 171	76
Sơ đồ 58. Tổng hợp các dẫn xuất β -carboline 175	78
Sơ đồ 59. Tổng hợp dẫn xuất β -carboline 175a	78
Sơ đồ 60. Tổng hợp các hợp chất β -carboline 175	79
Sơ đồ 61. Cơ chế phản ứng tổng hợp các dẫn xuất β -carboline	82
Sơ đồ 62. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline 177a	83
Sơ đồ 63. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline 177a-o sử dụng xúc tác CuI	86
Sơ đồ 64. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline 177q-t sử dụng xúc tác CuCl ₂	87
Sơ đồ 63. Tổng hợp các hợp chất β -carboline 175 sử dụng xúc tác Cu.....	88

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp PIDI	61
Bảng 2. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp hợp chất carbazole 171a	71
Bảng 3. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp dẫn xuất β -carbolines 175a	79
Bảng 4. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines 177a	83
Bảng 5. So sánh hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất β -carboline 175	88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1. Các thuốc có chứa gốc imidazo[1,2-a]pyridin.....	3
Hình 2. Cấu trúc của các hợp chất carbazole alkaloid có trong tự nhiên.....	12
Hình 3. Một số hợp chất carbazole tiêu biểu đã được sử dụng làm thuốc chống ung thư.....	13
Hình 4. Cấu trúc của α -carboline, β -carboline, γ -carboline, δ -carboline và các dẫn xuất của chúng.....	21
Hình 5. Cấu trúc của các hợp chất dị vòng indole.....	58
Hình 6. Các con đường tổng hợp PIDI đã công bố và dự kiến.....	59
Hình 7. Cấu trúc của một số phối tử hai càng.....	60
Hình 8. Phổ ^1H NMR của hợp chất 167f	64
Hình 9. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 167f	64
Hình 10. Cấu trúc của hợp chất 167f (CCDC number 1874276) xác định bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.....	65
Hình 11. Cơ chế phản ứng đề xuất sử dụng hệ xúc tác Pd-Cu cho phản ứng tổng hợp PIDI.....	66
Hình 12. Phổ ^1H NMR của hợp chất 169d	68
Hình 13. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 169d	69
Hình 14. Một số hợp chất carbazole tiêu biểu.....	70
Hình 15. Phổ ^1H NMR của hợp chất 171e	74
Hình 16. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 171e	75
Hình 17. Một số hợp chất alkaloid chứa khung carbazole.....	77
Hình 18. Phổ ^1H NMR của hợp chất 175a	80
Hình 19. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 175a	80
Hình 20. Phổ ^1H NMR của hợp chất 177a	85
Hình 21. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất 177a	85

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN.....	i
LỜI CẢM ƠN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC SƠ ĐỒ	v
DANH MỤC BẢNG	viii
DANH MỤC HÌNH.....	ix
MỤC LỤC	x
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Tổng quan về dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine.....	3
1.1.1. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ngưng tụ	3
1.1.2. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ghép đôi giữa 2-aminopyridine và nitroolefin.....	8
1.1.3. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ghép nối oxi hóa.....	9
1.1.4. Phản ứng ghép nối oxi hóa giữa 2-aminopyridine và ketone.....	10
1.2. Tổng quan về hợp chất carbazole.....	12
1.2.1. Phương pháp tổng hợp Fischer – Borsche	13
1.2.2. Phương pháp tổng hợp Graebe – Ullmann	15
1.2.3. Tổng hợp carbazole sử dụng xúc tác Pd.....	16
1.2.4. Sử dụng xúc tác Cu, Au, Ag.....	19
1.3. Tổng quan về các hợp chất carboline.	20
1.3.1. Các phương pháp tổng hợp các hợp chất α -carboline.	21
1.3.2. Tổng hợp các hợp chất β -carboline	25
1.3.3. Các phương pháp tổng hợp γ -carboline.....	26
Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM	30
2.1. Phương pháp nghiên cứu, hóa chất và thiết bị	30
2.1.1. Phương pháp nghiên cứu	30
2.1.2. Hóa chất, dung môi	30
2.1.2. Thiết bị.....	30

2.2. Tổng hợp hệ dị vòng 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-<i>b</i>]indole và 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-<i>b</i>]indole.....	31
2.2.1. Tổng hợp các dẫn xuất 5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5- <i>b</i>]indole được aryl hóa.....	31
2.2.2. Tổng hợp 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5- <i>b</i>]indole.....	35
2.3. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được aryl, benzyl và alkyl hóa	38
2.3.1. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được benzyl và alkyl hóa.....	38
2.3.2. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được aryl hóa	42
2.3.3. Tổng hợp hợp chất bis-carbazole.....	44
2.4. Tổng hợp các dẫn xuất δ-carboline và β-carboline	45
2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất β -carboline.....	45
2.4.1. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline.....	50
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	58
3.1. Tổng hợp hệ dị vòng 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-<i>b</i>]indole và 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-<i>b</i>]indole.....	58
3.1.1. Tổng hợp 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5- <i>b</i>]indole.....	59
3.1.2. Tổng hợp 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5- <i>b</i>]indole.....	66
3.2. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được aryl, benzyl và alkyl hóa	69
3.3. Tổng hợp các dẫn xuất δ-carboline và β-carboline	77
3.3.1. Tổng hợp β -carboline sử dụng xúc tác Pd.....	77
3.3.2. Tổng hợp β -carboline và δ -carboline sử dụng xúc tác Cu.....	83
KẾT LUẬN	90
NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	91
CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	92
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	93

MỞ ĐẦU

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 (linh kiện bán dẫn) hiệu ứng trường hữu cơ (OFET), mà còn trong lĩnh vực y sinh như các cảm biến 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- α]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 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 ligand hữu cơ khác nhau để tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa dị tố nitơ qua phản ứng ghép cặp C-N.

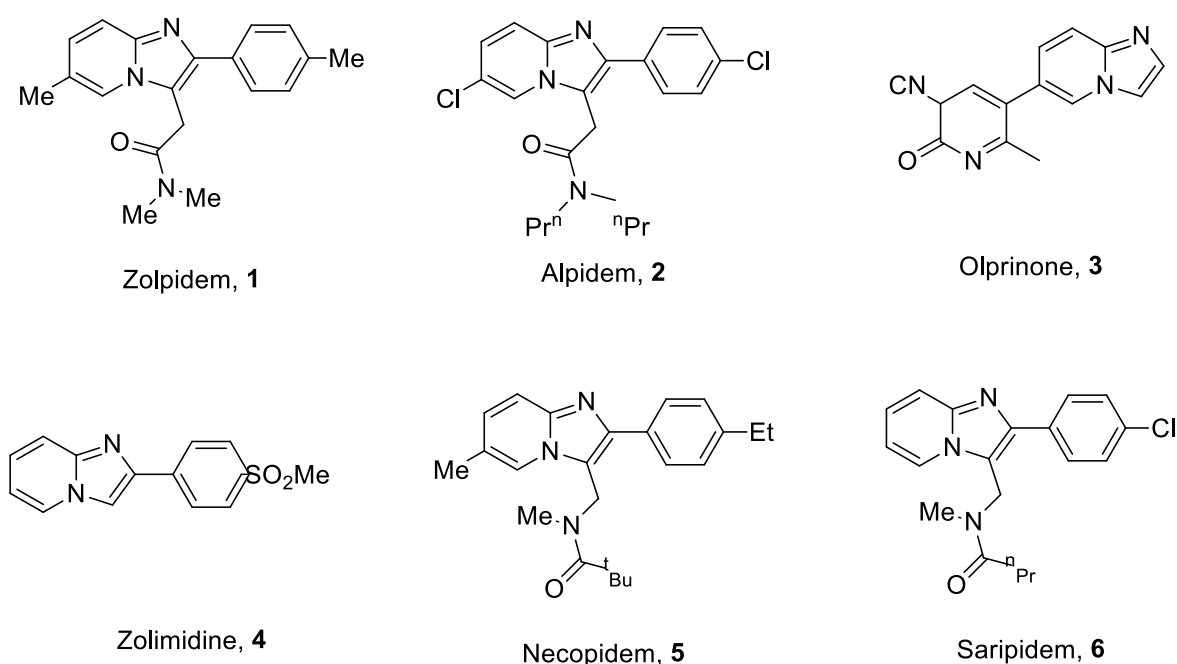
Nội dung nghiên cứu:

- Nghiên cứu sử dụng hệ xúc tác Pd với các ligand 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 ligand 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 ligand 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

1.1. Tổng quan về dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine

Imidazopyridine là hợp chất dị vòng nitơ có chứa gốc imidazole gắn với vòng pyridine [1], 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 [2–12]. Một số loại thuốc thuộc lớp chất này được sử dụng trong điều trị lâm sàng như zolpidem (**1**), được sử dụng trong điều trị chứng mất ngủ [13], alpidem (**2**, tác nhân chống lo âu) [13], olprinone (**3**, để điều trị suy tim cấp) [14], zolimidine (**4**, được sử dụng để điều trị loét dạ dày tá tràng) [15], necopidem và saripidem (**5** và **6**, tác nhân chống lo âu) [16] (Hình 1).

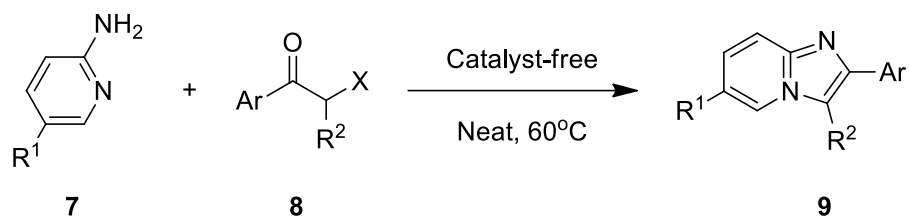


Hình 1. Các thuốc có chứa gốc imidazo[1,2-a]pyridin

Do có hoạt tính sinh học lý thú nên các hợp chất imidazo[1,2-a]pyridine đã được nhiều nhà hóa học quan tâm nghiên cứu các phương pháp tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine.

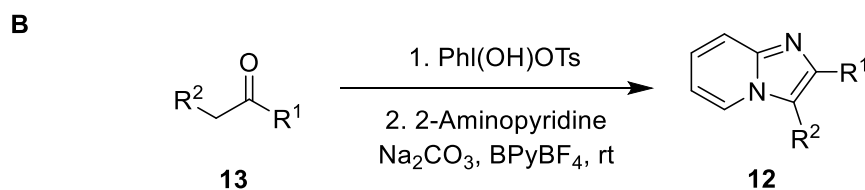
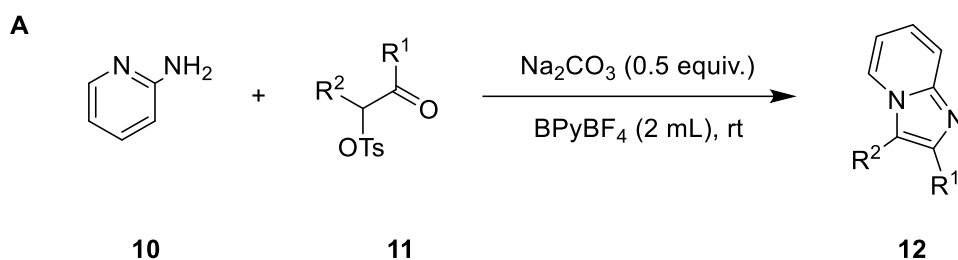
1.1.1. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ngưng tụ

Phản ứng ngưng tụ giữa các α -halo ketone với các 2-aminopyridine nhận được các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine (**9**), ví dụ phản ứng tổng hợp từ 2-aminopyridine (**7**) và α -bromo/chloro ketone (**8**) trong điều kiện không có chất xúc tác như mô tả trong Sơ đồ 1 [17].



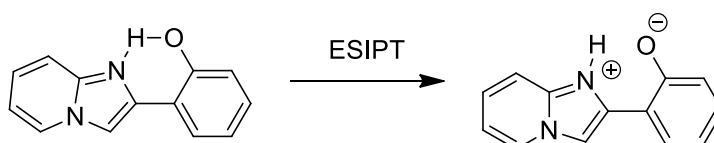
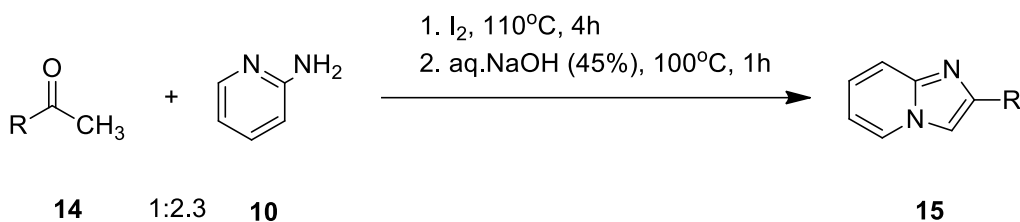
Sơ đồ 1. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine dưới điều kiện không xúc tác

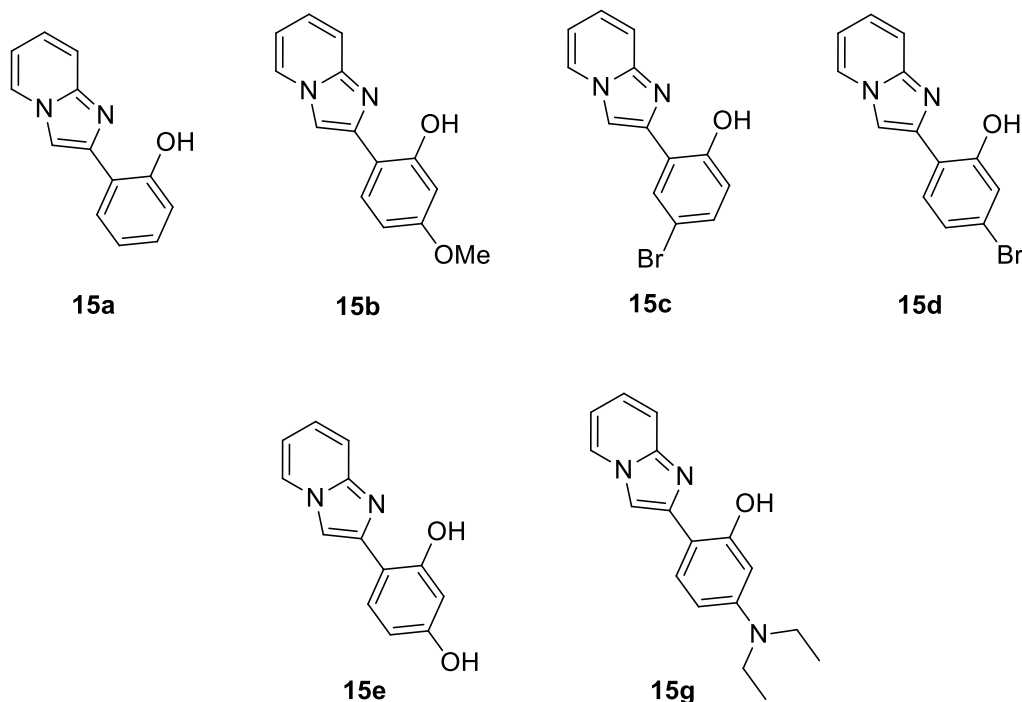
Phản ứng của α -tosyloxyketone (**11**) với 2-aminopyridine (**10**) trong chất lỏng ion BPyBF₄ ở nhiệt độ phòng tạo thành các dẫn xuất imidazopyridine với hiệu suất 72-90% (Sơ đồ 2A). Các imidazopyridine được tổng hợp trực tiếp từ các ketone với hiệu suất 74-81% (Sơ đồ 2B) [18].



Sơ đồ 2. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ alpha-tosyloxyketone và từ ketone

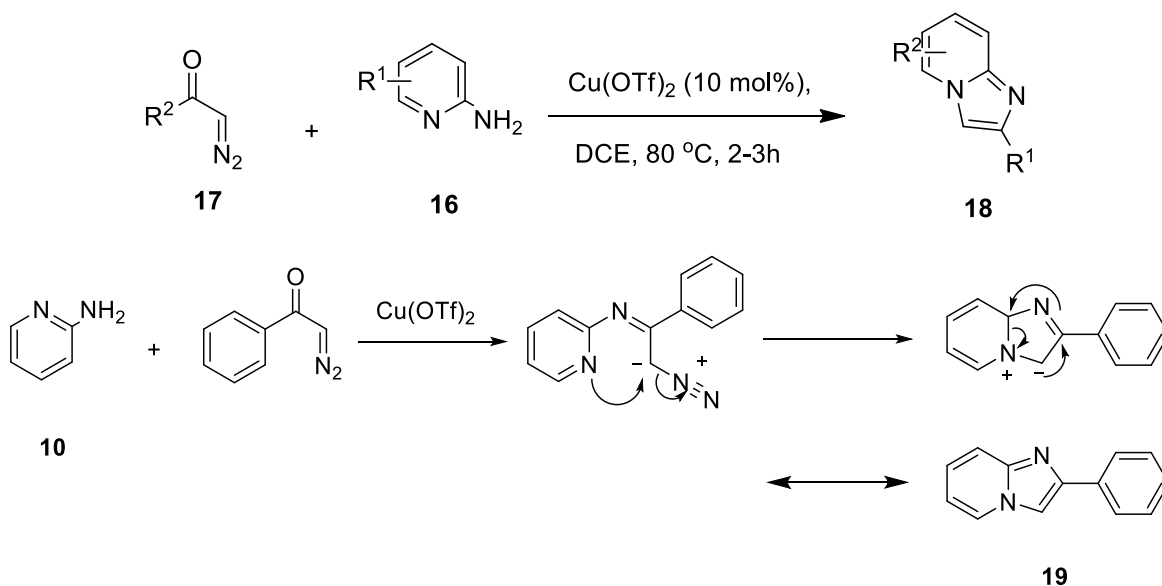
Các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine (**15**) được tổng hợp từ các ketone (**14**) nhờ phản ứng iốt hóa thành α -iodoketone, sau đó phản ứng với amino pyridine tạo thành các imidazopyridine (Sơ đồ 3) [19].





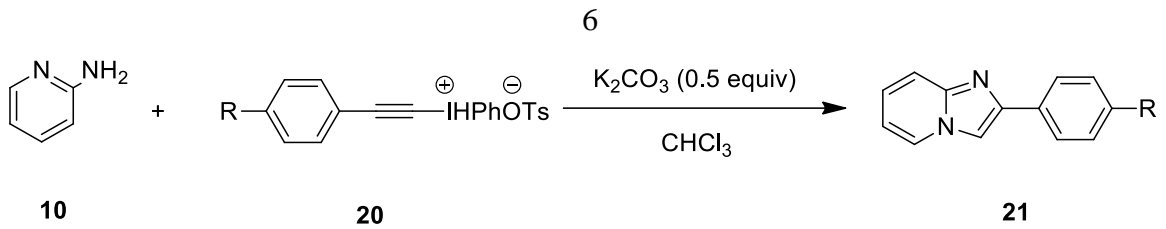
Sơ đồ 3. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ các ketone bằng cách tổng hợp tại chỗ các α -iodoketone

Phản ứng giữa α -diazoketone (**17**) và 2-aminopyridine (**16**) với xúc tác Cu tạo thành các dẫn xuất imidazopyridine (**18**) với hiệu suất và độ chọn lọc cao. Phản ứng hình thành imine sau đó là vòng hóa nội phân tử, cuối cùng tách loại nitơ (Sơ đồ 4) [20].

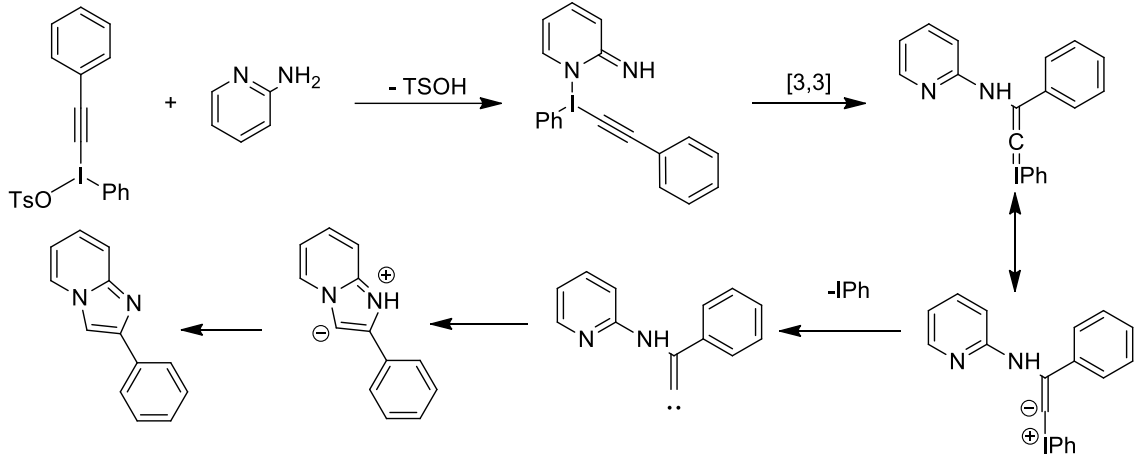


Sơ đồ 4. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine được xúc tác bởi đồng (Cu) giữa α -diazoketone và 2-aminopyridine

Các dẫn xuất imidazopyridin (**21**) được tổng hợp từ muối alkynyl(phenyl)ionium (**20**) và 2-aminopyridine (**10**) với hiệu suất 53-71%. Phản ứng được tiến hành thông qua sự chuyển vị [3,3]-sigmatropic, sau đó là phản ứng vòng hóa nội phân tử (Sơ đồ 5) [21].

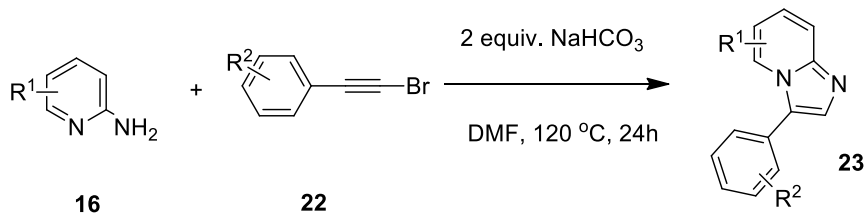


Cơ chế phản ứng

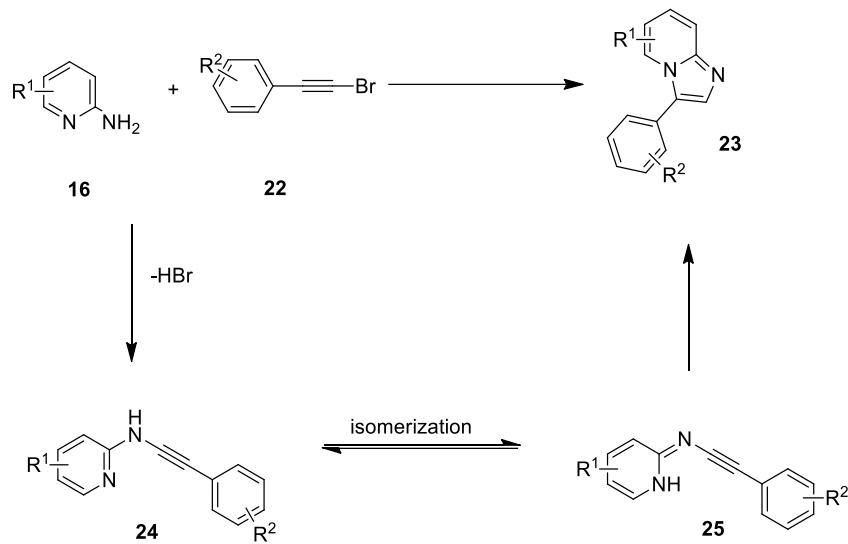


Sơ đồ 5. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ muối alkynyl(phenyl)iodonium

Phản ứng giữa 2-aminopyridine với các haloalkyne tạo thành chất trung gian alkynylamine (**24**), sau đó đồng phân hóa thành chất trung gian (**25**), cuối cùng là đóng vòng nội phân tử để tạo 3-arylimidazo[1,2-a] pyridine (Sơ đồ 6) [22].

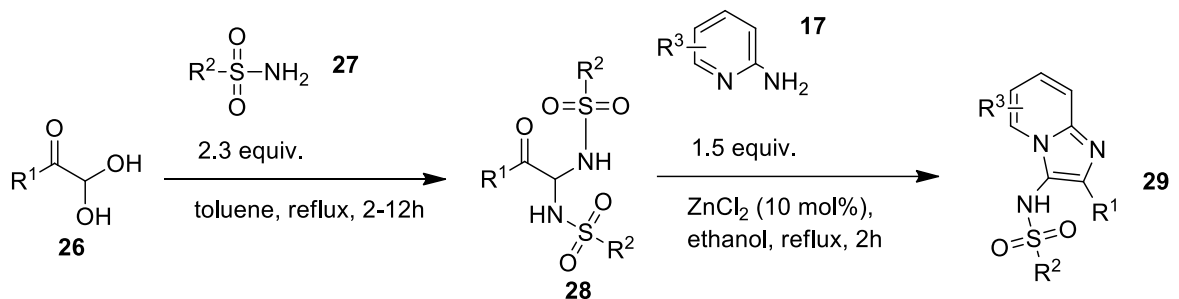


Cơ chế phản ứng

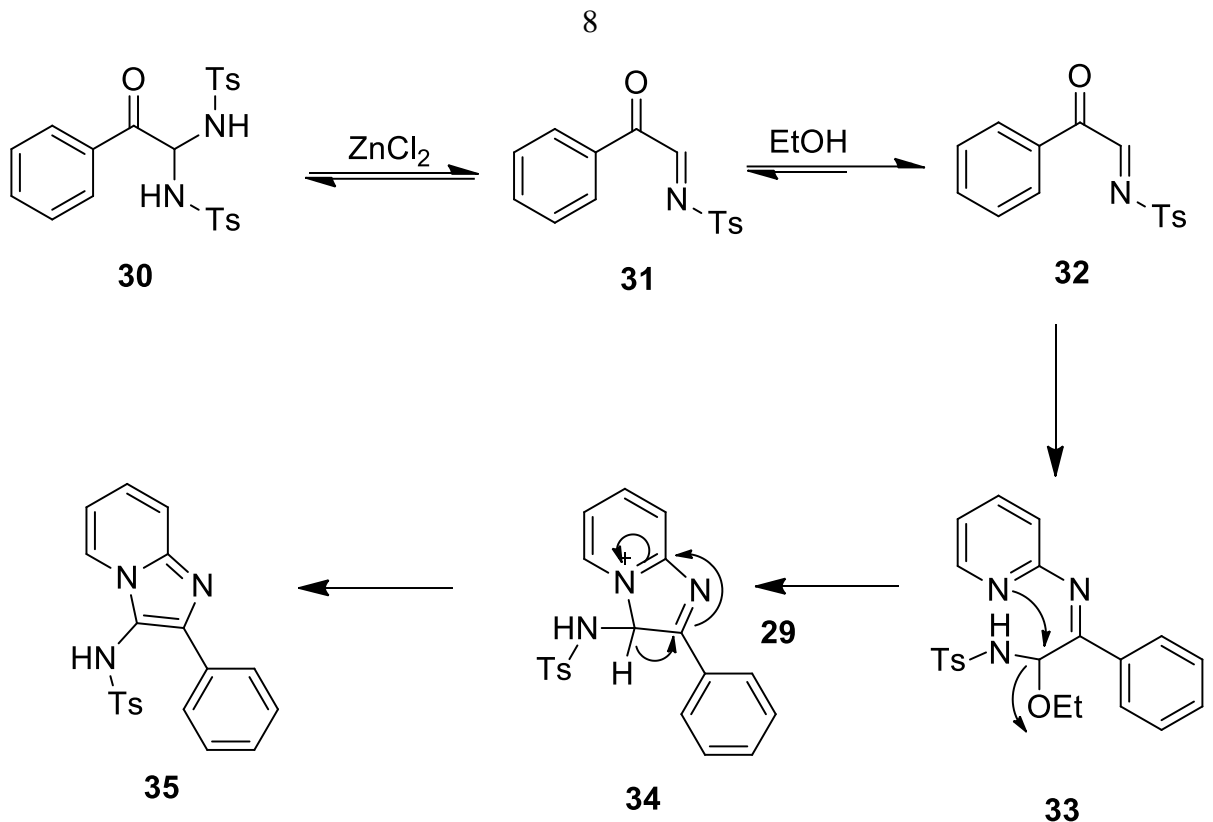


Sơ đồ 6. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ 1-bromo-2-phenylacetylene/1,1-dibromo-2-phenylethene

Các dẫn xuất *N*-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)sulfonamide (**29**) được tổng hợp từ arylglyoxal hydrate, 2-aminopyridine và sulfonamide với hiệu suất từ 28-90% trong điều kiện tối ưu sử dụng xúc tác ZnCl_2 , hỗn hợp dung môi toluen/EtOH với tỷ lệ 2:3 (Sơ đồ 7) [23]. Với sự có mặt của ZnCl_2 , hợp chất **30-Ts** chuyển hóa thành imine và phản ứng với EtOH tạo chất trung gian **32**, sau đó là phản ứng với 2-aminopyridine, vòng hóa nội phân tử và cuối cùng deproton hóa tạo hợp chất **35** (Sơ đồ 7).



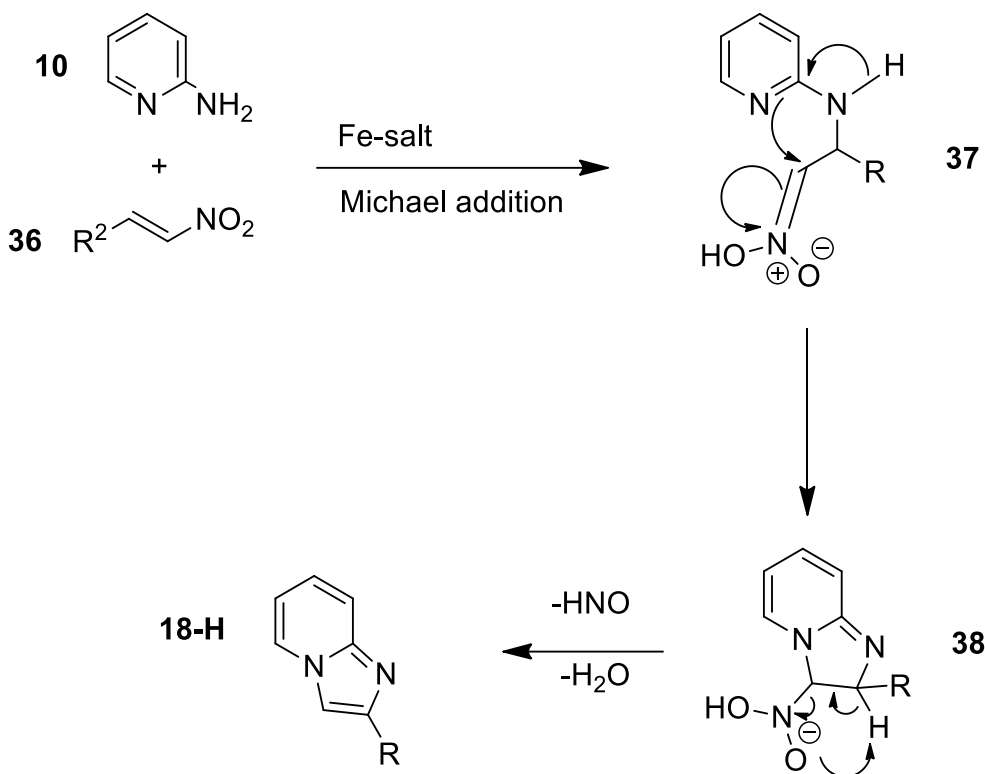
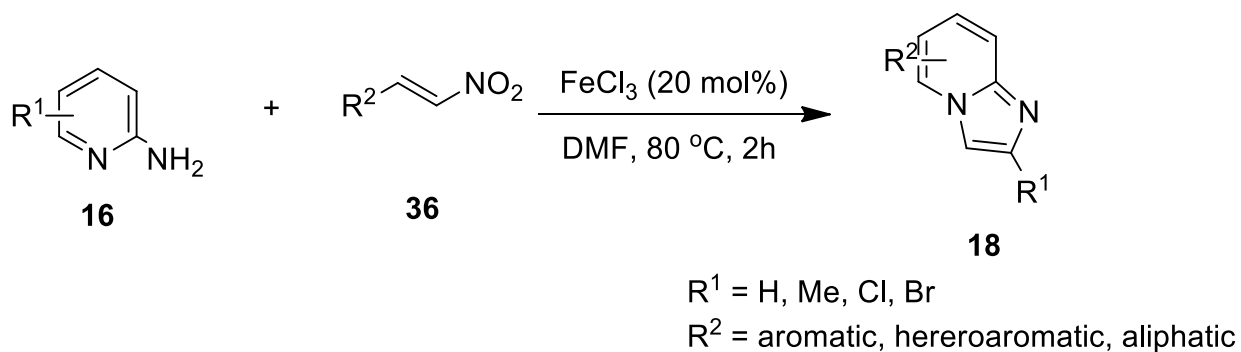
Cơ chế phản ứng



Sơ đồ 7. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ các arylglyoxal hydrate

1.1.2. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ghép đôi giữa 2-aminopyridine và nitroolefin

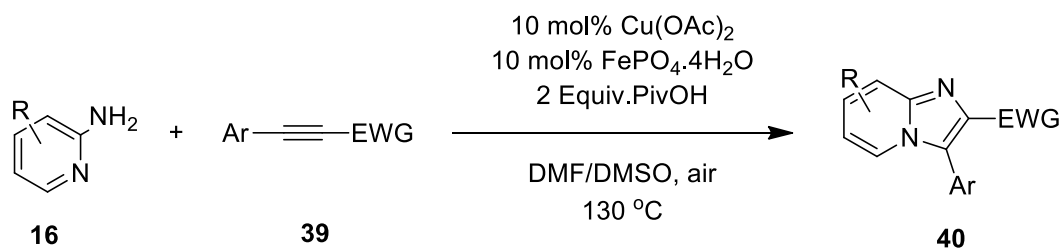
Phản ứng tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine từ nitro olefin với 2-aminopyridin với xúc tác FeCl_3 qua phản ứng cộng Michael, sau đó là quá trình vòng hóa nội phân tử và cuối cùng là quá trình loại bỏ nước và nitroxyl (HNO) (Sơ đồ 8) [24].



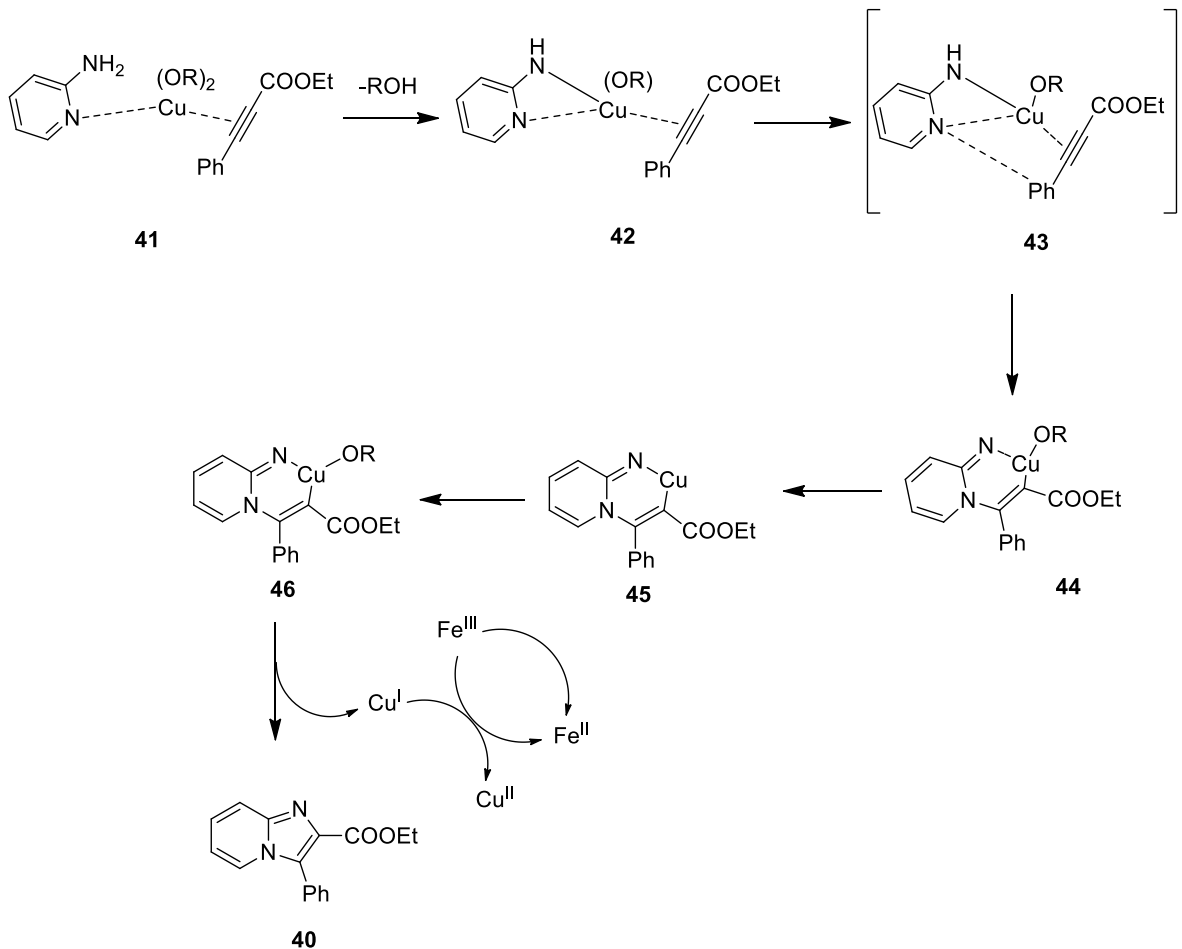
Sơ đồ 8. Tổng hợp imidazo[1,2-a]pyridine bằng phản ứng gắn đôi Tandem

1.1.3. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]pyridine qua phản ứng ghép nối oxi hóa

Phản ứng ghép nối ôxi hóa ankin với aminopyridine để tổng hợp imidazopyridin được xúc tác bởi Cu(II)/Fe(III) (Sơ đồ 9) [26].



Sơ đồ 9. Tổng hợp imidazopyridin thông qua quá trình Tandem được xúc tác bởi Cu(II)/Fe(III) của ankin



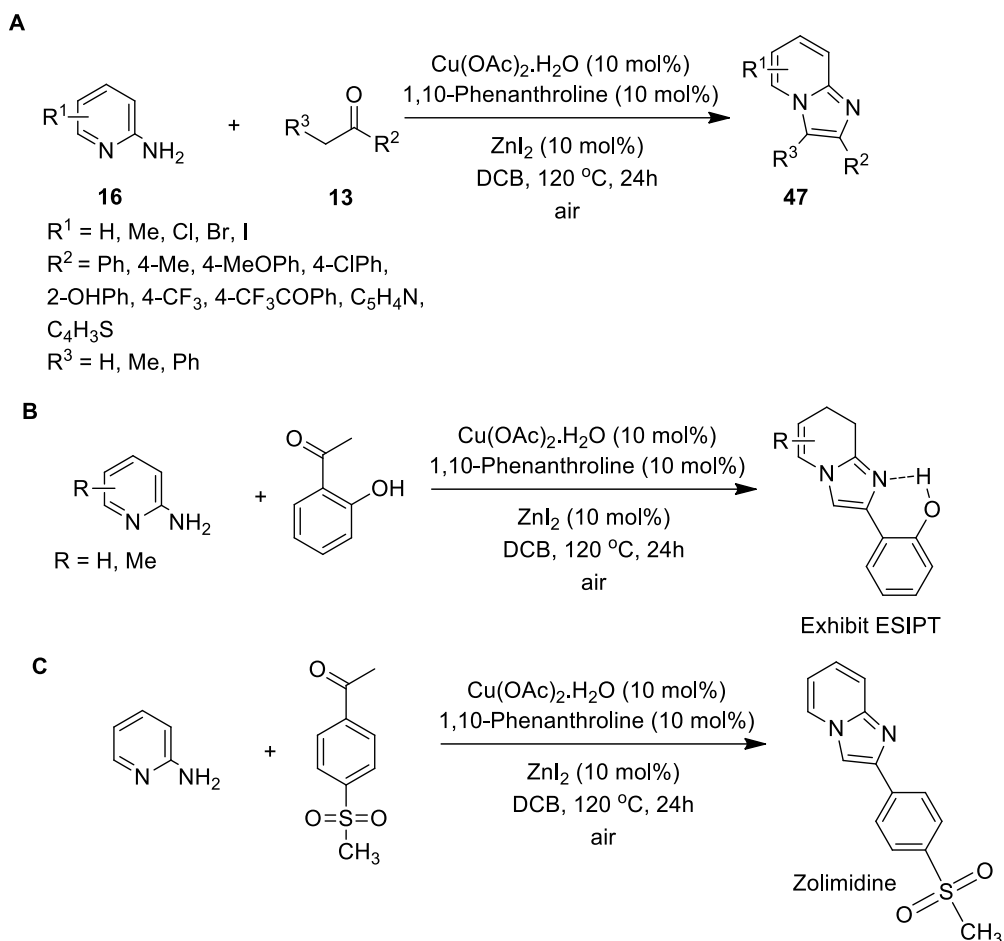
Sơ đồ 10. Cơ chế phản ứng Tandem tổng hợp imidazopyridin được xúc tác bởi Cu(II)/Fe(III) của ankin.

Cơ chế của phản ứng này được biểu diễn trong sơ đồ 10. Đồng tạo liên kết phối tử với nguyên tử nitơ tạo thành sản phẩm **41**, sau đó kích hoạt nối ba chuyển hóa thành chất trung gian **44** qua trạng thái chuyển tiếp **43**. Chất trung gian **44** tạo ra chất trung gian **45**, sau đó được ôxy hóa thành hợp chất Cu (III) hoạt động khi có mặt của oxy không khí tạo thành chất **46**, cuối cùng khử hóa loại bỏ cùng với sự hình thành phức Cu (I). Cu (I) bị oxi hóa thành Cu (II) bởi muối Fe (III) với sự tạo thành Fe (II). Fe (II) dễ dàng chuyển đổi thành Fe (III) khi có mặt oxy không khí để hoàn thành chu trình xúc tác.

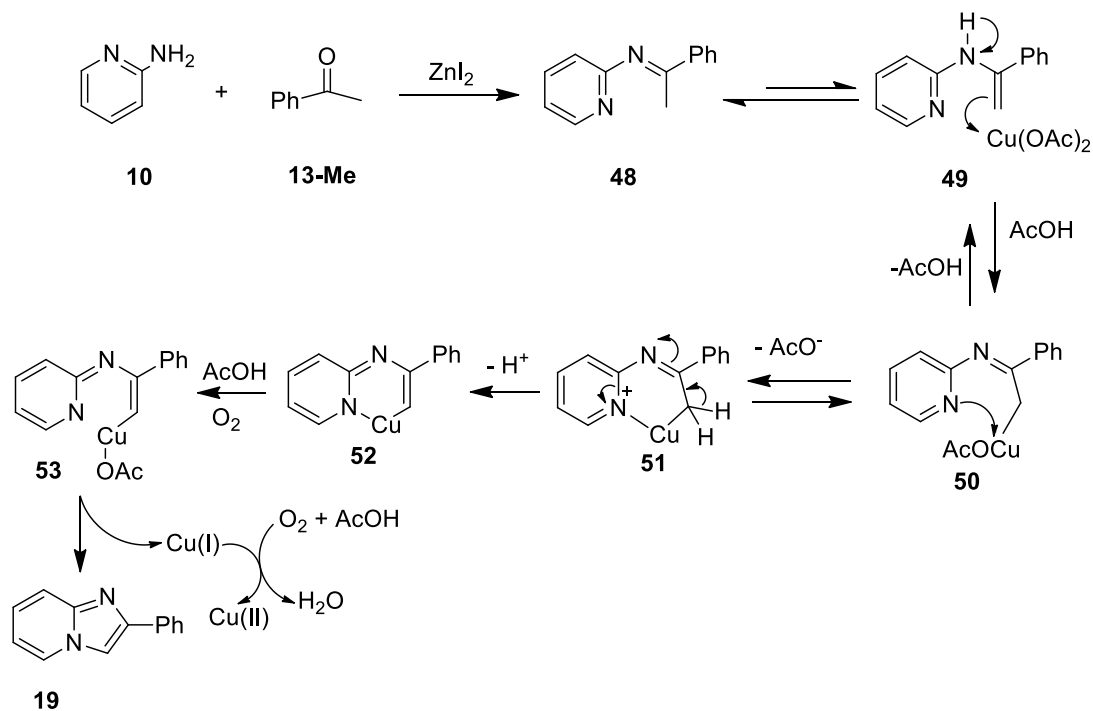
1.1.4. Phản ứng ghép nối oxi hóa giữa 2-aminopyridine và ketone

Các dẫn xuất imidazo[1,2-a]-pyridin được tổng hợp từ 2-aminopyridin và keton như mô tả trong Sơ đồ 11A [24]. Phản ứng được xúc tác bằng Cu(OAc)₂ và muối kẽm được sử dụng làm chất trợ xúc tác trong khi có mặt của oxy không khí.

Ứng dụng phản ứng này đã tổng hợp thành công thuốc Zolimidine (điều trị loét dạ dày) và vật liệu phát quang dựa trên hiệu ứng ESPIT (Excited State Intramolecular Protontransfer – Chuyển dịch Proton nội phân tử ở trạng thái kích thích (Sơ đồ 11B, 11C).



Sơ đồ 11. Tổng hợp các dẫn xuất imidazo[1,2-a]-pyridin từ 2-aminopyridin và keton thông qua chức năng hóa liên kết C–H của keton aryl

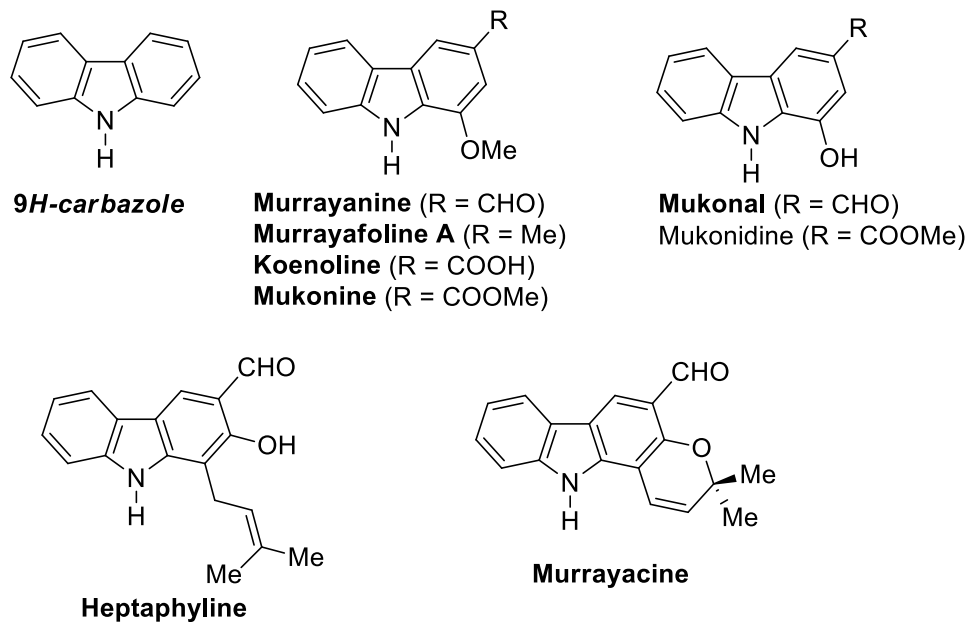


Sơ đồ 12. Cơ chế của phản ứng tổng hợp các dẫn xuất từ 2-aminopyridin và keton thông qua chức năng hóa liên kết C–H của keton aryl.

Cơ chế phản ứng có thể xảy ra được trình bày trong Sơ đồ 12. Ban đầu, imine **48** được tạo thành do phản ứng của aminopyridine và acetophenone, sau khi tautomer hóa thành enamine **49** và phản ứng với $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ để tạo thành trung gian **50**, sau đó tách loại proton hình thành chất trung gian **51**. Chất trung gian **51** [Cu (II)] được oxy hóa thành chất trung gian **52** phức [Cu (III)] hoạt động. Chất **52** tạo ra sản phẩm **19** thông qua quá trình khử với Cu (I) quá trình oxy hóa bởi oxy không khí để hoàn thành chu trình xúc tác.

1.2. Tổng quan về hợp chất carbazole

Carbazole là một hydrocacbon thơm đa vòng bao gồm hai vòng benzen ở hai bên của một vòng pyrrole. Hợp chất carbazole alkaloid có trong tự nhiên (hình 2) đã được Chakraborty và cộng sự chiết tách từ lá của cây *Murraya koenigii* Spreng, các hợp chất đã được khảo sát hoạt tính kháng sinh [27-29]. Hầu hết các hợp chất carbazole alkaloid đã được phân lập từ thực vật bậc cao từ các chi *Murraya*, *Glycosmis*, và *Clausena* thuộc họ Rutaceae [30].

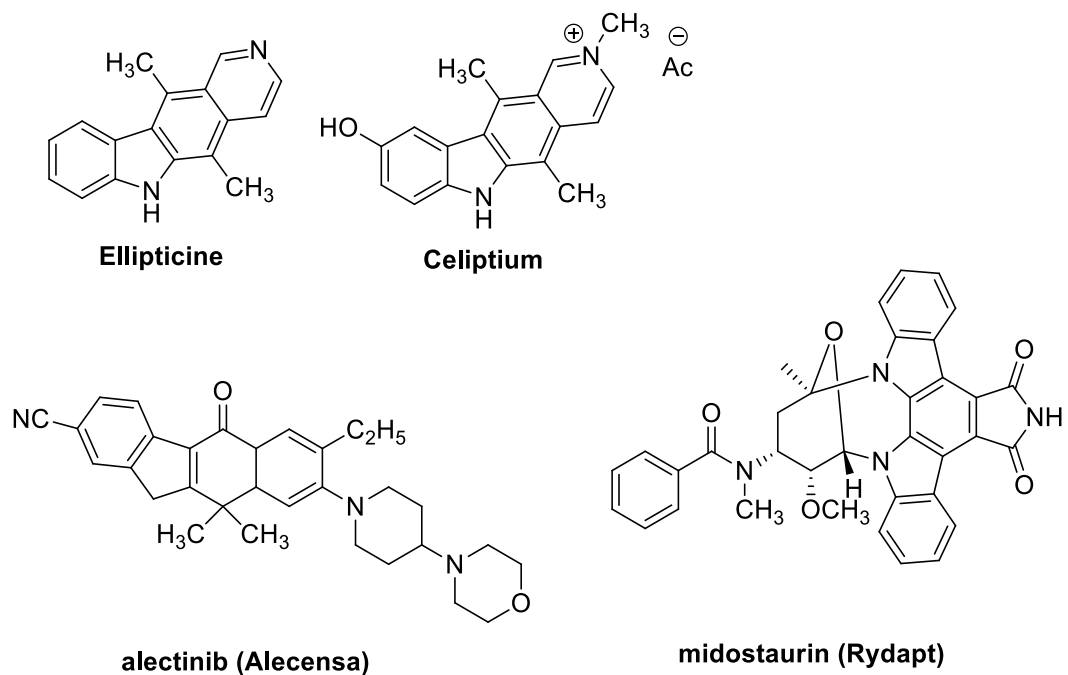


Hình 2. Cấu trúc của các hợp chất carbazole alkaloid có trong tự nhiên

Các hợp chất carbazole sở hữu các đặc điểm cấu trúc hấp dẫn và các hoạt tính sinh học thú vị nên nhận được sự quan tâm đặc biệt của cộng đồng khoa học. Bên cạnh các hợp chất carbazole alkaloid có trong tự nhiên, hàng loạt các dẫn xuất carbazole đã được tổng hợp và có hoạt tính 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 (hình 2) [31-32].

Hiện nay, các dẫn xuất carbazole bao gồm Ellipticine, Celiptium[®], Alecensa[®] và Rydapt[®] (hình 3) đã được cấp phép lưu hành làm thuốc chống ung thư ở một số quốc gia.

Ellipticine, được chiết tách từ lá của cây *Ochrosia elliptica* (Apocynaceae) vào năm 1959 và sau đó được tổng hợp toàn phần, có thể được coi là hợp chất tiêu biểu đầu tiên của lớp chất carbazole[33]. Một chất tương tự ellipticine có tên *N*-methyl-9-hydroxyellipticinium acetate (Celiptium[®]) đã được phát triển, hiện vẫn được sử dụng trong điều trị ung thư vú di căn [34]. Alectinib được phê duyệt lần đầu tiên vào năm 2015 bởi FDA (Mỹ) [35] và Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (EMA) [36] dùng để điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC) và bệnh kinase u lympho không sản sinh (ALK) [37]. Năm 2017, FDA và EMA đã cho phép midostaurin (CGP41251, PKC412, Rydapt[®]) (Novartis) (Hình 3), một chất ức chế tyrosine kinase 3 (FLT3) sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) và bệnh tăng sinh tế bào mastocytosis (SM) [38-39].

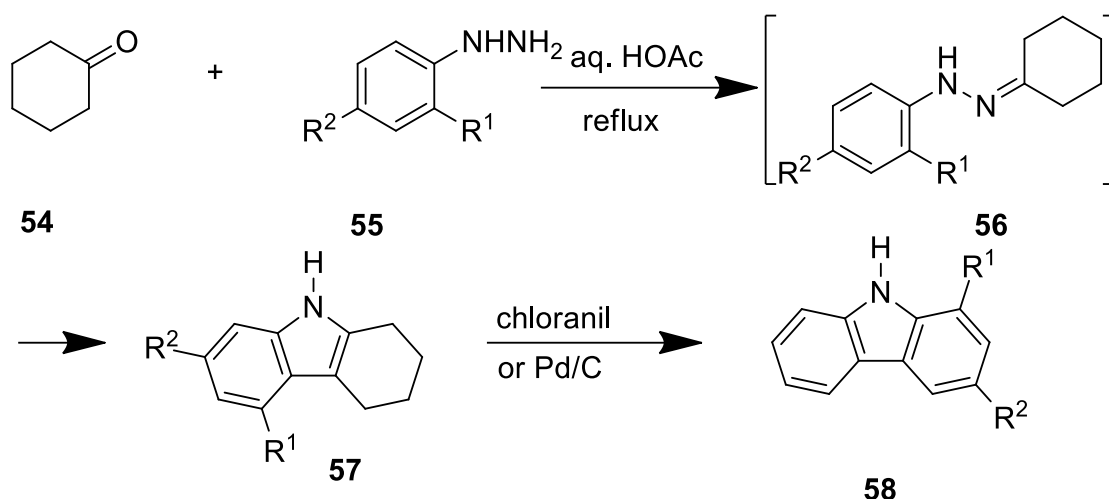


Hình 3. Một số hợp chất carbazole tiêu biểu đã được sử dụng làm thuốc chống ung thư

Do có hoạt tính và cấu trúc lý thú nên lớp chất này được rất nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu và phát triển các phương pháp tổng hợp. Hiện nay có nhiều phương pháp để tổng hợp các dẫn xuất carbazole.

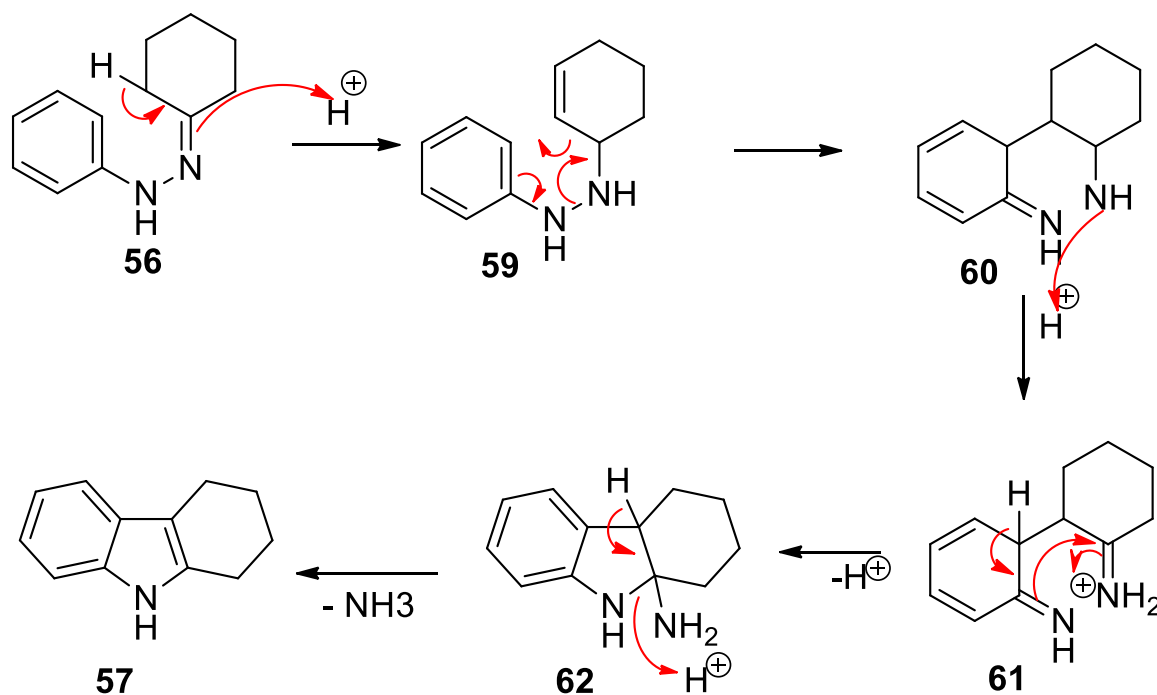
1.2.1. Phương pháp tổng hợp Fischer – Borsche

Đây là phương pháp truyền thống để tổng hợp các hợp chất carbazole. Hầu hết các hợp chất carbazole alkaloid được tổng hợp theo con đường Fischer – Borsche như sau: Phản ứng ngưng tụ giữa cyclohexanone **54** với hydrazine **55** trong dung môi acetic acid nhận được arylhydrazone **56**. Sau đó hydrazone **56** đóng vòng, tách hydro với xúc tác Pd/C hoặc chloranil để tạo thành hợp chất carbazole **58** [40-43].



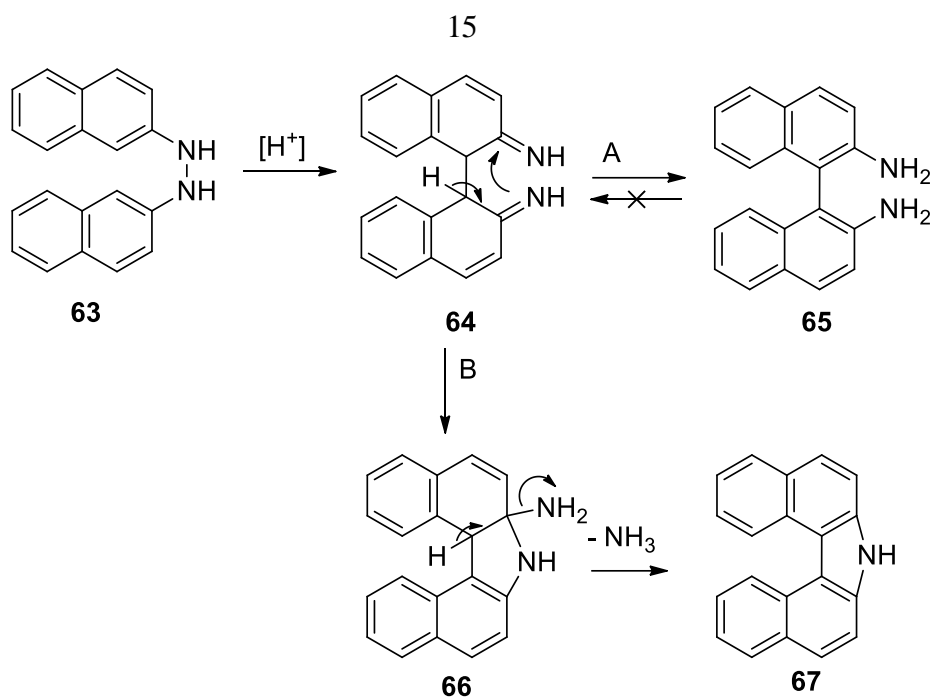
Sơ đồ 13. Phương pháp tổng hợp Fischer – Borsche

Phản ứng đóng vòng Fischer – Borsche của hydrazone tương tự như phương pháp Fischer tổng hợp indole [44]. Đầu tiên hydrazone **56** chuyển hóa thành chất trung gian **59** dưới tác dụng của xúc tác acid. Sau đó, dưới tác dụng nhiệt xảy ra phản ứng chuyển vị 3,3-sigmatropic tạo thành hợp chất diimine **60**. Hợp chất diimine **60** tham gia phản ứng proton hóa, đóng vòng và tách NH_3 tạo thành tetrahydroindole **62**.



Sơ đồ 14. Phản ứng đóng vòng Fischer – Borsche của hydrazone

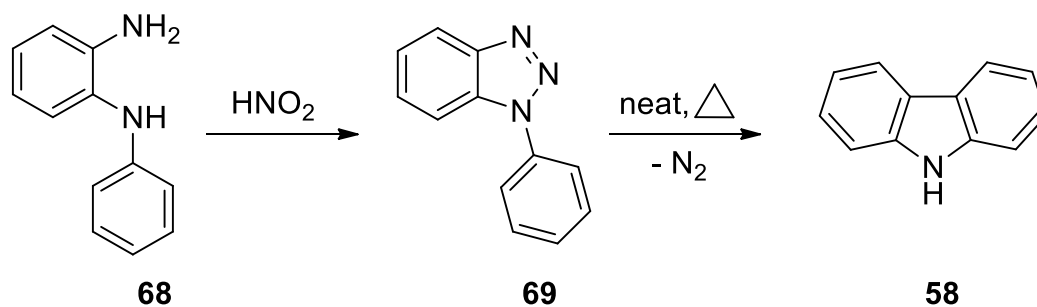
Tương tự, một số dẫn xuất benzo[*c*]carbazole đã được tổng hợp từ các hợp chất 2,2'-diaminobiaryl ban đầu [45] sử dụng xúc tác là dung dịch 0.4 M HCl (aq) trong dung môi 1,4-dioxane (sơ đồ 15).



Sơ đồ 15. Dẫn xuất benzo[*c*]carbazole tổng hợp từ các hợp chất 2,2'-diaminobiaryl

1.2.2. Phương pháp tổng hợp Graebe – Ullmann

Phương pháp Graebe – Ullmann là phương pháp truyền thống đơn giản để tổng hợp các hợp chất carbazole đi từ nguyên liệu đầu là *N*¹-phenylbenzene-1,2-diamine. Hợp chất *N*¹-phenylbenzene-1,2-diamine **68** tham gia phản ứng diazo hóa với axit nitric nhận được chất trung gian 1-phenylbenzotriazole **69**, sau đó tách loại nitơ dưới tác dụng nhiệt tạo thành carbazole **58** [46-48].



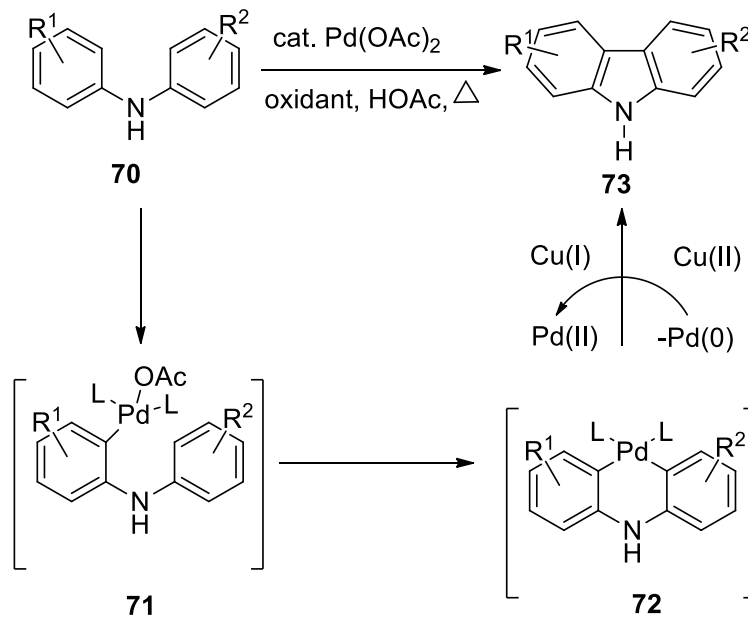
Sơ đồ 16. Phương pháp Graebe – Ullmann

Các phương pháp tổng hợp carbazole truyền thống (Fischer – Borsche, Graebe – Ullmann) thông thường xảy ra ở các điều kiện phản ứng phức tạp và bị giới hạn phạm vi ứng dụng đối với nhiều nhóm chức khác nhau [40-48]. Bên cạnh đó, hạn chế của các phương pháp tổng hợp truyền thống này là sử dụng các tác nhân có độc tính cao, gây ung thư. Chính vì vậy, việc tìm kiếm các phương pháp mới để tổng hợp carbazole vẫn đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Các phương pháp tổng hợp carbazole hiện nay chủ yếu dựa trên sự hình thành các liên kết mới C-C, C-N hoặc kích hoạt liên kết C-H (C-H insertion).

1.2.3. Tổng hợp carbazole sử dụng xúc tác Pd

Phản ứng đóng vòng loại hydro của các hợp chất *N,N*-diarylamine được xem là phương pháp hiệu quả nhất để tổng hợp các dẫn xuất carbazole. Sự hình thành liên kết C-C với sự xúc tác của Pd, đặc biệt là phản ứng Heck (aryl hóa hoặc vinyl hóa anken và alkyne), đã thu hút sự quan tâm đáng kể của các nhà hóa học hữu cơ tổng hợp các hợp chất này. Một số các nhóm đã chứng minh rằng các phản ứng ghép nối (coupling reactions) sử dụng xúc tác Pd thực sự hiệu quả để tổng hợp khung carbazole [49].

Åkermark và cộng sự đã tổng hợp một số dẫn xuất carbazole bằng phản ứng đóng vòng nội phân tử diphenylamine với xúc tác Pd(OAc)₂ trong dung môi axit acetic ở nhiệt độ sôi hồi lưu [49]. Xúc tác Pd(II) tấn công vào vòng thơm tạo trung gian arylpalladium **71**, sau đó đóng vòng đồng thời tách AcOH tạo palladacycle **72**. Trung gian palladacycle tham gia phản ứng khử và tách loại xúc tác bằng 1 chất oxy hóa như Cu(OAc)₂ nhận được sản phẩm carbazole. Phương pháp này được áp dụng rộng rãi để tổng hợp nhiều dẫn xuất carbazole khác nhau.

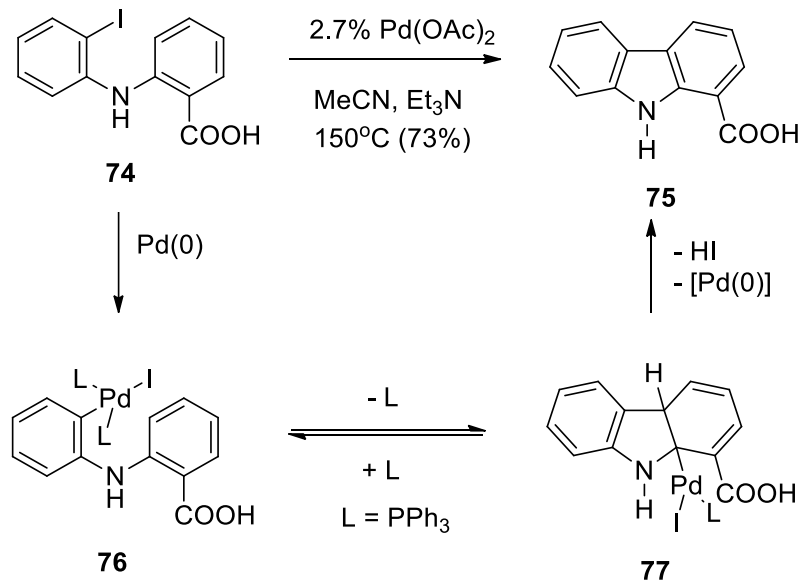


Sơ đồ 17. Cơ chế phản ứng tổng hợp carbazole qua trung gian palladacycle

Hạn chế của phương pháp này đó là giá thành của xúc tác Pd(II). Do đó, đã có nhiều nhóm nghiên cứu đề xuất thêm giai đoạn khử Pd(0) thành Pd(II) nhằm giảm lượng xúc tác Pd bằng cách sử dụng các chất hỗ trợ oxy hóa khác nhau như *t*-BuOK, Sn(OAc)₂, benzoquinone kết hợp với khí oxy hoặc oxy không khí.

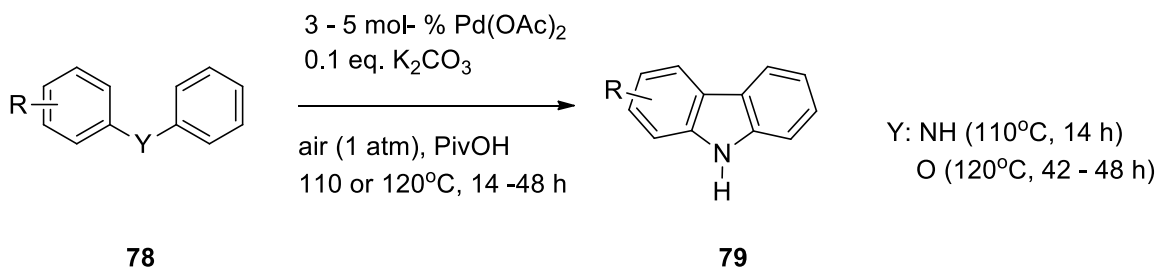
Phản ứng đóng vòng 2-iododiphenylamine-2-carboxylic acid **74** sử dụng 2.7% mol xúc tác Pd(OAc)₂ trong dung môi acetonitrile với bazơ Et₃N tạo thành dẫn xuất carbazole-

1-carboxylic acid **75** với hiệu suất 73%. Nhóm Carboxylic ở đây đóng vai trò nhóm định hướng.



Sơ đồ 18. Tổng hợp carbazole bằng phản ứng đóng vòng 2-iododiphenylamine-2-carboxylic

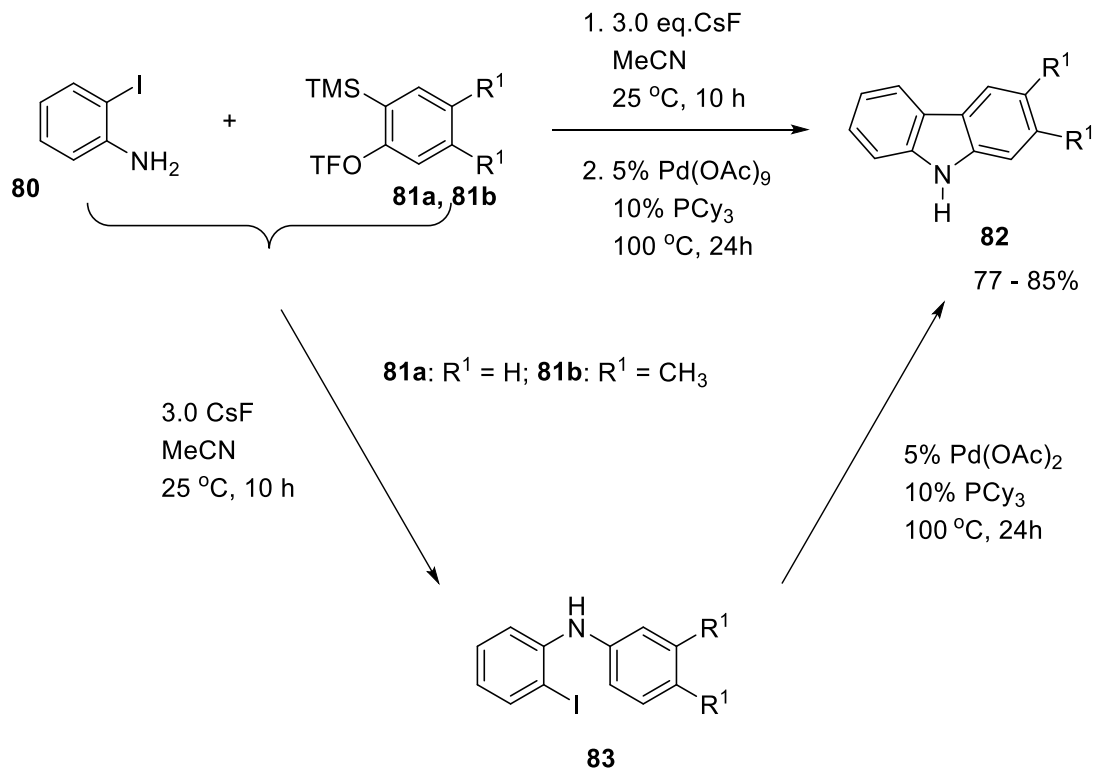
Năm 2008, Fagnou và cộng sự đã sử dụng pivalic acid thay cho axit acetic làm dung môi cho phản ứng tổng hợp carbazole từ *N,N*-diarylamine sử dụng phản ứng oxi hóa kích hoạt liên kết C-H với hiệu suất cao [50].



Sơ đồ 19. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Fagnou

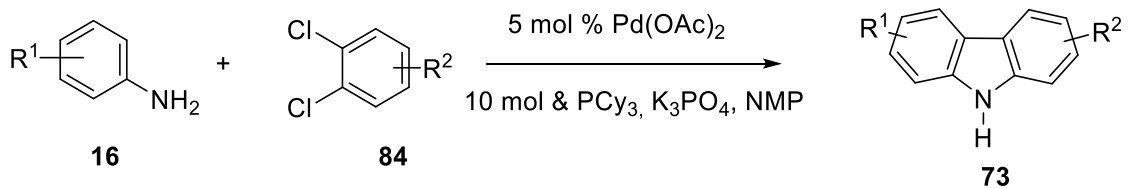
Larock và cộng sự đã cải tiến phương pháp tổng hợp bằng phản ứng đóng vòng 2-iododiphenylamine-2-carboxylic (sơ đồ 18) và đưa ra phương pháp tổng hợp carbazole **B** bằng phản ứng one-pot Pd-catalyzed cross-coupling giữa iodoaniline và silyl triflate với sự có mặt của caesium fluoride [51-52]. Đầu tiên là giai đoạn hình thành trung gian *N*-arylated *o*-iodoaniline **A** trong điều kiện phản ứng êm dịu (nhiệt độ phòng), sau đó dưới tác dụng của xúc tác Pd(II) trung gian **A** chuyển hóa thành sản phẩm carbazole **B**. Trong số các xúc tác Pd(II) được thử nghiệm như [PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂], Pd(OAc)₂, thì Pd(OAc)₂ cho hiệu suất phản ứng cao nhất 77-85%.

Phương pháp sử dụng ligand hỗ trợ xúc tác Pd thúc đẩy quá trình đóng vòng, mở rộng phạm vi ứng dụng so với phương pháp trước (phải dùng nhóm carboxylic làm định hướng).



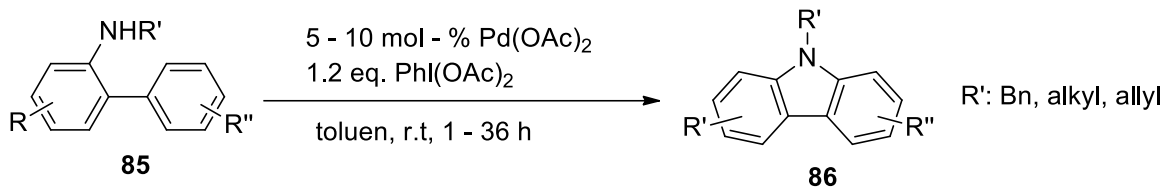
Sơ đồ 20. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Larock

Nhóm nghiên cứu Ackermann và Althammer đã tổng hợp các dẫn xuất carbazole bằng con đường hoạt hóa liên kết C-H/N-H sử dụng xúc tác Pd trong môi trường base [53-54]. Theo đó, phản ứng one-pot domino giữa aniline và 1,2-dihaloarene xảy ra trong dung môi *N*-methylpyrrolidinone (NMP) với sự có mặt của base K₃PO₄ và ligand PCy₃.



Sơ đồ 21. Tổng hợp carbazole theo phương pháp Ackermann và Althammer

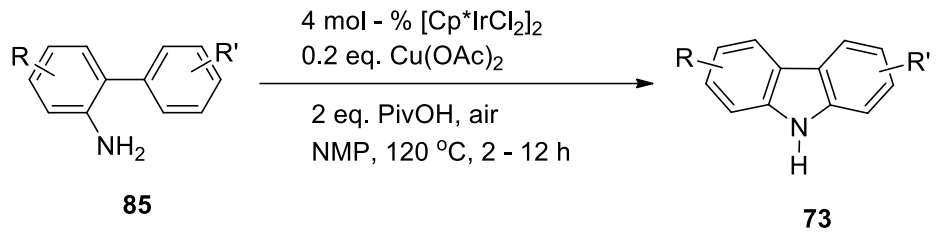
Phương pháp này có thể tổng hợp carbazole tự do và carbazole thế ở vị trí N. Phản ứng amine hóa và đóng vòng nội phân tử các dẫn xuất 2-aminobiphenyl tạo thành các hợp chất carbazole xảy ra khi được xúc tác bởi Pd(OAc)₂ với sự có mặt của chất oxy hóa PhI(OAc)₂ trong dung môi toluene [55]. Rất nhiều dẫn xuất carbazole chứa các nhóm thế khác nhau tại vòng A và vòng C cũng như tại nguyên tử nitơ đã được tổng hợp với hiệu suất cao bằng phương pháp này.



Sơ đồ 22. Tổng hợp carbazole sử dụng hypervalent Iodine

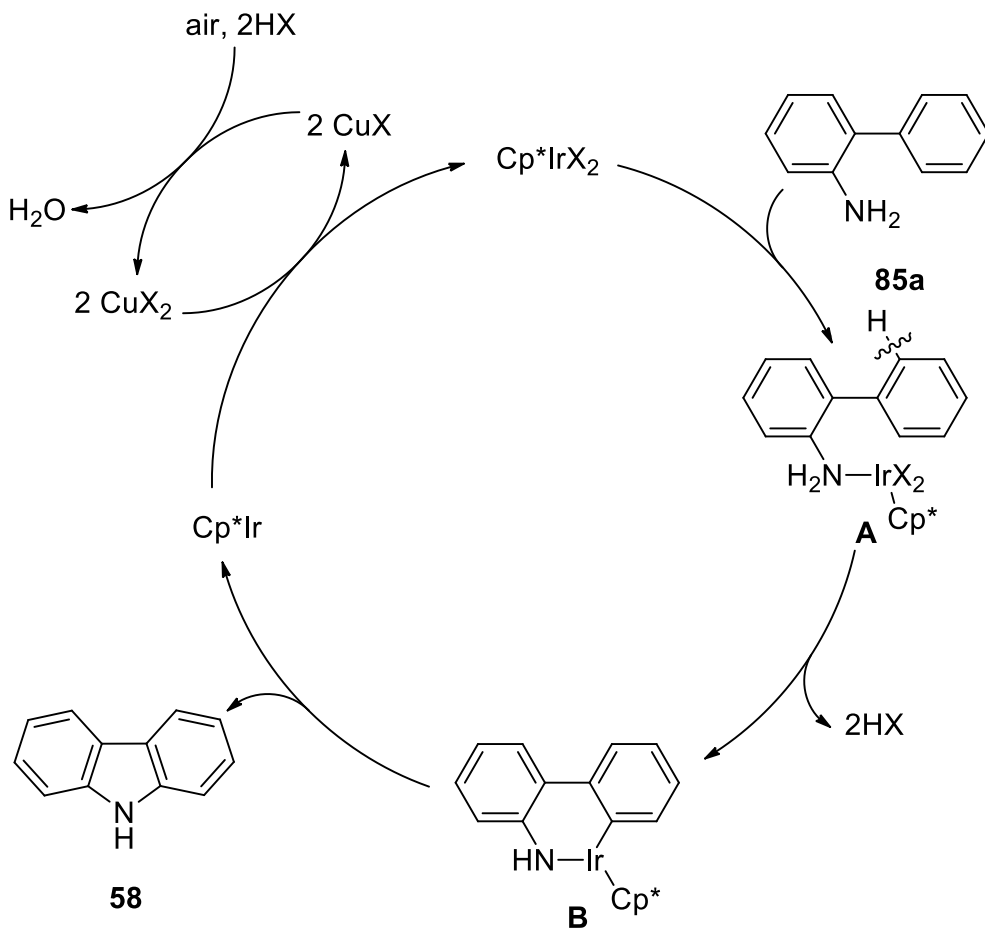
1.2.4. Sử dụng xúc tác Cu, Au, Ag

Gần đây, nhóm tác giả Suzuki C. đã sử dụng hệ Ir/Cu(II) để thay thế Pd(II) làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp 9H-carbazole từ 2-aminobiphenyl [56].



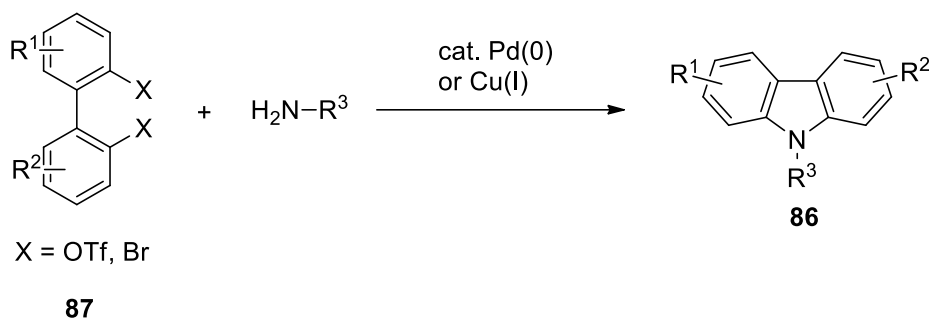
Sơ đồ 23. Tổng hợp carbazole sử dụng hệ xúc tác Ir/Cu

Cơ chế phản ứng được đề xuất như sau:



Sơ đồ 24. Cơ chế tổng hợp carbazole sử dụng hệ xúc tác Ir/Cu

Phản ứng coupling Buchwald-Hartwig giữa biphenyl-2,2'-diyl triflate hoặc dẫn xuất brom của nó với các amine bậc 1 được xúc tác bởi Cu(I) hoặc Pd(0) tạo thành các hợp chất carbazole chứa các nhóm thế khác nhau [57-58].

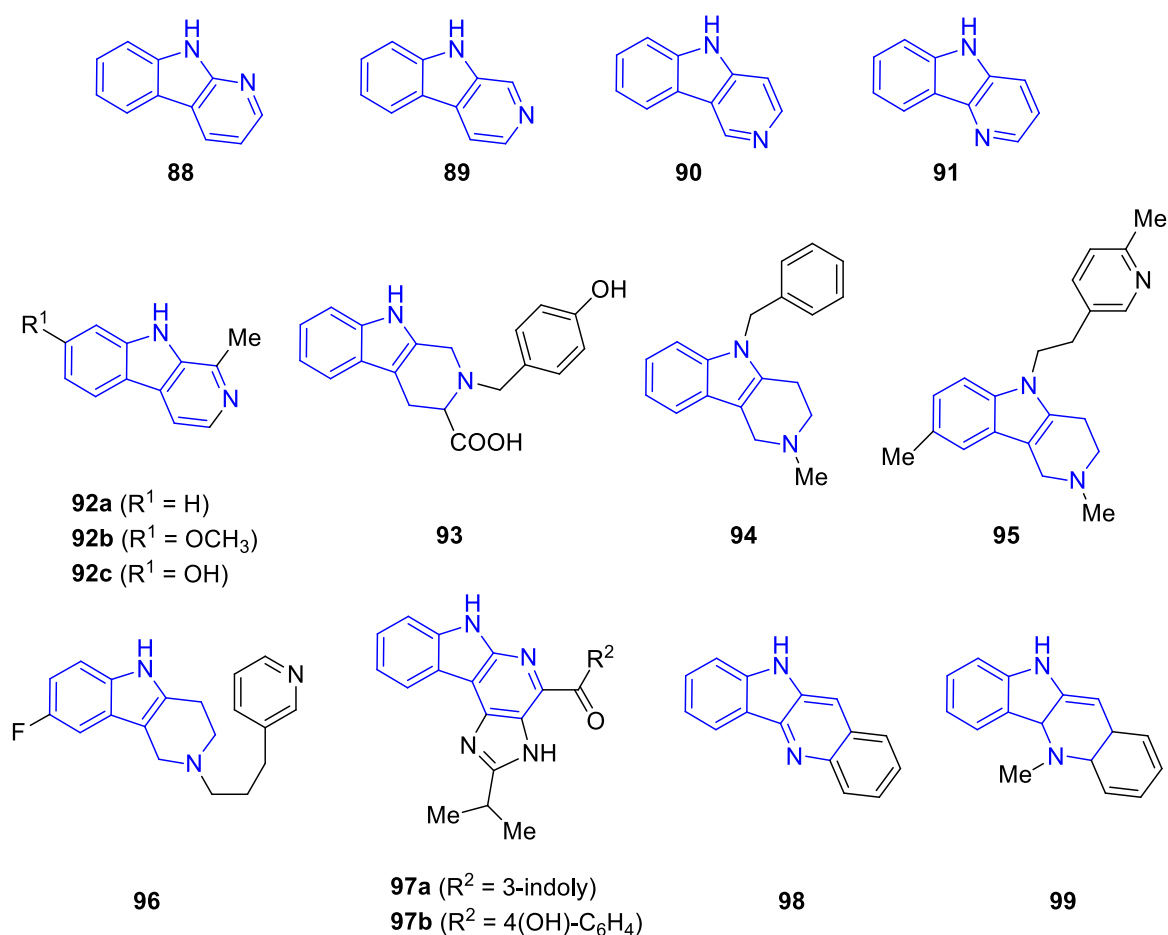


Sơ đồ 25. Tổng hợp carbazole bằng phản ứng coupling Buchwald-Hartwig

1.3. Tổng quan về các hợp chất carboline.

Carboline, còn được gọi là pyridine indoles, 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 [59-66], bên cạnh đó, những hợp chất này cũng đã được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ [67-70]. Carboline 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 (**88**, Hình 4), β -carboline (**89**), γ -carboline (**90**) và δ -carboline (**91**) [71]. Tất cả bốn loại carboline đã được phân lập trong các sản phẩm tự nhiên, đặc biệt là β -carboline và γ -carboline [72]. Mặc dù α -carboline ít phổ biến hơn β -carboline và γ -carboline, các dẫn xuất của nó cũng thu hút sự chú ý vì khả năng chống ung thư rõ rệt [73-74]. Một số ít các α -carboline đã được phân lập trong tự nhiên, chẳng hạn như chất ức chế tế bào ung thư grossularine 1 (**97a**) và 2 (**97b**) đã được phát hiện trong *Streptomyces griseoflavus* [75], β -Carboline là một alkaloid nổi tiếng và ban đầu được phân lập từ hạt của *Peganum harmala* L., được sử dụng để điều trị ung thư đường tiêu hóa và bệnh sốt rét [76-77]. Nhiều hợp chất tự nhiên có tác dụng chống ung thư có chứa β -carboline, chẳng hạn như harmane (**92a**), harmine (**92b**), harmol (**92c**) và callophycin A (**93**) [60, 78] (hình 4). γ -Carboline, một dẫn xuất của indole quinoline được phân lập từ *Cryptolepis sanguinolenta*, đã được khám phá với một loạt các tác dụng sinh học, bao gồm cả thuốc chống loạn thần, các hoạt động chống loạn nhịp tim, chống trầm cảm, kháng u, kháng vi-rút và kháng khuẩn [79-82]. Do đó, các hợp chất có nguồn gốc từ γ -carboline đã được phát triển trong y tế, chẳng hạn như diazoline (**94**), dimebon (**95**), gevotroline (**96**), đã được sử dụng để điều trị bệnh da liễu dị ứng, azheimer và tâm thần phân liệt [83-84]. δ -Carboline là cấu trúc ít được

ngiên cứu nhất trong số bốn loại carboline, trong khi cấu trúc này là một phần quan trọng của nhiều ancaloit tự nhiên, đặc biệt là quindoline (**98**) và cryptolepine (**99**). Cho đến nay, chỉ có một số δ -carboline là đã được phân tách, chẳng hạn như jusbetonin, cryptoquindoline và cryptomisrine [85-87]. Tuy nhiên, các dẫn xuất δ -carboline, 5H-pyridinium [3,2-*b*] indoles, đã được chứng minh có tác dụng gây độc tế bào, kháng nguyên và kháng khuẩn [88-89].



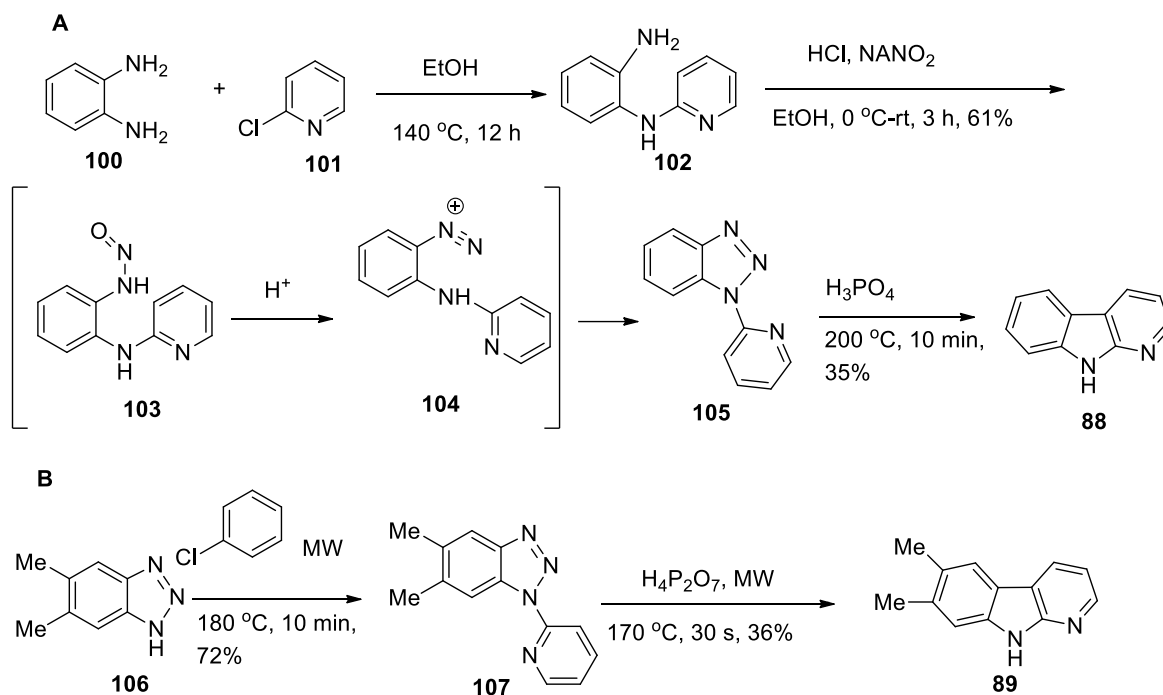
Hình 4. Cấu trúc của α -carboline, β -carboline, γ -carboline, δ -carboline và các dẫn xuất của chúng.

1.3.1. Các phương pháp tổng hợp các hợp chất α -carboline.

Phản ứng Graebe-Ullmann.

α -Carboline và các dẫn xuất của nó chủ yếu được tổng hợp dựa trên phản ứng Graebe-Ullmann. Kermack và cộng sự đã cải tiến phản ứng Graebe-Ullmann cho phép tổng hợp carbazole trong axit photphoric tại nhiệt độ thấp. Khi thay thế benzen bằng pyridin, α -carboline được tổng hợp bằng phương pháp Graebe-Ullmann (Sơ đồ 26A) [90]. Đun nóng *o*-phenylenediamine (**100**) và 2-chloropyridine (**101**) trong etanol, thu được hợp chất mang nối đôi **102**, sau đó **102** bị diazo hóa để tạo ra hợp chất diazo **104** qua chất trung

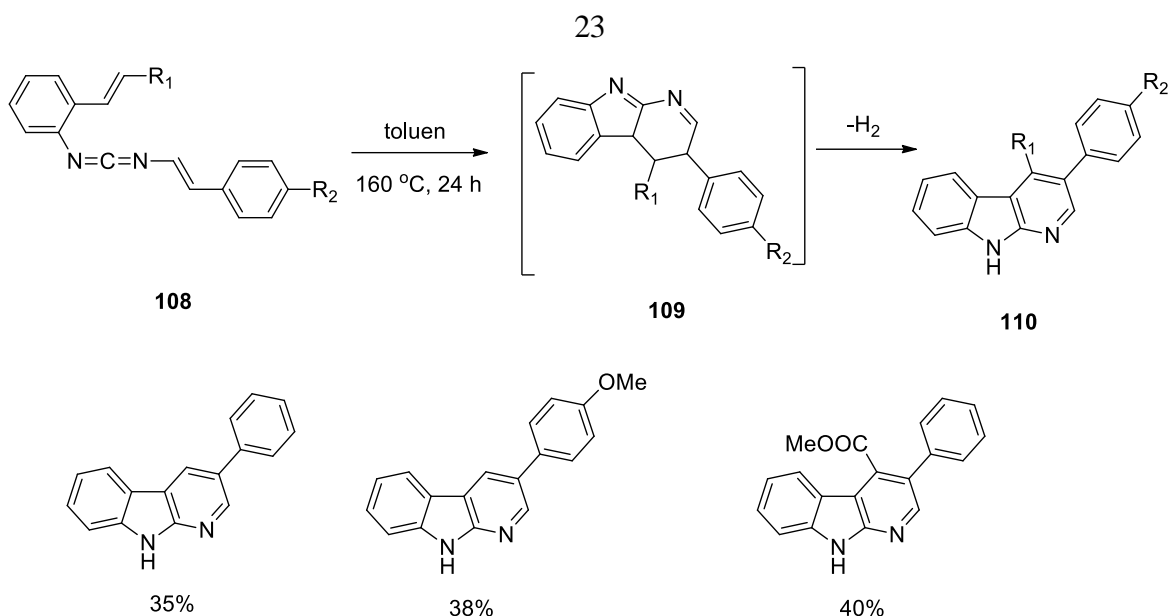
gian **103**. Chất **104** sau đó chuyển đổi thành 1,2,3-triazole **105**. Trong điều kiện axit polyphosphoric, hợp chất **105** được đun nóng để loại bỏ nitơ, và tạo ra α -carboline (**88**). Phản ứng của benzotriazole **106** và 2-chloropyridine trong lò vi sóng và không có dung môi được sử dụng để tổng hợp pyridylbenzotriazole **107** (Sơ đồ 26 B) với hiệu suất cao hơn và thời gian ngắn hơn so với không có hỗ trợ vi sóng [91].



Sơ đồ 26. Quy trình tổng hợp α -carboline bằng phản ứng Graebe-Ullmann cải tiến.

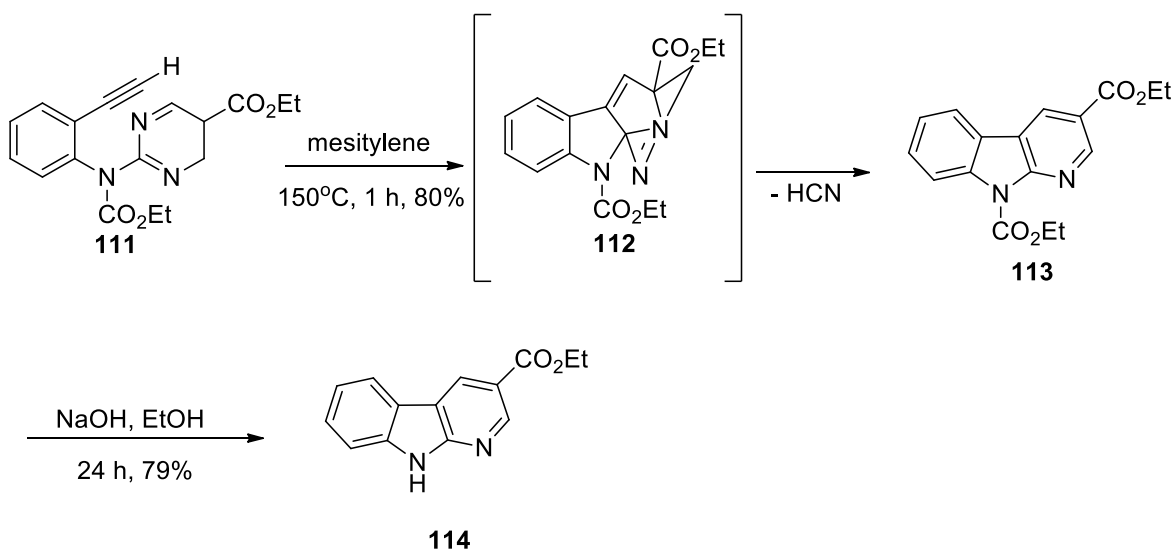
Phản ứng Diels-Alder:

Phản ứng Diels-Alder là một phản ứng quan trọng để tổng hợp α -carboline. Bằng cách sử dụng các dẫn xuất carbodiimide chứa cả diene và dienophile, một phương pháp tổng hợp đã được thực hiện thông qua chuỗi các phản ứng liên tiếp: cộng đóng vòng và vòng thơm hóa nội phân tử Diels-Alder. Dung dịch toluene của carbodiimide **108** được đun nóng ở 160 °C để tạo ra chất trung gian **109** (Sơ đồ 27). Cuối cùng, quá trình vòng thơm hóa oxy hóa của hợp chất **109** tiếp theo đó là sự chuyển vị 1,3-proton tạo thành pyridine indoles **110** ở dạng rắn. Trong trường hợp này, pyridine và vòng pyrrole được tạo ra đồng thời thông qua phản ứng Diels-Alder.



Sơ đồ 27. Tổng hợp α -carboline qua phản ứng Diels-Alder

Phản ứng Diels-Alder-Alder (IEDDA), sử dụng azadien dị vòng thiếu điện tử cũng đã được nghiên cứu trong quá trình tổng hợp α -carboline. Ví dụ, pyrimidine 2-*N*-(*o*-alkynylanilino) (**111**) được sử dụng như một azadien thiếu điện tử, được chuyển đổi thành hệ ba vòng **113** thông qua quá trình vòng hóa IEDDA nội phân tử và mất hidro xyanua (Sơ đồ 28) [92].

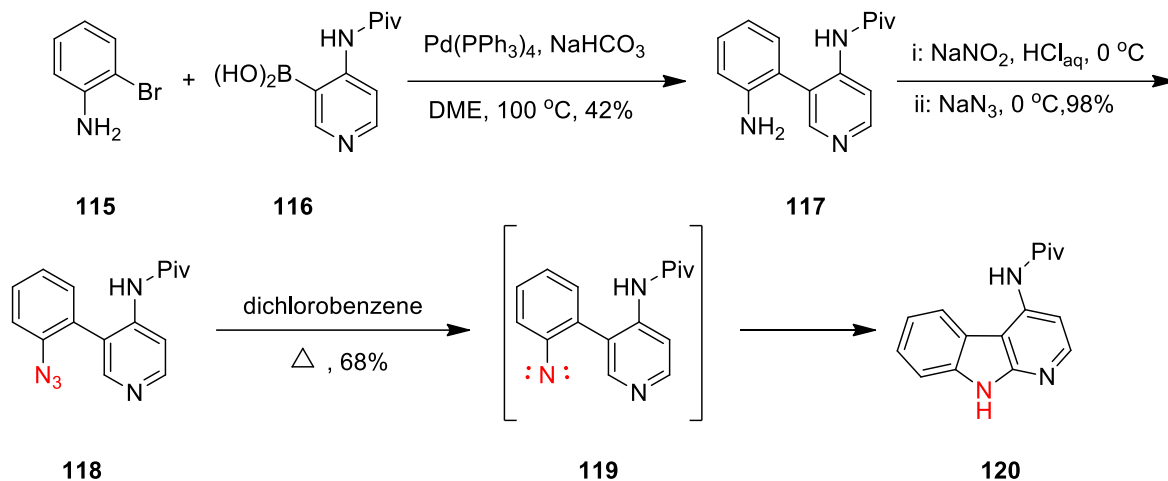


Sơ đồ 28. Tổng hợp α -carboline qua phản ứng Diels-Alder-Alder (IEDDA) yêu cầu electron nghịch đảo.

Phương pháp sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp palladium

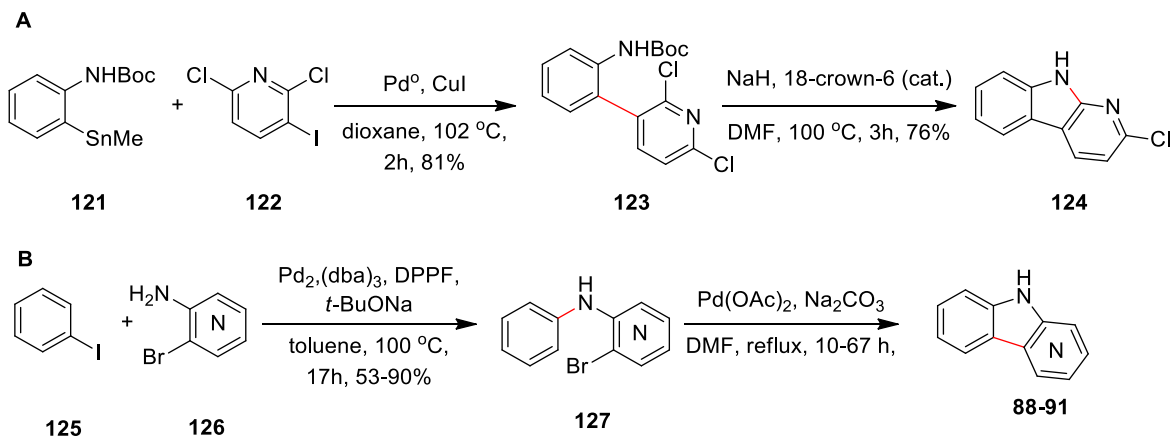
Do độc tính thấp, palladium là kim loại chuyển tiếp được sử dụng nhiều trong phản ứng tổng hợp hữu cơ. Phản ứng ghép đôi Suzuki-Miyaura được xúc tác bởi palladium đã được sử dụng trong tổng hợp các α -carboline. Với sự có mặt của kiềm, nhóm thế halogen

115 và các tác nhân boron hữu cơ **116** được ghép đôi chéo dưới xúc tác palladium để tạo ra hợp chất diaryl **117**, hợp chất **117** được chuyển thành α -carboline **120** qua chất trung gian nitrene tương ứng **119** với hiệu suất cao bằng cách đốt nóng azide **118** (Sơ đồ 29) [93].



Sơ đồ 29. Tổng hợp α -carboline bằng phản ứng ghép đôi Suzuki-Miyaura.

Ngoài ra, α -carboline được tổng hợp thông qua phản ứng ghép đôi Stille với xúc tác palladium [94]. Trong phản ứng này, quá trình ghép đôi được thực hiện giữa các pyridinium halogenua và các dẫn xuất anilin để tạo thành liên kết C-C, sau đó quá trình vòng hóa nội phân tử của các hợp chất bisaryl trung gian đã được xúc tiến bởi một bazơ để tạo ra α -carboline [94]. Như trong sơ đồ 30, với sự hiện diện của chất xúc tác palladium, anilin **121** và pyridinium halogenua **122** được hồi lưu trong dioxan để tạo ra chất trung gian **123** với hiệu suất tốt. Sự chuyển hóa của hợp chất biaryl **123** thành α -carboline **124** khi có mặt của NaH , K_2CO_3 hoặc KH và xúc tác “18-Crown-6” trong Dimethylformamide (DMF).

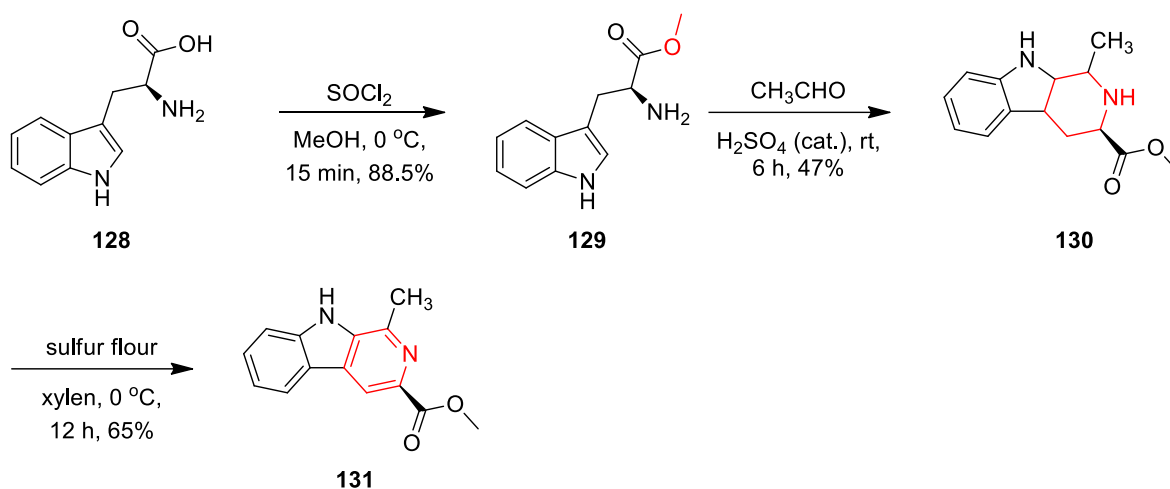


Sơ đồ 30. Tổng hợp α -carboline bằng phản ứng ghép Stille xúc tác với palladium

1.3.2. Tổng hợp các hợp chất β -carboline

Phản ứng Pictet-Spengler

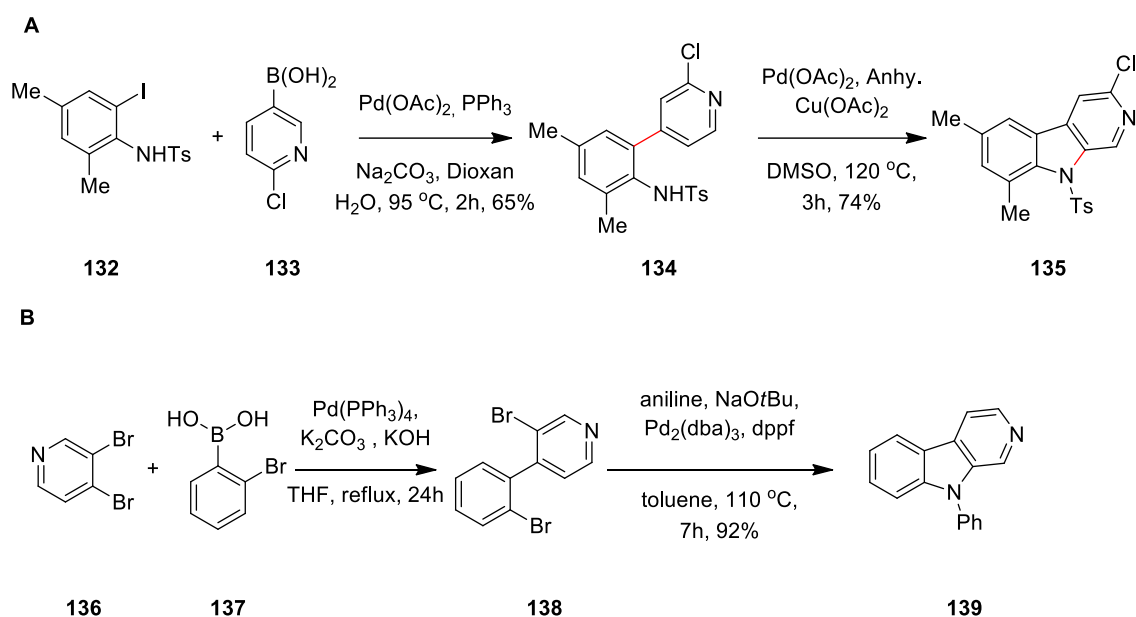
Phản ứng Pictet-Spengler kết hợp với phản ứng khử hydro là phương pháp được sử dụng nhiều nhất để tổng hợp β -carboline [95-98], nhiều ancaloit β -carboline với hoạt tính sinh học lý thú đã được tổng hợp thông qua phương pháp này [99]. Như trong sơ đồ 31, este **129** tham gia phản ứng vòng hóa Pictet-Spengler với aldehyde để tạo ra tetrahydro- β -carboline **130**. Sau đó, quá trình vòng thơm hóa của dị vòng nitơ được thúc đẩy bởi quá trình oxy hóa lưu huỳnh để tạo ra β -carboline **131** ở một hiệu suất tốt [100].



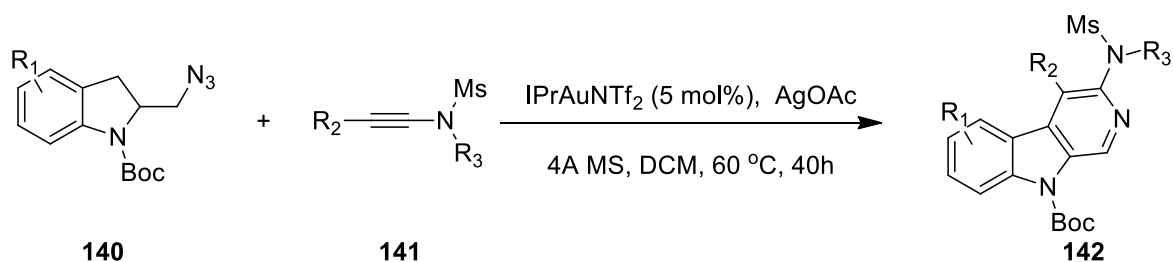
Sơ đồ 31. Tổng hợp β -carboline bằng phản ứng Pictet-Spengler

Phản ứng vòng hóa với xúc tác palladium

Kể từ khi phản ứng ghép nối qua trung gian Suzuki-Miyaura được sử dụng thành công để tổng hợp α -carboline, phương pháp này sau đó đã được nghiên cứu để tạo ra β -carboline. Như được trình bày trong sơ đồ 32A, phản ứng ghép Suzuki-Miyaura đã thành công tạo hợp chất **134**, và liên kết $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H/N-H}$ của **132** sau đó được kích hoạt dưới sự có mặt của chất oxy hóa $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ và chất xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ để tạo ra β -carboline halogen hóa (**135**) [76]. Tương tự, hợp chất biphenyl **138** cũng được tạo ra bởi phản ứng Suzuki-Miyagi, sau đó tham gia đóng vòng với anilin thông qua phản ứng Buchwald-Hartwig dưới xúc tác của palladium để tạo ra β -carboline (Sơ đồ 32B) [101-102].



Sơ đồ 32. Tổng hợp β -carboline bằng phản ứng ghép đôi được xúc tác với palladium.
Phản ứng vòng hóa [4+2] với xúc tác vàng



Sơ đồ 33. Tổng hợp β -carboline bằng phương pháp vòng hóa với xúc tác vàng

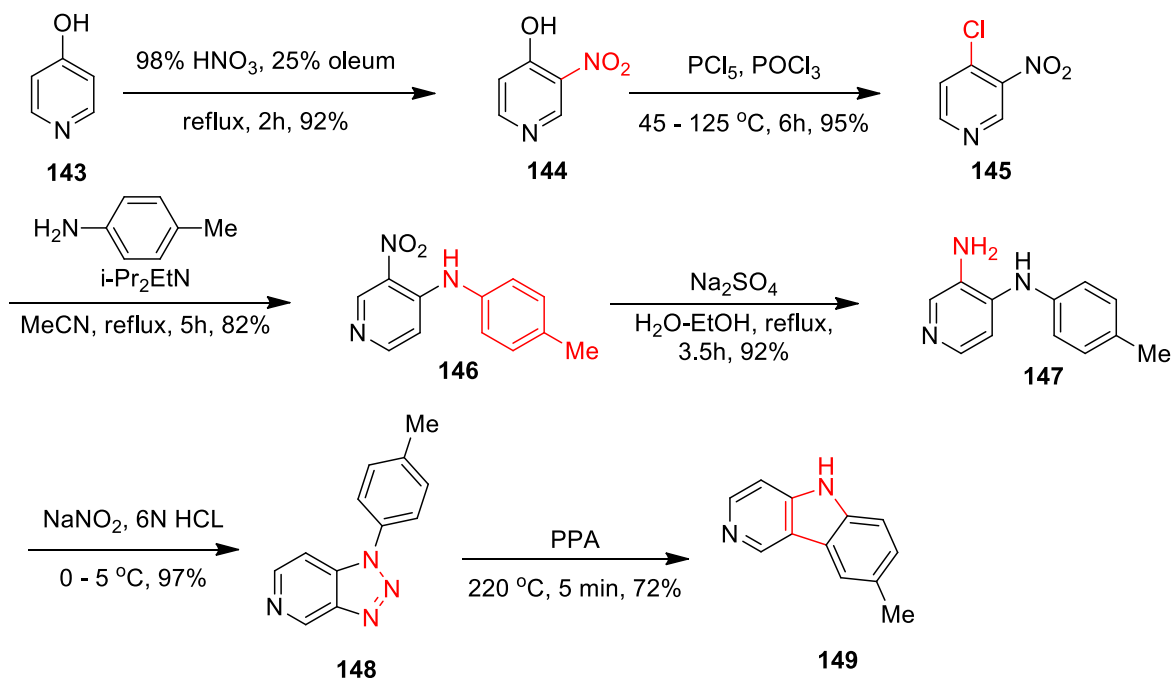
Trong những năm gần đây, sự phát triển nhanh chóng của công nghệ xúc tác vàng đồng thể cung cấp một phương pháp mới để tổng hợp α -imino-vàng-carbenes, do đó các hợp chất dị vòng có thể được tổng hợp một cách rất hiệu quả, cung cấp một phương pháp mới để amin hóa các alkyne [103]. Thông qua phương pháp này, 3-amino- β -carboline **142** đã được tổng hợp thành công thông qua phản ứng cộng vòng [4+2] của azide **140** với alkynylamine **141** được xúc tác bởi IPrAuNTf₂ (Sơ đồ 33) [104].

1.3.3. Các phương pháp tổng hợp γ -carboline

Phản ứng Graebe-Ullmann

Tương tự với α -carboline, γ -carboline có thể được tổng hợp bằng cách dựa trên phản ứng Graebe-Ullmann. Cụ thể, một nhóm nitro đã được gắn vào 4-hydroxypyridine (**143**) thông qua quá trình nitrat hóa trong hỗn hợp dung môi của axit nitric và oleum để tạo ra hợp chất **144** (Sơ đồ 34). Hydroxyl của **144** được thay thế bởi một nguyên tử clo trong hỗn hợp dung môi của PCl₅ và POCl₃ để tạo ra 3-nitro-4-chloropyridine (**145**), sau đó được

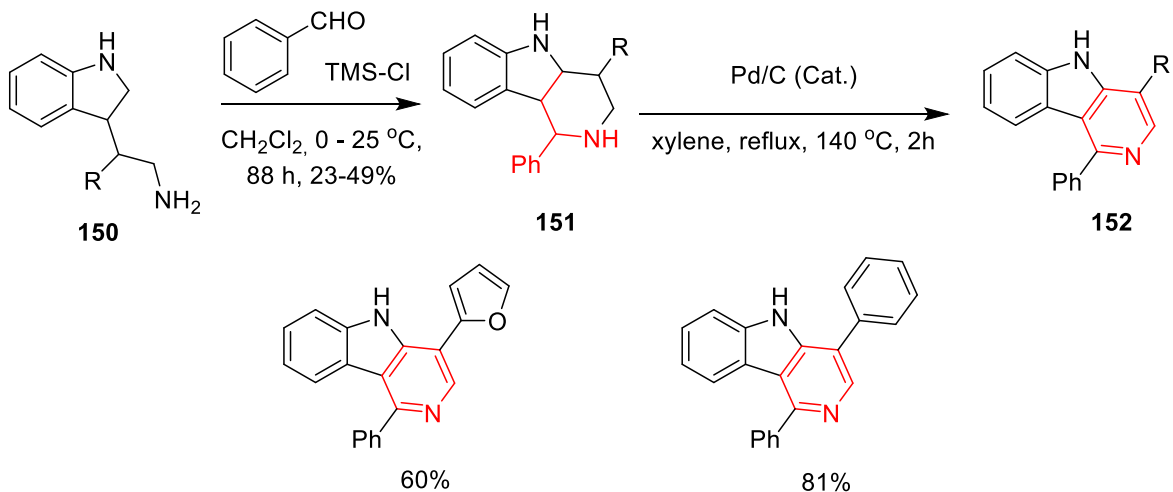
gắn 4-methylaniline để tạo thành hợp chất **146**. Sau đó, hợp chất **146** bị khử nhóm nitro thành amine **147**, rồi diazo hóa và vòng hóa thành 1,2,3-triazolo [4,5-c]pyridin (**148**). Cuối cùng, một phân tử nitor được giải phóng từ triazole **148** bởi axit polyphosphoric để tạo ra γ -carboline **149** với hiệu suất 72% [105].



Sơ đồ 34. Tổng hợp γ -carboline thông qua phản ứng Graebe-Ullmann biến tính.

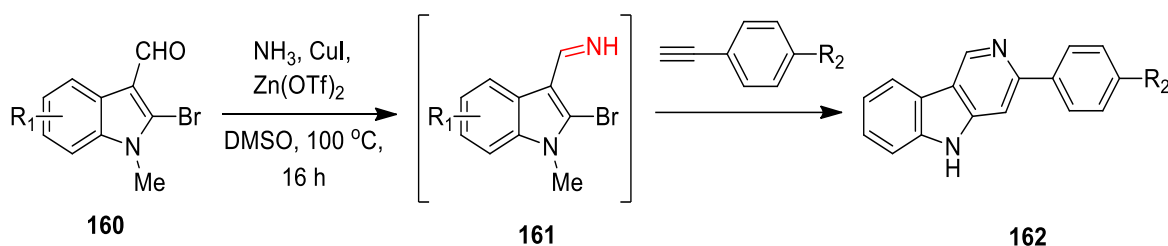
Phản ứng Pictet-Spengler

Phản ứng Pictet-Spengler cũng được sử dụng để tổng hợp γ -carboline. Dẫn xuất của indole **150** được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, được ngưng tụ với benzaldehyde với xúc tác trimethylchlorosilan để tạo ra tetrahydro- γ -carboline **151** (Sơ đồ 35). Sau đó, chất trung gian **151** được khử hydro với xúc tác palladium/carbon (Pd/C) để tạo γ -carboline **152** thông qua phản ứng Pictet-Spengler với hiệu suất trong khoảng 60% đến 81% [106].



Phản ứng gắn với xúc tác đồng

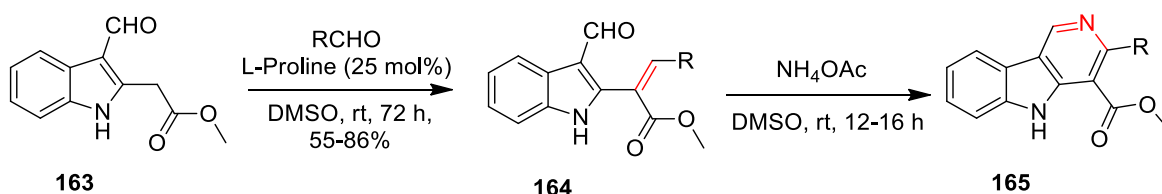
Năm 2017, Dhiman *et al.* đã tổng hợp các dẫn xuất γ -carboline bằng cách sử dụng 2-bromoindole-3-formaldehyde (**160**) và alkyne với sự có mặt của chất xúc tác đồng (Sơ đồ 38) [109]. Phản ứng này liên quan đến sự hình thành imine (**161**), tiếp theo là phản ứng Sonogashira có xúc tác đồng và hydro amine hóa nội phân tử [111]. Thông qua quy trình này, một loạt 3-aryl- γ -carboline (**162**) đã được tổng hợp.



Sơ đồ 38. Tổng hợp γ -carboline với xúc tác đồng

Phản ứng ngưng tụ với xúc tác axit

Trong những năm gần đây, *L*-proline đã trở thành chất xúc tác hữu cơ hai chức năng (axit-bazo) hiệu quả cho các chuyển hóa hữu cơ khác nhau [112]. Bằng cách sử dụng chất xúc tác *L*-proline, tổng hợp chọn lọc lập thể các γ -carboline qua phản ứng ngưng tụ của methyl 2-(3-formyl-1*H*-indol-2-yl) acetate với một số ankyl hoặc aryl andehyde [113]. Như được biểu diễn trong sơ đồ 39, dẫn xuất indole **163** được ngưng tụ với benzaldehyde trong dung môi dimethyl sulfoxide với *L*-proline làm xúc tác để tạo ra chất trung gian **164**, sau đó được đóng vòng với amoni acetate để tạo ra các dẫn xuất γ -carboline **165**.



Sơ đồ 39. Tổng hợp γ -carboline qua phản ứng ngưng tụ với xúc tác axit.

Từ những phân tích chi tiết các công trình công bố về tổng hợp các hợp chất dị vòng thơm giáp cạnh như imidazol[1,2-*a*]pyridin, carbazol và các hợp chất carboline và qua các nghiên cứu tổng quan mới nhất về tổng hợp các dị vòng thơm giáp cạnh nói trên [114-120], luận án tập trung vào nghiên cứu một số hệ xúc tác kim loại paladi với các ligand hữu cơ chứa phospho khác nhau (bidentate phosphine ligand) cũng như nghiên cứu hệ xúc tác từ kim loại đồng sẵn có, giá rẻ với các ligand hữu cơ đơn giản như *L*-proline và một số ligand hữu cơ khác để tổng hợp một số hợp chất dị vòng thơm giáp cạnh.

Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

2.1. Phương pháp nghiên cứu, hóa chất và thiết bị

2.1.1. Phương pháp nghiên cứu

Thực hiện các phản ứng tổng hợp hữu cơ như phản ứng: ghép cặp C-N, ghép cặp C-N kép... tại Phòng Hoá dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng tráng sẵn TLC Silica gel 60 F₂₅₄ và hiển thị dưới ánh sáng UV ở bước sóng 254 nm và 365 nm.

Các hợp chất được tách và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, sử dụng cột sắc ký thủy tinh với chất hấp phụ là silica gel cỡ hạt 0,40-0,63 mm.

Phương pháp xác định cấu trúc: Sử dụng các phương pháp phổ hồng ngoại IR, phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR, phổ khối phân giải cao HRMS; Phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể.

2.1.2. Hóa chất, dung môi

Tất cả các hóa chất sử dụng được mua từ Sigma-Aldrich, Aksci và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký cột được thực hiện với silica gel (200 mesh, Merck), sắc ký bản mỏng TLC sử dụng tấm silica gel Merck 60 F254. Dung môi chạy cột dùng loại tinh khiết, khan đều được cất mới trước khi sử dụng. Các dung môi khác được tinh chế và làm khô bằng phương pháp tiêu chuẩn.

2.1.2. Thiết bị

- Phổ hồng ngoại (IR)

Phổ hồng ngoại của các chất nghiên cứu được ghi trên máy quang phổ hồng ngoại FT-IR Spectrum Two, hãng Perkin Elmer, tại phòng Hóa dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, đo ở dạng ép viên với KBr rắn.

- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)

Phổ ¹H NMR (500MHz và 600MHz) và ¹³C NMR (125MHz và 150 MHz) của các chất nghiên cứu được đo trên máy Bruker Avance III với dung môi CDCl₃ và DMSO-*d*₆ với tetramethylsilane là chất nội chuẩn, tại Trung tâm các phương pháp phổ ứng dụng, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ khối lượng (HRMS)

Phổ khối thu được bằng thiết bị Hewlett–Packard HPGC–MS 5890/5972 (EI, 70 eV) bằng cách sử dụng đầu vào GC hoặc với thiết bị MX-1321 (EI, 70 eV) bằng cách sử dụng đầu vào trực tiếp.

- Phổ X-Ray đơn tinh thể

Phổ X-Ray đơn tinh thể được ghi trên máy Bruker D8 Quest tại trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Tinh thể được giữ ở 100,0 K trong suốt quá trình ghi dữ liệu. Tính toán cấu trúc sử dụng phần mềm Olex2, dữ liệu tinh thể được tính toán và tối ưu hóa cấu trúc bằng phương pháp Direct Method & ShelXL (2015), sử dụng phương trình ShelXT (2015)

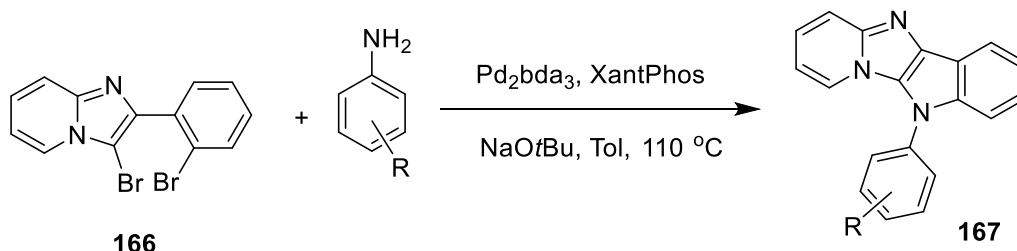
- Xác định nhiệt độ nóng chảy

Nhiệt độ nóng chảy của các chất tổng hợp được đo trên máy Buchi B-545 tại phòng Hóa dược, Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. 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

2.2.1. Tổng hợp các dẫn xuất 5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole được aryl hóa

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole được aryl hóa được tiến hành theo sơ đồ như sau:



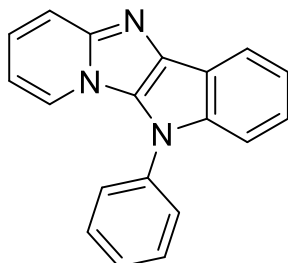
Sơ đồ 40. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole

Cho vào bình phản ứng 3-bromo-2-(2-bromophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine **167** (100 mg, 284 μ mol, 1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 14 μ mol, 0.05 equiv.), XantPhos (16 mg, 28 μ mol, 0.1 equiv.), CuI (5 mg, 28 μ mol, 0.1 equiv.) và sodium *tert*-butoxide (164 mg, 1.7 mmol, 6 equiv.), sục khí argon. Sau đó thêm aniline (40 mg, 0.426 mmol, 1.5 equiv.) và 5 mL toluene khan đã được khử khí vào bình phản ứng và khuấy đều. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 140°C và duy trì trong 12 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (20 mL) rồi lọc qua tấm Celite, rửa lại tấm Celite ba lần bằng dichloromethane (40 mL). Dịch lọc được cô quay thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng bản mỏng điều

chế silicagel với hexane/dichloromethane /ethyl acetate (8:1:1, v/v) thu được các hợp chất 5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole **167a-h** với hiệu suất 61 – 76%.

Hợp chất 5-phenyl-5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole (**167a**)

Chất rắn màu vàng nhạt, 50 mg, 62%; m.p. 168-170°C.



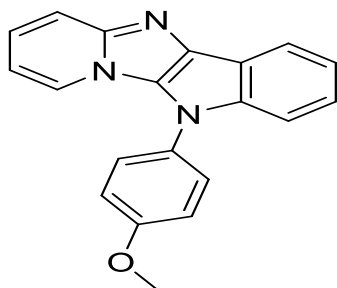
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,18 – 8,13 (m, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H); 7,68 – 7,61 (m, 2H); 7,58 – 7,55 (m, 1H); 7,55 – 7,47 (m, 3H); 7,33 (dd, $J = 6,1, 3,1$ Hz, 2H); 7,11 (dd, $J = 9,3, 6,7, 1,4$ Hz, 1H); 6,70 (td, $J = 6,7, 1,2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 144,62; 141,03; 135,68; 131,37; 129,02; 128,38; 126,80; 125,53; 122,90; 121,40; 120,90; 120,13; 118 0,72; 117,89; 117,49; 109,90; 109,78.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 284.1188, tìm được 284.1190.

Hợp chất 5-(4-methoxyphenyl)-5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole (**167b**)

Chất rắn màu vàng nhạt, 68 mg, 76%; m.p. 216-219°C.



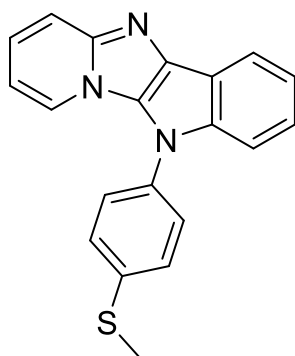
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,12 (m, 1H); 7,72 (ddt, $J = 15,6, 6,9, 1,1$ Hz, 2H); 7,50 – 7,43 (m, 2H); 7,39 (ddd, $J = 5,3, 3,5, 2,7$ Hz, 1H); 7,36 – 7,29 (m, 2H); 7,17 – 7,11 (m, 2H); 7,11 – 7,06 (m, 1H); 6,68 (td, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 159,32; 145,43; 142,44; 131,66; 129,23; 128,20; 123,73; 122,12; 121,87; 120,85; 119,66; 118,57; 118 0,46; 115,17; 110,87; 110,75; 55,69.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 314.1293, tìm thấy 314.1305.

Hợp chất 5-(4-(methylthio)phenyl)-5*H*-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole (**167c**)

Chất rắn màu vàng nhạt, 68 mg, 73%; m.p. 236-238°C.



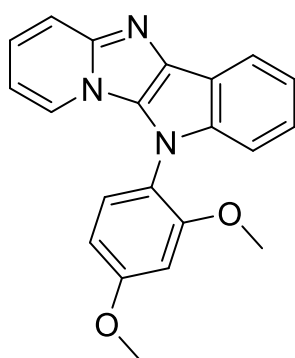
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,16 – 8,11 (m, 1H); 7,72 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 7,45 (q, $J = 8,2$ Hz, 5H); 7,31 (dt, $J = 5,9, 3,4$ Hz, 2H); 7,09 (đ, $J = 9,5, 6,6$ Hz, 1H); 6,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 2,59 (s, 3H);

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 144,56; 141,05; 137,77; 132,44; 131,23; 128,36; 126,53; 125,94; 122,86; 121,28; 120,91; 120,10; 118,068, 117,83; 117,45; 109,92;

109,71; 14,75.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330,1065, tìm thấy 330,1071.

Hợp chất 5-(2,4-dimethoxyphenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167d)



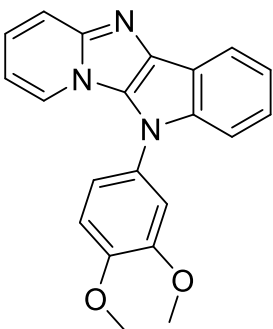
Chất rắn màu vàng nhạt, 73 mg, 75%; m.p. 217–219°C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,11 (m, 1H); 7,71 (dt, $J = 9,2, 1,1$ Hz, 1H); 7,60 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,33 – 7,24 (m, 4H); 7,06 (ddd, $J = 9,3, 6,7, 1,3$ Hz, 1H); 6,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); 6,69 (đ, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H); 6,63 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,66 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 160,99; 156,49; 145,15; 142,11; 129,93; 123,35; 121,85; 121,60; 120,48; 119,46; 118,51; 118,24; 117,095; 110,77; 110,57; 104,89; 100,05; 55,80; 55,74.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344,1399, tìm thấy 344,1410.

Hợp chất 5-(3,4-dimethoxyphenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167e)



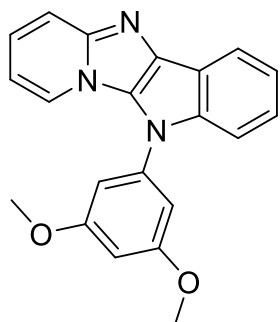
Chất rắn màu vàng nhạt, 71 mg, 73%; m.p. 233-235°C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,12 (m, 1H); 7,76 – 7,70 (m, 2H); 7,42 (dt, $J = 8,1, 2,8$ Hz, 1H); 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,13 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,72 – 6,65 (m, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,89 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149,94; 148,97; 145,35; 142,41; 131,55; 129,77; 129,35; 123,79; 122,11; 121,98; 120,91; 119,69; 119,22; 118,53; 118,42; 111,68; 110,93; 110,79; 110,42; 77,27; 77,01; 76,76; 60,35; 56,23.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344,1399, tìm thấy 344,1400.

Hợp chất 5-(3,5-dimethoxyphenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167f)



Chất rắn màu vàng nhạt, 68 mg, 70%; m.p. 286-288°C.

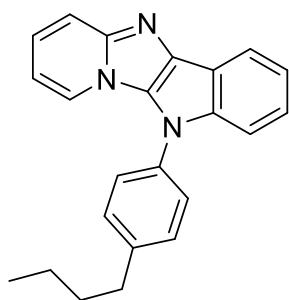
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,11 (m, 1H); 7,89 (dt, $J = 7,0, 1,2$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H); 7,60 – 7,55 (m, 1H); 7,37 – 7,30 (m, 2H); 7,16 – 7,09 (m, 1H); 6,74 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H); 6,68 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H); 6,59 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H); 3,85 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 161,93; 142,11; 138,37; 124,16; 122,71; 121,36; 118,56; 111,26; 111,19; 104,88; 100,01; 77,41; 77,16; 76,91; 55,85.

HR-MS (ESI): tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 344,1399, tìm thấy 344,1399.

Hợp chất 5-(4-butylphenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167g)

Chất rắn màu vàng nhạt, 66 mg, 68% ; m.p. 133-135°C.



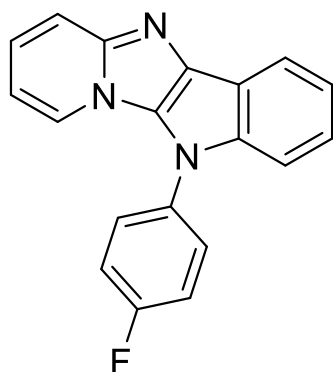
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,12 (m, 1H); 7,77 – 7,71 (m, 2H); 7,51 – 7,45 (m, 1H); 7,44 (d, $J = 1,7$ Hz, 4H); 7,36 – 7,30 (m, 2H); 7,10 (dd, $J = 9,4, 6,6, 1,3$ Hz, 1H); 6,70 (td, $J = 6,8, 1,0$ Hz, 1H); 2,80 – 2,73 (m, 2H); 1,78 – 1,68 (m, 2H); 1,45 (dt, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H); 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 145,56; 142,92; 142,13; 134,11; 132,09; 129,90; 129,58; 126,43; 123,78; 122,41; 121,84; 120,95; 119,66; 118,74; 118,46; 110,87; 110,83; 35,36; 33,56; 22,47; 13,99.

GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 339 (100), 296 (27), 282 (10), 179 (11), 78 (22).

Hợp chất 5-(4-fluorophenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167h)

Chất rắn màu vàng nhạt, 56 mg, 65; m.p. 210-212°C.



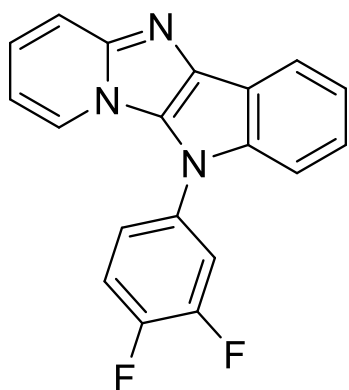
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,12 (m, 1H); 7,74 (dt, $J = 9,3, 1,2$ Hz, 1H); 7,68 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H); 7,57 – 7,50 (m, 2H); 7,43 – 7,37 (m, 1H); 7,34 (dd, $J = 8,9, 5,4, -2,1$ Hz, 4H); 7,12 (ddd, $J = 9,3, 6,7, 1,3$ Hz, 1H); 6,71 (td, $J = 6,8, 1,1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 161,91 (d, $J = 248,7$ Hz); 142,29, 128,49 (d, $J = 8,7$ Hz); 124,00; 122,07;

122,02; 121,28; 119,79; 118,61; 117,08 (d, $J = 22,9$ Hz); 111,10; 110,61.

GC–MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 301 (100), 223 (29), 179 (13), 78 (25).

Hợp chất 5-(3,4-difluorophenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (167i)



Chất rắn màu vàng nhạt, 55 mg, 61%; bị phân hủy ở nhiệt độ trên 255°C.

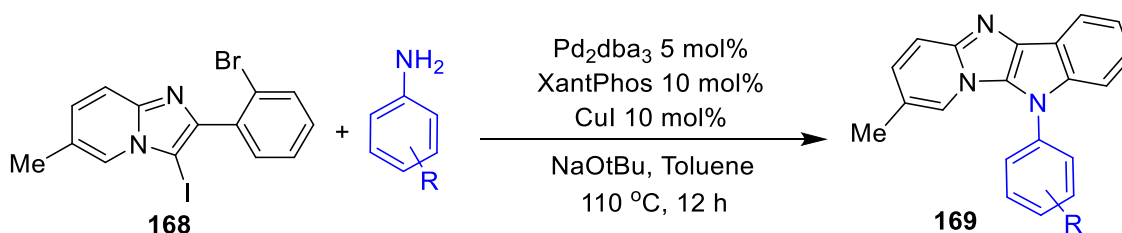
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,17 – 8,12 (m, 1H); 7,79 – 7,73 (m, 1H); 7,71 (dt, $J = 6,9, 1,2$ Hz, 1H); 7,50 – 7,39 (m, 3H); 7,39 – 7,33 (m, 2H); 7,30 (dddd, $J = 8,4, 4,0, 2,5, 1,6$ Hz, 1H); 7,14 (dd, $J = 9,3, 6,7, 1,3$ Hz, 1H); 6,76 (td, $J = 6,8, 1,2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 151,45 (d, $J = 109,1$ Hz); 145,93; 142,31; 132,93; 124,42; 123,11 – 122,85 (m); 122,37; 122,18; 121,85; 120,07; 119,32; 118,86; 118,73 (d, $J = 19,2$ Hz); 116,25 (d, $J = 18,5$ Hz); 111,48; 110,69.

GC–MS (ESI, 70 eV): m/z (%) = 399 (100), 309 (5).

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

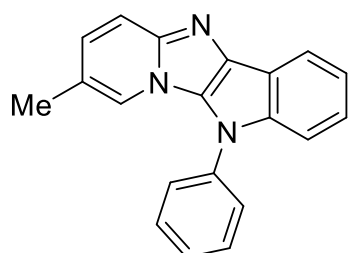
Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole được tiến hành theo sơ đồ như sau:



Sơ đồ 41. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole

Quy trình chung: Aniline (68 mg, 726 μmol , 3 equiv.) được cho vào ống phản ứng chứa **7** (100 mg, 242 μmol , 1 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 12 μmol , 0.05 equiv.), XantPhos (14 mg, 24 μmol , 0.1 equiv.), CuI (5 mg, 24 μmol , 0.1 equiv.) and sodium *tert*-butoxide (140 mg, 1.4 mmol, 6 equiv.) trong điều kiện argon. Ống phản ứng được backfilled với argon vài lần. Sau đó, dùng kim tiêm đưa dung môi khan toluene (5 mL) đã được loại khí Oxi vào hỗn hợp phản ứng. Ống phản ứng được backfilled vài lần để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn khí oxi. Phản ứng được tiến hành ở 110°C trong 12 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, nhiệt độ được đưa về nhiệt độ phòng, phản ứng được hòa tan trong dichloromethane (20 mL), lọc qua Celite, rửa với dichloromethane (40 mL x 3). Phần dịch lọc được cô quay chân không, phân tách trên cột nhanh silica gel với hệ dung môi rửa giải là hexane/dichloromethane/ethyl acetate, 8:1:1 thu được sản phẩm **169a-f** với hiệu suất từ 52 đến 83%

Hợp chất 5-phenyl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (**169a**)

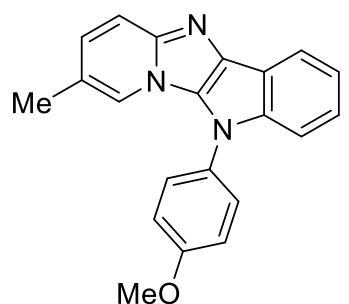


Chất rắn màu vàng (52 mg, 72 %); m.p. 165-167 °C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,15 – 8,10 (m, 1H); 7,68 – 7,60 (m, 3H); 7,57 – 7,44 (m, 5H); 7,35 – 7,28 (m, 2H); 6,96 (dd, $J = 9,4, 1,7$ Hz, 1H); 2,25 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 144,93; 142,07; 136,79; 132,47; 129,96; 127,74; 126,55; 125,22; 123,72; 121,08; 120,48; 120,02; 119,60; 119,07; 117,81; 110,76; 18,45.

Hợp chất 5-(4-methoxyphenyl)-8-methyl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (**169b**)



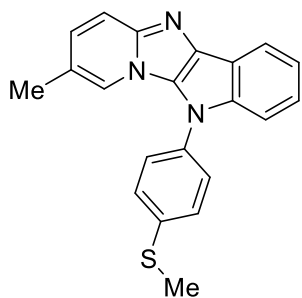
Chất rắn màu vàng (66 mg, 83 %); mp 220-222°C;

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,15 – 8,09 (m, 1H); 7,62 (dd, $J = 9.5, 1.1$ Hz, 1H); 7,49 – 7,43 (m, 3H); 7,40 – 7,35 (m, 1H); 7,30 (dd, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 2H); 7,17 – 7,12 (m, 2H); 6,94 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 2,25 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 159,24; 144,73; 142,49; 131,83; 129,40;

128,19; 125,14; 123,52; 120,77; 120,40; 119,68; 119,51; 118,76; 117,79; 115,10; 110,70; 55,68; 29,70.

Hợp chất 8-methyl-5-(4-(methylthio)phenyl)-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (169c)

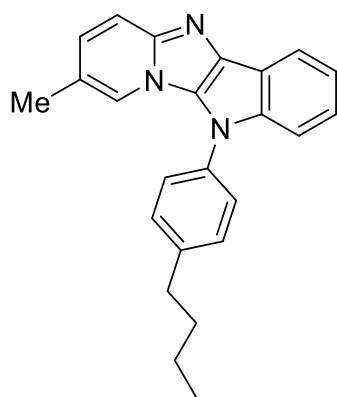


Chất rắn màu vàng (64 mg, 77 %); mp 240- 242°C;

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,14 – 8,09 (m, 1H); 7,64 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H); 7,52 – 7,39 (m, 6H); 7,34 – 7,27 (m, 2H); 6,96 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H); 2,61 (s, 3H); 2,27 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,14; 137,61; 126,49; 125,98; 124,28; 122,70; 120,07; 119,60; 118,85; 118,60; 118,00; 116,83; 109,69; 17,44; 14,78.

Hợp chất 5-(4-butylphenyl)-8-methyl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (169d)



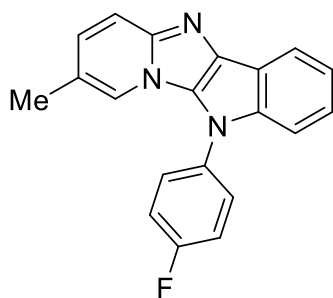
Chất rắn màu vàng (63 mg, 73 %); mp 140-147°C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,11 (dd, $J = 6,3, 2,9$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7,49 – 7,42 (m, 3H); 7,41 (s, 4H); 7,32 – 7,26 (m, 2H); 6,50 (dd, $J = 7,0, 1.2$ Hz, 1H); 2,78 – 2,71 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,72 (ddd, $J = 7.7, 5.4, 1.8$ Hz, 2H); 1,49 – 1,41 (m, 2H); 1,00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 142,73; 141,78; 134,26; 132,77; 129,85; 126,27; 123,39; 121,66; 120,83; 119,46; 118,93; 116,73; 113,47; 110,82; 35,34; 33,55; 22,46; 21,53; 13,98.

Hợp chất 5-(4-fluorophenyl)-8-methyl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (169e)

Chất rắn màu trắng (40 mg, 52 %); mp 213-214 °C.

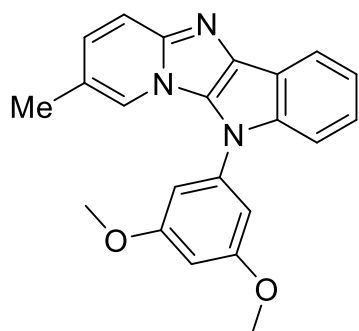


^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,14 – 8,09 (m, 1H); 7,62 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H); 7,54 – 7,47 (m, 2H); 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H); 7,36 – 7,28 (m, 4H); 6,95 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1H); 2,25 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 161,87 (d, $J = 248.7$ Hz); 142,34; 132,87 (d, $J = 3.2$ Hz); 128,51;

128,44; 125,31; 123,79; 121,20; 120,71; 119,66; 119,64; 119,08; 117,89; 116,99 (d, $J = 22.9$ Hz); 110,57; 18,45.

Hợp chất 5-(3,5-dimethoxyphenyl)-8-methyl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (169f)



Chất rắn màu trắng (70 mg, 81 %); mp 292- 294 °C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,12 – 8,06 (m, 1H); 7,78 (dd, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H); 7,58 – 7,53 (m, 2H); 7,33 – 7,24 (m, 3H); 6,66 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H); 6,60 – 6,54 (m, 2H); 3,84 (s, 6H); 2,41 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H).

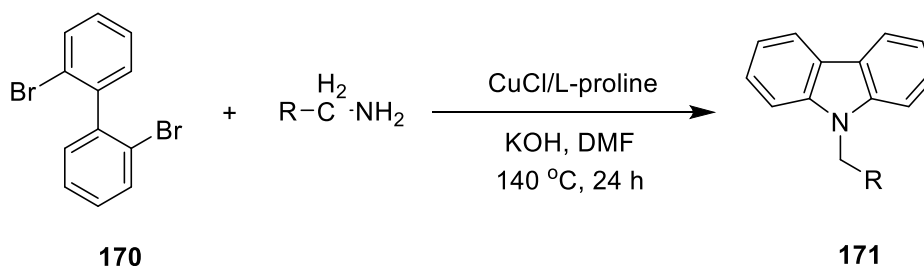
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 161,78; 146,26;

141,60; 138,37; 133,21; 131,94; 128,92; 123,63; 121,81; 121,09; 119,64; 119,00; 116,81; 113,74; 111,06; 104,58; 99,73; 55,70; 21,54.

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

2.3.1. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được benzyl và alkyl hóa

Quy trình tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được benzyl và alkyl hóa được tiến hành theo sơ đồ như sau:

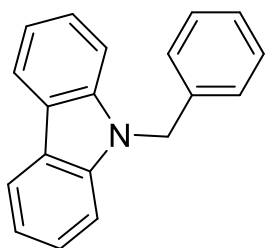


Sơ đồ 42. Tổng hợp 9H-carbazole được benzyl và alkyl hóa

Cho vào bình phản ứng 2,2'-dibromo-1,1'-biphenyl **170** (40 mg, 0,128 mmol, 1 equiv.), CuCl (1,269 mg, 0,013 mmol, 0.1 equiv.), *L*-Proline (1,771 mg, 0,015

μmol , 0,12 equiv.), kali hydroxide (21,58 mg, 0,385 mmol, 3 equiv.), benzylamine (16,49 mg, 0,154 mmol, 1,2 equiv.) và 0,5 mL DMF khan vào hỗn hợp và khuấy đều. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 140°C và duy trì trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (10 mL) rồi lọc qua tấm Celite, rửa lại tấm Celite ba lần bằng dichloromethane (30 mL). Dịch lọc được cô quay thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng bản mỏng điều chế silicagel với hexane hoặc hexane/ethyl acetate (30:1 – 4:1, v/v) thu được các dẫn xuất carbazole **171a-h** với hiệu suất 47 – 94%.

Hợp chất 9-benzyl-9H-carbazole (171a)



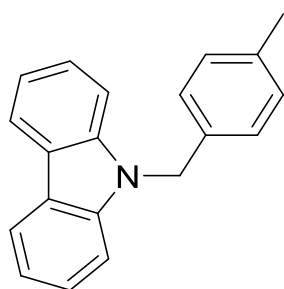
Chất rắn màu trắng, 25,7 mg, 74%; m.p. $118-120^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (dt, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 5,52 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140,71, 137,21, 128,78, 127,45,

126,43, 125,85, 123,06, 120,39, 119,21, 108,90, 77,27, 77,01, 76,76, 46,60.

Hợp chất 9-(4-methylbenzyl)-9H-carbazole (171b)

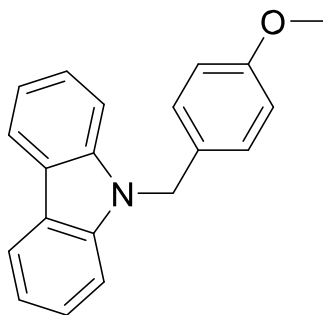


Chất rắn màu trắng, 32,7 mg, 94%; m.p. 117°C .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,1, 6,9, 1,2$ Hz, 2H), 7,36 (dt, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 3H), 5,48 (s, 2H), 2,28 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140,71, 137,12, 134,16, 129,43, 126,40, 125,81, 120,36, 119,14, 108,93, 77,27, 77,02, 76,76, 46,38, 31,60, 21,04, 14,11.

Hợp chất 9-(4-methoxybenzyl)-9H-carbazole (171c)



Chất rắn màu trắng, 25,8 mg, 70%; m.p. $122-123^{\circ}\text{C}$;

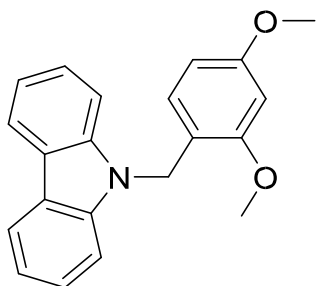
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 5H), 7,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159,91, 146,83, 131,32,

131,08, 113,70, 77,26, 77,01, 76,75, 55,27.

Hợp chất 9-(2,4-dimethoxybenzyl)-9H-carbazole (171d)

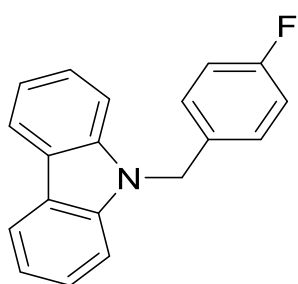
Chất rắn màu trắng, 24,4 mg, 60%; m.p. °C.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,45 – 7,36 (m, 4H), 7,24 (ddd, $J = 7,9, 6,7, 1,4$ Hz, 2H), 6,55 – 6,48 (m, 2H), 6,22 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 160,21, 157,80, 140,86, 127,76, 125,69, 122,95, 120,24, 118,93, 117,56, 109,14, 103,99, 98,49, 77,27, 77,02, 76,77, 55,38, 55,34, 41,28.

Hợp chất 9-(4-fluorobenzyl)-9H-carbazole (171e)

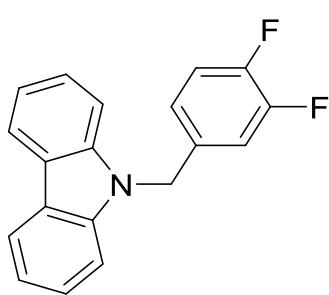


Chất rắn màu trắng, 25,5 mg, 72%; m.p. °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,34 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 3H), 7,11 (ddt, $J = 8,3, 5,3, 0,8$ Hz, 2H), 6,94 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,49 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 162,38 (d, $J = 245,6$ Hz), 140,76, 133,11, 128,27 (d, $J = 8,1$ Hz), 126,13, 123,34, 120,68, 119,57, 115,90 (d, $J = 21,8$ Hz), 109,00, 46,17.

Hợp chất 9-(3,4-difluorobenzyl)-9H-carbazole (171f)



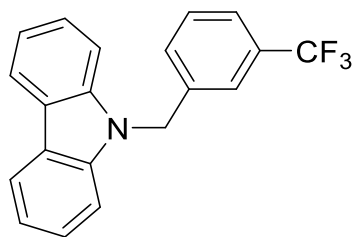
Chất rắn màu trắng, 20,9 mg, 55%, m.p. °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 3H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 139,42 (d, $J = 277,9$ Hz), 129,62, 129,42, 126,04, 124,46 (q, $J = 4,7, 3,8$ Hz), 123,28 (dd, $J = 86,8, 4,2$ Hz), 123,20, 120,54, 119,56, 108,66, 46,28.

Hợp chất 9-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-9H-carbazole (171g)

Chất rắn màu trắng, 23 mg, 56%; m.p. 90-92°C.

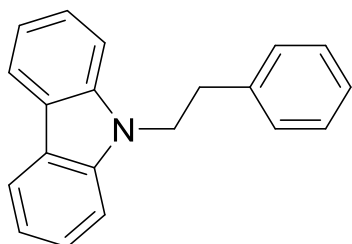


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,44 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 3H), 7,05 (dt, $J = 10,1, 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (ddd, $J = 10,8, 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140,40, 134,22 (q, $J = 5,0$ Hz), 126,03, 122,30 (q, $J =$

6,2 Hz), 120,55, 119,57, 117,71, 117,57, 115,55, 115,41, 108,62, 45,66.

Hợp chất 9- phenethyl-9H-carbazole (171h)

Chất rắn màu trắng, 23,3 mg, 67%; m.p. 109-111°C.

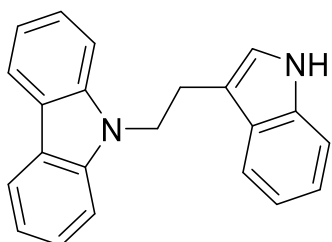


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 4,60 – 4,27 (m, 1H), 3,45 – 2,87 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140,22, 138,76, 129,36, 128,82, 128,69, 126,68, 125,66, 122,96, 120,40, 118,94, 108,56, 77,31, 77,05, 76,80, 44,92, 35,24.

Hợp chất 9-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-9H-carbazole (171i)

Chất rắn màu trắng, 46,8 mg, 47%.

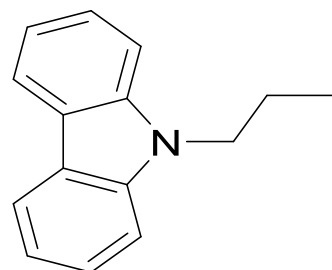


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J = 8,2, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,33 (ddt, $J = 16,1, 8,2, 0,9$ Hz, 3H), 7,25 – 7,15 (m, 5H), 4,73 – 4,29 (m, 2H), 3,66 – 2,81 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 140,36, 136,33, 125,61, 122,90, 122,23, 122,19, 120,34, 119,64, 118,82, 118,46, 111,32, 108,65, 77,29, 77,03, 76,78, 43,81, 24,75.

Hợp chất 9- propyl -9H-carbazole (171k)

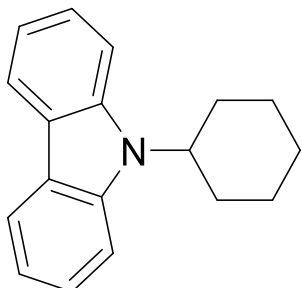
Chất rắn màu trắng, 59,7 mg, 89%; m.p. 50°C.



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58 – 7,31 (m, 4H), 7,32 – 7,12 (m, 2H), 4,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,92 (h, $J = 7,4$ Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 140,54, 125,56, 122,83, 120,33, 118,71, 108,70, 77,28, 77,02, 76,77, 44,65, 22,32, 11,82.

Hợp chất 9-cyclohexyl-9H-carbazole (171l)

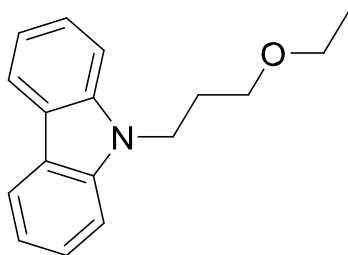


Chất rắn màu trắng, 49,6 mg, 62%; m.p. 143-144°C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 4,49 (tt, $J = 12,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,40 (qd, $J = 13,5, 12,8, 4,2$ Hz, 1H), 1,99 (tt, $J = 14,0, 2,7$ Hz, 2H), 1,85 (dd, $J = 13,0, 1,5$ Hz, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 1H), 1,39 (qt, $J = 13,2, 3,5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 139,72, 125,26, 123,29, 120,27, 118,49, 77,28, 77,03, 76,78, 55,43, 30,76, 26,55, 25,72.

Hợp chất 9-(3-etoxypropyl)-9H-carbazole (171m)



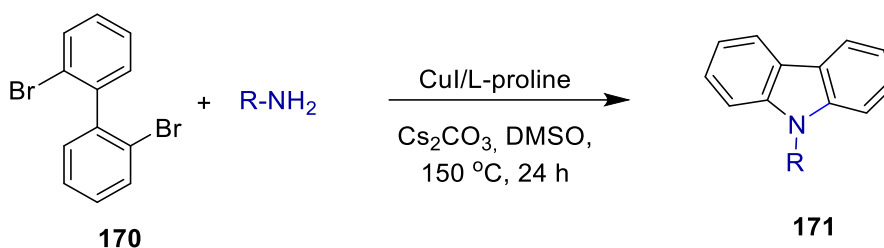
Chất rắn màu trắng, 44,7 mg, 55%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 – 7,43 (m, 3H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 4,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,13 (p, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) 140,60, 125,60, 122,85, 120,29, 118,80, 108,75, 77,29, 77,04, 76,78, 66,95, 66,25, 39,56

2.3.2. Tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được aryl hóa

Quy trình tổng hợp các hợp chất 9H-carbazole được aryl hóa được tiến hành theo sơ đồ như sau:

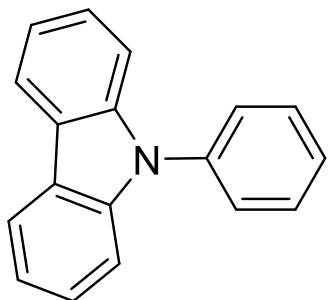


Sơ đồ 43. Tổng hợp 9H-carbazole được aryl hóa

Cho vào bình phản ứng 2,2'-dibromo-1,1'-biphenyl **170** (100 mg, 0.321 mmol, 1 equiv.), CuI (9.2 mg, 48 μmol , 0.15 equiv.), L-Proline (5.53 mg, 48 μmol , 0.15 equiv.) and cesium carbonate (313 mg, 0.962 mmol, 3 equiv.), anilin (89,23 mg, 0,962 mmol) và 3 mL DMSO khan vào hỗn hợp và khuấy đều. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 150°C và duy trì trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản

ứng được pha loãng với dichloromethane (10 mL) rồi lọc qua tấm Celite, rửa lại tấm Celite ba lần bằng dichloromethane (30 mL). Dịch lọc được cô quay thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng bản mỏng điều chế silicagel với hexane hoặc hexane/ethyl acetate (30:1 – 4:1, v/v) thu được các hợp chất **171n-q** với hiệu suất 40 – 57%.

Hợp chất 9-phenyl-9H-carbazole (171n)



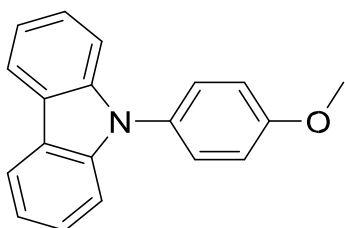
Chất rắn màu trắng, 31,2 mg, 40%; m.p. 91-95°C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,67 – 7,51 (m, 3H), 7,51 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 140,94, 137,76, 129,87, 127,46, 127,18, 125,91, 123,37, 120,29, 119,89, 109,77,

77,27, 77,01, 76,76.

Hợp chất 9-(4-methoxyphenyl)-9H-carbazole (171o)



Chất rắn màu trắng, 46.4 mg, 53%; m.p. 147-149°C.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 2H). 60%) as a colorless oil; ^1H NMR (500

MHz, Chloroform-*d*) δ 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 5H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 1,45 (dq, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 142,36, 141,10, 129,76, 126,96, 125,82, 120,23, 119,70, 109,84, 77,26, 77,01, 76,76, 35,39, 33,60, 22,43, 13,98.

Hợp chất 9-(4-butylphenyl)-9H-carbazole (171p)

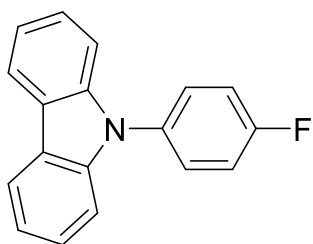
Chất lỏng không màu, 57,6 mg, 60%.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,42 – 7,37 (m, 5H), 7,29 – 7,24 (m, 3H), 2,80 – 2,69 (m, 2H), 1,78 – 1,65 (m, 2H), 1,45 (dq, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 142,36, 141,10, 129,76, 126,96, 125,82, 120,23, 119,70, 109,84, 77,26, 77,01, 76,76, 35,39, 33,60, 22,43, 13,98.

Hợp chất 9-(4-fluorophenyl)-9H-carbazole (**171q**)

Chất rắn màu trắng, 47,7 mg, 57%; m.p. 123-125°C.

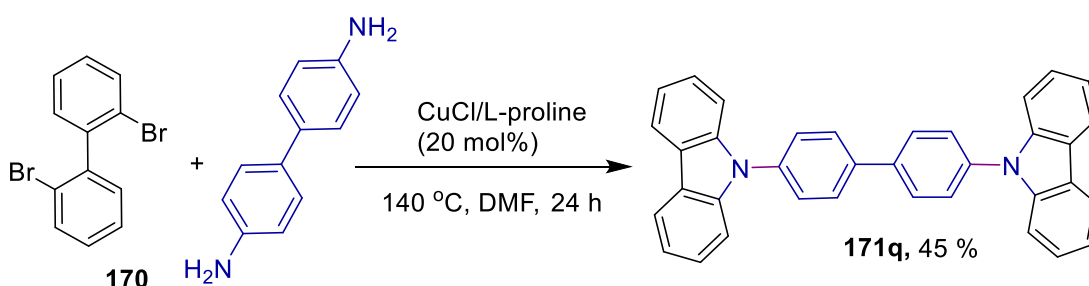


^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,13 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,39 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 161,70 (d, $J = 247,5$ Hz), 141,12, 133,71 (d, $J = 3,0$ Hz), 129,07 (d, $J = 8,5$ Hz), 126,05, 123,36, 120,38, 120,05, 116,87 (d, $J = 22,8$ Hz), 109,55.

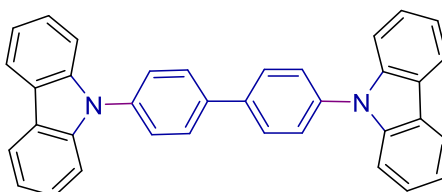
2.3.3. Tổng hợp hợp chất bis-carbazole

Quy trình tổng hợp các hợp chất bis-carbazole được tiến hành theo sơ đồ như sau:



Sơ đồ 44. Tổng hợp các hợp chất bis-carbazole

Cho vào bình phản ứng 2,2'-dibromo-1,1'-biphenyl **170** (400 mg, 1.282 mmol, 3 equiv.), CuI (16.3 mg, 85 μmol , 0.2 equiv.), *L*-Proline (9.8 mg, 85 μmol , 0.2 equiv.) và cesium carbonate (835 mg, 2.56 mmol, 6 equiv.), benzidine (79 mg, 0.427 mmol, 1 equiv.) và 3 mL DMSO khan vào hỗn hợp và khuấy đều. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 150°C và duy trì trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dichloromethane (10 mL) rồi lọc qua tấm Celite, rửa lại tấm Celite ba lần bằng dichloromethane (30 mL). Dịch lọc được cô quay thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng bản mỏng điều chế silicagel với hexane hoặc hexane/ethyl acetate (30:1 – 4:1, v/v) thu được hợp chất 4,4'-di(9H-carbazol-9-yl)-1,1'-biphenyl (**171q**) với hiệu suất 32% (66mg); m.p. 276-280°C.



^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,19 (d, $J = 7,7$ Hz, 4H), 7,95 – 7,91 (m, 4H), 7,75 – 7,70 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 4H), 7,34 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 4H).

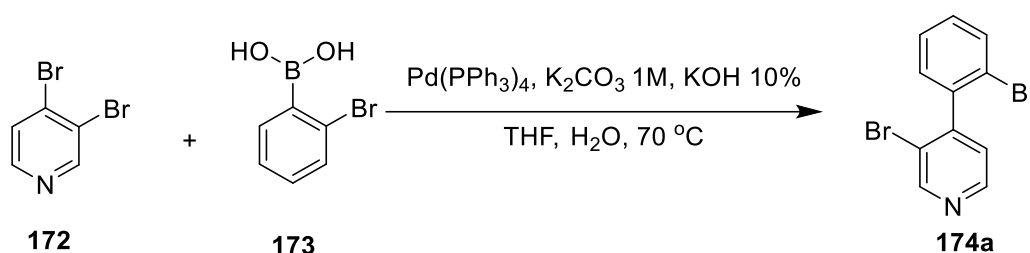
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140,88, 139,33, 137,32, 128,54, 127,53, 126,05, 123,55, 120,40, 120,12, 109,86.

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

2.4.2. Tổng hợp các dẫn xuất β -carboline

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất β -carboline được tiến hành qua hai bước như sau:

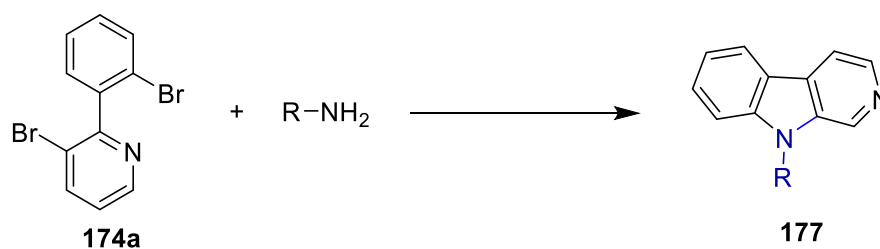
- Bước 1: Tổng hợp 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine **174a**



Sơ đồ 45. Tổng hợp 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine

Thêm 3,4-dibromopyridine **172** (2 g, 8,44 mmol), axit 2-bromophenyl boronic **173** (1,7 g, 8,44 mmol), Pd(PPh₃) (488 mg, 0,422 mmol) vào bình Schlenk 250 mL. Bình phản ứng được nạp đầy khí argon. Bổ sung 5 giọt KOH (10%) và 35 ml THF vào hỗn hợp K₂CO₃ (1M, 25 ml), rồi lại thêm argon nhiều lần. Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và duy trì trong 18 giờ. Làm khô dung môi bằng máy cô quay chân không. Phần cặn được chiết bằng ethyl acetate và nước. Phần hữu cơ được làm khan bằng MgSO₄, rồi lọc và cô quay loại dung môi thu được cặn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải hexane/ethyl acetate (20:1, v/v) thu được hợp chất 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine **174a** với hiệu suất 80% (2,3 g) ở dạng dầu không màu.

- Bước 2: Ghép CN kép với các dẫn xuất amine



Sơ đồ 46. Ghép CN kép với các dẫn xuất amine để tổng hợp dẫn xuất β -carboline

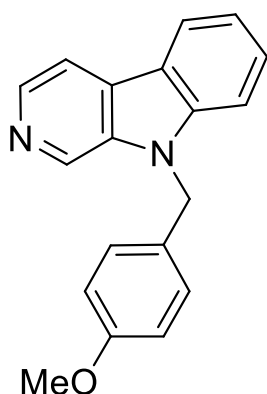
Quy trình 1: Sử dụng xúc tác Pd

Hợp chất **174a** (100 mg, 0,32 mmol), benzylamine (103 mg, 0,958 mmol), Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0,016 mmol), dppf (18 mg, 0,032 mmol) và NaOtBu (184 mg, 1,92 mmol) được hòa tan trong toluene (1,5 mL) rồi đun nóng ở 110°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước (50 ml), chiết bằng ethyl acetate (3 x 50 ml). Phần hữu cơ được làm khan bằng MgSO₄, rồi lọc và cô quay loại dung môi thu được cặn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải hexane/ethyl acetate (5:1, v/v) thu được các dẫn xuất β -carboline **175** với hiệu suất 60-92%.

Quy trình 2: Sử dụng xúc tác Cu

Hợp chất **174a** (100 mg, 0,32 mmol), benzylamine (103 mg, 0,958 mmol), đồng(I) iodua (12,3 mg, 0,064 mmol), *L*-proline (11 mg, 0,096 mmol) và K₂CO₃ (132 mg, 0,958 mmol) được hòa tan trong DMSO (1,5 mL) rồi đun nóng ở 120°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước (50 ml), chiết bằng ethyl acetate (3 x 50 ml). Phần hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, rồi lọc và cô quay loại dung môi thu được cặn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải hexane/ethyl acetate (5:1, v/v) thu được các dẫn xuất β -carboline **175** với hiệu suất 44-84%.

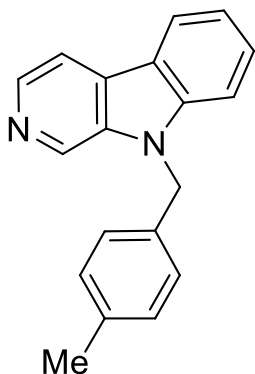
Hợp chất 9-(4-Methoxybenzyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (**175a**)



Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 87% (theo quy trình 1), 61% (theo quy trình 2).

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,86 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,2, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 8,0, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 6,83 – 6,77 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

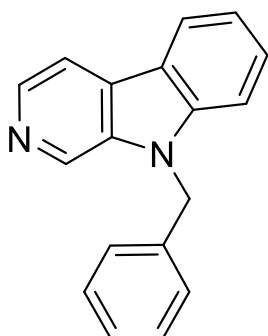
¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 159,31, 141,61, 138,56, 131,85, 128,96, 128,76, 128,32, 127,86, 122,00, 121,21, 120,05, 114,71, 114,039, 109,83, 55,28, 46,57.

Hợp chất 9-(4-Methylbenzyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (175b)

Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 85% (theo quy trình 1), 69% (theo quy trình 2).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,85 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,18 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,47 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 4H), 5,54 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

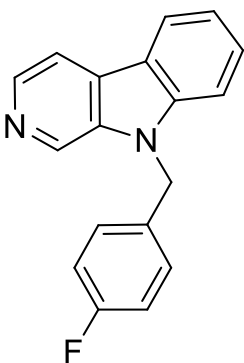
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,62, 138,68, 137,65, 136,68, 133,27, 131,94, 129,62, 128,89, 128,73, 126,50, 121,98, 121,21, 120 0,03, 114,68, 109,83, 46,84, 21,04.

Hợp chất 5-benzyl-5H-pyrido[3,2-b]indole (175c)

Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 88% (theo quy trình 1), 67% (theo quy trình 2).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,87 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 4H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 5,59 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,57, 138,96, 136,35, 132,05, 128,97, 128,70, 127,88, 126,49, 121,99, 121,28, 120,07, 109,77, 47,02.

Hợp chất 9-(4-Fluorobenzyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (175d)

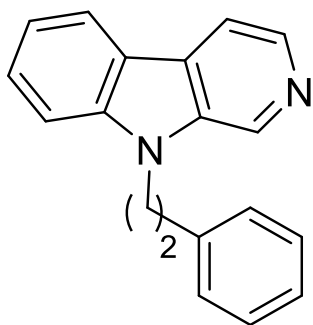
Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 82% (theo quy trình 1), 68% (theo quy trình 2).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,86 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,33 (ddd, $J = 8,0, 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 5,56 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 162,37 (d, $J = 246,5$ Hz), 141,49, 138,80, 132,02 (d, $J = 3,1$ Hz), 131,68, 128,88, 128,21, 128,15, 122,10, 121,29, 120,27, 116,02, 115,85, 109,69.

Hợp chất 9-Phenetyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (175e)

Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 92% (theo quy trình 1), 70% (theo quy trình 2).

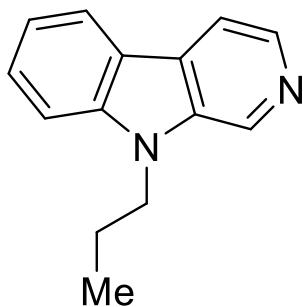


^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,72 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,14 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,17 (ddt, $J = 7,7, 5,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 4,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,10, 138,51, 138,15, 131,65, 128,84, 128,74, 128,72, 128,58, 128,47, 126,93, 126,39, 121,96, 121,09, 119,78, 109,44, 45,29, 35,45.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 273.13862; tìm thấy: 273.1400.

Hợp chất 9-Propyl-9H-pyrido[3,4-b]indole (175f)



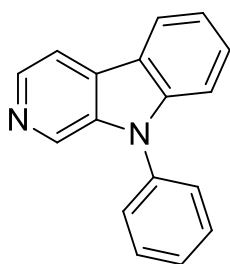
Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 90% (theo quy trình 1), 84% (theo quy trình 2).

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,91 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,16 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,61 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 4,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,95 (p, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,49, 138,10, 131,56, 128,66, 128,54, 121,98, 121,98, 120,99, 119,69, 109,61, 45,03, 22,52, 11,73.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.12297; tìm thấy: 211.1243.

Hợp chất 9-Phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (175g)



Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 92% (theo quy trình 1), 44% (theo quy trình 2).

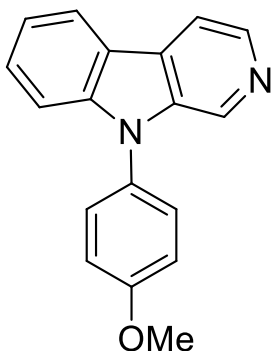
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,85 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,20 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 5,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,63 – 7,55 (m, 2H), 7,59 – 7,48

(m, 2H), 7,48 (dt, $J = 8,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,74, 139,56, 136,76, 132,92, 130,15, 129,14, 128,74, 128,10, 126,86, 121,85, 121,52, 120,71, 114,058, 110,60.

Hợp chất 9-(4-Methoxyphenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (175h)

Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 60% (theo quy trình 1), 38% (theo quy trình 2).



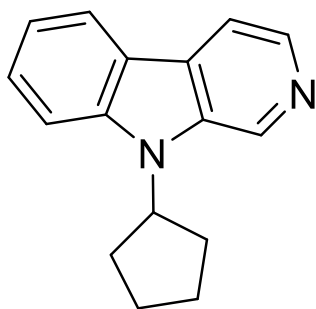
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,76 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,20 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 5,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,40 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,34 (ddd, $J = 7,9, 7,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 159,40, 142,36, 138,84, 137,38, 132,52, 129,14, 129,11, 128,83, 128,30, 121,86,

121,20, 120,57, 115,037, 114,64, 110,59, 55,66.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 275.11789; tìm thấy: 275.1198.

Hợp chất 9-cyclopentyl-9H-pyrido[3,4-b]indole (175i)

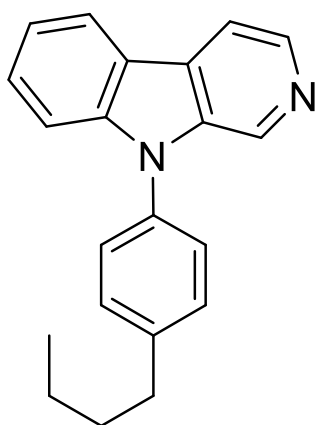


Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 42% (theo quy trình 2)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,99 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,58 (ddd, $J = 8,1, 6,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 5,19 (p, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 2H), 2,26 – 2,06 (m, 4H), 1,94 – 1,81 (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140,85, 137,95, 132,54, 129,18, 128,26, 121,95, 121,38, 119,51, 110,55, 56,23, 29,69, 25,22.

Hợp chất 9-(4-butylphenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole (175j)



Chất rắn màu trắng. Hiệu suất 31% (theo quy trình 2)

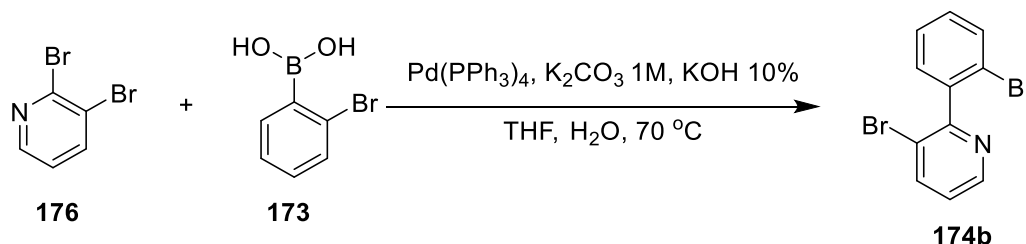
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-d) δ 8,85 – 8,81 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,19 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 5,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 5H), 7,33 (ddd, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 2,78 – 2,72 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,44 (dt, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-d) δ 143,09, 141,90, 139,37, 134,17, 133,01, 130,03, 128,99, 128,63, 126,65, 121,79, 121,41, 120,53, 114,54, 110,68, 35,39, 33,54, 22,43, 13,97.

2.4.1. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất δ -carboline được tiến hành qua hai bước như sau:

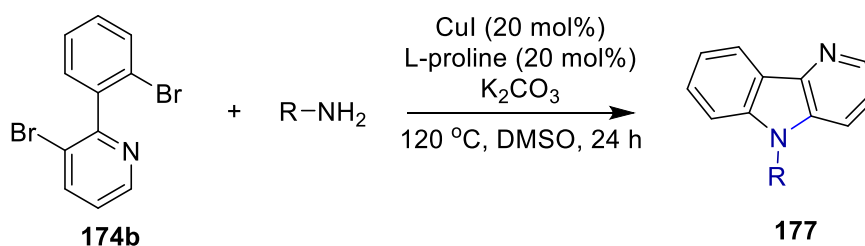
- Bước 1: Tổng hợp 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine **174b**



Sơ đồ 47. Tổng hợp các hợp chất 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine

Thêm 2,3-dibromopyridine **176** (2 g, 8,44 mmol), axit 2-bromophenyl boronic **173** (1,7 g, 8,44 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (488 mg, 0,422 mmol) vào bình Schlenk 250 mL. Bình phản ứng được nạp đầy khí argon. Bổ sung 5 giọt KOH (10%) và 35 ml THF vào hỗn hợp K_2CO_3 (1M, 25 ml), rồi lại thêm argon nhiều lần. Phản ứng được gia nhiệt đến 70°C và duy trì trong 18 giờ. Làm khô dung môi bằng máy cô quay chân không. Phần cặn được chiết bằng ethyl acetate và nước. Phần hữu cơ được làm khan bằng MgSO_4 , rồi lọc và cô quay loại dung môi thu được cặn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải hexane/ethyl acetate (20:1, v/v) thu được hợp chất 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine **174b** với hiệu suất 85% (2,2 g) ở dạng dầu không màu.

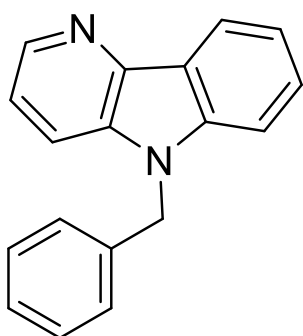
- Bước 2: Ghép CN kép với các dẫn xuất amine



Sơ đồ 48. Ghép CN kép với các dẫn xuất amine

Hợp chất **174b** (100 mg, 0,32 mmol), benzylamine (103 mg, 0,958 mmol) **2a**, đồng(I) iodua (12,3 mg, 0,064 mmol), *L*-proline (11 mg, 0,096 mmol) và K₂CO₃ (132 mg, 0,958 mmol) được hòa tan trong DMSO (1,5 mL) rồi đun nóng ở 120°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, đổ hỗn hợp phản ứng vào nước (50 ml), chiết bằng ethyl acetate (3 x 50 ml). Phần hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, rồi lọc và cô quay loại dung môi thu được cặn màu vàng. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với dung môi rửa giải hexane/ethyl acetate (5:1, v/v) thu được các dẫn xuất δ -carboline **177a-o** với hiệu suất 60 – 95%.

Hợp chất 5-benzyl-5H-pyrido[3,2-b]indole (177a)

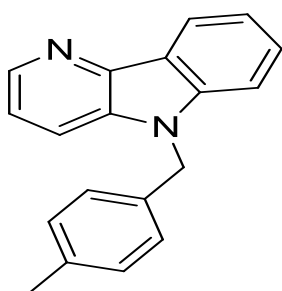


Chất rắn màu trắng, 74,3 mg, 90%.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,55 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,43 (dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (ddd, *J* = 8,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 5,45 (s, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,96, 141,84, 141,44, 136,52, 134,09, 128,92, 127,94, 127,76, 126,39, 122,20, 121,02, 120,21, 120,04, 115,91, 109,24, 46,56.

Hợp chất 5-(4-Methylbenzyl)-5 H-pyrido[3,2-b]indole (177b)



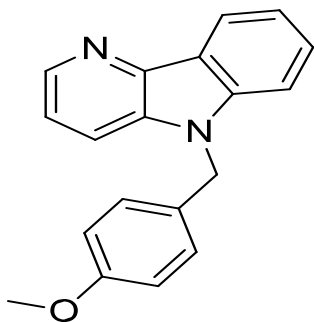
Chất rắn màu trắng, 85 mg, 95%.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 2,29 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 141,44, 137,51, 133,45, 129,57, 127,93, 126,37, 120,19, 109,27, 21,05.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 273.13862; tìm thấy: 273.1401.

Hợp chất 5-(4-Methoxybenzyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177c)



Chất rắn màu trắng, 83 mg, 90%.

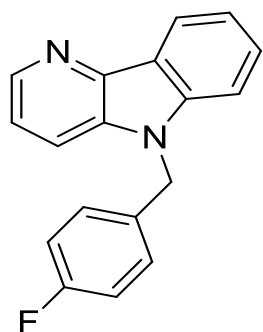
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,3$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (dt, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,83 – 6,77 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 159,25, 141,55, 134,24, 128,31, 127,70, 121,46, 120,37, 119,98, 116,63, 114,35, 109,31, 55,28, 46,20.

Hợp chất 5-(4-Fluorobenzyl)-5H-pyrido[3,2-b]indole (177d)

Chất rắn màu trắng, 82 mg, 93%.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,57 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H),



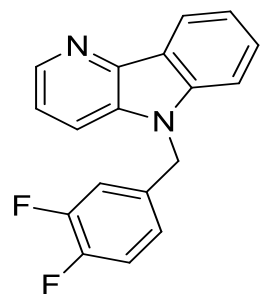
8,44 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,53 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 7,11 – 7,04 (m, 2H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 5,45 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 162,28 (d, $J = 246,5$ Hz), 141,93, 141,88, 141,30, 133,95, 132,19 (d, $J = 3,0$ Hz), 128,06 (d, $J = 3,4$ Hz), 128,01, 122,19, 121,13, 120,36, 120,07,

115,87 (d, $J = 21,8$ Hz), 115,86, 109,11, 45,93.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 277.11355; tìm thấy: 277.1152.

Hợp chất 5-(3,4-Difluorobenzyl)-5H-pyrido[3,2-b]indole (177e)



Chất rắn màu trắng, 75 mg, 80%.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,58 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,4, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,06 (dt,

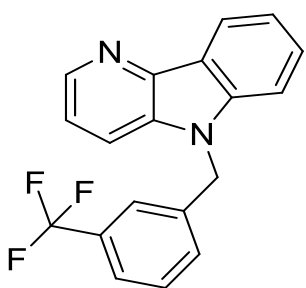
$J = 10,0, 8,2$ Hz, 1H), 6,91 (ddd, $J = 10,7, 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,83 (dddd, $J = 8,6, 3,8, 2,3, 1,3$ Hz, 1H), 5,44 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 150,65 (dd, $J = 249,9, 13,2$ Hz), 149,87 (dd, $J = 248,8, 12,6$ Hz), 141,95, 141,87, 141,18, 133,86, 133,52 – 133,41 (m), 128,23, 122,29 (dd, $J = 6,4, 3,7$ Hz), 122,17, 121,28, 120,61, 120,16, 117,84 (d, $J = 17,6$ Hz), 115,82, 115,46 (d, $J = 18,0$ Hz), 108,97, 45,64.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 295.10413; tìm thấy: 295.1057.

Hợp chất 5-(3-(Triflormethyl)benzyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177f)

Chất rắn màu trắng, 73 mg, 70%.



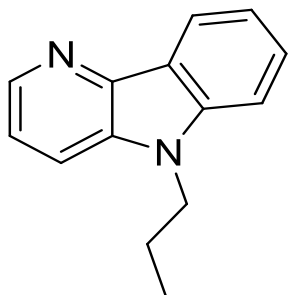
^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 16,5, 8,6$ Hz, 3H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,99, 141,28, 137,61, 131,53, 131,27, 131,01, 129,59, 129,51, 128,21, 124,92 (t, $J = 272,4$ Hz), 124,76 (q, $J = 3,6$ Hz), 123,23 (q, $J = 3,8$ Hz), 121,23, 120,60, 115,76, 109,00, 46,25.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 327.11036; tìm thấy: 327.1124.

Hợp chất 5-Propyl-5H-pyrido[3,2-b]indol (177g)

Chất rắn màu trắng, 61 mg, 91%.

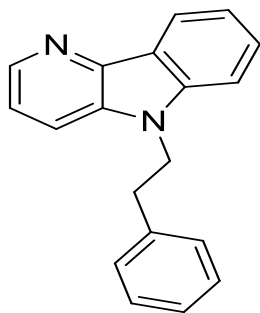


^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,53 (dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz, 1H), 8,40 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,42 (dt, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 4,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,87 (h, $J =$

7,3 Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,70, 141,37, 141,19, 133,95, 127,63, 121,94, 120,91, 119,80, 119,71, 115,57, 109,05, 44,56, 22,38, 11,76

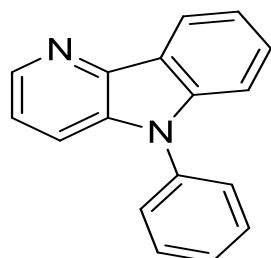
HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 211.12297; tìm thấy: 211.1239.

Hợp chất 5-Phenetyl-5H-pyrido[3,2-b]indol (177h)

Chất rắn màu trắng, 75 mg, 86%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,50 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,42 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (đ, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,38 (dt, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 7,32 (ddd, $J = 7,9, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 5H), 7,08 – 7,03 (m, 2H), 4,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H).

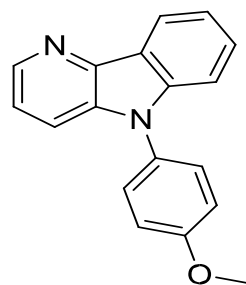
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 141,17, 140,90, 138,37, 133,87, 128,75, 128,71, 127,83, 126,82, 121,87, 121,15, 120,01, 119,74, 115 0,69, 108,91, 44,98, 35,34.

Hợp chất 5-Phenyl-5H-pyrido[3,2-b]indol (177i)

Chất rắn màu trắng, 62 mg, 80%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Cloroform- *d*) δ 8,60 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,61 (tt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,56 – 7,42 (m, 5H), 7,37 (ddd, $J = 8,0, 6,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 142,40, 142,16, 141,63, 136,87, 134,41, 130,08, 128,04, 127,86, 126,85, 122,37, 121,00, 120,90, 120 0,20, 116,86, 110,07.

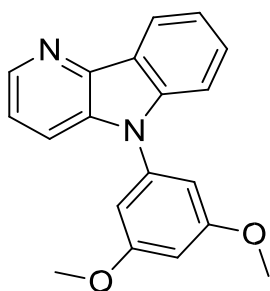
Hợp chất 5-(4-Methoxyphenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177j)

Chất rắn màu trắng, 75 mg, 85%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,59 (dd, $J = 4,7, 1,3$ Hz, 1H), 8,46 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 8,2, 4,7$ Hz, 1H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 159,19, 142,14, 142,12, 141,92, 134,87, 129,38, 128,33, 127,97, 122,10, 120,93, 120,65, 120,13, 116 0,77, 115,27, 110,01, 55,64.

Hợp chất 5-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177k)

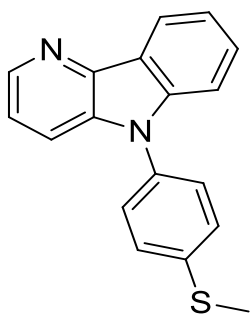


Chất rắn màu trắng, 86 mg, 88%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,60 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (dt, $J = 7,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 2H), 7,38 (ddd, $J = 7,9, 6,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 6,58 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,85 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 161,87, 142,35, 142,10, 141,47, 138,48, 134,30, 128,08, 122,34, 121,00, 120,91, 120,21, 117,19, 110,035, 105,05, 99,90, 55,64.

Hợp chất 5-(4-(Methylthio)phenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177l)



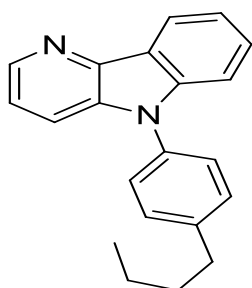
Chất rắn màu trắng, 84 mg, 91%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,60 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (dt, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 7,37 (ddd, $J = 7,9, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,32 (đ, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 142,36, 142,09, 141,68, 138,69, 134,45, 133,71, 128,09, 127,80, 127,29, 122,30, 121,03, 120,93, 120,021, 116,83, 110,01, 15,87.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 291.09505; tìm thấy: 291.0972.

Hợp chất 5-(4-Butylphenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177m)



Chất rắn màu trắng, 88 mg, 92%.

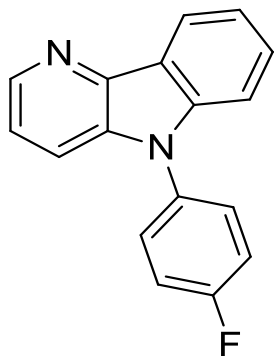
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8,59 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,46 (dt, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 4H), 7,36 (ddd, $J = 7,9, 7,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,3, 4,7$ Hz, 1H), 2,77 – 2,71 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 2H), 1,44 (dt, $J = 14,7, 7,4$ Hz, 2H), 0,99 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 142,85, 142,20, 142,04, 141,80, 134,57, 134,28, 129,96, 127,95, 126,66, 122,23, 120,94, 120,72, 120 0,12, 116,93, 110,15, 35,38, 33,58, 22,42, 13,97.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 301.16993; tìm thấy: 301.1720.

Hợp chất 5-(4-Fluorophenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177n)

Chất rắn màu trắng, 75 mg, 90%.



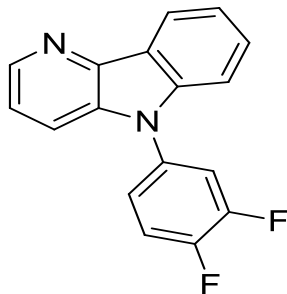
^1H NMR (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,61 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 1H), 8,48 – 8,43 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 3H), 7,41 – 7,24 (m, 5H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 161,87 (d, $J = 248,5$ Hz), 142,51, 142,12, 141,79, 134,56, 132,78 (d, $J = 3,3$ Hz), 128,81 (d, $J = 8,6$ Hz), 128,15, 122,32, 121,05, 121,01, 120,27,

117,11 (d, $J = 22,8$ Hz), 116,63, 109,83.

Hợp chất 5-(3,4-Difluorophenyl)-5H-pyrido[3,2-b]indol (177o)

Chất rắn màu trắng, 54 mg, 60%.

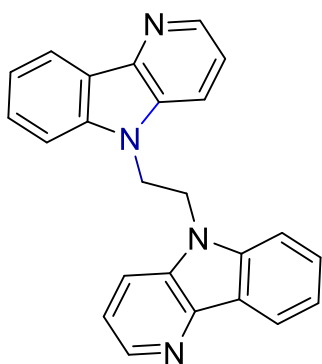


^1H NMR (500 MHz, Chloroform- *d*) δ 8,63 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,3, 7,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 – 7,28 (m, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform- *d*) δ 150,97 (dd, $J = 252,1, 13,5$ Hz), 149,81 (dd, $J = 250,6, 12,5$ Hz), 142,70, 142,13, 141,46, 134,27, 133,16 (dd, $J = 7,7, 3,7$ Hz), 128,43, 123,28 (dd, $J = 6,3, 3,6$ Hz), 122,39, 121,44, 121,26, 120,41, 118,64 (dd, $J = 18,3, 1,1$ Hz), 116,69, 116,46 (dd, $J = 18,1, 1,9$ Hz), 109,72.

HRMS (ESI): tính toán $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2$ ($[\text{M}]^+$): 281.08848; tìm thấy: 281.0906.

Hợp chất 1,2-bis(5H-pyrido[3,2-b]indol-5-yl)ethane (177r)



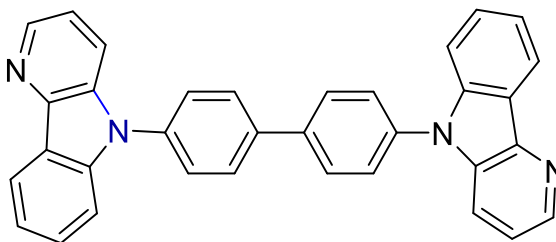
Chất rắn màu trắng, 15%.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8,35 – 8,27 (m, 4H), 7,47 (ddd, $J = 8,3, 7,1, 1,2$ Hz, 2H), 7,30 (ddd, $J = 7,9, 7,1, 0,9$ Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 8,2, 4,7$ Hz, 2H), 6,78 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 2H), 4,72 (s, 4H).

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 141,91, 141,68, 140,36, 133,45, 127,87, 122,48, 121,22, 120,49, 119,69,

114,37, 108,00, 41,64.

Hợp chất 4,4'-bis(5H-pyrido[3,2-b]indol-5-yl)-1,1'-biphenyl (177s)



Chất rắn màu trắng, 12%.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8,65 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 2H), 8,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,96 – 7,90 (m, 4H), 7,82 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 4H), 7,61 – 7,54 (m, 4H), 7,46 – 7,35 (m, 4H).

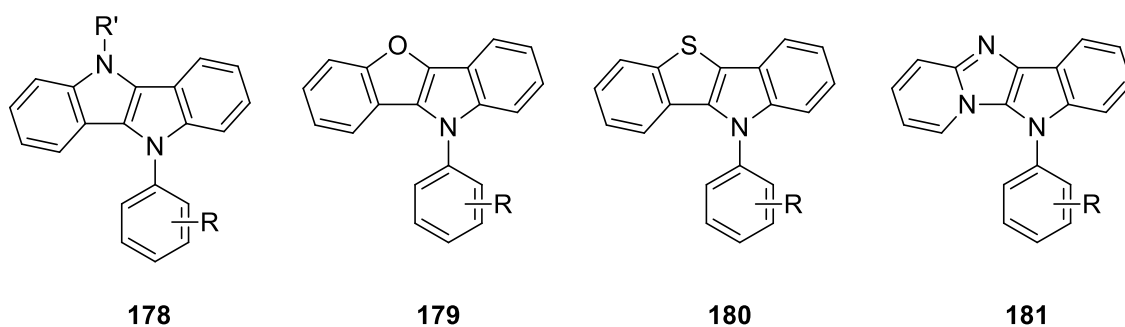
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 142,17, 141,62, 139,61, 136,47, 134,43, 128,78, 128,37, 127,29, 122,24, 121,34, 121,23, 120,29, 117,23, 110,14.

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

Các dẫn xuất indole như indoloindole (**178**), benzofuroindole (**179**), benzothioindole (**180**) (hình 5) được xem là một trong những hợp chất dị vòng nitơ quan trọng trong lĩnh vực tổng hợp thuốc [121-124]. Các hợp chất này thể hiện nhiều hoạt tính sinh học như chống lại chứng rối loạn hormone sinh dục, chống ung thư [96-100]. Hơn nữa, những cấu trúc này cũng có ích trong điều trị suy tim sung huyết, hen suyễn, hội chứng kích thích nhu động ruột và các bệnh về mạch máu não [126].

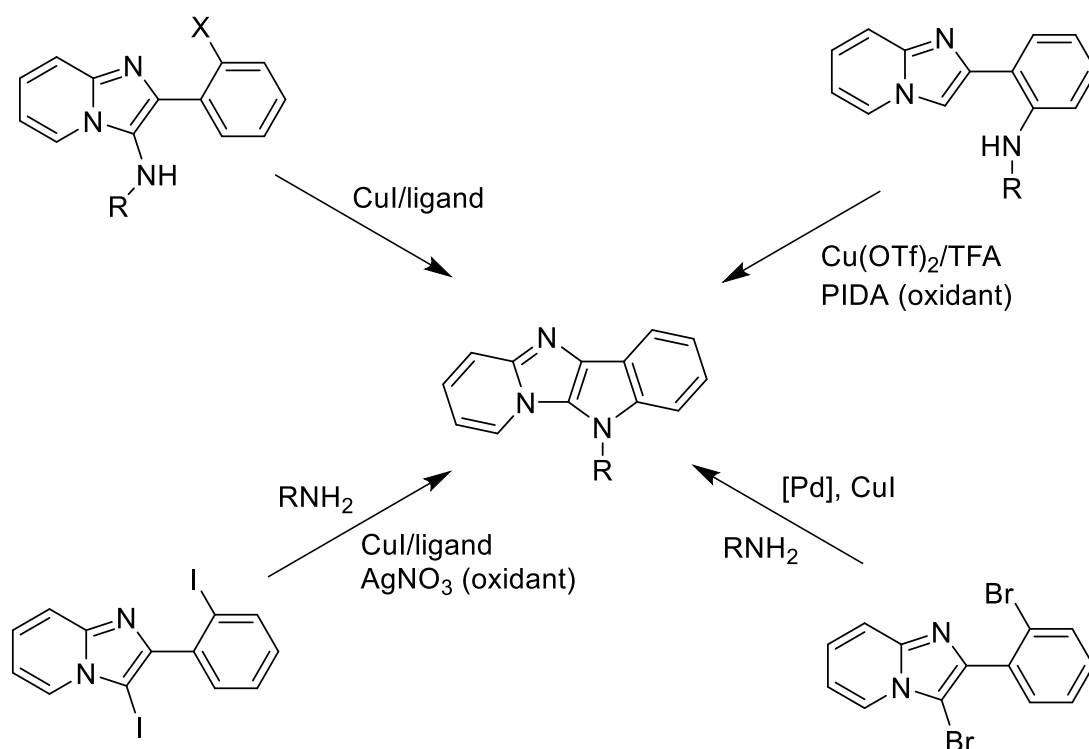
Imidazo[1,2-a]pyridine và các dẫn xuất của chúng thể hiện nhiều hoạt tính sinh học quan trọng. Những cấu trúc này thường xuất hiện trong các thuốc an thần như Alpidem, Saripidem, Necopidem hoặc dòng thuốc Zolpidem được sử dụng để chữa mất ngủ và rối loạn chức năng não. Các hoạt tính quan trọng khác thuộc kiểu cấu trúc này có thể kể đến như kháng virus, kháng viêm, kháng khuẩn, giảm đau và hạ sốt cũng đã được công bố. Ngoài ứng dụng trong hóa dược, imidazo[1,2-a]pyridine còn được công bố nhiều ứng dụng trong khoa học vật liệu do có tính chất phát quang tốt với hiệu suất phát quang huỳnh quang cao. Do đó, việc kết hợp cấu phần imidazo[1,2-a]pyridine và indole để hình thành cấu trúc pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole (PIDI) hứa hẹn nhiều tính chất thú vị ứng dụng không những trong lĩnh vực dược phẩm mà còn trong khoa học vật liệu.



Hình 5. Cấu trúc của các hợp chất dị vòng indole

Một số con đường tổng hợp PIDI được tóm tắt như ở hình 6. Hợp chất PIDI có thể được tổng hợp bằng phản ứng Ugi đa thành phần từ isocyanide kèm theo phản ứng đóng vòng nội phân tử Ullman, phản ứng amine hóa sử dụng xúc tác $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ và chất xúc tác PIDA, phản ứng ghép đôi C-N hai lần sử dụng xúc tác CuI và chất oxy hóa AgNO_3 . Nhóm nghiên cứu chúng tôi đã phát triển một số phương pháp tổng hợp các hợp chất dị vòng nitơ (indoloindole, benzothioindole) dựa trên phản ứng ghép đôi C-C, C-N chọn lọc sử dụng xúc tác Pd. Trong luận án này, chúng tôi nghiên cứu phương pháp tổng hợp mới sử dụng

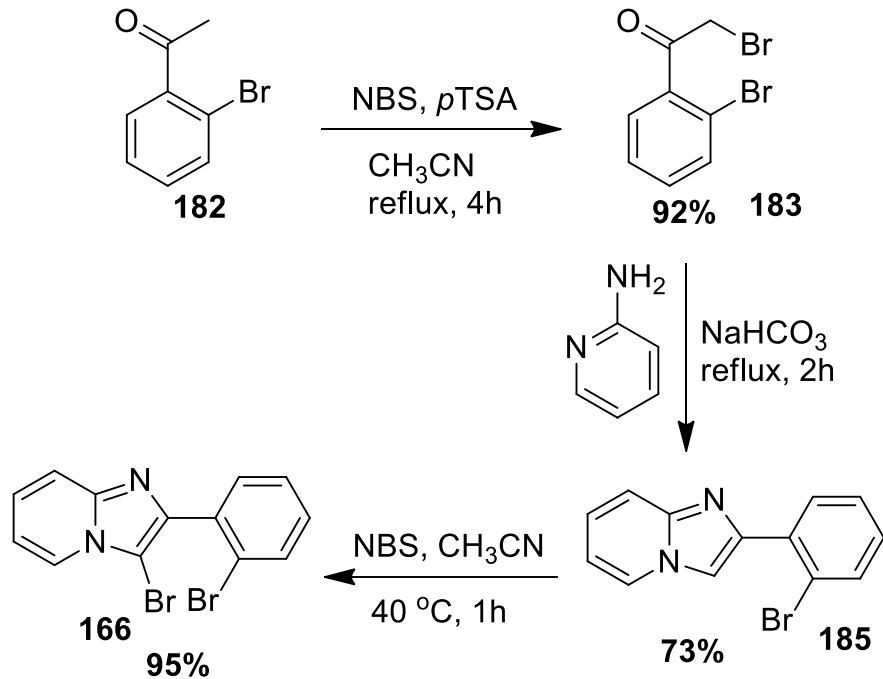
hệ xúc tác Pd/Cu để tổng hợp các dẫn xuất pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole (PIDI) bằng phản ứng ghép đôi C-N hai lần giữa 3-bromo-2-(2-bromophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine và các amine bậc một.



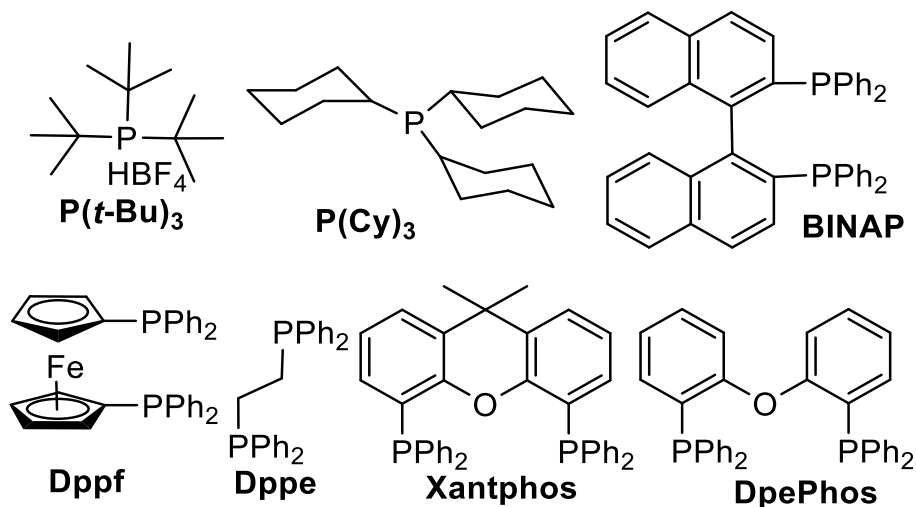
Hình 6. Các con đường tổng hợp PIDI đã công bố và dự kiến

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°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).



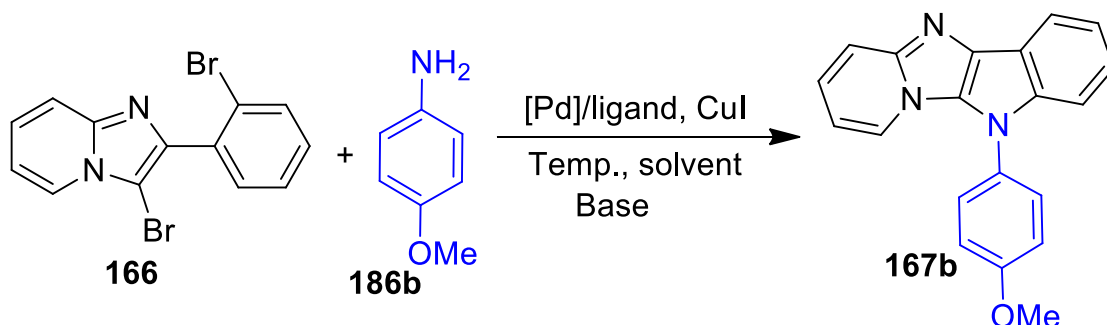
Sơ đồ 49. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7)



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°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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với phối tử BINAP (tỷ lệ 5 mol% / 5 mol%), hiệu suất tổng hợp tăng lên 41% (mục 2). Việc kết hợp $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}$ 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 $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ and $\text{P}(t\text{Bu})_3 \cdot \text{HBF}_4$ 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{CuI}$ (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu, dung môi toluene, 110°C, 12 h. Phản ứng tổng hợp đạt hiệu suất 84%.



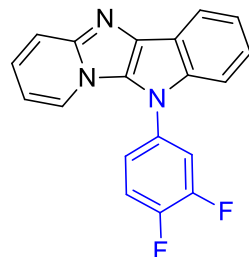
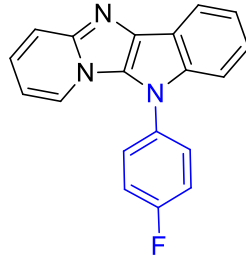
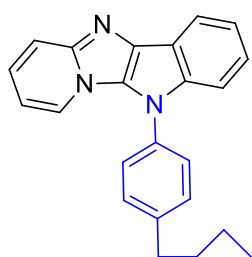
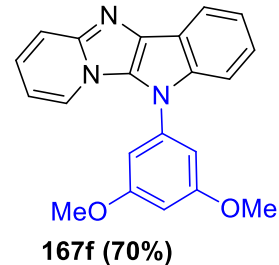
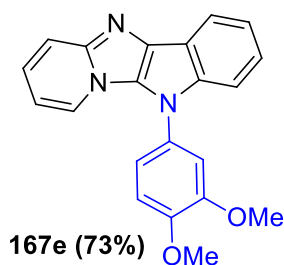
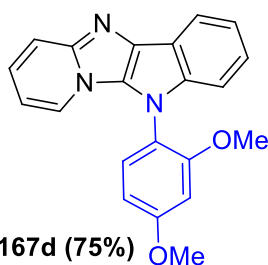
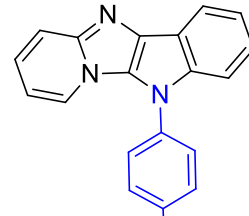
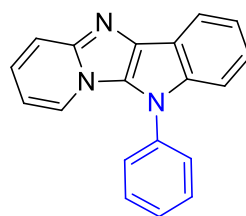
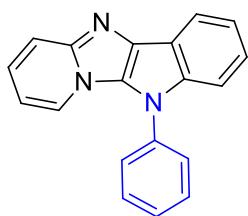
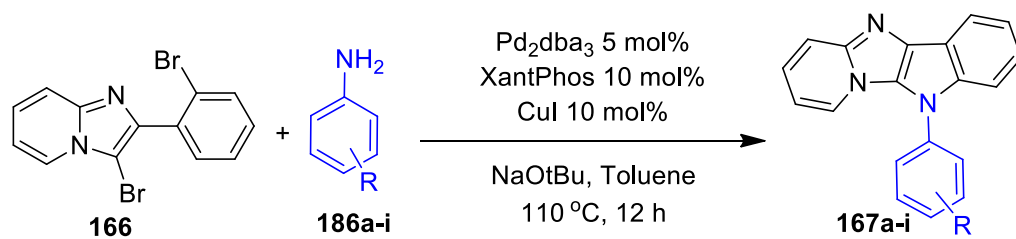
Sơ đồ 50. Phản ứng tổng hợp PIDI

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 (°C)	Hiệu suất (%) ^a
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	BINAP	-	NaOtBu	Toluene	12	110	25 ^b
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	BINAP	-	NaOtBu	Toluene	12	110	41 ^b
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	BINAP	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	70
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	BINAP	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NaOtBu	Toluene	12	110	67 ^b

5	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	CuI/1,10-phenanthroline	NaOtBu	Toluene	12	110	60 ^b
6	Pd₂(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 ·HBF ₄	CuI	NaOtBu	Toluene	12	110	-
11	Pd ₂ (dba) ₃	P(tBu) ₃ ·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 ₂ CO 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

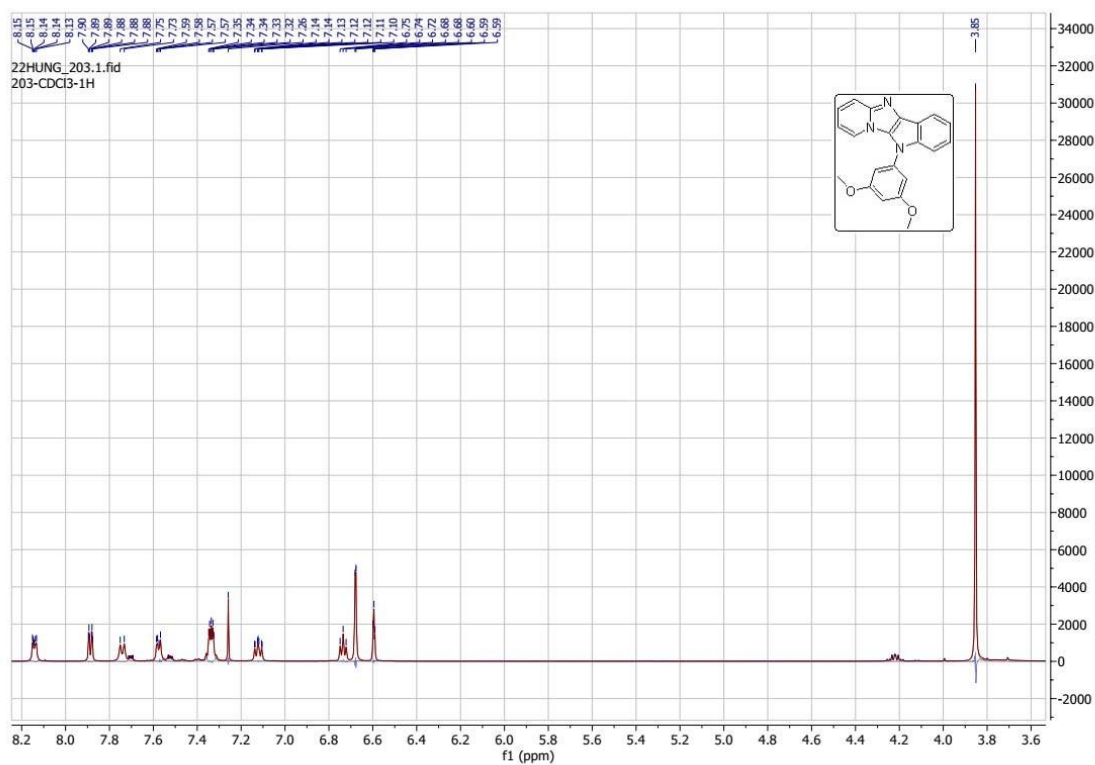
Với kết quả tối ưu hóa, chúng tôi tiến hành mở rộng phạm vi ứng dụng của phản ứng bằng cách sử dụng các amine khác nhau. Sản phẩm đóng vòng **167a-i** thu được với hiệu suất lên đến 83% (sơ đồ 50). Các amine chứa nhóm đẩy điện tử (OMe, SMe, nBu) cho hiệu suất cao hơn so với amine chứa nhóm hút điện tử (F). Các cấu trúc của các chất đã tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ NMR, MS.



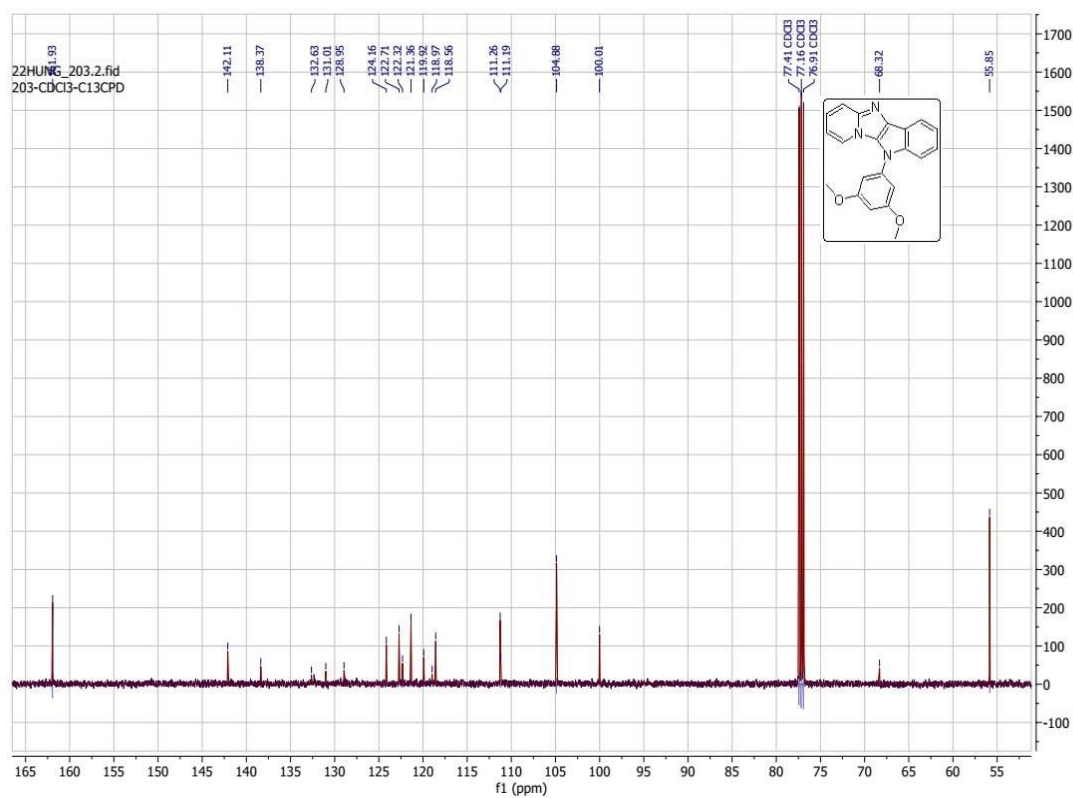
Sơ đồ 51. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole 167

Hợp chất **167f** là tinh thể màu vàng nhạt, có nhiệt độ nóng chảy 286-288 °C. Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ 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 $^{13}\text{C NMR}$ 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.

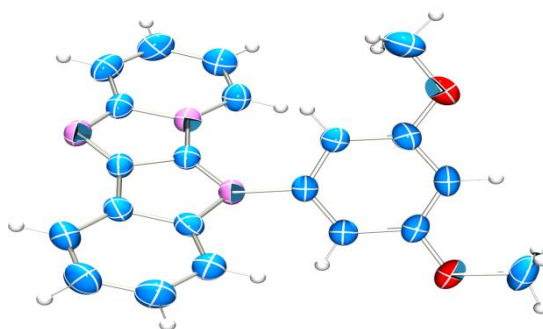


Hình 8. Phổ 1H NMR của hợp chất **167f**



Hình 9. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **167f**

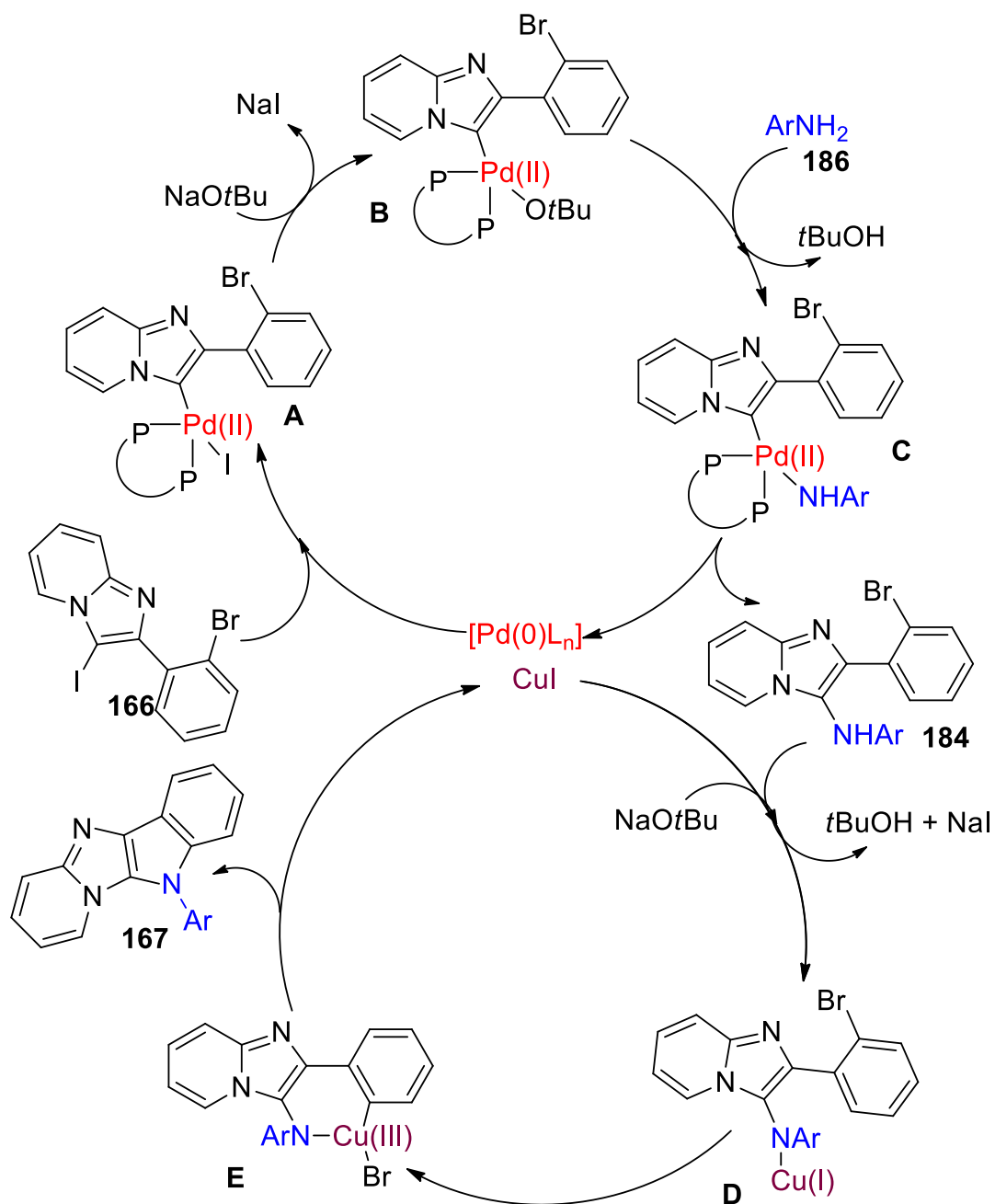
Ngoài ra, kết quả xác định cấu trúc của hợp chất **167f** (hình 10) bằng phương pháp nhiễu xạ tia X đơn tinh thể cho phép khẳng định cấu trúc của các dẫn xuất **167a-i** đúng như dự kiến.



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%).

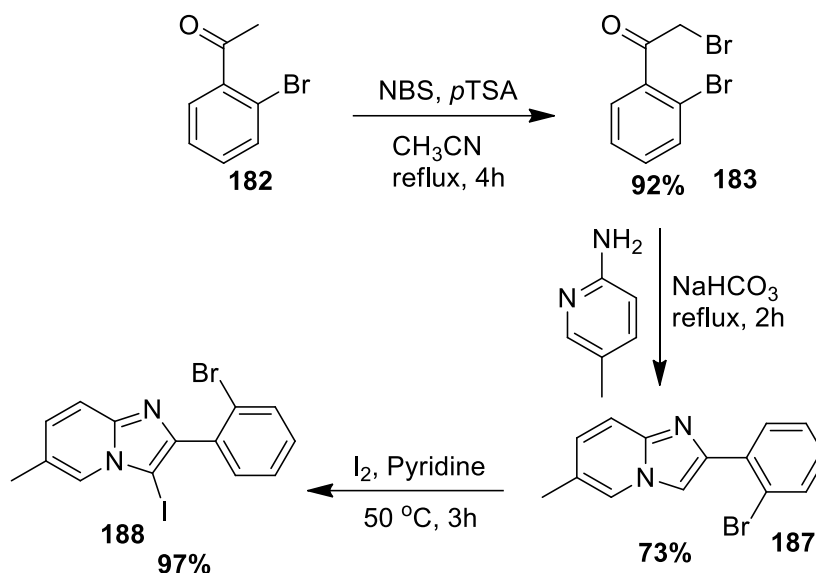
Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất PIDI được mô tả trong hình 11. Đầu tiên là bước cộng oxi hóa của xúc tác Pd(0) với chất đầu **166** tạo thành phức Pd(II) trung gian **A**. Phức trung gian **A** tham gia phản ứng trao đổi phối tử với base NaOtBu tạo thành phức trung gian **B**. Phức trung gian **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.

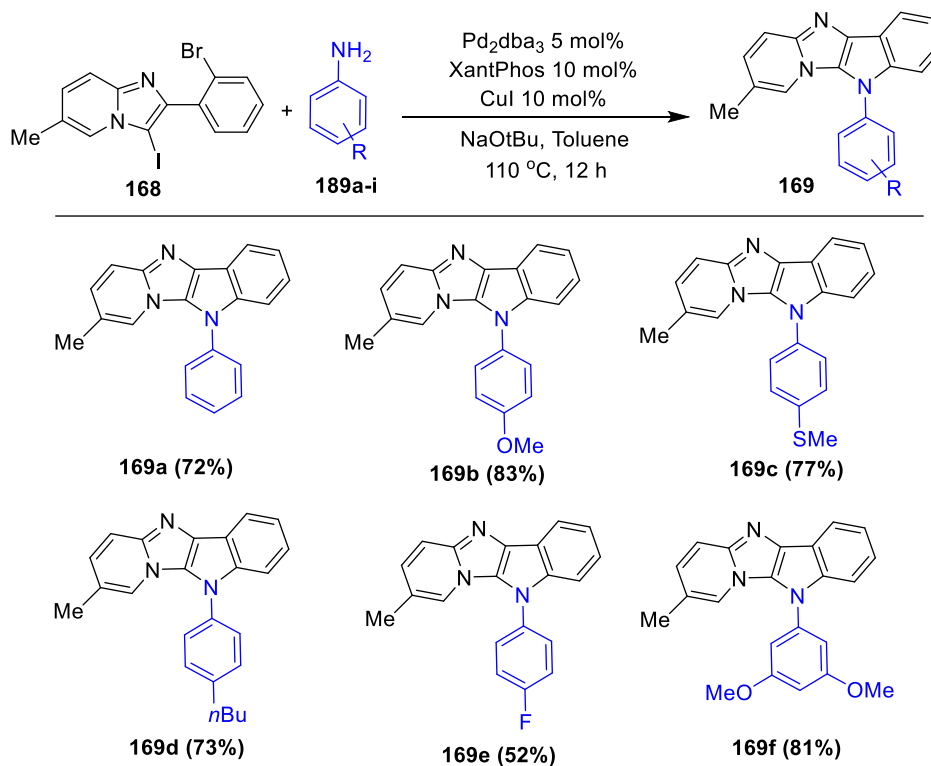
3.1.2. Tổng hợp 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole

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 I₂ trong pyridine thu được hợp chất **188**).



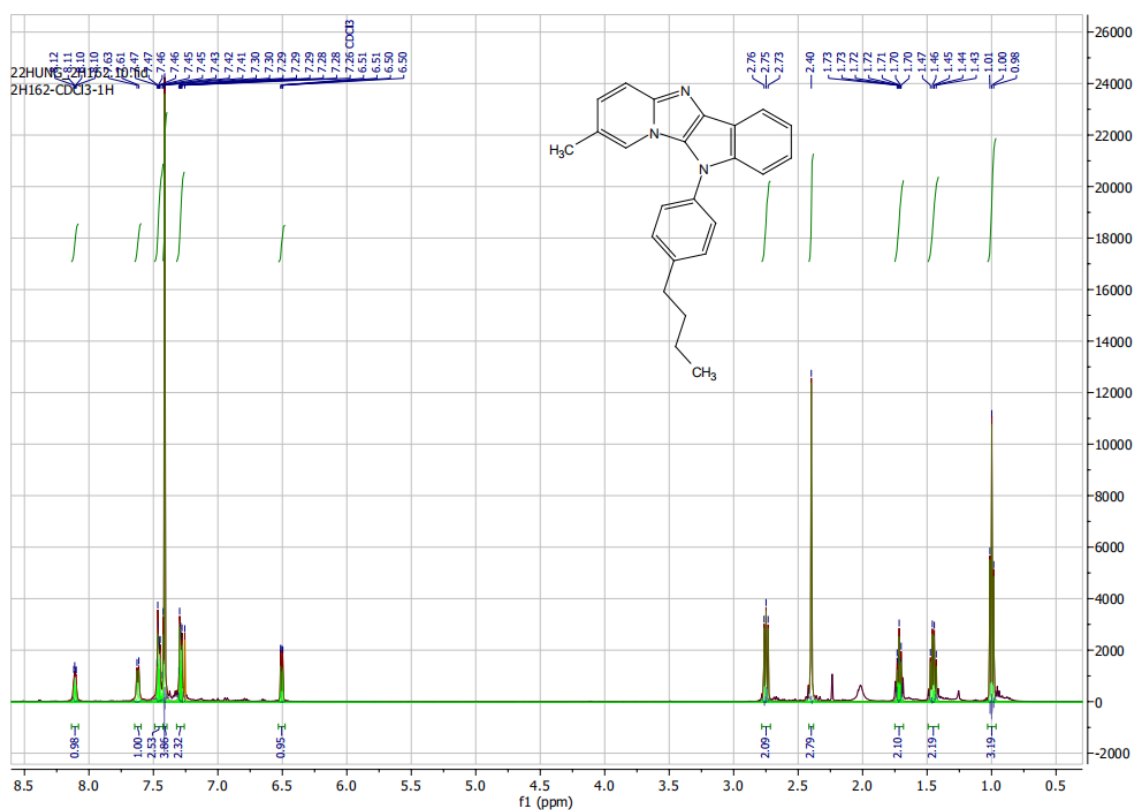
Sơ đồ 52. Tổng hợp chất trung gian 2-(2-bromophenyl)-3-iodo-6-methylimidazo[1,2-a]pyridine (7).

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.

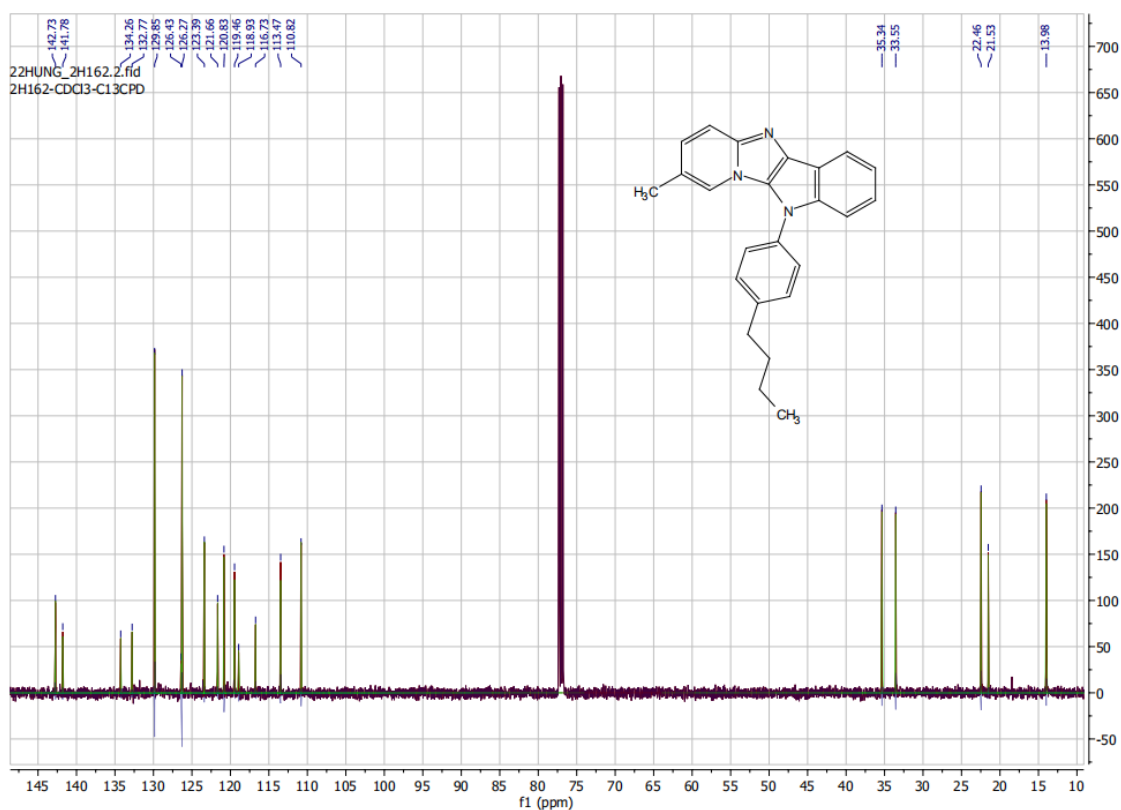


Sơ đồ 53. Sơ đồ phản ứng tổng hợp các dẫn xuất của 8-methyl-5-aryl-5H-pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]indole.

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ 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 $^{13}\text{C NMR}$ của hợp chất **169d** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 22 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử.



Hình 12. Phổ $^1\text{H NMR}$ của hợp chất **169d**

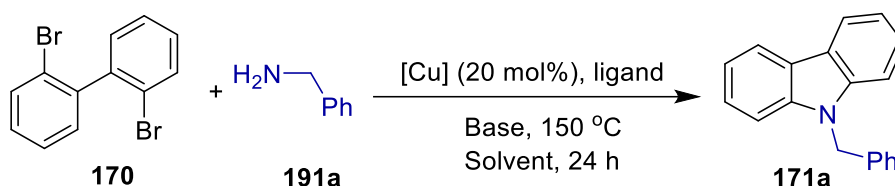


Hình 13. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **169d**

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

Lớp chất carbazole được tìm thấy nhiều trong các sản phẩm thiên nhiên và các hợp chất có hoạt tính dược học [30, 128,129]. Carbazole lần đầu tiên được Graebe và Glaser phân lập từ phần anthracene của nhựa than đá vào năm 1872 [130]. Năm 1987, Bhattacharyya lần đầu tiên công bố rằng carbazole được phân lập từ nguồn thực vật, glycomis pentaphylla [131]. Trong bốn thập kỷ qua, một số alkaloid carbazole đã được phân lập từ nhiều nguồn tự nhiên khác nhau [132-133]. Phần lớn các alkaloid carbazole có nguồn gốc từ thực vật bậc cao thuộc chi Clausena, Murraya và Glycosmis, tất cả đều thuộc họ Rutaceae [31, 134]. Hơn nữa, một số lượng đáng kể các carbazole tự nhiên đã được phát hiện có hoạt tính sinh học, bao gồm chống khối u, chống viêm, kháng histamine, kháng sinh, chống HIV, chống động kinh, chống Bệnh Alzheimer, hướng tâm thần, bảo vệ thần kinh và chức năng chống oxy hóa [135-136]. Một số loại thuốc tổng hợp quan trọng chứa khung carbazole như Carprofen (thuốc chống viêm không steroid), Carvedilol (thuốc điều trị suy tim sung huyết) hoặc các tác nhân tiềm năng như Go-6976, một chất chống HCMV mạnh [137-139]. Carbazole và các dẫn xuất của nó còn được sử dụng trong làm vật liệu phát quang trong các thiết bị phát sáng hữu cơ [140].

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 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 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 , $\text{KO}t\text{-Bu}$ (mục 19, 20), hiệu suất tổng hợp hợp chất **171a** đạt đến 81% khi sử dụng base KOH ở 150°C (mục 20) và 79% ở 140°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°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°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	<i>L</i> -proline	K_2CO_3	DMSO	30
7	CuI	<i>L</i> -proline	K_3PO_4	DMSO	40
8	CuI	<i>L</i> -proline	KOAc	DMSO	14

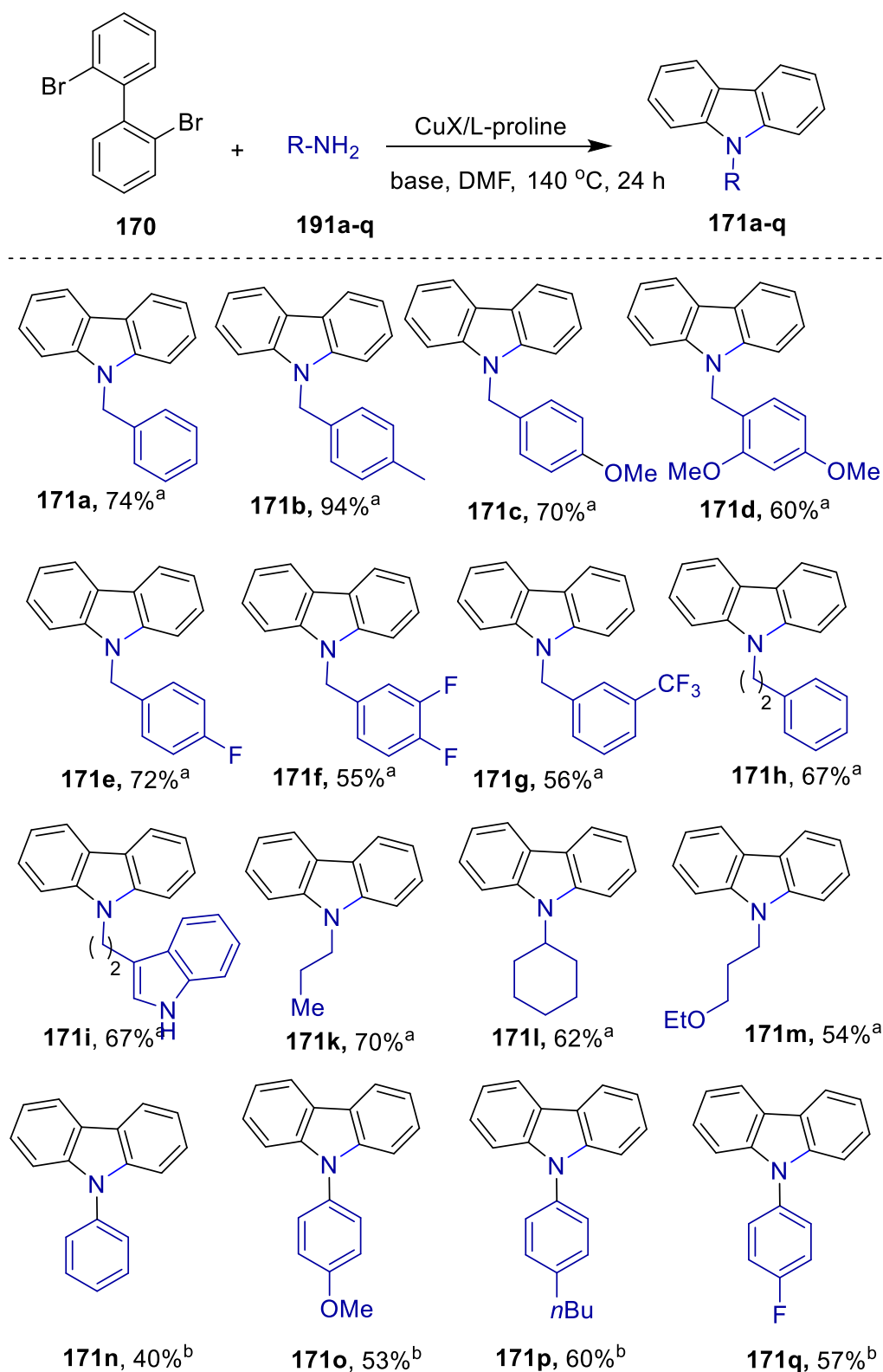
9	CuI	L-proline	Cs₂CO₃	DMSO	70
10	CuCl	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	72
11	CuBr	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	34
12	CuCl ₂	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	45
13	Cu(OAc) ₂	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	52
14	Cu(OTf) ₂	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	40
15	CuCl	L-proline	Cs ₂ CO ₃	NMP	55
16	CuCl	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMF	74
17	CuCl	L-proline	Cs ₂ CO ₃	Toluene	56
18	CuCl	L-proline	Cs ₂ CO 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.

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% . Các dẫn chất carbazole **171n-q** được tổng hợp hiệu quả hơn khi sử dụng xúc tác CuI/ L-proline, Cs₂CO₃ trong DMSO (sơ đồ 55).



^a 140 °C, CuCl/L-proline (10 mol%), KOH, DMF, 24 h.

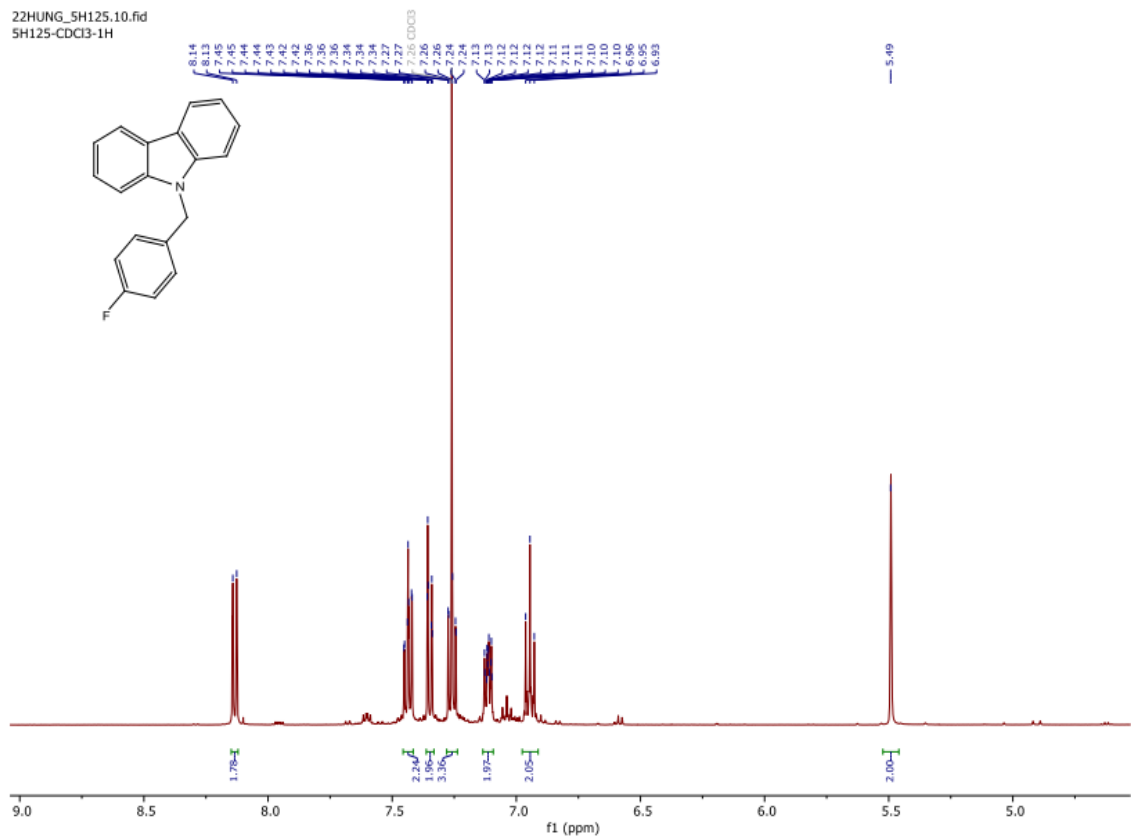
^b 150 °C, CuI/L proline (15 mol%), Cs₂CO₃, DMSO, 24 h.

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

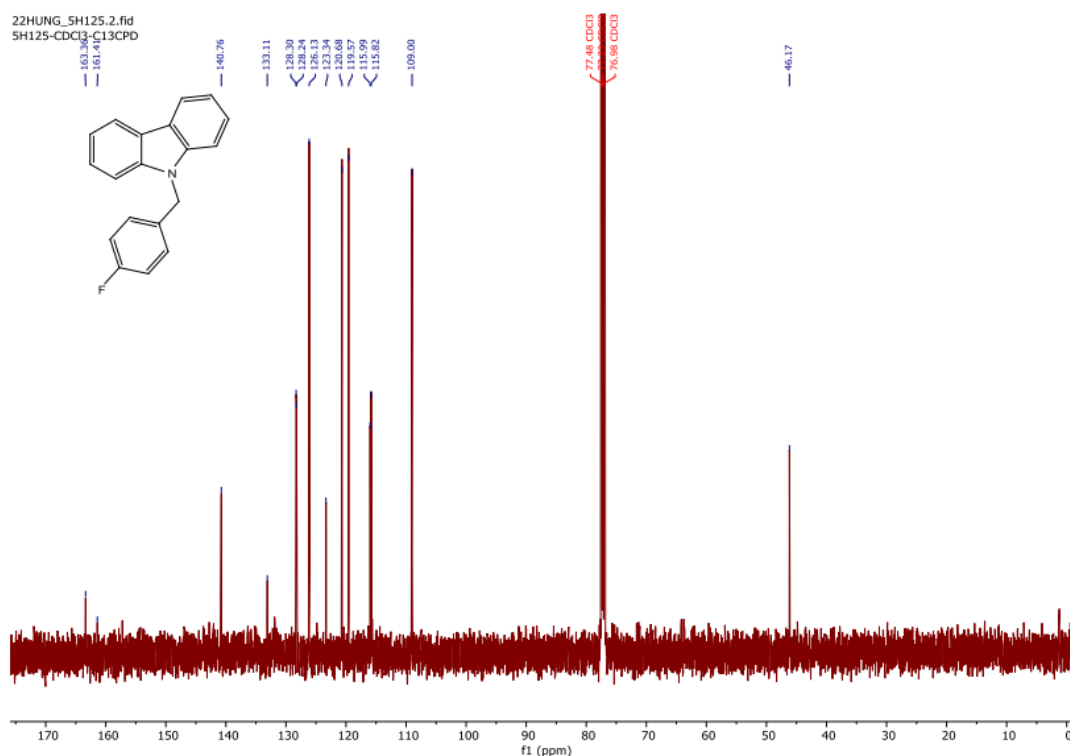
Các nhóm thế của amine có ảnh hưởng đến hiệu suất tổng hợp carbazole. Cụ thể, phản ứng giữa 2,2'-dibromodiphenyl **170** và các aliphatic amine (**191a-m**), cho hiệu suất khá tốt, đặc biệt đối với các benzylamine chứa nhóm thế cho điện tử (Me, MeO) hiệu suất

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°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°C, 15 mol% CuI/L-proline và base Cs₂CO₃ 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 ¹H NMR, ¹³C NMR. Trong hình 13 và hình 14 chỉ ra phổ ¹H NMR và ¹³C NMR của chất **171a**.



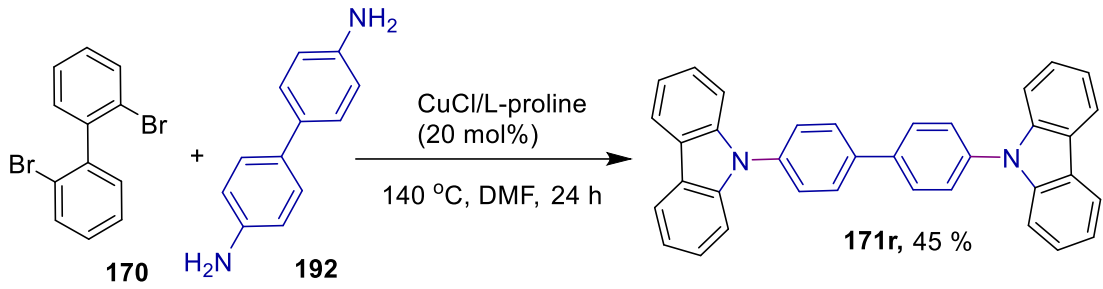
Hình 15. Phổ ¹H NMR của hợp chất **171e**



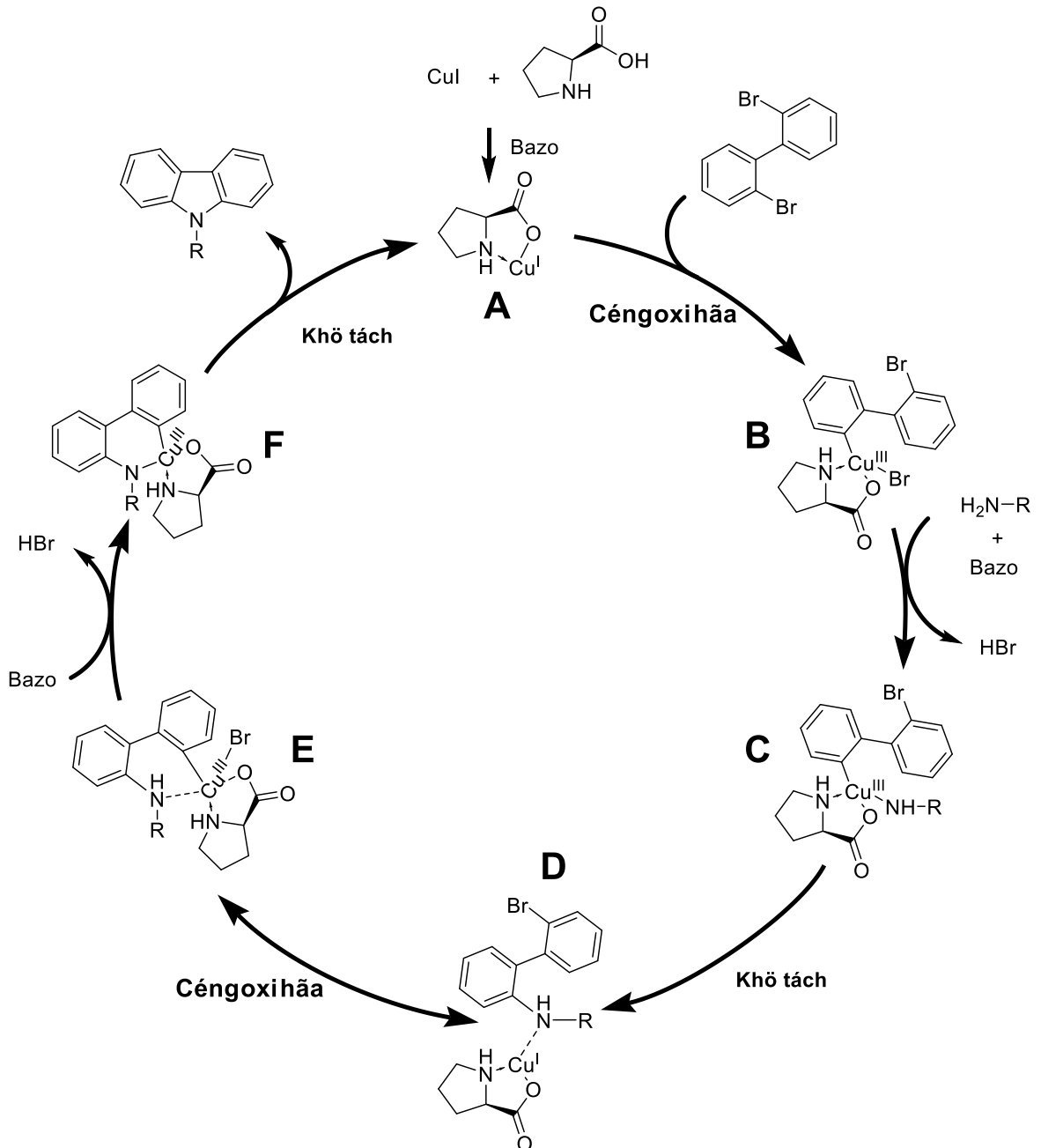
Hình 16. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **171e**

Trên phổ ^1H -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**



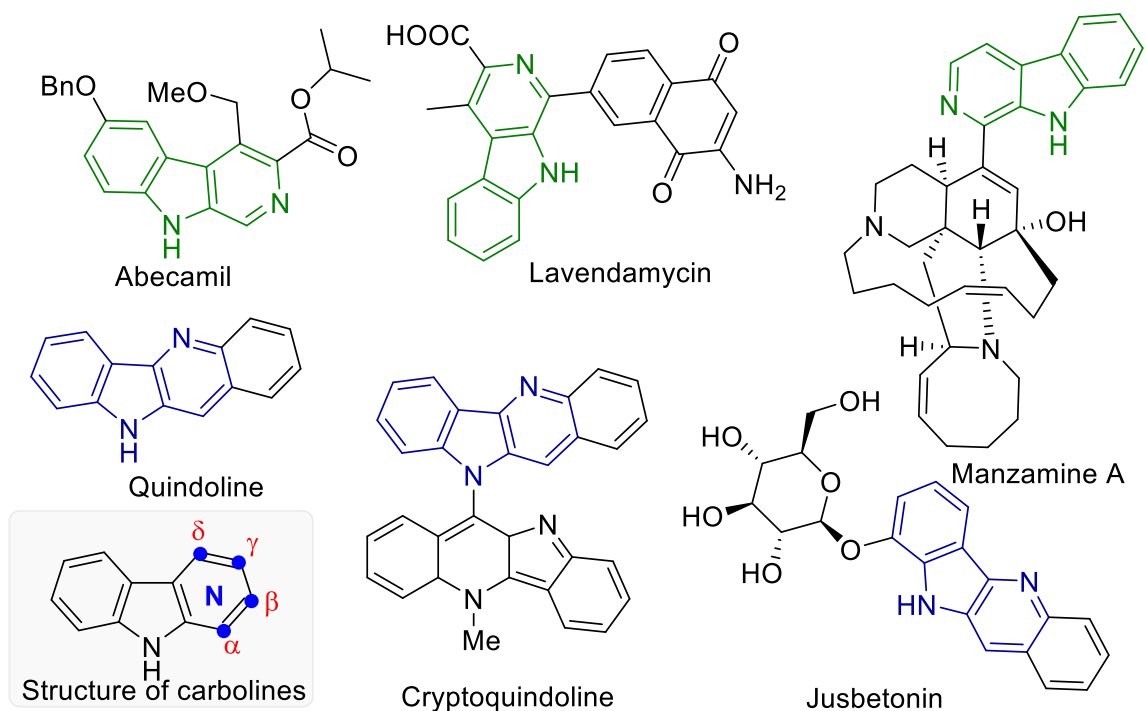
Sơ đồ 57. Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất 9H-carbazole **171**

Cơ chế đề xuất phản ứng tổng hợp hợp chất 9H-carbazole được mô tả trong sơ đồ 57. Đầu tiên là bước cộng oxy 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.

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

Các hợp chất carboline (pyridoindole) là các hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học tiềm năng. Các đồng phân regioisomer carboline và đặc biệt là β -carboline thường gặp trong các sản phẩm tự nhiên (hình 15). Các hợp chất β -carboline thiên nhiên thể hiện các hoạt tính như chống Alzheimer, kháng ung thư, kháng viêm, chống HIV và chống sốt rét. Một số loại thuốc tổng hợp tiêu biểu có chứa khung β -carboline như ZK91296, ZK93426, Abecamil (hình 15). Chỉ có một số ít các hợp chất δ -carboline được tìm thấy trong tự nhiên như cryptolepine, cryptoquindoline, cryptomisine, jusbetonin, and quindoline. Những alkaloid tự nhiên này được phân lập từ *Cryptolepis sanguinolenta* và *Justicia bentonica*, được biết đến như những loại thuốc truyền thống để điều trị bệnh sốt rét và các bệnh truyền nhiễm khác ở Trung Phi và Tây Phi. Một số hoạt tính tiêu biểu của các hợp chất δ -carboline có thể kể đến như kháng viêm, kháng u, chống sốt rét, kháng khuẩn và kháng virus.

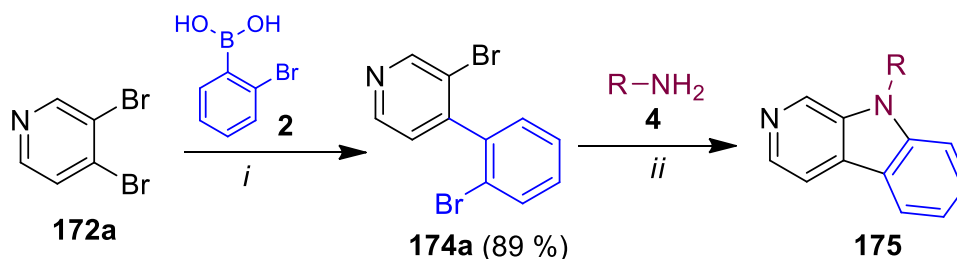


Hình 17. Một số hợp chất alkaloid chứa khung carbazole

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

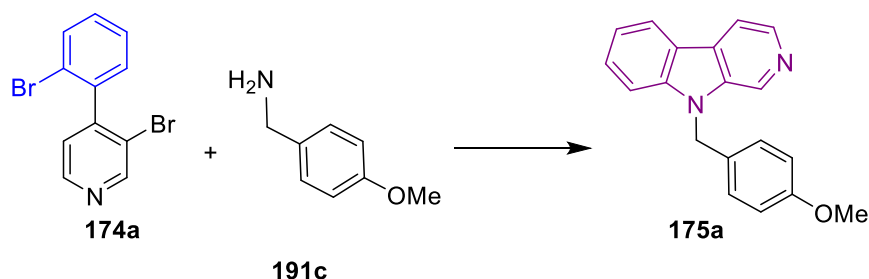
ưu điểm như phản ứng xảy ra chọn lọc, hiệu suất cao. Từ nguyên liệu đầu 3,4-dibromopyridine **172a**, chúng tôi thực hiện phản ứng Suzuki-Myaura chọn lọc vị trí với 1.2 đương lượng *o*-bromophenylboronic acid, sử dụng 5% mol Pd(PPh₃)₄ thu được sản phẩm trung gian 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine **174a** 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 -carboline **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(PPh₃)₄ (5 mol-%), 1M K₂CO₃ (25 mL), 10% KOH (5 drops), tetrahydrofuran (THF) (35 mL), đun hồi lưu, 24 h; *ii*) **4** (3 equiv.), NaOtBu (6 equiv.), Pd₂(dba)₃ (5 mol-%; dba = dibenzylideneacetone), phối tử 10% of 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (dppf); toluene, 110 °C, 7 h.

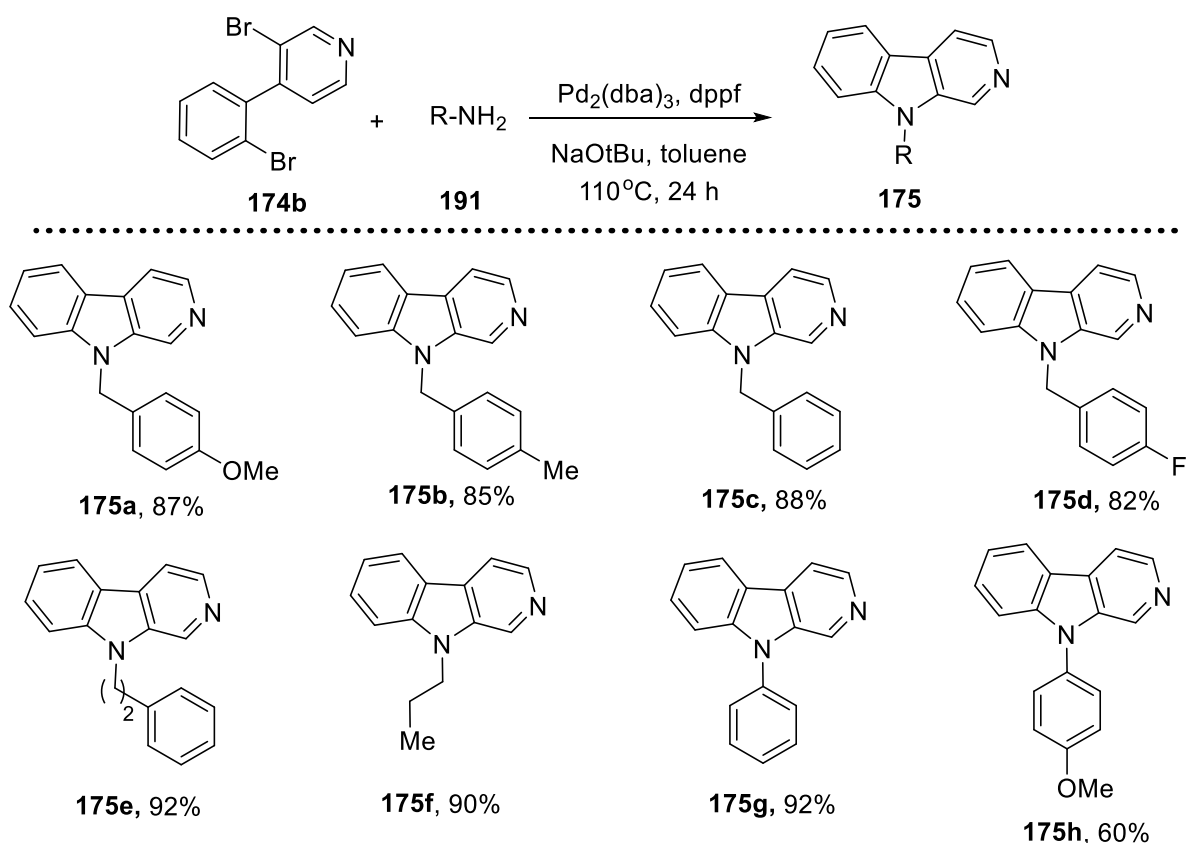
Để tối ưu hóa phản ứng chúng tôi sử dụng phản ứng đóng vòng **174a** với 3,5-dimethoxyaniline **191c**, khảo sát bằng phổ ¹H NMR sử dụng 1,4-dioxane làm chất nội chuẩn. Một số yếu tố chính ảnh hưởng đến phản ứng đã được khảo sát như nguồn Pd, phối tử, dung môi và nhiệt độ phản ứng. Kết quả cho thấy các phối tử một càng như Xphos, SPhos, PCy₃·HBF₄, P(*t*-Bu)₃·HBF₄ 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 Pd₂dba₃ 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 Pd₂(dba)₃, phối tử Dppf, bazơ NaOtBu, dung môi toluene, 110°C.

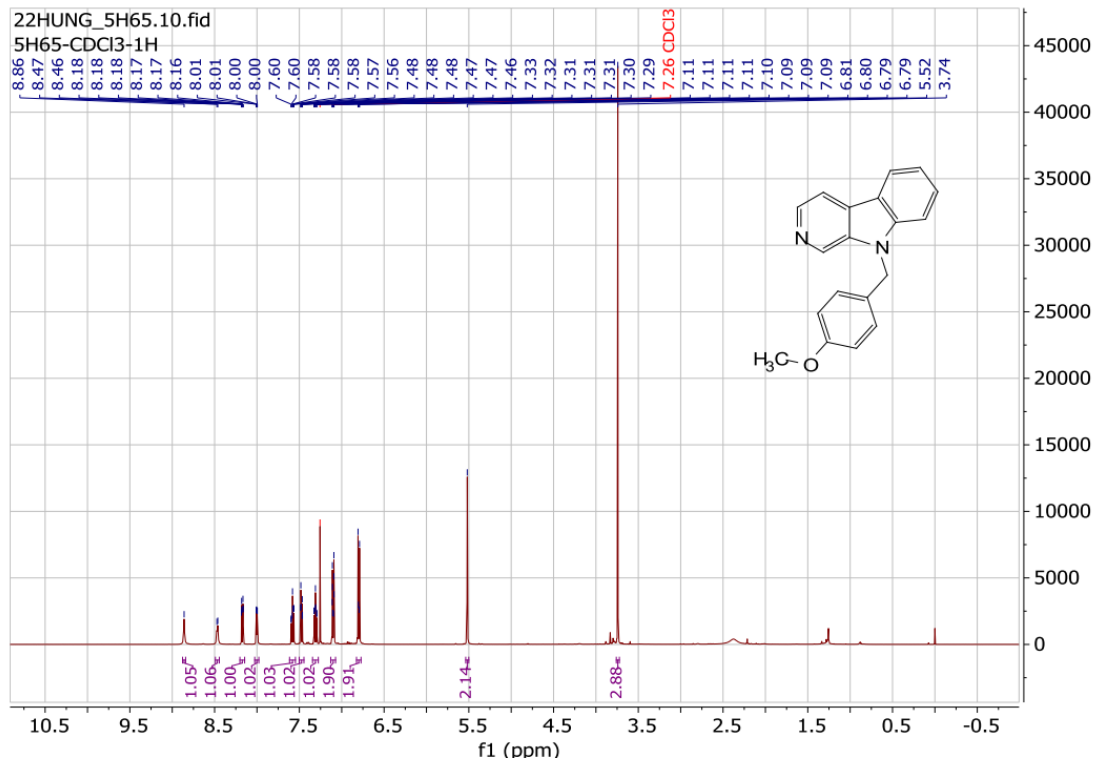


Sơ đồ 59. Tổng hợp dẫn xuất β -carboline **175a**

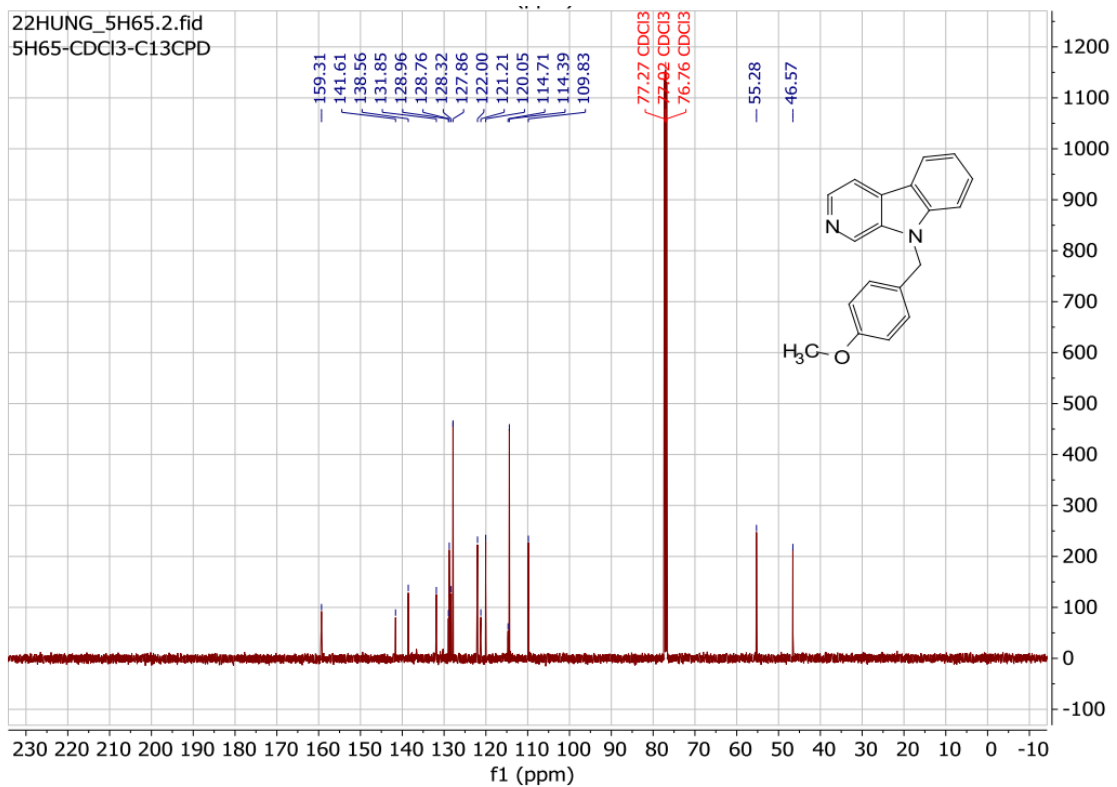
Bảng 3. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp dẫn xuất β -carbolines 175a

STT	Xúc tác	Phối tử	Bazo	Dung môi	Hiệu suất (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	BINAP	NaOtBu	Toluene	47
2	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	NaOtBu	Toluene	72
3	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	NaOtBu	Toluene	83
4	Pd ₂ (dba) ₃	DpePhos	NaOtBu	Toluene	80
5	Pd₂(dba)₃	Dppf	NaOtBu	Toluene	87
6	Pd ₂ (dba) ₃	dppe	NaOtBu	Toluene	25
7	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	KOtBu	Toluene	41
8	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	CsCO ₃	Toluene	27
9	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	NaOtBu	DMSO	13
10	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	NaOtBu	1,4-dioxane	52
11	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	NaOtBu	DMF	38

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



Hình 18. Phổ ^1H NMR của hợp chất **175a**



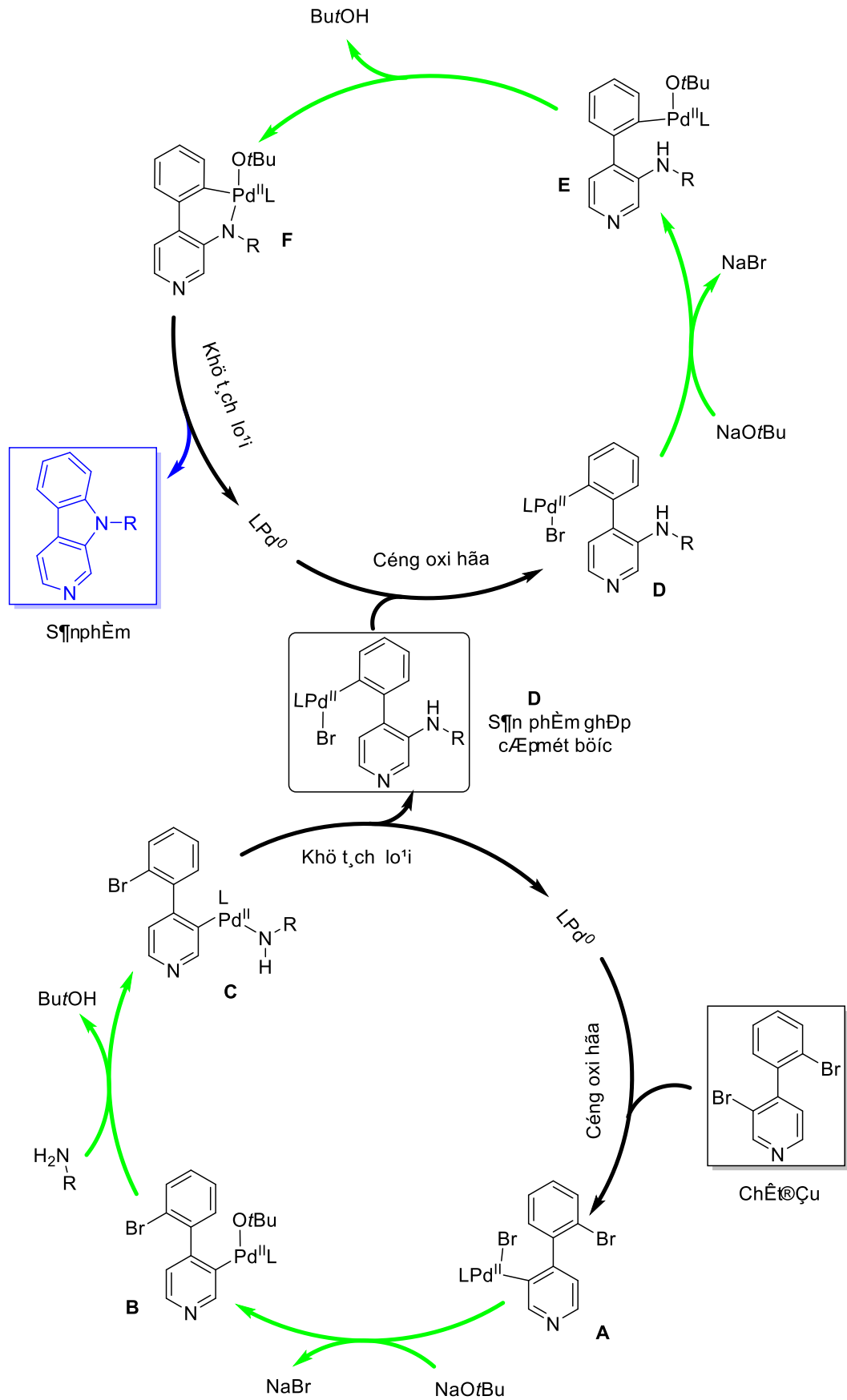
Hình 19. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **175a**

Trên phổ ^1H -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 $-\text{OCH}_3$ cộng

hường 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.

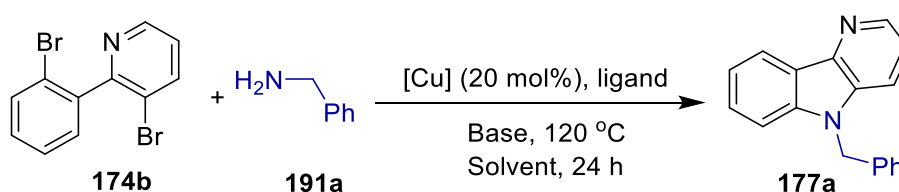
Cơ chế phản ứng được đề xuất ở sơ đồ 61. Chất đầu 3-bromo-4-(2-bromophenyl)pyridine tham gia phản ứng cộng oxi hóa với LPd^0 để tạo phức trung gian Pd(II) (**A**). Phức trung gian **A** tham gia phản ứng trao đổi phối tử với base NaOtBu tạo thành phức trung gian **B**. Phức trung gian **B** phản ứng 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 NaOtBu 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.



Sơ đồ 61. Cơ chế phản ứng tổng hợp các dẫn xuất β -carboline

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 4. 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 ₂ CO ₃	DMSO	45
2	CuI	dppe	K ₂ CO ₃	DMSO	36
3	CuI	IPr.HCl	K ₂ CO ₃	DMSO	52
4	CuI	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMSO	42
5	CuI	bipyridine	K ₂ CO ₃	DMSO	40
6	CuI	L-proline	K₂CO₃	DMSO	90
7	CuI	L-proline	K ₃ PO ₄	DMSO	79
8	CuI	L-proline	Cs ₂ CO ₃	DMSO	82
9	CuI	L-proline	KOtBu	DMSO	47
10	CuI	L-proline	KOH	DMSO	72
11	CuBr	L-proline	K ₂ CO ₃	DMSO	85

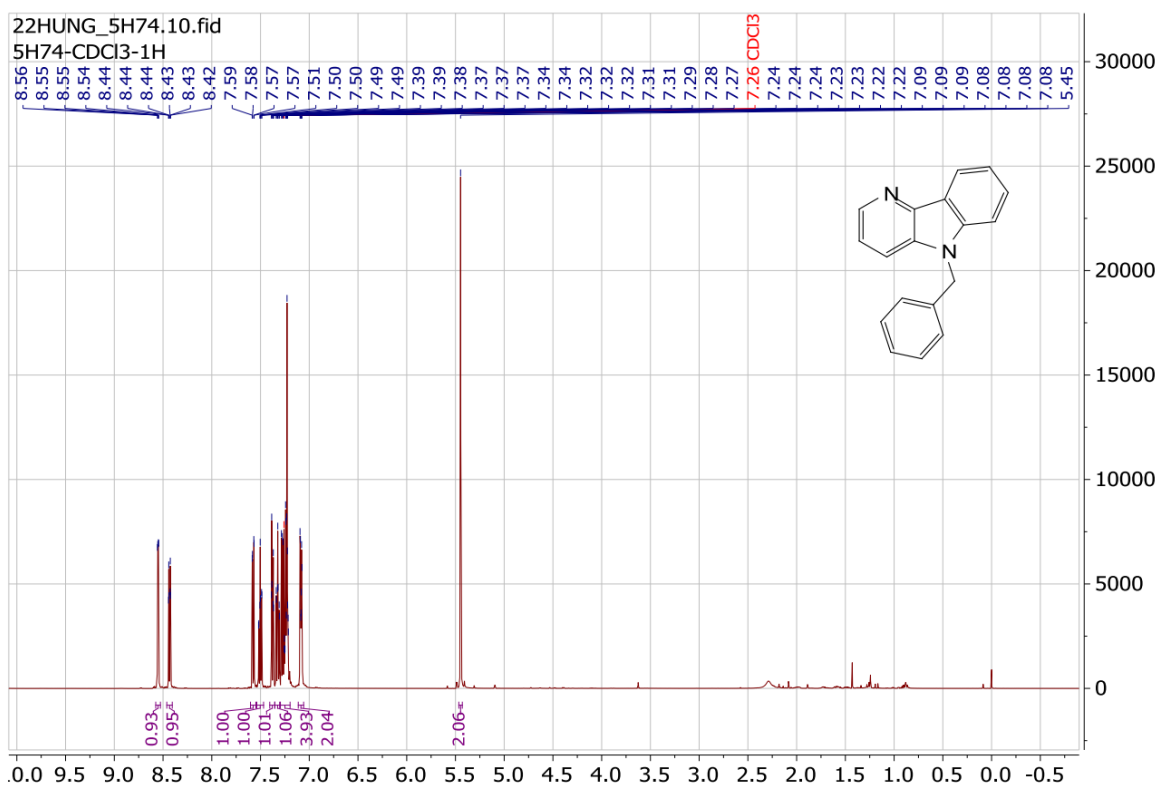
12	CuCl	L-proline	K ₂ CO ₃	DMSO	83
13	CuI	L-proline	K ₂ CO ₃	DMF	82
14	CuI	L-proline	K ₂ CO ₃	NMP	85
15	CuI	L-proline	K ₂ CO ₃	Dioxane	-
16	-	L-proline	K ₂ CO ₃	DMSO	-

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

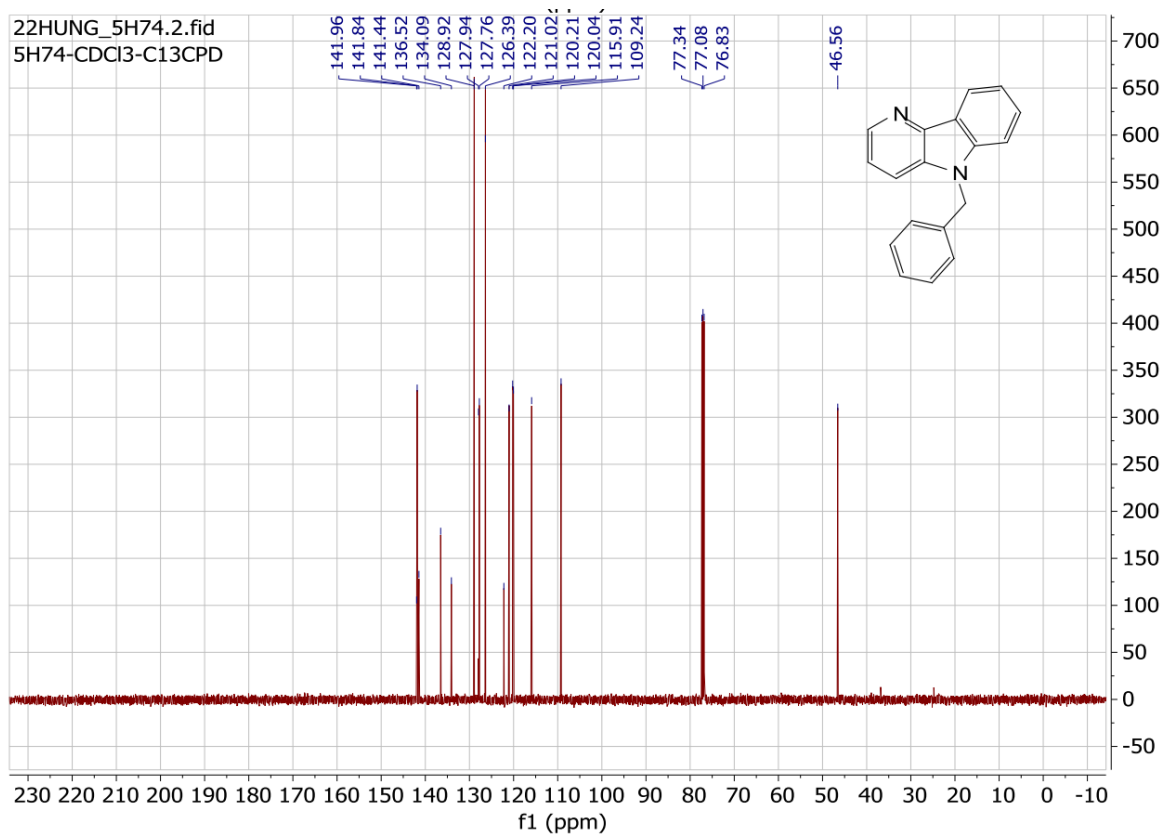
174b (1.3 mmol), **191a** (2.0 equiv.), base (3 equiv.), [Cu] catalyst (20 mol%), phối tử (20 mol%), 120 °C, 24 h.

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 K₂CO₃ 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 K₂CO₃ bằng các base khác như K₃PO₄, KOH, KOtBu, Cs₂CO₃ (mục 7-10), tuy nhiên K₂CO₃ 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 K₂CO₃, 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 ¹H-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 ¹³C NMR của hợp chất **177a** xuất hiện đầy đủ tín hiệu của 18 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử. Nguyên tử carbon CH₂ thuộc vòng benzyl cộng hưởng tại 46,56 ppm.



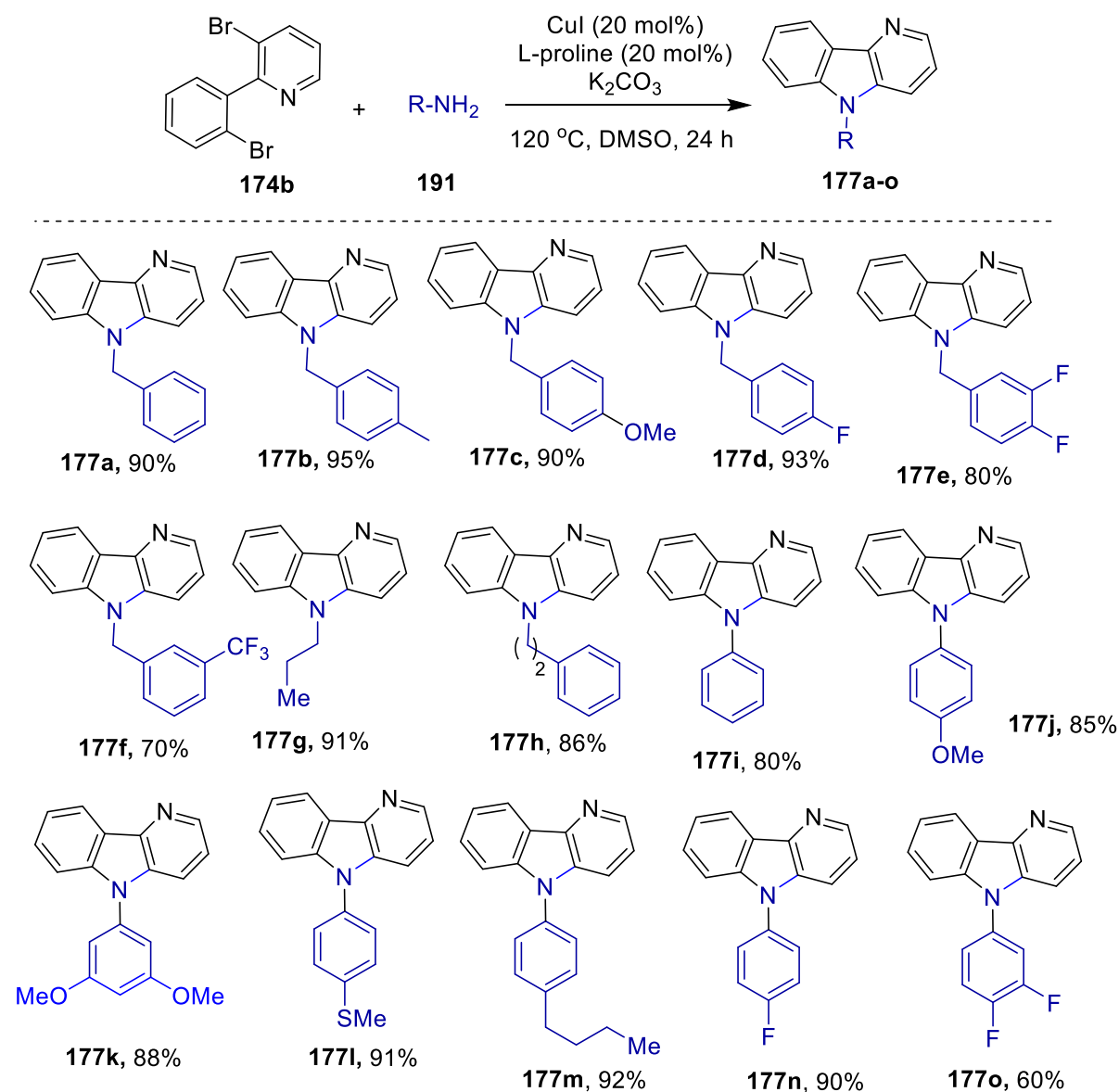
Hình 20. Phổ ^1H NMR của hợp chất **177a**



Hình 21. Phổ ^{13}C NMR của hợp chất **177a**

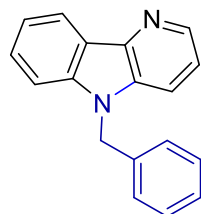
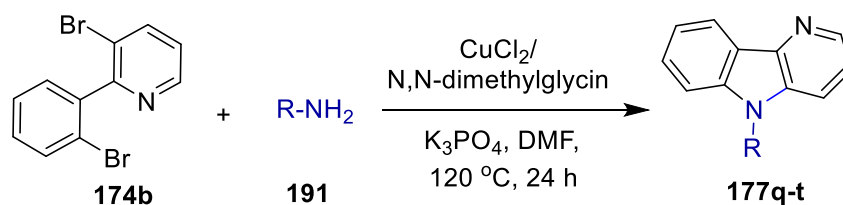
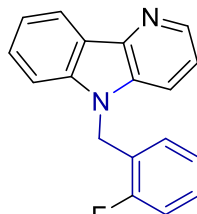
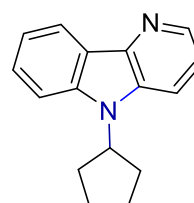
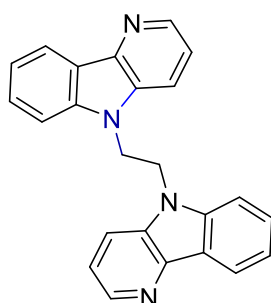
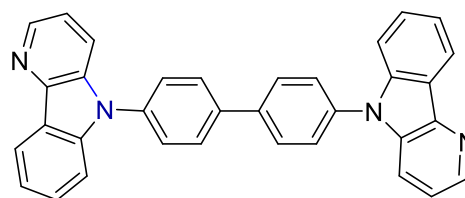
Áp dụng điều kiện phản ứng tối ưu như trên, 15 dẫn xuất δ -carboline **177a-o** đã được tổng hợp với hiệu suất 60-95% (bảng 2). Nhìn chung, phản ứng giữa hợp chất **174a** và amine chứa nhóm thế cho điện tử (methyl, methoxy) hiệu suất phản ứng tốt hơn so với các

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 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$.



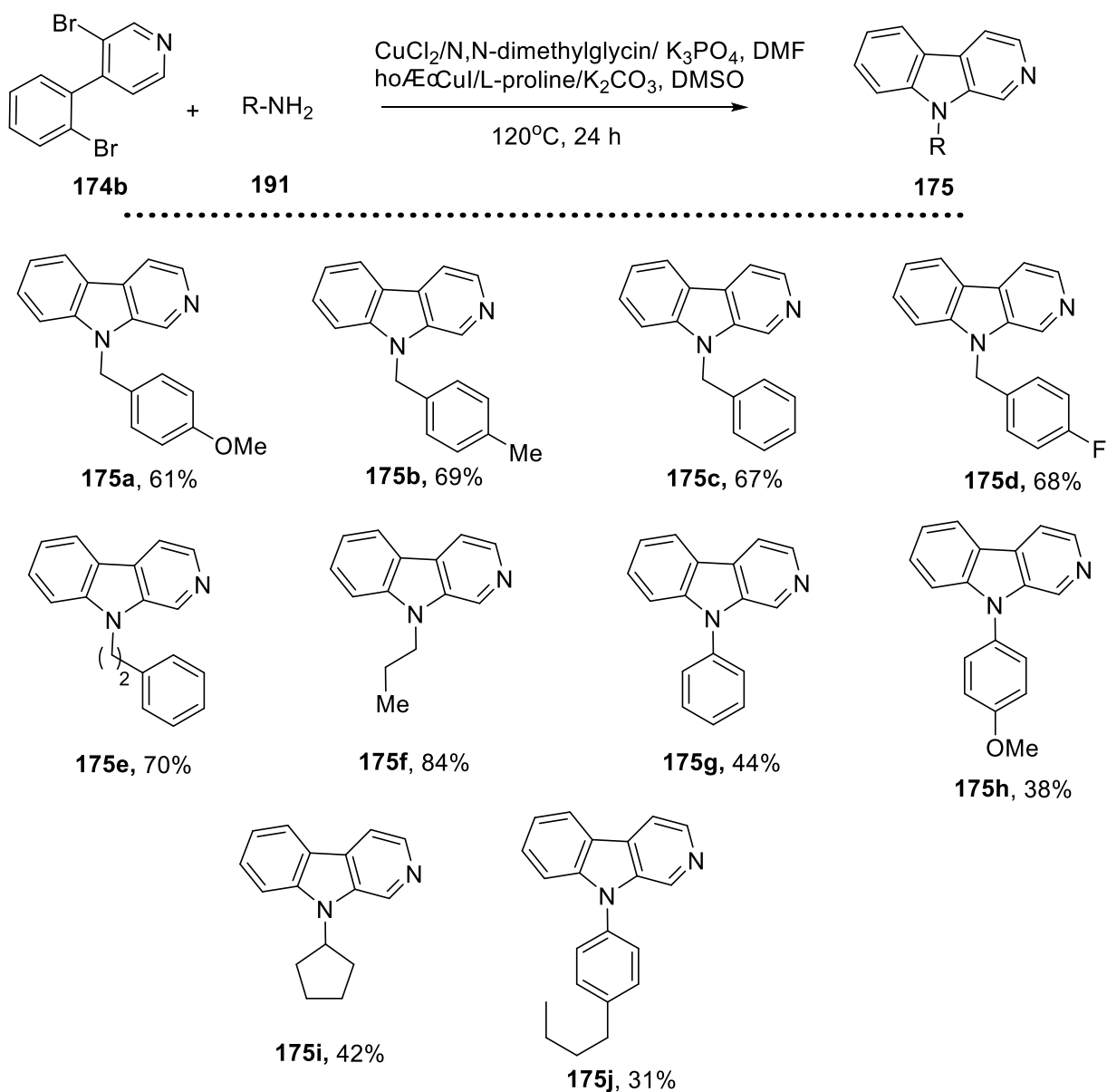
*Sơ đồ 63. Tổng hợp các dẫn xuất δ -carbolines **177a-o** sử dụng xúc tác CuI*

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.

**177a**, 85%**177p**, 80%**177q**, 77%**177r**, 15%**177s**, 12%

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

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 5. 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 ₆ H ₄ -CH ₂ -	87	61
2	175b	4-Me-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	85	69
3	175c	Ph	88	67
4	175d	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	82	68
5	175e	PhCH ₂ CH ₂ -	92	70

6	175f	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	90	84
7	175g	C ₆ H ₅ -	92	44
8	175h	4-MeO-C ₆ H ₄ -	60	38
^a Pd ₂ (dba) ₃ , Dppf, NaOtBu, toluene, 110°C ^b CuI, <i>L</i> -proline, K ₂ CO 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{CuI}$ (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu và điều kiện tối ưu là dung môi toluene ở 110°C 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{CuI}$ (5 mol% / 10 mol%), phối tử XantPhos (10 mol%), bazơ NaOtBu và điều kiện tối ưu là dung môi toluene ở 110°C 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 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 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 Hiên, 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 thể. *Tạp chí xúc tác và hấp phụ Việt Nam*, 2022, 11, 4, 50-56.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Couty and G. Evano, 2008, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, ed. A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven and R. J. K. Taylor, Elsevier, Oxford, vol. 11, p. 409
2. Y. Rival, G. Grassy and G. Michel, 1992, Synthesis and antibacterial activity of some imidazo[1,2- α]pyrimidine derivatives, *Chem. Pharm. Bull*, 40, pp. 1170-1176
3. M H Fisher, A Lusi, 1972, Imidazo(1,2- α)pyridine anthelmintic and antifungal agents, *J Med Chem.*, 15, pp. 982
4. Y. Rival, G. Grassy, A. Taudou and R. Ecalte, 1991, Antifungal activity in vitro of some imidazo[1,2- α]pyrimidine derivatives *Activité antifongique in vitro de quelques dérivés de l'imidazo[1,2- α]pyrimidine*, , 26, pp. 13-18
5. C. Hamdouchi, J. de Blas, M. del Prado, J. Gruber, B. A. Heinz and L. Vance, 1999, 2-Amino-3-substituted-6-[(E)-1-phenyl-2-(N-methylcarbamoyl)vinyl]imidazo[1,2- α]pyridines as a novel class of inhibitors of human rhinovirus: stereospecific synthesis and antiviral activity, *J. Med. Chem.*, 42, pp. 50-9
6. J. J. Kaminsky, A. M. Doweyko, 1999, Antiulcer Agents. 6. Analysis of the in Vitro Biochemical and in Vivo Gastric Antisecretory Activity of Substituted Imidazo[1,2- α]pyridines and Related Analogues Using Comparative Molecular Field Analysis and Hypothetical Active Site Lattice Methodologies, *J. Med. Chem.*, 40, pp. 427-436
7. K. C. Rupert, J. R. Henry, J. H. Dodd, S. A. Wadsworth, D. E. Cavender, G. C. Olini, B. Fahmy and J. Siekierka, 2003, Imidazopyrimidines, potent inhibitors of p38 MAP kinase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, pp. 347-350
8. M. Hammad, A. Mequid, M. E. Ananni and N. Shafik , 1987, , *Egypt. J. Chem.*, 29, pp. 5401
9. E. Badaway and T. Kappe, 1995, Benzimidazole condensed ring system. IX. Potential antineoplastics. New synthesis of some pyrido[1,2- α]benzimidazoles and related derivative, *Eur. J. Med. Chem*, 30, pp. 327-332
10. M. Hranjec, M. Kralj, I. Piantanida, M. Sedi, L. Suman, K. Pavel and G. Karminski-Zamola, 2007, Novel cyano- and amidino-substituted derivatives of styryl-2-

benzimidazoles and benzimidazo[1,2- α]quinolines. Synthesis, photochemical synthesis, DNA binding, and antitumor evaluation, part 3, *J. Med. Chem.*, 50, pp. 5696-5711

11. S. K. Kotovskaya, Z. M. Baskakova, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin, E. F. Belanov, N. I. Bormotov, S. M. Balakhnin and O. A. Serova, 2005, Synthesis and antiviral activity of fluorinated pyrido[1,2- α]benzimidazoles, *Pharm. Chem. J.*, 39, pp. 574–578

12. M. Lhassani, O. Chavignon, J. M. Chezal, J. C. Teulade, J. P. Chapat, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. D. Clerc and A. Gueiffier, 1999, Synthesis and antiviral activity of imidazo[1,2- α]pyridines, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, pp. 271-274

13. S. Z. Langer, S. Arbilla, J. Benavides and B. Scatton, 1990, Zolpidem and alpidem: two imidazopyridines with selectivity for omega 1- and omega 3-receptor subtypes, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 46, pp. 61-72

14. K. Mizushige, T. Ueda, K. Yukiiri and H. Suzuki, 2002, Olprinone: a phosphodiesterase III inhibitor with positive inotropic and vasodilator effects, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 20, pp. 163-174

15. L. Almirante, L. Polo, A. Mugnaini, E. Provinciali, P. Rugarli, A. Biancotti, A. Gamba and W. Murmann, 1965, Derivatives of Imidazole. I. Synthesis and Reactions of Imidazo[1,2- α]pyridines with Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic, and Anticonvulsant Activity, *J. Med. Chem.*, 8, pp. 305–312

16. R. J. Boerner and H. J. Moller, 1997, *Psychopharmakother.*, 4, pp. 145

17. D.-J. Zhu, J.-X. Chen, M.-C. Liu, J.-C. Dinga and H.-Y. Wu, 2009, Catalyst- and Solvent-free Synthesis of Imidazo[1,2- α]pyridines, *J. Braz. Chem. Soc.*, 20, pp. 482-487

18. Y.-Y. Xie, Z.-C. Chen and Q.-G. Zheng, 2002, Organic Reactions in Ionic Liquids: Ionic Liquid-Accelerated Cyclocondensation of α -Tosyloxyketones with 2-Aminopyridine, *Synthesis*, 11, pp. 1505-1508

19. A. J. Stasyuk, M. Banasiewicz, M. K. Cyranski and D. T. Gryko, 2012, Imidazo[1,2- α]pyridines susceptible to excited state intramolecular proton transfer: one-pot synthesis via an Ortoleva-King reaction, *J. Org. Chem.*, 77, pp. 5552–5558

20. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, Y. G. Rao, M. Srinivas and A. V. Narsaiah, 2007, Cu(OTf)₂-catalyzed synthesis of imidazo[1,2- α]pyridines from α -diazoketones and 2-aminopyridines, *Tetrahedron Lett.*, 48, pp. 7717-7720

21. Z. Liu, Z.-C. Chen and Q.-G. Zheng, 2004, Hypervalent Iodine in Synthesis. 94. A Facile Synthesis of 2-Substituted-imidazo[1,2- α]pyridines by Cyclocondensation of Alkynyl(phenyl) iodonium Salts and 2-Aminopyridine, *Synth. Commun.*, 34, pp. 361-367
22. Z. Wu, Y. Pan and X. Zhou, 2011, Synthesis of 3-Arylimidazo[1,2- α]pyridines by a Catalyst-Free Cascade Process, *Synthesis*, 14, pp. 2255-2260
23. C. Yu, X. Chen, R. Wu, G. Yang, J. Shi and L. Pan, 2014, One-pot synthesis of N-(imidazo[1,2- α]pyridin-3-yl)-substituted sulfonamides using catalytic zinc chloride, *Eur. J. Org. Chem.*, 10, pp. 2037-2043
24. S. Santra, A. K. Bagdi, A. Majee and A. Hajra, 2013, Copper-Catalyzed Synthesis of Imidazo[1,2- α]pyridines through Tandem Imine Formation-Oxidative Cyclization under Ambient Air: One-Step Synthesis of Zolimidine on a Gram-Scale, *Adv. Synth. Catal*, 355, pp. 1741-1747
25. H. Yan, Y. Wang, C. Pan, H. Zhang, S. Yang, X. Ren, J. Li and G. Huang, 2014, Iron(III)-Catalyzed Denitration Reaction: One-Pot Three-Component Synthesis of Imidazo[1,2- α]pyridine Derivatives, *Eur. J. Org. Chem*, 13, pp. 2754-2763
26. J. Zeng, Y. J. Tan, M. L. Leow and X.-W. Liu, 2012, Copper(II)/iron(III) co-catalyzed intermolecular diamination of alkynes: facile synthesis of imidazopyridines., *Organic Letters*, 14, pp. 4386-4389
27. Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose P. K., 1964, , *Sci. Cult. (India)*, 30, pp. 445
28. Das, K. C.; Chakraborty, D. P.; Bose, P. K., 1965, Antifungal activity of some constituents of *Murraya koenigii spreng*, *Experientia*, 21, pp. 340
29. Chakraborty, D. P.; Barman, B. K.; Bose, P. K., 1965, On the constitution of murrayanine, a carbazole derivative isolated from *Murraya koenigii Spreng*, *Tetrahedron*, 21, pp. 681-685
30. Knölker H-J, Reddy KR., 2002, Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids, *Chem Rev.*, 102, pp. 4303-4428
31. Bashir M, Bano A, Ijaz AS, Chaudhary BA., 2015, Recent developments and biological activities of N-substituted carbazole derivatives: a review., *Molecules*, 20, pp. 13496-13517

32. Samar Issa, Anthony Prandina, Nicolas Bedel, Pål Rongved, Saïd Yous, Marc Le Borgne & Zouhair Bouaziz, 2019, Carbazole scaffolds in cancer therapy: a review from 2012 to 2018, *J. Enzyme Inh. Med. Chem.*, 34, pp. 1321-1346
33. J. C. Chénieux, E. G. Ramawat & M. Rideau, 1988, Ochrosia spp.: In Vitro Production of Ellipticine, an Antitumor Agent, *Biotechnology in Agriculture and Forestry (AGRICULTURE, volume 4)*, , pp. 448–463
34. L.El. Hiyani, S. Samperez, P. Jouan, , Inhibition by celiptium® of the fetal thymidine kinase synthesis induced by estrogens in the rat uterus, *Chemico-Biol. Interact.*, 62, pp. 167-178
35. Alectinib approved for (ALK) positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), U.S. FDA, Approved Drugs, available at <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/alectinib-approved-alk-positive-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-nsclc>
36. Alecensa, alectinib, product information, EMA, Human medicines, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alecensa-epar-product-information_en.pdf
37. Ruiz-Ceja KA, Chirino YI., 2017, Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection., *Biomed Pharmacother*, 90, pp. 24-37
38. Stone RM, Manley PW, Larson RA, Capdeville R., 2018, Midostaurin: its odyssey from discovery to approval for treating acute myeloid leukemia and advanced systemic mastocytosis., *Blood Adv.*, 2018, pp. 444-453
39. Gutierrez L, Jang M, Zhang T, et al., 2018, Midostaurin reduces regulatory T cells markers in acute myeloid leukemia., *Sci. Rep.*, 8, pp. 17544
40. Fischer, E.; Jourdan, F., 1883, Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 16, pp. 2241-2245
41. Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W., 1908, Ueber Tetra- und Hexahydrocarbazolverbindungen und eine neue Carbazolsynthese, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 359, pp. 49-80
42. B. Robinson, 1963, The Fischer Indole Synthesis, *Chem. Rev.*, 63, pp. 373–401

43. B. Robinson, 1969, Studies on the Fischer indole synthesis, *Chem. Rev.*, 69, pp. 227–250
44. Jie Jack Li, , Fischer indole synthesis, *Name Reactions*, Springer, , pp. 233–234
45. Lim, B.-Y.; Choi, M.-K.; Cho, C.-G., 2011, Acid-catalyzed condensation of 2,2'-diamino-1,1'-biaryls for the synthesis of benzo[c]carbazoles, *Tetrahedron Lett.*, 52, pp. 6015-6017
46. Graebe, C.; Ullmann, F., 1869, Ueber eine neue Carbazolsynthese, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 291, pp. 16-17
47. Ullmann, F., 1904, Ueber symmetrische Biphenyl-derivate, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 82, pp. 332
48. Preston, R. W. G.; Tucker, S. H.; Cameron, J. M. L., 1942, The Graebe–Ullmann synthesis of carbazole derivatives. Preparation and synthesis of 1-nitrocarbazole, *J. Chem. Soc.*, , pp. 500
49. Hegedus, L. S., 1988, Transition Metals in the Synthesis and Functionalization of Indoles [New Synthesis Methods (72)], *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 27, pp. 1113-1126
50. B. Liégault, D. Lee, M. P. Huestis, D. R. Stuart, K. Fagnou, 2008, Intramolecular Pd(II)-Catalyzed Oxidative Biaryl Synthesis Under Air: Reaction Development and Scope, *J. Org. Chem.*, 73, pp. 5022–5028
51. Liu, Z.; Larock, R. C., 2004, Synthesis of Carbazoles and Dibenzofurans via Cross-Coupling of o-Iodoanilines and o-Iodophenols with Silylaryl Triflates, *Org. Lett.*, 6, pp. 3739-3741
52. Liu, Z.; Larock, R. C., 2007, Synthesis of carbazoles and dibenzofurans via cross-coupling of o-iodoanilines and o-iodophenols with silylaryl triflates and subsequent Pd-catalyzed cyclization, *Tetrahedron*, 63, pp. 347-355
53. Ackermann, L.; Althammer A., 2007, Domino N-H/C-H Bond Activation: Palladium-Catalyzed Synthesis of Annulated Heterocycles Using Dichloro(hetero)arenes, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46, pp. 1627-1629
54. Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P., 2009, Palladium-Catalyzed Direct Arylation-Based Domino Synthesis of Annulated N-Heterocycles Using Alkenyl or (Hetero)Aryl 1,2-Dihalides, *Synthesis*, 20, pp. 3493-3503

55. J. A. Jordan-Hore, C. C. C. Johansson, M. Gulias, E. M. Beck, M. J. Gaunt, 2008, Oxidative Pd(II)-Catalyzed C–H Bond Amination to Carbazole at Ambient Temperature, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, pp. 16184-16186
56. C. Suzuki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, 2015, Direct Synthesis of N-H Carbazoles via Iridium(III)-Catalyzed Intramolecular C–H Amination, *Org. Lett.*, 17, pp. 1597-1600.
57. Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Ueno, A.; Chida, N., 2006, One-step construction of carbazoles by way of the palladium-catalyzed double N-arylation reaction and its application to the total synthesis of murrastifoline-A, *Tetrahedron*, 62, pp. 6792-6801
58. Li, E.; Xu, X.; Li, H.; Zhang, H.; Xu, X.; Yuan, X.; Li, Y., 2009, Copper-catalyzed synthesis of five-membered heterocycles via double C–N bond formation: an efficient synthesis of pyrroles, dihydropyrroles, and carbazoles, *Tetrahedron*, 65, pp. 8961-8968
59. M. Mareel, A. Leroy, 2003, Clinical, Cellular, and Molecular Aspects of Cancer Invasion, *Physiol. Rev.*, 83, pp. 337-376
60. K. Patel, M. Gadewar, R. Tripathi, S. K. Prasad, D. K. Patel , 2012, A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid “Harmine”, *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2, pp. 660-664
61. A. V. Ivachtchenko, E. B. Frolov, O. D. Mitkin, V. M. Kysil, A. V. Khvat, I. M. Okun, S. E. Tkachenko, 2009, Synthesis and biological evaluation of novel γ -carboline analogues of Dimebon as potent 5HT₆ receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, pp. 3183-3187
62. W. O. Kermack, J. F. Smith, 1930, CLXXVI.—Attempts to find new antimalarials. Part V. Some piperidino- and piperazino-derivatives of quinoline, *J. Chem. Soc. (resumed)* , , pp. 1356-1361
63. S. R. M. Ibrahim, H. M. Abdallah, E. S. Elkhayat, N. M. Al Musayeib, H. Z. Asfour, M. F. Zayed, G. A. Mohamed, 2018, Fusaripeptide A: new antifungal and anti-malarial cyclodepsipeptide from the endophytic fungus *Fusarium* sp, *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 20, pp. 75-85
64. S. Majumder, P. J. Bhuyan, 2012, Synthesis of some novel and complex thiopyrano indole derivatives from simple oxindole via intramolecular domino hetero Diels–Alder reactions, *Tetrahedron Lett.* , 53, pp. 137-140

65. G. V. Baelen, S. Hostyn, L. Dhooghe, P. Tapolcsányi, P. Mátyus, G. Lemièrè, R. Dommissè, M. Kaiser, R. Brun, P. Cos, 2009, Structure–activity relationship of antiparasitic and cytotoxic indoloquinoline alkaloids, and their tricyclic and bicyclic analogues, *Bioorg. Med. Chem.* , 17, pp. 7209-7217
66. K. Goerlitzer, C. Kramer, H. Meyer, R. D. Walter, J. Wiesner, 2004, Pyrido[3,2- β]indol-4-yl-amine – Synthese und Prüfung auf Wirksamkeit gegen Malaria, *Die Pharm.* , 59, pp. 243-250
67. J.-A. Seo, M. S. Gong, J. Y. Lee, 2014, Thermally stable indoloacridine type host material for high efficiency blue phosphorescent organic light-emitting diodes, *Org. Electron.* , 15, pp. 3773-3779
68. Y. H. Son, Y. J. Kim, M. J. Park, H. Oh, J. S. Park, J. H. Yang, M. Suh, J. H. Kwon, 2013, Small single–triplet energy gap bipolar host materials for phosphorescent blue and white organic light emitting diodes, *J. Mater. Chem. C* , 1, pp. 5008-5014
69. C. Tang, R. Bi, Y. Tao, F. Wang, X. Cao, S. Wang, T. Jiang, C. Zhong, H. Zhang, W. Huang, 2015, A versatile efficient one-step approach for carbazole–pyridine hybrid molecules: highly efficient host materials for blue phosphorescent OLEDs, *Chem. Commun. (Camb.)* , 51, pp. 1650-1653
70. H. Wang, J. Zhu, B. Shen, B. Wei, Z. Wang, 2017, Synthesis and photophysical properties of carboline derivatives and their applications in OLEDs, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* , 651, pp. 133-141
71. R. S. Alekseyev, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya, 2009, γ -Carbolines and their hydrogenated derivatives. 1. Aromatic γ -carbolines: methods of synthesis, chemical and biological properties (review), *Chem. Heterocycl. Compd.* , 45, pp. 889-925
72. J. R. Etukala, E. V. K. S. Kumar, S. Y. Ablordeppey, 2008, A short and convenient synthesis and evaluation of the antiinfective properties of indoloquinoline alkaloids: 10H-Indolo[3,2-b]quinoline and 7H-indolo[2,3-c]quinolines, *J. Heterocycl. Chem.* , 45, pp. 507-511.
73. S. Majumder, P. J. Bhuyan , 2011, , *Synlett* , 133, pp. 227-241
74. Victor Snieckus , Daniel P. Uccello, 2012, One-Pot Heteroannulative Synthesis of α -Carbolines from 2-Aminoindoles, *Synfacts*, 8, pp. 247

75. J. -S. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, 1997, Structure of mescengricin, a novel neuronal cell protecting substance produced by *Streptomyces griseoflavus*, *Tetrahedron Lett.*, 38, pp. 3431-3434
76. A. Laine, C. Lood, A. Koskinen, 2014, Pharmacological Importance of Optically Active Tetrahydro- β -carbolines and Synthetic Approaches to Create the C1 Stereocenter, *Molecules*, 19, pp. 1544-1567
77. H. Huang, Y. Yao, Z. He, T. Yang, J. Ma, X. Tian, Y. Li, C. Huang, X. Chen, W. Li, 2011, Antimalarial β -carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a deep sea isolate, *J. Nat. Prod.*, 74, pp. 2122-2127
78. F. A. Khan, A. Maalik, Z. Iqbal, I. Malik, 2013, Recent pharmacological developments in β -carboline alkaloid "harmaline", *Eur. J. Pharmacol.*, 721, pp. 391-394.
79. I. G. Verkhovskii, L. P. Kokina, 1968, Toxicologic and antiserotonin properties of gamma-carboline derivatives, *Farmakol. Toksikol.*, 31, pp. 209-213
80. C. A. Harbert, J. J. Plattner, W. M. Welch, A. Weissman, B. K. Koe, 1980, Neuroleptic activity in 5-aryltetrahydro-gamma-carbolines, *J. Med.Chem.*, 23, pp. 635-643
81. L. N. Sinitsyn, D. A. Kharkevich, 1967, Effect of curariform compounds on the potentials of the cerebral cortex evoked by stimulation of the inferior cardiac and vagus nerves, *Farmakol.Toksikol.*, 30, pp. 423-427
82. A. Paulo, R. Moreira, J. Lavrado, 2010, Indoloquinolines as scaffolds for drug discovery, *Curr. Med. Chem*, 17, pp. 2348-2370
83. D. A. Kharkevich, 1962, An antihistaminic drug--diazoline, *Med. Prom. SSSR*, 8, pp. 54-55
84. A. Burns, R. Jacoby, 2008, Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication, *Lancet*, 372, pp. 179-180
85. G. V. Subbaraju, J. Kavitha, D. Rajasekhar, J. I. Jimenez, 2004, Jusbetonin, the first indolo[3,2-b]quinoline alkaloid glycoside, from *Justicia betonica*, *J. Nat. Prod.* , 67, pp. 461-462

86. A. Paulo, E. T. Gomes, J. Steele, D. C. Warhurst, P. J. Houghton, 2000, Antiplasmodial Activity of *Cryptolepis sanguinolenta* Alkaloids from Leaves and Roots, *Planta Med.*, 66, pp. 30-34
87. S. W. Yang, M. Abdelkader, S. Malone, M. C. Werkhoven, J. H. Wisse, I. Bursuker, K. Neddermann, C. Fairchild, C. Raventossuarez, A. T. Menendez, 1999, Synthesis and Biological Evaluation of Analogues of Cryptolepine, an Alkaloid Isolated from the Suriname Rainforest, *J. Nat. Prod.*, 62, pp. 976-983
88. R. Yin, M. Zhang, C. Hao, W. Wang, P. Qiu, S. Wan, L. Zhang, T. Jiang, 2013, Different cytotoxicities and cellular localizations of novel quindoline derivatives with or without boronic acid modifications in cancer cells, *Chem. Commun.*, 49, pp. 8516-8518
89. M. J. Queiroz, I. C. Ferreira, G. Y. De, G. Kirsch, R. C. Calhelha, L. M. Estevinho, 2006, Synthesis and antimicrobial activity studies of ortho-chlorodiarylamines and heteroaromatic tetracyclic systems in the benzo[b]thiophene series, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, pp. 6827-6831
90. W. Lawson, W. H. Perkin, R. Robinson, 1924, LXXVI.—Harmine and harmaline. Part VII. A synthesis of apoharmine and of certain carboline and copyrine derivatives, *J. Chem. Soc. Trans.*, 125, pp. 626-657
91. P. Vera-Luque, R. Alajarín, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, 2006, An Improved Synthesis of α -Carbolines under Microwave Irradiation, *Org. Lett.*, 8, pp. 415-418
92. I. T. Forbes, C. N. Johnson, M. Thompson, 1993, An Efficient Synthesis of α -Carboline-3-carboxylic Acid, Ethyl Ester (α -CCE), *Synth. Commun.*, 23, pp. 715-723
93. M. Pudlo, D. Csányi, F. Moreau, G. Hajós, Z. Riedl, J. Sapi, 2007, First Suzuki–Miyaura type cross-coupling of ortho-azidobromobenzene with arylboronic acids and its application to the synthesis of fused aromatic indole-heterocycles, *Tetrahedron*, 63, pp. 10320-10329
94. S. Achab, M. Guyot, P. Potier, 1993, A short entry into the pyrido[2,3-b]indole ring system. Synthesis of the tetracyclic segment of the marine antitumor agents: Grossularines-1 and -2, *Tetrahedron Lett.*, 34, pp. 2127-2130
95. E. D. Cox, J. M. Cook, 1995, The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction, *Chem. Rev.*, 95, pp. 1797-1842

96. J. D. Panarese, S. P. Waters, 2010, Room-Temperature Aromatization of Tetrahydro- β -carbolines by 2-Iodoxybenzoic Acid: Utility in a Total Synthesis of Eudistomin U, *Org. Lett.*, 12, pp. 4086-4089
97. Jing, Dong, Xiao-Xin, Shi, Jing-Jing, Yan, Jing, Xing, Qiang, Zhang, 2010, Efficient and Practical One-Pot Conversions of N-Tosyltetrahydroisoquinolines into Isoquinolines and of N-Tosyltetrahydro- β -carbolines into β -Carbolines through Tandem β -Elimination and Aromatization, *Eur. J. Org. Chem.*, 36, pp. 6987-6992
98. R. Singh, S. Kumar, M. T. Patil, C.-M. Sun, D. B. Salunke, 2020, Post-Pictet-Spengler Cyclization (PPSC): A Strategy to Synthesize Polycyclic β -Carboline-Derived Natural Products and Biologically Active N-Heterocycles, *Adv. Synth. Catal.*, 362, pp. 4027-4077
99. Pelletier, S. William, *Alkaloids Chemistry & Physiology* 1981, 99-216.
100. M. Zhao, L. Bi, W. Wang, C. Wang, M. Baudy-Floc'h, J. Ju, S. Peng, 2006, Synthesis and cytotoxic activities of beta-carboline amino acid ester conjugates, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, pp. 6998-7010
101. T. Q. Hung, D. T. Hieu, D. Van Tinh, H. N. Do, T. A. Nguyen Tien, D. Van Do, L. T. Son, N. H. Tran, N. Van Tuyen, V. M. Tan, P. Ehlers, T. T. Dang, P. Langer, 2019, Efficient access to β - and γ -carbolines from a common starting material by sequential site-selective Pd-catalyzed C–C, C–N coupling reactions, *Tetrahedron*, 75, pp. 130569
102. T. Q. Hung, T. T. Dang, J. Janke, A. Villinger, P. Langer, 2015, Efficient synthesis of α - and δ -carbolines by sequential Pd-catalyzed site-selective C–C and twofold C–N coupling reactions, *Org. Biomol. Chem*, 13, pp. 1375-1386.
103. P. W. Davies, A. Cremonesi, L. Dumitrescu, 2011, Intermolecular and Selective Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles by a Gold-Catalyzed Formal [3+2] Cycloaddition, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 50, pp. 8931-8935
104. C. Shu, Y.-H. Wang, B. Zhou, X.-L. Li, Y.-F. Ping, X. Lu, L.-W. Ye, 2015, Generation of α -Imino Gold Carbenes through Gold-Catalyzed Intermolecular Reaction of Azides with Ynamides, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, pp. 9567-9570
105. R. S. Alekseev, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya, 2012, Use of the Graebe-Ullmann reaction in the synthesis of 8-methyl- γ -carboline and isomeric aromatic aza- γ -carbolines, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48, pp. 1235-1250

106. R. S. Kusurkar, N. A. H. Alkobati, A. S. Gokule, V. G. Puranik, 2008, Use of the Pictet–Spengler reaction for the synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines and 1,4-disubstituted- β -carbolines: formation of γ -carbolines, *Tetrahedron*, 64, pp. 1654-1662
107. S. C. Benson, J. L. Gross, J. K. Snyder, 1990, Indole as a dienophile in inverse electron demand Diels-Alder reactions: reactions with 1,2,4-triazines and 1,2-diazines, *J. Org. Chem.*, 55, pp. 3257-3269
108. Q. Yan, E. Gin, M. G. Banwell, A. C. Willis, P. D. Carr, 2017, A Unified Approach to the Isomeric α -, β -, γ -, and δ -Carbolines via their 6,7,8,9-Tetrahydro Counterparts, *J. Org. Chem.*, 82, pp. 4328-4335
109. S. Dhiman, S. Rhodes, D. D. Kumar, D. A. Kumar, D. M. Jha, 2017, Copper-Catalyzed Tandem Imine Formation, Sonogashira Coupling and Intramolecular Hydroamination: A Facile Synthesis of 3-Aryl- γ -carbolines, *ChemistrySelect*, 2, pp. 8922-8926
110. N. Rodrigues, L. Boiaryna, J. Vercouillie, D. Guilloteau, F. Suzenet, F. Buron, S. Routier, 2016, Tandem Silver-Catalyzed Cyclization/Nucleophilic Functionalization of 2-Alkynylindole-3-carbaldehyde Oximes to Afford New 2,4-Disubstituted γ -Carbolines, *Eur. J. Org. Chem.*, 29, pp. 5024-5036
111. R. Chinchilla, C. Najera, 2007, The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry, *Chem. Rev.*, 107, pp. 874-922
112. Wolfgang, Notz, Fujie, Tanaka, Carlos, F., Barbas, 2004, Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels–Alder Reactions, *Acc. Chem. Res.*, 37, pp. 580-591
113. S. Biswas, P. K. Jaiswal, S. Singh, S. M. Mobin, S. Samanta, 2013, l-Proline catalyzed stereoselective synthesis of (E)-methyl- α -indol-2-yl- β -aryl/alkyl acrylates: easy access to substituted carbazoles, γ -carbolines and prenostodione, *Org. Biomol. Chem.*, 11, pp. 7084-7087
114. Munawar, S., Zahoor, A. F., Mansha, et al., 2024, Update on Novel Synthetic Approaches towards the Construction of Carbazole Nuclei: A Review. *RSC Adv.*, 14 (5), 2929–2946.

115. Allen, L. A. T., Natho, P., 2023, Trends in Carbazole Synthesis – an Update (2013–2023). *Org. Biomol. Chem.*, 21 (45), 8956–8974.
116. Allen, L. A. T., Natho, P., 2023, Trends in Carbazole Synthesis – an Update (2013–2023). *Org. Biomol. Chem.*, 21 (45), 8956–8974.
117. Patel, V., Bambharoliya, T., Shah, D., et al., 2024, Recent Progress for the Synthesis of β -Carboline Derivatives – an Update. *Polycycl Aromat. Comp.*, 44 (2), 1366–1391.
118. Patel, V., Bambharoliya, T., Shah, D., et al., 2024, Recent Progress for the Synthesis of β -Carboline Derivatives – an Update. *Polycycl Aromat. Comp.*, 44 (2), 1366–1391.
119. Tshikhudo, P. P., Mabhaudhi, T., Koorbanally, N. A., et al., 2024, J. Anticancer Potential of β -Carboline Alkaloids: An Updated Mechanistic Overview. *Chem. Biodivers.*, 21 (2), e202301263.
120. Oner, S., Bryce, M. R., 2023, A Review of Fused-Ring Carbazole Derivatives as Emitter and/or Host Materials in Organic Light Emitting Diode (OLED) Applications. *Mater. Chem. Front.*, 7 (19), 4304–4338.
121. Sabir, S., Alhazza, M. I., Ibrahim, 2016, A review on heterocyclic moieties and their applications, *Catal. Sustain. Energy*, 2, pp. 99-115
122. Vardanyan, R.; Hruby, V., 2016, *Synthesis of Best-Seller Drugs*; Elsevier: London, UK, 868.
123. Tabassum, K., Ekta, P., Kavatkumar, P., 2018, Imidazole and Pyrazole: Privileged Scaffolds for Anti-Infective Activity, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 15, pp. 459-475
124. Sellamuthu, S., Gutti, G., Kumar, D., Kumar Singh, S., 2018, Carbazole: A Potent Scaffold for Antitubercular Drugs, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 15, pp. 498-507
125. Carril, M.; SanMartin, R.; Domínguez, E.; Tellitu, 2007, Recyclable copper-catalyst in aqueous media: O- and N-arylation reactions towards the benzofuroindole framework, *Green Chem.*, 9, pp. 219-220
126. Butera, J. A., Antane, S. A., Hirth, B., Lennox, J. R., Sheldon, J. H., Norton, N. W., Warga, D., Argentieri, T. M. , 2001, Synthesis and potassium channel opening activity of substituted 10H-benzo[4,5]furo[3,2-b]indole-and 5,10-dihydro-indeno[1,2-b]indole-1-carboxylic acids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, pp. 2093-2097

127. Pericherla, K., Jha, A., Khungar, B., Kumar, 2013, Copper-Catalyzed Tandem Azide–Alkyne Cycloaddition, Ullmann Type C–N Coupling, and Intramolecular Direct Arylation, *A. Org. Lett.*, 15, pp. 4304–4307
128. Knölker, H.-J.; Reddy, K. R., 2008, In *Biological and Pharmacological Activities of Carbazole Alkaloids*, Vol. 65; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: London, Chap. 4, 181
129. Schmidt, A. W., Reddy, K. R., Knölker, H.-J. , 2012, Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids, *Chem. Rev.*, 112, pp. 3193–3328
130. Graebe, C., Glaser, C., 1872, , *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 5, pp. 12
131. Bhattacharyya, P., Chowdhury, B. K., Mustapha, A., Garba, M., 1987, Carbazole and 3-methylcarbazole from *Glycosmis pentaphylla*, *Phytochemistry*, 26, pp. 2138-2139
132. Knölker, H.-J.; Reddy, K. R., 2008, In *Occurrence, Isolation, and Structure Elucidation*, Vol. 65; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: London, Chap. 2, 3
133. Chakraborty, D. P.; Roy, S., 2003, In *Carbazole Alkaloids IV*; Chakraborty, D. P.; Krohn, K.; Messner, P.; Roy, S.; Schäffer, C., Ed.; Springer: Vienna, 125.
134. Caruso, A., Ceramella, J., Iacopetta, D., Saturnino, C., Mauro, M. V., Bruno, R., Aquaro, S., Sinicropi, M. S., 2019, Carbazole Derivatives as Antiviral Agents: An Overview, *Molecules*, 24, pp. 1912
135. In *Carprofen*, Aronson, J. K., Ed., 2016, Elsevier: Oxford, 166 , pp.
136. Qvigstad, E., Sjaastad, I., Bøkenes, J., Schiander, I., Solberg, L. M., Sejersted, O., Osnes, J.-B., Skomedal, T. , 2005, *Eur. J. Pharm.*, pp. 516
137. Chen, F., Liu, Y., Pan, J., Zhu, A., Bao, J., Yue, X., Li, Z., Wang, S., Ban, X., 2020, , *Opt. Mater.*, 101, pp. 109781
138. Gao, W.-J., Yu, H.-J., Chen, J., Xiao, J., Fang, J.-K., Jia, X.-R., Peng, C.-F., Shao, G., Kuang, D.-B., 2020, *Chem. Eng. J.* 126434., pp.
139. Li, J., Yin, X., Xia, Y., Fan, C., Xie, J., Wu, Y., Guo, K., 2020, Acceptor-density engineering of push-pull typed carbazole derivatives for improving luminescent efficiency and mechanoresponsive luminescence, *J. Lumin.*, 226, pp. 117453
140. Jiang, H., Sun, J., Zhang J., 2012, A Review on Synthesis of Carbazole-based Chromophores as Organic Light-emitting Materials, *Curr. Org. Chem.*, 16, pp. 2014-2025

141. Ma, D., Cai, Q. , 2008, Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles, *Acc Chem. Res.*, 41, pp. 1450-1460
142. Zhang, H., Cai, Q., Ma, D., 2005, Amino acid promoted CuI-catalyzed C-N bond formation between aryl halides and amines or N-containing heterocycles, *J. Org. Chem.*, 70, pp. 5164-5173
143. Sun, Y., Giebink, N. C., Kanno, H., Ma, B., Thompson, M. E., Forrest, S. R., 2006, Management of singlet and triplet excitons for efficient white organic light-emitting devices, *Nature*, 440, pp. 908-912
144. <https://www.ossila.com/products/cbp?variant=7290889025>