



Nghiên cứu phương pháp tổng hợp hiệu quả β - và δ -carboline sử dụng xúc tác đồng

Research on efficient synthetic method of β - and δ -carbolines using a Copper catalyst

Bàn Văn Phúc^{1,2}, Nguyễn Minh Quân², Nguyễn Hiến³, Nguyễn Quyết Tiến¹, Trương Thị Thanh Nga¹, Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Nguyễn Quảng An¹, Cù Hồng Hạnh³, Đặng Thanh Tuấn⁴, Trần Quang Hưng^{1,2,*}

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18-Hoàng Quốc Việt, Hà Nội

²Học Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, 18-Hoàng Quốc Việt, Hà Nội

³Khoa Hoá học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, 136 Xuân Thủy, Hà Nội

⁴Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQGHN, 19-Lê Thánh Tông, Hà Nội

*Email: tqhung@ich.vast.vn

ARTICLE INFO

Received: 20/3/2022

Accepted: 22/5/2022

Published: 30/7/2022

Keywords:

C-N coupling, Ulmann reaction, β -carboline, δ -carboline, copper catalysis.

ABSTRACT

Methodology for synthesizing of β - and δ -carboline via two steps reaction from 2,3-dibromopyridine and 3,4-dibromopyridine. The intermediate was prepared from the substrate with *o*-bromophenylboronic acid via site-selective Suzuki-Miyaura reaction, then, the final products were obtained by double C-N coupling via the Ulmann reaction of the intermediate with the corresponding amine with copper catalyst.

Giới thiệu chung

Carboline là cấu trúc quan trọng trong nhiều hợp chất tự nhiên và các phân tử có hoạt tính sinh học [1-3]. Các dẫn xuất của carboline có nhiều ứng dụng không chỉ trong hóa dược [4-5], mà còn trong khoa học vật liệu [6-7]. Tùy thuộc vị trí của nguyên tử nitơ trên vòng pyridine, các carboline được chia thành bốn loại, được đặt tên là α -, β -, γ - và δ - carboline. β -Carboline từ thiên nhiên được phân lập lần đầu tiên từ hạt của *Peganum harmala* L. được sử dụng để điều trị ung thư tiêu hóa và bệnh sốt rét [8].

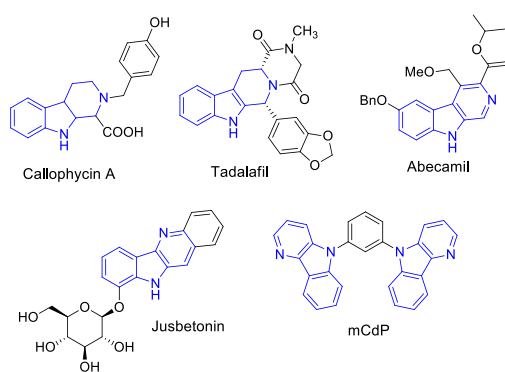
Các β -carboline tự nhiên thể hiện nhiều hoạt tính sinh học phong phú, ví dụ: chữa Alzheimer, kháng ung thư, kháng viêm, kháng HIV và kháng sốt rét [1-2, 9-11]. Ngoài ra, cấu trúc β -carboline xuất hiện trong nhiều thuốc tổng hợp, chẳng hạn như ZK91296, ZK93426 hoặc Abecamil [12-13] (Hình 1). δ -Carboline là cấu trúc ít được nghiên cứu nhất trong số bốn loại carboline,

trong khi cấu trúc này là một phần quan trọng của nhiều alcaloit tự nhiên, đặc biệt là quindoline và cryptolepine. Cho đến nay, chỉ có một số δ -carboline được phân lập từ thiên nhiên, chẳng hạn như jusbetonin, cryptoquindoline và cryptomisine [8, 14-17]. Tuy nhiên, các dẫn xuất δ -carboline này đã được chứng minh có tác dụng độc tế bào, kháng khuẩn và tạo kháng nguyên [18-19].

δ -carboline là một trong hai loại carboline (cùng với α -carboline) được các nhà khoa học vật liệu đặc biệt quan tâm trong ứng dụng vật liệu bán dẫn hữu cơ và OLEDs, nhờ các đặc tính lưỡng cực, khả năng vận chuyển electron cao mà ít để lại lỗ trống [7, 20-21].

Do tầm quan trọng lớp chất này, nhiều phương pháp đã được phát triển để tổng hợp các dẫn xuất carboline, bao gồm các phản ứng Graebe-Ullmann [22], Fischer indolization [23], Bischler-Napieralski [24], và Pictet-Spengler [25]. Năm 2014, Shubhendu Dhara công bố phương pháp tổng hợp của halo-carboline sử dụng

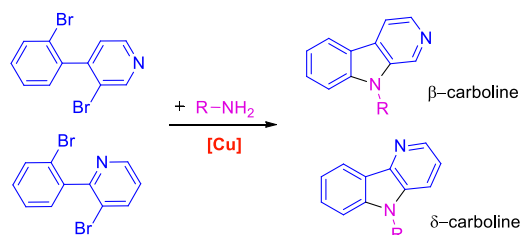
dùng xúc tác Pd(OAc)₂ với sự có mặt của Cu(OAc)₂ làm chất oxy hóa, hình thành liên kết C–N thông qua sự hoạt hóa Csp²-H/N–H của dẫn xuất 4-metyl-N-[2-(pyridin-3-yl)phenyl] benzenesulfonamid tạo ra halo-carboline [26]. Wang và cộng sự công bố phương pháp tổng hợp đa năng các β-carboline và γ-carboline thông qua phản ứng cộng vào C–H không oxy hóa khử, đóng vòng giữa indole và benzyl nitrile bằng xúc tác Pd [27]. Ngoài ra, β- và γ-carbolines được điều chế bởi xúc tác Ru và Rh thông qua phản ứng đóng vòng [2 + 2 + 2] [28]. Năm 2019, TS. Trần Quang Hưng đã phát triển phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất β-carboline từ 3,4-dibromopyridin thông qua phản ứng Suzuki-Miyaura chọn lọc vị trí, với axit o-bromophenyl boronic, tiếp theo là phản ứng ghép cặp liên tiếp C–N tạo vòng β-carboline [29].



Hình 1: một số β-, δ- carboline trong tự nhiên và vật liệu OLED

Phản ứng ghép cặp chéo nội phân tử được xúc tác bởi phức kim loại chuyển tiếp là một trong những phương pháp hiệu quả nhất để tổng hợp δ-carboline bằng cách dựng vòng pyrrole. Năm 2011, Namjoshi công bố hai phản ứng ghép cặp liên tiếp sử dụng xúc tác paladi. Cụ thể phản ứng ghép cặp chéo đầu tiên được thực hiện giữa 2-chloroaniline và 5-bromopyridine với sự có mặt của chất xúc tác Pd(OAc)₂ thông qua phản ứng Buchwald-Hartwig để tạo ra chất trung gian, sau đó là phản ứng ghép cặp chéo nội phân tử để tạo ra δ-carboline [30]. Tuy nhiên sản phẩm thu được hình thành một phần nhỏ của α-carboline. Một phương pháp để tổng hợp δ- và α-carboline thông qua quá trình phản ứng đóng vòng [2 + 2 + 2] xúc tác NiCl₂(DME)/dppp/Zn của ynamide-nitriles hoặc alkyne-xyanamide với alkyne đã được phát triển bởi Gaonan Wang, năm 2017 [31]. Không chỉ các alkyne giữa mạch mà các alkyne cuối mạch cũng được chuyển hóa thành vòng mong muốn một cách hiệu quả để tạo ra các dẫn xuất carboline. Ngoài ra, phản ứng đóng vòng [2 + 2 + 2] không dùng kim loại cũng được sử dụng để tạo ra các δ-carboline. Quá trình đóng vòng ynamide-

nitrile và ynamide xúc tác bởi TfOH đã được công bố để tổng hợp δ-carboline trong điều kiện êm dịu, cho hiệu suất cao [32]. Năm 2012, Detert công bố quy trình tổng hợp δ-carboline sáu bước từ 2-chloro-3-nitropyridine [33]. Cùng năm đó, nhóm Cao đã phát triển một phương pháp điều chế δ-carboline từ 2-iodoaniline với N-tosyl-enynamines bằng cách sử dụng xúc tác Pd [34]. Năm 2015, TS. Trần Quang Hưng đã công bố một phương pháp tổng hợp đơn giản các dẫn xuất δ-carboline từ 1,2-dibromopyridine thông qua phản ứng ghép cặp C–C/C–N liên tiếp, sử dụng xúc tác Pd [35]. Cho đến nay, các phương pháp đã công bố thường dẫn đến việc hình thành các sản phẩm đồng phân ngoài ý muốn hoặc sử dụng các chất xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền (Au, Rh, Ru, Pd). Gần đây, chúng tôi đã công bố một phương pháp hiệu quả tổng hợp các dẫn xuất carbazol, sử dụng xúc tác Cu [36]. Nhằm tiếp tục phát triển các ứng dụng tiềm năng trong phản ứng ghép cặp C–N với xúc tác Cu, trong bài báo này, chúng tôi công bố phương pháp đơn giản, hiệu quả và rẻ tiền để tổng hợp các dẫn xuất β- và δ-carboline từ các nguyên liệu ban đầu sẵn có sử dụng xúc tác Cu (Hình 2). Phương pháp của chúng tôi cho thấy khả năng tổng hợp đa dạng từ nhiều nguồn amin khác nhau, với hiệu suất tối đa lên đến 85%.



Hình 2: Phương pháp tổng hợp của β- và δ-carboline sử dụng xúc tác Cu

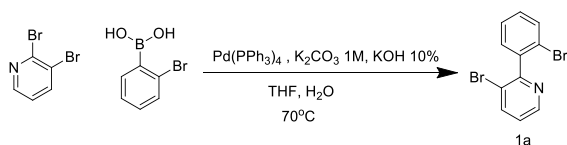
Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Hóa chất sử dụng

STT	Hóa chất	Độ tinh khiết (%)	Nguồn gốc
1	2,3-dibromopyridine	98	AKSci, Mỹ
2	2-bromophenyl boronic acid	95	Sigma Aldrich, Singapour
3	Pd(PPh ₃) ₄	99	Sigma Aldrich, Singapour
4	CuCl ₂	98	AKSci, Mỹ
5	Cu(OAc) ₂	98	AKSci, Mỹ
6	Cu(acac) ₂	98	AKSci, Mỹ
7	CuBr ₂	99	AKSci, Mỹ
8	CuI	99	AKSci, Mỹ
9	K ₃ PO ₄	98	AKSci, Mỹ
10	KOH	90	AKSci, Mỹ
11	KOtBu	98	AKSci, Mỹ
12	K ₂ CO ₃	99	AKSci, Mỹ

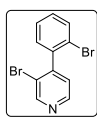
13	THF	99	Sigma Singapour	Aldrich,
14	Toluen	99	Sigma Singapour	Aldrich,
15	1,4-Dioxane	99	Sigma Singapour	Aldrich,
16	DMSO	99	Sigma Singapour	Aldrich,
17	DMF	99	Sigma Singapour	Aldrich,

Quy trình chung để tổng hợp 3-bromo-2-(2-bromophenyl) pyridin (1a) và 3-bromo-4-(2-bromophenyl) pyridin (1b) (1a được tổng hợp theo quy trình đã công bố trước đây của chúng tôi) [35]



Hình 3: Quy trình tổng hợp 3-bromo-2-(2-bromophenyl) pyridin

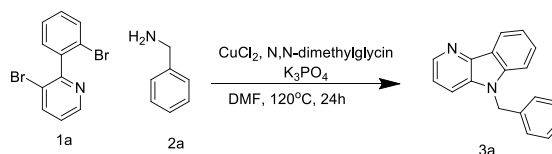
2,3-dibromopyridine (2 g, 8,44 mmol), axit 2-bromophenyl boronic (1,7 g, 8,44 mmol), Pd(PPh₃)₄ (488 mg, 0,422 mmol), được thêm vào bình Schlenk 250 mL. Hỗn hợp được loại oxi với khí Argon bằng quy trình back-filled. Cho hỗn hợp K₂CO₃ (1M, 25ml), 5 giọt nước KOH (10%) và 35ml THF được thêm vào, sau đó hỗn hợp được súc Argon trong 3-5 phút. Phản ứng được đóng bằng nút cao su và đun nóng ở 70°C trong 18h. Kết thúc phản ứng, dung môi được cô quay chân không. Phần cặn được chiết bằng etylaxetat và nước. Lốp hữu cơ được làm khan trên Na₂SO₄, và lọc, phần dịch lọc được cô khô trong chân không. Cặn màu vàng được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hexan / ethylacetat 20: 1) để thu được 3-bromo-2-(2-bromophenyl) pyridin (1a) (2,2 g, 85%) ở dạng sirô không màu.



3-bromo-4-(2-bromophenyl) pyridin 1b (1b được tổng hợp theo quy trình đã công bố trước đây của chúng tôi) [29]. Hiệu suất: 80%, dạng sirô không màu. ¹H NMR (600

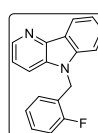
MHz, Chloroform-d) δ 8.54 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.41 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.12 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 142.14, 141.24, 140.54, 132.94, 127.40, 122.41, 121.02, 119.58, 119.47, 116.68, 109.98, 55.86, 29.40, 25.27.

Quy trình chung tổng hợp: 5-benzyl-5H-pyrido [3,2-b] indole (3a) và các dẫn xuất

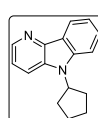


Hình 4: Quy trình tổng hợp 5-benzyl-5H-pyrido [3,2-b] indole (3a)

1a (100 mg, 0,32 mmol), benzylamine (68,5 mg, 0,64 mmol) 2a, CuCl₂ (8,59 mg, 0,064 mmol), phối tử N,N-dimethylglycine (8,24 mg, 0,08 mmol) và K₃PO₄ (203 mg, 0,958 mmol), được cho vào ống phản ứng chịu áp, dung tích 10ml. Hỗn hợp được thêm 2 ml DMF và đun nóng ở 120°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (50 ml), chiết bằng etylaxetat (50 ml x 3). Lốp hữu cơ được làm khô với Na₂SO₄, lọc và cô quay trong chân không. Cặn màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hexan / ethylacetat 5: 1) để thu được 5-benzyl-5H-pyrido [3,2-b] indole (3a) (70,2 mg, 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.43 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 5.47 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 141.94, 141.84, 141.43, 136.51, 134.09, 128.92, 127.95, 127.76, 126.38, 122.17, 121.01, 120.22, 120.06, 115.93, 109.24, 46.55.

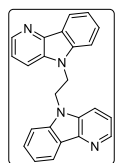


5-(2-fluorobenzyl)-5H-pyrido[3,2-b]indole (3b) Hiệu suất: 80%, chất rắn màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.43 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.11 (ddd, J = 10.3, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (td, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 160.37 (d, J = 246.0 Hz), 142.02, 141.30, 133.99, 129.51 (d, J = 8.1 Hz), 128.22 (d, J = 3.7 Hz), 128.01, 124.54 (d, J = 3.6 Hz), 123.57, 123.47, 122.27, 121.04, 120.35, 120.12, 115.83, 115.57 (d, J = 21.1 Hz), 109.12, 40.29 (d, J = 5.3 Hz).

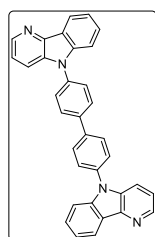


5-cyclopentyl-5H-pyrido[3,2-b]indole (3c) Hiệu suất: 77%, chất rắn màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.54 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.41 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 5.12 (p, J = 9.0 Hz, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 4H), 1.92 – 1.82 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 142.14, 141.24, 140.54, 132.94,

127.40, 122.41, 121.02, 119.58, 119.47, 116.68, 109.98, 55.86, 29.40, 25.27.

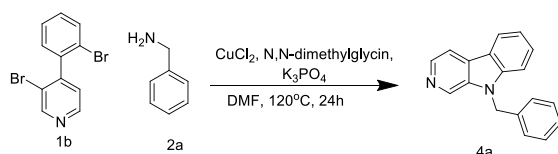


1,2-bis(5H-pyrido[3,2-b]indol-5-yl)ethane (3d) Hiệu suất: 15%, chất rắn màu trắng. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.35 – 8.27 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (ddd, J = 7.9, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 4H). ¹³C 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.



4,4'-bis(5H-pyrido[3,2-b]indol-5-yl)-1,1'-biphenyl (3e) Hiệu suất: 12%, chất rắn màu trắng. 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). ¹³C 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.

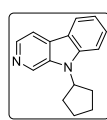
Quy trình chung tổng hợp 9-benzyl-9H-pyrido [3,4-b] indole (4a) và các dẫn xuất



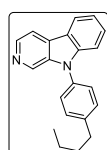
Hình 5: Quy trình tổng hợp 9-benzyl-9H-pyrido [3,4-b] indole (4a)

1b (100 mg, 0,32 mmol), benzylamine (68,5 mg, 0,64 mmol), CuCl₂ (8,59 mg, 0,064 mmol), phối tử N,N-dimethylglycine (8,24 mg, 0,08 mmol) và K₃PO₄ (203 mg, 0,958 mmol) được cho vào ống phản ứng dung tích 10ml. Hỗn hợp được thêm 2ml DMF và được đun nóng ở 120°C trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (50 ml), chiết bằng ethylacetat (50 ml x 3). Lớp hữu cơ được làm khô với Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi dung môi trong chân không. Cặn màu nâu được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel, Hexan / ethylacetat 3: 1) để thu được 9-benzyl-9H-pyrido [3,4-b] indole 4a (57,8 mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.85 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (m, 5H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 5.59 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 141.44, 139.33, 136.43, 132.36, 128.96, 128.69, 128.61, 128.57,

127.85, 127.49, 126.49, 121.95, 121.31, 119.98, 109.74, 46.97.



9-cyclopentyl-9H-pyrido[3,4-b]indole (4b) Hiệu suất: 42%, dạng rắn màu trắng. 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). ¹³C 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.



9-(4-butylphenyl)-9H-pyrido[3,4-b]indole (4c) Hiệu suất: 31%, dạng rắn màu trắng. ¹H 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). ¹³C 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.

Kết quả và thảo luận

Nguyên liệu ban đầu 3-bromo-2-(2-bromophenyl)pyridine (1a) được điều chế theo quy trình đã công bố trước đây của chúng tôi.[29, 35] Phản ứng ghép đôi C-N hai lần của 1a với benzyl amin 2a (2 đương lượng), sử dụng 20 mol% của chất xúc tác Cu kết hợp với 25 mol% phối tử ở 120°C, để tạo thành sản phẩm carboline 3a mong muốn (Bảng 1).

Bảng 1: Bảng tối ưu hóa điều kiện phản ứng

stt	Xúc tác	Phối tử	Bazơ	Dung môi	Hiệu suất (%)
1	Cu(OAc) ₂	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMF	60
2	Cu(aca) ₂	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMF	44
3	CuCl ₂	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMF	65
4	CuBr ₂	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMF	30
5	CuI	1,10-phenanthroline	K ₂ CO ₃	DMF	51
6	CuCl ₂	L-proline	K ₂ CO ₃	DMF	70
7	CuCl ₂	N,N-	K ₂ CO ₃	DMF	76

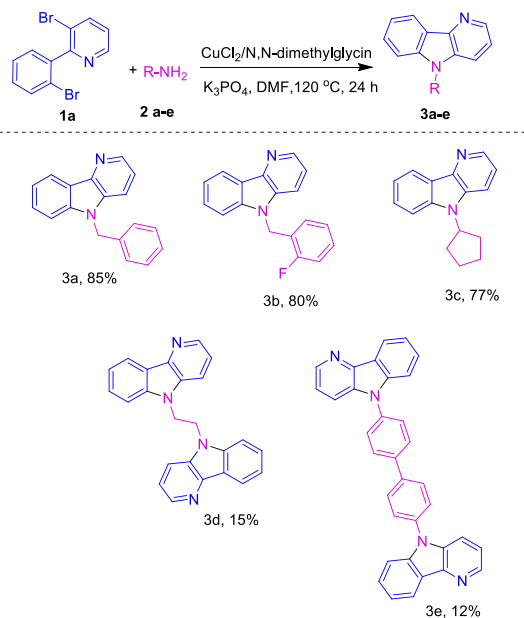
8	CuCl ₂	dimethylglycin	Bipyridine	K ₂ CO ₃	DMF	63
9	CuCl ₂	Binap		K ₂ CO ₃	DMF	55
10	CuCl ₂	Dpephos		K ₂ CO ₃	DMF	63
11	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		Cs ₂ CO	DMF	70
12	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		K ₃ PO ₄	DMF	85
13	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		KOH	DMF	78
14	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		KOtBu	DMF	70
15	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		K ₃ PO ₄	Toluen	Vết
16	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		K ₃ PO ₄	1,4-Dioxane	20
17	CuCl ₂	N,N-dimethylglycin		K ₃ PO ₄	DMSO	80
18	-	N,N-dimethylglycin		K ₃ PO ₄	DMF	0

Điều kiện: 1a (0.32 mmol), 2a (2 equiv.), Bazơ (3 equiv.), [Cu] xúc tác (20 mol%), ligand (25 mol%), 120 °C, 24 h.

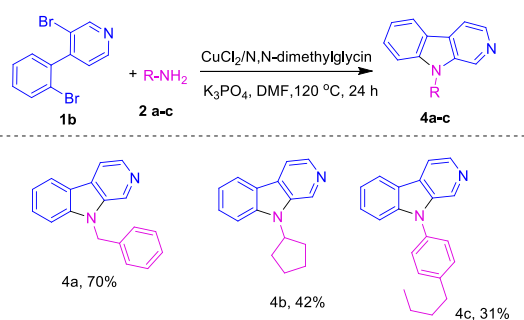
Hiệu suất phản ứng được đánh giá bằng phương pháp ¹H NMR, sử dụng 4-methoxyacetophenone làm chất nội chuẩn.

Các yếu tố chính có thể ảnh hưởng đến phản ứng này, bao gồm nguồn xúc tác đồng, phối tử, bazơ và dung môi, đã được sàng lọc để tối ưu hóa cho phản ứng. 1,10-phenanthroline là phối tử phổ biến và thông dụng cho xúc tác Cu do vậy ban đầu chúng tôi chọn phối tử này để tối ưu hóa nguồn xúc tác Cu thích hợp, với bazơ đầu là K₂CO₃ và DMF làm dung môi. Kết quả khảo sát các xúc tác khác nhau gồm: Cu(OAc)₂, Cu(acac), CuCl₂, CuBr₂, CuI, cho thấy xúc tác CuCl₂ cho hiệu suất khá với 65%, trong khi các xúc tác còn lại cho hiệu suất trung bình và thấp. Tiếp tục chúng tôi khảo sát các phối tử khác nhau cho xúc tác CuCl₂. Các phối tử khác nhau từ phối tử bipyridine, các axit amin cho đến các phối tử phosphine và carbene đã được kiểm tra. Chúng tôi nhận thấy rằng hai axit amin là L-proline, N,N-dimethylglycin là nguồn phối tử tốt, đặc biệt N,N-dimethylglycin cho hiệu suất tăng rõ rệt, đạt 76% (Bảng 1). Các phối tử còn lại cho hiệu suất giảm hoặc không đổi. Sau khi đã tìm ra xúc tác và phối tử phù hợp, chúng tôi tiếp tục tối ưu hóa phản ứng với các bazơ khác nhau và thu được kết quả tốt với bazơ K₃PO₄, hiệu suất lên đến 85%. Để đánh giá vai trò của dung môi phản ứng, chúng tôi tiến hành phản ứng với điều kiện tương tự trong các dung môi Toluen, Dioxan và DMSO, sản phẩm δ-carboline thu được 80% khi phản ứng được thực hiện trong DMSO. Tuy nhiên, chỉ thu được 20% sản phẩm khi sử dụng dioxan, trong khi với dung môi toluen sản phẩm chỉ được quan sát thấy trên TLC ở dạng vết. Cuối cùng, một thí nghiệm kiểm chứng không sử dụng chất xúc tác CuCl₂ đã được thực hiện, kết quả cho thấy không tạo ra sản phẩm δ-

carboline (mục 18, Bảng 1). Với điều kiện tối ưu thu được gồm: xúc tác CuCl₂, N,N-dimethylglycin, K₃PO₄, dung môi DMF, chúng tôi đã nghiên cứu phạm vi cơ chất của phương pháp này bằng cách sử dụng một số amin khác nhau và các hợp chất carboline khác nhau đã được tổng hợp thành công (Hình 6).



Hình 6: Tổng hợp của các dẫn xuất δ-Carboline



Hình 7: Tổng hợp của các dẫn xuất β-Carboline

Các dẫn xuất δ-Carboline với nhóm chức khác nhau thu được với hiệu suất 12-85% (3a-e). Phản ứng cho hiệu suất tốt nhất khi sử dụng các dẫn xuất benzyl amin, các dẫn xuất xydo cho hiệu suất khá, trong khi đó các dẫn xuất diamin thu được với hiệu suất thấp 12-15%.

Sau đó, chúng tôi áp dụng quy trình tương tự để tổng hợp các dẫn xuất β-carboline (4a-c) đi từ chất trung gian 1b, phản ứng ghép cặp C-N hai lần liên tiếp với amin 2a-c bằng xúc tác Cu. Các β-carboline 4a-c mong muốn thu được với hiệu suất 31-70% (Hình 7). Cũng giống với δ-Carboline, các dẫn xuất benzyl amin cho hiệu suất tốt nhất. Trong khi phản ứng của các cyclo amin và dẫn xuất anilin cho hiệu suất trung bình và thấp.

Kết luận

Chúng tôi đã phát triển một quy trình tổng hợp mới, đơn giản, rẻ tiền, hiệu quả, các dẫn xuất β - và δ -carboline. Các phản ứng dựa trên phản ứng ghép cặp C–N hai lần liên tiếp, sử dụng xúc tác đồng, từ các hợp chất dibromophenylpyridine với các dẫn xuất amin đa dạng. Điều kiện tối ưu cho phản ứng sử dụng xúc tác CuCl_2 kết hợp với ligand N,N-dimethylglycin, với muối K_3PO_4 trong dung môi DMF ở 120 °C, trong 24h. Với quy trình này, chúng tôi đã tổng hợp được 8 dẫn xuất với hiệu suất lên đến 85%. Quy trình của chúng tôi có thể phát triển ứng dụng trong cả công nghệ hóa dược và khoa học vật liệu.

Lời cảm ơn

Các kết quả của nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cơ sở Viện Hóa học, mã số VHH.2021.03.

Tài liệu tham khảo

- R. S. Alekseyev, A. V. Kurkin M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Com.* 45 (2009) 889-925. <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0373-9>
- R. Cao, W. Peng, Z. Wang A. Xu, *Curr Med Chem* 14 (2007) 479-500. <https://doi.org/10.2174/092986707779940998>
- X.-P. Fu, S.-B. Tang, J.-Y. Yang, L.-L. Zhang, C.-C. Xia Y.-F. Ji, *Eur. J. Org. Chem.* 2019 (2019) 5974 - 5977. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901035>
- F. Y. Miyake, K. Yakushijin D. A. Horne, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 44 (2005) 3280-3282. <https://doi.org/10.1002/anie.200500055>
- O. B. Smirnova, T. V. Golovko V. G. Granik, *Pharm. Chem. J.* 44 (2011) 654-678. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0540-z>
- Y. Im J. Y. Lee, *Chem. Commun. (Camb)* 49 (2013) 5948-5950. <https://doi.org/10.1039/c3cc42131g>
- H. Wang, J. Zhu, B. Shen, B. Wei Z. Wang, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 651 (2017) 133-141. <https://doi.org/10.1080/15421406.2017.1338073>
- H. Zhang, R. H. Zhang, L. X. Wang, Y. J. Li, S. G. Liao M. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* 10 (2021) 429 - 452. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202000690>
- E. V. Kumar, J. R. Etukala S. Y. Ablordeppey, *Mini Rev. Med. Chem.* 8 (2008) 538-554. <https://doi.org/10.2174/138955708784534418>
- O. B. Smirnova, T. V. Golovko V. G. Granik, *Pharm. Chem. J.* 45 (2011) 389-400. <https://doi.org/10.1007/s11094-011-0641-8>
- J. Dai, W. Dan, U. Schneider J. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* 157 (2018) 622-656. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.027>
- D. Uredi, D. R. Motati E. B. Watkins, *Org. Lett.* 20 (2018) 6336-6339. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02441>
- S. Kumar, A. Singh, K. Kumar V. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* 142 (2017) 48-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.059>
- A. Paulo, E. T. Gomes, J. Steele, D. C. Warhurst P. J. Houghton, *Planta Med.* 66 (2000) 30-34. <https://doi.org/10.1055/s-2000-11106>
- V. Snieckus D. P. J. S. Uccello, *Synfacts* 8 (2012) 0247-0247. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290292>
- G. V. Subbaraju, J. Kavitha, D. Rajasekhar J. I. Jimenez, *J. Nat. Prod.* 67 (2004) 461-462. <https://doi.org/10.1021/np030392y>
- S. W. Yang, M. Abdel-Kader, S. Malone, M. C. Werkhoven, J. H. Wisse, I. Bursuker, K. Neddermann, C. Fairchild, C. Raventos-Suarez, A. T. Menendez, K. Lane D. G. Kingston, *J. Nat. Prod.* 62 (1999) 976-983. <https://doi.org/10.1021/np990035g>
- S. Gümüş, N. Aslan, N. N. Büyükdalı A. Gümüş, *Tetrahedron: Asymmetry* 28 (2017) 479-484. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.02.014>
- R. Yin, M. Zhang, C. Hao, W. Wang, P. Qiu, S. Wan, L. Zhang T. Jiang, *Chem. Commun. (Camb)* 49 (2013) 8516-8518. <https://doi.org/10.1039/c3cc45203d>
- J. S. Moon, D. H. Ahn, S. W. Kim, S. Y. Lee, J. Y. Lee J. H. Kwon, *RSC Adv.* 8 (2018) 17025-17033. <https://doi.org/10.1039/c8ra01761a>
- J. Tan, B. Wang, Z. Huang, X. Lv, W. Yi, S. Zhuang L. Wang, *J. Mater. Chem. C* 4 (2016) 5222-5230. <https://doi.org/10.1039/c6tc01266c>
- R. S. Alekseev, A. V. Kurkin M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Com.* 48 (2012) 1235-1250. <https://doi.org/10.1007/s10593-012-1127-7>
- R. Riggs D. Smith, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier, Oxford, 2008, pp. 857 -973. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.01117-2>
- P. Ábrányi-Balogh, B. Volk, G. Keglevich M. Milen, *Comput. Theor. Chem.* 1097 (2016) 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2016.10.008>

25. S. Ramu, S. Srinath, A. A. kumar, B. Baskar, K. Ilango K. K. Balasubramanian, *Mol. Catal.* 468 (2019) 86-93.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2019.02.018>
26. S. Dhara, R. Singha, A. Ahmed, H. Mandal, M. Ghosh, Y. Nuree J. K. Ray, *RSC Adv.* 4 (2014) 45163-45167.
<https://doi.org/10.1039/c4ra08457h>
27. T. T. Wang, D. Zhang W. W. Liao, *Chem. Commun. (Camb)* 54 (2018) 2048-2051.
<https://doi.org/10.1039/c8cc00040a>
28. F. Nissen, V. Richard, C. Alayrac B. Witulski, *Chem. Commun. (Camb)* 47 (2011) 6656-6658.
<https://doi.org/10.1039/c1cc11298h>
29. 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, *Tetrahedron* 75 (2019) 130569.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130569>
30. O. A. Namjoshi, A. Gryboski, G. O. Fonseca, M. L. Van Linn, Z. J. Wang, J. R. Deschamps J. M. Cook, *J. Org. Chem.* 76 (2011) 4721-4727.
<https://doi.org/10.1021/jo200425m>
31. G. Wang, X. You, Y. Gan Y. Liu, *Org. Lett.* 19 (2017) 110-113.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03385>
32. H. Wen, W. Cao, Y. Liu, L. Wang, P. Chen Y. Tang, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 13308-13324.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02112>
33. H. Detert J. Letessier, *Synthesis* 2012 (2011) 290-296.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1289652>
34. J. Cao, Y. Xu, Y. Kong, Y. Cui, Z. Hu, G. Wang, Y. Deng G. Lai, *Org. Lett.* 14 (2012) 38-41.
<https://doi.org/10.1021/ol2027762>
35. T. Q. Hung, T. T. Dang, J. Janke, A. Villinger P. Langer, *Org. Biomol. Chem.* 13 (2015) 1375-1386.
<https://doi.org/10.1039/c4ob02226b>
36. P. Langer, T. T. Dang, T. Q. Hung, H. N. Do, N. M. Quan, B. Van Phuc, D. Van Tinh, N. Q. Tien, T. T. T. Nga V. T. Nguyen, *Synlett* 32 (2021) 611-615.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1706641>