

TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT MỚI CHỨA THIENO[3,2-*b*]THIOPHENE THÔNG QUA PHẢN ỨNG GHEP CHÉO HOẠT HOÁ TRỰC TIẾP LIÊN KẾT C-H

Đến tòa soạn 26-08-2022

Nguyễn Hiền¹, Dương Quốc Hoàn^{*1}, Nguyễn Thị Thu Hiền²

1. Khoa Hoá Học, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

2. Khoa Địa lí, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội

Email: hoandq@hnue.edu.vn

SUMMARY

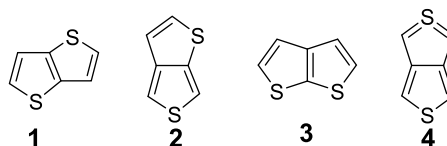
SYNTHESIS OF SOME NEW THIENO[3,2-*b*]THIOPHENE CONTAINING DERIVATIVES VIA C-H ACTIVATION CROSS COUPLING REACTION

Compounds containing thieno[3,2-*b*]thiophene generally exhibit good fluorescent properties and have an important role in the labeling of biological products. In our study, 04 derivatives containing thieno[3,2-*b*]thiophene structure were synthesized through cross-coupling reaction that directly activates the C-H bond using palladium catalyst. The different reaction conditions were investigated using two catalyst platforms Pd(OAc)₂ and PdCl(C₃H₅)(dppb). Experimental results show that: ester **A** (1.5 equiv), **A0** (1.0 equiv), PdCl(C₃H₅)(dppb), 3 mol%, KOAc (5 equiv) in DMAC solvent (1mL/0.02 mmol ester **A**), temperature 130°C and reaction time 24h is the best condition for the coupling reaction. The structures of the obtained derivatives were determined by 1D, 2D NMR and mass spectroscopy methods.

Keywords: thieno[3,2-*b*]thiophene, C-H activation, cross coupling reaction, fluorescence

1. MỞ ĐẦU

Đa số hợp chất hữu cơ có khả năng phát quang là những chất có mạch liên hợp vòng thơm đồng vòng hoặc dị vòng dài. Tính chất huỳnh quang như bước sóng phát quang, hiệu suất lượng tử và thời gian lưu của điện tử có mối liên hệ trực tiếp với hệ thống electron π liên hợp [3,4]. Theo nhiều kết quả nghiên cứu, hệ đồng vòng thơm cho hiệu suất huỳnh quang kém hơn so với hệ liên hợp có dị vòng [7]. Thienothiophene là hệ thống dị vòng thơm ngưng tụ chứa lưu huỳnh đơn giản nhất, chứa 2 dị vòng thiophene với 4 đồng phân tương ứng là thieno[3,2-*b*]thiophene (**1**), thieno[3,4-*b*]thiophene (**2**), thieno[2,3-*b*]thiophene (**3**) và thieno[3,4-*c*]thiophene (**4**).



Hệ thơm chứa thienothiophene thể hiện tính chất phát huỳnh quang ổn định và tốt có thể ứng dụng trong đánh dấu chế phẩm sinh học [9]. Nhiều dẫn xuất chứa thienothiophene được cho rằng không gây ra ức chế hoạt động của phân tử sinh học [1]. Vì vậy, nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất mới chứa nhân thieno[3,2-*b*]thiophene được nhóm nghiên cứu quan tâm và tổng hợp thông qua phản ứng ghép chéo hoạt hoá trực tiếp liên kết C-H nhằm mục đích nghiên cứu cấu trúc và phục vụ cho các nghiên cứu tính chất quang của các dẫn xuất chứa thieno[3,2-*b*]thiophene trong tương lai.

2. THỰC NGHIỆM

Dung môi và các hoá chất cần thiết cho quá trình thực nghiệm được cung cấp bởi Sigma-Aldrich và Merck. Phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR và 2D NMR được đo bằng máy quang phổ Bruker Avance 500 MHz trong dung môi đã được deuterium hoá như CDCl_3 . Dữ liệu độ chuyển dịch hoá học được tính bằng đơn vị ppm. Phổ khối được đo trên máy đo quang phổ LC-MSD-TRAP-SL tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tổng hợp ethyl 5-(2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-6-yl)thieno [3,2-b]thiophene-2-carboxylate (A1)

Cho ester **A** (31,8 mg; 0,15 mmol) vào dimethylacetamide (DMAc; 7,5 mL) đã bão hoà khí Argon. Sau đó hoà tan dẫn xuất **A0** (33,2 mg; 0,1 mmol), KOAc (49mg; 0,5 mmol) và $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (1,8mg, 3 mol%) [$\text{dppb} = 1,4\text{-bis}(\text{diphenylphosphino})\text{butane}$]. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều, đun hồi lưu ở 130°C và được duy trì trong môi trường khí argon trong suốt thời gian phản ứng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng sắc kí bản mỏng TLC trong dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (5:1). Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội và lọc để loại bỏ chất rắn không tan. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc kí cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (5:1) thu được chất rắn có màu vàng tươi (**A1**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0,99 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H25); 1,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, H9); 1,46 (m, 2H, H24); 1,74 (m, 2H, H23); 4,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H22); 4,43 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, H8); 7,52 (s, 1H, H4); 7,80 (dd, $J = 7,5$; 8,5 Hz, 1H, H17); 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H11); 8,05 (s, 1H, H2); 8,63 (m, 2H, H12, H18); 8,67 (dd, $J = 1,0$; 7,5 Hz, 1H, H10); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ (ppm)): 13,8 (C25); 14,4 (C9); 20,4 (C24); 30,2 (C23); 40,4 (C22); 61,6 (C8); 121,3 (C4); 122,8 (C13); 123,2 (C15); 125,4 (C4); 127,6 (C17); 128,8 (C14); 129,0 (C11); 129,9 (C19); 130,5 (C12); 131,5 (C16); 131,9 (C18); 135,8 (C1); 138,2 (C10); 139,6 (C26); 144,1 (C5); 145,5 (C3); 162,4 (C7); 163,8

(C20); 164,1 (C21); ESI+MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,0 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2$).

Tổng hợp 5-(2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-6-yl)thieno[3,2-b]thiophene-2-carboxylic acid (A2)

Hỗn hợp ester **A1** (200 mg; 0,43 mmol), dung dịch NaOH (172,5 mg; 4,3 mmol tan trong 1,43 mL H_2O) và 10 mL EtOH được đun hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được để nguội, trung hoà bằng dung dịch HCl đặc đến môi trường acid. Lọc lấy chất rắn và rửa nhiều lần bằng nước cất thì thu được chất rắn có màu vàng cam, hiệu suất 82%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 0,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,37 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 4,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 8,00 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,22 (s, 1H); 8,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 8,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ (ppm)): 13,8; 20,4; 30,2; 40,4; 121,3; 122,8; 123,0; 125,4; 127,6; 128,8; 129,0; 129,9; 130,5; 131,5; 131,9; 135,8; 138,2; 139,6; 144,1; 145,5; 162,4; 163,8; 166,0; ESI-MS: m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 434,0 ($\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$).

Tổng hợp methyl (E)-3-(*p*-tolyl)-3-(5-(*p*-tolyl)thieno[3,2-b]thiophen-2-yl)acrylate (B1)

Cho dẫn xuất thienothiophene **B** (34,5 mg, 0,15 mmol) vào DMAc (7,5 mL) đã bão hoà khí argon. Sau đó hoà tan dẫn xuất **B0** (25,5 mg; 0,1 mmol), KOAc (49mg; 0,5 mmol) và cuối cùng là $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$ (1,8mg, 3 mol%). Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều, đun hồi lưu ở 130°C và được duy trì trong môi trường khí argon trong suốt thời gian phản ứng. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bằng sắc kí bản mỏng TLC trong dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (5/1). Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được để nguội và lọc để loại bỏ chất rắn không tan. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc kí cột silica gel với hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (5/1) thu được chất rắn có màu vàng tươi (**B1**), hiệu suất 46%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 2,33 (s, 3H); 2,38 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 5,44 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,23 (d,

$J = 8,0$ Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ (ppm)): 21,3; 51,1; 114,4; 119,6; 121,8; 122,8; 125,9; 126,4; 128,9; 129,6; 130,7; 131,7; 134,5; 136,6; 137,0; 137,6; 138,2; 151,1; 152,8; 167,5; ESI+MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.0 ($\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{S}_2$); m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 402.8 ($\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{S}_2$).

Tổng hợp (E)-3-(p-tolyl)-3-(5-(p-tolyl)thieno [3,2-b]thiophen-2-yl)acrylic acid (B2)

B2 được tổng hợp từ **B1** (202mg, 0,5 mmol) theo cách tiến hành điều chế **A2** sử dụng dung dịch NaOH (172,5 mg; 4.3 mmol trong 1,43 mL H_2O) và EtOH (10 mL), hiệu suất 87%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)): 2,30 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 5,46 (s, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz, δ (ppm)): 21,3; 114,4; 119,6; 121,8; 122,8; 125,9; 126,4; 128,9; 129,6; 130,7; 131,7; 134,5; 136,6; 137,0; 137,6; 138,2; 153,1; 153,8; 166,5; ESI-MS: m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 389 ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{S}_2$).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quy trình tổng hợp 5-(2-butyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[de]isoquinolin-6-yl)thieno[3,2-b]thiophene-2-carboxylate (**A1**) từ ethyl thieno[3,2-b]thiophene-2-carboxylate (**A**) và 6-bromo-2-butyl-1H-benzo[de]isoquinoline-1,3(2H)-dione (**A0**) được thiết kế dựa trên các công bố của tác giả Đặng Thanh Tùng và Trần Quang Thịnh [2,6]. Phương pháp được sử dụng trong quy trình này là dựa trên sự ghép chéo hoạt hoá trực tiếp liên kết C-H sử dụng xúc tác palladium ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) đã được nhóm áp dụng gần đây [5]. Đầu tiên, khi khảo sát phản ứng với xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với các điều kiện phản ứng khác nhau, các số liệu thực nghiệm được trình bày trong Bảng 1. Các quan sát cho thấy, khi sử dụng xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ thì phản ứng không xảy ra. Khi thay xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bằng xúc tác $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, tiến hành khảo sát các điều kiện phản ứng khác nhau, số liệu thực nghiệm khảo sát được trình bày trong Bảng 2.

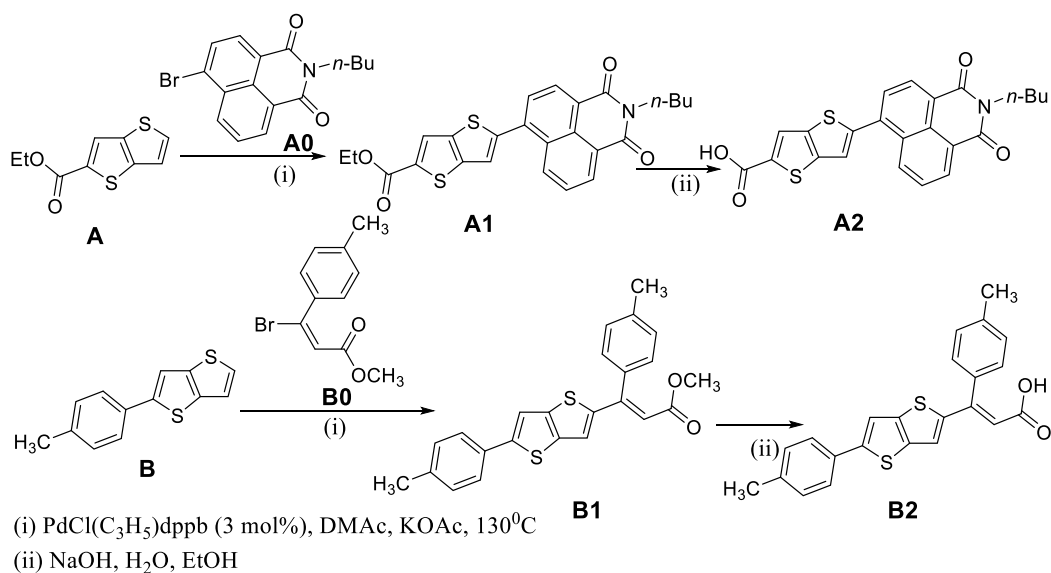
Bảng 1. Số liệu khảo sát phản ứng với xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

STT	A (đlmol)	A0 (đlmol)	Xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (đlmol)	KOAc (đlmol)	Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	2	1	0,01	2	110	24	kpu*
2	2	1	0,01	3	130	30	kpu
3	2	1	0,01	5	130	40	kpu

kpu*: không phản ứng; đlmol: đương lượng mol

Bảng 2. Số liệu khảo sát phản ứng với xúc tác $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$

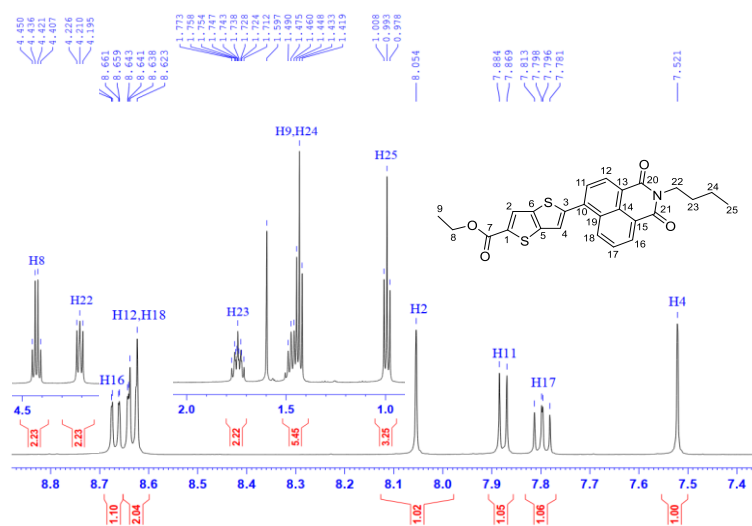
STT	A (đlmol)	A0 (đlmol)	Xúc tác (đlmol)	KOAc (đlmol)	Nhiệt độ ($^{\circ}\text{C}$)	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	2	1	0,01	2	120	28	13
2	2	1	0,03	2	140	26	20
3	2	1	0,03	4	130	22	43
4	2	1	0,03	5	130	22	45
5	1,5	1	0,03	5	130	24	56
6	1,5	1	0,03	6	130	26	53
7	1,5	1	0,03	4	130	24	49



Sơ đồ 1. Sơ đồ tổng hợp chung

Khi tiến hành 2 thí nghiệm đầu tiên, quan sát thấy rằng hiệu suất phản ứng vẫn còn rất thấp (khoảng 13 – 20%). Do đó, các thí nghiệm tiếp theo đều tiến hành tăng nhiệt độ, tăng lượng xúc tác KOAc và giữ nguyên xúc tác Pd. Kết quả thử nghiệm cho thấy hiệu suất đã tăng lên đáng kể nhưng lượng ester **A** vẫn còn dư khá nhiều. Chính vì thế nên các thí nghiệm cuối, lượng ester **A** đã được giảm xuống, nhiệt độ được giữ ổn định ở 130°C với lượng xúc tác KOAc lớn. Kết quả thật bất ngờ là khi sử dụng điều kiện số 5, cụ thể là ester **A** (1,5 đmlol), **A0** (1 đmlol), xúc tác $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, 3

mol%, xúc tác KOAc (5 đmlol) trong dung môi DMAc (1mL/0,02 mmol ester **A**), nhiệt độ 130°C , thời gian phản ứng khoảng 24h thì sản phẩm được tạo thành với hiệu suất cao nhất. Khi các điều kiện phản ứng đã được tối ưu hoá, các hợp chất **A1** và **B1** đã được tổng hợp thành công với quy mô 30 mg, hiệu suất 46-56%. Trong đó, **A1** và **B1** là những ester nên được thủy phân bằng dung dịch NaOH để tạo thành hợp chất **A2** và **B2** tương ứng. Kết quả là 4 hợp chất mới đã được tổng hợp và cấu trúc của chúng được trình bày cụ thể ở Sơ đồ 1.



Hình 1. Phổ ^1H NMR của hợp chất **A1**

Phổ ^1H NMR (Hình 1) của hợp chất **A1** cho thấy rằng các tín hiệu có $\delta = 0,99 - 4,43$ ppm được dự đoán cho các proton gắn vào carbon no. Cụ thể, tín hiệu $\delta = 0,99$ ppm, cường độ 3H, dạng vân ba được quy kết cho H25. Tín hiệu $\delta = 4,43$ ppm, dạng vân bốn với cường độ 2H dễ dàng được quy kết cho H8 và tín hiệu $\delta = 4,21$, dạng vân ba với cường độ 2H được quy kết cho H22. H9 có đặc trưng khá giống với H25 cũng được dự đoán sẽ tạo tín hiệu dạng vân ba được quy kết cho tín hiệu có δ ở trường thấp hơn H24, tại 1,44 ppm. Điều này được giải thích là do H9 chịu ảnh hưởng hút electron của nhóm carboxyl. Tín hiệu $\delta = 1,48$ ppm có dạng vân bội được quy kết cho H24. Tuy nhiên, vân phổ ở $\delta = 1,46$ ppm (t, $J = 7,0$ Hz) là một vân triplet được quy cho proton H9. Vì H24 bị tách bởi 3 proton của H25 và 2 proton H23 nên xuất hiện trên phổ là vân bội và ở rất gần H9 nên nên có sự giao thoa giữa 2 tín hiệu tạo ra tín hiệu gộp ở $\delta = 1,46$ ppm với cường độ 5H. Tín hiệu của H23 chịu ảnh hưởng của 4 proton xung quanh thể hiện ở dạng vân năm tại $\delta = 1,74$ ppm. Các dự đoán của H9, H23 và H24 ở trên cũng được chứng minh chính xác thông qua giải phổ HMBC và HSQC.

Quan sát vùng không no của phổ ^1H NMR cho thấy có 6 nhóm tín hiệu với tổng cường độ 7 nguyên tử hydro. Dễ dàng nhận thấy 2 tín hiệu ở $\delta = 7,52$ ppm và $\delta = 8,05$ ppm là 2 tín hiệu của 2 proton trong vòng thiophene. Tại $\delta = 7,80$ ppm xuất hiện tín hiệu vân double-double được quy kết cho H17 do sự tách không đồng đều của H16 và H18 ở hai vị trí *ortho* với $J = 7,5; 8,5$ Hz.

Phổ ^{13}C NMR cho thấy hợp chất **A1** có 25 nguyên tử carbon bao gồm 6 carbon no với $\delta = 13,8 - 61,6$ ppm, 3 nguyên tử carbon của nhóm C=O với $\delta = 162,4 - 164,1$ ppm và 16 nguyên tử carbon thơm với $\delta = 121,3 - 145,5$ ppm.

Để quy kết được chính xác các tín hiệu còn lại, **A1** được nghiên cứu phổ HMBC và HSQC. Ví dụ, để phân biệt 3 nguyên tử carbonyl C7, C20 và C21. C7 được quy kết ở $\delta = 162,4$ ppm vì có tương tác giao với H2 ở $\delta = 8,05$ ppm (s, 1H). Trong khi C20 được gán với vân có $\delta = 163,8$ ppm do có tương tác giao với H12 và H22; tín hiệu ở trường thấp ở $\delta = 164,1$ ppm được gán cho C21 vì có tương tác giao với H22 và H16.

Phổ khối ESI-MS của hợp chất **A1** cho một vân cơ bản ở m/z 464,0 đã chứng minh việc phân tích cấu trúc của chúng chính xác và phù hợp với công thức dự kiến.

Kết quả phân tích phổ của những hợp chất còn lại cũng cho thấy phù hợp với công thức dự kiến và được liệt kê ở phần thực nghiệm.

4. KẾT LUẬN

Với điều kiện phản ứng tối ưu là ester **A** (31,8mg; 0,15 mmol), **A0** (33,2 mg, 0,1 mmol), xúc tác $\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{dppb})$, 3 mol% (1,8 mg), xúc tác KOAc (49mg, 0,5mmol) trong dung môi DMAc (7,5 mL), nhiệt độ 130°C , thời gian phản ứng khoảng 24h là phù hợp. Bốn dẫn xuất có chứa dị vòng thieno[3,2-*b*]thiophene đã được tổng hợp thành công, trong đó **A1** được tạo ra với hiệu suất khá tốt là 56% ở phản ứng ghép chéo. Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ hiện đại như ^1H NMR, ^{13}C NMR và MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Capobianco M. L., Barbarella G., Manetto A., Oligothiophenes as Fluorescent Markers for Biological Applications, *Molecules* 2012, 17 (1), 910-933.
- [2] Dang T. T., Bonneau M., Williams J. A. G., Bozec H. L., Doucet H., Guerchais V., Pd-Catalyzed Functionalization of The Thienoyltrifluoroacetone Coligands by Aromatic Dyes in is(cyclometallated) Ir(III) Complexes: From Phosphorescence to Fluorescence, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015, 2015(18), 2956-2964.
- [3] Guilbault G. G., Practical fluorescence, 2nd ed., Marcel Dekker: New York 1990.
- [4] Lakowicz J. R., Principles of fluorescence spectroscopy, 1st ed., Plenum: New York 1983.
- [5] Nguyen Hien, Nguyen Bich Ngan, Duong Quoc Hoan, NMR and X-ray crystal structure analysis of arylated thieno[3,2-*b*]thiophene by Csp²-H functionalization, *Tạp chí phân tích hóa, lý và sinh học*, 2020, 25(2), 237-244.
- [6] Tran Quang Thinh, Tran Thi Ha, Vu Duy Hai, Nguyen Hien, Mai Anh Tuan, Synthesis of coumarin derivatives based fluorescent dye towards the detection of cancer cell, *Vietnam Journal of Chemistry* 2015, 53(5), 641-646.
- [7] Valeur B., Molecular fluorescence: Principles and applications, Wiley-VCH, 2001.
- [8] Yang Y-K., Yook K-J., Tae J., A rhodamine-based fluorescent and colorimetric chemodosimeter for the rapid detection of Hg^{2+} ions in aqueous media., *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127(48), 16760-16761.
- [9] Yee D. J., Balsanek V., Sames D., Tools for Molecular Imaging of Redox Metabolism: Development of a Fluorogenic Probe for 3 α -Hydroxysteroid Dehydrogenases, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126 (8), 2282-2283.