

Nghiên cứu phương pháp tổng hợp hiệu quả thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles và benzothieno[3,2-*B*]indoles bằng phản ứng ghép cặp chọn lọc C-C và C-N với xúc tác paladi

Trần Quang Hưng^{1,2*}, Đinh Văn Tĩnh³, Nguyễn Quyết Tiến¹, Nguyễn Ngọc Tuấn¹, Trương Thị Thanh Nga¹, Nguyễn Quang An¹, Nguyễn Hiền⁴, Đặng Thanh Tuấn^{5*}

¹*Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam*

²*Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội, Việt Nam*

³*Trường Đại học Ngoại ngữ, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam*

⁴*Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam*

⁵*Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc gia Hà Nội, Việt Nam*

Đền Toà soạn 15-8-2018; Chấp nhận đăng 30-10-2018

Abstract

Highly efficient and convenient procedure for the synthesis of substituted (thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles and benzothieno[3,2-*b*]indoles from tetrabromothiophene and 2,3-dibromobenzothiophene in two steps, respectively, were developed. In the first step, a site-selective Suzuki-Miyaura is carried out, followed by a Pd-catalyzed two-fold C-N coupling with aromatic and aliphatic amines. The Buchwald-Hartwig in step two was optimized with different Pd sources, ligands and bases. The yields of products were obtained in the range of 54-96 % for second step.

Keywords. Thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles, benzothieno[3,2-*b*]indoles, heteroacenes, two-fold C-N coupling.

1. GIOI THIEU

Các oligoacenes liên hợp dạng xếp lớp từ lâu đã thu hút được sự quan tâm nghiên cứu không những bởi sự thú vị về tính chất vật liệu, khó khăn trong tổng hợp mà còn phát triển các vật liệu bán dẫn hữu cơ mới ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau như transistor hữu cơ hiệu ứng trường (organic field-effect transistors OFETs), vật liệu phát quang hữu cơ (organic light-emitting diodes OLEDs) và tế bào quang điện hữu cơ (organic photovoltaics OPVs). Trong số các oligoacenes phẳng đã được công bố, pentacene và rubrene là hai ví dụ hệ hydrocarbon thơm đa vòng điển hình sở hữu độ truyền hạt tải cao nhất ($7 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ và $20 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$), vượt xa so với hệ silicon vô định hình ($\sim 1 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$).^[1] Độ truyền hạt tải cao như vậy của oligoacenes được cho rằng do sắp xếp tốt phân tử trong tinh thể làm tăng tương tác π - π giữa các phân tử gần nhau. Tuy nhiên, nếu cấu trúc phân tử oligoacenes chỉ là dạng hydrocarbon thơm liên hợp sẽ có mức năng lượng HOMO cao và band gaps nhỏ dẫn đến kém bền với phản ứng quang oxi hóa.^[2] Chính vì thế, nhu cầu tìm kiếm những vật liệu bán dẫn hữu cơ mới đảm bảo độ truyền hạt tải

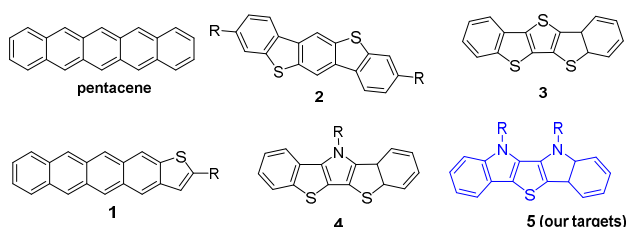
cao và bền thay thế cho oligoacenes đã thu hút nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Việc đưa các dị tố (như lưu huỳnh, nitơ, oxi...) vào cấu trúc vòng thơm giáp cạnh (gọi là heteroacenes) là một trong những hướng tiếp cận chính nhằm biến đổi tính chất vật lý và hóa học của hệ vòng acenes. anthradithiophene^[3] indolo[3,2-*b*]carbazole,^[4] và benzo-thieno[3,2-*b*]benzothiophene,^[5] đã được tổng hợp cho khả năng bền oxi hóa cao hơn nhiều so với pentacene do mức năng lượng HOMO thấp hơn và band gap rộng hơn. Những cấu trúc heteroacenes này tạo tương tác π - π giữa các phân tử và cho độ truyền lỗ trống cao ($0,14\sim 2,9 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$). Lĩnh kiện transistor hiệu ứng trường (OFETs) chế tạo từ vật liệu diindenopyrazinedione thể hiện khả năng truyền electron cao ($0,17 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$). Với những đặc tính thú vị này, heteroacene hứa hẹn là một vật liệu mới đáp ứng yêu cầu vật liệu chế tạo OFETs, OLEDs, OPVs.

Việc thay thế cấu phần benzene bằng các dị vòng như thiophene, pyrrole cho một số tính chất tương tác nội phân tử và ngoại phân tử thú vị như tương tác van der Waals, liên kết cầu hydro yếu, tương tác π - π stacking, tương tác dị tố-dị tố, do tính

chất phân cực của dị tố. Do đó, không những tính chất vật lý của hợp chất sẽ thay đổi mà tương tác ngoại phân tử trong thể rắn cũng sẽ thay đổi. Một số nghiên cứu đã chỉ ra khi thay thế một hay nhiều cấu phần benzene trong pentacenes bằng các cấu phần vòng thiophene cho thấy sự cải thiện độ bền đáng kể do làm giảm mức năng lượng HOMO và mở rộng band gap.

Khi thay thế cấu phần benzene bằng một hay nhiều vòng thiophene như Tetraceno[2,3-*b*]thiophene **1**,^[6] benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]bis[*b*]benzothiophene **2** và dẫn xuất thế butyl của **2**,^[7] dibenzo[*d,d'*]thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]dithiophene **3**,^[8] cho thấy tăng rõ rệt độ bền và độ truyền hạt tải. Hơn nữa, vòng thiophene có lực lưỡng cực yếu chống lại sự sắp xếp song song với các phân tử bên cạnh dẫn đến tương tác C-H... π và S... π .



Hình 1: Pentacene và một số S,N-Heteroacenes

Khi thay thế kết hợp cấu phần benzen bằng vòng thiophene và pyrrole hứa hẹn không những tăng độ bền cho vật liệu mà còn mang đến nhiều tính chất thú vị do có thể gắn thêm các nhóm thế ở vị trí nitơ.

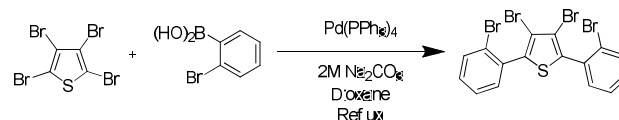
Khi thay thế cấu phần benzen bằng một hay nhiều vòng thiophene cho thấy tăng rõ rệt độ bền và độ truyền hạt tải. Khi thay thế kết hợp cấu phần benzene bằng vòng thiophene và pyrrole hứa hẹn không những tăng độ bền cho vật liệu mà còn mang đến nhiều tính chất thú vị do có thể gắn thêm các nhóm thế ở vị trí nitơ. Nhóm nghiên cứu Valiyaveetil đã tổng hợp dibenzothieno[*b*,*d'*]pyrroles đối xứng **4** có nhóm thế *n*-butyl hoặc 4-hexylphenyl ở vị trí nitơ trên vòng pyrrol.^[9] Hai hợp chất cho mức năng lượng HOMO tương đối thấp (tương ứng là -5,39 và -5,51 eV), band gap rộng (3,44 eV) thể hiện độ bền cao. Hợp chất này đã được khảo sát độ bền nhiệt cho kết quả phân hủy ở 286 °C. Khảo sát cấu trúc tinh thể cho thấy các hợp chất này kết hợp thành đơn vị dimer xếp lớp song song với nhau do có tương tác S...S và giữa nhóm alkyl. Những công bố chứng tỏ hướng đưa các dị tố vào vòng oligoacenes làm bền hóa vật liệu và tăng khả năng truyền hạt tải, chúng tôi nhận thấy khi đưa vòng thiophene và pyrrole với các nhóm thế khác nhau ở vị trí nitơ làm cải thiện độ bền vật liệu và cho nhiều tính chất vật lý thú vị tùy thuộc vào nhóm thế ở vị trí nitơ. Cho tới nay, các phương pháp tổng hợp

hệ dị vòng này thường phức tạp và đòi hỏi nhiều bước. Trong bài báo này, chúng tôi công bố con đường tổng hợp hiệu quả, đơn giản thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles và benzothieno[3,2-*b*]indoles bằng phản ứng ghép cặp chọn lọc vị trí Suzuki–Miyaura, tiếp theo là phản ứng ghép cặp C-N 2 lần.

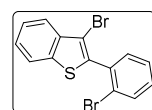
2. THỰC NGHIỆM

Các hóa chất thí nghiệm được mua từ các hãng hóa chất uy tín như sigma Aldrich, abcr, alfa aesar và được sử dụng trực tiếp không tinh chế lại. Dung môi sử dụng được cất lại bằng bộ cất đơn có sử dụng cột vigreux.

Quy trình tổng hợp 3,4-dibromo-2,5-di(2-bromophenyl)thiophene (**8**)



2,3,4,5-Tetrabromothiophene (1,00 g, 2,5 mmol), (2-bromophenyl)boronic acid (1,10 g, 5,5 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (5 mol%, 144 mg, 125 μ mol) được hòa tan trong dung môi 1,4-dioxane (40 mL) và 2M Na₂CO₃ (10 mL) trong bình phản ứng thủy tinh chịu áp. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được loại khí oxy bằng kỹ thuật back-filled và đóng kín. Hỗn hợp phản ứng được đun ở nhiệt độ 110 °C trong vòng 6 giờ. Khi phản ứng kết thúc, cất quay chân không để loại bỏ dung môi, chiết bằng etylaxetat và nước, lớp hữu cơ được làm khan với MgSO₄, lọc, cất quay loại bỏ dung môi thu được cặn màu vàng. Phân tách trên cột silica gel phần cặn này thu được sản phẩm **8** dạng rắn màu trắng (1,26 g, 91 %); mp 132 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 7,68-7,59 (m, 2H, ArH), 7,41-7,16 (m, 6H, ArH); ¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ = 137,6; 133,6; 133,1; 132,6; 130,8; 127,3; 124,8; 114,2. GC/MS: *m/z* (%) = 552 (100), 392 (67), 232 (68), 187 (37), 116 (35).



3-bromo-2-(2-

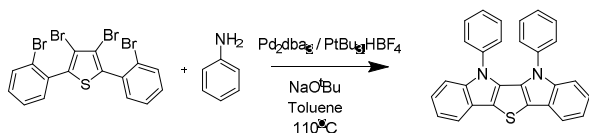
bromophenyl)benzo[*b*]thiophene

(**12**). 2,3-Dibromobenzo[*b*]thiophene

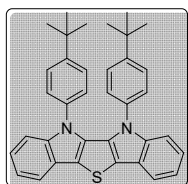
(500 mg, 1,7 mmol), 2-bromophenyl boronic acid (412,6 mg, 2,0 mmol) và (5 mol%) Pd(PPh₃)₄ (99 mg, 85 μ mol) được hòa trong 1,4-dioxane (30 mL) trong điều kiện khí trơ argon. Sau đó, dung dịch 2M Na₂CO₃ (7 mL) đã được loại khí oxy được đưa vào bằng syringe. Ống phản ứng được nắp kín và đun ở nhiệt độ 110 °C trong 6 giờ. sau khi phản ứng kết thúc, để nguội và cất quay loại bỏ dung môi, chiết với ethylacetate và nước, làm khan, cất loại bỏ dung môi và phân tách trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải là hexan thu được sản phẩm **12**

dạng rắn màu trắng (592 mg, 94 %); mp 76-78 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,83-7,73 (m, 2H, ArH); 7,65 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H, ArH); 7,46-7,21 (m, 5H, ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 138,4; 137,9; 137,3; 134,1; 133,0; 132,5; 130,6; 127,2; 125,7; 125,2; 124,6; 123,6; 122,3; 108,5. GC/MS: m/z (%) = 368 (87), 208 (100), 163 (25), 104 (23).

Quy trình chung tổng hợp 5,6-diphenyl-5,6-dihydrothienof[3,2-b:4,5-b']diindoles 10a-d

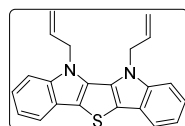


Natri *tert*-butoxide (105 mg, 1,1 mmol) và **8** (100 mg, 0,18 mmol) và aniline (37,1 mg, 0,4 mmol) được cho vào ống phản ứng thủy tinh chịu áp, tiếp theo dung môi toluen khan (5 mL) được cho vào ống phản ứng. Back-filled vài lần với khí trơ argon. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,7 mg, 0,02 mmol) và ligand $\text{PtBu}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (5,3 mg, 0,2 mmol) được đưa vào trong môi trường khí argon. Phản ứng được khuấy và đun ở nhiệt độ 120 °C trong 14 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được hòa loãng trong etylaxetat và lọc qua celite, và rửa vài lần bằng etylaxetat. Dịch lọc được cất quay để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải là dichlorometan/hexan = 1:10 cho sản phẩm **10a** (75 mg, 83 %) dạng rắn màu trắng; mp 266 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,76-7,67 (m, 2H, ArH); 7,22-7,03 (m, 10H, ArH); 6,99-6,92 (m, 6H, ArH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 142,3; 138,9; 130,2; 129,0; 127,2; 126,5; 123,3; 123,0; 121,6; 120,7; 118,2; 111,3. GC/MS: m/z (%) = 414 (100), 308 (5), 207 (11).

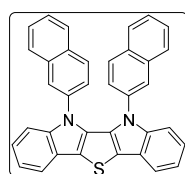


5,6-Bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)-5,6-dihydrothienof[3,2-b:4,5-b']diindole 10b được tổng hợp theo quy trình chung A sử dụng chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và 4-(*tert*-butyl)aniline (59,5 mg, 0,4 mmol).

Sản phẩm được phân tách trên sắc cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexane = 1:10) cho **10b** (95 mg, 94 %) là chất rắn màu trắng; mp 287 °C; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ = 7,73-7,67 (m, 2H, ArH); 7,22-7,05 (m, 6H, ArH); 7,05-6,98 (m, 4H, ArH); 6,95-6,89 (m, 4H, ArH); 1,21 (s, 18H, 6CH₃). ^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ = 149,2; 144,0; 136,9; 131,4; 125,7; 125,6; 124,1; 122,9; 122,2; 120,9; 118,3; 111,8; 77,4; 77,0; 76,6; 34,4; 31,3. GC/MS: m/z (%) = 526 (100), 494 (13), 454 (15).

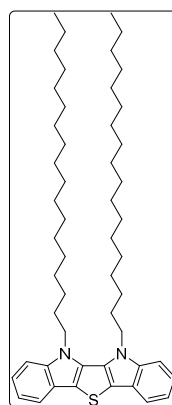
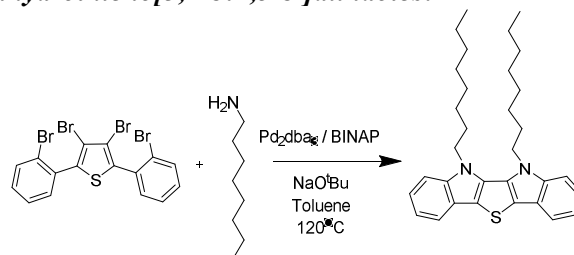


5,6-diallyl-5,6-dihydrothienof[3,2-b:4,5-b']diindole 10c được tổng hợp theo quy trình chung A sử dụng chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và allylamine (22,7 mg, 0,4 mmol). Sản phẩm được phân tách trên sắc cột nhanh silica gel (dichlorometan/hexan = 1:10) cho **10c** (62 mg, 72 %) là chất rắn màu trắng; mp 243 °C; ^1H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,75-7,65 (m, 2H); 7,34-7,03 (m, 4H); 6,09 (ddt, J = 17,6, 10,5, 3,8 Hz, 2H); 5,28-5,13 (m, 2H); 5,07-4,91 (m, 4H); 1,31-1,07 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,38; 133,26; 123,09; 122,65; 119,93; 118,34; 116,78; 110,19; 48,08; 29,71. GC/MS: m/z (%) = 342 (100), 343 (25), 344 (4).



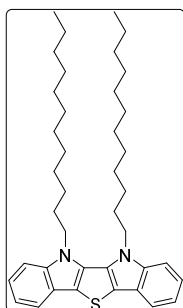
5,6-di(naphthalen-2-yl)-5,6-dihydrothienof[3,2-b:4,5-b']diindole 10d được tổng hợp theo quy trình chung A sử dụng chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và 2-naphthylamine (57,1 mg, 0,4 mmol). Sản phẩm được phân tách trên sắc cột nhanh silica gel (dichlorometan/hexan = 1:10) cho **10d** (52 mg, 56 %) là chất rắn màu trắng; mp 295 °C; ^1H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,81-7,74 (m, 2H); 7,64 (dt, J = 7,9, 0,9 Hz, 2H); 7,42-7,30 (m, 4H); 7,28-6,90 (m, 4H); 6,76-6,63 (m, 2H); 6,61-6,49 (m, 4H); 6,34 (dd, J = 8,3, 7,2 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 128,55; 128,12; 127,64; 126,70; 126,60; 126,15; 126,08; 125,92; 125,24; 124,85; 124,34; 123,18; 122,76; 122,52; 120,47; 118,15; 111,75; 111,56. GC/MS: m/z (%) = 514 (100), 516 (7).

Quy trình chung B tổng hợp 5,6-dialkyl-5,6-dihydrothienof[3,2-b:4,5-b']diindoles.



Natri *tert*-butoxide (105 mg, 1,1 mmol) và **8** (100 mg, 0,18 mmol) và *n*-octyl (51,5 mg, 0,4 mmol) được cho vào ống phản ứng thủy tinh chịu áp, tiếp theo dung môi toluene khan (5 mL) được cho vào ống phản ứng, Back-filled vài lần với khí trơ argon, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,7 mg, 0,02 mmol) và ligand BINAP (5,7 mg, 9 μmol) được đưa vào trong môi trường khí argon, Phản ứng được khuấy và

đun ở nhiệt độ 110 °C trong 14 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng được hòa loãng trong ethylacetate và lọc qua celite, và rửa vài lần bằng ethylacetate. Dịch lọc được cất quay để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải là dichloromethane/hexane = 1:10 cho sản phẩm **10e** (55 mg, 62 %) dạng rắn màu trắng; mp 266 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,66 (dt, *J* = 7,7, 0,9 Hz, 2H); 7,36 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 2H); 7,28-6,99 (m, 4H); 4,47-4,31 (m, 4H); 1,82 (q, *J* = 7,7 Hz, 4H); 1,40-1,02 (m, 20H); 0,86-0,67 (m, 6H). ¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*) δ 141,11; 130,14; 123,07; 122,33; 119,94; 119,59; 118,31; 110,16; 46,51; 31,74; 30,73; 29,37; 29,16; 27,08; 22,58; 14,05. GC/MS: *m/z* (%) = 486 (100).



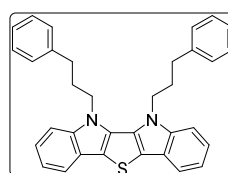
5,6-didodecyl-5,6-dihydrothieno[3,2-b:4,5-b']diindole 10f được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và n-octan-1-amine (51,5 mg, 0,4 mmol), Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexanes = 1:10) cho **10f** (48 mg, 54 %) dạng rắn

màu trắng; mp 127-129 °C; ¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,63 (dd, *J* = 11,2, 7,5 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,27-7,00 (m, 4H); 4,47-4,28 (m, 4H); 1,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H); 1,46-0,94 (m, 36H); 0,93-0,68 (m, 6H). ¹³C NMR (63 MHz, chloroform-*d*) δ 141,11; 128,93; 125,67; 123,07; 122,32; 119,59; 118,31; 110,15; 46,51; 31,92; 30,72; 29,66; 29,60; 29,54; 29,49; 29,40; 29,36; 27,07; 22,69; 14,11. GC/MS: *m/z* (%) = 598 (100).

5,6-dihexadecyl-5,6-dihydrothieno[3,2-b:4,5-b']diindole 10g được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và n-hexadecan-1-amine (73,9 mg, 0,4 mmol). Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexanes = 1:10) cho **10g** (62 mg, 48 %) dạng rắn màu trắng; mp 92-95 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,64 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,26-7,04 (m, 4H); 4,43-4,27 (m, 4H); 1,81 (p, *J* = 7,4 Hz, 4H); 1,37-0,92 (m, 52H); 0,85-0,73 (m, 6H). ¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,11; 130,14; 128,93; 125,67; 122,32; 119,59; 118,31; 110,15; 46,51; 31,92; 30,72; 29,82-29,52 (m); 29,60; 29,54; 29,49; 29,40; 29,36; 27,07; 22,69; 14,11. GC/MS: *m/z* (%) = 710 (100).

5,6-dioctadecyl-5,6-dihydrothieno[3,2-b:4,5-b']diindole 10h được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và n-octadecan-1-amine (107 mg, 0,4 mmol). Sản phẩm thu được sau

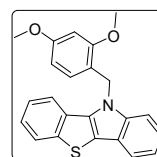
khí phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexanes = 1:10) cho **10h** (62 mg, 45 %) dạng rắn màu trắng; mp 90-91 °C; ¹H NMR (250 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70-7,57 (m, 2H); 7,41-7,28 (m, 2H); 7,27-7,04 (m, 4H); 4,52-4,31 (m, 2H); 1,82 (h, *J* = 6,9 Hz, 2H); 1,17 (d, *J* = 4,2 Hz, 60H); 0,93-0,66 (m, 6H). ¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 141,11; 128,93; 125,67; 123,07; 122,33; 119,59; 118,31; 110,15; 46,52; 45,19; 31,93; 30,72; 30,14-28,76 (m); 27,17; 27,08; 22,69; 14,12. GC/MS: *m/z* (%) = 766 (100).



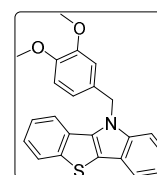
5,6-bis(3-phenylpropyl)-5,6-dihydrothieno[3,2-b:4,5-b']diindole 10i được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **8** (100 mg, 0,18 mmol) và 3-phenylpropan-1-amine (53,9

mg, 0,4 mmol), Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexanes = 1:10) cho **10i** (70 mg, 77 %) dạng rắn màu trắng; mp 138-140 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70-7,56 (m, 3H); 7,40-7,31 (m, 2H); 7,28-7,05 (m, 4H); 4,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H); 2,67-2,55 (m, 2H); 2,20 (dq, *J* = 8,9, 6,7 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 140,86; 128,96; 128,51; 128,42; 127,55; 126,18; 125,66; 122,43; 119,23; 118,94; 109,81; 106,45; 44,45; 33,08; 30,87. GC/MS: *m/z* (%) = 498 (100).

10-(2,4-dimethoxybenzyl)-10H-

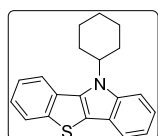


benzo[4,5]thieno[3,2-b]indole 13a được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **12** (100 mg, 0,27 mmol) và (2,4-dimethoxyphenyl)methanamine (54,5 mg, 0,33 mmol), Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichlorometan/hexan = 1:5) cho **13a** (83 mg, 82 %) dạng rắn màu trắng; mp 158-160 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,69 (ddd, *J* = 7,7, 1,4, 0,7 Hz, 1H); 7,61-7,54 (m, 2H); 7,34-7,28 (m, 3H); 7,26-7,10 (m, 2H); 6,74-6,62 (m, 3H); 5,35 (s, 2H), 3,76 (s, 3H); 3,69 (s, 3H). ¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*) δ 149,33; 148,58; 145,75; 145,64; 141,24; 135,37; 129,60; 128,92; 127,55; 125,64; 122,65; 122,13; 119,54; 118,98; 118,92; 111,34; 110,08; 109,94; 106,62; 55,90; 48,54. GC/MS: *m/z* (%) = 373 (100).



10-(3,4-dimethoxybenzyl)-10H-benzo[4,5]thieno[3,2-b]indole 13b được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **12** (100 mg, 0,27 mmol) và (3,4-dimethoxyphenyl)methanamine

(54,5 mg, 0,33 mmol), Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (diclorometan/hexan = 1:5) cho **13b** (97 mg, 96 %) dạng rắn màu trắng; mp 155-156 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 7,86-7,71 (m, 3H); 7,39 (dt, *J* = 8,3, 0,9 Hz, 1H); 7,31-7,14 (m, 4H); 6,72-6,55 (m, 2H); 5,68 (t, *J* = 0,8 Hz, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,65 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, chloroform-*d*) δ 149,43; 143,23; 141,95; 129,87; 126,90; 124,54; 124,29; 123,91; 123,23; 121,91; 120,03; 119,88; 119,49; 118,27; 111,50; 110,16; 109,30; 55,89; 48,21. GC/MS: *m/z* (%) = 373 (100).



10-cyclohexyl-10H-benzo[4,5]thieno[3,2-*b*]indole 13c

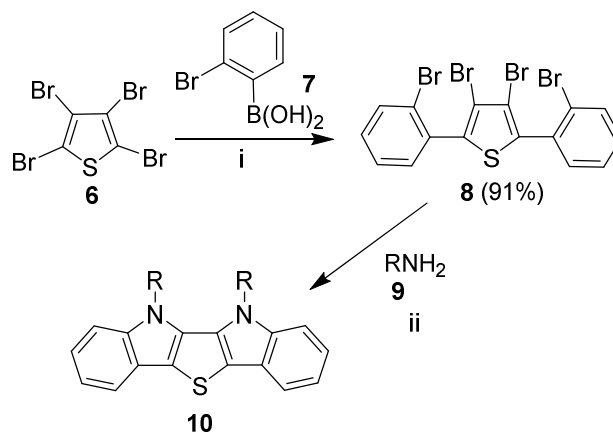
được tổng hợp theo quy trình B, với hợp chất **12** (100 mg, 0,27 mmol) và cyclohexanamine (32,3 mg, 0,33 mmol), Sản phẩm thu được sau khi phân tách trên sắc ký cột nhanh silica gel (dichloromethane/hexanes = 1:10) cho **13c** (76 mg, 92 %) dạng rắn màu trắng; mp 123-125 °C; ¹H NMR (300 MHz, chloroform-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,87-7,76 (m, 1H); 7,67 (dt, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,42-7,04 (m, 4H); 2,34 (qd, *J* = 12,9, 3,9 Hz, 2H); 2,12-1,66 (m, 5H); 1,61-1,06 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 143,35; 127,27; 124,82; 124,12; 123,59; 122,58; 119,58; 119,25; 31,79; 26,54; 25,54. GC/MS: *m/z* (%) = 305 (100).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phản ứng ghép cặp chọn lọc Suzuki–Miyaura được tiến hành với chất nền tetrabromothiophene **6** với *o*-bromophenylboronic acid **7** được thử trong nhiều điều kiện thường sử dụng cho phản ứng Suzuki–Miyaura. Các xúc tác khác nhau đã được thử nghiệm như Pd[PPh₃]₄, PdCl₂[PPh₃]₂, PdCl₂[AcCN]₂, các bazơ khác nhau như K₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, KOH, Cs₂CO₃ và các dung môi khác nhau Tol/H₂O, 1,4-Dioxan/H₂O, THF/H₂O, DMF/H₂O. Kết quả cho thấy phản ứng chạy tốt trong điều kiện Pd[PPh₃]₄ (5 mol%), Na₂CO₃, dioxan/H₂O cho chất trung gian **8** với hiệu suất đến 91 %. Sau đó, thực hiện phản ứng Buchwald-Hartwig với các amine khác nhau cho sản phẩm diindolo[3,2-*b*:4,5-*b'*]thiophenes mong muốn **10** (sơ đồ 1).

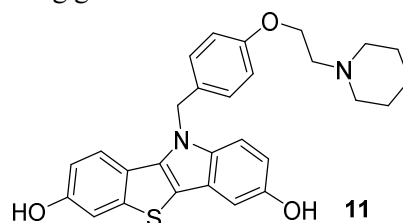
Để tối ưu hóa điều kiện cho phản ứng đóng vòng ghép cặp C-N, chúng tôi chọn phản ứng **8** với 4-(*tert*-butyl)aniline. Các ligand 2 càng được sử dụng trong phản ứng như DPPE, DPPF cho sản phẩm **10**

với hiệu suất cao tương ứng là 75 và 87 % (mục 10 và 11 trong bảng 1). Một số phosphine ligands 1 càng công kênh như SPhos and P(*t*Bu)₃ thể hiện là ligand thích hợp cho phản ứng (mục 1-6, bảng 1). Sản phẩm mong muốn thu được với hiệu suất lên đến 96 % khi sử dụng kết hợp xúc tác Pd₂(dba)₃ với ligand P(*t*Bu)₃. Nguồn xúc tác đóng vai trò quan trọng trong phản ứng này, khi thay xúc tác bằng Pd(OAc)₂ hiệu suất giảm xuống còn 50 %.



Sơ đồ 1: Tổng hợp 5,6-disubstituted diindolo[3,2-*b*:4,5-*b'*]thiophenes **10**. Điều kiện: *i*, **7** (2,2 đương lượng), xúc tác Pd[PPh₃]₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (2 M, 10 mL), dioxane 110 °C, 6h. *ii*, **9** (3 đương lượng), NaOtBu (6 đương lượng), xúc tác Pd₂(dba)₃ (5 mol%), ligand (Phương pháp A: P(*t*Bu)₃·HBF₄ (10 mol%), Phương pháp B: BINAP (5 mol%)

Với kết quả tối ưu hóa, chúng tôi đã áp dụng điều kiện này vào để tổng hợp các hợp chất thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles có nhóm thế khác nhau ở vị trí 5, 6. Kết quả cho thấy sản phẩm với amine thơm đạt hiệu suất cao (56-94 %), tinh chế dễ dàng. Khi áp dụng điều kiện này đối với các amine no, chúng tôi thu được sản phẩm hiệu suất thấp, hỗn hợp sau phản ứng phức tạp, khó tinh chế. Sau khi thử nghiệm với một số ligand khác nhau chúng tôi nhận thấy BINAP là ligand phù hợp nhất cho phản ứng này. Áp dụng điều kiện này chúng tôi thu được sản phẩm với hiệu suất tương đối tốt. Đối với các amine mạch càng dài, hiệu suất càng giảm.



Hình 3: Hoạt chất tiềm năng gắn ERα

Bảng 1: Tối ưu hóa cho phản ứng Buchwald-Hartwig

Thứ tự	Xúc tác	Ligand	Bazơ	Hiệu suất (%) [*]
1	Pd(OAc) ₂	P(<i>t</i> Bu) ₃ ·HBF ₄	NaOtBu	50
2	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃ ·HBF ₄	NaOtBu	96
3	Pd ₂ (dba) ₃	P(<i>t</i> Bu) ₃ ·HBF ₄	KOtBu	65
4	Pd ₂ (dba) ₃	P(Cy) ₃ ·HBF ₄	NaOtBu	53
5	Pd ₂ (dba) ₃	SPhos	NaOtBu	87
6	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	65
7	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	NaOtBu	72
8	Pd ₂ (dba) ₃	BINAP	NaOtBu	14
9	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	NaOtBu	54
10	Pd ₂ (dba) ₃	DpePhos	NaOtBu	82
11	Pd ₂ (dba) ₃	Dppe	NaOtBu	87
12	Pd ₂ (dba) ₃	Dppf	NaOtBu	75

^{*}Hiệu suất tối ưu hóa được tính bằng phổ ¹H-NMR của hỗn hợp phản ứng sử dụng dioxane làm chất nội chuẩn.

Bảng 2: Tổng hợp các dẫn xuất thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles **10a-i**

10	R	Điều kiện	Thời gian (h)	Hiệu suất (%) [*]
a	Allyl	A	14	72
b	2-Naphthyl	A	14	56
c	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	B	14	62
d	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₄	B	14	54
e	<i>n</i> -C ₁₆ H ₃₃	B	14	48
f	<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇	B	14	45
g	<i>Ph</i> CH ₂ CH ₂ CH ₂	B	14	77

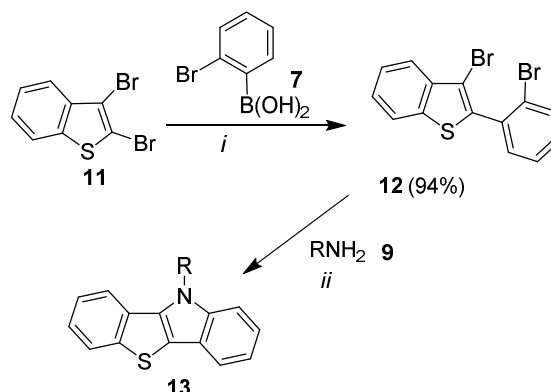
^{*}Hiệu suất thu được từ tách cột sắc ký.

Năm 2005, Wang và cộng sự đã công bố benzothieno[3,2-*b*]indole có hoạt tính cao gắn vào Estrogen receptor alpha (ERα) với IC₅₀ = 2,84 nmol và làm gia tăng mật độ khoáng xương ở chuột đã phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng (hình 3).^[10] Chính vì thế chúng tôi ứng dụng phương pháp tổng hợp mới này để tổng hợp hệ vòng benzothieno[3,2-*b*]indole từ 2,3-dibromobenzothiophene **11** (thu được từ brom hóa benzothiophene). Sản phẩm **13** thu được với hiệu suất cao khi sử dụng phương pháp B.

Bảng 3: Tổng hợp các dẫn xuất benzothieno[3,2-*b*]indole **13a-c**

13	R	Điều kiện	Thời gian (h)	Hiệu suất (%) ^a
a	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	B	8	82
b	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	B	8	96
c	<i>c</i> -Hex	B	14	92

^aHiệu suất thu được từ tách cột sắc ký.



Sơ đồ 3: Con đường tổng hợp bố benzothieno[3,2-*b*]indole Điều kiện: *i*, **7** (1.2 đương lượng), xúc tác Pd[PPh₃]₄ (5 mol%), Na₂CO₃ (2 M, 10 mL), dioxane 110 °C, 6h. *ii*, **9** (3 đương lượng), NaOtBu (6 đương lượng), xúc tác Pd₂(dba)₃ (5 mol%), ligand (Phương pháp B: BINAP (5 mol%))

4. KẾT LUẬN

Sử dụng xúc tác paladi, chúng tôi đã tổng hợp hệ vòng dị tố liên hợp thieno[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles và benzothieno[3,2-*b*]indoles qua hai bước phản ứng. Phản ứng cho hiệu suất cao, dễ tinh chế. Cấu trúc hệ vòng này rất thú vị, có tiềm ứng dụng trong vật liệu quang điện tử cũng như tìm kiếm hoạt chất sinh học.

Lời cảm ơn. Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2015.81.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- (a) D. Hertel, Bassler H. Photoconduction in amorphous organic solids, *Chemphyschem* **2008**, *9*, 666-688; (b) Stephen R. Forrest. The path to ubiquitous and low-cost organic electronic appliances on plastic, *Nature* **2004**, *428*, 911.
- Steffan Cook, Katoh Ruyzi, Furube Akihiro. Ultrafast Studies of Charge Generation in PCBM:P3HT Blend Films following Excitation of the Fullerene PCBM, *The Journal of Physical Chemistry C*, **2009**, *113*, 2547-2552.
- (a) M. M. Payne, Parkin S. R., Anthony J. E., Kuo C. C., Jackson T. N. Organic field-effect transistors from solution-deposited functionalized acenes with mobilities as high as 1 cm²/V x s, *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 4986-4987; (b) Richard Hamilton, Smith Jeremy, Ogier Simon, Heeney Martin, Anthony John E., McCulloch Iain, Veres Janos, Bradley Donal D. C., Anthopoulos, Thomas D. High-Performance Polymer-Small Molecule Blend Organic Transistors, *Advanced materials* **2009**, *21*, 1166-1171; (c) D. J. Gundlach, Royer J. E., Park S. K., Subramanian S., Jurchescu O. D., Hamadani B. H., Moad A. J., Kline R. J., Teague L. C., Kirillov O., Richter C. A., Kushmerick J. G.,

- Richter L. J., Parkin S. R., Jackson T. N., Anthony J. E. Contact-induced crystallinity for high-performance soluble acene-based transistors and circuits, *Nature Materials*, **2008**, 7, 216.
4. (a) Y. Li, Wu Y., Gardner S., Ong B. S. Novel Peripherally Substituted Indolo[3,2-b]carbazoles for High-Mobility Organic Thin-Film Transistors, *Advanced materials* **2005**, 17, 849-853; (b) Salem Wakim, Bouchard Jimmy, Simard Michel, Drolet Nicolas, Tao Ye, Leclerc Mario. Organic Microelectronics: Design, Synthesis, and Characterization of 6,12-Dimethylindolo[3,2-b]Carbazoles, *Chemistry of Materials*, **2004**, 16, 4386-4388.
 5. H. Ebata, Izawa T., Miyazaki E., Takimiya K., Ikeda M., Kuwabara H., Yui T. Highly soluble [1]benzothieno[3,2-b]benzothiophene (BTBT) derivatives for high-performance, solution-processed organic field-effect transistors, *Journal of the American Chemical Society*, **2007**, 129, 15732-15733.
 6. Famil Valiyev, Hu Wei-Shan, Chen Hsing-Yin, Kuo Ming-Yu, Chao Ito, Tao Yu-Tai. Synthesis and Characterization of Anthra[2,3-b]thiophene and Tetraceno[2,3-b]thiophenes for Organic Field-Effect Transistor Applications, *Chemistry of Materials* **2007**, 19, 3018-3026.
 7. P. Gao, Beckmann D., Tsao H. N., Feng X., Enkelmann V., Pisula W., Mullen K. Benzo[1,2-b:4,5-b']bis[b]benzothiophene as solution processible organic semiconductor for field-effect transistors, *Chemical communications* **2008**, 1548-1550.
 8. J. -H Gao, Li R. -J., Li L. -Q., Meng Q., Jiang, H.; Li, H. -X; Hu, W. -P. High-Performance Field-Effect Transistor Based on Dibenzo[d,d']thieno[3,2-b;4,5-b']dithiophene, an Easily Synthesized Semiconductor with High Ionization Potential, *Advanced materials* **2007**, 19, 3008-3011.
 9. G. Balaji, Valiyaveetil S. Synthesis and properties of symmetric and unsymmetric dibenzo-thienopyrroles, *Organic Letters*, **2009**, 11, 3358-3361.
 10. Q. Ji, Gao J., Wang J., Yang C., Hui X., Yan X., Wu X., Xie Y., Wang M. W. Benzothienof[3,2-b]indole derivatives as potent selective estrogen receptor modulators, *Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2005**, 15, 2891-2893.

Liên hệ: Trần Quang Hưng

Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18, Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam
E-mail: hungtq@gmail.com.

Đặng Thanh Tuấn

Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
19, Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam
E-mail: dangthanhtuan@gmail.com.