



Original Article

Synthesis of 5H-thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-b]indole Fused Hybrid Structures via Copper-Catalyzed Sequential C-N Coupling Reactions

Do Van Dang¹, Nguyen Linh Chi², Dang Thanh Tuan¹, Tran Quang Hung^{2,3,*}

¹VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

²Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

³Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology,
18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Received 24th August 2024

Revised 11th November 2024; Accepted November 2024

Abstract: In this study, we developed a simple and efficient synthetic procedure to obtain novel imidazothiazole-indole fused hybrid compounds through sequential C-N coupling reactions using copper catalysts. The key reaction was performed between 5-bromo-6-(2-bromophenyl)imidazo[2,1-b]thiazole derivatives and various amines, allowing for a significant expansion of the structural scope of the products compared to the use of nitrile derivatives. Optimal reaction conditions were identified, employing the CuI/ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate catalyst system, providing high overall yields (76-85%). Using this method, we successfully synthesized four new compounds (7c-f). The structures of all compounds were confirmed by ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. This work presents a valuable contribution to the field of heterocyclic chemistry, offering a practical and versatile approach for the synthesis of diverse imidazothiazole-indole hybrids with potential applications in medicinal chemistry and materials science.

Keywords: Imidazothiazole-indole fused hybrids, sequential C-N coupling, copper catalysis, structural diversity, heterocyclic chemistry.

* Corresponding author.

E-mail address: tqhung@ich.vast.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5791>

Tổng hợp các cấu trúc lai giáp cạnh 5H-thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-b]indole sử dụng phản ứng ghép cặp C-N liên tiếp với xúc tác đồng

Đỗ Văn Đăng¹, Nguyễn Linh Chi², Đặng Thanh Tuấn¹, Trần Quang Hưng^{2,3,*}

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội,
19 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam,
18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 24 tháng 8 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 11 tháng 11 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày tháng 11 năm 2024

Tóm tắt: Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phát triển một quy trình tổng hợp đơn giản và hiệu quả để thu được các hợp chất lai giáp cạnh imidazothiazole-indole mới thông qua phản ứng ghép cặp C-N liên tiếp sử dụng xúc tác đồng. Phản ứng chìa khóa được thực hiện giữa dẫn xuất 5-bromo-6-(2-bromophenyl)imidazo[2,1-b]thiazole với các amine khác nhau, cho phép mở rộng đáng kể phạm vi cấu trúc của sản phẩm so với việc sử dụng các dẫn xuất nitrile. Điều kiện phản ứng tối ưu đã được xác định, sử dụng hệ xúc tác CuI/ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate, cho hiệu suất tổng hợp cao (76-85%). Sử dụng phương pháp này, chúng tôi đã tổng hợp được 4 hợp chất mới 7c-7f. Cấu trúc của các hợp chất đã được khẳng định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR và ¹³C-NMR. Nghiên cứu đóng góp có giá trị cho lĩnh vực hóa học dị vòng, đưa ra một cách tiếp cận đơn giản và linh hoạt để tổng hợp các hợp chất lai imidazothiazole-indole đa dạng với các ứng dụng tiềm năng trong hóa dược và khoa học vật liệu.

Từ khóa: Hợp chất lai giáp cạnh imidazothiazole-indole, phản ứng ghép cặp C-N liên tiếp, xúc tác Cu, đa dạng cấu trúc, hóa học các hợp chất dị vòng.

1. Mở đầu

Các hợp chất dị vòng chứa ni-tơ đóng vai trò quan trọng trong hóa dược [1-3]. Trong số đó, khung imidazo[2,1-b]thiazole [4] và indole [5] thu hút sự chú ý đặc biệt của các nhà nghiên cứu do hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng ứng dụng to lớn của chúng.

Cấu trúc imidazo[2,1-b]thiazole bao gồm một vòng thiazole và một vòng imidazole liên kết qua một nguyên tử ni-tơ cầu nối. Các dẫn

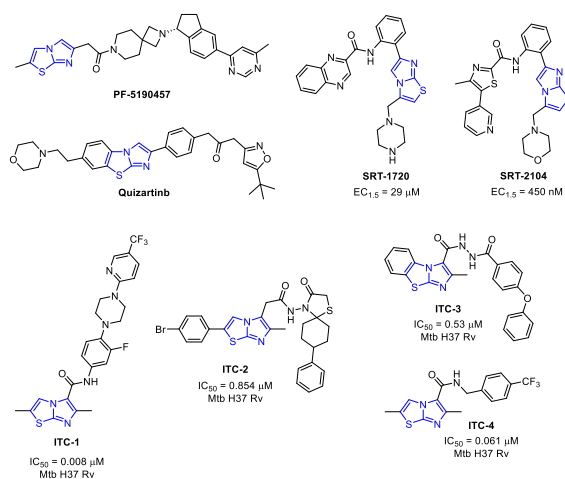
xuất imidazo[2,1-b]thiazole thể hiện nhiều hoạt tính sinh học đa dạng và tiềm năng như kháng khuẩn[6], kháng lao [7], chống ung thư [4, 8-11], chống oxy hóa [8]. Trong số này, bốn hợp chất tiềm năng đã được thử nghiệm lâm sàng như các tác nhân điều trị tiểu đường (hợp chất PF-5190457) [12], chất kích hoạt enzyme SIRT1 (SRT-1720 [13], SRT2104 [14]) và chất điều trị ung thư (Quizartinib) [15]. Quizartinib còn được chấp thuận là phương pháp điều trị chuẩn cho bệnh bạch cầu tại Nhật Bản [16]. Các dẫn xuất imidazo[2,1-b]thiazole carboxamide (ITC-1) cũng có hoạt tính kháng lao đáng kể [7]. Dẫn xuất aza spiro carboxamide ICT-2 của imidazo[2,1-b]thiazole thể hiện hoạt tính kháng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: tqhung@ich.vast.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5791>

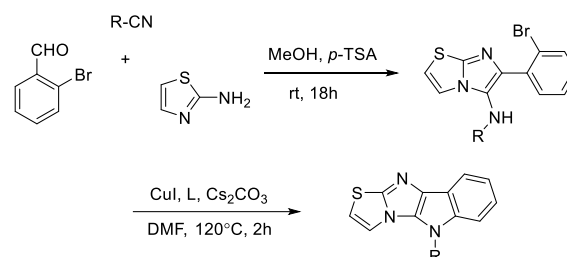
lao mạnh. Samala và cộng sự đã công bố hoạt tính kháng lao của một số dẫn xuất imidazo[2,1-b]thiazole (**ICT-3**) với MIC 3,53 μM và IC_{50} 0,53 \pm 0,13 μM [17]. Gần đây, nhóm của Moraski đã công bố các dẫn xuất carboxamide mới của imidazo[2,1-b]thiazole có hoạt tính kháng lao đầy hứa hẹn, trong đó hợp chất **ICT-4** thể hiện hoạt tính đáng chú ý với MIC 0,061 μM và độc tính >100 μM (Hình 1) [18]. Trong khi đó, các dẫn xuất indole cũng được biết đến với vai trò thiết yếu trong nhiều quá trình sinh học và y học [19]. Chẳng hạn, dẫn xuất indole tryptophan là một amino acid không thể thiếu trong con đường tổng hợp sinh hóa của serotonin và kynurenin [20]. Một số alkaloid có khung indole như ellipticine [21], vinblastine, vincristine và vinorelbine [22] là những hoạt chất kháng ung thư hiệu quả.



Hình 1. Một số hoạt chất tiêu biểu chứa hệ vòng Imidazo[2,1-b]thiazole.

Lai hóa phân tử, quá trình kết hợp hai hoặc nhiều cấu phần hoạt tính (scaffold) riêng biệt trong một phân tử duy nhất, đã nổi lên như một chiến lược mạnh mẽ trong khám phá thuốc [23, 24]. Phương pháp này nhằm tăng cường hiệu quả điều trị và giảm tác dụng phụ bằng cách tạo ra các hợp chất có thể tương tác với nhiều mục tiêu sinh học. Các ví dụ thành công về hợp chất lai bao gồm các dẫn xuất dựa trên indole khác nhau thể hiện hồ sơ hoạt tính được cải thiện so với các hợp chất gốc của chúng [5]. Những chiến lược như vậy đã chứng minh đặc

biệt hiệu quả trong việc giải quyết các bệnh phức tạp đòi hỏi các phương pháp tiếp cận điều trị đa mục tiêu [5, 23, 24]. Việc kết hợp cấu trúc lõi imidazo[2,1-b]thiazole với các phần indole để tạo thành cấu trúc 5H-thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-b]indole (TIDI) mở ra một hướng nghiên cứu đầy hứa hẹn trong lĩnh vực khám phá thuốc tiềm năng và khoa học vật liệu [25-27]. Năm 1976, Adhikary và Das đã công bố phương pháp tổng hợp TIDI đầu tiên dựa trên phản ứng kiểu Cadogan của 5-nitroso-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole với triethyl phosphite, thu được sản phẩm với hiệu suất trung bình [28]. Phân tử TIDI này đã thể hiện đặc tính chống tăng huyết áp đáng chú ý. Đến năm 2015, Kim và cộng sự đã công bố quy trình tổng hợp bốn bước của 5-aryl-5H-thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-b]indoles (TIDIs) sử dụng phản ứng Cadogan và phản ứng ghép cặp C-N xúc tác bởi Pd [29]. Đáng chú ý, các dẫn xuất TIDI và BTIDI này đã được ứng dụng thành công trong việc chế tạo các thiết bị điện phát quang hữu cơ mới.



Hình 2. Quy trình tổng hợp các hợp chất imidazothiazole-indole bởi Prem M. S. Chauhan và cộng sự.

Trong một nghiên cứu của Chauhan và cộng sự, các hợp chất lai imidazothiazole-indole được tổng hợp sử dụng phản ứng đa thành phần Ugi (tổng hợp khung imidazothiazole) và phản ứng ghép cặp C-N tại nhóm amino bậc hai sinh ra trong bước phản ứng trước đó (Hình 2) [30]. Dựa trên ý tưởng này, chúng tôi tiếp cận theo hướng tổng hợp khung imidazothiazole-indole sử dụng các dẫn xuất amine sẵn có và ít độc hơn các dẫn xuất nitrile [31, 32]. Trong các nghiên cứu gần đây,

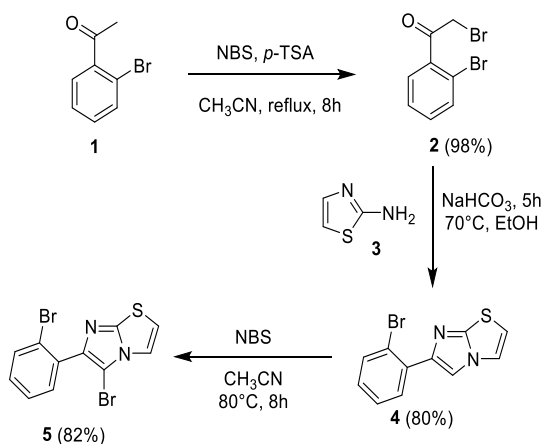
chúng tôi đã phát triển thành công một số phương pháp khả thi để tổng hợp carbazole, carboline và 5H-pyrido[2',1:2,3]imidazo[4,5-b]indoles dựa trên phản ứng ghép cặp C–N hai lần sử dụng xúc tác Cu có giá thành và độc tính thấp [33-35]. Gần đây, chúng tôi đã công bố kết quả tổng hợp TIDI thông qua phản ứng ghép cặp C-N liên tiếp sử dụng xúc tác CuI kết hợp với phối tử *L*-Proline [36]. Tiếp tục các nghiên cứu trong hướng này, chúng tôi trình bày một phương pháp tổng hợp hiệu quả các dẫn xuất TIDI thông qua phản ứng ghép cặp C-N liên tiếp sử dụng xúc tác CuI kết hợp với phối tử Ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate **L6**. Đáng chú ý, việc thay thế tác nhân oxy hóa đất liền và gây hại môi trường như AgNO₃ bằng dung môi DMSO đóng vai trò như một chất oxy hóa hiệu quả trong phản ứng ghép cặp C-N kép, đã mở ra tiềm năng ứng dụng rộng rãi cho phương pháp này.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và phương pháp chung

Hóa chất và dung môi được mua từ các nhà cung cấp AK Scientific (Mỹ) hoặc Sigma-Aldrich (Merck, Đức) và sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm. Đối với việc xác định cấu trúc phân tử, phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR được đo trên máy Bruker Advance III-600 MHz (Thụy Sĩ) với TMS làm chất nội chuẩn.

2.2. Quy trình tổng hợp



Quy trình tổng hợp hợp chất 2: Để thu được hợp chất **2**, 1-(2-bromophenyl)ethan-1-one (hợp chất **1**, 2 g, 10 mmol, 1,0 đương lượng), *N*-bromosuccinimide (1,8 g, 10 mmol, 1,0 đương lượng) và *p*-TSA (1,9 g, 10 mmol, 1,0 đương lượng) làm xúc tác cho phản ứng được hòa tan vào 20 ml CH₃CN. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 8 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, dung môi được cất quay dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được đem chiết phân lớp với hỗn hợp EtOAc/H₂O (tỷ lệ thể tích 1/1, 50 ml*3 lần). Phân lớp EtOAc được làm khô với Na₂SO₄ và cô đặc lại dưới áp suất giảm thu được hợp chất **2** có dạng dầu màu nâu (2,74 g, 98%). Hợp chất **2** được đem sử dụng luôn cho bước phản ứng tiếp theo.

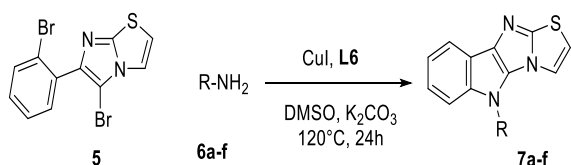
Quy trình tổng hợp hợp chất 4: Hỗn hợp gồm 2-bromo-1-(2-bromophenyl)ethan-1-one (hợp chất **2**, 2g, 7,2 mmol, 1,0 đương lượng), thiazol-2-amine (hợp chất **3**, 0,79g, 7,9 mmol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong 15 ml ethanol. Thêm vào hỗn hợp trên NaHCO₃ (0,6g, 7,2 mmol, 1,0 đương lượng) sau đó đun hồi lưu hỗn hợp ở 70 °C trong 5 giờ. Dung môi ethanol được cô loại dưới áp suất giảm, chất rắn còn lại đem chiết phân lớp với EtOAc/H₂O (tỷ lệ thể tích 1/1, 50 ml*3 lần). Thu lấy phần dung dịch hữu cơ và làm khan bằng Na₂SO₄ sau đó cất loại dung môi để thu được một chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế thêm với sắc ký cột (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 4:1) thu được hợp chất **4** (chất rắn màu trắng, 1,6g, 80%).

Hợp chất **4**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H); 8,07 (dd, *J* = 7,9; 1,8 Hz, 1H); 7,63 (dd, *J* = 8,0, 1,3 Hz, 1H); 7,42 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,37 (ddd, *J* = 7,9; 7,3; 1,3 Hz, 1H); 7,12 (ddd, *J* = 8,0; 7,3; 1,8 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149,2; 145,0; 134,5; 133,7; 131,1; 128,4; 127,5; 120,8; 118,6; 112,8; 112,1.

Quy trình tổng hợp hợp chất 5: Hợp chất **5** được tổng hợp bằng cách thêm vào dung dịch acetonitrile (30 ml) 6-(2-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole **4** (2 g, 7,16 mmol, 1,0 đương lượng) và *N*-bromosuccinimide (1,3 g, 7,16 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy đều và đun nóng ở 80 °C trong 8 giờ. Để phản ứng nguội

về đến nhiệt độ phòng sau đó loại dung môi dưới áp suất giảm. Chiết phân lớp sản phẩm với hỗn hợp EtOAc/H₂O (tỷ lệ thể tích 1/1) ba lần, mỗi lần 50 ml dung môi EtOAc. Phân lớp EtOAc được làm khô bằng Na₂SO₄ sau đó dung môi được cô loại dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 4:1) thu được hợp chất 5-bromo-6-(2-bromophenyl)imidazo[2,1-*b*]thiazole **5** là chất rắn màu trắng (2,1 g, 82%).

Hợp chất **5**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, *J* = 8,1; 1,2 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 7,6; 1,7 Hz, 1H); 7,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,37 (td, *J* = 7,5; 1,2 Hz, 1H); 7,28 – 7,23 (m, 1H); 6,93 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 148,3; 144,6; 134,0; 133,1; 132,4; 130,0; 127,1; 123,7; 117,5; 113,3; 92,9.



Quy trình tổng hợp hợp chất 7a: Một hỗn hợp gồm hợp chất **5** (120 mg, 0,335 mmol, 1,0 đương lượng), benzylamine **6a** (72 mg, 0,67 mmol, 2,0 đương lượng), copper(I) iodide (6,38 mg, 0,034 mmol, 10 mol%), ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (5,7 mg, 0,034 mmol, 10 mol%) và K₂CO₃ (139 mg, 1 mmol, 3,0 đương lượng) được hòa tan trong DMSO (1 ml) và đun ở 120°C trong 24h trong ống kín chứa đầy Argon. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được chiết với EtOAc/H₂O ba lần. Phân lớp hữu cơ được thu lại và làm khô với Na₂SO₄ sau đó dung môi được cất loại dưới áp suất giảm. Chất rắn màu nâu thu được được tinh chế sử dụng sắc ký cột (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 3:1) thu được hợp chất 5-benzyl-5H-thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole **7a** (86 mg, 85%) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất **7a**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,02 – 7,94 (m, 1H); 7,45 (dt, *J* = 8,3; 0,8 Hz, 1H); 7,41 – 7,33 (m, 3H); 7,32 – 7,26 (m, 4H); 6,55 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H); 5,50 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 139,3; 136,5; 129,3;

128,5; 127,0; 122,0; 120,2; 118,9; 118,5; 116,0; 110,1; 109,8; 48,5.

Hợp chất **7b-7f** được tổng hợp sử dụng quy trình chung như hợp chất **7a** với các dẫn xuất amine khác (**6b-6f**).

Hợp chất **7b**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,02 – 7,98 (m, 1H); 7,65 – 7,59 (m, 2H); 7,59 – 7,53 (m, 3H); 7,50 – 7,41 (m, 1H); 7,32 – 7,26 (m, 3H); 6,77 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 130,1; 127,2; 124,9; 122,5; 121,1; 118,6; 116,2; 110,7; 110,6.

Hợp chất **7c**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (ddd, *J* = 7,6; 1,5; 0,7 Hz, 1H); 7,47 – 7,42 (m, 1H); 7,31 – 7,21 (m, 4H); 7,19 – 7,11 (m, 5H); 6,60 – 6,52 (m, 2H); 5,45 (s, 2H); 2,35 (s, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139,2; 138,3; 133,5; 129,9; 127,0; 121,9; 120,1; 118,8; 118,4; 116,2; 110,0; 109,8; 48,3; 21,1.

Hợp chất **7d**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,00 – 7,89 (m, 1H); 7,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,29 – 7,25 (m, 2H); 7,21 (td, *J* = 7,5; 1,0 Hz, 1H); 5,05 (p, *J* = 8,8 Hz, 1H); 2,38 – 2,27 (m, 2H); 2,12 – 1,82 (m, 3H); 1,62 (s, 5H); 1,25 (s, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138,4; 121,6; 119,6; 118,4; 118,3; 116,7; 110,4; 110,1; 56,6; 32,1; 29,6; 24,2.

Hợp chất **7e**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (ddd, *J* = 7,7; 1,4; 0,7 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,38 (dt, *J* = 8,3; 0,9 Hz, 1H); 7,28 – 7,19 (m, 2H); 6,77 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 4,45 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 3,47 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H); 3,27 (dd, *J* = 6,0; 5,0 Hz, 2H); 2,13 – 2,06 (m, 2H); 1,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147,6; 138,2; 131,6; 130,8; 121,4; 119,7; 118,7; 118,3; 116,1; 110,1; 109,8; 77,2; 71,7; 63,7; 41,2; 30,5; 21,9.

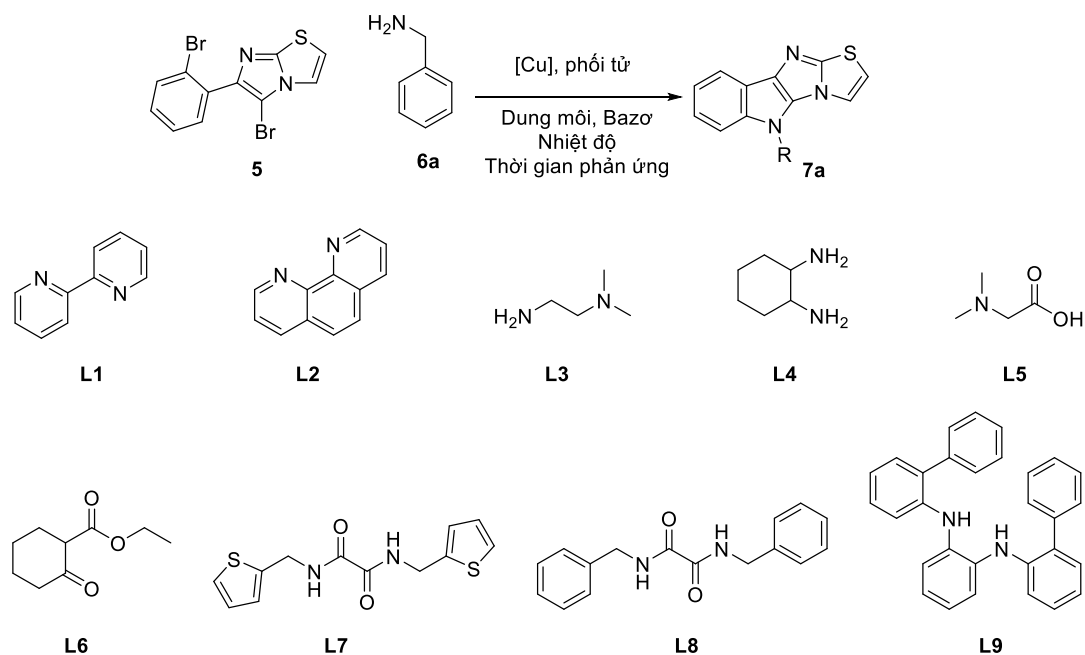
Hợp chất **7f**: ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7,96 – 7,90 (m, 1H); 7,31 – 7,23 (m, 4H); 7,25 – 7,11 (m, 9H); 6,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 4,32 – 4,23 (m, 2H); 3,88 (dt, *J* = 31,9; 7,8 Hz, 1H); 2,59 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147,7; 144,3; 143,5; 138,1; 131,9; 130,3; 128,8; 128,5; 127,8; 127,7; 127,7; 126,7; 126,3; 121,6; 119,9; 118,9; 118,4; 115,2; 110,2; 109,9; 77,2; 48,1; 43,2; 35,5; 30,9.

3. Kết quả và thảo luận

Chúng tôi bắt đầu quá trình tổng hợp bằng cách áp dụng phương pháp đã được nhóm Kumar công bố. Các chất trung gian brom hóa 4 được điều chế với hiệu suất 80% thông qua phản ứng đóng vòng ngưng tụ của hợp chất 2 với 2-aminothiazole 3. Phản ứng brom hóa

chọn lọc vị trí của hợp chất 4 với NBS tạo ra chất trung gian quan trọng 5 với hiệu suất cao (82%). Sau đó, các hợp chất trung gian 5 được sử dụng trong các phản ứng ghép cặp đồng vòng với nhiều loại amin khác nhau để tạo ra các phân tử mong muốn (xem Sơ đồ 1 và Hình 3).

Bảng 1. Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp hợp chất 7a



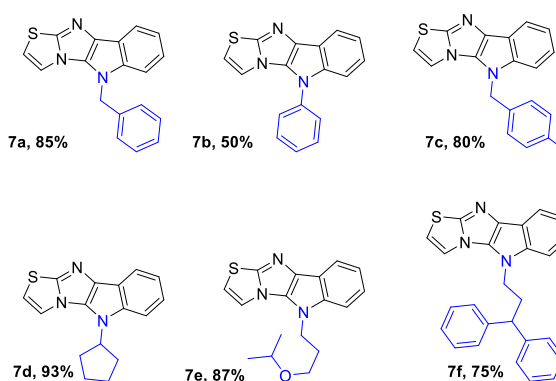
STT	Xúc tác	Phối tử	Bazơ	Dung môi	Thời gian (h)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%) ^a
1	CuI	L1	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	15
2	CuI	L2	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	20
3	CuI	L3	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	10
4	CuI	L4	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	5
5	CuI	L5	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	25
6	CuI	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	85
7	CuI	L7	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-
8	CuI	L8	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-
9	CuI	L9	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-
10	CuBr	L7	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-
11	CuBr	L8	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-
12	CuBr	L9	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	-

13	CuBr	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	53
14	CuCl	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	76
15	CuCl ₂	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	70
16	Cu(OAc) ₂	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120 °C	75
17	CuI	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	12	120 °C	76
18	CuI	L6	NaOtBu	DMSO	24	120 °C	54
19	CuI	L6	K ₃ PO ₄	DMSO	24	120 °C	63
20	CuI	L6	K ₂ CO ₃	DMF	24	120 °C	78
21	CuI	L6	K ₂ CO ₃	Toluene	24	120 °C	-
22	CuI	L6	K ₂ CO ₃	<i>t</i> -BuOH	24	120 °C	-
23	CuI	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	100 °C	82
24	CuI	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	100 °C	73
25	CuI	-	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120°C	-
26	-	L6	K ₂ CO ₃	DMSO	24	120°C	-

^a**Điều kiện phản ứng:** hợp chất **5** (0,3 mmol), chất **6a** (2 đương lượng), K₂CO₃ (3 đương lượng), xúc tác [Cu] (10 mol%), phối tử (10 mol%), nhiệt độ 120 °C, thời gian 24 giờ. ^a Hiệu suất sản phẩm thu được bằng sắc ký cột.

Để tối ưu hóa bước quan trọng này, chúng tôi chọn phản ứng của **5** với benzyl amine (**6a**) làm phản ứng mô hình (Bảng 1). Việc sử dụng các phối tử nitơ hai càng cùng với sự kết hợp các loại muối đồng đã được biết đến là điều kiện tối ưu cho phản ứng ghép C-N. Do đó, chúng tôi chỉ tập trung vào việc sàng lọc một số phối tử hai càng phổ biến để tìm ra điều kiện phù hợp nhất cho chuyển hóa này. Ban đầu, điều kiện tiêu chuẩn cho phản ứng ghép cặp C-N, sử dụng CuI/bipyridine (10 mol%/10%mol) được áp dụng. Kết quả chỉ đạt được hiệu suất 15% sản phẩm mong muốn (Mục 1, Bảng 1). Các tối ưu hóa tiếp theo không thành công với hầu hết các phối tử amin hai càng phổ biến và sản phẩm ghép cặp C-N một lần là sản phẩm phụ chính. Đặc biệt, khi sử dụng các ligand **L7**, **L8**, **L9** là các ligand đa năng do nhóm Dawei ma phát triển cũng không thành công. Hơn nữa, các ligand **L7**, **L8**, **L9** thường được sử dụng với CuBr, vì vậy chúng tôi đã sử dụng muối CuBr kết hợp với các ligand này. Kết quả vẫn không thu được sản phẩm mong muốn. Tuy nhiên, khi sử dụng phối tử ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate **L6** kết hợp với CuI cho chuyển hóa này, sản phẩm **7a** mong muốn đã được phân lập với hiệu suất 85%. Sau khi sàng lọc một số tiền xúc tác Cu kết hợp với

phối tử **L6**, chúng tôi nhận thấy rằng CuI là chất xúc tác phù hợp nhất cho phản ứng này. Một số điều kiện phản ứng khác như bazơ (Mục 18-19), dung môi (Mục 20-22) và nhiệt độ (Mục 23-24) cũng đã được khảo sát, nhưng không mang lại hiệu suất tốt hơn. Để hiểu rõ vai trò thực sự của chất xúc tác Cu và phối tử, hai thí nghiệm kiểm soát đã được thực hiện khi không có chất xúc tác CuI hoặc phối tử **L6** (Mục 25-26). Với điều kiện này, chỉ thu được lượng vết của sản phẩm **7a**.



Hình 4. Các dẫn xuất 5H-thiazolo[2,3':2,3]imidazo[4,5-*b*]indole đã tổng hợp thành công.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, sáu hợp chất được tổng hợp với hiệu suất tốt, bốn hợp chất trong số này là các chất mới. Phương pháp tổng hợp các hợp chất **7a-f** bằng phản ứng ghép cặp C-N nối tiếp sử dụng xúc tác Cu ít độc hại và rẻ hơn. Quy trình tổng hợp này thể hiện tiềm năng ứng dụng trong các chuyên hóa hóa dược và khoa học vật liệu.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo tài trợ số 104.01-2020.35.

Tài liệu tham khảo

- [1] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, Prescribed Drugs Containing Nitrogen Heterocycles: An Overview, *RSC advances*, Vol. 10, 2020, pp. 44247-44311, <https://doi.org/10.1039/D0RA09198G>.
- [2] D. K. Lang, R. Kaur, R. Arora, B. Saini, S. Arora, Nitrogen-Containing Heterocycles As Anticancer Agents: An Overview, *Anticancer Agents Med. Chem.*, Vol. 20, 2020, pp. 2150-2168, <https://doi.org/10.2174/1871520620666200705214917>.
- [3] A. Mermer, T. Keles, Y. Sirin, Recent Studies of Nitrogen Containing Heterocyclic Compounds as Novel Antiviral Agents: A Review, *Bioorg. Chem.*, Vol. 114, 2021, pp. 105076, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105076>.
- [4] R. M. Sbenati, M. H. Semreen, A. M. Semreen, M. K. Shehata, F. M. Alsaghir, M. I. El-Gamal, Evaluation of Imidazo[2,1-B]Thiazole-Based Anticancer Agents in One Decade (2011-2020): Current Status and Future Prospects, *Biorg. Med. Chem.*, Vol. 29, 2021, pp. 115897, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115897>.
- [5] B. Suliphuldevara Mathada, N. Gunavanthrao Yernale, J. N. Basha, The Multi-Pharmacological Targeted Role of Indole and its Derivatives: A Review, *Chemistryselect*, Vol. 8, 2023, pp. e202204181, <https://doi.org/10.1002/slct.202204181>.
- [6] R. Saini, N. Dharavath, S. R. Malladi, Design, Synthesis, and Antimicrobial Activity of Novel Isoxazolyl Imidazo[2,1-B]Thiazole Libraries, *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 59, 2022, pp. 1888-1906, <https://doi.org/10.1002/jhet.4524>.
- [7] G. C. Moraski, N. Deboosere, K. L. Marshall, H. A. Weaver, A. Vandeputte, C. Hastings, L. Woolhiser, A. J. Lenaerts, P. Brodin, M. J. Miller, Intracellular and in Vivo Evaluation of Imidazo[2,1-B]Thiazole-5-Carboxamide Anti-Tuberculosis Compounds, *PLoS One*, Vol. 15, 2020, pp. e0227224, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227224>.
- [8] M. S. Hussein, N. Al-Lami, Anti-Cancer and Antioxidant Activities of Some New Synthesized Mannich Bases Containing an Imidazo (2, 1-b) Thiazole Moiety, *Iraqi J. Sci.*, Vol. 63, 2022, pp. 4620-4636, <https://doi.org/10.24996/ij.s.2022.63.11.1>.
- [9] M. F. Baig, V. L. Nayak, P. Budaganaboyina, K. Mullagiri, S. Sunkari, J. Gour, A. Kamal, Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-B]Thiazole-Benzimidazole Conjugates As Microtubule-Targeting Agents, *Bioorg. Chem.*, Vol. 77, 2018, pp. 515-526, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.02.005>.
- [10] B. Karaman, N. Ulusoy Güzeldemirci, Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-B]Thiazole Derivatives as Anticancer Agents, *Med. Chem. Res.*, Vol. 25, 2016, pp. 2471-2484, <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1684-x>.
- [11] X. Deng, X. Tan, T. An, Q. Ma, Z. Jin, C. Wang, Q. Meng, C. Hu, Synthesis, Characterization, and Biological Activity of a Novel Series of Benzo[4,5]Imidazo[2,1-B]Thiazole Derivatives As Potential Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors, *Molecules*, Vol. 24, 2019, pp. 682, <https://doi.org/10.3390/molecules24040682>.
- [12] S. K. Bhattacharya, K. Andrews, R. Beveridge, K. O. Cameron, C. Chen, M. Dunn, D. Fernando, H. Gao, D. Hepworth, V. M. Jackson, V. Khot, J. Kong, R. E. Kosa, K. Lapham, P. M. Loria, A. T. Londregan, K. F. McClure, S. T. Orr, J. Patel, C. Rose, J. Saenz, I. A. Stock, G. Storer, M. VanVolkenburg, D. Vrieze, G. Wang, J. Xiao, Y. Zhang, Discovery of PF-5190457, A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Ghrelin Receptor Inverse Agonist Clinical Candidate, *ACS Med. Chem. Lett.*, Vol. 5, 2014, pp. 474-479, <https://doi.org/10.1021/ml400473x>.
- [13] A. M. Curry, D. S. White, D. Donu, Y. Cen, Human Sirtuin Regulators: The "Success" Stories, *Front. Physiol.*, Vol. 12, 2021, pp. 752117, <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.752117>.
- [14] E. Hoffmann, J. Wald, S. Lavu, J. Roberts, C. Beaumont, J. Haddad, P. Elliott, C. Westphal, E. Jacobson, Pharmacokinetics and Tolerability of SRT2104, A First-In-Class Small Molecule Activator of SIRT1, After Single and Repeated

- Oral Administration in Man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, Vol. 75, 2013, pp. 186-196, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04340.x>.
- [15] L. Fletcher, S. K. Joshi, E. Traer, Profile of Quizartinib for the Treatment of Adult Patients With Relapsed/Refractory FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia: Evidence to Date, *Cancer Manag. Res.*, Vol. 12, 2020, pp. 151-163, <https://doi.org/10.2147/CMAR.S196568>.
- [16] K. Kidoguch, M. Shibusawa, T. Tanimoto, A Critical Appraisal of Japan's New Drug Approval Process: A Case Study of FLT3-ITD Inhibitor Quizartinib, *Invest. New Drugs*, Vol. 39, 2021, pp. 1457-1459, <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01151-0>.
- [17] E. Gursoy, E. D. Dincel, L. Naesens, N. U. Guzeldemirci, Design and Synthesis of Novel Imidazo[2,1-B]Thiazole Derivatives as Potent Antiviral and Antimycobacterial Agents, *Bioorg. Chem.*, Vol. 95, 2020, pp. 103496, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103496>.
- [18] G. C. Moraski, N. Seeger, P. A. Miller, A. G. Oliver, H. I. Boshoff, S. Cho, S. Mulugeta, J. R. Anderson, S. G. Franzblau, M. J. Miller, Arrival of Imidazo[2,1-B]Thiazole-5-Carboxamides: Potent Anti-Tuberculosis Agents That Target Qcrb, *ACS Infect. Dis.*, Vol. 2, 2016, pp. 393-398, <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00154>.
- [19] S. Kumar Ritika, A Brief Review of The Biological Potential of Indole Derivatives, *Future J. Pharm. Sci.*, Vol. 6, 2020, pp. 1-19, <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00141-y>.
- [20] S. Thomas, L. L. Kleintop, G. C. Prendergast, Reliable Detection of Indoleamine 2,3 Dioxygenase-1 in Murine Cells and Tissues, *Methods Enzymol.*, Vol. 29, 2019, pp. 219-233, <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.08.008>.
- [21] M. Stiborova, J. Poljakova, E. Martinkova, L. B. Dohalska, T. Eckschlager, R. Kizek, E. Frei, Ellipticine Cytotoxicity to Cancer Cell Lines - A Comparative Study, *Interdiscip. Toxicol.*, Vol. 4, 2011, pp. 98-105, <https://doi.org/10.2478/v10102-011-0017-7>.
- [22] P. Dhyani, C. Quispe, E. Sharma, A. Bahukhandi, P. Sati, D. C. Attri, A. Szopa, J. S. Rad, A. O. Docea, I. Mardare, D. Calina, W. C. Cho, Anticancer Potential of Alkaloids: A Key Emphasis to Colchicine, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine and Vincamine, *Cancer Cell Int.*, Vol. 22, 2022, pp. 206, <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02624-9>.
- [23] H. M. Sampath Kumar, L. Herrmann, S. B. Tsogoeva, Structural Hybridization as a Facile Approach to New Drug Candidates, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 30, 2020, pp. 127514, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514>.
- [24] O. M. Soltan M. E. Shoman, S. A. A. Aziz, A. Narumi, H. Konno, M. A. Aziz, Molecular Hybrids: A Five-Year Survey on Structures of Multiple Targeted Hybrids of Protein Kinase Inhibitors for Cancer Therapy, *Eur. J. Med. Chem.*, Vol. 225, 2021, pp. 113768, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113768>.
- [25] S. Sharma, R. Das, M. Jadhav, A. Sharda, Thiazole as an Indispensable Scaffold in Anti-Leukemic Agents: A Semicentennial Review, *Chemistryselect*, Vol. 9, 2024, pp. e202400879, <https://doi.org/10.1002/slct.202400879>.
- [26] A. Singh, D. Malhotra, K. Singh, R. Chadha, P. M. S. Bedi, Thiazole Derivatives in Medicinal Chemistry: Recent Advancements in Synthetic Strategies, Structure Activity Relationship and Pharmacological Outcomes, *J. Mol. Struct.*, Vol. 1266, 2022, pp. 133479, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133479>.
- [27] P. Bhaumick, R. Kumar, S. S. Acharya, T. Parvin, L. H. Choudhury, Multicomponent Synthesis of Fluorescent Thiazole-Indole Hybrids and Thiazole-Based Novel Polymers, *J. Org. Chem.*, Vol. 87, 2022, pp. 11399-11413, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00922>.
- [28] P. K. Adhikary, S. K. Das, B. A. Hess, Jr., Synthesis, Antihypertensive Activity of Some Imidazoindole Derivatives, *J. Med. Chem.*, Vol. 19, 1976, pp. 1352-1354, <https://doi.org/10.1021/jm00233a022>.
- [29] C. H. Kim, Y. M. Baek, H. Ch. Park, Ch. J. Lee, J. Y. Shin, J. H. Lee, H. S. Jo, Preparation of Condensed Imidazoindole Compounds as Organic Electroluminescent Device, Patent, KR20150034029A, 2015.
- [30] S. Khan, V. Bajpai, H. M. Gauniyal, B. Kumar, P. M. Chauhan, Skeletal Diverse Synthesis of N-Fused Polycyclic Heterocycles Via the Sequence of Ugi-Type MCR and Cui-Catalyzed Coupling/Tandem Pictet-Spengler Reaction, *J. Org. Chem.*, Vol. 77, 2012, pp. 1414-1421, <https://doi.org/10.1021/jo202255v>.
- [31] Y. Saito, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Catalyzed By A Polysilane/SiO₂-Supported Palladium Catalyst Under Continuous-Flow Conditions, *ChemistryOpen*, Vol. 6, 2017, pp. 211-215, <https://doi.org/10.1002/open.201600166>.

- [32] N. Disney, M. Smyth, S. Wharry, T. S. Moody, M. Baumann, A Cyanide-Free Synthesis of Nitriles Exploiting Flow Chemistry, *React. Chem. Eng.*, Vol. 9, 2024, pp. 349-354, <https://doi.org/10.1039/d3re00458a>.
- [33] H. N. Do, N. M. Quan, B. V. Phuc, D. V. Tinh, N. Q. Tien, T. T. T. Nga, V. T. Nguyen, T. Q. Hung, T. T. Dang, P. Langer, Efficient Copper-Catalysed Synthesis of Carbazoles By Double N-Arylation of Primary Amines With 2,2'-Dibromobiphenyl in the Presence of Air, *Synlett*, Vol. 32, 2021, pp. 611-615, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706641>.
- [34] B. V. Phuc, H. N. Do, N. M. Quan, N. N. Tuan, N. Q. An, N. V. Tuyen, H. L. T. Anh, T. Q. Hung, T. T. Dang, P. Langer, Copper-Catalyzed Synthesis of B- And Δ -Carbolines By Double N-Arylation of Primary Amines, *Synlett*, Vol. 32, 2021, pp. 1004-1008, <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720461>.
- [35] B. V. Phuc, Q. H. Dinh, N. L. Chi, Q. T. Nguyen, T. T. Nga Truong, N. Van Tuyen, H. Nguyen, P. Langer, T. T. Dang, T. Q. Hung, Practical Synthesis of 5H-Pyrido[2',1:2,3]Imidazo[4,5-B]Indoles By Cu-Catalyzed Double C-N Coupling Reactions, *Tetrahedron*, Vol. 136, 2023, pp. 133360, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133360>.
- [36] T. Q. Hung, B. C. Q. Nguyen, B. V. Phuc, T. D. D. Van, C. M. Trang, Q. T. K. Anh, D. V. Do, H. Nguyen, Q. A. Ngo, T. T. Dang, Facile Access To 5H-Thiazolo[2',3':2,3]Imidazo[4,5-B]Indole Derivatives by Two-Fold Cu-Catalysed C-N Coupling Reactions, *Org. Biomol. Chem.*, Vol.21, 2023, pp. 8813-8818, <https://doi.org/10.1039/d3ob01515g>.