



Nghiên cứu tổng hợp hiệu quả các *bis*(indolyl)methanes qua phản ứng alkyl hóa của các indole với alcohol sử dụng xúc tác dị thể CuFe_2O_4

Efficient synthesis of *bis*(indolyl)methanes by the alkylation of indoles with alcohols using heterogeneous CuFe_2O_4 catalyst

Hà Minh Tuấn¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Bùi Hoàng Yến¹, Nguyễn Ngọc Khánh¹, Ngô Thị Thuận^{1*}, Trần Quang Hưng², Vũ Xuân Hoàn^{3,*}, Đặng Thanh Tuấn^{1*}

¹Khoa hóa học, ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐH Quốc gia Hà Nội. Địa chỉ: 19 Lê Thánh Tông, Hanoi, Vietnam

²Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Địa chỉ: 18 Hoàng Quốc Việt, Hanoi, Vietnam

³Viện Dầu khí, 167 Trung Kính Str. Yên Hòa, Cầu Giấy, Hanoi, Vietnam

*Email: dangthanhtuan@hus.edu.vn, ntthuan.dhth@gmail.com

ARTICLE INFO

Received: 20/10/2020

Accepted: 20/8/2021

Published: 25/8/2021

Keywords:

CuFe_2O_4 catalyst; Sustainable process; Alkylation; Bifunctional catalysis; Indole functionalization
Bis(3-indolyl)methane synthesis;

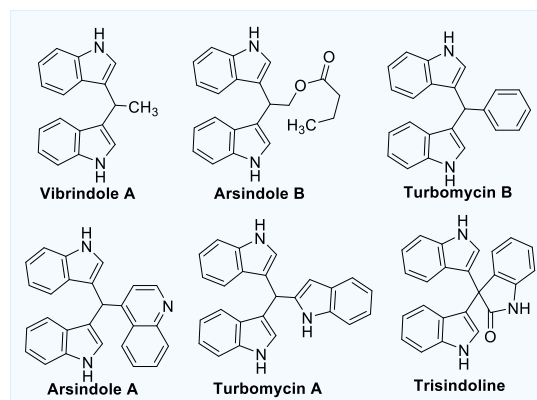
ABSTRACT

Bis(3-indolyl)methanes (BIM) are highly valuable and appear in the core structure of many natural products and pharmacologically active compounds (anticancer, anti-inflammatory, antiobesity, antimetastatic, antimicrobial, etc.). Herein, we have disclosed an air stable and highly efficient CuFe_2O_4 heterogeneous catalyst for alkylation of indoles with alcohols to give *bis*(3-indolyl)methanes in very good yields. The CuFe_2O_4 catalyst has been found to be magnetically recycled at least five times without losing significant catalytic activity.

Giới thiệu chung

Cấu trúc indole là một trong những dị vòng quan trọng nhất xuất hiện trong nhiều loại thuốc phổ biến, hóa chất nông nghiệp, vật liệu hữu cơ tiên tiến cũng như các hợp chất thiên nhiên có hoạt tính sinh học. Hơn nữa, họ indole có vai trò rất quan trọng trong hóa dược, có mặt trong hơn 3000 sản phẩm tự nhiên và 40 dược phẩm [2,3]. Đặc biệt, các dẫn xuất *bis*-(3-indolyl)methane (BIM) rất quan trọng do sự có mặt của chúng trong cấu trúc của nhiều alkaloid tự nhiên có hoạt tính sinh học (Arundine, Vibrindole A, Arsindoline A, Barakacin,...) [4-6]. Ví dụ, Arundine đã được biết đến có khả năng chống ung thư vú [4]. Vibrindole A đã được sử dụng thành công trong việc điều trị hội chứng ruột kích thích, đau cơ xơ hóa và mệt mỏi mãn tính [5]. Ngoài ra, các dẫn xuất của BIM còn đóng vai trò quan

trọng trong sự phát triển của các hợp chất có hoạt tính Dược học (chống viêm, chống ung thư, kháng vi khuẩn,...) (Hình 1) [7-12].



Hình 1: Một số alkaloid quan trọng trong tự nhiên có chứa cấu trúc BIM

Cấu trúc khung indole có thể được tổng hợp một cách hiệu quả từ các chất đầu đơn giản dựa trên các phản ứng sử dụng xúc tác kim loại[13-15]. Tuy nhiên, việc tổng hợp các phân tử lớn chứa nhiều hơn một phân tử indole từ các chất đầu đơn giản là một vấn đề đầy thách thức. Do tầm quan trọng của các dẫn xuất BIM trong việc phát triển các hợp chất có hoạt tính sinh học mới, nên đã có nhiều nghiên cứu về các phương pháp tổng hợp mới để tổng hợp hiệu quả BIM bằng cách sử dụng trực tiếp các dẫn xuất indole làm chất đầu[16-23].

Hầu hết các nghiên cứu đều dựa trên quá trình alkyl hóa trực tiếp indole với các aldehyde hoặc ketone thông qua việc sử dụng các chất xúc tác acid Lewis hoặc Bronsted[16-23]. Với sự phát triển của hóa học xanh, một loạt các quy trình mới để điều chế BIM với xúc tác là các kim loại chuyển tiếp đã được công bố[24-33]. Grigg và các cộng sự lần đầu tiên báo cáo sự hình thành BIM như một sản phẩm phụ trong phản ứng alkyl hóa indole và alcohol với xúc tác Ir[24]. Vào năm 2012, nhóm Liu đã công bố nghiên cứu quá trình tổng hợp các dẫn xuất BIM thông qua phản ứng của indole và alcohol với xúc tác Ru rất hiệu quả[25]. Một năm sau, Ohta và cộng sự đã phát triển quá trình tổng hợp BIM cũng qua alkyl hóa indole và alcohol benzylic bằng xúc tác Ru trong 24 giờ ở 110°C[26]. Năm 2020, nhóm Srimani công bố nghiên cứu quá trình tổng hợp các dẫn xuất BIM sử dụng phức ruthenium[27]. Hikawa và Yokoyama đã báo cáo một quá trình domino để điều chế các dẫn xuất BIM liên quan đến sự benzylic hóa C3-H của indole và chức hóa benzylic C-H trong nước với xúc tác Pd[28]. Vào năm 2014, nhóm Sekar đã sử dụng xúc tác $\text{FeCl}_2/\text{BINAM}$ với dicumyl peroxide làm chất oxy hóa để tổng hợp BIM với hiệu suất khá tốt[29]. Mặc dù các xúc tác đồng thể cho hiệu suất và độ chọn lọc cao hơn, nhưng các ứng dụng thực tế của chúng trong công nghiệp còn hạn chế do khó để có thể phân tách và tái sử dụng các chất xúc tác sau phản ứng[30-33]. Ngoài ra, các sản phẩm mong muốn có thể bị nhiễm các kim loại chuyển tiếp gây ảnh hưởng nghiêm trọng trong các quá trình hóa dược và sản xuất hóa chất tinh khiết[30-33]. Trong nỗ lực giải quyết vấn đề này, Babazadeh và các đồng nghiệp đã công bố quá trình tổng hợp BIM trong không khí bằng cách sử dụng các vật liệu nano Ni mang trên silica có vai trò như chất xúc tác dị thể hoạt tính cao[34]. Gần đây, một phương pháp tổng hợp BIM bằng phản ứng alkyl hóa của indole và alcohol với việc sử dụng $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{TPP-Cu}$ làm chất xúc tác quang dưới ánh sáng xanh của đèn LED đã được công bố[35]. Nhìn chung, các quy trình tổng hợp các dẫn xuất BIM thường yêu cầu các

xúc tác được thiết kế phức tạp hoặc điều kiện phản ứng đặc biệt không thuận tiện trong ứng dụng thực tế. Ngoài ra, các xúc tác dị thể này chỉ có thể hoạt động tốt với các dẫn xuất của benzyl alcohol nhưng đối với các alcohol aliphatic vẫn gặp nhiều khó khăn (hiệu suất thấp) trong việc tổng hợp các sản phẩm BIM mong muốn.

Trong những năm gần đây, các hạt nano mang từ tính được coi là xúc tác dị thể hiệu quả trong các chuyển hóa hữu cơ quan trọng do những đặc tính nổi trội của chúng chẳng hạn như, dễ tái chế, lượng kim loại thất thoát ít và hoạt tính xúc tác cao[36,37]. Các hạt nano Cu đã được biết đến là một xúc tác dị thể được sử dụng trong những quá trình chuyển hóa hữu cơ quan trọng như phản ứng chuyển hydro, C-N, C-O, C-S coupling, phản ứng Sonogashira hay phản ứng Click.^[15] Một ưu điểm khác của việc sử dụng xúc tác từ tính này đó là khả năng thu hồi xúc tác dễ dàng bằng cách sử dụng nam châm[36-42]. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này là khám phá ra các đặc tính thú vị của chất xúc tác này trong phản ứng alkyl hóa indole với alcohol. Xúc tác CuFe_2O_4 bền trong môi trường không khí và có thể xúc tác cho quá trình tổng hợp các dẫn xuất của BIM từ indole và các benzylic alcohol một cách rất hiệu quả trong điều kiện êm dịu.

Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Hóa chất

Các hóa chất và dung môi được mua sẵn từ các công ty Hóa chất và được sử dụng như trong quy trình mà không cần tinh chế thêm. Để phân tách và tinh sạch sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột, dung môi được cất loại để tinh sạch bằng máy cất quay đã được sử dụng. Các phản ứng được thực hiện trên máy khuấy từ gia nhiệt và theo dõi quá trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) sử dụng các tấm bản mỏng Merck Silica Gel 60 F254. Việc tinh chế sắc ký của các sản phẩm được thực hiện trên cột nhồi silica gel.

Quy trình chung để tổng hợp các hợp chất BIM (1-9)

Một hỗn hợp gồm indole (0,3 mmol), alcohol (1,2 mmol), CuFe_2O_4 (7,2 mg, 10 mol%) và LiOtBu (24 mg, 1.0 đương lượng) được nạp trong bình cầu. Bình cầu này được cắm sinh hàn hồi lưu và cả hệ thống được nhúng trong bát chứa dầu silicon đã được làm nóng trước ở 80 °C và phản ứng khuấy trong 24 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite

bằng nước nóng để loại bỏ lượng alcohol dư. Pha hữu cơ được rửa bằng etyl axetat, sau đó được làm khô bằng natri sunfat (Na_2SO_4). Cặn cô đặc được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat).

Các phương pháp đặc trưng vật liệu xúc tác và cấu trúc của các sản phẩm BIM

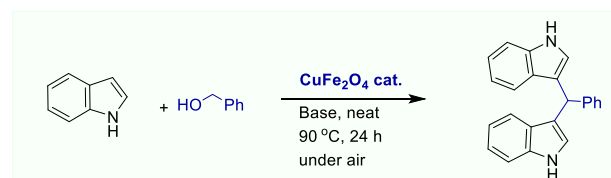
Phép đo nhiễu xạ tia X (XRD) được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ Bruker D-8 Advance SWAX. Hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) và quang phổ tia X phân tán năng lượng (EDX) được ghi lại trên máy JEOL JEM 6700F. Phổ NMR của các sản phẩm BIM được đo trong dung môi CDCl_3 bằng cách sử dụng một cryoprob trên máy Bruker Avance 400 (400 MHz, ^1H -NMR; 101MHz, ^{13}C -NMR). Độ chuyển dịch hóa học δ được tính bằng đơn vị ppm so với tetramethylsilan (TMS) đối với phổ ^1H - và ^{13}C -NMR và cũng được hiệu chuẩn theo peak của dung môi đo phổ.

Kết quả và thảo luận

Đáng chú ý là khi chỉ sử dụng xúc tác CuFe_2O_4 5 mol% những vẫn tạo thành BIM với hiệu suất 92% (Bảng 1, mục 7). Phản ứng alkyl hóa này cũng được thực hiện ở nhiệt độ thấp hơn (60°C) thì chỉ có một lượng nhỏ sản phẩm BIM được hình thành. Đặc biệt, khi rút ngắn thời gian phản ứng xuống 12 giờ, lượng sản phẩm BIM hình thành thu được với hiệu suất lên đến 93%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tin rằng O_2 trong không khí có vai trò là tác nhân oxy hóa alcohol thành aldehyde tương ứng. Một thí nghiệm đối chứng đã được thực hiện trong khí quyển argon thì chỉ mang lại sản phẩm BIM ở hiệu suất rất thấp (Bảng 1, mục 12). quá trình tối ưu hóa, một số điều kiện với các nguồn muối Cu khác nhau ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuCl_2 , CuCl) đã được thử nghiệm và chúng đều cho một hỗn hợp gồm sản phẩm chuyển hydro và bis(3-indolyl)phenylmethane (BIM). Từ kết quả này có thể nhận thấy sản phẩm BIM được hình thành ở nhiệt độ thấp hơn. Để tối đa hóa sự hình thành bis(3-indolyl)phenylmethane, các nguồn đồng khác nhau cũng đã được đưa vào thử nghiệm. Điều thú vị là với sự có mặt của xúc tác nano CuFe_2O_4 (10mol%), sản phẩm BIM thu được với hiệu suất lên đến 96% ở điều kiện êm dịu (90°C). Sau đó, các vật liệu nano (CuO và Fe_3O_4) cũng được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng này nhưng chỉ thu được BIM với hiệu suất thấp (Bảng 1, mục 1 và 2). Do đó, hiệu ứng tương hỗ lẫn nhau của các kim loại Fe và Cu trong cấu trúc spinel có lẽ đã mang lại xúc tác nano CuFe_2O_4 có hoạt tính cao như vậy. Ảnh hưởng của các base đối với khả năng hình thành BIM rất rõ ràng. Trong khi các base

KOt-Bu , KOH , K_2CO_3 không cho hiệu suất như mong muốn thì LiOt-Bu được phát hiện là base thích hợp nhất để tạo sản phẩm BIM với hiệu suất cao nhất (Bảng 1, mục 3). Trong trường hợp không sử dụng base, chỉ có một lượng nhỏ sản phẩm BIM được hình thành sau 24 giờ (Bảng 1, mục 8).

Bảng 1: Bảng tối ưu hóa các điều kiện phản ứng tổng hợp bis(3-indolyl) phenylmethane



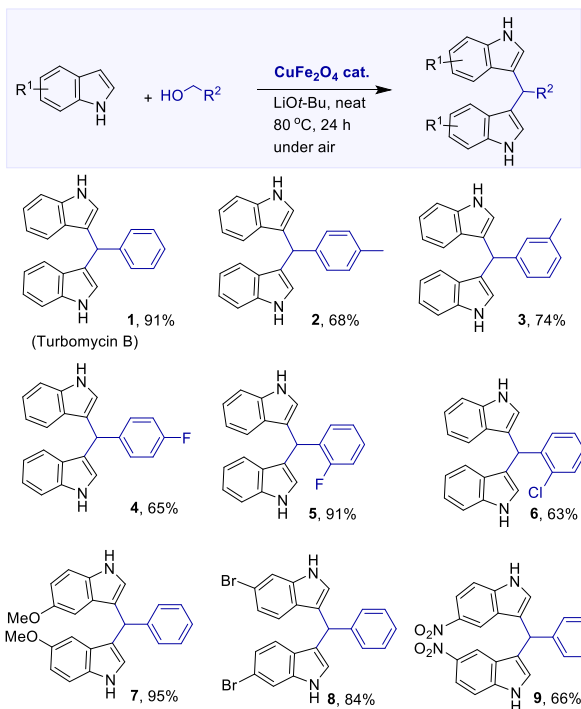
Mục ^[a]	Xúc tác (mol%)	Base (equiv.)	Nhiệt độ ($^\circ\text{C}$)	Hiệu suất (%) ^[a]
1	CuO (10)	LiOtBu (1)	90	29
2	Fe_3O_4 (10)	LiOtBu (1)	90	21
3	CuFe_2O_4(10)	LiOtBu (1)	90	96
4	CuFe_2O_4 (10)	KOtBu (1)	90	58
5	CuFe_2O_4 (10)	KOH (1)	90	72
6	CuFe_2O_4 (10)	K_2CO_3 (1)	90	25
7	CuFe_2O_4 (5)	LiOtBu (1)	90	92
8	CuFe_2O_4 (10)	-	90	-
9	CuFe_2O_4 (10)	LiOtBu (1)	70	12
10	CuFe_2O_4 (10)	LiOtBu (1)	80	95
11	CuFe_2O_4(10)	LiOtBu (1)	80	93^[b]
12	CuFe_2O_4 (10)	LiOtBu (1)	80	6 ^[c]

^[a] Hiệu suất. ^[b] Phản ứng trong 12 giờ ^[c] Phản ứng trong argon

Đáng chú ý, khi chúng tôi hạ nhiệt độ xuống 80°C và rút ngắn thời gian phản ứng xuống 12h, sản phẩm BIM vẫn được tách ra với hiệu suất 93% (Bảng 1, mục 11). Với điều kiện tối ưu hóa trong tay, phạm vi ứng dụng của phản ứng này với các chất nền khác nhau được nghiên cứu. Đầu tiên, một loạt các dẫn xuất của benzyl

<https://doi.org/10.51316/jca.2021.057>

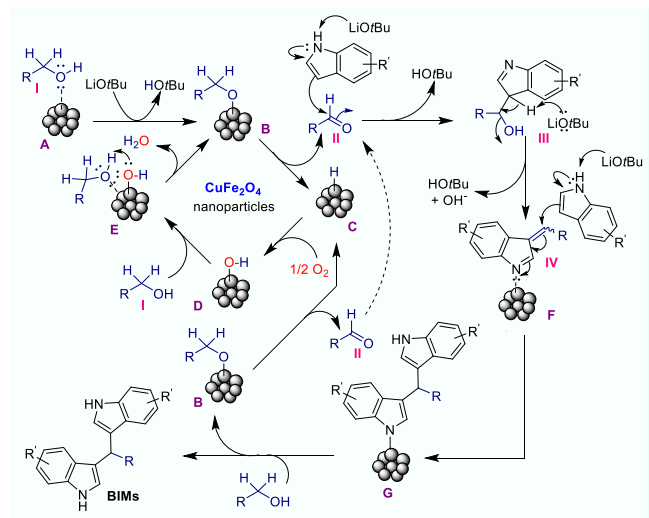
alcohol được sử dụng trong quá trình alkyl hóa indole. Nhìn chung, các dẫn xuất BIM đều được tổng hợp với hiệu suất cao khi indole phản ứng với các dẫn xuất của benzylic alcohol có chứa nhóm cho hoặc nhóm hút điện tử (Bảng 2, hợp chất 1-6). Đặc biệt là trong những sản phẩm này, Turbomycin B một hợp chất có hoạt tính kháng viêm đã được điều chế một cách dễ dàng với hiệu suất là 95% (hợp chất 1). Ngoài ra, xúc tác CuFe_2O_4 cũng cho thấy sự hiệu quả trong quá trình alkyl hóa các dẫn xuất của indole với benzyl alcohol. Indole chứa các nhóm methoxy, bromine, hay nhóm hút điện tử mạnh như nitro đều cho các sản phẩm tương ứng với hiệu suất khá cao (hiệu suất lên đến 95%) (Bảng 2).



Bảng 2: Bảng scope của phản ứng alkyl hóa indole với các alcohol

Từ các kết quả i) các thí nghiệm đối chứng trong Bảng 1 (mục 8-12) đã chứng minh vai trò thiết yếu của base và O_2 trong quá trình chuyển hóa và ii) một lượng lớn aldehyde được hình thành trong quá trình phản ứng được quan sát bằng phương pháp GC-MS, bởi vậy chúng tôi mạnh dạn đề xuất một cơ chế phản ứng như được trình bày trong Hình 2. Quá trình chuyển hóa bắt đầu bởi sự hấp phụ của alcohol lên trên bề mặt của các hạt nano CuFe_2O_4 thông qua cặp điện tử tự do trên nguyên tử oxy của alcohol (cấu trúc A trong Hình 2)[43-45]. Tuy nhiên, do tương tác yếu của liên kết phối trí này, để kích hoạt được liên kết OH yêu cầu phải vượt qua rào cản năng lượng cao, như trong một số nghiên cứu trước đây với một số phản ứng oxy hóa khác trên xúc tác CuO [46]. Bước này được thực hiện dễ

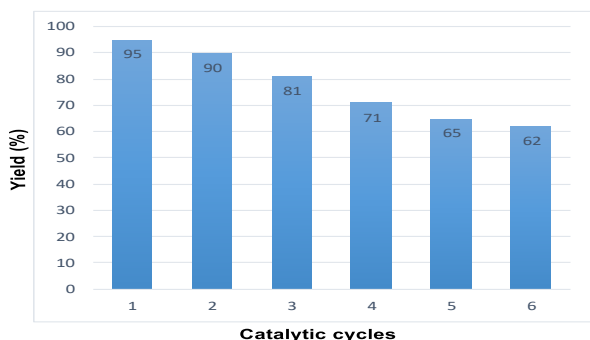
dàng hơn qua phản ứng chuyển proton với base LiOt-Bu . Sau khi cấu trúc A được hoạt hóa bởi xúc tác, alkoxy được tạo thành có thể dễ dàng chuyển hóa trên bề mặt xúc tác oxide kim loại (chất trung gian B trong Hình 2)[47,48], tạo ra aldehyde (II) và hydride kim loại C liên kết mạnh với bề mặt của CuFe_2O_4 , nhưng sau đó được chuyển thành hydroxy kim loại (M-OH ($\text{M} = \text{Cu}$ hoặc Fe)) bằng cách kết hợp với O_2 phân tử[49,50]. Bước này rất quan trọng trong việc ổn định cấu trúc của oxide kim loại trong quá trình phản ứng, vì sự tích tụ của hydride trên bề mặt của các oxide kim loại thường dẫn đến sự khử nhanh các oxide kim loại thành các kim loại và làm mất hoạt tính xúc tác như đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây[43, 48, 51]. Hơn nữa, nhóm hydroxyl của hydroxy kim loại đó cũng có thể tạo điều kiện hoạt hóa liên kết OH của alcohol ban đầu thông qua việc lấy nguyên tử hydrogen ở mức hàng rào năng lượng thấp (trung gian E trong Hình 1), tái sinh alkoxy kim loại trung gian và H_2O [43, 44, 46]. Thật vậy, việc tạo ra H_2O cũng đã được đề xuất bởi một số báo cáo trước đây[44-46]. Khi aldehyde (II) được tạo thành, nó dễ dàng phản ứng với indole để tạo ra chất trung gian (III), tiếp đó tách H_2O tạo thành trung gian (IV).



Hình 2: Đề xuất chu trình xúc tác của CuFe_2O_4 trong sự hình thành sản phẩm BIM

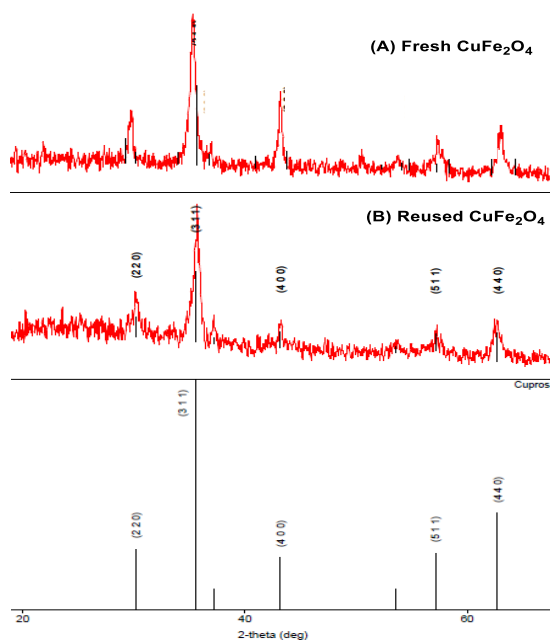
Cuối cùng, bước quan trọng nhất trong quá trình chuyển đổi tổng thể là phản ứng cộng 1,4 giữa chất trung gian IV và indole để tạo thành sản phẩm BIM (thông qua trung gian F). Nếu không có chất xúc tác, các rào cản năng lượng của loại phản ứng này được báo cáo là rất cao ~ 46 kcal / mol trong các nghiên cứu trước đây[47,48], cản trở quá trình phản ứng. Do đó, bề mặt oxide kim loại có thể ổn định trạng thái chuyển tiếp của phản ứng này thông qua việc tạo phối

trí với cặp electron duy nhất của nguyên tử N và giảm rào cản của bước này đi 20-30 kcal / mol, làm cho phản ứng này khả thi hơn nhiều[47,48]. Sự hình thành chất trung gian G có thể xảy ra khi nó phản ứng với một alcohol khác để tạo ra sản phẩm BIM và alkoxide kim loại (chất trung gian B). Vì vậy, vai trò quan trọng của xúc tác CuFe_2O_4 là tạo điều kiện thuận lợi cho việc hình thành andehyde và sau đó thúc đẩy phản ứng cộng 1,4 thông qua con đường có năng lượng hoạt hóa thấp hơn.

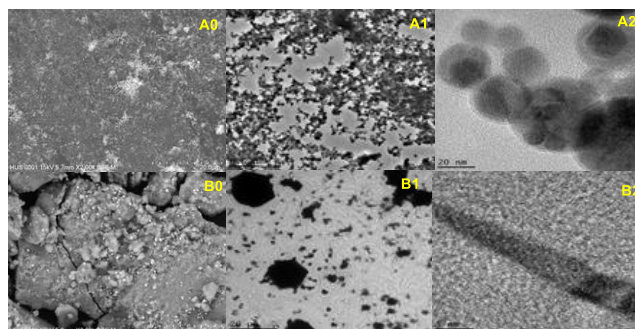


Hình 3: Khả năng tái sử dụng của xúc tác CuFe_2O_4

Ưu điểm chính của xúc tác dị thể so với xúc tác đồng thể đó là tính ổn định và khả năng tái sử dụng. Đáng chú ý, bằng cách sử dụng một nam châm áp bên ngoài, CuFe_2O_4 có thể được thu hồi và tái sử dụng ít nhất năm lần mà vẫn giữ được hoạt tính xúc tác khá tốt trong quá trình alkyl hóa indole với benzyl alcohol (Hình 3). Vì vậy, một số nghiên cứu về đặc tính của xúc tác và khả năng tái sử dụng là cần thiết để xác nhận tính ổn định của xúc tác CuFe_2O_4 sau mỗi phản ứng.



Hình 4: Các dạng XRD của CuFe_2O_4 : (A) xúc tác ban đầu (B) xúc tác được tái sử dụng



Hình 5: Ảnh SEM (A0, B0) & HRTEM (A1, A2, B1, B2) của CuFe_2O_4 : xúc tác ban đầu (hàng trên) và tái sử dụng (hàng dưới)

Các nghiên cứu XRD được thực hiện trên các chất xúc tác CuFe_2O_4 ban đầu và xúc tác được tái sử dụng để phát hiện những thay đổi trong cấu trúc tinh thể. Như trong Hình 3, pha CuFe_2O_4 hiển thị các peak điển hình, xuất hiện ở $2\theta = 30,1^\circ, 35,6^\circ, 43,1^\circ, 57,1^\circ, 62,7^\circ$ có thể được quy cho các chỉ số Miller (220), (311), (400), (511) và (440) phản ánh cấu trúc spinel lập phương của CuFe_2O_4 . Kích thước hạt trung bình của xúc tác ban đầu được ước tính bằng cách sử dụng phương trình Scherrer là khoảng 116 nm. Sau năm lần tái chế, xúc tác CuFe_2O_4 tái sử dụng được chụp XRD và kết quả cho thấy các peak đặc trưng giống với xúc tác ban đầu vẫn xuất hiện trên giản đồ XRD. Tuy nhiên, ngoài các peak đặc trưng này, có thêm sự xuất hiện một số pha vô định hình trên đường nền, chứng tỏ rằng cấu trúc spinel tinh thể phần lớn được bảo toàn. Thêm vào đó, kích thước hạt nano của xúc tác tăng nhẹ lên khoảng 157 nm, có thể do sự kết tụ của các hạt nano trong quá trình phản ứng. Đây có thể là lý do chính liên quan đến sự giảm hoạt tính của xúc tác sau mỗi lần tái sử dụng. Ảnh SEM và HRTEM của các mẫu CuFe_2O_4 ban đầu và tái sử dụng cũng được chụp (Hình 5). Mẫu CuFe_2O_4 ban đầu cho thấy các hạt mịn, đều đặn trong khi mẫu tái sử dụng cho thấy các hạt lớn hơn và không đồng đều, có thể là do sự kết tụ của các hạt nano tạo thành các cụm cluster.

Kết luận

Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo việc sử dụng xúc tác dị thể CuFe_2O_4 một cách hiệu quả trong phản ứng alkyl hóa các indole với một loạt các alcohol để tạo thành các dẫn xuất BIM ở điều kiện êm dịu trong không khí. O_2 trong không khí được xác nhận là tác nhân oxy hóa alcohol thành aldehyde. Xúc tác CuFe_2O_4 có độ ổn định cao và có thể được tái sử dụng ít nhất năm lần mà vẫn giữ được hoạt tính khá tốt. Hệ xúc tác CuFe_2O_4 đã được ứng dụng trong tổng hợp

Turbomycin B, một hợp chất tự nhiên có hoạt tính kháng sinh với hiệu suất cao. Mặc dù vai trò thực sự của các vị trí tâm xúc tác Cu và/hoặc Fe trong vật liệu CuFe_2O_4 hiện chưa rõ ràng, nhưng nghiên cứu này có thể hữu ích trong việc phát triển các ứng dụng mới của chất xúc tác này trong tổng hợp Hữu cơ hay tổng hợp hóa Dược. Các nghiên cứu sâu hơn để hiểu bản chất của phản ứng này và vai trò thực sự của các tâm xúc tác trong cấu trúc CuFe_2O_4 bằng cách sử dụng các phương pháp phân tích tiên tiến (như EPR và XPS) kết hợp với tính toán DFT đang được chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia Việt Nam (NAFOSTED) theo tài trợ số 104.01-2018.30.

Tài liệu tham khảo

- R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, 1996.
- J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 1172. <https://doi.org/10.1021/ja017255c>
- Y. C. Wan, Y. H. Li, C. X. Yan, M. Yan, Z. L. Tang, *Eur. J. Med. Chem.* 183 (2019) 111691. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111691>
- Y. Zhang, X. R. Yang, H. Zhou, S. L. Li, Y. Zhu, Y. Li, *Org. Chem. Front.* 5 (2018) 2120. <https://doi.org/10.1039/C8QO00341F>
- F. Ling, L. Xiao, L. Fang, C. Feng, Z. Xie, Y. Lv, W. Zhong, *Org. Biomol. Chem.* 16 (2018) 9274. <https://doi.org/10.1039/C8OB02805B>.
- R. R. Jella, R. Nagarajan, *Tetrahedron* 69 (2013) 10249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.10.037>.
- M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Chem. Rev.* 110 (2010) 2250. <https://doi.org/10.1021/cr900195a>
- S. Wang, K. Fang, G. Dong, S. Chen, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 6678. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.065>
- M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.* 89 (2015) 421. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.065>
- S. B. Bharate, J. B. Bharate, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, R. Mudududdla, R. R. Yadav, B. Singh, P. R. Sharma, S. Maity, B. Singh, I. A. Khan, R. A. Vishwakarma, *Eur. J. Med. Chem.* 63 (2013) 435. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.024>
- M. Marrelli, X. Cachet, F. Conforti, R. Sirianni, A. Chimento, V. Pezzi, S. Michel, G. A. Statti, F. Menichini, *Nat. Prod. Res.* 27 (2013) 2039. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.824440>
- J. Lee, *Nutr. Cancer* 71 (2019) 992. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1577979>.
- J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed., Wiley, UK, 2020. <https://doi.org/10.1201/9781003072850>
- G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* 106 (2006) 2875. <https://doi.org/10.1021/cr0505270>
- S. L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2009) 2190. <https://doi.org/10.1039/B817310A>
- M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 9608. <https://doi.org/10.1002/anie.200901843>
- M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian, *Chem. Rev.* 110 (2010) 2250. <https://doi.org/10.1021/cr900195a>
- X. Liu, S. Ma, P. H. Toy, *Org. Lett.* 21 (2019) 9212. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03578>
- T. Yang, H. Lu, Y. Shu, Y. Ou, L. Hong, C.-K. Au, R. Qiu, *Org. Lett.* 22 (2020) 827. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03578>
- C. D. Huo, C. G. Sun, C. Wang, X. D. Jia, W. J. Chang, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 1 (2013) 549. <https://doi.org/10.1021/sc400033t>
- S. Bayindir, N. A. Saracoglu, *RSC Adv.* 6 (2016) 72959. <https://doi.org/10.1039/C6RA16192H>
- G. M. Shelke, V. K. Rao, R. K. Tiwari, B. S. Chhikara, K. Parang, A. Kumar, *RSC Adv.* 3 (2013) 22346. <https://doi.org/10.1039/C3RA44693J>
- T. A. Grigolo, S. Denofre, F. Manarin, G. V. Botteselle, P. Brandão, A. Amaral, E. A. de Campos, *Dalton Trans.* 46 (2017) 15698. <https://doi.org/10.1039/C7DT03364H>
- S. Whitney, R. Grigg, A. Derrick, A. Keep, *Org. Lett.* 9 (2007) 3299. <https://doi.org/10.1021/ol071274v>

25. S. Zhang, W. Fan, H. Qu, C. Xiao, N. Wang, L. Shu, Q. Hu, L. Liu, *Curr. Org. Chem.* 16 (2012) 942. <https://doi.org/10.2174/138527212800194827>
26. A. E. Putra, K. Takigawa, H. Tanaka, Y. Ito, Y. Oe, T. Ohta, *Eur. J. Org. Chem.* 15 (2013) 6344. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300744>
27. N. Biswas, R. Sharma and D. Srimani, *Adv. Synth. Catal.* 362 (2020) 2902. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000326>
28. H. Hikawa, Y. Yokoyama, *RSC Adv.* 3 (2013) 1061. <https://doi.org/10.1039/C2RA21887A>
29. S. Badigenchala, D. Ganapathy, A. Das, R. Singh, G. Sekar, *Synthesis* 46 (2014) 101. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340052>.
30. V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Green Chem.* 12 (2010) 743. <https://doi.org/10.1039/B921171C>
31. C. Descorme, P. Gallezot, C. Geantet, C. George, *ChemCatChem* 4 (2012) 1897. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200483>
32. P. Munnik, P. E. de Jongh, K. P. de Jong, *Chem. Rev.* 115 (2015) 6687. <https://doi.org/10.1021/cr500486u>
33. L. Liu, A. Corma, *Chem. Rev.* 118 (2018) 4981. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00776>
34. R. R. Hosseinzadeh-Khanmiri, Y. Kamel, Z. Keshvari, A. Mobaraki, G. H. Shahverdizadeh, E. Vessally, M. Babazadeh, *Appl. Organomet. Chem.* 32 (2018) e4452. <https://doi.org/10.1002/aoc.4452>
35. H. Mohammadi, H. R. Shaterian, *ChemistrySelect* 4 (2019) 8700. <https://doi.org/10.1002/slct.201901586>.
36. R. Hudson, Y. Feng, R. S. Varma, A. Moores, *Green Chem.* 16 (2014) 4493. <https://doi.org/10.1039/C4GC00418C>
37. N. Yan, C. Xiao, Y. Kou, *Coord. Chem. Rev.* 254 (2010) 1179. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.02.015>
38. N. Panda, A. K. Jena, S. Mohapatra, *Chem. Lett.* 40 (2011) 956. <https://doi.org/10.1246/cl.2011.956>
39. N. Panda, A. K. Jena, S. Mohapatra, S. R. Rout, *Tetrahedron Lett.* 51 (2011) 1924. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.02.050>
40. R. Zhang, J. Liu, S. Wang, J. Niu, C. Xia, W. Sun, *ChemCatChem* 3 (2011) 146. <https://doi.org/10.1002/cctc.201000254>
41. K. Swapna, S. N. Murthy, M. T. Jyothi, Y. V. D. Nageswar, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 5989. <https://doi.org/10.1039/C1OB05597F>.
42. R. Hudson, *Synlett* 24 (2013) 1309. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338949>
43. P. N. Amaniampong, Q. T. Trinh, J. J. Varghese, R. Behling, S. Valange, S. H. Mushrif, F. Jérôme, *Green Chemistry* 20 (2018) 2730. <https://doi.org/10.1039/C8GC00961A>
44. P. N. Amaniampong, Q. T. Trinh, K. De Oliveira Vigier, D. Q. Dao, N. H. Tran, Y. Wang, M. P. Sherburne, F. Jérôme, *J. Am. Chem. Soc.*, 141 (2019) 14772. <https://doi.org/10.1039/C8GC00961A>
45. Q. T. Trinh, B. K. Chethana, S. H. Mushrif, *J. Phys. Chem. C* 119 (2015) 17137. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.5b03534>
46. J. E. De Vrieze, J. W. Thybaut, M. Saeys, *ACS Catal.* 8 (2018) 7539. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01652>
47. C. Sarkar, S. Pendem, A. Shrotri, D. Q. Dao, P. P. T. Mai, T. N. Nguyen, D. R. Chandaka, T. V. Rao, Q. T. Trinh, M. P. Sherburne, J. Mondal, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 11 (2019) 11722. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b18675>
48. R. Singuru, Q. T. Trinh, B. Banerjee, B. G. Rao, L. Bai, A. Bhaumik, B. M. Reddy, H. Hirao, J. Mondal, *ACS Omega* 1 (2016) 1121. <https://doi.org/10.1021/acsomega.6b00331>
49. M. Schlangen, H. Schwarz, *Hel. Chim. Acta* 91 (2008) 379. <https://doi.org/10.1002/hlca.200890043>
50. Q. T. Trinh, J. Yang, J. Y. Lee, M. Saeys, *J. Catal.* 291 (2012) 26. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2012.04.001>
51. P. N. Amaniampong, Q. T. Trinh, B. Wang, A. Borgna, Y. Yang, S. H. Mushrif, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 8928. <https://doi.org/10.1002/ange.201503916>