

NGHIÊN CỨU KHẢ NĂNG XÚC TÁC CỦA MỘT SỐ PHỨC CHẤT PALLADIUM TRONG TỔNG HỢP 3'-HYDROXY-4'-PHENYL-4'H-SPIRO[INDOLE-3,5'-[1,2,4] OXADIAZOL]-2(1H)-ON

Đến tòa soạn 11-01-2022

Đỗ Huy Hoàng*, Vũ Quang Huy, Trần Thị Hằng

Khoa hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự Nhiên, ĐHQGHN

Email: dohuyhoang@hus.edu.vn

SUMMARY

THE CATALYSIS OF PALLADIUM COMPLEX TO SYNTHESIZE 3'-HYDROXY-4'-PHENYL-4'H-SPIRO[INDOLE-3,5'-[1,2,4] OXADIAZOL]-2(1H)-ON

In the present study, complex of palladium (II) had been synthesized and applied as a catalyst to synthesize new indole derivative 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4] oxadiazol]-2(1H)-on (H1) with high efficiency. The structures of the compounds were determined by comprehensive spectroscopic analyses of their ^1H ; ^{13}C NMR and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Besides, this study also shows the optimal conditions for synthesis of compound H1 and its ability to inhibit enzyme α -glucosidase.

Keywords: indole derivative, palladium complex. 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4] oxadiazol]-2(1H)-on, α -glucosidase.

1. MỞ ĐẦU

Cấu trúc indole là một trong những dị vòng quan trọng nhất xuất hiện trong nhiều loại thuốc phổ biến, hóa chất công 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 [1, 9]. Đặc biệt, các dẫn chất của indole như indolin-2-on hay chứa nhóm sulfonamide đang rất được quan tâm và đã được biết đến với các tác dụng: kháng khuẩn, kháng nấm, kháng vi-rút, giảm đau, chống viêm, gây độc tế bào ung thư, tác dụng trên hệ thống tim mạch như chống đau nửa đầu, bệnh tim thiếu máu cục bộ, co thắt động mạch, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp, chống co giật, chống trầm cảm và ức chế quá trình dung nạp carbohydrate,[4, 5, 7]

Cấu trúc khung indole có thể được tổng hợp một cách hiệu quả từ các chất đầu đơn giản dựa trên hóa học hữu cơ cổ điển như phản ứng trùng ngưng Fischer hay phản ứng *Leimgruber-Batcho* cũng như các phản ứng tạo liên kết ngang sử dụng xúc tác kim [2, 3, 10]. Tuy nhiên, khả năng ứng dụng của các dẫn suất indole rất lớn và có nhiều triển vọng, các nghiên cứu tối ưu hóa các phản ứng kinh điển cũng như tổng hợp các hợp chất mới có chứa nhóm indole vẫn luôn là thách thức và mục tiêu của các nhóm nghiên cứu.

Nhận thấy, một số dẫn suất của indole có khả năng ứng dụng trong các dược chất ức chế khả năng dung nạp glucose và các carbohydrate [6], chúng tôi công bố quy trình tổng hợp dẫn chất mới của indole 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4] oxadiazol]-2(1H)-on sử dụng các xúc tác là phức chất của

palladium(II). Từ đó, tối ưu hóa quy trình tổng hợp dẫn chất trên với hiệu suất tốt trong điều kiện và xúc tác thích hợp. Sản phẩm được thử hoạt tính ứng chế enzyme α -glucosidase.

2. THỰC NGHIỆM

Hóa chất

Dichloromethane (98%); dimethylformamide (97%); ethanol (96%); hexane (96%); hydrazine dihydrochloride (95%); ethyl acetate (98%); methanol (93%); natri carbonate (98%); isatin (96%); 1,3-diphenylurea (93%); naphthalene (99%); 4-phenyl-1,2,4-triazol (97%); benzyl bromide (93%); Pd(OAc)₂ (95%); triphenylphosphine (95%); tricyclohexylphosphine (95%); tetrakis (triphenyl-phosphine) palladium(0) (94%); Acetonitrile (93%) và nước cất. Các hóa chất được mua từ trung quốc và sử dụng trực tiếp mà không cần qua tinh chế.

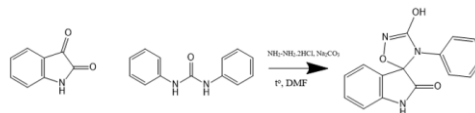
Các xúc tác được sử dụng ở đây bao gồm các phức chất của Palladium: Pd(OAc)₂; tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0); phức chất: trans-[PdBr₂(ⁱPr₂-bimy)(Nap-tazy)] (XT1), trans-[PdBr₂(ⁱPr₂-bimy)(Dipp-tazy)] (XT2), trans-[PdBr₂(ⁱPr₂-bimy)(Ph-tazy)] (XT3), trans-[PdBr₂(ⁱPr₂-bimy)(Mes-tazy)] (XT4). Trong đó, XT1-4 được tổng hợp từ hệ 2 phối tử gồm 1,2-diisopropylbenzimidazole (ⁱPr₂-bimy) và các dẫn xuất khác nhau của triazolin-5-ylidene (tazy) lần lượt tương ứng với nhóm thế tại vị trí N số 4 là naphthyl (Nap), 2,6-diisopropylphenyl (Dipp), phenyl (ph) và mesityl (Mes). Các xúc tác XT1-4 được tổng hợp lại theo bài báo tham khảo [8].

Tổng hợp dẫn chất 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]oxadiazol]-2(1H)-on

Hỗn hợp gồm hỗn hợp 0,2 (g) chất isatin (1) (1,359 mmol); 0,2885 (g) diphenyl urea (2) (1,359 mmol); 1,1526 (g) Na₂CO₃ (0,011 mol); 0,572 (g) N₂H₄.2HCl (0,0178 mmol); xúc tác và phối tử, 2 ml DMF trong khí quyển N₂, tại nhiệt độ 160°C trong thời gian 12 giờ trong bình thủy nhiệt. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội về nhiệt độ phòng, 5mL nước được thêm vào hỗn hợp và chiết bằng DCM (4 lần x 5mL). Làm khan dịch chiết bằng Na₂SO₄ khan, rồi cô dung

môi ở áp suất thấp. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột với pha động H:E 3:1. Cấu trúc của sản phẩm bằng các phương pháp phổ khối lượng (MS) được thực hiện tại Bộ môn Hóa Hữu cơ, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) đo trên thiết bị ADVANCE AV 500 (BRUKER, Đức) tại Phòng thí nghiệm Hóa dược và phương pháp phổ hồng ngoại (IR) ghi trên thiết bị FT – IR Affinity – 1S Spectrometer (Shimadzu, Nhật Bản) tại Bộ môn Hóa Vô cơ, khoa Hóa học trường Đại học Khoa học Tự nhiên.

Dẫn chất **H1** thu được dưới dạng tinh thể màu đỏ đậm với hiệu suất 55,83%, nhiệt độ nóng chảy 210,4 - 211,6°C. Phổ ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ = 11,02(s, 1H, NH); 8,68(s, 1H, OH); 7,52(d, 1H, HC1, J=7,6); 7,44(dd, 3H, HC2,3,4, J=7,8); 7,28(t, 2H, HC3',5', J=7,7); 7,02(t, 1H, HC4', J=7,6); 6,96(m, 2H, HC3',6'). Phổ ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ = 111,62 (C8); 116,23 (C5); 118,68 (C2',6'); 122,32 (C4'); 123,05 (C4); 128,65 (C2); 129,26 (C3',5'); 134,92 (C3); 140,11 (C1); 145,19 (C6); 145,62 (C1'); 153,01 (C9); 163,91 (C7). Và phổ MS [M]: m/z = 281.



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp dẫn chất H1

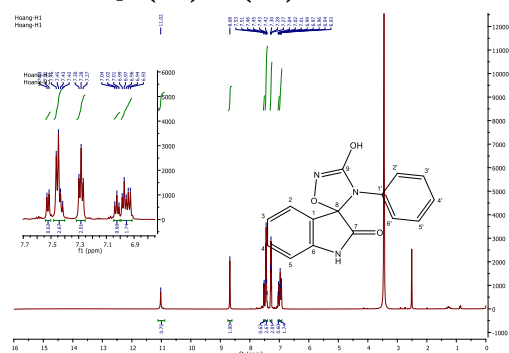
Thử hoạt tính sinh học

Enzyme α -glucosidase là một glucosidase nằm ở biểu mô niêm mạc ruột non. Enzyme này có tác dụng phân hủy tinh bột và disaccharide thành glucose. Và trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành thử hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase. Phương pháp xác định hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase được thực hiện trên đĩa 96 giếng. Mẫu thử được pha loãng bằng DMSO và nước deion thành 1 dãy các nồng độ, nồng độ lần lượt trong phản ứng là 256; 64; 16 và 4 μ g/mL hoặc pha loãng tiếp với mẫu có hoạt tính nhỏ hơn. Acarbose được sử dụng làm chất tham khảo. Các thành phần phản ứng bao gồm: Phosphate buffer 100 mM pH 6,8; α -glucosidase 0,2 U/mL, mẫu thử và *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside 2,5 mM. Ở mẫu đối chứng, mẫu thử được thay bằng đệm

phản ứng. Thí nghiệm được ù ở nhiệt độ 37°C. Sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng Na₂CO₃. Độ hấp thụ của phản ứng được xác định trên máy BIOTEK với bước sóng 410 nm (A). Với giá trị IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration) là nồng độ chất thử ức chế 50% hoạt động của enzyme α -glucosidase, được tính bằng phần mềm Tablecurve.

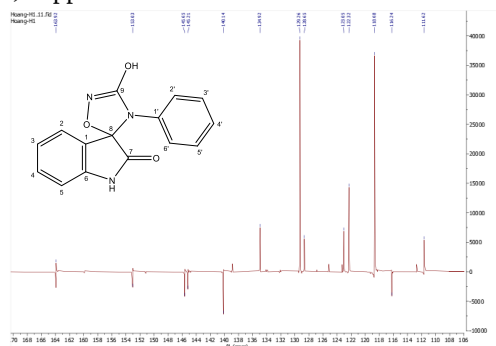
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Cấu trúc của dẫn chất 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]oxadiazol]-2(1H)-on (**H1**)



Hình 2. Phổ ¹H-NMR của dẫn chất **H1**

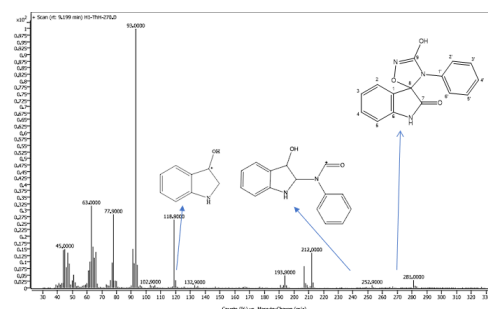
Số lượng proton trên phổ đồ của dẫn chất hoàn toàn trùng khớp với số lượng proton có trong công thức phân tử. Tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm δ(OH) dạng singlet, nằm trong khoảng 8,68 ppm. Tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm δ(NH) dạng singlet, nằm trong khoảng 11,02 ppm. Các proton trong vòng thơm cho tín hiệu cộng hưởng trong khoảng 6,93 – 7,53 ppm.



Hình 3. Phổ JMOD-NMR của dẫn chất **H1**

Quan sát phổ NMR JMOD của dẫn chất **H1** thu được tín hiệu cộng hưởng carbon của C₈ xuất hiện tại 111,62 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₅ xuất hiện tại 116,23 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C_{2'}, C_{6'} xuất hiện đồng thời

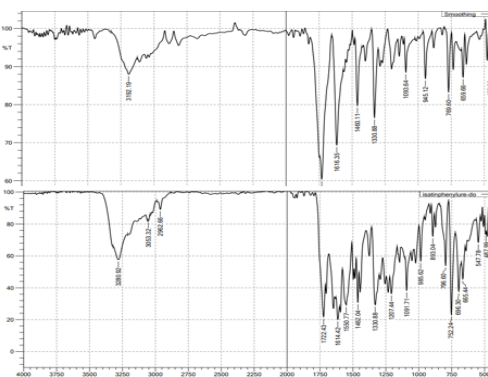
tại 118,68 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C_{4'} xuất hiện tại 122,32 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₃ xuất hiện tại 134,92 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₁ xuất hiện tại 140,11 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C_{3'}, C_{5'} xuất hiện đồng thời tại 129,26 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₆ xuất hiện tại 145,19 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₂ xuất hiện tại 128,65 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₄ xuất hiện tại 123,05, tín hiệu cộng hưởng carbon của C_{1'} xuất hiện tại 145,62 ppm, tín hiệu cộng hưởng carbon của C₉ xuất hiện tại 153,01 ppm và tín hiệu cộng hưởng carbon của C₇ xuất hiện tại 163,91 ppm.



Hình 4. Phổ sắc ký khí ghép khối phổ GC-MS của **H1**

Phổ sắc ký khí ghép khối phổ GC-MS của dẫn chất **H1** nhận thấy xuất hiện các phân mảnh tại m/z 132,9; 252,9 và 281,0 tương ứng phù hợp với các phân mảnh là 3-hydroxyindolin-3-ylum và N-(3-hydroxyindolin-2-yl)-N-phenylformamide và mảnh phân tử của **H1**.

Trên phổ IR của sản phẩm **H1** Xuất hiện các tín hiệu đặc trưng cho dao động hóa trị của các liên kết v(NH) - 3280 cm⁻¹, v(NO) - 893 cm⁻¹ và dao động tổ hợp biến dạng của vòng thơm 750-1500cm⁻¹.



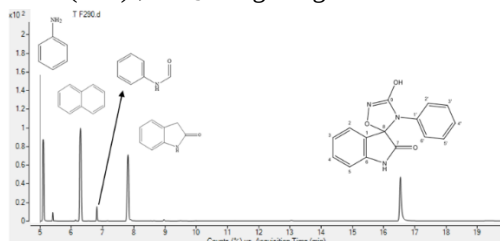
Hình 5. Phổ IR của dẫn chất **H1** (dưới) và isatin (trên)

Tín hiệu của nhóm NO tại 893 cm^{-1} không xuất hiện trên phổ IR của isatin (chất đầu tham gia phản ứng), điều đó phù hợp với đặc điểm trong cấu trúc của dẫn chất **H1** có thêm liên kết NO. Do nhóm OH và nhóm NH dao động từ $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ nên phổ IR của chất sản phẩm **H1** xuất hiện sự dịch chuyển phổ tới 3280 cm^{-1} so với đỉnh 3192 cm^{-1} của chất đầu isatin. Tuy nhiên do điều kiện nghiên cứu trên thiết bị nhiễu xạ đơn tinh thể chưa được thực hiện, cấu trúc lập thể của chất **H1** chưa được chứng minh tường minh. Nội dung nghiên cứu này sẽ nằm trong phần công bố tiếp theo.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng

Ảnh hưởng nguồn xúc tác đến hiệu suất phản ứng

Hình 6 thể hiện sản phẩm của phản ứng trong điều kiện gồm chất khử $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$ trên hệ xúc tác $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, PPh_3 trong dung môi DMF.



Hình 6. Phổ MS hỗn hợp sản phẩm sau phản ứng sử dụng xúc tác $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, PPh_3 , chất ngoại chuẩn naphthalene

Trên sắc kí đồ hỗn hợp sản phẩm gồm 04 chất aniline xuất hiện tại thời gian lưu 5,104 phút; phenyl formamide xuất hiện tại thời gian lưu 6,813 phút; indolin-2-on xuất hiện tại thời gian lưu 7,816 phút; dẫn chất **H1** xuất hiện tại thời gian lưu 16,541 phút và chất chuẩn naphthalene xuất hiện tại thời gian lưu 6,299 phút.

Trong đó, chất **H1** là sản phẩm chính với hiệu suất đạt 10,0%. Các sản phẩm phụ đi kèm bao gồm oxindole, aniline và phenyl formamide đã được tinh chế và xác nhận cấu trúc bằng phổ NMR-1H. Để tối ưu hóa hệ xúc tác phù hợp, các xúc tác khác nhau được nghiên cứu trong cùng điều kiện thí nghiệm về và được trình bày trên bảng 1. Kết quả thí nghiệm cho thấy thấy phản ứng sử dụng xúc tác **XT1** có nồng độ dẫn chất

H1 trong hỗn hợp sản phẩm là cao nhất đạt 55,8%. Các xúc tác khác có hiệu suất khoảng 10% trừ trường hợp $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ với sự có mặt của PCy_3 không phù hợp cho phản ứng này với hiệu suất của chất **H1** thấp, đạt 1,9%. Trong trường hợp không sử dụng xúc tác (mẫu trắng) ở cùng điều kiện phản ứng không xuất hiện sản phẩm **H1**.

Bảng 1. Ảnh hưởng thành phần xúc tác với hiệu suất tổng hợp hợp chất **H1**

STT	Xúc tác	Hiệu suất (%)
1	$\text{Pd}(\text{Oac})_2$, PPh_3	10,0
2	$\text{Pd}(\text{Oac})_2$, PCy_3	1,9
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	6,4
4	XT1	55,8
5	XT2	11,2
6	XT3	8,1
7	XT4	7,0
9	Mẫu trắng	0,0

Điều kiện phản ứng, isatin/ $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$ = 1:4, xúc tác, Na_2CO_3 , DMF, 160°C trong 12h

Từ kết quả khảo sát điều kiện xúc tác, có thể khẳng định được phản ứng sử dụng xúc tác **XT1** là tối ưu nhất. Xúc tác **XT1** được sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Ảnh hưởng nguồn chất khử đến hiệu suất phản ứng

Nguồn cấp hydro khác nhau bao gồm NaBH_4 ; $(\text{CH}_2\text{OH})_2$; HCOOH và $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$, với tỉ lệ khác nhau khi so với chất đầu isatin được sử dụng. Với nguồn cấp hydro là $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$, tỉ lệ so với isatin 1:4 đạt hiệu suất chất **H1** cao nhất, trong khi đó các chất khử khác thể hiện khả năng phản ứng tạo **H1** kém.

Bảng 2. Ảnh hưởng nguồn chất khử đến hiệu suất phản ứng

STT	Nguồn	Tỉ lệ*	Hiệu suất (%)
1	HCOOH	1:4	12,8
2	$(\text{CH}_2\text{OH})_2$	1:4	5,0
3	NaBH_4	1:4	14,7
4	$\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$	1:4	55,8
5	$\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$	1:1	-
6	$\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$	1:2	-
7	$\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$	1:3	1,0
8	$\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$	1:5	11,8%

* Tỉ lệ so với isatin

Điều kiện phản ứng, isatin/ $\text{N}_2\text{H}_4\cdot 2\text{HCl}$ ở các tỉ lệ khác nhau, **XT1**, DMF, 160°C trong 12h

Mặt khác, khi so sánh phản ứng sử dụng các tỉ lệ hydrazine khác nhau gồm 1:1; 1:2; 1:3; 1:4 nhận thấy phản ứng sử dụng tỉ lệ isatin/

N₂H₄.2HCl nhỏ có hiệu suất tạo thành chất **H1** thấp, cụ thể phản ứng sử dụng tỉ lệ hydrazine 1:1; 1:2; 1:3 gần như không thể thấy tín hiệu xuất hiện của dẫn chất **H1**. Điều này có thể giải thích do hydrazine không chỉ tham gia phản ứng khử nhóm CO tại vị trí số 3 trên hệ vòng indole, mà còn tham gia phản ứng đóng vòng spiro. Tuy nhiên khi tỉ lệ hydrazine từ 5 lần so với isatin, hiệu suất tạo thành chất **H1** giảm mạnh.

Ảnh hưởng của base và dung môi đến hiệu suất phản ứng

Các base gồm C₆H₅NH₂, NaHCO₃ và Na₂CO₃, NaOH, MgO, (NH₂)₂CO, trong các dung môi khác nhau gồm DMF, DMSO, C₂H₅OH được nghiên cứu trong các điều kiện nhiệt độ khác nhau từ 70, 100, 130 và 160°C trong cùng điều kiện xúc tác **XT1**, tỉ lệ isatin/ N₂H₄.2HCl = 1:4 được trình bày trong bảng 3. Thật đáng tiếc, các yếu tố base, dung môi và nhiệt độ phản ứng không cải thiện được hiệu suất phản ứng tạo ra **H1**.

Bảng 3. Ảnh hưởng của base và dung môi đến hiệu suất phản ứng

STT	Base	Dung môi	Hiệu suất (%)
1	NaHCO ₃	DMF	1,0
2	NaOH	DMF	-
3	MgO	DMF	-
4	(NH ₂) ₂ CO	DMF	3,2
5	C ₆ H ₅ NH ₂	DMF	1,6
6	Na ₂ CO ₃	DMF	55,8
7	Na ₂ CO ₃	DMSO	1,3
8 ^a	Na ₂ CO ₃	C ₂ H ₅ OH	1,4
9 ^a	Na ₂ CO ₃	DMF	5,0
10 ^b	Na ₂ CO ₃	DMF	10,0
11 ^c	Na ₂ CO ₃	DMF	23,0

*Điều kiện phản ứng, isatin/ N₂H₄.2HCl = 1:4, **XT1**, 160°C trong 12h, trừ trường hợp 9^a tại 70°C, 10^b tại 100°C và 11^c tại 130°C*

Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất phản ứng

Bảng 4. Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất phản ứng

STT	Thời gian phản ứng	Hiệu suất (%)
1	2h	-
2	4h	-
3	8h	2.51
4	10h	16.94
5	12h	55.83

*Điều kiện phản ứng, isatin/ N₂H₄.2HCl = 1:4, **XT1**, Na₂CO₃, DMF, 160°C trong các khoảng thời gian*

Thời gian phản ứng khác nhau bao gồm: 2h, 4h, 8h, 10h, 12h được nghiên cứu trong cùng điều kiện phản ứng với **XT1**, tỉ lệ isatin/ N₂H₄.2HCl = 1:4 được trình bày trong bảng 4. Có thể nhận thấy, 2h, 4h chưa đủ thời gian để có thể thu được dẫn chất **H1**. Khi nâng thời gian phản ứng lên các mức cao hơn như 8h, 10h hay cao nhất là 12h, sản phẩm **H1** thu được là đáng kể. Tuy nhiên, khi tiếp tục kéo dài thời gian phản ứng hơn 12h, hiệu suất thu được sản phẩm **H1** giảm mạnh.

Thử hoạt tính sinh học

Bảng 5. Hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase

Tên mẫu	Nồng độ thử (µg/ml)	Phần trăm ức chế (%)	α -glucosidase	
			Giá trị IC ₅₀ (µg/mL)	Giá trị IC ₅₀ (µmol/mL)
H1	256	66	94,32±6.5	0,3356±0,023
	64	47		
	16	38		
	4	36		
	1	35		
Acarbose (chất tham khảo)	256	71	168,35±7.02	0,2607±0,011
	64	32		
	16	5		
	4	0		
	1	-		

Đánh giá hoạt tính cho thấy hợp chất **H1** có khả năng ức chế enzyme α -glucosidase khá mạnh với giá trị IC₅₀ đạt 335,6 µM, thấp hơn một chút so với chất chuẩn acarbose với giá trị IC₅₀ đạt 260,7 µM. Khả năng ức chế enzyme α -glucosidase trong nghiên cứu *in vitro* của chất **H1** đáng quan tâm, tuy nhiên còn cần rất nhiều nghiên cứu chuyên sâu về hoạt tính sinh học để đưa ra kết luận về khả năng ứng dụng làm thuốc.

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, phức chất: trans-[PdBr₂(ⁱPr₂-bimy)(Nap-tazy)] (**XT1**) được tổng hợp và sử dụng như là xúc tác để tổng hợp hợp chất 3'-hydroxy-4'-phenyl-4'H-spiro[indole-3,5'-[1,2,4]oxadiazol]-2(1H)-on (**H1**) từ chất đầu là isatin cho hiệu suất tốt với

điều kiện đã được tối ưu hóa: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot 2\text{HCl}$, Na_2CO_3 trong DMF, 160°C trong vòng 12h. Bên cạnh đó, dẫn chất tổng hợp được có khả năng ức chế enzyme α -glucosidase.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tiến hành trong khuôn khổ đề tài QG.21.08 “Sử dụng xúc tác cơ kim tổng hợp các dẫn suất indole và hoạt tính ức chế enzyme của chúng” của ĐHQGHN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Austin, J.F. and MacMillan, D.W.C (2002), Enantioselective organocatalytic indole alkylations. Design of a new and highly effective chiral amine for iminium catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 124(7): p. 1172-1173.
2. Humphrey, G.R. and Kueth, J.T.J.C.R. (2006), Practical methodologies for the synthesis of indoles, *Chemical Reviews*, 106(7): p. 2875-2911.
3. Joule, J.A., K. Mills, and Smith, G.F. (2020), *Heterocyclic chemistry*, CRC Press.
4. Norwood IV, V.M. and Huigens III, R.W.J.C. (2019), Harnessing the chemistry of the indole heterocycle to drive discoveries in biology and medicine, *ChemBioChem*, 20(18): p. 2273-2297.
5. O'Connor, S.E. and Maresh, J.N.P.R. (2006), Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis, *Natural Product Reports*, 23(4): p. 532-547.

6. Rahim, F., Malik, F., Ullah, H., Wadood, A., Khan, F., Javid, M.T., Taha, M., Rehman, W., Rehman, A. U., Khan, K. M (2015), Isatin based Schiff bases as inhibitors of α -glucosidase: Synthesis, characterization, in vitro evaluation and molecular docking studies, *Bioorganic Chem*, 60: p. 42-84.
7. Stöckigt J., Antonchick A.P., Wu F. et al. (2011), “The Pictet–Spengler Reaction in Nature and in Organic Chemistry”, *Angewandte Chemie*, 50(37): p. 8538– 8564.
8. Nguyen, V. H., Dang, T.T., Nguyen, H. H. and Huynh, H. V. (2020), Platinum (II) 1, 2, 4-Triazolin-5-ylidene Complexes: Stereoelectronic Influences on Their Catalytic Activity in Hydroelementation Reactions, *Organometallics*, 39(12): p. 2309-2319.
9. Wan, Y., Yuanhua, L., Chunxing, Y., Mi Y., Zilong, T. (2019), Indole: A privileged scaffold for the design of anti-cancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183: p. 111691.
10. You, S.-L., Q. Cai, and Zeng M.J.C.S.R. (2009), Chiral Brønsted acid catalyzed Friedel–Crafts alkylation reactions, *Chemical Society Reviews*, 38(8): p. 2190-2201.

Tác giả liên hệ:

Đỗ Huy Hoàng

Khoa Hóa học, Trường ĐHKTN, ĐHQGHN

19 Lê Thánh Tông, Phan Chu Trinh, Hoàn Kiếm, Hà Nội