

NGHIÊN CỨU PHẢN ỨNG BENZOYL HÓA MỘT SỐ DẪN XUẤT METHOXYBENZENE SỬ DỤNG XÚC TÁC BISMUTH TRIFLATE TRONG ĐIỀU KIỆN CHIẾU XẠ VI SÓNG

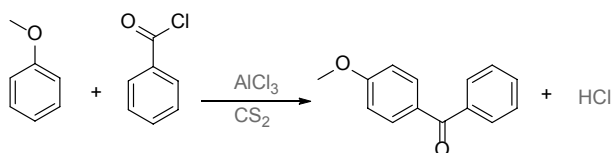
• Trần Hoàng Phương^(*), Nguyễn Trường Hải^(**), Lê Ngọc Thạch^(*)
Tóm tắt

Phản ứng benzoyl hoá sử dụng bismuth trifluoromethanesulfonate $Bi(OTf)_3$ làm xúc tác giữa hợp chất hương thơm và benzoic anhydride dưới điều kiện chiếu xạ vi sóng, không sử dụng dung môi được phát triển khá mạnh. Dưới điều kiện không dung môi, phản ứng điều chế những aryl ketone với hiệu suất cao và thời gian phản ứng ngắn. Đặc biệt, sau khi phản ứng, xúc tác $Bi(OTf)_3$ dễ dàng được thu hồi và tái sử dụng 5 lần với hoạt tính giảm đi không đáng kể.

Từ khoá: Bismuth trifluoromethanesulfonate, acyl hóa Friedel-Crafts, chiếu xạ vi sóng, hóa học xanh.

1. Đặt vấn đề

Phản ứng acyl hoá Friedel-Crafts là một trong những phản ứng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ để điều chế những ketone hương thơm. Phản ứng này đã và đang là phản ứng nền tảng cho hoá học tổng hợp hữu cơ trong lĩnh vực khoa học cơ bản và công nghệ, những hợp chất được điều chế từ phản ứng Friedel-Crafts là trung gian quan trọng cho nhiều ngành như: dược phẩm, hương liệu, phẩm nhuộm, nông nghiệp [6]... Theo truyền thống, những phản ứng acyl hoá đã sử dụng xúc tác acid Lewis như: $AlCl_3$, BF_3 , $FeCl_3$, $TiCl_4$, $SnCl_2$ [7]... xúc tác này thường không thể thu hồi và tái sử dụng lại được [7]. Với việc sử dụng acid chloride hoặc anhydride acid làm tác nhân acyl hoá, tuy nhiên, với xúc tác $AlCl_3$ phải dùng với 2 đương lượng và xúc tác sau phản ứng không thể thu hồi được. Quá trình tiến hành phản ứng dùng những dung môi độc hại, môi trường phản ứng phải khan nước và trợ, sau phản ứng có sản phẩm phụ là HCl gây nguy hiểm cho môi trường, qui trình cô lập liên quan đến thuỷ giải trong môi trường acid [1], [4]. Phương trình phản ứng:



Hình 1. Phản ứng benzoyl hoá giữa anisole sử dụng xúc tác $AlCl_3/CS_2$

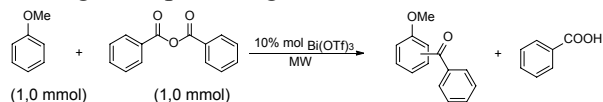
^(*) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

^(**) Sinh viên, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh.

Phản ứng acyl hoá Friedel-Crafts được sử dụng khá rộng rãi trong việc điều chế các ketone hương thơm trong lĩnh vực kỹ nghệ. Tuy nhiên, những phản ứng trước đây cho hiệu suất tốt nhưng lại tạo ra nhiều chất thải sau phản ứng. Khi dùng xúc tác $AlCl_3$, phản ứng chỉ có thể xảy ra trên những tác chất có độ phản ứng cao nhưng lại không thân thiện với môi trường sau phản ứng, tạo ra nhiều sản phẩm phụ độc hại với môi trường [2], [5]. Việc sử dụng benzoic anhydride thay cho acid chloride là cần thiết vì sản phẩm sinh ra hoàn toàn vô hại với môi trường. Phản ứng sử dụng benzoic anhydride làm tác chất chỉ tạo ra sản phẩm phụ duy nhất là benzoic acid (ít độc hại hơn HCl sinh ra khi sử dụng benzoyl chloride), thân thiện với môi trường hơn so với các phản ứng acyl hoá truyền thống khác. Triflate kim loại dễ dàng thu hồi và tái sử dụng nên nhận được khá nhiều sự quan tâm từ các nhà khoa học trên thế giới. Bên cạnh đó, xúc tác triflate dễ dàng được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà không làm giảm đi hoạt tính của xúc tác. Trong khi đó, nhiều aryl ketone được điều chế bằng phản ứng acyl hoá Friedel-Crafts của các hợp chất hương thơm được xúc tác bởi triflate kim loại, việc sử dụng anhydride acid làm tác nhân phản ứng acyl hoá cũng có khá nhiều bài báo trên thế giới được công bố [3], [6]. Kể từ khi được giới thiệu trong tổng hợp hữu cơ vào năm 1987 bởi Frosberg và cộng sự, tiếp theo sau đó là nghiên cứu mở đầu của nhóm nghiên cứu Kobayashi sử dụng $Sc(OTf)_3$, $Y(OTf)_3$ và $Ln(OTf)_3$ làm xúc tác và có những bài báo được công bố trên những tạp chí về hoá học trên thế giới [6].

Mục tiêu của bài viết này là nghiên cứu phản

ứng benzoyl hoá trên các aryl methyl ether sử dụng benzoic anhydride là tác chất, phản ứng được thực hiện với xúc tác triflate kim loại. Các phản ứng nghiên cứu được thực hiện trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM). Sản phẩm tạo thành có độ chọn lọc rất cao, thông thường thì lượng đồng phân para cao hơn rất nhiều so với đồng phân *ortho* (*p:o* = 95:5). Phương trình phản ứng:



Hình 2. Benzoyl hoá giữa anisole sử dụng xúc tác bởi Bi(OTf)₃ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

2. Nội dung nghiên cứu

2.1. Hoá chất

Anisole và các dẫn xuất của anisole, benzoic anhydride, Bi(OTf)₃ được mua từ Sigma-Aldrich có độ tinh khiết rất cao. Các dung môi ethyl acetate, diethyl ether, chloroform, natrium hydrocarbonate, natrium sulfate được mua từ Xilong (Trung Quốc). Silica gel dùng cho sắc ký cột, sắc ký lớp mỏng được mua từ Merck và Ấn Độ.

2.2. Thiết bị

Sử dụng cân điện tử Sartorius GP-1503P để cân chính xác khối lượng các chất phản ứng. Sự chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM), máy cô quay chân không Heidolph Laborora 4001, máy sắc ký khí Hewlett Packard 5890 Series II với cột mao quản - HP 5: 30 m x 320 μm x 0,25 μm, đầu dò FID, nhiệt độ phần bơm mẫu là 250°C và đầu dò là 300°C, tốc độ của khí mang N₂ là 1 ml/phút, chương trình nhiệt (15°C/phút): từ 50°C (1 phút) lên 280°C (5 phút). Sản phẩm được xác định cấu trúc bằng máy GC-MS Agilent: GC: 7890A - MS: 5975C. Cột: HP-5MS và bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR và ¹³C-NMR được đo trong dung môi CDCl₃ trên máy Bruker Advance 500 MHz với nội chuẩn TMS.

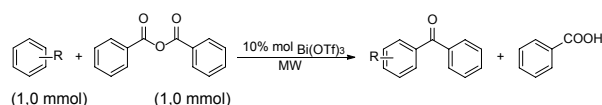
2.3. Quy trình thực nghiệm

Phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng chuyên dụng với xúc tác Bi(OTf)₃. Cho vào ống nghiệm vi sóng chuyên dùng một hỗn hợp gồm chất nền (1 mmol), tác chất (1 mmol), Bi(OTf)₃ (0,1 mmol). Cho hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng, công suất (80 W), nhiệt độ và thời gian được khảo sát theo Bảng 1. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội đến nhiệt độ phòng, lấy ống nghiệm ra khỏi

lò và tiến hành ly trích sản phẩm. Sau khi thực hiện xong phản ứng, hỗn hợp sản phẩm được ly trích với nước và CH₂Cl₂ (3x10 ml). Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và rửa lại với nước. Hỗn hợp sản phẩm được làm khan với Na₂SO₄ và cô quay thu hồi dung môi. Hiệu suất của phản ứng được xác định bằng % GC theo phương pháp nội chuẩn và khối lượng cân. Tiến hành sắc ký cột thu sản phẩm tinh khiết, sản phẩm được định danh bằng GC-MS và ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

2.4. Kết quả và thảo luận

Benzoic anhydride là tác chất acyl hóa yếu hơn so với benzoyl chloride do nhóm C₆H₅COO- khó xuất ra hơn nhóm Cl-. Do đó, phản ứng với tác chất anhydride cần thời gian phản ứng dài hơn, nhiệt độ phản ứng có thể cao hơn.



Hình 3. Benzoyl hóa Friedel-Crafts các dẫn xuất anisole bằng xúc tác Bi(OTf)₃

Áp dụng điều kiện hoá học xanh, chúng tôi tiến hành thực hiện phản ứng trên chất nền với benzoic anhydride với tỷ lệ mol là 1:1.

Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian, nhiệt độ trong phản ứng benzoyl hoá giữa anisole và benzoic anhydride với xúc tác Bi(OTf)₃ dưới sự chiếu xạ vi sóng

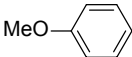
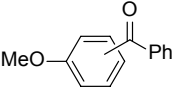
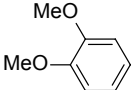
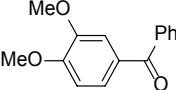
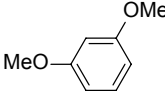
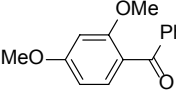
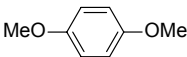
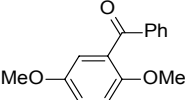
STT	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất ^a (%)
1	70	30	74
2	90	30	82
3	110	30	90
4	130	30	92
5	110	5	67
6	110	10	72
7	110	20	83
8	110	40	87

Ghi chú: a: Hiệu suất theo GC.

Qua những khảo sát trên ta thấy điều kiện tối ưu cho phản ứng benzoyl hoá anisole với tác chất benzoic anhydride dưới sự chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút ở 110°C với 0,1 mmol xúc tác Bi(OTf)₃. Sau khi tiến hành tối ưu hoá nhiệt độ, thời gian thu được hiệu suất là 90%. Tuy nhiên, khi tăng nhiệt độ lên 130°C thì hiệu suất tăng lên 92%, kết quả này thay đổi không đáng kể nên chúng

tôi chọn hiệu suất tối ưu cho phản ứng là 90%. Từ những kết quả khảo sát trên, chúng tôi tiến hành phản ứng benzoyl hoá sử dụng xúc tác $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ trên một số chất nền methoxybenzene thu được kết quả như sau:

Bảng 2. Phản ứng benzoyl hoá một số hợp chất hương phươg bằng xúc tác $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ dưới sự chiếu xạ vi sóng

STT	Chất nền	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (min)	Cấu tạo sản phẩm	Hiệu suất ^a (%)	Độ chọn lọc ^a
1		110	30		90	9/0/91
2		150	30		95	100
3		100	10		89	100
4		100	10		87	100

Ghi chú: a: Xác định bằng GC-FID với chất nội chuẩn naphthalene.

Anisole có 1 nhóm methoxy là nhóm tăng hoạt mạnh trên vòng benzene, nên tác nhân benzoyl hoá có thể tác kích vào vị trí *ortho* và *para*, do đó sản phẩm thu được có tỷ lệ *o/m/p* là 9/0/91 (**Bảng 2, stt 1**). Veratrole (1,2-dimethoxybenzene) có 2 nhóm methoxy làm tăng hoạt trên vòng benzene mạnh hơn so với anisole, nên tác nhân benzoyl hoá dễ dàng tác kích vào vòng, cho hiệu suất phản ứng tăng lên và thời gian phản ứng ngắn (**Bảng 2, stt 2**). Trong khi đó, 1,3-dimethoxybenzene có 2 nhóm methoxy làm tăng hoạt trên vòng và cùng định hướng vào một vị trí làm cho điện tử trên vòng tăng lên, tuy nhiên, do nhóm benzoyl tác kích vào vị trí *ortho* so với nhóm methoxy nên cản trở không gian làm cho hiệu suất phản ứng giảm đi (**Bảng 2, stt 3**). Tương tự, 1,4-dimethoxybenzene cũng chịu ảnh hưởng của hiệu ứng không gian nên hiệu suất phản ứng giảm hơn so với 1,3-dimethoxybenzene (**Bảng 2, stt 4**). Sau phản ứng tiến hành thu hồi và tái sử dụng xúc tác.

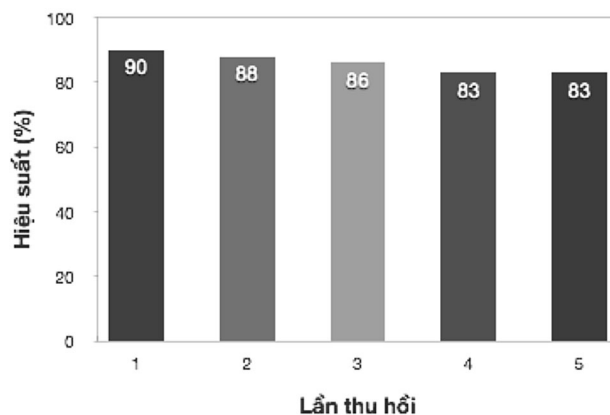
Thu hồi và tái sử dụng bismuth triflate với tác chất benzoic anhydride:

Chúng tôi tiến hành thu hồi bismuth triflate

sau quá trình phản ứng. Triflate kim loại tan trong lớp nước được cô quay dưới áp suất kém, sấy khô là có thể tái sử dụng được. Hiệu suất của quá trình thu hồi xúc tác từ lớp nước dao động từ 93-96%.

Hoạt tính xúc tác được khảo sát lại với phản ứng benzoyl hóa anisole ở 110°C trong thời gian 30 phút.

Tóm lại, khi sử dụng tác chất benzoic anhydride làm tác nhân acyl hóa chúng tôi thu được hiệu suất tốt. Đây là kết quả rất thú vị vì trong tương lai có thể thay thế tác nhân benzoyl chloride độc hại bằng một tác nhân ôn hòa hơn là benzoic anhydride. Qua đó, nhận thấy bismuth triflate là xúc tác xanh và hiệu quả cho phản ứng benzoyl hóa sử dụng benzoic anhydride làm tác chất, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần với hiệu suất giảm không đáng kể.



Hình 4. Tái sử dụng xúc tác $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ trong phản ứng benzoyl hoá giữa anisole với benzoic anhydride

Sản phẩm được định danh bằng phương pháp sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Trên phổ cộng hưởng từ hạt nhân cho thấy những tín hiệu của nhóm carbonyl ở vị trí > 190 ppm chứng tỏ sản phẩm đã tạo thành, các số liệu phổ đã được so sánh và kiểm chứng với các công trình đã công bố trước đây. Phổ

GCMS xác định đúng cấu trúc và vị trí các nhóm thế trong sản phẩm tạo thành khi so sánh với dữ liệu trong thư viện NIST tích hợp sẵn trong máy.

4-Methoxybenzophenon: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,86-7,81$ (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,3$; 1,4 Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 195,6$; 163,2; 138,3; 132,6; 131,9; 130,2; 129,8; 128,2; 113,6; 55,5: **GC-MS** (EI, 70 eV) m/z : 212 ($[\text{M}]^+$).

3,4-Dimethoxybenzophenon: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,77$ (dd, $J = 8,4$; 1,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 6,53 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 195,6$; 153,0; 149,0; 138,3; 131,9; 130,2; 129,7; 128,2; 125,5; 112,1; 109,7; 56,1; 56,1: **GC-MS** (EI, 70 eV) m/z : 242 ($[\text{M}]^+$).

2,4-Dimethoxybenzophenon: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,77$ (dd, $J = 8,4$; 1,4 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (dt, $J = 1,8$; 0,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,53 (dd, $J = 9,6$; 5,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 195,6$; 163,4; 159,6; 138,8; 132,3; 132,2; 129,7; 128,0; 121,5;

104,6; 98,8; 55,6; 55,5: **GC-MS** (EI, 70 eV) m/z : 242 ($[\text{M}]^+$).

2,5-Dimethoxybenzophenon: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,89-7,77$ (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 9,0$; 3,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 6,0$; 3,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 196,2$; 153,5; 151,5; 137,6; 133,0; 129,8; 129,5; 128,2; 117,3; 114,4; 113,1; 56,3; 55,8: **GC-MS** (EI, 70 eV) m/z : 242 ($[\text{M}]^+$) [1], [2], [6].

3. Kết luận

Phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts được thực hiện trong điều kiện hóa học xanh cho hiệu suất cao. Xúc tác dễ dàng thu hồi và tái sử dụng với hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể, tạo tiền đề ứng dụng xúc tác triflate thay thế cho các xúc tác acid Lewis truyền thống trong kỹ nghệ. Nghiên cứu góp phần ứng dụng hóa học xanh, thân thiện với môi trường và phát triển bền vững ở Việt Nam.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số C2016-18-21./.

Tài liệu tham khảo

- [1]. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Nowrouzi, F. (2003), "Solvent-free Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids in the presence of trifluoroacetic anhydride and aluminum dodecatungstophosphate", *Tetrahedron Letters*, (44), p. 5343-5345.
- [2]. Kawamura, M.; Cui, D.-M.; Hayashi, T.; Shimada, S. (2003), "Lewis acid-catalyzed Friedel-Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents", *Tetrahedron Letters*, (44), p. 7715-7717.
- [3]. Kobayashi, S. (1999), "Scandium Triflate in Organic Synthesis", *European Journal of Organic Chemistry*, (1999), p. 15-27.
- [4]. Matsushita, Y.-i.; Sugamoto, K.; Matsui, T. (2004), "The Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids by the combined use of perfluoroalkanoic anhydride and bismuth or scandium triflate", *Tetrahedron Letters*, (45), p. 4723-4727.
- [5]. Mona Hosseini Sarvari, H. S. (2004), "Simple and Improved Procedure for the Regioselective Acylation of Aromatic Ethers with Carboxylic Acids on the Surface of Graphite in the Presence of Methanesulfonic Acid", *Synthesis*, (13), p. 2165-2168.
- [6]. Tran, P. H.; Hansen, P. E.; Nguyen, H. T.; Le, T. N. (2015), "Erbium trifluoromethanesulfonate catalyzed Friedel-Crafts acylation using aromatic carboxylic acids as acylating agents under monomode-microwave irradiation", *Tetrahedron Letters*, (56), p. 612-618.
- [7]. Wang, Z. (2010), "Friedel-Crafts Acylation", *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, p. 1126-1130.

BENZOYLATING METHOXYBENZENE DERIVATION BY BISMUTH TRIFLATE UNDER MICROWAVE IRRADIATION

Summary

An efficient bismuth trifluoromethanesulfonate-catalyzed benzoylation of aromatic compounds and benzoic anhydride under microwave-irradiated solvent-free have been developed. Under solventless conditions, this process grants the preparation of aryl ketones in good yields and short reaction time. Especially, after reaction, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ -catalyzed is easily recovered and reused five times without yield loss of the catalytic activity.

Keywords: Bismuth trifluoromethanesulfonate, Friedel-Crafts benzoylation, microwave irradiation, green chemistry.

Ngày nhận bài: 31/12/2015; Ngày nhận lại: 29/01/2016; Ngày nhận đăng: 29/8/2016.