

KHẢO SÁT PHẢN ỨNG ACETIL HÓA ANISOL TRONG ĐIỀU KIỆN HÓA HỌC XANH

Hoàng Thị Thu, Trần Hoàng Phương, Lê Ngọc Thạch

Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

Tóm tắt: Phản ứng acetyl hóa anisol với anhidrid acetic xúc tác triflat bismuth được khảo sát trong nghiên cứu này. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi, dưới sự chiếu xạ vi sóng (lò Discover, CEM). Sản phẩm para có độ chọn lọc cao. Phản ứng cho hiệu suất cao trong một thời gian ngắn. Triflat bismuth có thể thu hồi, tinh chế và tái sử dụng nhiều lần.

Từ khóa: Lò Discover, triflat bismuth, acetyl hóa, anisol, chiếu xạ vi sóng, không dung môi.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, các sản phẩm của sự acetyl hóa hợp chất hương thơm rất phổ biến, được sử dụng ngày càng nhiều và càng đa dạng. Các acetophenon trí hoán được xem là trung gian quan trọng trong việc điều chế dược phẩm, nước hoa, hương vị, phẩm nhuộm, chất dẻo, chất kháng oxid hóa, chất ổn định, chất diệt nấm, thuốc trừ sâu [1].

Tuy nhiên, phản ứng acetyl hóa hợp chất hương thơm sử dụng acid Lewis truyền thống như $AlCl_3$ (sự acetyl hóa Friedel-Crafts) gặp nhiều vấn đề cần phải giải quyết như: - sử dụng một khối lượng lớn chất xúc tác (hàng đương lượng mol); - phản ứng đòi hỏi khan nước; - xúc tác không thu hồi được; - chất thải gây độc hại cho môi trường; - thời gian phản ứng dài; - hiệu suất không cao; - cần phải có hệ thống phòng bị [2].

Sự ra đời của acid Lewis thế hệ mới, trifluorometansulfonat kim loại, triflat kim loại, $M(OTf)_n$, đã khắc phục được những khuyết điểm khi sử dụng acid Lewis truyền thống

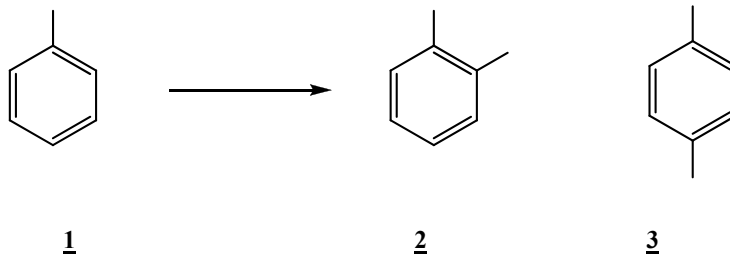
trong phản ứng thế thân điện tử hương thơm. Xúc tác triflat được sử dụng với khối lượng rất ít (khoảng 1-5% mol so với tác chất); thu hồi, tinh chế dễ dàng và hoạt tính hầu như không thay đổi khi tái sử dụng [3,4,5]. Điều kiện phản ứng trong trường hợp sử dụng triflat là thân thiện với môi trường và phù hợp với các nguyên tắc Hóa học Xanh [6].

Phản ứng acetyl hóa anisol với anhidrid acetic xúc tác triflat đã được một số bài báo đề cập đến như: $Hf(OTf)_4$ [7]; $Cu(OTf)_2$ [8]; $Ln(OTf)_3$ [9] với Ln: Lu, Sm, Eu, Yb. Tất cả đều sử dụng dung môi, đun hoàn lưu trong một thời gian dài, đôi khi có sử dụng thêm chất trợ xúc tác. Với triflat bismuth, $Bi(OTf)_3$, cũng có sử dụng dung môi nitrometan và đun hoàn lưu $50^\circ C$ trong 2 h [10].

Việc acetyl hóa anisol sử dụng anhidrid acetic trong điều kiện không dung môi [11] đã được chúng tôi thực hiện với xúc tác triflat đồng [12] dưới sự chiếu xạ vi sóng trong lò gia dụng (multimode) cải tiến [13,14].

Trong bài báo này, triflat bismuth, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, cũng được sử dụng để xúc tác cho phản ứng acetyl hóa anisol bằng anhidrid acetic trong những điều kiện phản ứng tương tự như trên, nhưng khi chiếu xạ vi sóng thì được thực

hiện trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM) [15]. Đây là lần đầu tiên phản ứng này được thực hiện trong lò Discover nhằm góp phần xác định vai trò của sự chiếu xạ vi sóng kiểu monomode trong các phản ứng hóa học.



2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất

Anisol (Merck), triflat bismuth (Aldrich) không tinh chế lại, anhidrid acetic (Trung Quốc) tinh chế bằng phương pháp chưng cất phân đoạn.

2.2. Thiết bị

Sự chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong lò vi sóng gia dụng EM-D9553 (SANYO) cải tiến (VSGDCT) và trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM) (VSCD).

Hiệu suất phân ứng và định danh sản phẩm được thực hiện lần lượt trên máy sắc ký khí Shimadzu GC-17A, cột mao quản 20185-01B: 30 m x 320 μm x 0,25 μm , đầu dò FID và trên máy sắc ký khí ghép khối phổ Agilent GC 7890A, cột mao quản Agilent 190915-433: 30 m x 250 μm x 0,25 μm , đầu dò MSD 5975C với Triple-Axis Detector.

2.3. Thực nghiệm tổng quát

Sử dụng một hỗn hợp gồm 1 mmol anisol, 1 mmol anhidrid acetic, 0,01 mmol $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

Sau khi phản ứng kết thúc, ly trích hỗn hợp sản phẩm bằng diclorometan. Lớp hữu cơ được trung hòa bằng dung dịch NaHCO_3 . Rửa lại với nước, làm khan, lọc. Cho dung dịch qua lọc đi ngang qua cột silicagel. Thu hồi dung môi, cân hỗn hợp sản phẩm và ghi kết quả sắc ký khí.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Phương pháp chiếu xạ vi sóng

Với phương pháp chiếu xạ vi sóng, tiến hành khảo sát phản ứng trên hai lò vi sóng gia dụng cải tiến và chuyên dùng.

3.1.1. Lò vi sóng gia dụng cải tiến

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của công suất chiếu xạ, thời gian phản ứng và tỉ lệ mol chất nền và tác chất.

3.1.1.1. Ảnh hưởng của công suất chiếu xạ

Ban đầu, cố định thời gian chiếu xạ là 3 phút, chọn tỉ lệ mol $\underline{1}$: Ac_2O là 1 : 1 để tìm hiểu ảnh hưởng của công suất của lò.

Bảng 1. Khảo sát công suất của lò vi sóng gia dụng

Công suất (W)	Nhiệt độ (°C)*	GC (%)			Hiệu suất (%) ($\underline{2}$ + $\underline{3}$)
		$\underline{1}$	$\underline{2}$	$\underline{3}$	
80	35	92,13	0,26	7,60	7
150	37	86,48	0,32	13,20	12
300	42	76,38	0,83	22,78	21
450	58	58,46	2,70	38,83	40
750	78	51,32	2,39	46,29	47
900	82	51,75	1,92	46,32	46

(*): đo ngay khi sự chiếu xạ vi sóng vừa dừng

Qua Bảng 1, hiệu suất đạt cao nhất là 47 % ở 750 W. Nhận thấy với công suất khá cao mà hiệu suất phản ứng vẫn thấp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành khảo sát tỉ lệ mol anisol : Ac_2O .

3.1.1.2. Tỉ lệ mol

Từ kết quả Bảng 1, chọn công suất là 750 W, tạm cố định tiếp thời gian phản ứng là 3 phút để khảo sát tỉ lệ mol $\underline{1}$: Ac_2O .

Bảng 2. Khảo sát tỉ lệ mol chất nền và tác chất

Tỉ lệ mol $\underline{1}$: Ac_2O : $\text{Bi}(\text{OTf})_3$	Nhiệt độ (°C)*	% GC			Hiệu suất (%) ($\underline{2}$ + $\underline{3}$)
		$\underline{1}$	$\underline{2}$	$\underline{3}$	
1 : 1 : 0,01	78	51,32	2,39	46,29	47
1 : 1,5 : 0,01	80	37,98	3,43	58,59	60
1 : 2 : 0,01	86	8,90	5,05	86,05	88
1 : 2,5 : 0,01	82	53,55	0,63	45,81	43

(*): đo khi sự chiếu xạ vi sóng vừa dừng

Qua Bảng 1 và 2 nhận thấy hiệu suất phản ứng tối ưu là 88 % đạt được ở 750 W với tỉ lệ mol $\underline{1}$: Ac_2O là 1 : 2. Chọn công suất và tỉ lệ mol nói trên để khảo sát tiếp ảnh hưởng của thời gian phản ứng.

3.1.1.3. Ảnh hưởng thời gian phản ứng

Thay đổi thời gian phản ứng từ 2 đến 5 phút, kết quả được ghi trong Bảng 3 như sau:

Bảng 3. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng

Thời gian (phút)	Nhiệt độ (°C)*	GC (%)			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
2	82	50,29	0,72	48,99	46
3	86	8,90	5,05	86,05	88
4	90	9,86	4,27	85,86	84
5	92	16,54	4,77	78,69	78

(*): đo khi sự chiếu xạ vi sóng vừa dừng

Qua Bảng 3, nhận thấy hiệu suất phản ứng đạt tối ưu là 88 % ở công suất 750 W, thời gian phản ứng 3 phút, tỉ lệ mol 1 : Ac₂O là 1 : 2.

3.1.2. Vi sóng chuyên dùng

Sử dụng lò vi sóng chuyên dùng thế hệ mới, Discover-CEM, tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian phản ứng. Vi sóng chiếu xạ trong lò vi sóng chuyên dùng có đặc tính là tập trung năng lượng (đơn cách,

monomode) nên mạnh hơn nhiều so với lò vi sóng gia dụng (đa cách, multimode), nên có thể tiến hành khảo sát phản ứng với tỉ lệ mol 1 : Ac₂O là 1 : 1 phù hợp với tiêu chí Hóa học Xanh.

3.1.2.1. Khảo sát nhiệt độ phản ứng

Tạm cố định thời gian phản ứng là 3 phút, thay đổi nhiệt độ để tìm nhiệt độ tối ưu cho phản ứng.

Bảng 4: Khảo sát hiệu suất phản ứng theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
100	54,65	0,95	44,49	43
110	24,27	0,78	74,94	73
120	38,60	1,83	59,57	57

Qua Bảng 4, nhận thấy hiệu suất cao nhất là 73 % ở 110 °C sau thời gian 3 phút nên quyết định chọn nhiệt độ 110 °C để khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng.

3.1.2.2. Khảo sát thời gian phản ứng

Chọn nhiệt độ là 110 °C tiến hành khảo sát thời gian phản ứng.

Bảng 5. Khảo sát hiệu suất theo thời gian

Thời gian (phút)	GC (%)			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
1	57,07	2,49	40,44	41
2	49,38	3,12	47,48	48
3	24,27	0,78	74,94	73
4	33,57	4,56	61,86	64

Qua Bảng 4 và Bảng 5, trong điều kiện tối ưu của lò vi sóng chuyên dùng là nhiệt độ 110 °C, thời gian 3 phút, hiệu suất đạt 73 %.

Áp điều kiện tối ưu của lò vi sóng chuyên dùng Discover-CEM (nhiệt độ 110 °C và thời gian phản ứng 3 phút) sang đun khuấy từ thu được kết quả như sau.

3.2. Phương pháp đun khuấy từ

3.2.1. So sánh phương pháp đun khuấy từ và chiếu xạ vi sóng

Bảng 6. So sánh giữa đun khuấy từ và vi sóng chuyên dùng

Phương pháp	%GC			Hiệu suất (%)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
Đun khuấy từ	72,30	1,68	26,01	27
Chiếu xạ vi sóng	24,27	0,78	74,97	73

Kết quả trong Bảng 6 cho thấy, cùng thời gian phản ứng hiệu suất của phản ứng xảy ra trong lò vi sóng cao hơn rất nhiều so với đun khuấy từ. Do đó, chúng tôi tiếp tục tiến hành tối ưu hóa phản ứng với phương pháp này.

3.2.2. Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ

Tạm cố định thời gian phản ứng là 3 giờ, tỉ lệ mol 1 : Ac₂O là 1 : 1 để khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ lên phản ứng, thu được kết quả sau.

Bảng 7. Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
50	76,78	0,86	22,35	21
80	69,65	1,39	28,96	28
100	45,79	1,29	52,92	53
120	43,48	2,84	53,67	53

Qua Bảng 7, chọn nhiệt độ tối ưu 100 °C để khảo sát tỉ lệ mol 1 : Ac₂O.

Chọn nhiệt độ 100 °C, giữ thời gian 3 giờ, thay đổi tỉ lệ mol tác chất để khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol lên phản ứng.

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol chất nền và tác chất

Bảng 8. Khảo sát tỉ lệ mol 1 : Ac₂O

Tỉ lệ mol <u>1</u> : Ac ₂ O : Bi(OTf) ₃	% GC			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
1 : 1 : 0,01	45,79	1,29	52,92	53
1 : 2 : 0,01	27,18	0,29	72,52	70
1 : 3 : 0,01	27,77	1,94	70,28	70

Dựa vào Bảng 7 và 8, nhận thấy hiệu suất tối ưu của phản ứng ở 100 °C, tỉ lệ mol 1 : Ac₂O là 1 : 2 là 70 % nên chọn điều kiện phản ứng này để khảo sát ảnh hưởng của thời gian.

3.2.4. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian

Chọn nhiệt độ phản ứng là 100 °C, tỉ lệ mol 1 : Ac₂O là 1 : 2, khảo sát ảnh hưởng của thời gian.

Bảng 9. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian

Thời gian (giờ)	GC (%)			Hiệu suất (%) (<u>2</u> + <u>3</u>)
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	
3	27,18	0,29	72,52	70
4	2,30	5,11	92,89	95
5	0	3,42	96,58	97

Qua bảng trên nhận thấy đối với phương pháp đun khuấy từ, phản ứng cho hiệu suất tối ưu 97 % tại 100 °C trong vòng 5 giờ.

3.3. So sánh với các xúc tác triflat khác

Bảng 10. So sánh với các triflat khác

$M(OTf)_n$	$\underline{1} : Ac_2O : \text{xúc tác}$	Điều kiện phản ứng	Nhiệt độ, thời gian	Hiệu suất (%)
$Hf(OTf)_4$ [7]	1 : 2 : 0,05	LiClO ₄ CH ₃ NO ₂ Khuấy từ	ndp, 6 giờ	95
$Cu(OTf)_2$ [8]	1 mmol : 2 ml : 0,05	Đun khuấy từ	50 °C, 3 giờ	99
$Ln(OTf)_3$ [9]	0,38 : 0,72 : 0,07	CH ₃ NO ₂ Đun khuấy từ	50 °C, 18 giờ	37 (La) 75 (Sm) 82 (Eu) 95 (Yb)
$Bi(OTf)_3$ [10]	2 : 1 : 0,01	CH ₃ NO ₂ Đun khuấy từ	50 °C, 2 giờ	96
$Cu(OTf)_2$ [12]	1 : 1 : 0,05	Đun khuấy từ	100 °C, 3 giờ	83
$Cu(OTf)_2$ [12]	1 : 1 : 0,05	VSGDCT 80 W	67 °C, 2 phút	35
$Cu(OTf)_2$ [12]	1 : 1 : 0,05	Maxidigest MX 350 45 W	74°C, 8 phút	56
$Bi(OTf)_3$	1 : 2 : 0,01	Đun khuấy từ	100 °C, 5 giờ	97
$Bi(OTf)_3$	1 : 2 : 0,01	VSGDCT 750 W	86 °C, 3 phút	88
$Bi(OTf)_3$	1 : 1 : 0,01	Discover	110 °C, 3 phút	73

4. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu xúc tác triflat bismuth trong phản ứng acetyl hóa trên anisol bằng hai phương pháp đun khuấy từ và chiếu xạ vi sóng, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Phản ứng acetyl hóa là một phản ứng cần cung cấp nhiệt.

- Phản ứng trong lò vi sóng cho thời gian phản ứng rất ngắn, tuy nhiên nếu tăng thời gian phản ứng lên, hiệu suất phản ứng sẽ giảm.

- Triflat bismuth là xúc tác rất có hiệu quả cho phản ứng acetyl hóa.

- Triflat bismuth cho sản phẩm có độ chọn lọc vị trí *para* rất cao (trên 95 %). Điều này rất thuận lợi khi muốn điều chế các sản phẩm *para*.

Với những kết quả đạt được, chúng tôi hy vọng trong tương lai sẽ tiếp tục nghiên cứu thực hiện phản ứng acetyl hóa trên các dẫn xuất khác của benzen đồng thời khảo sát việc thu hồi và tái sử dụng triflat.

ACETYLATION OF ANISOLE IN GREEN CHEMISTRY CONDITIONS

Hoang Thi Thu, Tran Hoang Phuong, Le Ngoc Thach

University of Science, VNU-HCM

ABSTRACT: *In this study, acetylation of anisole by acetic anhydride, catalyzed by bismuth triflate are described. The reaction was taken place under new generation monomode microwave irradiation (Discover oven), solvent-free condition. High yield was obtained in short time. Good selectivities for the para- products were observed. Bismuth(III) triflate could be recycled and reused effectively.*

Key words: *Discover oven, bismuth triflate, acetylation, anisole, microwave irradiation, solvent-free condition.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Kurt Bauer, Dorothea Barbe, Horst Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials*, Wiley-VCH, Weinheim (2001).
- [2]. R. Taylor, *Electrophilic Aromatic Substitution*, John Wiley & Sons, New York (1990).
- [3]. C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* 35, 68-82 (2006).
- [4]. S. Kobayashi, *Chem. Rev.* 102(6), 2227-2302 (2002).
- [5]. S. Cotton, *Lanthanide and Actinide Chemistry*, Wiley, Chichester (2006).
- [6]. Pietro Tundo, Vittorio Esposito, *Green Chemical Reactions*, Springer, Dordrecht (2008).

- [7]. Iwao Hachiya, S. Kobayashi, *Tetrahedron Letters* 36(3), 409-412 (1995).
- [8]. Ravi P.Singh, Rajesh M. Kamble, Kusum L. Chandra, P. Saravana, Vinod K. Singh, *Tetrahedron* 57(1), 241-247 (2001).
- [9]. Alma Dzudza, Tobin J. Marks, *Journal of Organic Chemistry* 73(11), 4004-4016 (2008).
- [10]. J. R. Desmurs, M. Labrouillère, C. Le Roux, H. Gaspard, A. Laporterie, J. Dubac, *Tetrahedron Letters* 38(51), 8871-8874 (1997).
- [11]. Koichi Tanaka. *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim (2003).
- [12]. Trần Hoàng Phương, Lê Ngọc Thạch, *Tạp chí Hóa học* 45(6), 681-684 (2007).
- [13]. Lê Ngọc Thạch. *Tuyển tập Hội thảo Sáng tạo khoa học với sự nghiệp công nghiệp hóa, hiện đại hóa đất nước*, Đà Nẵng 19-23/07/2006, 204-212 (2006).
- [14]. Loupy Eds., *Microwaves in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim (2006).
- [15]. Nicholas Leadbeater, Cynthia McGowan, *Clean, Fast Organic Chemistry*, CEM Publishing, Matthews (2006).