

Nghiên cứu phản ứng benzoil hóa một số aril metil eter bằng acid benzoic sử dụng hệ xúc tác $Gd(OTf)_3/MSAA$

- Trần Hoàng Phương
- Nguyễn Trường Hải
- Lê Ngọc Thạch

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(Bài nhận ngày 12 tháng 12 năm 2014, nhận đăng ngày 12 tháng 08 năm 2015)

TÓM TẮT

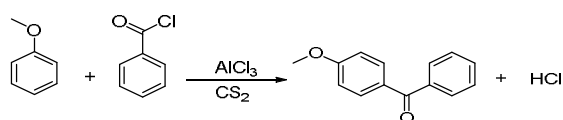
Phản ứng benzoil hóa là phản ứng quan trọng trong tổng hợp hữu cơ. Phản ứng benzoil hóa một số hợp chất hương phươg với tác nhân là acid benzoic dưới hệ xúc tác $Gd(OTf)_3/MSAA$ được nghiên cứu trong điều kiện hóa học xanh. Khác với xúc tác là acid Lewis truyền thống, sử dụng hệ xúc tác

$Gd(OTf)_3/MSAA$ cho hiệu suất cao, điều kiện phản ứng đơn giản, xúc tác sau phản ứng có thể thu hồi và tái sử dụng giúp giảm thiểu ảnh hưởng đến môi trường. Đặc biệt trong qui trình này, sản phẩm phụ sinh ra chỉ là nước, hoàn toàn thân thiện với môi trường.

Từ khóa: acil hóa Friedel–Crafts, $Gd(OTf)_3$, MSAA, vi sóng, acid benzoic

MỞ ĐẦU

Phản ứng acil hóa Friedel–Crafts là một trong những phản ứng quan trọng để điều chế ceton hương phươg. Theo truyền thống, phản ứng này sử dụng clorur acid hoặc anhidrid acid làm tác nhân acil hoá. Đối với phản ứng truyền thống là dùng xúc tác $AlCl_3$ phải dùng với 2 đương lượng, xúc tác sau phản ứng không thể thu hồi được. Quá trình tiến hành phản ứng dùng dung môi độc hại, môi trường phản ứng phải khan nước và trơ. Sau phản ứng có sản phẩm phụ là HCl gây nguy hiểm cho môi trường, qui trình cô lập liên quan đến thủy giải trong môi trường acid [1, 2]. Phương trình phản ứng:



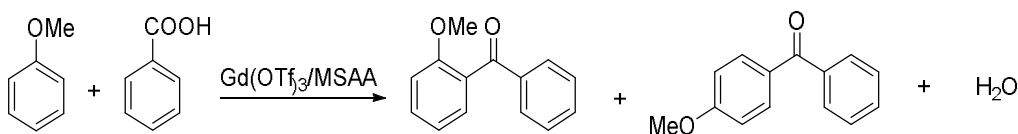
Hình 1. Phản ứng benzoil hóa anisol sử dụng xúc tác $AlCl_3$.

Phản ứng acil hóa Friedel–Crafts được ứng dụng rộng rãi để tổng hợp các ceton hương phươg trong kỹ nghệ. Tuy nhiên, xúc tác truyền thống cho hiệu suất tốt nhưng lại tạo ra nhiều chất thải sau phản ứng. Bên cạnh đó, khi dùng clorur nhôm làm xúc tác, phản ứng chỉ xảy ra trên tác chất có độ phản ứng cao nhưng lại không thân thiện với môi trường, thông thường dùng clorur acid (thông thường được điều chế từ acid carboxylic tương ứng và clorur thionil) tạo ra nhiều sản phẩm phụ độc hại [3, 4]. Việc sử dụng acid carboxylic thay cho clorur acid và anhidrid acid là rất cấp thiết và hoàn toàn thân thiện với môi trường, vì sản phẩm phụ sinh ra chỉ là nước hoàn toàn vô hại với môi trường [5-7].

Phản ứng sử dụng acid carboxylic chỉ tạo ra một sản phẩm phụ duy nhất là nước, an toàn với môi trường hơn so với các phản ứng acil hoá truyền thống. Hơn nữa, các hợp chất của acid carboxylic đa dạng, dễ dàng lưu trữ và qui trình phản ứng được thực hiện đơn giản hơn nhiều so với các clorur acid hoặc anhidrid acid tương ứng [8, 9].

Mục tiêu của đề tài này là nghiên cứu phản ứng acil hóa trên chất nền aril metil eter sử dụng

acid benzoic làm tác chất, phản ứng được thực hiện trong hệ xúc tác gồm triflat kim loại và anhidrid metansulfonic (MSAA). 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* rất cao so với đồng phân *orto* (*p:o*=95:5). Phương trình phản ứng được trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Phản ứng benzoil hóa anisol với tác chất acid benzoic xúc tác bởi $\text{Gd}(\text{OTf})_3/\text{MSAA}$.

THỰC NGHIỆM

Anisol được mua từ Merck; acid benzoic, các loại triflat, MSAA được mua từ Sigma-Aldrich có độ tinh khiết rất cao. Dung môi CH_2Cl_2 mua từ Chemsol và Na_2SO_4 , NaHCO_3 của Xilong.

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 5MS: 30 m x 320 μm x 0,25 μm , đầu dò FID, nhiệt độ phản bơm mẫu là 250 $^\circ\text{C}$ và đầu dò là 300 $^\circ\text{C}$, tốc độ của khí mang N_2 là 1 mL/phút, chương trình nhiệt (15 $^\circ\text{C}$ /phút): từ 50 $^\circ\text{C}$ (1 phút) lên 280 $^\circ\text{C}$ (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 ^{13}C -NMR được đo trong dung môi CDCl_3 trên máy Bruker 500 MHz với nội chuẩn TMS.

Qui trình thực hiện phản ứng, phản ứng được thực hiện trong máy vi sóng chuyên dùng với hệ xúc tác $\text{Gd}(\text{OTf})_3/\text{MSAA}$. Cho vào ống nghiệm vi sóng chuyên dùng một hỗn hợp gồm m_1 (g) chất nền, m_2 (g) tác chất, m_3 (g) triflat và m_4 (g) MSAA. Cho hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng, điều chỉnh công suất, nhiệt độ và thời gian thích hợp. 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 CH_2Cl_2 (3x10 mL). Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa và rửa lại với nước. Hỗn hợp sản phẩm được làm khan với Na_2SO_4 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, ^{13}C -NMR.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Khảo sát ảnh hưởng các loại triflat, ban đầu, sử dụng 1 mmol anisol và 1 mmol acid benzoic,

cố định lượng MSAA là 0,5 mmol, thực hiện phản ứng trong máy vi sóng với điều kiện ở 80 °C và trong 15 phút, tiến hành làm thí nghiệm

với một số loại triflat khác nhau với tỉ lệ mol là 10 % so với tác chất. Thu được kết quả như ở Bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát ảnh hưởng của một số loại xúc tác triflat kim loại (0.1 mmol)

Stt	Triflat	Hiệu suất (%)
1	Bi(OTf) ₃	38,13
2	Gd(OTf)₃	45,96
3	LiOTf	27,80
4	Cu(OTf) ₂	25,68
5	Dy(OTf) ₃	18,57
6	La(OTf) ₃	40,22
7	Pr(OTf) ₃	20,03

Xúc tác triflat Gd(OTf)₃ cho hiệu suất phản ứng cao nhất còn Dy(OTf)₃ cho hiệu suất thấp nhất (Bảng 1, Stt 2 và 5). Theo điều kiện tiến hành phản ứng của hóa học xanh, chúng tôi áp dụng điều kiện tỉ lệ giữa chất nền và tác chất theo tỉ lệ 1:1 cho các khảo sát sau đây.

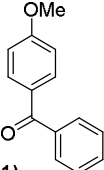
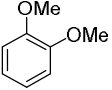
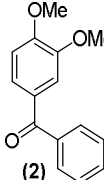
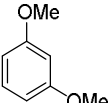
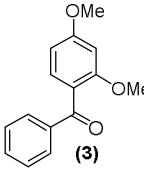
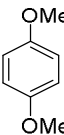
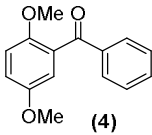
Điều kiện tối ưu cho phản ứng acil hóa anisol với tác chất acid benzoic là chiếu vi sóng trong 5 phút ở 80 °C, tỉ lệ mol anisol:acid benzoic là 1:1,

lượng xúc tác tối ưu là 0.5 mmol MSAA và 0.1 mmol Gd(OTf)₃ (Bảng 2). Sau khi tiến hành tối ưu hóa nhiệt độ, thời gian và các điều kiện phản ứng khác thu được hiệu suất tối ưu là 82 %. Từ kết quả khảo sát trên, chúng tôi tiến hành phản ứng benzoil hóa sử dụng hệ xúc tác Gd(OTf)₃/MSAA trên một số chất nền dimetoxibenzen thu được kết quả như trong Bảng 3.

Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ xúc tác, thời gian, nhiệt độ trong 0,5 mmol MSAA

Stt	Tỉ lệ ^a	Thời gian (phút)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất ^b (%)
1	1:1:0	15	80	13
2	1:1:0.02	15	80	21
3	1:1:0.05	15	80	28
4	1:1:0.10	15	80	46
5	1:1:0.15	15	80	19
6	1:1:0.20	15	80	19
7	1:1:0.10	1	80	28
8	1:1:0.10	3	80	51
9	1:1:0.10	5	80	82
10	1:1:0.10	10	80	53
11	1:1:0.10	15	80	46
12	1:1:0.10	5	60	28
13	1:1:0.10	5	90	49
14	1:1:0.10	5	100	31
15	1:1:0.10	5	120	6

^a Chất nền:tác chất:xúc tác^b Hiệu suất cô lập**Bảng 3.** Khảo sát phản ứng benzoil hóa một dẫn xuất metoxibenzene trong hệ xúc tác Gd(OTf)₃/MSAA

Stt	Chất nền	Điều kiện phản ứng	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1		80 °C 15 ph	 (1)	82
2		80 °C 10 ph	 (2)	90
3		100 °C 15 ph	 (3)	76
4		120 °C 20 ph	 (4)	74

Veratrol có 2 nhóm metoxi làm tăng hoạt vòng benzen, tác nhân benzoil hóa dễ dàng tác kích vào vòng, nên hiệu suất phản ứng tăng lên và điều kiện phản ứng êm dịu hơn. Trong khi đó, trường hợp 1,3-dimetoxibenzen có 2 nhóm metoxi làm tăng hoạt vòng benzen và cùng định hướng vào một vị trí làm cho mật độ điện tử trong vòng cũng tăng lên, tuy nhiên do nhóm benzoil tác kích vào vị trí *orto* so với nhóm metoxi nên cản trở lập thể, dẫn đến hiệu suất phản ứng giảm. Tương tự 1,4-metoxibenzen cũng

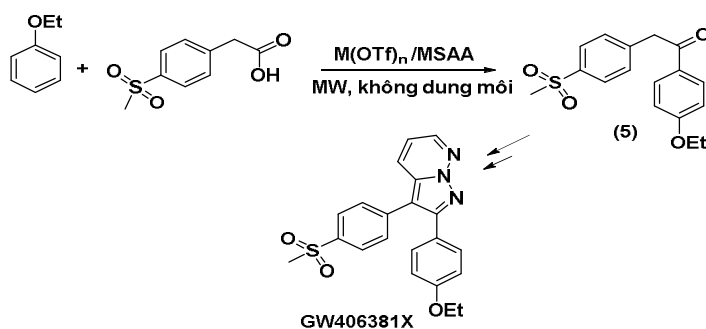
chịu ảnh hưởng của hiệu ứng lập thể, nên hiệu suất phản ứng giảm. Sau phản ứng, xúc tác được tiến hành thu hồi và tái sử dụng 3 lần với hoạt tính xúc tác giảm đi không đáng kể (Bảng 4). Quá trình thu hồi xúc tác được thực hiện dễ dàng sau phản ứng do xúc tác $Gd(OTf)_3$ tan tốt trong pha nước hơn là dung môi hữu cơ. Sau khi ly trích sản phẩm, lớp nước chứa $Gd(OTf)_3$ được loại nước dưới áp suất kém và rút chân không trong khoảng thời gian 1-3 giờ là có thể tái sử dụng. Hiệu suất thu hồi $Gd(OTf)_3$ trên 90 %.

Bảng 4. Thu hồi hệ xúc tác $Gd(OTf)_3$ /MSAA trong phản ứng benzoil hóa anisol

Lần	Hiệu suất (%)
1	82
2	80
3	80

Chúng tôi đã tiến hành áp dụng điều kiện tối ưu trong trường hợp benzoil hóa anisol và đã điều chế thành công hợp chất trung gian 1-(4-etoxiphenyl)-2-(4-metilsulfonylphenyl)etanon (**5**) với hiệu suất 85 %. Đây là trung gian quan trọng để điều chế chất ức chế chọn lọc COX-2. Trong

tương lai, tiến hành áp dụng hệ xúc tác này trong tổng hợp toàn phần GW401386X là chất ức chế chọn lọc COX-2 giống như Celecoxib và Rofecoxib nhưng không gây tổn hại cho hệ thần kinh



Hình 3. Tổng hợp trung gian 1-(4-etoxiphenyl)-2-(4-metilsulfonylphenyl)etanon.

Các sản phẩm được định danh bằng phương pháp sắc ký khí ghép khối phổ (GC-MS) và phổ NMR:

4-Methoxybenzophenon (1)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 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, $-\text{OCH}_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 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 (2)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.77 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 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 (3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 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, $-\text{OCH}_3$), 3.69 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 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 (4)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.84 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (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, $-\text{OCH}_3$), 3.66 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 196.2, 153.5, 151.5, 137.6, 133.0, 129.8, 128.2, 117.3, 114.4, 113.1, 56.3, 55.8. GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 242 ($[\text{M}]^+$).

1-(4-Etoxyphenyl)-2-(4-metilsulfonil phenil) etanon (5)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H, $-\text{OCH}_2-$), 3.04 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ = 194.9, 162.9, 141.4, 139.3, 130.8, 130.6, 130.0, 127.6, 114.5, 63.9, 44.7, 44.5, 14.6. GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 318 ($[\text{M}]^+$).

KẾT LUẬN

Phản ứng acil hóa Friedel–Crafts sử dụng tác chất acid benzoic trong hệ xúc tác $\text{Gd}(\text{OTf})_3/\text{MSAA}$ cho hiệu suất cao với độ chọn lọc cao, sản phẩm *para* chiếm ưu thế rõ rệt. Phản ứng này chỉ xảy ra tốt ở nhiệt độ thấp (khoảng 80–90 °C) và trong thời gian ngắn, nhiệt độ cao hay thời gian phản ứng kéo dài tạo ra nhiều sản phẩm

phụ không mong muốn. MSAA có hoạt tính mạnh nhất khi kết hợp với triflat kim loại. Với những kết quả nghiên cứu trong bài báo này, chúng tôi mong muốn góp phần khám phá các hướng xúc tác mới để thực hiện phản ứng benzoil hóa nói riêng và acil hóa nói chung đạt hiệu quả cao hơn, thân thiện với môi trường hơn.

Benzoylation of aryl methyl ether using catalytic system of $Gd(OTf)_3$ /MSAA

- Tran Hoang Phuong
- Nguyen Truong Hai
- Le Ngoc Thach

University of Science, VNU-HCM

ABSTRACT:

The Friedel-Crafts acylation is an important reaction in organic synthesis. Benzoylation of aromatic compounds with benzoic acid as acylating reagent using catalytic system of $Gd(OTf)_3$ /MSAA was investigated under microwave irradiation.

Catalytic system of $Gd(OTf)_3$ /MSAA was found to be an efficient catalyst for Friedel-Crafts benzoylation under mild conditions. In addition, $Gd(OTf)_3$ /MSAA is safe-to-handle, simple clean work-up and gives good yield.

Keywords: Friedel-Crafts acylation, $Gd(OTf)_3$, MSAA, microwave.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Y. Matsushita, K. Sugamoto, T. Matsui, 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, 4723–4727 (2004).
- [2]. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, Solvent-free Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids in the presence of trifluoroacetic anhydride and aluminum dodecatungstophosphate, *Tetrahedron Letters*, 44, 5343–5345 (2003).
- [3]. M.H. Sarvari, H. Sharghi, 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, 2165–2168 (2004).
- [4]. M. Kawamura, D.M. Cui, T. Hayashi, S. Shimada, Lewis acid-catalyzed friedel-crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents, *Tetrahedron Letters*, 44, 7715–7717 (2003).
- [5]. S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W.W.L. Lam, Rare-earth metal triflates in organic synthesis. *Chem. Rev.*, 102, 2227–2302 (2002).
- [6]. K. Parvanak-Boroujeni, K. Parvanak, Friedel-Crafts acylation of arenes with carboxylic acids using polystyrene-supported aluminum triflate, *J. Serb. Chem.Soc.*, 76, 155–163 (2011).
- [7]. A. Perrier; M. Keller, A.M. Caminade; J.P. Majoral, A. Ouali, Efficient and recyclable rare earth-based catalysts for Friedel-Crafts acylations under microwave heating: dendrimers show the way. *Green Chem.*, 15, 2075–2080 (2013).
- [8]. H. Yamashita, Y. Mitsukura, H. Kobashi, Microwave-assisted acylation of aromatic compounds using carboxylic acids and zeolite catalysts, 327, 80–86 (2010).
- [9]. M. Kawamura, D.M. Cui, S. Shimada, Friedel-Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents, *Tetrahedron*, 62, 9201–9209 (2006).