

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DỊ VÒNG N-ARYL AZACYCLOALKANE BẰNG PHƯƠNG PHÁP VI SÓNG

Nguyễn Thành Vinh^{1,*}, Vũ Ngọc Doãn¹, Phạm Văn Khỏe²,
Ngô Thị Thanh Nhân¹, Trịnh Hoàng Nghĩa¹

¹Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn

²Binh chủng Hóa học

Tóm tắt

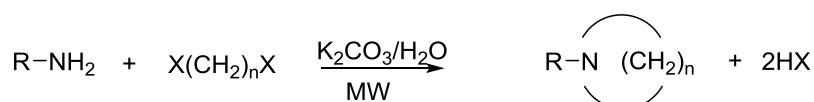
Các dị vòng chứa nitơ đã được biết đến với các đặc điểm về hoạt tính sinh học phong phú, được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực. Điển hình như các dẫn xuất pyrrolidine có khả năng ức chế sự phát triển của các chủng *P. falciparum* kháng thuốc chloroquine. Bài báo trình bày kết quả nghiên cứu quá trình tổng hợp hợp chất dị vòng N-aryl azacycloalkane từ alkylhalogen và dẫn xuất anilin khi có tác động của vi sóng làm hiệu suất phản ứng tăng lên 2 lần và thời gian phản ứng giảm 20 lần.

Từ khóa: N-aryl azacycloalkane; vi sóng; 1-phenylpyrrolidine.

1. Mở đầu

Các hợp chất dị vòng được phân bố rộng rãi trong thiên nhiên, chúng có vai trò quan trọng trong trao đổi chất và có hoạt tính sinh học cao. Vì vậy, các thuốc chữa bệnh phần lớn đều chứa trong nó các phân tử dị vòng, điều đó giải thích tại sao hiện nay hơn một nửa các công trình khoa học nghiên cứu hữu cơ lại thuộc về hợp chất dị vòng. Nhiều dẫn xuất của pyridine và pirimidin có mặt trong các hợp chất của thiên nhiên [1]. Đặc biệt vòng pirimidin tham gia vào các hợp chất giữ vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa sinh học. Nó cũng là bộ khung của các phân tử urain, thimin và citozin, tức là những phân tử nằm trong thành phần nucleotide và axit nucleic [1].

Các hợp chất dị vòng no chứa nitơ được sử dụng làm thuốc hoặc được sử dụng như synthon để tổng hợp các hoạt chất có tính dược lý khác. Các hoạt tính sinh học nổi bật của các hợp chất dị vòng no chứa nitơ như hoạt tính kháng khuẩn, chống ung thư, hạ huyết áp và chống HIV; một số dẫn xuất có hiệu quả trong điều trị và phòng ngừa sốt rét, và một số khác là chất ức chế glycosidase mạnh [2].



R = C₆H₅, C₆H₅C₂H₃COOH, X = Br, Cl, I; n = 3, 4, 5, 6

Sơ đồ 1. Phản ứng tổng hợp N-aryl azacycloalkane.

* Email: ngthvinhhvkt@gmail.com

Phương pháp tổng hợp hiệu quả các N-aryl azacycloalkane là từ các alkylhalogen, anilin, trong môi trường bazơ như kali cacbonat (K_2CO_3/H_2O). Các nghiên cứu đã công bố cho thấy rằng phản ứng đóng vòng giữa aniline, phenylalanine và các dialkylhalogen $X(CH_2)_nX$ ($n = 4, 5, 6$) thường khá thuận lợi [3, 4].

Các halogenua khác nhau cũng có những ảnh hưởng nhất định tới tốc độ và hiệu suất phản ứng: phản ứng đạt hiệu suất cao nhất khi X là Brom⁻ (Br^-). Hơn nữa, chiều dài mạch cacbon và các nhóm thế khác gắn trên mạch cũng trực tiếp tham gia vào sự tăng hoặc giảm tốc độ, hiệu suất của phản ứng. Vì vậy, việc lựa chọn ankyl halogenua để đạt hiệu suất cao và tốc độ phản ứng nhanh là một bước quan trọng trong nghiên cứu. Sử dụng các halogenua là bromua (Br^-), cacbon liên kết với X ưu tiên là cacbon bậc 1 hoặc 2. Chiều dài mạch cacbon là yếu tố quan trọng, khi đóng vòng các vòng xiclo có 5, 6 cạnh tương đương $n = 4, 5$ sẽ có hiệu suất cao hơn [3].

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất được sử dụng trong quá trình tổng hợp là hóa chất tinh khiết của Merck. Dung môi đã được cất lại và làm khô được sử dụng cho quá trình sắc ký bản mỏng và sắc ký cột là *n*-hexan và ethylacetate ở tỉ lệ 10:1. Sản phẩm được tinh chế bằng silica gel 60 (0,063 ÷ 0,200 mm) của Merck. Các phản ứng tổng hợp sử dụng thiết bị vi sóng Mas-II Plus, Sineo có công suất vi sóng từ 250 đến 1000 W. Các thí nghiệm được tiến hành tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Phòng hóa, Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn.

Sản phẩm sau khi tinh chế được chụp phổ hồng ngoại (IR) theo phương pháp phản xạ toàn phần (ATR) trên máy quang phổ hồng ngoại Spectrum Two, Perkin Elmer tại Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn. Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H NMR và ^{13}C NMR của sản phẩm được xác định bằng thiết bị Bruker Ascend 500 MHz tại Khoa Hóa, Đại học Khoa học tự nhiên.

2.2. Tổng hợp N-aryl azacycloalkane

2.2.1. Tổng hợp 1,4-dibromobutane

Lấy 18 mL (0,20 mol) 1,4-butanediol, 58 g (0,56 mol) natri bromide và 55 mL (3,06 mol) nước cất cho vào bình cầu 250 mL. Thêm từ từ 50 mL (0,94 mol) axit sulfuric đặc. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 15 phút với các công suất vi sóng khác nhau ở 120°C. Sau đó, sản phẩm được để nguội và thêm vào khoảng 150 mL nước lạnh. Hỗn hợp được chuyển sang phễu chiết. Thêm vào hỗn hợp 30 mL dichloromethane. Chiết phần dung dịch gồm dichloromethane và dibromobutane,

loại bỏ lớp nước. Lớp hữu cơ được rửa sạch lần lượt với 50 mL nước cất, 50 mL natri bicarbonate (5%) và cuối cùng rửa lại với 30 mL nước cất. Hỗn hợp sau khi chiết được làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Chung cất thu lấy sản phẩm tinh khiết 1,4-dibromobutane ở $194 \div 200^\circ\text{C}$, hiệu suất lên đến 75%.

Với phương pháp thông thường, khối lượng các chất tham gia được lấy tương tự trên và đun hồi lưu trong 8 giờ. Quá trình tinh chế sản phẩm tương tự như phương pháp vi sóng, hiệu suất 35% [5].

2.2.2. Tổng hợp 1-phenylpyrrolidine

Cân 2,15 g (10 mmol) 1,4-dibromobutane cho trong bình cầu thủy tinh 100 mL đựng sẵn 10 mL nước cất, thêm tiếp 1,52 g (11 mmol) K_2CO_3 vào bình cầu. Lấy 0,55 g (6 mmol) aniline cho vào ống nghiệm nhỏ. Cài đặt ở nhiệt độ hồi lưu $T = 130^\circ\text{C}$ và công suất vi sóng thích hợp. Cứ sau 3 phút, tạm dừng máy vi sóng cho thêm tiếp 1 phần aniline vào hỗn hợp trong máy vi sóng. Dùng phương pháp sắc ký bản mỏng để theo dõi tiến trình phản ứng (hệ dung môi *n*-hexan : ethylacetate = 10 : 1). Sau khi phản ứng kết thúc sản phẩm thu được trong bình cầu được hạ nhiệt độ xuống $5 \div 7^\circ\text{C}$ trong dung dịch nước đá, sản phẩm thu được phân thành 2 lớp rõ ràng. Phần sản phẩm thu được ở phía trên được chiết bằng *n*-hexan, làm khô bằng Na_2SO_4 và tinh chế bằng sắc ký cột (*n*-hexan : ethyl acetate = 10 : 1), hiệu suất lên đến 75%.

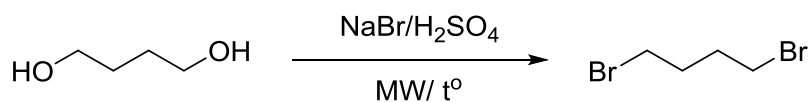
Với phương pháp thông thường, lấy các chất tương tự như đối với phương pháp vi sóng. Tuy nhiên, cần đun nóng hỗn hợp 1,4-dibromobutane, K_2CO_3 và nước ở nhiệt độ $60 \div 65^\circ\text{C}$ để hòa tan hoàn toàn K_2CO_3 . Sau đó cho 0,55 g aniline vào hỗn hợp và đun hồi lưu trong 15 giờ. Tinh chế sản phẩm tương tự như đã trình bày ở trên.

Kết quả phân tích phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR của 1-phenylpyrrolidine như sau: ^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*): $\delta = 7,21 - 7,11$ (2H, m), 6,58 (1H, t, $J = 7,27$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 8,06$ Hz), 3,25 – 3,15 (4H, m), 1,97 – 1,87 (4H, m). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): $\delta = 147,99, 129,15, 115,41, 111,69, 77,30, 77,05, 76,79, 47,62, 25,48$.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Nghiên cứu tổng hợp alkyl dihalide

Hợp chất alkyl dihalide được lựa chọn làm chất đầu cho quá trình tổng hợp N-aryl azacycloalkane là 1,4-dibromobutane vì thuận lợi cho quá trình đóng vòng. 1,4-dibromobutane được tổng hợp bằng vi sóng ở các công suất từ 250 W đến 800 W trong 20 đến 25 phút. Kết quả cho thấy khi tăng công suất, hiệu suất phản ứng giảm dần từ 75% ở 250 W xuống còn 65% ở 800 W. Như vậy, năng lượng vi sóng tăng lên đã tăng cường sự dao động của phân tử 1,4-dibromobutane, làm giảm sự ổn định về mặt nhiệt động cho phân tử mới hình thành, gây khó khăn cho quá trình thế -OH bởi -Br.



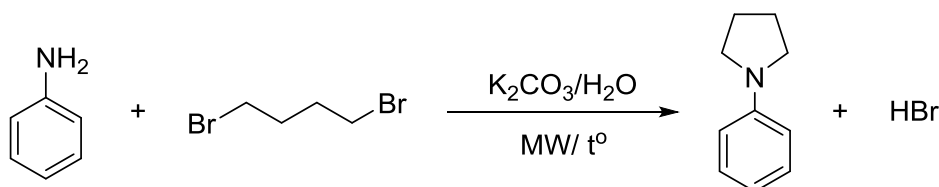
Sơ đồ 2. Phản ứng tổng hợp 1,4-dibromobutane.

So sánh với phương pháp thông thường có sự khác biệt nhau rõ rệt khi phương pháp vi sóng cho hiệu suất gấp đôi (75% và 35%). Ngoài ra, thời gian phản ứng cũng được rút ngắn 15 ÷ 20 lần (20 phút < 8 giờ).

Phổ IR của sản phẩm tổng hợp cho thấy dải hấp thụ đặc trưng của nhóm -OH ở khoảng 3500 ÷ 3300 cm⁻¹ của 1,4-butanediol đã không xuất hiện trên phổ của sản phẩm. Đồng thời, sự xuất hiện của các pic đặc trưng cho liên kết C-Br xuất hiện ở khoảng 700 ÷ 500 cm⁻¹ chứng tỏ 1,4-dibromobutane đã được tổng hợp thành công.

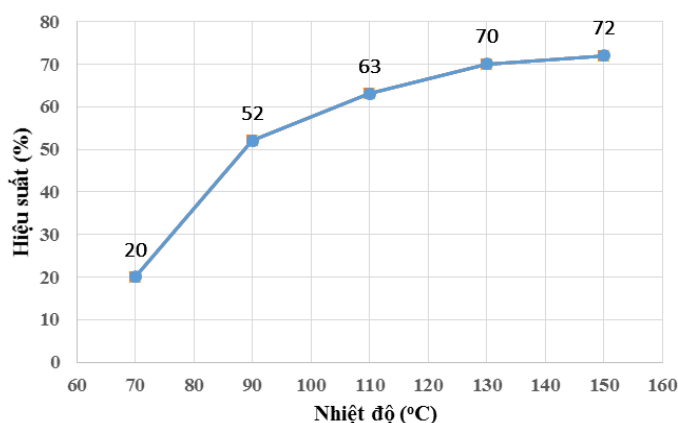
3.2. Nghiên cứu tổng hợp N-aryl azacycloalkane

Hợp chất dị vòng N-aryl azacycloalkane trong được lựa chọn để nghiên cứu là hợp chất 1-phenylpyrrolidine. Quá trình tổng hợp từ các chất đầu là 1,4-dibromobutane, aniline với xúc tác K₂CO₃ trong dung môi nước. Các yếu tố ảnh hưởng được khảo sát lần lượt là công suất vi sóng và thời gian phản ứng.



Sơ đồ 3. Phản ứng tổng hợp 1-phenylpyrrolidine.

3.2.1. Ảnh hưởng của nhiệt độ



Hình 1. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất tổng hợp 1-phenylpyrrolidine.

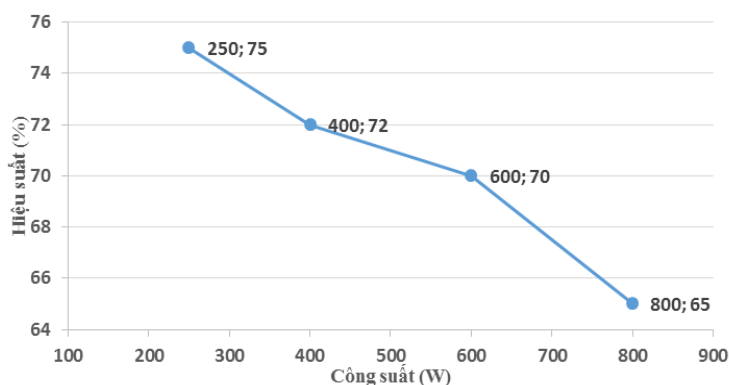
Có sự khác biệt về nhiệt độ phản ứng khi thực hiện theo phương pháp vi sóng và phương pháp thông thường. Với phương pháp thông thường, đun hồi lưu với dung môi

nước ở áp suất khí quyển chỉ xấp xỉ 100°C. Trong khi đó, với phương pháp vi sóng, nhiệt độ có thể lớn hơn rất nhiều do khả năng làm nóng cục bộ của vi sóng đến các phân tử chất phản ứng. Nhiệt độ của phản ứng đóng vòng được khảo sát từ 70°C đến 150°C ở công suất 600 W, thời gian 25 phút.

Kết quả khảo sát cho thấy nhiệt độ thích hợp để phản ứng xảy ra là trên 90°C. Hiệu suất tăng dần từ 90°C đến 130°C (đạt 70%) và tăng không đáng kể khi tiếp tục tăng nhiệt độ đến 150°C (72%). Như vậy, với nhiệt độ thích hợp cho phản ứng khoảng 130°C thì phương pháp thông thường không thể đáp ứng ở điều kiện áp suất khí quyển và phương pháp vi sóng đã cho thấy được ưu thế.

3.2.2. Ảnh hưởng của công suất vi sóng

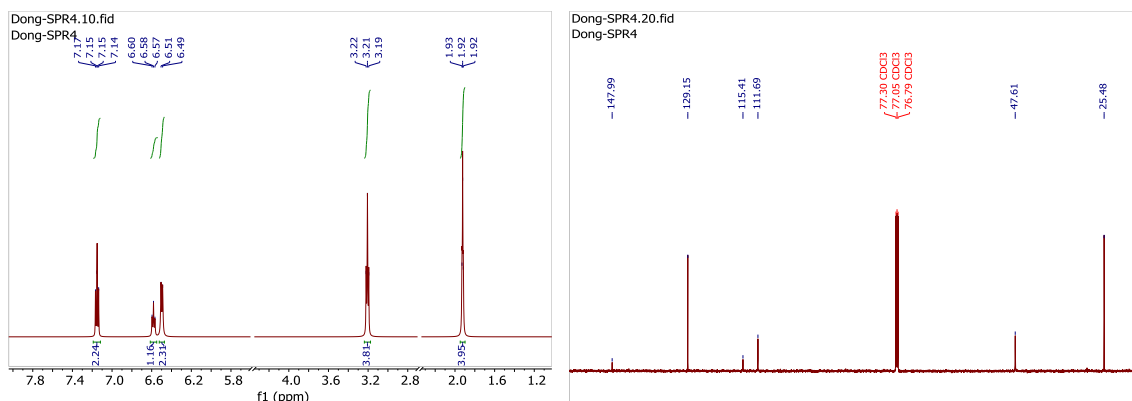
Thiết lập nhiệt độ phản ứng ở 130°C, thời gian 25 phút và lần lượt thay đổi công suất của vi sóng từ 250 W đến 800 W để khảo sát. Kết quả cho thấy khi tăng công suất thì hiệu suất của phản ứng đã giảm đáng kể từ 75% ở 250 W xuống còn 65% ở 800 W. Có thể thấy rằng, việc tăng công suất đã làm các phân tử dao động mạnh hơn dẫn đến kém ổn định và làm cản trở quá trình đóng vòng. Ngoài ra, sự tương quan về công suất và hiệu suất trong quá trình khảo sát, có thể dự đoán nếu giảm công suất vi sóng xuống dưới 250 W có thể sẽ làm tăng hiệu suất. Tuy nhiên, do giới hạn về tính năng của thiết bị tổng hợp vi sóng (dải công suất từ 250 W đến 1000 W), nên có thể lựa chọn giá trị 250 W là công suất tối ưu cho quá trình tổng hợp 1-phenylpyrrolidine.



Hình 2. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất tổng hợp 1-phenylpyrrolidine.

Kết quả phân tích phổ IR của 1-phenylpyrrolidine đã không thấy sự xuất hiện pic đặc trưng của nhóm -NH₂ ở khoảng 3400 ÷ 3200 cm⁻¹ và của liên kết C-Br trong khoảng 700 ÷ 500 cm⁻¹.

Để khẳng định kết quả, sản phẩm được chụp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và cho thấy các proton của các nhóm -CH₂ trong vòng pyrrolidine tại $\delta = 3,22 \div 3,19$ ppm (4H) và $\delta = 1,92 \div 1,93$ ppm (4H) trên phổ ¹H NMR. Phổ ¹³C NMR cũng cho thấy số lượng carbon hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của 1-phenylpyrrolidine.



Hình 4. Phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR của 1-phenylpyrrolidine.

4. Kết luận

Hợp chất 1-phenylpyrrolidine đã được tổng hợp bằng phương pháp vi sóng qua hai bước: Tổng hợp 1,4-dibromobutane tại công suất 250 W, 25 phút và 120°C; đóng vòng tạo 1-phenylpyrrolidine ở 250 W, 25 phút và 130°C cho hiệu suất lên đến 75% ở mỗi bước. Các kết quả phân tích phổ xác nhận hợp chất đã được tổng hợp thành công. Quá trình tổng hợp trên cũng được sử dụng để tổng hợp 1,5-dibromopentane và đóng vòng tạo 1-phenylpiperidine với hiệu suất lần lượt là 72% và 70%. Như vậy, phương pháp này hoàn toàn có thể được mở rộng cho các sản phẩm tương tự trong các nghiên cứu tiếp theo.

Tài liệu tham khảo

- [1] Craig, P. N. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Drayton, C. J., Ed., Pergamon Press: New York, Vol. 8, 1991.
- [2] Igor A. Parshikov and Eliane O. Silva & Niede A. J. C. Furtado, "Transformation of saturated nitrogen-containing heterocyclic compounds by microorganisms," *Appl. Microbiol Biotechnol*, 98:1497-1506, 2014.
- [3] Yuhong Ju and Rajender S. Varma, "An Efficient and Simple Aqueous N-Heterocyclization of Aniline Derivatives: Microwave-Assisted Synthesis of N-Aryl Azacycloalkanes," *Org. Lett.*, Vol. 7, No. 12, 2005.
- [4] Balaji L. Korbad and Sang-Hyeup Lee, "Synthesis of N-aryl substituted, five- and six-membered azacycles using aluminum-amide complexes," *Chem. Commun.*, 50, 8985-8988, 2014.
- [5] George Majetich and Rodgers Hicks, "Synthetic application of microwave systems for organic synthesis: A report for CEM Corporation," Department of Chemistry, The University of Georgia.

A RESEARCH ON SYNTHESIS OF N-ARYL AZACYCLOALKANE UNDER MICROWAVE IRRADIATION

Abstract: *Aza-heterocyclic compounds have been known for their rich bioactivity characteristics which have been widely applied in many fields. Typically, pyrrolidine derivatives can inhibit the growth of strains of P. falciparum resistant to chloroquine. This article presents the research results on the synthesis of the heterocyclic compound N-aryl azacycloalkane from an alkyl halide and aniline derivatives under microwave conditions with the reaction time reduced by 20 times and the reaction efficiency doubled.*

Keywords: N-aryl azacycloalkane; microwave; 1-phenylpyrrolidine.

Nhận bài: 15/12/2021; Hoàn thiện sau phân biện: 21/02/2022; Chấp nhận đăng: 16/09/2022

