

NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG XÚC TÁC DỊ THỂ ZEOLITE CuHY TRONG PHẢN ỨNG BIGINELLI

Đến tòa soạn 04-08-2022

Nguyễn Thị Sơn^{*1}, Trần Ngọc Dương¹, Nguyễn Kim Hoài¹, Nguyễn Văn Đức¹, Đặng Văn Long¹,
Nguyễn Thị Minh Thu^{*1}, Lê Thị Phong²

1. Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội,

19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội.

2. Khoa Cơ bản, Trường Sĩ quan Không quân, số 3 Biệt Thự, Nha Trang, Khánh Hòa

*Email: nguyenthiminhthu@hus.edu.vn

SUMMARY

STUDY OF HETEROGENEOUS CuHY ZEOLITE CATALYSTS USING IN BIGINELLI REACTION

In this work synthetic Y zeolite catalysts were modified by copper and sulfur loading and used for the Biginelli reaction to synthesize 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-on (DHPM). The Cu(II)-Y zeolites (CuHY) with different content of copper (CuHY2.5%; CuHY5.7%; CuHY8.6%) obtained via liquid phase ion exchange method while the sulfated Y zeolites (HYS) were prepared by impregnating zeolite Y in acid H₂SO₄. The characterization of the synthesized catalysts was carried out using the various physico-chemical methods such as the X-ray powder diffractometer (XRD) and X-ray fluorescence (XRF). All the characterization techniques used suggest and confirm the existence of the copper, sulfur on the surface of Y-zeolite. The affecting conditions to the Biginelli reaction in synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-on (DHPM) compounds using catalysts have been studied. The suitable conditions for the reaction were found as catalyst CuHY^{8.6%}; toluene as a solvent; reaction time of 72 hours with maximum efficiency. The yield of the reaction increased proportionally to the content of Cu²⁺ in a zeolite (CuHY^{8.6%} > CuHY^{5.7%} > CuHY^{2.5%} > HYS) and higher than that of the reaction using zeolite sulfate Y. Eight DHPM derivatives were synthesized with 35-51% yield, of which two new compounds were found. Activity of reusable catalyst was the same fresh catalyst. The structures of the reaction products were confirmed by IR, NMR and MS methods.

Keywords: Y-zeolite; copper ion- exchanged zeolite, sulfated Y zeolites, The Biginelli reaction, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-on.

1. MỞ ĐẦU

Dẫn xuất 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-on (DHPM) được tổng hợp đầu tiên vào năm 1893 bởi nhà hóa học Pietro Biginelli người Itali bằng phản ứng ngưng tụ giữa aldehyd, ure và ethyl acetoacetat trong dung môi ethanol với sự có mặt xúc tác acid HCl [1]. Trải qua hơn 100 năm, phản ứng mang tên nhà khoa học này đã thu hút

được sự quan tâm nghiên cứu của rất nhiều nhà khoa học trên thế giới. Các dẫn xuất DHPM đã nhận được sự chú ý đáng kể do phạm vi hoạt tính sinh học và tính chất dược lý đa dạng của chúng. Một số dẫn xuất 3,4-dihydropyrimidin được tìm thấy có hoạt tính kháng vi-rút, kháng khuẩn [2], chống ung thư [3, 4], hạ huyết áp và kiểm soát quá trình vận chuyển canxi [5], ... Do

có được tính mạnh mẽ nên các nghiên cứu sau này tập trung tìm cách tối ưu hóa phản ứng Biginelli như xúc tác [6, 7], dung môi, sử dụng sóng siêu âm hay lò vi sóng [7, 8] nhằm nâng cao hiệu suất và rút ngắn thời gian phản ứng. Trong các công trình đã công bố, các xúc tác được sử dụng thường là acid Bronsted; Lewis, xúc tác enzyme, ...[8, 9]. Các xúc tác đã và đang sử dụng cho phản ứng này cho hiệu suất phản ứng tương đối cao (70-90%), tuy nhiên chúng cũng có những hạn chế nhất định như tính ổn định nhiệt kém, xúc tác không được tái sử dụng sau phản ứng, mặt khác một số aldehyd không bền dưới tác dụng của acid mạnh không thể tham gia được phản ứng này.

Gần đây, các xúc tác di thể rắn được quan tâm sử dụng trong việc tổng hợp DHPM, trong đó xúc tác trên cơ sở zeolit (zeolit và zeolit biến tính) [10, 11] nổi bật với một số đặc tính ưu việt như tính acid thích hợp, tính ổn định nhiệt cao, dễ tách ra khỏi sản phẩm sau phản ứng, chi phí thấp đặc biệt có khả năng tái sử dụng sau phản ứng và đáp ứng các yêu cầu của hóa học xanh. Do đó, nghiên cứu sử dụng xúc tác trên cơ sở zeolit cho phản ứng Biginelli là hướng nghiên cứu có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Trong công trình này, chúng tôi công bố kết quả nghiên cứu sử dụng xúc tác zeolite Y biến tính ion đồng CuHY (hoặc ký hiệu xCu(II)/ZY-trong đó x là % đồng) với lượng đồng khác nhau (CuHY^{2,5%}, CuHY^{5,7%}, CuHY^{8,6%}, HYS) và tối ưu hóa điều kiện phản ứng như nhiệt độ, dung môi và thời gian đồng thời nghiên cứu khảo sát việc tái sử dụng xúc tác để đánh giá độ bền hoạt tính của xúc tác, làm tiền đề cho việc sử dụng xúc tác này trong công nghiệp dược phẩm.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất, thiết bị

Hóa chất: Các aldehyde (Merck), các hóa chất khác (PA-China), hóa chất được tinh chế lại trước khi sử dụng.

Thiết bị: Các mẫu xúc tác được đặc trưng bằng các phương pháp hóa lý XRD, SEM-EDX, và

XRF (XRD 202302, Rigaku Miniflex 600/Japan; SEM-EDX 18701906, Hitachi TM 4000 Plus/Japan và XRF EQ1510001830183, Jeol JSX-1000S/Japan). Phổ hồng ngoại được ghi trên máy phổ FTIR magna 560 (NICOLET, Mỹ) bằng phương pháp đo phản xạ trên mẫu bột KBr. Phổ NMR được ghi trên máy phổ ADVANCE Spectrometer (BRUKER, German) tần số 500MHz, chất chuẩn nội (Tetramethyl sylan) TMS.

2.2. Điều chế xúc tác acid rắn zeolit Y biến tính (zeolit Y trao đổi ion đồng và zeolit Y sulfat hóa)

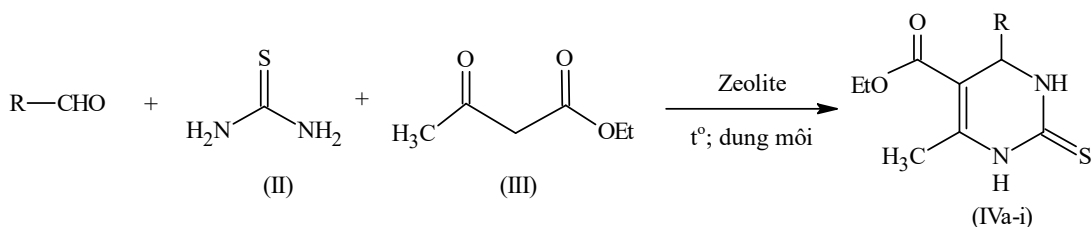
Zeolit Y biến tính Cu (CuHY) được chế tạo bằng phương pháp trao đổi ion. Dung dịch Cu(CH₃COO)₂ 0,1M và 2 gam zeolit Y thương mại (Si/Al ~15) được đưa vào trong bình cầu 250 ml, lượng dung dịch đồng acetat được tính toán theo % khối lượng đồng trong hệ vật liệu thành phẩm. Thực hiện khuấy và duy trì ở 80°C trong 7 giờ. Kết thúc quá trình, để nguội hỗn hợp, lọc và rửa phần vật liệu rắn bằng nước cất, sấy ở 90°C trong 12 giờ. Sau đó nung ở nhiệt độ 500°C trong 4 giờ [12, 13, 14]. Bằng phương pháp này đã tổng hợp được ba xúc tác CuHY^{2,5%}, CuHY^{5,7%}, CuHY^{8,6%}.

Zeolit Y sulfat (HYS) hóa được chế tạo bằng phương pháp ngâm tẩm. Lấy 2 gam zeolit Y thương mại (Si/Al ~15) cho vào cốc 150ml, thêm vào cốc 50 ml acid H₂SO₄ 0,1M. Khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, lọc lấy chất rắn, đem sấy ở 100°C trong 24 giờ, nghiền mịn rồi nung ở 450°C trong 5 giờ [14]. Mẫu được ký hiệu là HYS.

Các mẫu vật liệu được đặc trưng bằng các phương pháp XRD, EDX và XRF.

2.3. Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng Biginelli khi sử dụng xúc tác zeolit Y biến tính

Phản ứng Biginelli được thực hiện theo sơ đồ dưới đây:



Trong đó: R = C₆H₅ (**a**); 4-ClC₆H₄ (**b**); 4-CH₃OC₆H₄ (**c**); 3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (**d**); (3-OH-4-CH₃O)C₆H₃ (**e**), (3,5-di-*t*-Butyl-4-OH)C₆H₂ (**f**); 2-naphthyl (**g**); 3-pyridyl (**h**).

Hỗn hợp 2,4 gam (0,0175 mol) 4-methoxybenzaldehyd (I), 1,6 gam thioure (II) (0,021 mol), 3,32 ml (0,026 mol) ethyl acetoacetat (EAA) và 0,24 gam (10% khối lượng aldehyd) zeolit CuHY^{8,6%} trong 10ml dung môi toluen được đun khuấy liên tục trong 24h. Kết thúc phản ứng làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc thu sản phẩm thô. Kết tinh lại trong dung môi ethanol. Kiểm tra lại bằng sắc ký bản mỏng hệ hexan (H):ethyl acetat (E) (H:E=3:1v/v), R_f = 0,6. Hiệu suất thu hồi DHPM (tính toán theo lượng aldehyde (chất đầu, I)): 30%.

Các yếu tố ảnh hưởng như xúc tác (loại xúc tác (CuHY^{2,5%}, CuHY^{5,7%}, HYS), lượng xúc tác (10–40% so với chất đầu), hoạt tính của xúc tác tái sử dụng), dung môi (EtOH, dioxan, DMF), thời gian (24, 48, 72, 96h) được nghiên cứu nhằm tìm ra các điều kiện tối ưu.

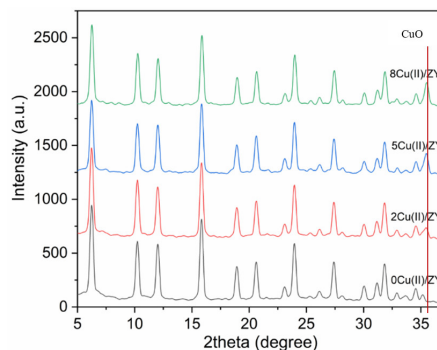
Các sản phẩm phản ứng được xác nhận bằng các phương pháp đo điểm chảy (mao quản), phổ hồng ngoại IR và phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR.

3. THẢO LUẬN KẾT QUẢ

3.1. Đặc trưng của các xúc tác

Hình 1 là giản đồ XRD của các mẫu vật liệu zeolit Y (0Cu(II)/ZY) và các mẫu vật liệu trao đổi ion đồng với các hàm lượng đồng khác nhau, là khoảng 2, 5, 8%. Từ các giản đồ cho thấy vẫn xuất hiện các cực đại nhiễu xạ đặc trưng cho zeolit Y tại các góc 2θ = 6,2°, 10°, 16°, 20°, 23,5°, 27°, 31,2°, ... Như vậy có thể thấy quá trình trao đổi không làm biến đổi cấu trúc của vật liệu zeolit Y. Trên các giản đồ của các mẫu zeolite Y biến tính đồng có xuất hiện cực đại nhiễu xạ tại 2θ = 35,7° đặc trưng cho oxit đồng CuO, cường độ tăng theo hàm lượng đồng, như vậy, khả năng đồng có thể tồn tại ở cả dạng ion trao đổi trong mạng của zeolite Y và oxit đồng trên bề mặt [12, 13, 14].

Kết quả XRF (Bảng 1) cho biết thành phần % theo khối lượng của các hợp phần có trong các mẫu xúc tác. Thành phần của Si và Al thể hiện tỉ lệ của 2 nguyên tố này trong zeolit Y, ~ 15:1. Lượng ion Cu(II) trao đổi trong 3 mẫu vật liệu xác định được lần lượt là 8,6; 5,7 và 2,5%, khá tương đồng với lượng đồng tính theo lý thuyết (khoảng 2,5 và 8%). Lượng S (trong nhóm SO₃H) là 6,56%. Sau phản ứng, mẫu xúc tác được tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo nhằm đánh giá độ bền hoạt tính của xúc tác. Kết quả đo thành phần các nguyên tố của mẫu CuHY^{8,6%} cho thấy sau khi phản ứng, hàm lượng Cu trong mẫu CuHY^{8,6%} giảm nhẹ (còn 8,42), điều này có thể là do phần nhỏ Cu bị rửa trôi trong quá trình xảy ra phản ứng [12, 15].



Hình 1. Giản đồ XRD của các mẫu CuHY

Bảng 1. Kết quả XRF của các mẫu xúc tác

Thành phần (%)	Xúc tác				
	8CuHY	5CuHY	2CuHY	8CuHY*	HYS
Si	35,84	33,56	36,12	35,31	35,38
Al	2,56	3,25	3,98	2,67	3,18
O	52,95	57,41	57,35	53,55	54,80
Cu	8,60	5,73	2,51	8,42	0,03
S	0,03	0,04	0,03	0,03	6,56
Khác	0,02	0,01	0,01	0,01	0,05

*: Mẫu xúc tác được tái sử dụng lần 2

3.2. Khảo sát sự ảnh hưởng của xúc tác

Trong lần khảo sát đầu tiên, khi thực hiện phản ứng Biginelli, ba loại xúc tác $\text{CuHY}^{2,5\%}$, $\text{CuHY}^{5,7\%}$, $\text{CuHY}^{8,6\%}$ và HY sulfat hóa được khảo sát, với hàm lượng được sử dụng là 10% khối lượng so với aldehyde (chất đầu, I). Kết quả nghiên cứu được đưa trong bảng 2, theo đó, nhận thấy với xúc tác $\text{CuHY}^{8,6\%}$ hiệu suất DHPM là cao nhất. Điều này được giải thích là do zeolit ban đầu sau khi tham gia trao đổi ion với $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, một số ion H^+ đã được thay thế bằng Cu^{2+} và làm tăng tính acid Lewis của xúc tác. Hàm lượng Cu^{2+} càng nhiều thì tính acid Lewis càng tăng [12]. Do đó, xúc tác $\text{CuHY}^{8,6\%}$ cho hiệu suất thu hồi DHPM cao hơn so với $\text{CuHY}^{2,5\%}$. Trường hợp xúc tác HY sulfat hóa, mặc dù bản thân zeolit HY là một acid rắn với tính acid khá mạnh, tuy nhiên các tâm Brsted và Lewis của zeolit HY thường chỉ thể hiện hoạt tính ở nhiệt độ cao (trên 150°C). Quá trình sulfat hóa có mục đích làm tăng tính acid của HY là do nhóm SO_3H được gắn với Si của Zeolit Y. Có thể coi đây là một siêu acid, vì trên HY sulfat hóa có chứa hai loại tâm acid: tâm Brsted và tâm Lewis. Tuy nhiên, do quá trình sulfat hóa hoàn toàn phụ thuộc vào hàm lượng nhóm SO_3H gắn trên HY, khi hàm lượng này được đưa vào không cao thì tính acid của HY so với $\text{CuHY}^{8,6\%}$ sẽ yếu hơn. Mặt khác, thường hoạt tính của HYS không bền khi phản ứng xảy ra ở nhiệt độ cao trong thời gian dài, dẫn tới hiện tượng các nhóm sulfat bị rửa trôi, nên hoạt tính tái sử dụng xúc tác thường bị kém hơn [15].

3.3. Khảo sát sự ảnh hưởng của các điều kiện thực hiện phản ứng: dung môi, thời gian và hàm lượng xúc tác

Nghiên cứu này được thực hiện với 4 dung môi là toluen, ethanol, dioxan, DMF, trong đó, DMF cho hiệu suất DHPM cao nhất, trong khi ethanol cho hiệu suất thấp nhất (kết quả đưa trong bảng 2). Có thể lý giải vấn đề này là do nhiệt độ sôi của các dung môi là khác nhau, do đó tốc độ phản ứng cũng bị chi phối, vì như ta biết, khi nhiệt độ tăng 10°C , tốc độ phản ứng sẽ tăng 2-4 lần. Mặt khác, ở nhiệt độ phản ứng nhỏ hơn 150°C chỉ có tâm xúc tác acid Lewis hoạt động, còn tâm acid Brsted phát huy tác dụng chỉ ở nhiệt độ cao hơn 150°C . Do đó, với

dung môi ethanol, điểm sôi 78°C , hiệu suất thu hồi DHPM là 18% trong khi DMF với điểm sôi 153°C , hiệu suất thu hồi DHPM là 35,8%. Tuy nhiên, có một vấn đề là dung môi DMF tạo huyền phù với xúc tác nên sau khi kết thúc phản ứng việc thu hồi xúc tác là rất khó. Do đó, toluene được lựa chọn là yếu tố cố định để khảo sát các ảnh hưởng tiếp theo đến phản ứng.

Thời gian cũng là một yếu tố quan trọng để đánh giá sự hiệu quả của phản ứng, khi khảo sát phản ứng này trong khoảng thời gian thay đổi từ 24-96 h, ở 72h, hoạt tính của xúc tác gần như phát huy tối đa, nên khi kéo dài thêm 24h nữa, hiệu suất thay đổi không đáng kể. Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của thời gian được thể hiện trên bảng 2.

Theo nguyên tắc chung, các tâm acid Lewis trong xúc tác zeolit càng nhiều thì hoạt tính xúc tác càng mạnh, hiệu suất càng cao. Do đó, kết quả khảo sát hàm lượng xúc tác cho thấy với hàm lượng 40% khối lượng aldehyde, phản ứng cho hiệu suất thu DHPM là cao nhất là 45,2 % (Bảng 2).

3.4. Khảo sát sự tái sử dụng xúc tác

Một ưu điểm nổi trội của xúc tác dị thể là có thể dễ dàng thu hồi và tái sử dụng sau khi tái sinh. Trong bài báo này, xúc tác sau khi phản ứng 72h, được thu hồi, rửa bằng hỗn hợp ethanol : nước (1:1 theo thể tích), sau đó sấy khô ở 110°C trong 24h rồi tái sinh xúc tác bằng cách nung lại ở 450°C trong 5 giờ. Kết quả cho thấy khi sử dụng xúc tác không tái sinh (chỉ lọc, rửa và sấy ở 110°C) sau khi hoạt hóa ở 110°C , hoạt tính của xúc tác giảm đáng kể sau ba lần tái sử dụng, hiệu suất DHPM chỉ đạt 26,3 % so với lần đầu tiên. Tuy nhiên, với sự tái sinh bằng cách nung ở 450°C , hiệu suất thu hồi DHPM đạt đến 88%, 85% và 80% tương ứng với 3 lần tái sử dụng. Có thể thấy việc nung ở nhiệt độ cao cho phép xử lý các chất hữu cơ (nguyên liệu, sản phẩm), cũng như dung môi và nước bám dính hoặc hấp phụ trên bề mặt xúc tác, giải phóng các tâm xúc tác. Đây là ưu điểm của xúc tác này, đặc biệt khi sử dụng cho sản xuất qui mô lớn trong công nghiệp. Kết quả khảo sát xúc tác được thể hiện trên bảng 2.

Bảng 2. Kết quả tối ưu hóa điều kiện phản ứng tổng hợp DHPM sử dụng CuHY

TT	Xúc tác	HLXT	Dung môi	t (h)	T(°C)	TSD lần 1	TSD lần 2	TSD lần 3	TS lần 1	TS lần 2	TS lần 3	H (%)
1.	CuHY ^{2,5%}	10	toluen	24	110	-	-		-	-		20,0
2.	CuHY ^{5,7%}	10	toluen	24	110	-	-		-	-		26,4
3.	CuHY^{8,6%}	10	toluen	24	110	-	-		-	-		30,0
4.	HYS	10	toluen	24	110	-	-		-	-		22,5
5.	CuHY ^{8,6%}	10	EtOH	24	78	-	-		-	-		18,0
6.	CuHY ^{8,6%}	10	dioxan	24	101	-	-		-	-		28,1
7.	CuHY^{8,6%}	10	DMF	24	153	-	-		-	-		35,8
8.	CuHY ^{8,6%}	10	toluen	48	110	-	-		-	-		33,0
9.	CuHY ^{8,6%}	10	toluen	72	110	-	-		-	-		36,0
10.	CuHY^{8,6%}	10	toluen	96	110	-	-		-	-		36,8
11.	CuHY ^{8,6%}	20	toluen	72	110	-	-		-	-		39,3
12.	CuHY ^{8,6%}	30	toluen	72	110	-	-		-	-		42,6
13.	CuHY^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	-		-	-		46,7
14.	CuHY ^{8,6%}	40	toluen	72	110	(+)	-		-	-		25,0
15.	CuHY ^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	(+)		-	-		18,7
16.	CuHY ^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	-	(+)	-	-		12,3
17.	CuHY^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	-		(+)	-		41,0
18.	CuHY ^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	-			(+)		39,7
19.	CuHY ^{8,6%}	40	toluen	72	110	-	-		-	-	(+)	37,5

- HLXT *: Tính theo % khối lượng chất I

- TSD: Thí nghiệm sử dụng xúc tác sau khi sấy ở 110°C

- TS: Thí nghiệm sử dụng xúc tác tái sinh sau khi nung ở 450°C

Từ các kết quả khảo sát, đã tìm ra điều kiện thích hợp để tổng hợp DHPM là tỷ lệ aldehyde: thioure: EAA: 1: 1,2: 1,5; xúc tác: CuHY^{8,6%} với hàm lượng 40% khi tiến hành phản ứng trong 72h với dung môi là toluene.

3.7. Kết quả xác nhận các sản phẩm bằng các phương pháp phổ

Áp dụng điều kiện tối ưu hóa, đã tiến hành tổng hợp được 8 hợp chất DHPM (IVa-h) trong đó có hai hợp chất mới. Một điều khá lý thú là với những aldehyde dị vòng không bền trong môi trường acid hoặc dễ bị oxi hóa trong điều kiện khắc nghiệt khác như pyridin lại dễ dàng tham gia phản ứng khi sử dụng xúc tác này mà không gặp khó khăn trong vấn đề tinh chế sản phẩm với hiệu suất thu được ở mức trung bình (35-51%). Các hợp chất đã được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ IR, NMR. Kết quả phân tích dữ kiện phổ được đưa ra dưới đây:

+ **R=C₆H₅ (IVa)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(phenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, chất rắn màu vàng, T_{nc}=205-206°C (202-204°C [7]), H=46 %. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3321,42 (NH); 3101,54 (=C-H); 1666,50 (C=O); 1571,99 (C=C); 1114,96-1193,94 (C-O-C). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J, Hz): 7,42 – 7,30 (m, 5H, CH-Ar), 5,43 (d, J = 2,8, 1H, CH), 4,12 (m, 2H, CH₃-CH₂), 2,39 (s, 3H, CH₃), 1,19 (t, J = 7,1, 3H, CH₃-CH₂).

+ **R=4-ClC₆H₄ (IVb)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, chất rắn màu trắng, T_{nc}=186-188°C (184-185 [8]), H=51,3%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹). 323,25 (NH); 3099,61 (=C-H); 1668,43 (C=O); 1570,06 (C=C); 1195,87-1116,78 (C-O-C). **¹H-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm, (J, Hz): 10,42 (s, 1H, NH), 9,70 (s, 1H, NH), 7,47 (d, J

= 8,4, 2H, **CH**_{2,6-Ar}), 7,27 (d, $J = 8,5$, 2H, **CH**_{3,5-Ar}), 5,21 (d, $J = 3,7$, 1H, **CH**), 4,05 (dd, $J = 7,1$, 1,6, 2H, **CH**₂-CH₃), 2,33 (s, 3H, **CH**₃), 1,14 (t, $J = 7,1$, 3H, CH₂-CH₃).

+ **R=4-CH₃OC₆H₄ (IVc)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, chất rắn màu vàng, $T_{nc} = 138-139^{\circ}\text{C}$ (140-142 $^{\circ}\text{C}$ [16]), H=45,2%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3307,92 (NH); 3101,54 (=C-H); 1662,64 (C=O); 1571,99 (C=C); 1118,71-1193,94 (C-O-C). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ , ppm, (J , Hz): 7,20 (d, $J = 8,7$, 2H, **CH**_{2,6-Ar}), 6,84 (d, $J = 8,6$, 2H, **CH**_{3,5-Ar}), 5,34 (d, $J = 2,6$, 1H, **CH**), 4,09 (dd, $J = 7,0$, 5,8, 2H, **CH**₂), 3,78 (s, 3H, O-CH₃), 2,35 (s, 3H, **CH**₃), 1,17 (t, $J = 7,1$, 3H, **CH**₃-CH₂).

+ **R=3,4,5-(CH₃O)₃C₆H₂ (IVd)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, chất rắn màu vàng nhạt, $T_{nc} = 200-201^{\circ}\text{C}$ (201-203 $^{\circ}\text{C}$ [17]), H=43,8%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3292,49 (NH), 3101,54 (=C-H); 1656,85 (C=O); 1587,42 (C=C); 1124,50-1184,29 (C-O-C); **¹H-NMR** (500 MHz, MeOD) δ , ppm, (J , Hz): 6,77 (s, 2H, **CH**_{2,6-Ar}), 5,54 (s, 1H, **CH**), 4,31 (m, 2H, **CH**₂), 3,99 (s, 6H, 3,5-OCH₃), 3,92 (s, 3H, 4-OCH₃), 2,53 (s, 3H, **CH**₃), 1,40 (t, $J = 7,1$, 3H, **CH**₃-CH₂).

+ **R=(3-OH-4-CH₃O)C₆H₃ (IVe)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, chất rắn màu cam, $T_{nc} = 190-191^{\circ}\text{C}$, H=49%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3313,71 (NH); 3165,19 (=C-H); 1668,43 (C=O); 1575,84 (C=C); 1192,01-1107,14 (C-O-C). **¹H-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm, (J , Hz): 10,29 (s, 1H, **NH**), 9,60 (d, $J = 1,5$ 1H, **NH**), 9,04 (s, 1H, 3-OH), 6,83 (d, $J = 1,7$, 1H, **H**_{2-Ar}), 6,76 (d, $J = 8,1$, 1H, **H**_{5-Ar}), 6,64 (d, $J = 1,7$, 1H, **H**_{6-Ar}), 5,12 (d, $J = 3,5$, 1H, **CH**), 4,06 (m, 2H, **CH**₂), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 2,32 (s, 3H, **CH**₃), 1,16 (t, $J = 7,1$, 3H, **CH**₃-CH₂).

+ **R=(3,5-di-*t*-Butyl-4-OH)C₆H₂ (IVf)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3,5-ditertbutyl-4-hydroxyphenyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, $T_{nc} = 185-186^{\circ}\text{C}$; hiệu suất 35,6%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹):

3342,71 (NH); 3165,19 (=C-H); 1681,93 (C=O); 1564,27 (C=C); 1178,51-1097,50 (C-O-C). **¹H-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm, (J , Hz): 7,08 (s, 2H, **H**_{2,6-Ar}), 5,23 (s, 1H, **CH**), 4,29 (m, 2H, **CH**₂-CH₃), 2,35 (s, 3H, **CH**₃), 1,41 (s, 18H, 3,5-di-C(**CH**₃)₃), 1,19 (t, $J = 7,1$, 3H, **CH**₃-CH₂). **¹³C-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm: 14,18-18,36 (CH₃-*t*-bu); 56,32 (C-(CH₃)₃); 30-34 (CH₂-CH₃); 67,09 (CH); 153,7 (C-OH); 142 (C-Ar); 174,9 (C=O); 123 (C=S). **ESI-MS**: m/z : 403,34 [M - H]⁺,

+ **R=2-naphthyl (IVg)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(naphth-2-yl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion, chất rắn màu vàng chanh, $T_{nc} = 183-185^{\circ}\text{C}$ (181-183[18]), H=47%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3323,35 (NH); 3174,83; 3101,54 (=C-H); 1658,78 (C=O); 1564,27 (C=C); 1167,14-1184,29 (C-O-C). **¹H-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm, (J , Hz): 10,58 (s, 1H, **NH**), 9,94 (s, 1H, **NH**), 8,10-7,76 (m, 7H, **CH**_{naphthyl}), 5,55 (s, 1H, **CH**), 4,20 (d, $J = 4,7$, 2H, **CH**₂), 3,53 (s, 17H), 2,54 (s, 3H, **CH**₃), 1,29 (m, 3H, **CH**₃-CH₂).

+ **R=3-pyridyl (IVh)**; 5-(Ethoxycarbonyl)-4-(3-pyridyl)-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thion chất rắn màu vàng chanh, $T_{nc} = 187-189^{\circ}\text{C}$, H=45%. **Phổ IR** (KBr) (ν , cm⁻¹): 3142,04 (=C-H); 1672,28 (C=O); 1571,99 (C=C); 1192,01-1114,86 (C-O-C). **¹H-NMR** (DMSO-*d*₆, 500 Hz), δ , ppm, (J , Hz): 10,48 (s, 1H, **NH**), 9,72 (s, 1H, **NH**), 8,53 (d, $J = 3,6$, 1H, **H**_{2-py}), 8,48 (d, $J = 1,8$, 1H, **H**_{6-py}), 7,63 (d, $J = 7,9$, 1H, **H**_{4-py}), 7,44 (dd, $J = 7,8$, 1H, **H**_{4-py}), 5,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, **CH**), 4,05 (m, 2H, **CH**₂), 2,35 (s, 3H, **CH**₃), 1,13 (t, $J = 7,1$, 3H, CH₂CH₃).

4. KẾT LUẬN

Đã tiến hành điều chế hai loại xúc tác là zeolit Y trao đổi ion đồng (CuHY^{2,5%}, CuHY^{5,7%}, CuHY^{8,6%}) và zeolit Y sulfat hóa (HYS). Các đặc trưng của xúc tác được kiểm tra bằng các phương pháp hóa lý như XRD, EDX và XRF. Đối với việc sử dụng xúc tác dị thể CuHY cho phản ứng Biginelli, mặc dù thời gian phản ứng dài hơn, hiệu suất sản phẩm cũng không bằng trường hợp dùng xúc tác Bronsted hay Lewis đồng thể, nhưng sự thu hồi sản phẩm là rất dễ dàng, sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao, mặt khác, có thể tái sử dụng xúc tác nhiều lần,

nâng cao được hiệu quả tổng thể cho phản ứng. Kết quả này hứa hẹn khả năng sử dụng xúc tác dị thể CuHY trong công nghiệp điều chế các được phẩm dựa trên phản ứng Biginelli là rất lớn, rất khả thi.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tiến hành trong khuôn khổ đề tài QG.21.05 “Nghiên cứu chuyển hoá eugenol trong tinh dầu cây hương nhu thành các chất có hoạt tính sinh học trên hệ xúc tác dị thể” của ĐHQGHN. Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] B. Anjaneyulu, G. B. Dharma Rao, (2015). A Mini Review: Biginelli Reaction for the Synthesis of Dihydropyrimidinones. *International Journal of Engineering & Technology Research*, **3(6)**, 26-37; P. Biginelli, Synthesis of dihydropyrimidinones, *Ber.*, 24,1891, 1317.

[2] E. Rajanarendar, M. Nagi Reddy, K. Rama Murthy, (2010). Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-thioxo-2,3,6,10b-tetrahydro1H-pyrimido[5,4-c]quinolin-5-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 6052–6055.

[3] E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A Skoufias, et al., (2007). New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6474-6488.

[4] C. OliverKappe, (2000). Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type-a literature survey, *European. Journal of Medicinal Chemistry*, **35(12)**, 1043-1052.

[5] Karnail S., George C., (1990). Dihydropyrimidine calcium channel blockers. II. 3-Substituted-4-aryl-1,4-dihydro-6-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid esters as potent mimics of dihydropyridines. *J. Med. Chem.*, **33**, 9, 2629–2635.

[6] S. Ichiro, S. Yuko, T. Kei Takeda, et al., (2006). Metal triflimide as a Lewis acid catalyst for Biginelli reactions in water. *Tetrahedron Letters*, **47**, 7861–7864.

[7] Y. Yang, L. Di, L. Chunsheng, et al., (2007). One-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using

chloroacetic acid as catalyst. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 3508–3510.

[8] Z-L. Shen, X-P. Xu, S-J. Ji, (2010). Brønsted Base-Catalyzed One-Pot Three-Component BiginelliType Reaction: An Efficient Synthesis of 4,5,6-Triaryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one and Mechanistic Study. *J. Org. Chem.*, **75**, 1162.

[9] S. Ichiro, S. Yuko, T. Kei, (2006). Metal triflimide as a Lewis acid catalyst for Biginelli reactions in water. *Tetrahedron Letters*, **47**, 7861–7864.

[10] A. Kuraitheerthakumaran, S. Pazhamalai, M. Gopalakrishnan et al., (2016). Microwave-assisted multicomponent reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their corresponding 2(1H)-thiones using lanthanum oxide as a catalyst under solvent-free conditions. *Arab. J. Chem.*, **9**, S461-S46.

[11] S. Sweetey, K.J. Jomy, L.J. Suman, (2010). Synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones in the presence of water under solvent free conditions using conventional heating, microwave irradiation/ultrasound. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **3**, 1, 23-26.

[12] E. A. Mojgan Zendehelel, A. A. Mobinikhaledi, (2008). Zeolite an efficient catalyst for the Biginelli condensation reaction. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.M.*, **60**, 353–357.

[13] T. Mahmood, M. Bagher, M. Majid, (2005). Natural HEU type zeolite catalyzed Biginelli reaction for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) one derivatives. *Molecular Catalysis*, **236**, 216-219.

[14] A. Kayode, O. Bamgboye, K. Ogunniran, et al., (2019). Synthesis and characterization of Cu(II) and Co(II) encapsulated metal complexes in zeolite-Y for the oxidation of phenol and benzene. *Materials Science and Engineering*, **509**, 012061.

[15] Y. Mahnaz, R. Zahra, (2020). Cu-metal-organic framework supported on chitosan for efficient condensation of aromatic aldehydes and malononitrile. *Carbohydrate Polymers*, **228**, 115393.