

# C-acetil hóa một số hợp chất hương phượng bằng xúc tác Triflat bismuth

- Trần Hoàng Phương
- Nguyễn Duy Anh Thanh
- Lê Ngọc Thạch

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(Bài nhận ngày 20 tháng 3 năm 2013, nhận đăng ngày 16 tháng 01 năm 2014)

## TÓM TẮT

Phản ứng acetyl hóa một số hợp chất hương phượng với tác nhân acetyl hóa là anhydric acetic dưới xúc tác acid Lewis. Khác với acid Lewis truyền thống, triflat bismuth

xúc tác phản ứng với hiệu suất cao, điều kiện phản ứng êm dịu, thời gian phản ứng ngắn và giảm thiểu ô nhiễm môi trường.

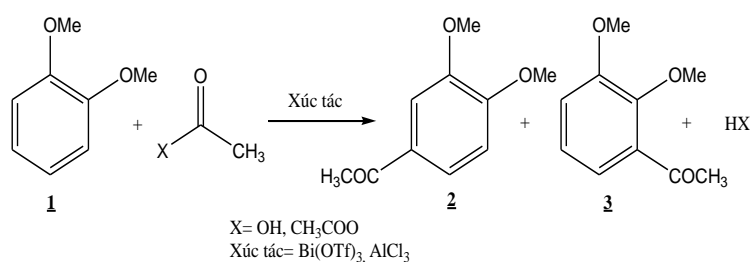
**Từ khóa:** Triflat bismuth, acetyl hóa, chiếu xạ vi sóng không dung môi, Friedel-Crafts

## GIỚI THIỆU

Phản ứng C-acetyl hóa Friedel-Crafts các hợp chất hương phượng là nền tảng quan trọng trong tổng hợp dược phẩm. Phản ứng Friedel-Crafts sử dụng acid Lewis truyền thống:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ , ... làm chất xúc tác. Tuy nhiên, các xúc tác acid Lewis truyền thống gặp nhiều khó khăn khi sử dụng: rất dễ hút ẩm và bị phân hủy, dễ dàng tạo phức với sản phẩm ceton tạo thành và mất hoạt tính xúc tác nên phải dùng đến 2 đương lượng mol so với tác chất, quá trình cô lập tạo ra nhiều chất thải ảnh hưởng đến môi trường [1-3]. Cuối thế kỷ 20, nhằm khắc phục các nhược điểm của xúc tác acid Lewis truyền thống các

nhà khoa học ra nghiên cứu tìm ra nhiều loại xúc tác với tính năng ưu việt hơn, nổi bật là xúc tác triflat (trifluorometansulfonat) kim loại với hoạt tính xúc tác cao, thu hồi và tái sử dụng dễ dàng, độ chọn lọc đồng phân cao và thân thiện với môi trường [4 -11].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát hoạt tính của xúc tác triflat bismuth trong phản ứng chủ đạo là acetyl hóa veratrol, đồng thời khảo sát sự ảnh hưởng của chất nền khác (anisol và benzen), tác chất, xúc tác và phương pháp kích hoạt phản ứng.



## VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

## Hóa chất

Anisol, veratrol và benzen, anhidrid acetic, acid acetic và triflat bismuth được mua từ Sigma-Aldrich,  $\text{AlCl}_3$  mua từ Merck.

Sự chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong lò vi sóng gia dụng EM-D9553 (SANYO) cải tiến, máy đun khuấy từ điều nhiệt IKA-RET (Đức). Hiệu suất phản 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  $\mu\text{m}$  x 0,25  $\mu\text{m}$ , đầu dò FID và trên máy sắc ký khí ghép khối phổ Agilent GC7890 - MSD5975N với Triple-Axis Detector, cột mao quản Agilent 190915-433: 30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0,25  $\mu\text{m}$ . Sản phẩm thô được tiến hành sắc ký cột (hệ giải ly n-hexan:acetat etil = 9:1) và xác định chính xác cấu trúc bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^1\text{H-NMR}$ . Qui trình phản ứng, phản ứng sử dụng xúc tác triflat bismuth. Sau khi thực hiện xong phản ứng, hỗn hợp sản phẩm được ly trích với nước và  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 ml). Sau 3 lần tách như vậy, sản phẩm thô trong lớp dung môi hữu cơ và phần nước chứa triflat bismuth. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa và rửa lại với nước. Hỗn hợp sản phẩm được làm khan với  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và thu hồi dung môi dưới áp suất kém.

Hiệu suất của phản ứng được xác định bằng % GC và khối lượng cân. Triflat bismuth được thu hồi từ pha nước dưới áp suất kém và kết tinh lại trong  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Phản ứng sử dụng xúc tác clorur nhôm, sau khi thực hiện xong phản ứng, tách dung môi ra khỏi hỗn hợp sản phẩm, sau đó sản phẩm được acid hóa bằng dung dịch HCl (50%) ly trích với nước và  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 ml). Trung hòa và làm khan sản phẩm, cũng như tính hiệu suất phản ứng thực hiện như với xúc tác triflat bismut.

## KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

## C-acetil hóa veratrol

Đối với chất nền veratrol, chúng tôi tiến hành khảo sát phản ứng C-acetil hóa bằng 2 phương pháp chiếu xạ vi sóng và đun khuấy từ. Veratrol sử dụng 1 mmol, xúc tác  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  sử dụng 1 mol % theo tác chất.

## Phương pháp đun khuấy từ

Ban đầu, chúng tôi tạm cố định thời gian là 1 giờ, tỉ lệ mol 1:Ac<sub>2</sub>O=1:1 để khảo sát ảnh hưởng nhiệt độ lên phản ứng, thu được kết quả như sau:

**Bảng 1.** Khảo sát hiệu suất phản ứng theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	GC (%)		Hiệu suất (%)
	<b>1</b>	<b>2</b>	
60	66,24	33,76	31,28
<b>80</b>	<b>51,04</b>	<b>48,96</b>	<b>47,16</b>
100	50,24	49,76	48,25
120	43,04	56,96	53,67

Qua Bảng 1, nhận thấy nhiệt độ tối ưu cho phản ứng là 80 °C, vì vậy chọn nhiệt độ 80 °C để khảo sát tỉ lệ mol **1**:Ac<sub>2</sub>O. Chọn nhiệt độ 80 °C,

giữ thời gian 1 giờ, thay đổi tỉ lệ mol **1**:Ac<sub>2</sub>O để khảo sát thu được kết quả như sau:

**Bảng 2.** Khảo sát hiệu suất phản ứng theo tỉ lệ mol  $\underline{1}$ :Ac<sub>2</sub>O

Tỉ lệ mol $\underline{1}$ :Ac <sub>2</sub> O:Bi(OTf) <sub>3</sub>	GC (%)		Hiệu suất (%)
	<b>1</b>	<b>2</b>	
1 : 1 : 0,01	51,04	48,96	47,16
<b>1 : 2 : 0,01</b>	<b>13,40</b>	<b>86,60</b>	<b>85,12</b>
1 : 3 : 0,01	4,43	95,57	92,92

Qua Bảng 2, nhận thấy hiệu suất tối ưu ứng với tỉ lệ mol  $\underline{1}$ :Ac<sub>2</sub>O= 1:2 là 85,12 %, khi tăng tỉ lệ lên 1:3 thì hiệu suất tăng lên không đáng kể nên chọn tỉ lệ mol 1:2 để khảo sát tiếp.

Chọn nhiệt độ phản ứng là 80 °C, tỉ lệ mol  $\underline{1}$ :Ac<sub>2</sub>O= 1:2 để khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng thu được kết quả như sau:

**Bảng 3.** Khảo sát hiệu suất phản ứng theo thời gian

Thời gian (phút)	GC (%)		Hiệu suất (%)
	<b>1</b>	<b>2</b>	
40	20,52	79,48	77,87
<b>60</b>	<b>13,40</b>	<b>86,60</b>	<b>85,12</b>
80	24,48	75,52	73,87
120	36,50	63,50	61,23

Qua Bảng trên, nhận thấy với phương pháp khuấy từ, thực hiện ở nhiệt độ 80 °C, tỉ lệ mol  $\underline{1}$ :Ac<sub>2</sub>O=1:2 trong 60 phút cho hiệu suất tối ưu. Phản ứng acetyl hóa Friedel-Crafts xảy ra trong điều kiện êm dịu và thân thiện với môi trường tránh sử dụng halogenur kim loại và clorur acid nhưng hiệu suất phản ứng vẫn cao.

*Phương pháp chiếu xạ vi sóng (lò vi sóng gia dụng)*

Theo tiêu chí hóa học xanh, chúng tôi cố định tỉ lệ mol  $\underline{1}$ :Ac<sub>2</sub>O= 1:1 để khảo sát phản ứng trên lò vi sóng gia dụng. Chúng tôi cố định thời gian chiếu xạ là 3 phút để tìm hiểu ảnh hưởng của công suất lò vi sóng:

**Bảng 4.** Khảo sát hiệu suất phản ứng theo công suất lò vi sóng

Công suất (W)	Nhiệt độ (°C)	GC (%)		Hiệu suất (%)
		<b>1</b>	<b>2</b>	
80	32	79,88	20,12	18,97
150	38	76,96	23,04	22,11
300	42	71,39	28,61	26,78
450	58	67,50	32,50	30,27
<b>750</b>	<b>68</b>	<b>32,72</b>	<b>67,28</b>	<b>66,12</b>
900	82	45,99	54,01	52,54

Qua Bảng 4, hiệu suất đạt cao nhất là 66,12 % ở 750 W, vì vậy chúng tôi tiến hành khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng ở công suất 750 W:

**Bảng 5.** Khảo sát hiệu suất phản ứng theo thời gian chiếu xạ

Thời gian (phút)	Nhiệt độ (°C)	GC (%)		Hiệu suất (%)
		<b>1</b>	<b>2</b>	
1	42	61,58	38,42	36,73
2	52	57,68	42,32	40,13
<b>3</b>	<b>68</b>	<b>32,72</b>	<b>67,28</b>	<b>66,12</b>
4	80	59,78	40,22	39,11

Qua Bảng 5, nhận thấy hiệu suất phản ứng đạt tối ưu ở 750 W trong thời gian chiếu xạ là 3 phút. Lò vi sóng gia dụng được chúng tôi cải tiến lại thành hệ thống phản ứng cho hiệu suất tương đối cao và thời gian phản ứng rút ngắn lại chỉ còn vài phút. Ảnh hưởng của chất nền, tác chất, xúc tác, sự ảnh hưởng của chất nền. Để tìm hiểu sự ảnh hưởng của chất nền, chúng tôi thực hiện phản ứng C-acetyl hóa anisol và benzen, bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng ở điều kiện tối ưu của veratrol (công suất 750 W, thời gian chiếu xạ là 3 phút), hiệu suất thu được đối với anisol là 48,56 % và đối với benzen 0 %.

*Sự ảnh hưởng của tác chất*

Chúng tôi thực hiện phản ứng C-acetyl hóa veratrol với tác chất là acid acetic bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng. Khi áp điều kiện tối ưu 750 W, 3 phút thay  $\text{Ac}_2\text{O}$  bằng  $\text{CH}_3\text{COOH}$  thì sản phẩm chỉ tạo thành lượng vết. Vì thế chúng tôi quyết định tăng điều kiện phản ứng mãnh liệt hơn (900 W) và kết quả được hiệu suất 3,01 %. Kết quả này cho thấy acid acetic là tác nhân acetyl hóa yếu hơn  $\text{Ac}_2\text{O}$ .

*Sự ảnh hưởng của xúc tác*

Triflat được biết đến là xúc tác mới, ưu việt hơn hẳn so với các xúc tác truyền thống. Để kiểm chứng cho điều đó, chúng tôi thực hiện phản ứng C-acetyl hóa veratrol với xúc tác  $\text{AlCl}_3$  bằng phương pháp đun khuấy từ (tỉ lệ mol  $\underline{1}:\text{Ac}_2\text{O}:\text{xúc tác}=1:1:2$ ). Mặc dù sử dụng khá nhiều xúc tác, thời gian phản ứng dài nhưng hiệu suất đạt được không cao 17, 23 %. Nhận thấy khi sử dụng cùng tỉ lệ mol  $\underline{1}:\text{Ac}_2\text{O}=1:1$  thì phương pháp chiếu xạ vi sóng hiệu quả hơn cả về thời gian và hiệu suất so với phương pháp đun khuấy từ. Hiệu suất phản ứng giảm dần theo thứ tự các chất nền veratrol, anisol, benzene cho thấy phản ứng C-acetyl hóa hợp chất hương thơm chịu ảnh hưởng bởi cơ cấu chất nền rất nhiều. Veratrol với 2 nhóm metoxi tăng hoạt nhân benzen hơn so với anisol chỉ có 1 nhóm metoxi, còn benzen không có nhóm tăng hoạt nào nên phản ứng khó khăn hơn.

Ở cùng điều kiện phản ứng,  $\text{AcOH}$  chỉ cho một lượng vết sản phẩm, mặc dù tăng điều kiện phản ứng mãnh liệt hơn thì hiệu suất chỉ đạt 3,01 % rất nhỏ so với hiệu suất sử dụng  $\text{Ac}_2\text{O}$ . Qua đó, thấy rằng tác chất  $\text{Ac}_2\text{O}$  cho phản ứng C-acetyl hóa tốt hơn  $\text{AcOH}$ . Lượng xúc tác clorur nhôm được dùng nhiều gấp 200 lần (theo tỉ lệ mol) triflat bismuth, thời gian phản ứng dài hơn nhưng hiệu suất đạt được vẫn thấp hơn. Điều đó

khẳng định rằng xúc tác triflat bismuth ưu việt hơn hẳn xúc tác acid Lewis truyền thống. Ngoài ra, triflat bismuth được thu hồi và tái sử dụng 3 lần sau phản ứng mà hiệu suất không giảm. Cơ cấu sản phẩm được xác định bằng phương pháp sắc ký khí ghép khối phổ và phổ cộng hưởng từ  $^1\text{H-NMR}$ .

Sản phẩm 4-metoxiacetophenon của phản ứng acetyl hóa anisol:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,93 (d, 2H, J = 9,0), 6,92 (d, 2H, J = 9,0), 3,86 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). MS (m/z, 70 ev, EI): 150, 135, 107, 92, 77, 63.

Sản phẩm 3,4-dimetoxiacetophenon của phản ứng acetyl hóa veratrol:  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,83 (d, 1H, J = 8,7), 6,52 (dd, 1H, J = 2,3, 8,7), 6,46 (d, 1H, J = 2,3), 3,87 (d, 6H), 2,57 (s, 3H). MS (m/z, 70 ev, EI): 180, 165, 149, 137, 122, 107, 92, 79, 51.

**KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu triflat bismuth trên phản ứng thế thân điện tử các hợp chất hương thơm bằng phương pháp đun khuấy từ và chiếu xạ vi sóng và với việc sử dụng xúc tác cổ điển clorur nhôm và các tác chất khác nhau, chúng tôi nhận thấy phản ứng trong lò vi sóng rút ngắn thời gian phản ứng, chịu sự ảnh hưởng mạnh mẽ bởi cơ cấu chất nền cũng như khả năng tạo thành ion acilium của tác chất. Triflat bismuth là xúc tác phản ứng hiệu quả cả về mặt hiệu suất, thời gian, giảm thiểu ô nhiễm môi trường trong phản ứng C-acetyl so với các acid Lewis truyền thống. Với những kết quả đạt được, chúng tôi hi vọng tương lai sẽ tiếp tục nghiên cứu để tiến hành thành công phản ứng acetyl hóa benzen cũng như sử dụng tác chất acid acetic thay cho anhidric acetic.

*Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, đề tài mã số C2014-18-8.*

# Friedel-crafts acylation of aromatic compounds using Triflate bismuth

- Tran Hoang Phuong
- Nguyen Duy Anh Thanh
- Le Ngoc Thach

University of Science, VNU-HCMC

## ABSTRACT

*Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with acetic anhydride as acylating reagent was investigated in the presence of Lewis acid. Bismuth trifluoromethanesulfonate was found to be*

*efficient catalyst for Friedel-Crafts acetylation under mild conditions. Bismuth triflate is safe-to-handle, simple and clean work-up, good yield and short reaction time*

**Keywords:** Bismuth triflate, veratrole, microwave irradiation, solventless, Friedel-Crafts.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. G.A. Olah, *Friedel-Crafts Chemistry*, J. Wiley, New York (1973).
- [2]. G. Sartori, G., R. Maggi, *Advances in Friedel-Crafts acylation reactions: catalytic and green processes*, Taylor & Francis, Boca Raton (2010).
- [3]. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley, New York (2007).
- [4]. I. Hachiya, M. Moriwaki, S. Kobayashi, Catalytic Friedel-Crafts acylation reactions using Hafnium Triflate as a catalyst in lithium perchlorate - Nitromethane, *Tetrahedron Lett.*, 36, 409-412 (1995).
- [5]. S. Répichet, C.L. Roux, J. Dubac, J.R. Desmurs, Bismuth (III) Trifluoromethanesulfonate: A Chameleon catalyst for the Friedel-Crafts acylation, *Eur. J. Org. Chem.*, 2743-2746 (1998).
- [6]. S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W.W.L. Lam, Rare-earth metal triflates in organic synthesis, *Chem. Rev.* 102, 2227-2302 (2002).
- [7]. S. Gmouh, H. Yang, M. Vaultier, Activation of bismuth(III) derivatives in ionic liquids: novel and recyclable catalytic systems for Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds, *Org. Lett.* 5, 2219-2222 (2003).
- [8]. A. Dzudza, T.J. Marks, Lanthanide Triflate-Catalyzed arene acylation. Relation to classical Friedel-Crafts acylation, *J. Org. Chem.* 73, 4004-4016 (2008).
- [9]. C. Khatri, D. Jain, A. Rani, Fly ash-supported cerium triflate as an active recyclable solid acid catalyst for Friedel-Crafts acylation reaction, *Fuel*, 89, 3853-3859 (2010).
- [10]. S. Selvakumar, N.M. Gupta, A.P. Singh, Nature of the acid sites in the metal triflates immobilized in SBA-15 and their role in the Friedel-Crafts acylation of naphthalene, *Applied Catalysis A: General*, 372, 130-137 (2010).
- [11]. J. Mahoney, K. Turnbull, M. Cubberley, Bismuth Triflate-Catalyzed Friedel-Crafts Acylations of Sydnone, *Synth. Commun.* 42, 3220-3229 (2012).