

Tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline dùng xúc tác điều chế từ L-proline và acid p-toluenesulfonic

Nguyễn Hữu Tài, Phạm Đức Dũng*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Bài báo nghiên cứu điều chế chất lỏng ion thể hệ mới (Deep eutectic solvent, DES) từ L-proline và acid p-toluenesulfonic. Hợp chất DES này mang một tâm bất đối xứng trong cấu trúc do amino acid ban đầu có một tâm bất đối xứng. Sau đó, chất lỏng ion này được nghiên cứu sử dụng xúc tác phản ứng tổng hợp một số dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline. Các điều kiện ảnh hưởng đến phản ứng và tỉ lệ tạo thành hai sản phẩm được nghiên cứu khảo sát. Kết quả khảo sát phản ứng cho thấy các dung môi phân cực phi proton cho hiệu suất phản ứng tốt hơn và điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất là: nhiệt độ: 50 °C, thời gian 2 h, lượng xúc tác DES 35% mol. Kết quả khảo sát tỉ lệ hai đồng phân sản phẩm thu được cho thấy phản ứng luôn tạo thành hỗn hợp hai xuyên lập thể phân, trong đó sản phẩm trans tạo thành với lượng thừa xuyên lập thể phân ở mức trung bình (xấp xỉ 40% cho cả 4 dẫn xuất) so với sản phẩm cis. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu khả năng tái sử dụng xúc tác cũng cho thấy xúc tác điều chế có khả năng tái sử dụng tốt với hoạt tính thay đổi không đáng kể sau các lần sử dụng. Khi thay benzaldehyde và aniline thành các dẫn xuất của benzaldehyde và aniline mang nhóm thế đẩy điện tử (-CH₃) thì hiệu suất tổng hợp các dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline giảm nhẹ, đặc biệt khi benzaldehyde mang nhóm thế rút điện tử mạnh (-F) thì hiệu suất tổng hợp pyrano[3,2-c]quinoline lại giảm nhiều.

Từ khoá: deep eutectic solvent, L-proline, pyrano[3, 2-c]quinoline, aza-Diels-Alder

GIỚI THIỆU

Chất lỏng ion là những chất cấu tạo bởi những ion có nhiệt độ nóng chảy nhỏ hơn 100 °C. Chất lỏng ion có những tính chất vật lý đặc trưng như không cháy, không bay hơi, bền trong môi trường nước và không khí. Vì vậy, chúng được ứng dụng rộng rãi làm dung môi hay xúc tác trong các phản ứng hữu cơ¹. Dung môi eutectic sâu (Deep Eutectic Solvent, DES) là loại chất lỏng ion thể hệ mới có nhiều ứng dụng tiềm năng. DES được điều chế từ hai hay ba thành phần kết hợp với nhau bởi liên kết hydrogen, những hợp chất này có nhiều ưu điểm so với chất lỏng ion truyền thống là ít độc hại, dễ dàng phân hủy sinh học². Ngoài ra, quá trình điều chế DES cũng thân thiện với môi trường và có hiệu quả nguyên tử cao do không cần sử dụng dung môi trong quá trình điều chế và không tạo ra sản phẩm phụ³. Amino acid có nguồn gốc thiên nhiên cấu thành bởi nhóm chức acid (-COOH) và nhóm chức amino (-NH₂) với một tâm bất đối xứng thường được sử dụng để điều chế DES do có giá thành thấp và không độc hại. Nhiều phản ứng đã sử dụng L-proline làm xúc tác hoặc làm ligand xúc tác bất đối xứng phản ứng aldol hoá⁴, phản ứng Michael⁵, phản ứng Mannich⁶, phản ứng Biginelli bất đối xứng⁷.

Các dẫn xuất pyranoquinoline sở hữu những hoạt tính sinh học quan trọng như chống dị ứng, kháng

viêm...⁸. Các hợp chất pyranoquinoline được điều chế từ phản ứng aza-Diels-Alder giữa imine (điều chế từ benzaldehyde và aniline) và 3,4-dihydro-2H-pyran với xúc tác acid Lewis⁹. Nhiều nghiên cứu sử dụng các xúc tác acid Lewis khác nhau được thực hiện để tổng hợp các dẫn xuất pyranoquinoline như BF₃.OEt₂¹⁰, LaCl₃¹¹, InCl₃¹², LiClO₄¹³, ZrCl₄¹⁴, I₂¹⁵. Sau này nhiều nghiên cứu ứng dụng xúc tác acid khác trên phản ứng tổng hợp dẫn xuất pyranoquinoline như PMA¹⁶, CF₃CO₂H¹⁷. Tuy nhiên, các xúc tác này có những nhược điểm như đắt tiền, không thể tái sử dụng. Bên cạnh đó, các xúc tác acid Lewis này cũng ít có sự chọn lọc lập thể khi được áp dụng do không tồn tại những tâm bất đối xứng trong cơ cấu trong khi phản ứng tổng hợp pyranoquinoline luôn tạo thành 2 sản phẩm xuyên lập thể phân (Hình 1).

Trong bài báo này, chúng tôi thực hiện tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline dựa trên phản ứng đa thành phần một giai đoạn giữa aldehyde thơm, 3,4-dihydro-2H-pyran và aniline thơm dùng xúc tác DES điều chế từ L-proline và acid p-toluenesulfonic. Sau đó, chúng tôi nghiên cứu ảnh hưởng của tâm bất đối xứng trên xúc tác đến tỉ lệ tạo thành của hai sản phẩm xuyên lập thể phân.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Trường Đại học Sư Phạm Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Phạm Đức Dũng, Trường Đại học Sư Phạm Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: dungpd@hcmue.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 05-01-2021
- Ngày chấp nhận: 02-05-2021
- Ngày đăng: 11-05-2021

DOI: 10.32508/stdjns.v5i3.1008



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Tài N H, Dũng P D. Tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline dùng xúc tác điều chế từ L-proline và acid p-toluenesulfonic. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(3):1275-1283.

Vật liệu

L-proline (99%) (HiMedia). acid *p*-toluenesulfonic monohydrate (98,5%) (Sigma-Aldrich), benzaldehyde (99%), 4-methylbenzaldehyde (97%), 4-fluorobenzaldehyde (98%), aniline (99%), 4-methylaniline (99%) (Sigma-Aldrich). Silica gel 230–400 (HiMedia). TLC (silica gel 60 F₂₅₄) (Merck), ethyl acetate, hexane, CH₂Cl₂ (Trung Quốc). Tất cả hóa chất đều được sử dụng mà không cần tinh chế lại.

Thiết bị

Phản ứng được thực hiện trên máy khuấy từ điều nhiệt IKA-RET. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân được thực hiện trên máy Bruker Avance II 500 MHz. Phương pháp đo phổ hồng ngoại (IR) được thực hiện trên máy Perkin Elmer. Phương pháp phân tích nhiệt (TGA) được thực hiện trên máy Setaram Labsys Evo.

Quy trình điều chế xúc tác

L-proline (5 mmol, 0,575 g) và PTSA.H₂O (5 mmol, 0,950 g) được thêm vào bình cầu 50 mL. Hỗn hợp được đun tại 80°C đến khi thu được dung dịch đồng nhất (thời gian đun là 1 h). Sản phẩm sau đó được bảo quản trong bình hút ẩm¹⁸.

Quy trình tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-*c*]quinoline

Trong bình cầu 50 mL thêm vào benzaldehyde (1,5 mmol, 0,159 g), aniline (1,0 mmol, 0,093 g), 3,4-dihydro-2*H*-pyran (DHP) (1,0 mmol, 0,084 g), xúc tác (0,348 mmol, 0,100 g) và 1 mL CH₃CN. Hỗn hợp được đun tại nhiệt độ 50 °C trong 3 h. Sau khi phản ứng kết thúc, 1 mL nước và 5 mL CH₂Cl₂ được thêm vào, chiết thu hồi lớp nước chứa xúc tác. Lớp hữu cơ được làm khan bằng Na₂SO₄, bay hơi dung môi dưới áp suất thấp thu được hỗn hợp sản phẩm thô. Sắc kí cột sản phẩm thô bằng hệ dung môi (hexane:ethyl acetate = 95:5, v/v) thu được sản phẩm tinh khiết.

Xác định cấu trúc sản phẩm

5a Chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,06-1,35 (m, 4H); 1,97-2,01 (m, 1H); 3,21-3,26 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,62 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 5,21 (d; *J* = 5,5 Hz, 1H); 5,91 (s, 1H); 6,61 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,96 (dt, *J* = 0,5 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,35-7,41 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 18,3; 25,4; 38,6; 58,3; 60,1; 72,3; 115,0; 117,1; 119,2; 126,9; 127,3; 127,4; 127,9; 128,4; 141,8; 146,5 ppm.

6a Chất lỏng màu vàng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,33-1,87 (m, 4H); 2,11-2,13 (m, 1H); 3,74 (dt, *J* = 2,5 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 4,74 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H); 6,53 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,73 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (dt, *J* = 1,5 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H); 7,25 (dd; *J* = 1,5 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32-7,45 (m, 5H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 22,0; 24,1; 38,8; 54,9; 68,6; 74,5; 114,3; 117,6; 120,8; 127,8; 127,9; 128,6; 129,3; 130,9; 142,2; 144,5 ppm.

5b Chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,13-1,57 (m, 4H); 2,14-2,17 (m, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,45 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H); 3,58-3,61 (m, 1H); 3,86 (s, 1H); 4,67 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 5,34 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 6,61 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,80 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,10 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,45 (td, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 18,0; 21,1; 25,4; 39,0; 59,1; 60,6; 72,8; 114,3; 118,2; 119,9; 126,7; 127,6; 128,0; 129,0; 137,1; 138,1; 145,2 ppm.

6b Chất lỏng màu vàng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,31-1,88 (m, 4H); 2,07-2,10 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 3,73 (dt, *J* = 2,5 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,09-4,12 (m, 1H); 4,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 4,70 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,08 (dt, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,22 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 21,1; 22,0; 24,1; 38,8; 54,5; 68,6; 74,6; 114,1; 117,4; 120,7; 127,7; 129,3; 129,4; 130,9; 137,5; 139,2; 144,7 ppm.

5c Chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,31-1,60 (m, 4H); 2,16-2,20 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 3,45 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,77 (s, 1H); 4,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 5,32 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,29-7,33 (m, 1H); 7,37-7,44 (m, 4H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 18,0; 20,6; 25,4; 29,0; 39,1; 59,5; 60,7; 72,8; 114,5; 119,9; 126,8; 127,4; 127,8; 128,3; 128,7; 141,3; 142,8 ppm.

6c Chất lỏng màu vàng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,31-1,84 (m, 4H); 2,11-2,13 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 3,72 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H); 4,09-4,12 (m, 1H); 4,37 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 4,71 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H); 6,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,32-7,44 (m, 5H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 20,3; 22,0; 24,1; 39,0; 55,0; 68,6; 74,6; 114,4; 120,9; 125,8; 126,5; 126,9; 127,8; 128,6; 130,1; 131,1; 142,2 ppm.

5d Chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,27-1,59 (m, 4H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,27 (s, 3H);

3,39-3,46 (dt, $J = 2,5$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H); 3,56-3,61 (m, 1H); 3,80 (s, 1H); 4,64 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 5,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 6,67 (dd, $J = 1,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,81 (dt, $J = 1,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,05-7,19 (m, 3H); 7,35-7,43 (m, 3H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 17,9; 20,7; 25,4; 29,1; 39,2; 58,9; 60,7; 72,7; 114,6; 115,1 ($J = 21,0$ Hz); 119,9; 127,8; 128,4 ($J = 8,0$ Hz); 128,8; 137,0 ($J = 3,0$ Hz); 142,7; 162,1 ($J = 243,0$ Hz) ppm.

6d Chất lỏng màu vàng. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1,30-1,82 (m, 4H); 2,02-2,08 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 3,70 (dt, $J = 2,5$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H); 4,06-4,13 (m, 1H); 4,40 (d, $J = 2,5$ Hz); 4,70 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H); 6,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,05-7,13 (m, 3H); 7,27 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,35-7,45 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_C 20,4; 21,9; 24,1; 39,1; 54,4; 68,7; 74,5; 114,6; 115,5 ($J = 21,0$ Hz); 128,8; 129,5 ($J = 8,0$ Hz); 130,2; 130,9; 131,1; 163,4 ($J = 244,0$ Hz) ppm.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phân tích tính chất của xúc tác

Xúc tác DES điều chế từ *L*-proline và acid *para*-toluenesulfonic được nghiên cứu xác định tính chất hoá lí dựa trên phương pháp phổ hồng ngoại (IR) và phổ phân tích nhiệt (TGA). Kết quả phổ IR (Hình 1) mẫu xúc tác cho thấy có hai sự dịch chuyển số sóng so với chất ban đầu là *L*-proline và acid *para*-toluenesulfonic. Đầu tiên là tín hiệu SO₂OH của xúc tác tại 1151 cm⁻¹ so với 1181 cm⁻¹ của acid *para*-toluenesulfonic, kết quả sự chuyển dịch đỏ này là do sự hình thành liên kết hydrogen giữa acid *para*-toluenesulfonic và *L*-proline¹⁸. Thứ hai là tín hiệu C=O tại 1729 cm⁻¹ của xúc tác so với 1608 cm⁻¹ của *L*-proline, kết quả sự chuyển dịch xanh này do quá trình tạo liên kết hydrogen của xúc tác phá vỡ liên kết hydrogen của amino acid¹⁸. Kết quả giản đồ TGA (Hình 2) cho thấy mẫu xúc tác bền nhiệt đến khoảng 300°C. Phổ TGA xuất hiện sự phân huỷ nhiệt đầu tiên tại nhiệt độ khoảng 300°C tương ứng với sự phân huỷ của *L*-proline¹⁹, sau đó là sự phân huỷ của acid *para*-toluenesulfonic tại nhiệt độ khoảng 480°C.

Ảnh hưởng của các điều kiện phản ứng

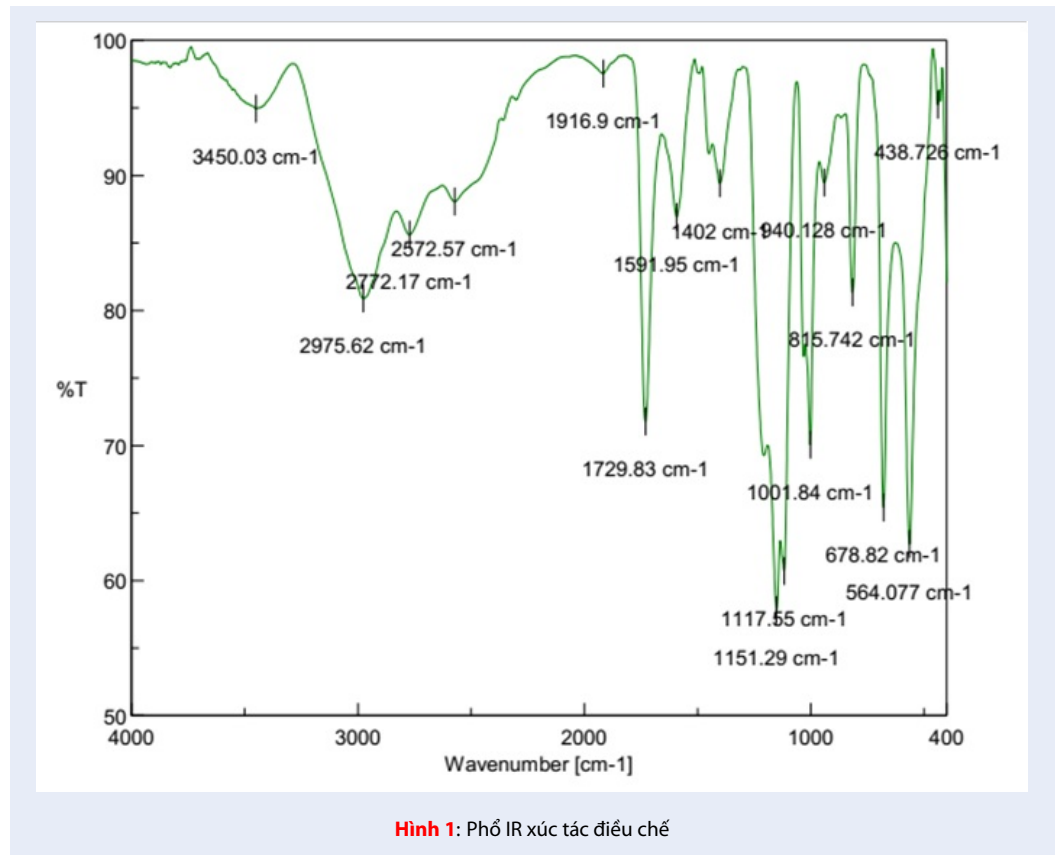
Phản ứng tổng hợp dẫn xuất pyrano[3,2-*c*]quinoline (PQ) được thực hiện giữa ba thành phần là benzaldehyde, aniline và 3,4-dihydro-2*H*-pyran trong một giai đoạn (Hình 3) bằng phương pháp đun khuấy từ. Khi hỗn hợp benzaldehyde, aniline và DHP được thêm vào xúc tác thì hợp chất trung gian 3 hình thành ngay tức thì (khoảng 5 phút là hết aniline). Sau đó, phản ứng đóng vòng aza-Diels-Alder xảy ra giữa trung gian

imine 3 và DHP hình thành hỗn hợp hai sản phẩm *cis* (5a) và *trans* (6a) tương ứng với quá trình đóng vòng *endo* và *exo*²⁰ (Hình 4). Hai sản phẩm 5a và 6a được phân biệt dựa trên hằng số ghép spin tương ứng của H^{4a} và H⁵ trong dữ liệu phổ ¹H NMR, sản phẩm 5a có $J_{4a,5} = 5,5$ Hz trong khi sản phẩm 6a có $J_{4a,5} = 10,5$ Hz²¹.

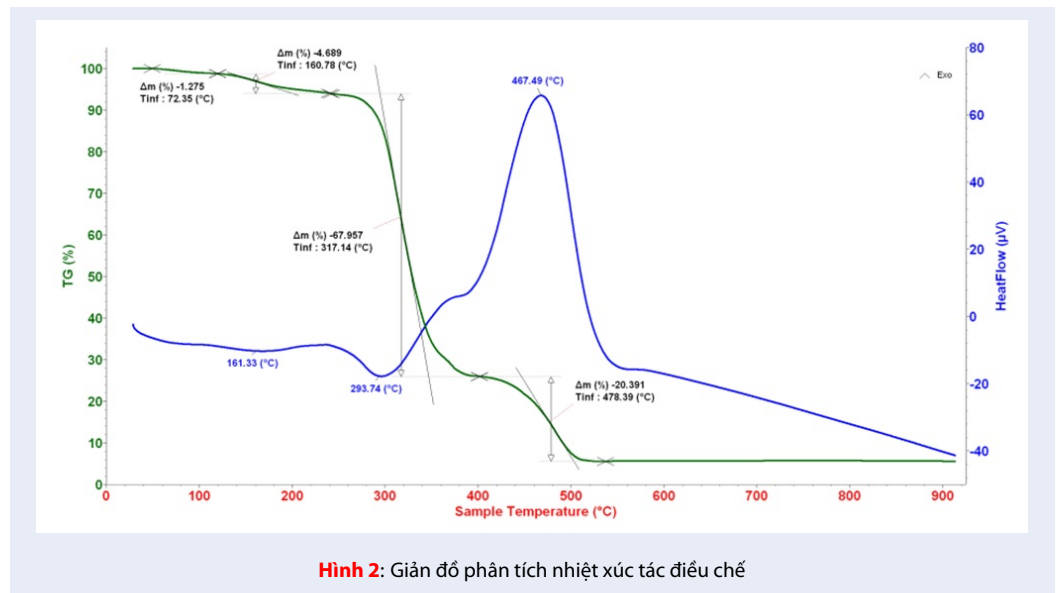
Yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp PQ được nghiên cứu đầu tiên là dung môi sử dụng. Điều kiện thực hiện phản ứng khi khảo sát các dung môi sử dụng là: 1:2:4=1,5:1:1 (mmol), lượng xúc tác sử dụng 0,1 g (35% mol so với aniline), CH₃CN (1 mL), nhiệt độ phản ứng 50°C. Kết quả khảo sát dung môi (Bảng 1) cho thấy khi không sử dụng dung môi thì hiệu suất tổng hợp PQ thấp (thí nghiệm 1, Bảng 1) do sự khuấy trộn phản ứng khó khăn (trung gian 3 sau khi sinh ra ở trạng thái rắn). Các dung môi phân cực phi proton (thí nghiệm 2, 3, Bảng 1) cho hiệu suất cao hơn các dung môi phân cực có proton (thí nghiệm 4-6, Bảng 1) do sự dung môi hoá làm giảm hoạt tính của DHP và trung gian 3. Bên cạnh đó, phản ứng tổng hợp PQ khi sử dụng xúc tác *L*-proline không tạo thành sản phẩm (thí nghiệm 8, Bảng 1) và hiệu suất phản ứng thu được thấp khi sử dụng xúc tác acid *p*-toluenesulfonic (thí nghiệm 7, Bảng 1) (cùng điều kiện khi thực hiện với dung môi CH₃CN). Kết quả này chứng minh vai trò nổi bật của xúc tác DES đã điều chế khi kết hợp *L*-proline và acid *p*-toluenesulfonic. Khi DES được điều chế từ *L*-proline và acid *p*-toluenesulfonic thì hai hợp chất hình thành liên kết hydrogen với nhau¹⁸. Tính linh động của proton lúc này so với sử dụng trực tiếp acid *p*-toluenesulfonic giảm nhiều, vì vậy hiệu suất phản ứng được cải thiện đáng kể. Ngoài ra, khảo sát tỉ lệ của các sản phẩm cho thấy *trans* là sản phẩm chính so với *cis* (lượng thừa xuyên lập thể phân là 63% khi sử dụng dung môi CH₃CN). Kết quả này trái ngược với sự tạo thành sản phẩm của phản ứng đóng vòng aza-Diels-Alder là sản phẩm đóng vòng theo hướng *endo* (sản phẩm *cis*) sẽ là sản phẩm chính. Kết quả này có thể do tâm bất đối xứng của *L*-proline trong xúc tác đã ảnh hưởng đến hướng tiếp xúc giữa imine và DHP.

Sau khi khảo sát các dung môi sử dụng khác nhau, acetonitrile được sử dụng trong khảo sát các yếu tố ảnh hưởng khác đến phản ứng tổng hợp PQ do acetonitrile có lượng thừa tạo thành sản phẩm *trans* và hiệu suất thu được cao hơn so với 1,4-dioxane (thí nghiệm 2,3, Bảng 1). Kết quả khảo sát các yếu tố ảnh hưởng được trình bày trong Bảng 2.

Đầu tiên nhiệt độ thực hiện phản ứng được thay đổi, kết quả cho thấy nhiệt độ phản ứng tốt nhất là 50 °C, tỉ lệ tạo thành sản phẩm *cis-trans* không bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ phản ứng (thí nghiệm 1-3, Bảng 2). Thời



Hình 1: Phổ IR xúc tác điều chế



Hình 2: Giải đồ phân tích nhiệt xúc tác điều chế

Bảng 1: Khảo sát dung môi sử dụng

Stt	Dung môi	5a (mg)	6a (mg)	%ee ^a	Hiệu suất (%) ^b
1	-	28	72	44	38
2	CH ₃ CN	32	141	63	65
3	1,4-Dioxane	46	112	42	60
4	H ₂ O	12	108	80	45
5	DMSO	13	77	71	34
6	Ethanol	23	109	65	50
7	CH ₃ CN ^c	18	90	67	41
8	CH ₃ CN ^d	-	-	-	-

^a Enantiomeric excess = (trans-cis/[trans+cis]x100)

^b Hiệu suất cô lập

^d Sử dụng acid *p*-toluenesulfonic xúc tác, dung môi CH₃CN

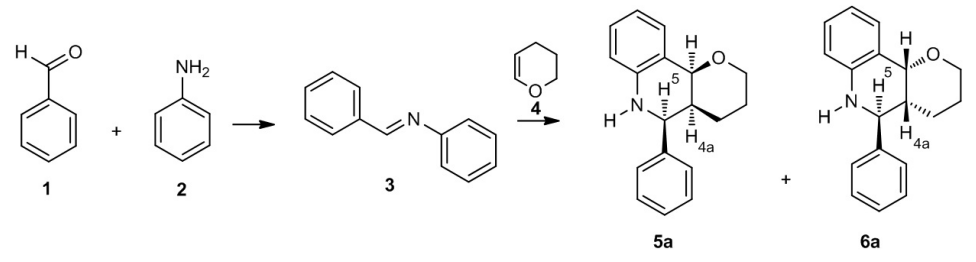
^c Sử dụng *L*-proline xúc tác, dung môi CH₃CN

Bảng 2: Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp PQ

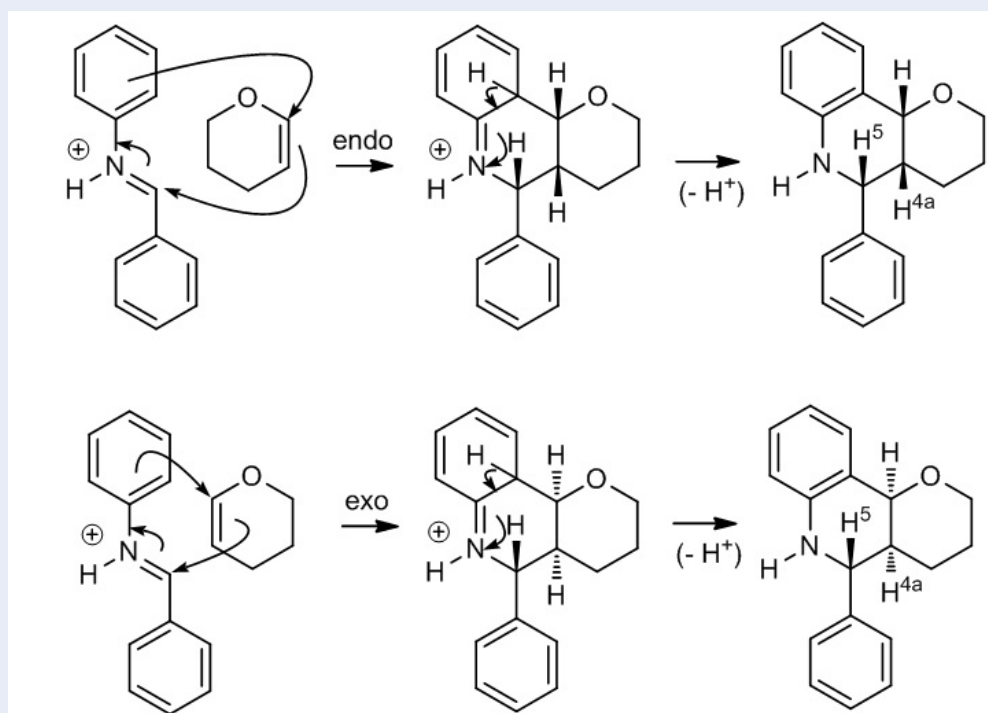
Stt	Nhiệt độ (oC)	Thời gian (h)	Lượng xúc tác (% mol)	1:2:4 (mmol)	5a (mg)	6a (mg)	%ee ^a	Hiệu suất (%) ^b
1	40	3	35	1,5:1:1	22	100	64	46
2	50	3	35	1,5:1:1	32	141	63	65
3	60	3	35	1,5:1:1	20	144	76	62
4	50	1	35	1,5:1:1	20	140	75	60
5	50	2	35	1,5:1:1	23	171	76	73
6	50	4	35	1,5:1:1	41	125	51	63
7	50	5	35	1,5:1:1	8	90	84	37
8	50	2	-	1,5:1:1	-	-	0	0
9	50	2	10	1,5:1:1	52	80	21	50
10	50	2	20	1,5:1:1	44	156	56	75
11	50	2	50	1,5:1:1	44	105	41	56
12	50	2	35	1:1:1	46	108	40	58
13	50	2	35	2:1:1	14	145	82	60
14	50	2	35	1,5:1,5:1	21	152	76	65
15	50	2	35	1,5:1:2	63	157	43	83
16	50	2	35	1,5:1:2,5	57	156	46	80

^a Enantiomeric excess = (trans-cis/[trans+cis]x100)

^b Hiệu suất cô lập



Hình 3: Sơ đồ phản ứng điều chế dẫn xuất pyrano[3,2-c]quinoline



Hình 4: Cơ chế hình thành hai sản phẩm *cis* và *trans*

gian thực hiện phản ứng tốt nhất là 2 h, tăng thêm thời gian thực hiện thì hiệu suất phản ứng giảm (thí nghiệm 4-7, Bảng 2). Sản phẩm PQ chứa nhóm định chức amine trong cấu trúc, vì vậy khi đun nóng tại nhiệt độ cao và trong thời gian dài sẽ dẫn đến biến đổi sản phẩm. Phản ứng tổng hợp PQ không xảy ra khi không sử dụng xúc tác (thí nghiệm 8, Bảng 2). Lượng xúc tác tốt nhất cho phản ứng là 20% và 35% mol (so với aniline), tuy nhiên khi sử dụng lượng xúc tác 35% mol thì sản phẩm *trans* tạo thành với tỉ lệ nhiều hơn so với sử dụng lượng xúc tác 20% mol (thí nghiệm 5, 10, Bảng 2). Kết quả này cho thấy ảnh hưởng của tâm bất đối xứng đến sự chọn lọc tạo thành sản phẩm *trans*. Lượng aldehyde sử dụng dư không ảnh hưởng

đến hiệu suất tạo thành PQ do phản ứng hình thành trung gian imine xảy ra và hoàn thành rất nhanh (thí nghiệm 12, 13, Bảng 2), tăng thêm aniline thì hiệu suất thay đổi không đáng kể nhưng khi tăng thêm DHP thì hiệu suất thay đổi nhiều (thí nghiệm 14-16, Bảng 2) do sự dịch chuyển cân bằng phản ứng. Tuy nhiên, khi sử dụng dư DHP thì sự chọn lọc tạo thành sản phẩm *trans* giảm. Vậy điều kiện thực hiện phản ứng tốt nhất: Nhiệt độ 50 °C, thời gian phản ứng là 2 h, 1:2:4=1,5:1:2 (mmol), lượng xúc tác sử dụng là 35% mol (so với aniline).

Bảng 3: Khảo sát khả năng tái sử dụng xúc tác

Số lần sử dụng	Khối lượng sản phẩm cis (mg)	Khối lượng sản phẩm trans (mg)	%ee ^a	Hiệu suất (%) ^b
1	63	157	43	83
2	61	151	42	80
3	62	147	40	79
4	60	141	40	76

^a Enantiomeric excess = (trans-cis/[trans+cis]x100); ^b Hiệu suất cô lập

Khảo sát khả năng tái sử dụng xúc tác

Xúc tác sau khi sử dụng được thu hồi, rửa lại bằng CH₂Cl₂, tiến hành bay hơi nước dưới áp suất thấp thu được xúc tác thu hồi. Sau đó xúc tác này được làm khô và bảo quản trong bình hút ẩm trước khi sử dụng trực tiếp cho các lần phản ứng tiếp theo. Điều kiện phản ứng tốt nhất đã xác định ở trên được sử dụng cho quá trình khảo sát khả năng tái sử dụng của xúc tác. Kết quả Bảng 3 cho thấy khả năng xúc tác giảm không đáng kể sau các lần tái sử dụng. Kết quả này cho thấy sự nổi trội của xúc tác đã điều chế so với những xúc tác khác.

Tổng hợp một số dẫn xuất PQ khác

Sử dụng điều kiện phản ứng tốt nhất đã xác định ở trên, benzaldehyde và aniline được thay thế bằng những dẫn xuất mang các nhóm thế khác nhau nhằm tổng hợp các dẫn xuất PQ khác. Kết quả Hình 5 cho thấy khi gắn các nhóm có hiệu ứng đẩy điện tử (-CH₃) vào vòng benzene của aldehyde hay aniline đều làm giảm hiệu suất tạo thành sản phẩm PQ. Đặc biệt khi gắn nhóm rút điện tử (-F) vào vòng benzene của benzaldehyde thì hiệu suất tổng hợp PQ lại thấp hơn so với khi sử dụng benzaldehyde. Ngoài ra, các dẫn xuất của benzaldehyde và của aniline đều cho tỉ lệ tạo thành sản phẩm cis và trans xấp xỉ nhau.

KẾT LUẬN

Bài báo đã điều chế xúc tác DES từ *L*-proline và acid *p*-toluenesulfonic. Xúc tác này sử dụng hiệu quả trên phản ứng tổng hợp dẫn xuất PQ với các dung môi phân cực phi proton như CH₃CN và 1,4-dioxane, tuy nhiên dung môi CH₃CN có sự chọn lọc đối phân cao hơn 1,4-dioxane. Khi tổng hợp một số dẫn xuất PQ khác bằng cách thay đổi các dẫn xuất của benzaldehyde và dẫn xuất của aniline thì hiệu suất phản ứng thu được cũng đạt kết quả tốt. Đặc biệt kết quả khảo sát tỉ lệ sản phẩm thu được cho thấy đồng phân *trans* là sản phẩm chính so với đồng phân *cis* khi sử dụng xúc tác DES đã điều chế. Ngoài ra, xúc tác sử dụng cũng có khả năng thu hồi và tái sử dụng tốt khi hoạt tính giảm không đáng kể sau mỗi lần sử dụng.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

DES: Deep eutectic solvent
 PQ: pyrano[3,2-*c*]quinoline
 DHP: 3,4-Dihydro-2*H*-pyran
 PTSA: acid *p*-toluenesulfonic

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

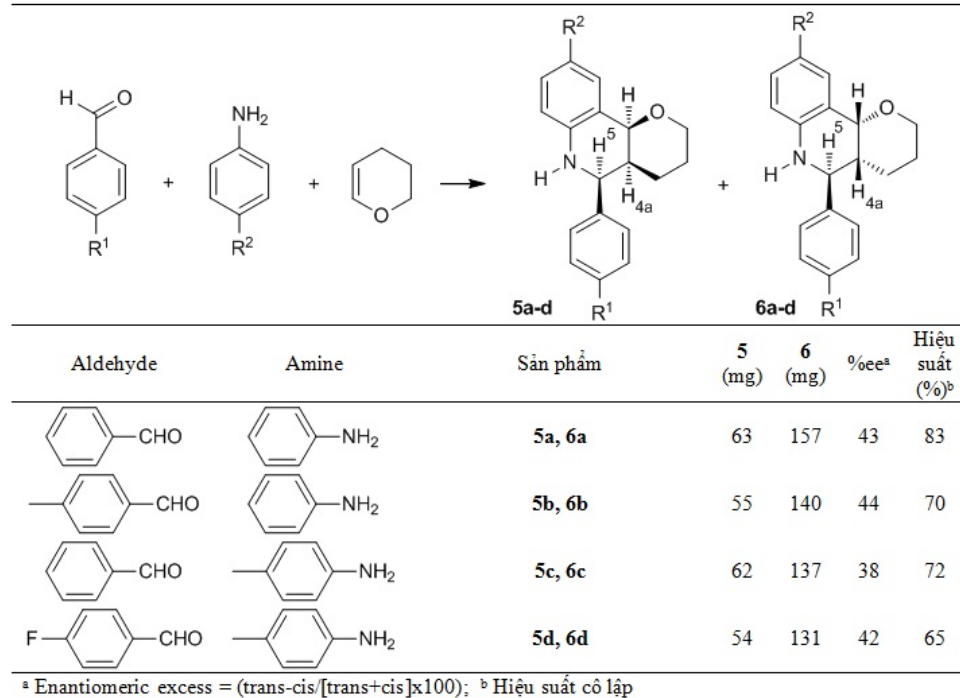
Nhóm tác giả cam kết không mâu thuẫn quyền lợi và nghĩa vụ của các thành viên

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tác giả Nguyễn Hữu Tài chịu trách nhiệm tổng hợp xúc tác DES, khảo sát điều kiện thực hiện phản ứng và tổng hợp một số dẫn xuất. Tác giả Phạm Đức Dũng chịu trách nhiệm kiểm tra các số liệu thu được và xác định cấu trúc các sản phẩm tổng hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hallett JP, Welton T. Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis, Chem. Rev. 2011;111:3508–3576. PMID: 21469639. Available from: <https://doi.org/10.1021/cr1003248>.
- Abbott AP, et al. Double layer effects on metal nucleation in deep eutectic solvents, Phys. Chem. Chem. Phys. 2011;13:10224–10231. PMID: 21519629. Available from: <https://doi.org/10.1039/c0cp02244f>.
- Liu P, Hao JW, Mo LP, Zhang ZH. Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions, RSC Adv. 2015;5:48675–48704. Available from: <https://doi.org/10.1039/C5RA05746A>.
- Alcaide B, Almendros P, Luna A, Torres MR. Proline-catalyzed diastereoselective direct aldol reaction between 4-oxoazetidone-2-carbaldehydes and ketones, J. Org. Chem. 2006;71:4818–4822. PMID: 16776507. Available from: <https://doi.org/10.1021/jo0604235>.
- Rasalkar MS, Potdar MK, Mohile SS, Salunkhe MM. An ionic liquid influenced *l*-proline catalysed asymmetric Michael addition of ketones to nitrostyrene, J. Mol. Catal. A-Chem. 2005;235:267–270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.03.024>.
- List B, Pojarliev P, Biller WT, Martin HJ. The proline-catalyzed direct asymmetric three-component Mannich reaction: scope, optimization, and application to the highly enantioselective synthesis of 1,2-amino alcohols, J. Am. Chem. Soc. 2002;124:827–833. PMID: 11817958. Available from: <https://doi.org/10.1021/ja0174231>.



Hình 5: Tổng hợp một số dẫn xuất PQ

- Yadav JS, Kumar SP, Kondaji G, Rao RS, Nagaiah K. A novel L-proline catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones under Solvent-Free Conditions, Chem. Lett. 2004;33:1168–1169. Available from: <https://doi.org/10.1246/cl.2004.1168>.
- Johnson JV, et al. Roth, B. 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidines and analogs as antibacterial agents. 12. 1,2-Dihydroquinolylmethyl analogs with high activity and specificity for bacterial dihydrofolate reductase. J. Med. Chem. 1989;32:1942–1947. PMID: 2666668. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm00128a042>.
- Boger DL, Weinreb SM. Hetero-Diels–Alder Methodology in Organic Synthesis; Academic Press: San Diego. 1987;2 and 9.
- Kametani T, Takeda H, et al. Synthesis of Quinoline Derivatives by [4+2] Cycloaddition Reaction, Synth. Commun. 1985;15:499–505. Available from: <https://doi.org/10.1080/00397918508063833>.
- Ma Y, Qian C, et al. Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels–Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c]quinolines, J. Org. Chem. 1999;64:6462–6467. Available from: <https://doi.org/10.1021/jo982220p>.
- Babu G, Perumal PT. Convenient synthesis of pyrano[3,2-c]quinolines and indeno[2,1-c] quinolines by imino Diels–Alder reactions, Tetrahedron Lett. 1998;39:3225–3228. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00397-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00397-9).
- Yadav JS, Subba BV, Srinivas R, et al. Lithium Perchlorate/Diethylether Catalyzed Aza-Diels–Alder Reaction: An Expedient Synthesis of Pyrano, Indeno Quinolines and Phenanthridines. Synlett. 2001;41:240–242. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2001-10777>.
- Mahesh M, et al. Imino Diels–Alder Reactions: Efficient Synthesis of Pyrano and Furoquinolines Catalyzed by ZrCl₄. Synth. Commun. 2004;34:4089–4104. Available from: <https://doi.org/10.1081/SCC-200036586>.
- Min X, Yue-dong L. Molecular Iodine-Catalyzed Imino-Diels–Alder Reactions: Efficient One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]quinolines. Synlett. 2005;15:2357–2361. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2005-872676>.
- Nagaiah K, Sreenu D, et al. Phosphomolybdc acid-catalyzed efficient one-pot three-component aza-Diels–Alder reactions under solvent-free conditions: a facile synthesis of trans-fused pyrano- and furanotetrahydroquinolines. Tetrahedron Lett. 2006;47:4409–4413. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.04.085>.
- Xing X, Wu J, et al. Acid-mediated three-component aza-Diels–Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Tetrahedron. 2006;62:1200–1206. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.012>.
- Hao L, Wang M, Shan W, Deng C, Ren W, Shi Z, Lü H. L-proline-based deep eutectic solvents (DESs) for deep catalytic oxidative desulfurization (ODS) of diesel. J. Hazard Mater. 2017;339:216–222. PMID: 28654786. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.050>.
- Xu J, et al. On the Exceptionally High Loading of L-Proline on Multi-Wall Carbon Nanotubes, Catalysts. 2020;10:1246–1256. Available from: <https://doi.org/10.3390/catal10111246>.
- Dhanapal R, et al. Synthesis of pyranoquinolines via imino Diels–Alder reaction: Comparison of antibacterial efficacy of chirally separated individual diastereomers. Indian J. Chem. 2014;53B:193–199.
- Nagarapu L, et al. Tin (II) chloride catalyzed synthesis of pyranoquinolines, phenanthridinone and phenanthridine derivatives. Eur. J. Chem. 2011;2:260–265. Available from: <https://doi.org/10.5155/eurjchem.2.2.260-265.263>.