

# Phản ứng đa thành phần giữa aldehyde thơm, ethyl acetoacetate và urea xúc tác bởi chất lỏng ion Brønsted trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

Nguyễn Trường Hải, Huỳnh Thị Thanh Nguyên, Trần Hoàng Phương

**Tóm tắt**—Chất lỏng ion Brønsted  $[(\text{SO}_3\text{H})^+\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}]\text{HSO}_4$  được điều chế từ 1-methylimidazole, 1,4-butanediol theo tỷ lệ 1:1 và được ứng dụng làm xúc tác cho phản ứng Biginelli để tổng hợp 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one từ các aldehyde thơm,  $\beta$ -ketoester và urea. Cấu trúc của sản phẩm  $[(\text{SO}_3\text{H})^+\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}]\text{HSO}_4$  được xác nhận bằng các phương pháp phân tích hiện đại như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HR-ESI-MS). Chất lỏng ion sau khi được điều chế được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng đa thành phần với khối lượng xúc tác là 5% mol, hiệu suất cô lập sản phẩm của 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one thu được trên 80%. Xúc tác sau khi sử dụng được thu hồi và tái sử dụng với hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể.

**Từ khóa**—chất lỏng ion Brønsted, chiếu xạ vi sóng, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, phản ứng đa thành phần.

## 1. MỞ ĐẦU

Phản ứng Biginelli đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng tổng hợp 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one từ các aldehyde thơm,  $\beta$ -ketoester và urea [1]. Phản ứng Biginelli được công bố lần đầu tiên vào năm 1893 bởi nhà khoa học Biginelli với xúc tác vô cơ truyền thống [2]. Nhiều nghiên cứu trên hợp chất 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one cho thấy hợp chất này có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như kháng khuẩn, hạ huyết áp, kháng virus, chống ung thư [3]. Một số alkaloid được phân lập cũng có khung chứa 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one và được các nhà khoa học quan tâm rất nhiều vì

nhiều hoạt tính sinh học quan trọng này [3]. Chính vì vậy, các nhà khoa học luôn không ngừng nghiên cứu nhằm tổng hợp thành công các hợp chất có khung 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one từ phản ứng đa thành phần giữa các aldehyde hương thơm, ethyl acetoacetate và urea thông qua phản ứng Biginelli [4, 5]. Các nghiên cứu trước đây sử dụng các loại xúc tác như acid Lewis [6], acid Brønsted [7], triflate kim loại [8], halogen kim loại [9-15],  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  [3],  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  [16], chất lỏng ion [5]..., tuy nhiên thời gian thực hiện phản ứng còn khá dài và đòi hỏi nhiệt độ cao bằng phương pháp đun khuấy từ [7].

Chất lỏng ion đặc nhiệm (chất lỏng ion mang nhóm định chức) được xem như một loại xúc tác hiệu quả cho nhiều phản ứng tổng hợp hữu cơ như phản ứng Friedel-Crafts [17], phản ứng Paal-Knorr [18], trong đó, phản ứng Biginelli nhằm tổng hợp dẫn xuất 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one thông qua phản ứng đa thành phần giữa các aldehyde hương thơm, ethyl acetoacetate và urea. Với vai trò là xúc tác cho phản ứng, chất lỏng ion có nhiều tính chất vật lý nổi bật đã được nghiên cứu như áp suất hơi bão hòa thấp, nhiệt độ nóng chảy thấp, quá trình điều chế đơn giản, độ nhớt cao, độ dẫn ion cao, độ phân cực thấp, dễ dàng thu hồi và tái sử dụng [18]. Ngoài ra, chất lỏng ion còn được ứng dụng nhiều trong lĩnh vực khác như chất điện giải trong pin, hấp thụ khí, dung môi ly trích,... [19, 20].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành tổng hợp chất lỏng ion  $[(\text{SO}_3\text{H})^+\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}]\text{HSO}_4$  từ 1-methylimidazole và 1,4-butanediol theo tỷ lệ mol là 1:1 bằng phương pháp kích hoạt siêu âm. Sản phẩm sau khi được cô lập và kiểm tra định danh bằng các phương tiện hiện đại như phổ  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  và HR-ESI-MS. Hoạt tính của xúc tác sau đó được khảo sát thông qua phản ứng

Ngày nhận bản thảo: 15-8-2017, ngày chấp nhận đăng: 05-10-2017, ngày đăng: 12-9-2018

Nguyễn Trường Hải, Huỳnh Thị Thanh Nguyên, Trần Hoàng Phương - Trường ĐH Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM (e-mail: thphuong@hcmus.edu.vn).

Biginelli nhằm tổng hợp dẫn xuất 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one được tạo thành từ các aldehyde, ethyl acetoacetate và urea theo tỷ lệ 1:1:1.2. Các phản ứng được thực hiện bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong thời gian 5 phút. Xúc tác sau khi sử dụng được thu hồi và tái sử dụng.

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Hóa chất

1-Methylimidazole; 1,4-butanediol;  
4-methoxybenzaldehyde; 4-methylbenzaldehyde;  
4-chlorobenzaldehyde; 4-bromobenzaldehyde;  
4-nitrobenzaldehyde; 3-bromobenzaldehyde;  
3-chlorobenzaldehyde; 2-chlorobenzaldehyde;  
2-bromobenzaldehyde được mua từ Sigma  
Aldrich (St. Louis, MO, USA).

Benzaldehyde; zinc chloride; urea được mua từ  
Merck (Darmstadt, Đức).

Ethyl acetate; diethyl ether; ethanol; *n*-hexane;  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; NaHCO<sub>3</sub> của Xilong (Shanghai, Trung  
Quốc).

### Dụng cụ, thiết bị

Cân điện tử Sartorius GP-1503P của hãng DWS  
(Wood Dale, USA).

Máy siêu âm Elmasonic S30H của hãng Elma  
(Singen, Đức)

Máy cô quay chân không Heidolph Laborora  
4001 của hãng Heidolph (Boston, MA, USA) .

Lò vi sóng chuyên dùng Discover của hãng  
CEM (Matthews, NC, USA)

Phổ NMR được đo trên máy Bruker Avance 500  
MHz của hãng Bruker (Rheinstetten, Đức).

### Quy trình điều chế chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub>

Cho vào ống nghiệm chuyên dụng hỗn hợp gồm  
1,5 mmol (0,123 g) 1-methylimidazole, 1,5 mmol  
(0,204 g) 1,4-butanediol, sau đó kích hoạt siêu  
âm. Sau phản ứng thu được hỗn hợp rắn, rửa hỗn

hợp này bằng diethyl ether (5 mL x 6 lần), lọc ở áp  
suất kém bằng phễu lọc xốp, thu được ion lưỡng  
cực [(SO<sub>3</sub>)<sup>-4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]<sup>+</sup> tinh khiết màu trắng, dạng  
bột.

Tiếp theo, cho vào ống nghiệm chuyên dùng 1,5  
mmol (0,327 g) [(SO<sub>3</sub>)<sup>-4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]<sup>+</sup>, 1,5 mmol  
(0,147 g) sulfuric acid 98% và đặt vào bồn siêu  
âm. Sau phản ứng, rửa dung dịch thu được bằng  
diethyl ether (3 mL, 10 lần). Sau đó tiến hành cô  
quay ở nhiệt độ 40 °C thu được  
[(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> màu vàng, độ nhớt cao.  
Khối lượng sản phẩm tính theo hiệu suất cô lập, cơ  
cấu được xác định bằng phổ <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR  
và HR-ESI-MS (hình 1).

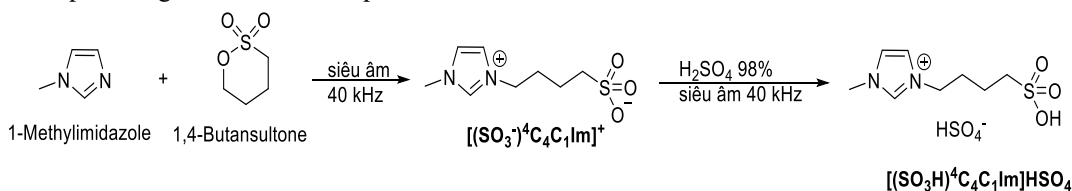
### Quy trình thực hiện phản ứng tổng quát

Cho vào ống nghiệm chuyên dụng hỗn hợp gồm  
aldehyde thơm (1,0 mmol), ethyl acetoacetate (1,0  
mmol), urea (1,2 mmol) và [(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub>  
(5 mol%) chiếu xạ vi sóng bằng máy CEM trong  
thời gian 5 phút ở 100 °C. Sau phản ứng, hỗn hợp  
được làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 3 mL  
ethanol vào khuấy từ và đun cách thủy ở nhiệt độ  
70 °C để sản phẩm tan hết. Sau khi sản phẩm tan  
hết để nguội, nhỏ từ từ từng giọt nước vào đến khi  
dung dịch đục, thấy tinh thể sản phẩm thì ngừng  
lại. Chờ sản phẩm kết tinh qua đêm, lọc dưới phễu  
lọc áp suất thấp, làm khô, cân và tính hiệu suất sản  
phẩm (sản phẩm có màu trắng). Cấu trúc và độ  
tinh khiết của sản phẩm được xác định bằng cách  
đo nhiệt độ nóng chảy, <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C-NMR.

## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### Điều chế chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub>

Phản ứng tổng hợp chất lỏng ion được thực hiện  
bằng máy siêu âm Elmasonic S30H công suất 40  
kHz. Tỷ lệ giữa 1-methylimidazole và 1,4-  
butanediol được cố định là 1:1, sản phẩm được  
tổng hợp và tính theo hiệu suất cô lập . Khảo sát  
các điều kiện phản ứng ảnh hưởng đến hiệu suất  
như sau:



Hình 1. Quy trình tổng hợp chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub>

### Sự ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian phản ứng tổng hợp $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]$

**Bảng 1.** Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]^+$

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất cô lập (%)
1	50	5	65
2	60	5	76
3	70	5	88
4	80	5	99
5	80	3	57
6	80	1	42

Trong thời gian 5 phút, khi nhiệt độ tăng dần từ 50 lên 80°C thì hiệu suất phản ứng cũng tăng theo và tăng tuyến tính, khi phản ứng ở 80°C thì hiệu suất của phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]^+$  đạt 99%. Sau đó, cố định nhiệt độ phản ứng là 80°C và tiếp tục khảo sát sự ảnh hưởng của thời gian thực hiện phản ứng. Khi thời gian phản ứng tăng thì hiệu suất phản ứng cũng tăng theo. Phản ứng này là phản ứng dị pha, được thực hiện không dung môi nên tăng nhiệt độ phản ứng sẽ cho hiệu suất cao. Zhiwei Chen và cộng sự [14] đã thực hiện phản ứng tương tự và được thực hiện ở 42–45 °C, thời gian phản ứng lên đến 17 giờ.

Với kết quả thu được ở Bảng 1, chọn điều kiện tối ưu hóa cho phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]^+$  là 80 °C, thực hiện bằng phương pháp kích hoạt siêu âm trong thời gian 5 phút với tỷ lệ giữa 1-methylimidazole và 1,4-butanediol là 1:1.

### Sự ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian lên hiệu suất của phản ứng tổng hợp chất lỏng ion $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$

Sulfuric acid được thêm vào như là nguồn cung cấp ion lưỡng cực với tỷ lệ 1:1 vào bình cầu phản ứng, phản ứng được kích hoạt bằng bồn kích hoạt siêu âm. Kết quả thu được trong Bảng 2.

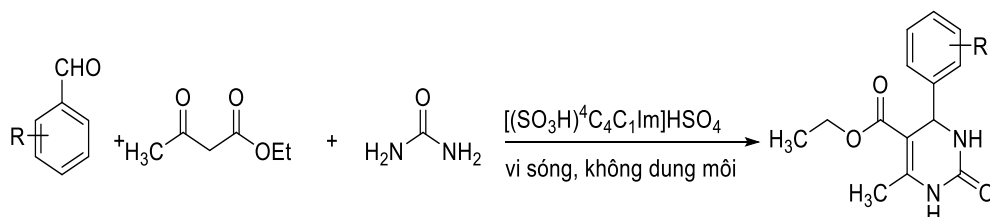
**Bảng 2.** Khảo sát điều kiện phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất cô lập (%)
1	Nhiệt độ phòng (30)	30	0
2	40	30	21
3	50	30	34
4	60	30	53
5	70	30	40
6	60	40	75
7	60	60	95
8	60	90	97

Tương tự, khảo sát sự ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$  từ 30 đến 60°C trong thời gian 30 phút. Chúng tôi nhận thấy, hiệu suất phản ứng tăng dần từ 0 lên 95%, tuy nhiên, khi tiếp tục tăng nhiệt độ phản ứng lên 70°C thì hiệu suất phản ứng giảm. Kết quả này cho thấy hiệu suất của phản ứng phụ thuộc vào nhiệt độ của phản ứng. Tiếp tục giữ cố định nhiệt của phản ứng là 60°C, và tiến hành thay đổi thời gian phản ứng để khảo sát sự ảnh hưởng của thời gian lên hiệu suất tổng hợp chất ion. Khi thời gian phản ứng kéo dài 90 phút thì hiệu suất phản ứng tăng không đáng kể so với khi phản ứng được thực hiện trong 60 phút.

Phương pháp kích hoạt siêu âm là phương pháp tốt nhất và hiệu quả nhất cho đến hiện nay khi tiến hành tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$ , giúp rút ngắn thời gian phản ứng, đồng thời giúp giảm thiểu tác động đến môi trường vì đây là phương pháp kích hoạt thân thiện môi trường. Phản ứng tổng hợp  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$  đạt hiệu suất tối ưu nhất là 95% ở 60 °C trong thời gian 60 phút, tỷ lệ các chất tương ứng ion lưỡng cực: acid sulfuric là 1:1.

Dựa trên kết quả thu được của xúc tác, tiến hành khảo sát hoạt tính của xúc tác của chất lỏng ion  $[(SO_3H)^4C_4C_1Im]HSO_4$  thông qua phản ứng Beginelli nhằm tổng hợp 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, phương trình phản ứng tổng quát như sau:



**Bảng 3.** Tối ưu hóa điều kiện phản ứng.<sup>a</sup>

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Tỷ lệ xúc tác (mol%)	Hiệu suất <sup>b</sup> (%)
1	60	5	5	62
2	80	5	5	73
<b>3</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>90</b>
4	120	5	5	91
5	100	1	5	59
6	100	3	5	79
7	100	10	5	92
8	100	5	1	30
9	100	5	10	92
10	100	5	15	93

<sup>a</sup>: Điều kiện phản ứng: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), urea (1.2 mmol) và chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>+</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> (%mol) được thực hiện chiếu xạ vi sóng (công suất: 10W).

<sup>b</sup>: Hiệu suất cô lập, kết tinh lại trong ethanol và nước.

### Khảo sát các điều kiện ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng Biginelli

Để giảm thiểu tối đa lượng hóa chất được sử dụng theo những nguyên tắc cơ bản của Hóa học xanh, chúng tôi tiến hành khảo sát hoạt tính của chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>+</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> thông qua phản ứng Biginelli nhằm tổng hợp 5-ethyloxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one từ phản ứng đa thành phần giữa aldehyde thơm, ethyl acetoacetate và urea, các phản ứng được tiến hành khảo sát bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng.

Khi phản ứng được tiến hành tăng nhiệt độ từ 60 °C lên 100 °C trong thời gian 5 phút, hiệu suất của phản ứng cũng tăng theo đáng kể. Điều này cho thấy, phản ứng tổng hợp 5-ethyloxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one là phản ứng thu nhiệt, hệ phản ứng cần cung cấp nhiệt độ để phản ứng có thể xảy ra thuận lợi. Khi phản ứng ở 100 °C, hiệu suất của phản ứng đạt 90%, tiếp tục tăng nhiệt độ lên 120 °C thì hiệu suất phản ứng tăng không đáng kể. Vì vậy, 100 °C được xem là nhiệt độ tối ưu cho phản ứng này với lượng xúc tác được sử dụng là 5 mol%.

Thời gian thực hiện phản ứng cũng ảnh hưởng rất lớn đến hiệu suất của phản ứng tổng hợp 5-ethyloxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, khi tăng thời gian thực hiện phản ứng thì hiệu suất của phản ứng cũng tăng theo. Khi phản ứng được thực hiện trong thời gian 5 phút, cho hiệu suất là 90%, hiệu suất này thay đổi không đáng kể khi tiếp tục tăng thời gian.

Tỷ lệ chất lỏng ion được cho vào phản ứng cũng thay đổi từ 1 đến 15% mol, lượng xúc tác cho vào phản ứng ảnh hưởng rất nhiều thông qua việc khảo sát khi cho 1% mol chất lỏng ion thì hiệu suất của phản ứng là 30%, tuy nhiên, khi tiếp tục tăng

lượng xúc tác này lên 5% mol, thì hiệu suất tăng vượt bậc (90%). Hiệu suất này thay đổi không nhiều khi lượng xúc tác được khảo sát là 10 và 15 mol%.

Tóm lại, thời gian, nhiệt độ phản ứng và lượng xúc tác cho vào có tác động rất lớn đến hiệu suất của quá trình thực hiện phản ứng tổng hợp hợp chất 5-ethyloxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one. Điều kiện tối ưu cho phản ứng này là phản ứng được thực hiện trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong thời gian 5 phút với lượng xúc tác [(SO<sub>3</sub>H)<sup>+</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> được sử dụng là 5 mol%.

### Khảo sát sự ảnh hưởng của các loại xúc tác tham gia phản ứng Biginelli

Dựa trên kết quả tối ưu về thời gian và nhiệt độ thực hiện phản ứng, tiếp tục khảo sát sự ảnh hưởng của các loại xúc tác khác nhau như acid Lewis truyền thống, các chất lỏng ion cùng loại để tiến hành so sánh với chất lỏng ion được chúng tôi điều chế thành công. Kết quả được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4.** Khảo sát sự ảnh hưởng của các loại xúc tác khác nhau tham gia phản ứng.<sup>a</sup>

Stt	Xúc tác	Hiệu suất <sup>b</sup> (%)
1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	47
2	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	38
3	ZnCl <sub>2</sub>	69
4 <sup>c</sup>	[EMI]Cl	12
5 <sup>c</sup>	[BMI]PF <sub>6</sub>	24
6 <sup>c</sup>	[BMI]BF <sub>4</sub>	30
7 <sup>c</sup>	[BMI]H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	52
<b>8</b>	<b>[(SO<sub>3</sub>H)<sup>+</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub></b>	<b>90</b>

<sup>a</sup>: Điều kiện phản ứng: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), urea (1.2 mmol) và chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sup>+</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> (5 mol%) được thực hiện chiếu xạ vi sóng ở 100 °C (công suất: 10W) trong thời gian 5 phút.

<sup>b</sup>: Hiệu suất cô lập, kết tinh lại trong ethanol và nước.

<sup>c</sup>: [EMI]Cl: 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride; [BMI]PF<sub>6</sub>: 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate; [BMI]BF<sub>4</sub>: 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate; [BMI]H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1-butyl-3-methylimidazolium

Bảng 4 cho thấy, phản ứng tổng hợp 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one thông qua phản ứng đa thành phần sử dụng xúc tác acid Lewis truyền thống cho hiệu suất khá thấp, sulfuric acid và phosphoric acid thu được hiệu suất lần lượt là 47% và 38%. Khi phản ứng được thực hiện ở 100 °C trong thời gian 5 phút dưới sự chiếu xạ vi sóng, tiếp tục thực hiện phản ứng sử dụng muối zinc chloride cũng thu được hiệu suất khá thấp, chỉ 69%. Điều này cho thấy, những loại xúc tác này không hiệu quả cho phản ứng này. Vì vậy, cần phải nghiên cứu và tìm ra loại xúc tác khác hiệu quả hơn, kinh tế hơn. Chúng tôi tiếp tục khảo sát sự ảnh hưởng của các loại chất lỏng ion khác nhau như [EMI]Cl (1-ethyl-3-methylimidazolium chloride), [BMI]PF<sub>6</sub> (1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate), [BMI]BF<sub>4</sub> (1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate) và [BMI]H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1-butyl-3-methylimidazolium dihydrogenphosphate), tuy nhiên, hiệu suất của phản ứng tăng không đáng kể. Xúc tác chất lỏng ion [(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> thu được hiệu suất cao hơn rất nhiều so với các loại chất lỏng ion còn lại.

#### Khảo sát ảnh hưởng của các aldehyde thơm khác nhau

Dựa vào các điều kiện phản ứng đã được tối ưu hóa ở trên, tiến hành thực hiện phản ứng khảo sát sự ảnh hưởng của các hợp chất aldehyde thơm khác nhau đến hiệu suất của phản ứng. Phản ứng được thực hiện bằng sự chiếu xạ vi sóng. Aldehyde thơm, ethyl acetoacetate và urea được thực hiện theo tỷ lệ mol là 1:1:1.2 với 5 mol% [(SO<sub>3</sub>H)<sub>4</sub>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub>. Kết quả thu được ở Bảng 5.

Dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong thời gian 5 phút, khảo sát sự ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau trên benzaldehyde. Các nhóm thế đẩy điện tử hay rút điện tử trên nhân thơm của benzaldehyde đều tạo thành sản phẩm mong muốn là các dẫn xuất của 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one với hiệu suất cao. Tất cả các sản phẩm được cô lập và đo nhiệt độ nóng chảy, so sánh với các công trình nghiên cứu trước đây trên thế giới, các sản phẩm thu được có độ tinh khiết rất cao. Xúc tác sau khi được sử dụng được thu hồi và tái sử dụng với hoạt tính của xúc tác giảm đi không đáng kể.

Các sản phẩm sau khi cô lập được định danh bằng <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C-NMR, kết quả dữ liệu phổ được so

sánh và thấy tương hợp với các dữ liệu đã được công bố:

#### 5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (1)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,14 (s, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 7,22 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H); 5,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 3,99 (q, *J* = 5,0 Hz; 1,0 Hz, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,09 (t, *J* = 5,0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 165,3; 152,1; 148,3; 144,3; 128,3; 127,2; 126,2; 99,3; 59,1; 54,0; 17,7; 14,0.

#### 5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (2)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,11 (s, 1H), 7,63 (s, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,07 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 3,96 (q, *J* = 7,5 Hz; 14,5 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,22 (s, 3H); 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 165,8; 158,9; 152,6; 148,5; 137,5; 127,9; 114,2; 105,1; 59,6; 55,5; 53,8; 18,2; 14,6.

#### 5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(4-methylphenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (3)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,14 (s, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,10 (s, 4H); 5,09 (s, 1H); 3,96 (q, *J* = 7,0 Hz; 14,0 Hz, 2H); 2,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 6H); 1,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 165,8; 152,6; 148,6; 142,4; 136,8; 129,3; 126,6; 99,8; 59,6; 54,1; 21,1; 18,2; 14,6.

#### 5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(4-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (4)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9,23 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,23 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H); 5,12 (s, 1H); 3,96 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 165,7; 152,4; 149,2; 144,3; 132,3; 128,9; 128,7; 99,2; 59,7; 53,9; 18,3; 14,5.

#### 5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(4-bromophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (5)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 9,12 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 7,51 (d, *J* = 9,5 Hz, 2H); 7,17

(d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 5,11 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,96 (m, 2H); 2,23 (s, 3H); 1,07 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 165,7$ ; 152,4; 149,2; 144,7; 131,8; 129,0; 120,8; 99,3; 59,7; 54,0; 18,3; 14,5.

**5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (6)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 9,32$  (s, 1H); 8,20-8,19 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,48 (d,  $J = 15,0$  Hz, 2H); 5,27 (s, 1H); 3,97 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 1,08 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 165,5$ ; 152,5; 152,2; 147,9; 147,2; 128,1; 1224,3; 98,7; 59,9; 54,2; 18,3; 14,5.

**5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(3-bromophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (7)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 9,25$  (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,44-7,43 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,30 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 5,12 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,98 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 165,6$ ; 152,4; 149,4; 148; 131,3; 130,6; 129,76; 125,7; 122,0; 99,1; 59,8; 54,1; 18,3; 14,5.

**5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(3-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (8)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 9,24$  (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,36 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,18 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,14 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H); 3,98 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 1,09 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 16,6$ ; 152,4; 141,4; 147,7; 133,4; 131,0; 127,7; 126,7; 125,4; 99,1; 59,8; 54,1; 18,3; 14,5.

**5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (9)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 9,24$  (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 7,38 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 5,61 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 3,88 (q,  $J = 7,0$  Hz; 14,0 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 0,97 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 165,4$ ; 151,8; 149,8; 142,2; 132,1; 129,8; 129,0; 129,2; 128,2; 98,4; 59,5; 51,9; 18,1; 14,4.

**5-Ethylloxycarbonyl-6-methyl-4-(2-bromophenyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (10)**

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,24$  (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,55 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,17 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 5,60 (s,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 2,29 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H); 0,98 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

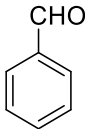
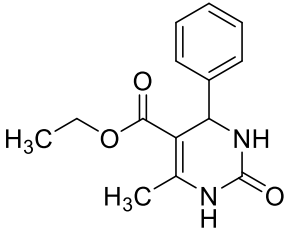
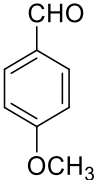
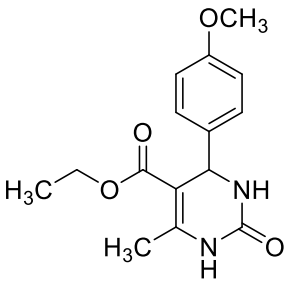
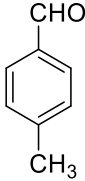
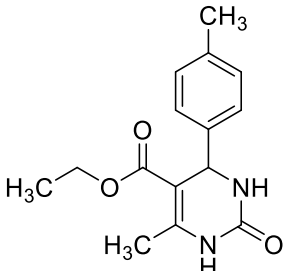
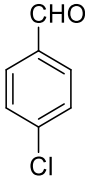
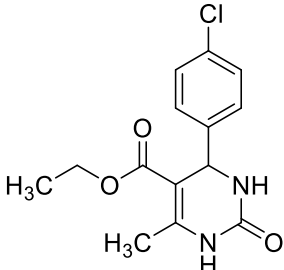
$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 165,4$ ; 151,7; 149,7; 133,1; 129,8; 129,2; 128,9; 122,8; 98,8; 59,5; 54,5; 18,1; 14,4.

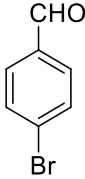
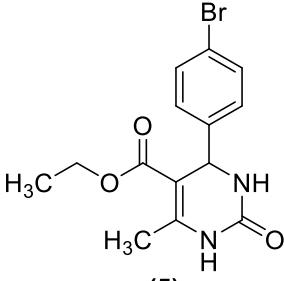
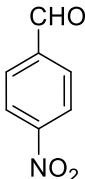
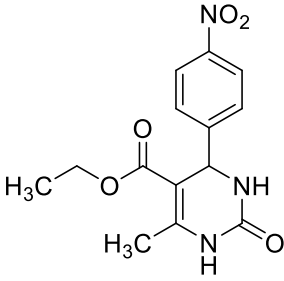
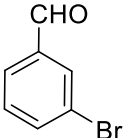
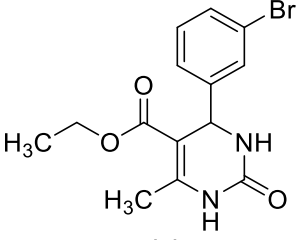
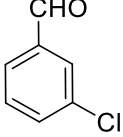
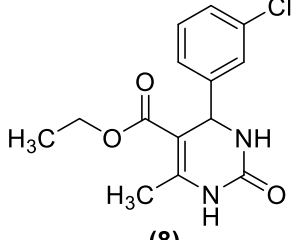
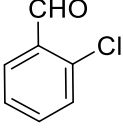
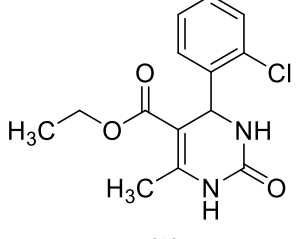
#### 4. KẾT LUẬN

Chất lỏng ion Brønsted làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one được xem là hướng nghiên cứu hiệu quả, hiệu suất của phản ứng khá cao, điều kiện phản ứng êm dịu, khối lượng xúc tác chỉ 5% mol, nhằm góp phần giảm thiểu lượng chất thải tạo thành trong quá trình thực hiện phản ứng. Đã tổng hợp thành công chất lỏng ion  $[(\text{SO}_3\text{H})^4\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}]\text{HSO}_4$  và ứng dụng làm xúc tác cho phản ứng Biginelli và tổng hợp được 10 sản phẩm từ dẫn xuất của benzaldehyde bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng trong thời gian 5 phút, rút ngắn thời gian rất nhiều so với các nghiên cứu khác. Xúc tác sau khi sử dụng được thu hồi và tái sử dụng với hiệu suất giảm không đáng kể.

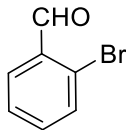
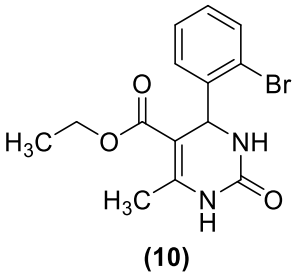
*Lời cảm ơn:* Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh trong đề tài mã số 562-2018-18-03.

Bảng 5. Sự ảnh hưởng của các aldehyde hương phương khác nhau.<sup>a</sup>

Stt	Aldehyde	Sản phẩm	Hiệu suất <sup>b</sup> (%)	Nhiệt nóng chảy thực nghiệm (°C)	Nhiệt nóng chảy so sánh (°C)
1		 (1)	90	205 – 207	202 – 204 <sup>[3]</sup>
2		 (2)	82	207 – 208	202 – 204 <sup>[10]</sup>
3		 (3)	83	168 – 169	169 – 171 <sup>[11]</sup>
4		 (4)	91	210 – 212	212 – 213 <sup>[3]</sup>

5		 <p>(5)</p>	92	219 – 221	213 – 215 <sup>[21]</sup>
6		 <p>(6)</p>	85	205 – 206	208 – 211 <sup>[10]</sup>
7		 <p>(7)</p>	86	186 – 188	192 – 193 <sup>[22]</sup>
8		 <p>(8)</p>	87	196 – 198	193 – 195 <sup>[9]</sup>
9		 <p>(9)</p>	89	219 – 220	222 – 224 <sup>[9]</sup>



10		 <p style="text-align: center;"><b>(10)</b></p>	86	205 – 207	206 – 208 <sup>[3]</sup>
----	---	--	----	-----------	--------------------------

Điều kiện phản ứng: benzaldehyde (1 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), urea (1,2 mmol) và chất lỏng ion  $[(\text{SO}_3\text{H})^+\text{C}_4\text{C}_1\text{Im}]\text{HSO}_4$  (5 % mol) được thực hiện chiếu xạ vi sóng ở 100°C (công suất: 10W) trong thời gian 5 phút.

<sup>b</sup>: Hiệu suất cô lập, kết tinh lại trong ethanol và nước.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. J. Peng, Y. Deng, Ionic liquids catalyzed Biginelli reaction under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 42, 5917–5919, 2001.
- [2]. S. Mansoor, S. Syed Shafi, S. Zaheer Ahmed, S., An efficient one-pot multicomponent synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones/imines via a Lewis base catalyzed Biginelli-type reaction under solvent-free conditions. *Arab. J. Chem.*, 9, S846–S851, 2016.
- [3]. J. Azizian, A.A. Mohammadi, Karimi, A.R., Mohammadzadeh, M.R.,  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  supported on silica gel as a novel heterogeneous system catalyzed Biginelli reaction. *Appl. Catal. A: General*, 300, 85–88, 2006.
- [4]. J. Mabry, B. Ganem, Studies on the Biginelli reaction: a mild and selective route to 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enamine intermediates. *Tetrahedron Lett.*, 47, 55–56, 2006.
- [5]. F. Dong, L. Jun, Z. Xinli, Y. Zhiwen, L. Zuliang, One-pot green procedure for Biginelli reaction catalyzed by novel task-specific room-temperature ionic liquids. *J. Mol. Catal. A, Chem.*, 274, 208–211, 2007.
- [6]. H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J.N. Moorthy, Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Lett.*, 57, 5135–5149, 2016.
- [7]. Z. Wang, Biginelli Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 2010.
- [8]. A.S. Paraskar, G.K. Dewkar, A. Sudalai,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ : a reusable catalyst for high-yield synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 44, 3305–3308, 2003.
- [9]. C. Brindaban, A.H. Ranu, Umasish Jana, Indium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: an improved Procedure for the Biginelli Reaction. *J. Org. Chem.*, 65, 6270–6272, 2000.
- [10]. N.-Y. Fu ; Y.-F. Yuan, Z. Cao, S.-W. Wang, J.-T. Wang, C. Peppe, Indium(III) bromide-catalyzed preparation of dihydropyrimidinones: improved protocol conditions for the Biginelli reaction. *Tetrahedron*, 58, 4801–4807, 2002.
- [11]. C.V. Reddy, M. Mahesh, P.V.K. Raju, T.R. Babu, V.V.N. Reddy, Zirconium(IV) chloride catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Tetrahedron Lett.*, 43, 2657–2659, 2002.
- [12]. K. Surya. De, R.A.G., Ruthenium(III) Chloride-catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones under Solvent-Free Conditions. *Synthesis*, 1748–1750, 2005.
- [13]. N. Ahmed, J.E. Van Lier,  $\text{TaBr}_5$ -catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 48, 5407–5409, 2007.
- [14]. W. Chen, S. Qin, J. Jin,  $\text{HBF}_4$ -catalyzed Biginelli reaction: One-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Catal. Commun.*, 8, 123–126, 2007.
- [15]. R.J.C. Domínguez, D. Bernardi, G. Kirsch,  $\text{ZrCl}_4$  or  $\text{ZrOCl}_2$  under neat conditions: optimized green alternatives for the Biginelli reaction. *Tetrahedron Lett.*, 48, 5777–5780, 2007.
- [16]. K.A. Kumar, M. Kasthuraiah, Suresh Reddy, C.; Devendranath Reddy, C.,  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -mediated three-component, one-pot, condensation reaction: an efficient synthesis of 4-aryl-substituted 3,4-dihydropyrimidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, 42, 7873–7875, 2001.
- [17]. Z.C. Liu, X.H.M.R. Zhang, C.M. Xu, Friedel-Crafts Acylation of aromatic compounds in ionic liquids. *J. Pet. Sci. Tech.*, 27, 226–237, 2009.
- [18]. T. Welton, Room-temperature ionic liquids. solvents for synthesis and catalysis. *Chem. Rev.*, 99, 2071–2084 (1999).
- [19]. T.A. Siddique, S. Balamurugan, S.M. Said, N.A. Sairi, W.M.D.W. Normazlan., Synthesis and characterization of protic ionic liquids as thermoelectrochemical materials. *RSC Adv.*, 6, 18266–18278, 2016.
- [20]. T. Vogl, C. Vaalma, D. Buchholz, M. Secchiarioli, R. Marassi, S. Passerini, A. Balducci, The use of protic ionic liquids with cathodes for sodium-ion batteries. *J. Mater. Chem.*, 4, 10472–10478, 2016.
- [21]. M.M. Heravi, F. Derikvand, F.F.A. Bamoharram, A catalytic method for synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-one using 12-tungstophosphoric acid. *J. Mol. Catal. A, Chem.*, 242, 173–175, 2005.
- [22]. Y.B.J.J. Lu, Catalysis of the Biginelli Reaction by ferric and Nickel chloride hexahydrates. one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones. *Synthesis*, 466–470, 2002.

# Multi-component reaction between aromatic aldehyde, ethyl acetoacetate and urea catalyzed by Brønsted ionic liquid under microwave irradiation

Nguyen Truong Hai, Huynh Thi Thanh Nguyen, Tran Hoang Phuong  
University of Science, VNU-HCM  
Corresponding author: thphuong@hcmus.edu.vn

Received: 15-8-2017; accepted: 05-10-2017; published: 12-9-2018

**Abstract**—[(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> is a Brønsted ionic liquid, which was found to be an effective catalyst for organic synthesis. Ionic liquid was prepared from 1-methylimidazole and 1,4-butanesultone (ratio = 1:1), structure of [(SO<sub>3</sub>H)<sup>4</sup>C<sub>4</sub>C<sub>1</sub>Im]HSO<sub>4</sub> was characterized by using nuclear magnetic resonance NMR spectroscopy and high-resolution electrospray ionisation mass spectrometry (HR-ESI-MS). Ionic liquid was used as

a catalyst for multi-component reaction, which afforded the desired products in high yields (over 80%) and short reaction time (5 min) under microwave irradiation. The catalyst could be recycled several times without loss of efficient catalytic activity.

**Index Term**—Brønsted ionic liquid, 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, multi-component reaction, microwave irradiation