

# Phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts một số hợp chất thơm sử dụng nano ZnO trong dung môi choline chloride/urea trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

Nguyễn Trường Hải, Ngô Thị Kim Dung, Phạm Nguyễn Hữu Thịnh, Trần Hoàng Phương

**Tóm tắt**—Xúc tác nano zinc oxide (ZnO) được điều chế và ứng dụng làm xúc tác cho phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts, được kết hợp cùng với dung môi eutectic sâu (deep eutectic solvent, DES) tổng hợp benzophenone. Đây là một trong những phản ứng quan trọng trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nhằm điều chế các ketone hương phượng. Xúc ZnO sau khi được điều chế từ  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  và  $H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$ , hình thái và kích thước của xúc tác được xác định bằng các phương pháp hóa lý như nhiễu xạ tia X (XRD), kính hiển vi điện tử quét (SEM). Phản ứng được thực hiện giữa các hợp chất thơm với tác nhân benzoyl chloride sử dụng nano ZnO (10% mol) làm xúc tác và [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> (50% mol) làm dung môi cho phản ứng, hiệu suất phản ứng tương đối cao với độ chọn lọc phản ứng giữa ortho và para là trên 95% dưới sự chiếu xạ vi sóng. Xúc tác sau khi sử dụng được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần với hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể.

**Từ khóa** – Dung môi eutectic sâu, DES, benzophenone, phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts, chiếu xạ vi sóng

## 1 GIỚI THIỆU

Phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts trên một số hợp chất thơm đóng một vai trò quan trọng trong tổng hợp hữu cơ, là một trong những phản ứng tạo ra sản phẩm ketone [1]. Phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts trên hợp chất hương phượng tạo sản phẩm tạo nối carbon-carbon là một trong

những phản ứng quan trọng trong lĩnh vực hóa dược [2]. Phản ứng được thực hiện giữa hợp chất thơm và benzoyl chloride để tạo ra sản phẩm benzophenone được ứng dụng khá rộng rãi. Các phản ứng được nghiên cứu khá nhiều với các loại xúc tác khác nhau như: acid Lewis [2, 3] ( $FeCl_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_2$ ,  $InCl_3$ ,  $SbCl_5$ ,  $AlCl_3$ , ...); acid Brønsted [4, 5] ( $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ ,  $HCl$ , ...); oxide kim loại [6]; Fe-, Zn-, Ga- ZSM-5 zeolite [7]; Si-MCM-41[8]; triflate kim loại [9]; MOF [10]; chất lỏng ion [11];... Đối với phản ứng truyền thống là sử dụng xúc tác  $AlCl_3$  phải cân với 2 đương lượng, xúc tác sau phản ứng không thể thu hồi được. Quá trình tiến hành phản ứng sử dụng dung môi độc hại, môi trường phản ứng phải khan nước và trơ.

Việc tổng hợp các vật liệu có cấu trúc nano đang dần trở thành một hướng nghiên cứu quan trọng và được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới quan tâm [12]. Với cấu trúc nano, vật liệu được đặc trưng bởi các hình thái, kích thước, độ đồng đều làm cho những vật liệu này thể hiện tính chất đặc trưng là được ứng dụng làm xúc tác hiệu quả cho các phản ứng. Có nhiều phương pháp hiệu quả để tổng hợp những loại vật liệu này như: ngưng tụ hơi hóa học, xạ điện hồ quang, phản ứng kim loại plasma hydrogen, sự phân hủy tia laser trong pha hơi, phương pháp hệ vi nhũ đảo, phương pháp thủy nhiệt, phương pháp sol-gel, phương pháp siêu âm [13]. Vật liệu ZnO có kích thước nano được xem là một vật liệu bán dẫn linh hoạt được ứng dụng nhiều trong các lĩnh vực như: cảm biến khí, cảm biến sinh học, pin mặt trời, các tế bào điện hóa, điện trở biến đổi, diod quang, thiết bị điện và quang học [14, 15], ...

*Ngày nhận bản thảo: 10-08-2017; Ngày chấp nhận đăng: 12-08-2018; Ngày đăng: 30-8-2018*

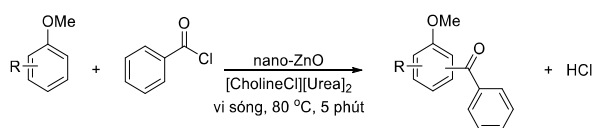
Nguyễn Trường Hải<sup>1</sup>, Phạm Nguyễn Hữu Thịnh<sup>1</sup>, Ngô Thị Kim Dung<sup>2</sup>, Trần Hoàng Phương<sup>1,\*</sup> –<sup>1</sup>Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM; <sup>2</sup> Trường Đại học Trà Vinh;

\*Email: thphuong@hcmus.edu.vn

Ngoài ra, một ứng dụng vô cùng quan trọng được nghiên cứu đó là được dùng làm xúc tác dị thể cho các phản ứng tổng hợp hữu cơ [16].

Mục tiêu của đề tài này là nghiên cứu phản ứng benzoyl hóa trên chất nền alkylbenzene và alkoxybenzene sử dụng benzoyl chloride làm tác chất, phản ứng được thực hiện trong xúc tác nano-ZnO và dung môi eutectic sâu [CholineCl][Urea]<sub>2</sub>. Các phản ứng nghiên cứu được thực hiện trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM). Sản phẩm tạo thành có độ chọn lọc rất cao, thông thường thì lượng đồng phân *para* rất cao so với đồng phân *ortho* trên 95%.

Phương trình phản ứng tổng quát:



## 2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### Hóa chất

Anisole, phenetole, 1,2-dimethoxybenzene, 1,3-dimethoxybenzene, 1,4-dimethoxybenzene, *m*-xylene, mesitylene, benzoyl chloride được mua từ Sigma Adrich.

Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O, toluene, choline chloride, zinc chloride, urea được mua từ Merck.

Ethyl acetate, diethyl ether, ethanol, *n*-hexane, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub> của XiLong.

### Dụng cụ, thiết bị

Cân điện tử Sartorius GP-1503P. Máy cô quay chân không Heidolph Laborora 4001. Lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM). Máy sắc ký khí Agilent 5890 Series II. Cột mao quản: DB-5: 30m x 320 μm x 0,25 μm. Đầu dò: FID

Nhiệt độ phần bơm mẫu là 250 °C và đầu dò là 300 °C

Tốc độ của khí mang N<sub>2</sub>: 1 mL/phút

Chương trình nhiệt:

50°C (1 phút)  $\xrightarrow{15^\circ\text{C/phút}}$  280°C (5 phút)

Máy GC-MS Agilent: GC: 7890A – MS: 5975C. Cột: DB-5MS

Phổ NMR được đo trong dung môi CDCl<sub>3</sub> trên máy Bruker 500MHz với chất chuẩn TMS.

### Quy trình điều chế nano-ZnO

Đầu tiên, hòa tan 0,08 mol Zn(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O trong 160mL nước thu được dung dịch A. Sau đó, nhỏ từ từ 160 mL dung dịch B chứa 0,08 mol H<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O vào dung dịch A đồng thời khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ. Lọc kết tủa trắng thu được và rửa sạch bằng nước cất. Sau đó, sấy khô sản phẩm tại 120 °C trong 2 giờ. Nung chất rắn ở 500 °C trong 2 giờ thu được zinc oxide.

### Quy trình thực hiện phản ứng tổng quát

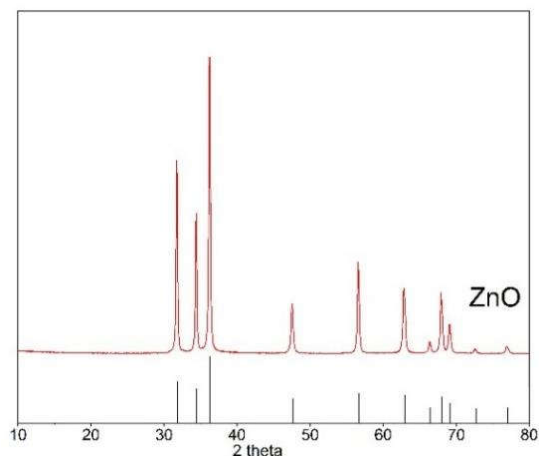
Cho vào ống nghiệm vi sóng chuyên dụng CEM: 1,0 mmol chất nền, 1,0 mmol benzoyl chloride, 0,1mmol xúc tác ZnO và 0,5mmol [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> (được điều chế bằng cách đun nóng choline chloride và urea tỉ lệ mol 1:2 ở nhiệt độ thích hợp đến khi hỗn hợp chuyển thành dạng lỏng), tiến hành chiếu xạ vi sóng trong những điều kiện nhất định. Sau đó để nguội hỗn hợp phản ứng, ly trích sản phẩm với 20 mL diethyl ether và 20 mL nước. Tiến hành ly trích thêm 2 lần nữa với diethyl ether (2x20 mL). Trung hòa các dịch trích diethyl ether bằng Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 50 mL), rửa lại với nước, làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Cô quay dưới áp suất kém để thu hồi dung môi. Làm tinh khiết sản phẩm bằng phương pháp sắc ký cột với hệ giải ly là *n*-hexane/ethyl acetate (9:1). Cấu trúc hóa học và độ tinh khiết của sản phẩm được xác định bằng GC-MS, <sup>1</sup>H và <sup>13</sup>C NMR.

## 3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### Điều chế nano-ZnO

Tính chất vật lý của vật liệu biến đổi phụ thuộc vào kích thước, hình thái và thành phần hóa học bề mặt của vật liệu. Dựa trên những công trình nghiên cứu đã công bố trên thế giới, chúng tôi tiến hành kiểm tra xác định cấu trúc, hình thái và kích thước của xúc tác thông qua các chỉ tiêu về hóa lý như nhiễu xạ tia X (X-ray Powder Diffraction: XRD) và kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope: SEM),

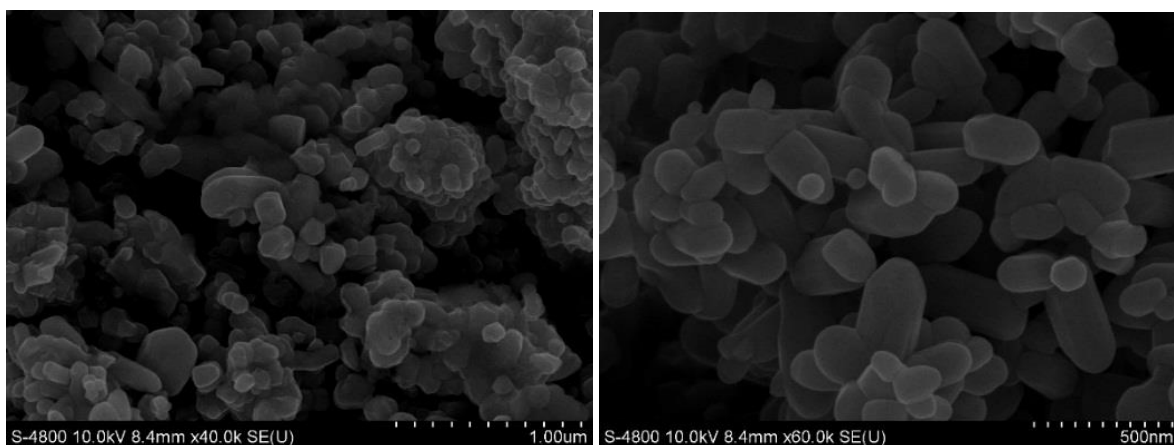
nhằm so sánh với các nghiên cứu của các tác giả để đưa ra kết luận và ứng dụng xúc tác này vào phản ứng nhằm kiểm tra hoạt tính xúc tác của vật liệu.



**Hình 1.** XRD của nano-ZnO

Hình 1 là giản đồ nhiễu xạ tia X của mẫu xúc tác ZnO đã tổng hợp. Giản đồ XRD cho thấy xúc tác ZnO không xuất hiện pha tạp, sản phẩm thu được có thành phần pha là ZnO dạng Wurtzite với các tín hiệu đặc trưng có cường độ cao tại 31,7°, 34,4°, 36,2°, 47,5° và 56,6° ứng với các mặt mạng (100), (002), (101), (102), (110). Cường độ của các tín hiệu lớn, đường nền ít gồ ghề chứng tỏ xúc tác ZnO có độ tinh thể hóa tốt [13, 14].

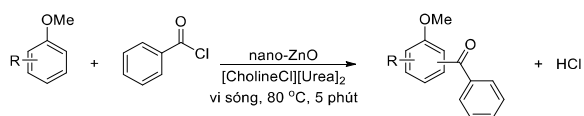
Hình thái và kích thước của vật liệu tổng hợp được nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope:SEM) được trình bày ở Hình 2.



**Hình 2.** Hình ảnh SEM của mẫu nano ZnO

Hình ảnh SEM của mẫu ZnO cho thấy kích thước có sự đa phân tán, nhìn chung các hạt có hình đa diện và lục giác, ngoài ra có những tinh thể ZnO được phát triển theo trục c nên có hình trụ. Các hạt có kích thước từ 100 đến 300 nm, những đơn hạt ZnO tụ lại thành hạt lớn.

Tiến hành khảo sát hoạt tính của xúc tác nano ZnO thông qua phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts, phương trình phản ứng tổng quát như sau:



### Sự ảnh hưởng của các yếu tố thời gian, nhiệt độ của phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts

Dựa trên nguyên tắc cơ bản của Hóa học xanh, nhằm giảm tối đa lượng hóa chất được sử dụng, tiến hành thực hiện phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts dựa trên chất nền là anisole với tác chất benzoyl chloride với sự hiện diện của xúc tác nano ZnO trong dung môi [CholineCl][Urea]<sub>2</sub>, phản ứng được thực hiện bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng (Bảng 1).

Khi tiến hành tăng nhiệt độ của phản ứng, hiệu suất cũng tăng theo và tăng khá mạnh từ 40 °C lên 80 °C trong thời gian 5 phút. Khi nhiệt độ của phản ứng đạt 80 °C thì hiệu suất thu được của phản ứng đạt 92%. Tiếp tục tăng nhiệt độ lên 100°C, thì hiệu suất của phản ứng tăng gần như

không đáng kể, đạt 93%. Điều này có thể cho thấy rõ, hiệu suất của phản ứng tỷ lệ thuận với nhiệt độ phản ứng.

**Bảng 1.** Khảo sát điều kiện ảnh hưởng đến phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts<sup>a</sup>

Stt	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất cô lập <sup>b</sup> (%)
1	40	5	45
2	60	5	70
3	80	5	92
4	80	1	75
5	80	3	83
6	80	10	93
7	100	5	93

<sup>a</sup>: Điều kiện phản ứng: anisole (1 mmol), benzoyl chloride (1 mmol), ZnO (10 mol%), [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> (50 mol%), kích hoạt vi sóng ở 10W;

<sup>b</sup>: Độ chọn lọc của phản ứng giữa *ortho* và *para* là  $\geq 95\%$

Tiếp tục thực hiện phản ứng tại nhiệt độ 80°C và khảo sát sự ảnh hưởng của thời gian phản ứng trên phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts anisole với tác chất benzoyl chloride dưới sự chiếu xạ vi sóng. Thời gian phản ứng được theo dõi từ 1 phút đến 10 phút. Khi tăng thời gian từ 1 phút lên 5 phút, nhận thấy hiệu suất của phản ứng tăng khá ít. Tiếp tục tăng thời gian phản ứng lên 10 phút, hiệu suất phản ứng gần như không thay đổi. Vì vậy, chúng tôi chọn thời gian tối ưu cho khảo sát này là 5 phút. Kết quả này được so sánh với công trình nghiên cứu Patil và cộng sự [3], phản ứng được thực hiện với xúc tác B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ZrO<sub>2</sub> trong dung môi nitrobenzene, phản ứng được thực hiện bằng phương pháp đun khuấy từ ở 150°C trong thời gian 5 giờ thu được hiệu suất 94%.

Như vậy, điều kiện tối ưu hóa cho phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts tổng hợp 4-methoxybenzophenone là 80°C được thực hiện bằng phương pháp chiếu xạ vi sóng trong thời gian 5 phút với tỷ lệ giữa anisole và benzoyl chloride là 1:1.

### Khảo sát sự ảnh hưởng của các loại xúc tác khác nhau trên phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts

Với điều kiện được tối ưu hóa ở trên, tiến hành khảo sát phản ứng với các loại xúc tác oxide kim loại khác nhau. Kết quả thu được trong Bảng 2.

**Bảng 2.** Khảo sát sự ảnh hưởng của các loại xúc tác oxide kim loại khác nhau<sup>a</sup>

Stt	Xúc tác <sup>b</sup>	Hiệu suất cô lập (%)
1	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	56
2	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	45
3	ZnO	68
4	[CholineCl][Urea] <sub>2</sub>	5
5	Không xúc tác/dung môi	0
6	ZnO/[CholineCl][Urea] <sub>2</sub>	92
7	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /[CholineCl][Urea] <sub>2</sub>	78
8	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /[CholineCl][Urea] <sub>2</sub>	75

<sup>a</sup>: Điều kiện phản ứng: anisole (1 mmol), benzoyl chloride (1 mmol), oxide kim loại (10 %mol) và dung môi eutectic sâu (DES) (50 %mol) được thực hiện chiếu xạ vi sóng ở 80 °C (công suất: 10W) trong thời gian 5 phút.

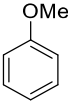
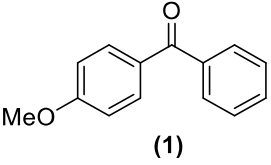
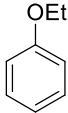
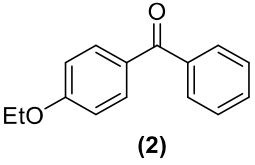
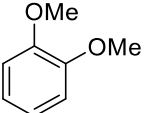
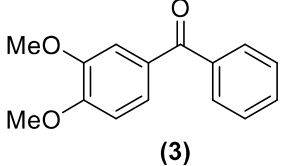
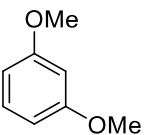
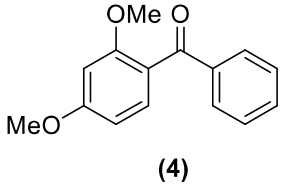
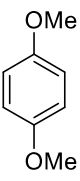
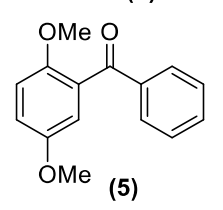
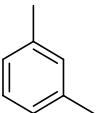
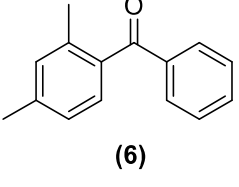
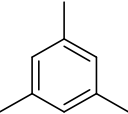
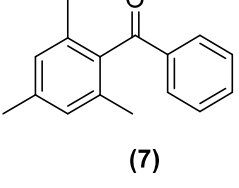
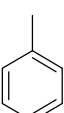
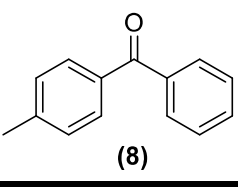
<sup>b</sup>: Các loại xúc tác oxide kim loại có kích thước nano.

Kết quả thu được ở Bảng 2 cho thấy khi phản ứng chỉ được thực hiện với sự hiện diện của các oxide kim loại (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> và ZnO), phản ứng cho hiệu suất khá thấp 45–68%. Phản ứng tổng hợp 4-methoxybenzophenone không xảy ra phản ứng trong điều kiện không dung môi và không xúc tác. Hiệu suất của phản ứng tăng lên đáng kể khi trong cùng điều kiện phản ứng của các oxide kim loại với sự hiện diện của DES làm dung môi cho phản ứng, điều này có thể được giải thích là do, phản ứng được nghiên cứu giữa anisole, benzoyl chloride và oxide kim loại là phản ứng dị pha, nên cần thêm một loại dung môi hiệu quả để giúp làm tăng khả năng tiếp xúc giữa các thành phần này. Xúc tác nano-ZnO trong [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> được so sánh với phản ứng sử dụng xúc tác triflate kim loại [11], chloride kim loại [17] và các oxide kim loại [6]. Như vậy, phản ứng đạt hiệu suất cao nhất khi được thực hiện với xúc tác nano-ZnO trong [CholineCl][Urea]<sub>2</sub>.

### Khảo sát ảnh hưởng của các hợp chất hương thơm khác nhau

Áp dụng điều kiện phản ứng đã được tối ưu hóa ở trên, thực hiện phản ứng khảo sát sự ảnh hưởng của các hợp chất thơm khác nhau đến hiệu suất của phản ứng. Phản ứng được thực hiện bằng sự chiếu xạ vi sóng. Anisole và benzoyl chloride được thực hiện theo tỷ lệ mol là 1:1 với 10%mol nano-ZnO trong [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> (50% mol). Kết quả thu được ở Bảng 3.

Bảng 3. Khảo sát ảnh hưởng của các hợp chất hương phương khác nhau<sup>a</sup>

Stt	Amine	Cơ cấu sản phẩm	Điều kiện phản ứng	Hiệu suất <sup>b</sup> (%)
1		 (1)	80°C, 5 phút	92
2		 (2)	80°C, 5 phút	90
3		 (3)	80°C, 5 phút	85
4		 (4)	80°C, 10 phút	80
5		 (5)	80°C, 20 phút	73
6		 (6)	100°C, 20 phút	87
7		 (7)	100°C, 20 phút	90
8		 (8)	100°C, 30 phút	78

<sup>a</sup>: Điều kiện phản ứng: chất nền (1,0 mmol), benzoyl chloride (1,0 mmol), nano-ZnO (10% mol) và [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> (50% mol), chiếu xạ vi sóng (công suất: 10W).

<sup>b</sup>: Hiệu suất cô lập

Phản ứng benzoyl hóa trên chất anisole sử dụng benzoyl chloride xảy ra trong điều kiện êm dịu với thời gian phản ứng ngắn trong điều kiện

chiếu xạ vi sóng (Bảng 3, stt 1). Khi tăng số nhóm thế methoxy lên, thì điện tử tập trung trên vòng tăng, dẫn đến hiệu suất thay đổi không đáng kể

(Bảng 3, stt 3). Tuy nhiên, khi tăng số nhóm thế cũng đồng nghĩa với việc tăng chương ngại lập thể trên vòng, dẫn đến làm giảm hiệu suất của phản ứng (Bảng 3, stt 4-5), nên phản ứng cần được thực hiện trong thời gian dài hơn. Kết quả trên phổ GCMS cho thấy có xuất hiện một lượng nhỏ sản phẩm dimethyl hóa methoxybenzene tạo ra sản phẩm là phenol, methyl benzoate, điều này dẫn đến hiệu suất của phản ứng giảm đáng kể. So sánh với các công trình nghiên cứu đã được công bố, nhận thấy khi sử dụng phương pháp chiếu xạ vi sóng giúp rút ngắn thời phản ứng rất nhiều, tác giả Ravi P. Singh và cộng sự [18] đã thực hiện phản ứng benzoyl hóa với xúc tác triflate kim loại bằng phương pháp đun khuấy từ ở 80 °C trong thời gian 8 giờ thu được hiệu suất phản ứng là 83%. Ngoài ra, còn khá nhiều nghiên cứu khác đã được công bố và cho thấy phương pháp thực hiện phản ứng của chúng tôi cho hiệu suất cao và điều kiện phản ứng êm dịu hơn [3, 19-21].

Kết quả cho thấy, phản ứng xảy ra tốt đối với những alkylbenzene ở nhiệt độ phản ứng 100°C trong thời gian khá dài 20–30 phút. Đối với *m*-xylene và mesitylene là hai hợp chất ưu đãi về mặt điện tích (tăng hoạt trên cùng một vị trí) và cùng định hướng vị trí *ortho* và *para* so với nhóm methyl, tuy nhiên khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ tương đối thấp nên cần thời gian dài hơn để phản ứng đạt hiệu suất tối ưu.

Các sản phẩm sau khi cô lập được định danh bằng GC-MS và <sup>1</sup>H-NMR 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. Tín hiệu đặc trưng của sản phẩm ketone hình thành là xuất hiện tín hiệu của carbon carbonyl ở vị trí 195–200ppm trong phổ công hưởng từ hạt nhân <sup>13</sup>C.

#### 4-Methoxybenzophenone (1)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86–7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 163.2, 138.3, 132.6, 131.9, 130.2, 129.8, 128.2, 113.6, 55.5.

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 212 [M]<sup>+</sup>.

#### 4-Ethoxybenzophenone (2)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 162.7, 138.4, 132.6, 131.8, 130.0, 129.7, 128.2, 114.0, 63.8, 14.7.

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 226 [M]<sup>+</sup>.

#### 3,4-Dimethoxybenzophenone (3)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46–7.36 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 153.0, 149.0, 138.3, 131.9, 130.2, 129.7, 128.2, 125.5, 112.1, 109.7, 56.1, 56.1.

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 242 [M]<sup>+</sup>.

#### 2,4-Dimethoxybenzophenone (4)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (dt, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 6.53 (dd, *J* = 9.6, 5.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.6, 163.4, 159.6, 138.8, 132.3, 132.2, 129.7, 128.0, 121.5, 104.6, 98.8, 55.6, 55.5.

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 242 [M]<sup>+</sup>.

#### 2,5-Dimethoxybenzophenone (5)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84–7.80 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 6.0, 3.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.2, 153.5, 151.5, 137.6, 133.0, 129.8, 128.2, 117.3, 114.4, 113.1, 56.3, 55.8.

GC-MS (EI, 70 eV) *m/z*: 242 [M]<sup>+</sup>.

#### 2,4-Dimethylbenzophenone (6)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  195.6, 162.7, 138.4, 132.6, 131.8, 130.0, 129.7, 128.2, 114.0, 63.8, 14.7.

GC-MS (EI, 70 eV)  $m/z$ : 226  $[\text{M}]^+$ .

### 2,4,6-Trimethylbenzophenone (7)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.57 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (s, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.8, 138.5, 137.4, 136.9, 134.2, 133.5, 129.4, 128.8, 128.4, 21.2, 19.4.

GC-MS (EI, 70 eV)  $m/z$ : 223  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 4-Methylbenzophenone (8)

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81–7.69 (m, 4H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  196.5, 143.2, 138.0, 134.9, 132.2, 130.3, 129.9, 129.0, 128.2, 21.6.

GC-MS (EI, 70 eV)  $m/z$ : 196  $[\text{M}]^+$ .

### Thu hồi xúc tác nano-ZnO/[CholineCl][Urea]<sub>2</sub>

Xúc tác nano-ZnO/[CholineCl][Urea]<sub>2</sub> được tiến hành thu hồi và tái sử dụng 4 lần với hoạt tính của xúc tác giảm đi không đáng kể. Sau phản ứng hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung môi diethyl ether, xúc tác và dung môi không tan trong diethyl ether và còn lại trong trong ống vi sóng chuyên dụng, tiến hành quay ly tâm để xúc tác lắng lại trong ống nghiệm, loại bỏ dung môi dưới áp suất kềm trong khoảng thời gian 1 giờ ở 80 °C là có thể tái sử dụng. Qua 4 lần tái sử dụng, hiệu suất phản ứng hầu như giảm đi không đáng kể (Bảng 5).

Bảng 5. Thu hồi xúc tác

Lần thu hồi	Hiệu suất (%)
1	92
2	90
3	88
4	87

### 4 KẾT LUẬN

Nghiên cứu và ứng dụng dung môi eutectic sâu (DES) làm dung môi cho phản ứng benzoyl hóa Friedel-Crafts sử dụng nano ZnO làm xúc tác cho phản ứng là sự kết hợp lần đầu tiên trên phản

ứng này. Phản ứng tổng hợp benzophenone được thực hiện trong điều kiện Hóa học xanh là một hướng nghiên cứu hiệu quả và thân thiện với môi trường, hệ xúc tác và dung môi này đang dần thay thế các loại xúc tác truyền thống đang được sử dụng, những loại xúc tác đó không còn hiệu quả vì các sản phẩm phụ và quy trình thực hiện gây tác động xấu đến môi trường xung quanh. Với lượng xúc tác nano-ZnO được sử dụng là 10%mol, và lượng dung môi [CholineCl][Urea]<sub>2</sub> là 50 %mol thu được hiệu suất tương đối cao. Ứng dụng chiếu xạ vi sóng vào phản ứng tổng hợp hữu cơ nhằm rút ngắn tối đa thời gian thực hiện phản ứng, ngoài ra, phương pháp này còn góp phần làm nâng cao độ chọn của phản ứng (tỷ lệ *ortho* và *para* là trên 95%). Kết quả của công trình nghiên cứu đóng góp tích cực vào nền nghiên cứu tổng hợp hữu cơ và ứng dụng vào lĩnh vực tổng hợp hóa dược trong tương lai. Xúc tác có hoạt tính mạnh và cho hiệu suất cao, dễ dàng thu hồi và tái sử dụng với hoạt tính giảm đi không đáng kể.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Hardacre, P.N., D.W. Rooney, J.M. Thompson, "Friedel-Crafts benzylation of anisole in ionic liquids: catalysis, separation, and recycle studies", *Organic Process research & development*, vol. 12, pp. 1156–1163, 2008.
- [2] G. Karthik, K. Kulangiappar, F. Marken, M.A. Kulandainathan, "Electrochemically promoted Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds", *Tetrahedron Lett.*, vol. 49, pp. 2625–2627, 2008.
- [3] P.T. Patil, K.M. Malshe, P. Kumar, M.K. Dongare, E. Kemnitz, "Benzoylation of anisole over borate zirconia solid acid catalyst", *Catal. Commun.*, vol. 3, no. 411–416, 2002.
- [4] G.D.A. Yadav, S. Navinchandra, V.S. Kamble, "Friedel-Crafts benzylation of p-xylene over clay supported catalysts: novelty of cesium substituted dodecatungstophosphoric acid on K-10 clay", *Appl. Catal., A: General*, vol. 240, pp. 53–69, 2003.
- [5] D.P. Sawant, B.M. Devassy, S.B. Halligudi, "Friedel-Crafts benzylation of diphenyl oxide over zirconia supported 12-tungstophosphoric acid", *J. Mol. Catal. A: Chem.*, vol. 217, pp. 211–217, 2004.
- [6] V.R. Choudhary, S.K. Jana, B.P. Kiran, "Highly active Si-MCM-41-supported Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts for Friedel-Crafts-type benzylation and acylation reactions in the presence or absence of moisture", *J. Catal.*, vol. 192, no. 257–261, 2000.
- [7] V.R. Choudhary, S.K. Jana, "Benzoylation of benzene by

- benzyl chloride over Fe-, Zn-, Ga- and In-modified ZSM-5 type zeolite catalysts”, *Appl. Catal. A: General*, vol. 224, pp. 51–62, 2002.
- [8] V.R. Choudhary, S.K. Jana, N.S. Patil, “Acylation of aromatic compounds using moisture insensitive  $\text{InCl}_3$  impregnated mesoporous Si-MCM-41 catalyst”, *Tetrahedron Lett.*, vol. 43, pp. 1105–1107, 2002.
- [9] V.D. Thierry Ollevier, M. Asim, M.C. Brochu, “Bismuth triflate-catalyzed Fries rearrangement of aryl acetates”, *Synlett*, vol. 15, pp. 2794–2796, 2004.
- [10] T.L.H. Doan, T.Q. Dao, H.N. Tran, P.H. Tran, T.N. Le, “An efficient combination of Zr-MOF and microwave irradiation in catalytic Lewis acid Friedel-Crafts benzylation”, *Dalton Trans.*, vol. 45, pp. 7875–7880, 2016.
- [11] P. Goodrich, H. Mehdi, P. Nancarrow, D.W. Rooney, J.M. Thompson, “Kinetic study of the metal triflate catalyzed benzylation of anisole in an ionic liquid”, *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 45, pp. 6640–6647, 2006.
- [12] Y. Wang, C. Zhang, S. Bi, G. Luo, “Preparation of ZnO nanoparticles using the direct precipitation method in a membrane dispersion micro-structured reactor”, *Powder Technol.*, vol. 202, pp. 130–136, 2010.
- [13] J.N. Hasnidawani, H.N. Azlina, H. Norita, N.N. Bonnia, S. Ratim, E.S. Ali, “Synthesis of ZnO nanostructures using sol-gel method”, *Procedia Chemistry*, vol. 19, pp. 211–216, 2016.
- [14] R. Hong, T. Pan, J. Qian, H. Li, “Synthesis and surface modification of ZnO nanoparticles”, *Chem. Eng. J.*, vol. 119, pp. 71–81, 2006.
- [15] D. Raoufi, “Synthesis and microstructural properties of ZnO nanoparticles prepared by precipitation method”, *Renewable Energy*, vol. 50, pp. 932–937, 2013.
- [16] S.J.T. Rezaei, M.R. Nabid, S.Z. Hosseini, M. Abedi, Polyaniline-supported zinc oxide (ZnO) nanoparticles: an active and stable heterogeneous catalyst for the Friedel-Crafts acylation reaction, *Synth. Commun.*, vol. 42, pp. 1432–1444, 2012.
- [17] V.R. Choudhary, S.K. Jana, “Benzylation of benzene and substituted benzenes by benzyl chloride over  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$  and  $\text{ZnCl}_2$  supported on clays and Si-MCM-41”, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, vol. 180, pp. 267–276, 2002.
- [18] R.P. Singh, R.M. Kamble, K.L. Chandra, P. Saravanan, V.K. Singh, “An efficient method for aromatic Friedel-Crafts alkylation, acylation, benzylation, and sulfonylation reactions”, *Tetrahedron*, vol. 57, pp. 241–247, 2001.
- [19] Y.I. Matsushita, K. Sugamoto, T. Matsui, “The Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds with carboxylic acids by the combined use of perfluoroalkanoic anhydride and bismuth or scandium triflate”, *Tetrahedron Lett.*, vol. 45, pp. 4723–4727, 2004.
- [20] R. Hua, “Recent advances in bismuth-catalyzed organic synthesis”, *Curr. Org. Synth.*, vol. 5, pp. 1–27, 2008.
- [21] S.P. Chavan, S.G. Achintya, K. Dutta, S. Pal, “Friedel-Crafts acylation reactions using esters”, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2012, pp. 6841–6845, 2012.



# Friedel-Crafts benzoylation reaction of aromatic compounds using zinc oxide nanoparticles in deep eutectic solvent (choline chloride/urea) under microwave irradiation

Nguyen Truong Hai<sup>1</sup>, Ngo Thi Kim Dung<sup>2</sup>,  
Pham Nguyen Huu Thinh<sup>1</sup>, Tran Hoang Phuong<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>University of Science, VNUHCM, <sup>2</sup>Tra Vinh University

\*Corresponding author: thphuong@hcmus.edu.vn

Received: 10-08-2017; Accepted: 12-08-2018; Published: 30-8-2018

**Abstract**—Synthesis of zinc oxide nanoparticles (ZnO) which was found to be effective catalyst for Friedel-Crafts benzoylation reaction in the presence of deep eutectic solvent (DES). The method is one of the most important intermediates for preparing fine chemicals in the field of pharmaceuticals, which is a tool for organic syntheses of aromatic ketones. ZnO precursor was prepared from  $Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$  and  $H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$ , ZnO

nanoparticles were characterized by using X-ray Powder Diffraction (XRD), Scanning Electron Microscope (SEM). The benzoylation of aromatic compounds and benzoyl chloride using nanoparticles ZnO/ [CholineCl][Urea]<sub>2</sub>, under microwave irradiation afforded the desired products in high yields and short reaction times. The catalyst/solvent could be recycled several times without loss of efficient catalytic activity.

**Keywords**—deep eutectic solvent, benzophenone, Friedel-Crafts benzoylation reaction, microwave irradiation

# Triterpenoids from *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels

Duong Thuc Huy<sup>1</sup>, Nguyen Huu Hung<sup>2</sup>, Nguyen Thi Anh Tuyet<sup>1</sup>, Bui Xuan Hao<sup>1</sup>

**Abstract**—The genus *Phyllanthus* (Phyllanthaceae) includes more than 900 plant species found in tropical and subtropical regions. Many of these species are widely used in folk medicine. The leaves, roots, and stem bark of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels have been used in Vietnamese folk medicine as an antibacterial, antiviral, analgesic, anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, antifibrotic. From the ethanol extract of the roots of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels growing in Binh Thuan province, six compounds phyllanthol (1), glochidone (2), lupeol (3), glochidonol (4),  $\alpha$ -lupene (5), and spruceanol (6) were isolated. Their structures were established by extensive spectroscopic analysis as well as comparison with NMR data in the literatures. This is the first time that compounds 4-6 were found in *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels.

**Keywords**—*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels, lupane, phyllanthol, triterpene

## 1 INTRODUCTION

Previous studies on chemical constituents of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels resulted in the discovery of various natural products such as triterpenes, phytosterols, phenolic compounds, and norbisabolane-type sesquiterpenes [1-3]. Among them, norbisabolane sesquiterpenoids displayed strong anti-viral (hepatitis B) effect [3]. Our previous study on the stem bark of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels led to the isolation of three compounds [4].

This paper reports details of the isolation of six compounds from the roots of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels, including phyllanthol (1), glochidone

(2), lupeol (3), glochidonol (4),  $\alpha$ -lupene A (5), and spruceanol (6). Their structure were elucidated on the basis of NMR analysis.

## 2 MATERIALS AND METHODS

### General experimental procedures

The NMR spectra were measured on a Bruker Avance III (500 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 125 MHz for <sup>13</sup>C NMR) spectrometer with TMS as internal standard. Proton chemical shifts were referenced to the solvent residual signal of CDCl<sub>3</sub> at  $\delta_H$  7.26. The <sup>13</sup>C-NMR spectra were referenced to the peak of CDCl<sub>3</sub> at  $\delta_C$  77.2. Gravity column chromatography was performed with Silica gel 60 (0.040–0.063mm, Himedia).

### Plant material

*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels was collected in Ham Thuan Nam district, Binh Thuan province. This plant was identified by Msc. Hoang Viet, Faculty of Biology, University of Science, VNU HCM. A voucher specimen (No UP-B01) was deposited in the herbarium of the Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Ho Chi Minh University of Pedagogy.

### Extraction and isolation

The ground root material (20.0kg) was extracted with 95% ethanol under reflux (3x10 L) and the filtrated solution was concentrated under the reduced pressure to obtain the crude extract (1kg). A half of this crude extract (500.0g) was applied to normal phase silica gel column chromatography eluted with increasing polarity of ethyl acetate/*n*-hexane ether (0–100%) to afford the fractions **H1** (2.0g), **H2** (4.0g), **H3** (2.1g), **H4** (3.4g), and **EA1** (67.0g). The remaining residue was eluted with ethyl

Received: 15-8-2017; Accepted: 12-9-2017; Published: 30-8-2018

Duong Thuc Huy, Nguyen Thi Anh Tuyet, Bui Xuan Hao\*  
– Ho Chi Minh City University of Pedagogy.

Nguyen Huu Hung – Nguyen Tat Thanh University

\*Email: buixuanhaodhsp@gmail.com

acetate: methanol (50:50) and (0:100) to afford the extracts **EA2** (85.0g) and **Me** (285.0g).

Fraction **H1** (2.0 g) was applied to silica gel column chromatography, eluted with *n*-hexane: ethyl acetate (9:1) to obtain five subfractions **H1.1** (125.0mg), **H1.2** (250.0 mg), **H1.3** (152.0 mg), **H1.4** (150.0mg), and **H1.5** (1.1g).

Subfraction **H1.2** was chromatographed, eluted with *n*-hexane: methanol (100:0.2) to obtain three subfractions **H1.2.1** (60.0mg), **H1.2.2** (55.0mg), and **H1.2.3** (75.0mg). Subfraction **H1.2.1** was rechromatographed, eluted with *n*-hexane: methanol (100:0.2) to afford three compounds **1** (6mg), **2** (30mg), and **5** (5mg). Purifying the subfraction **H1.2.3** by column chromatography, eluted with *n*-hexane: methanol (100:0.2) resulted in two compounds, **3** (22.0 mg)

and **4** (8.0mg). Subfraction **H1.5** was washed many times by ethyl acetate to afford compound **1** (800mg). Fraction **EA2** was suspended in H<sub>2</sub>O (0.5L) and partitioned with EtOAc (3x0.5L) to obtain the EtOAc-soluble subfraction **E0** (7.0g) and remaining aqueous fraction (70.0g). The subfraction **E0** was concentrated then applied to silica gel column chromatography, eluted with chloroform: methanol: water (4:0.9:0.1) to obtain five subfractions **E0.1 – E0.5**. Subfraction **E0.1** (1.16g) was chromatographed, eluted with petroleum ether: ethyl acetate: acetic acid (5:1:0.2) to obtain nineteen subfractions **E0.1.1 – E0.1.19**. Purifying the subfraction **E0.1.14** (46.0mg) by column chromatography, eluted with petroleum ether: chloroform: methanol (1:8:0.2) resulted in compound **6** (8.8mg).

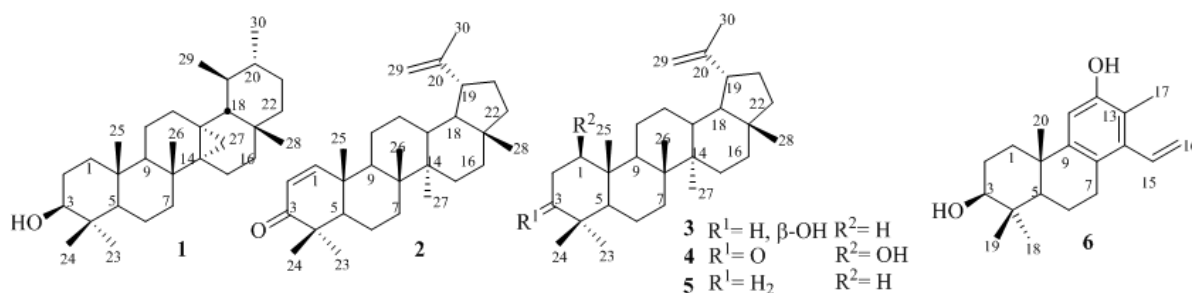


Fig. 1. Chemical structures of 1–6

Table 1. <sup>13</sup>C-NMR data of 1–6 (CDCl<sub>3</sub>)

No	1	2	3	4	5	6	No	1	2	3	4	5	6
1	38.5	160.1	38.2	79.6	40.1	37.4	16	27.9	35.0	35.8	35.5	35.7	119.7
2	29.4	124.5	25.3	45.1	19.4	28.3	17	31.1	42.6	43.2	43.0	43.1	13.0
3	79.1	203.9	79.3	215.6	42.2	78.9	18	54.0	47.7	48.5	48.3	48.4	28.2
4	38.8	42.9	38.9	47.1	33.3	38.8	19	40.8	47.3	48.1	47.9	48.1	15.3
5	55.7	52.8	55.5	51.4	55.1	49.3	20	37.3	150.1	151.1	150.7	151.0	24.8
6	18.1	18.9	18.5	19.6	19.4	19.2	21	29.7	29.2	30.0	29.8	30.0	
7	38.4	33.2	34.5	35.5	34.3	29.8	22	42.0	39.8	40.2	40.0	39.8	
8	37.0	41.2	41.0	40.0	40.9	125.3	23	27.3	27.4	28.2	27.9	33.7	
9	50.1	43.9	50.6	50.7	49.9	147.9	24	15.3	21.2	15.6	19.9	21.6	
10	37.3	39.0	37.3	43.0	37.8	38.8	25	16.0	18.5	16.3	11.8	15.9	
11	17.6	20.5	21.1	23.1	21.2	109.5	26	17.9	16.1	16.2	16.0	16.1	
12	35.2	24.6	27.5	25.2	25.3	151.9	27	13.3	14.1	14.7	14.5	14.6	
13	26.6	37.5	39.0	38.0	38.3	119.0	28	28.2	17.8	18.2	18.0	18.2	
14	32.2	42.6	43.0	43.0	43.0	139.2	29	18.0	109.7	109.5	109.4	109.5	
15	21.3	26.9	27.6	27.5	27.6	135.5	30	20.7	18.9	19.5	19.3	19.8	

**Phyllanthol (1):** White amorphous powder. The <sup>1</sup>H-NMR data (δ in ppm, CDCl<sub>3</sub>): 3.19 (1H, *dd*, 11.0, 5.0 Hz, H-3), 0.96 (3H, *s*, H-23), 0.77 (3H, *s*, H-24), 0.86 (3H, *s*, H-25), 1.14 (3H, *s*, H-26), 0.01 (1H, *d*, 5.5 Hz, H-27a), 0.66 (1H, *d*, 5.5

Hz, H-27b), 0.90 (3H, *s*, H-28), 0.94 (3H, *d*, 6.0 Hz, H-29), 0.87 (3H, *d*, 6.0 Hz, H-30). The <sup>13</sup>C-NMR data (CDCl<sub>3</sub>): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [5].

**Glochidone (2):** Colorless oil. The  $^1\text{H-NMR}$  data ( $\delta$  in ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.10 (1H, *d*, 10.0 Hz, H-1), 5.79 (1H, *d*, 10.0 Hz, H-2), 2.40 (1H, *td*, 11.0, 6.0 Hz, H-19), 1.06 (3H, *s*, H-23), 0.95 (3H, *s*, H-24), 1.08 (3H, *s*, H-25), 1.12 (3H, *s*, H-26), 1.11 (3H, *s*, H-27), 0.80 (3H, *s*, H-28), 4.70 (1H, *d*, 2.0 Hz, H-29a), 4.59 (1H, *d*, 2.0 Hz, H-29b), 1.69 (3H, *s*, H-30). The  $^{13}\text{C-NMR}$  data ( $\text{CDCl}_3$ ): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [6].

**Lupeol (3):** White amorphous powder. The  $^1\text{H-NMR}$  data ( $\delta$  in ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.16 (1H, *dd*, 11.0, 4.8 Hz, H-3), 2.36 (1H, *td*, 11.0, 5.5 Hz, H-19), 0.95 (3H, *s*, H-23), 0.75 (3H, *s*, H-24), 0.82 (3H, *s*, H-25), 1.02 (3H, *s*, H-26), 0.93 (3H, *s*, H-27), 0.78 (3H, *s*, H-28), 4.68 (1H, *d*, 2.0 Hz, H-29a), 4.56 (1H, *dd*, 2.5, 1.5 Hz, H-29b), 1.67 (3H, *s*, H-30). The  $^{13}\text{C-NMR}$  data ( $\text{CDCl}_3$ ): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [8].

**Glochidonol (4):** White amorphous powder. The  $^1\text{H-NMR}$  data ( $\delta$  in ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.90 (1H, *dd*, 8.0, 3.5 Hz, H-1), 3.00 (1H, *dd*, 14.5, 8.5 Hz, H-2a), 2.23 (1H, *dd*, 14.5, 3.5 Hz, H-2e), 2.37 (1H, *td*, 11.5, 5.5 Hz, H-19), 1.03 (3H, *s*, H-23), 0.97 (3H, *s*, H-24), 0.83 (3H, *s*, H-25), 1.06 (3H, *s*, H-26), 1.06 (3H, *s*, H-27), 0.80 (3H, *s*, H-28), 4.68 (1H, *d*, 2.0 Hz, H-29a), 4.56 (1H, *d*, 2.0 Hz, H-29b), 1.68 (3H, *s*, H-30). The  $^{13}\text{C-NMR}$  data ( $\text{CDCl}_3$ ): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [6].

**$\alpha$ -Lupene (5):** White amorphous powder. The  $^1\text{H-NMR}$  data ( $\delta$  in ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (3H, *s*, H-23), 0.80 (3H, *s*, H-24), 0.96 (3H, *s*, H-25), 1.07 (3H, *s*, H-26), 0.93 (3H, *s*, H-27), 0.87 (3H, *s*, H-28), 4.69 (1 H, *d*, 2.5 Hz, H-29a), 4.57 (1 H, *d*, 2.5 Hz, H-29b), 1.68 (3H, *s*, H-30). The  $^{13}\text{C-NMR}$  data ( $\text{CDCl}_3$ ): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [7, 8].

**Spruceanol (6):** White amorphous powder. The  $^1\text{H-NMR}$  data ( $\delta$  in ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.23 (1H, *m*, H-1e), 1.75 (1H, *m*, H-1a), 1.80 (2H, *m*, H-2), 3.29 (1H, *dd*, 11.5, 4.5 Hz, H-3), 1.29 (1H, *dd*, 2.0, 2.0 Hz, H-5), 1.89 (1H *ddd*, 13.5, 7.5, 1.0 Hz,

H-6e), 1.67 (1H *ddd*, 13.5, 11.5, 6.0 Hz, H-6a), 2.78 (1H *ddd*, 17.5, 6.0, 1.0 Hz, H-7e), 2.57 (1H, *ddd*, 17.5, 11.5, 7.5 Hz, H-7a), 6.67 (1H, *s*, H-11), 6.57 (1H, *dd*, 17.5, 11.0 Hz, H-15), 5.53 (1H, *dd*, 11.0, 2.5 Hz, H-16a), 5.16 (1H, *dd*, 17.5, 2.0 Hz, H-16b), 2.18 (3H, *s*, H-17), 1.06 (3H, *s*, H-18), 0.88 (3H, *s*, H-19), 1.20 (3H, *s*, H-20). The  $^{13}\text{C-NMR}$  data ( $\text{CDCl}_3$ ): see Table 1. These spectroscopic data were suitable with those reported in the literature [9].

### 3 RESULTS AND DISCUSSION

Phyllanthol (1) was isolated from *P. acidus* in the first time by Sengupta and Mukhopadhyay (1966) [10] and its NMR data was revised later by Ndlebe (2008) [5]. It was found in some *Phyllanthus* species such as *P. engleri*, *P. sellowianus* [1], and *Phyllanthus polyanthus* [5].

Lupane-type triterpenes as glochidone (2), lupeol (3), glochidonol (4), and  $\alpha$ -lupene (5) were found in many *Phyllanthus* plants [1]. Such compounds, for examples lupeol and glochidone showed good inhibition to enzyme acetylcholine esterase [11]. Nevertheless, glochidonol (4) and  $\alpha$ -lupene (5) have not been isolated from *P. acidus*. Glochidonol (4) exerted good inhibitory effect on Epstein-Barr virus early antigen (EBV-EA) induced by TPA [12].

Compound 6 was isolated as a white amorphous powder. The  $^{13}\text{C-NMR}$  spectrum (Table 1) displayed signals corresponding to twenty carbons, including five quaternary carbons, two quaternary carbons, one oxygenated methine, one aromatic methine, two olefinic methines, four methylenes, one methine, and four methyls. The  $^1\text{H-NMR}$  spectrum displayed signals corresponding to one aromatic proton H-11 [ $\delta_{\text{H}}$  6.67 (1H, *s*)] and three olefinic protons H-15 [ $\delta_{\text{H}}$  6.57 (1H, *dd*, 17.5, 11.0 Hz)], H-16a [ $\delta_{\text{H}}$  5.53 (1H, *dd*, 11.0, 2.5 Hz)], and H-16b [ $\delta_{\text{H}}$  5.16 (1H, *dd*, 17.5, 2.5 Hz)], which were representative for one vinyl group ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ -). Moreover, the  $^1\text{H-NMR}$  spectrum revealed four *singlet* methyl H-17 ( $\delta_{\text{H}}$  2.18), H-18 ( $\delta_{\text{H}}$  1.06), H-19 ( $\delta_{\text{H}}$  0.83), and H-20 (1.20), one oxygenated methine H-3 at  $\delta_{\text{H}}$  3.29 (*dd*, 11.5, 4.5Hz). The axial position of H-3 ( $\delta = 3.29$ ,  $J = 11.5$ , 4.5Hz) in the A-ring was

determined on the basis of coupling constants. The HMBC spectrum confirmed the correlations between H-3 and the C-4, C-18, H-18 and H-19 to C-3 and C-4, indicating their vicinal positions in A-ring. Additionally, HMBC spectrum showed cross peaks of H-17 and H-16 to C-14, of H-17 and H-11 to C-12 indicating positions of H-11, 12-OH and H-17 in the C ring. Further analysis of HMBC spectrum confirmed the structure of **6**, according to comparison of the NMR data of **6** to those of spruceanol in the literature [9]. So, the structure of compound **6** was concluded as spruceanol. This is the first time the diterpenoid skeleton was reported in *P. acidus*.

#### 4 CONCLUSION

Six known compounds were isolated from the ethanol extract of the roots of *Phyllanthus acidus* growing in Binh Thuan province. Phyllanthol (**1**) was isolated as a major compound of the *n*-hexane extract. Glochidonol (**4**),  $\alpha$ -lupene (**5**), and spruceanol (**6**) are reported in the plant *Phyllanthus acidus*. Further studies on this plant are in progress.

#### REFERENCES

- [1] J.B. Calixto, A.R.S. Santos, V.C. Filbo, R.A. Yunes, "A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential", *Medicinal Research Reviews*, vol. 18, no. 4, pp. 225–258, 1998.
- [2] Y. Leeya, M.J. Mulvany, E.F. Queiroz, A. Marston, K. Hostettmann, C. Jansakul, "Hypotensive activity of an *n*-butanol extract and their purified compounds from leaves of *Phyllanthus acidus* (L.) Skeel in rats", *European Journal of Pharmacology*, vol. 649, pp. 301–313, 2010.
- [3] J.J. Lv, S. Yu, Y.F. Wang, D. Wang, H.T. Zhu, R.R. Cheng, C.R. Yang, M. Xu, Y.J. Zhang, "Anti-hepatitis B virus norbisabolane sesquiterpenoids from *Phyllanthus acidus* and the establishment of their absolute configurations using theoretical calculations", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 79, no. 12, pp. 5432–5447, 2014.
- [4] T.T. Nguyen, T.H. Duong, T.A.T. Nguyen, X.H. Bui, "Study on the chemical constituents of *Phyllanthus acidus* (Euphorbiaceae)", *Journal of Science and Technology*, vol. 52, no. 5A, pp. 156–161, 2014.
- [5] V.J. Ndebe, N.R. Crouch, D.A. Mulholland, "Triterpenoid from the African tree *Phyllanthus polyanthus*", *Phytochemistry Letters*, vol. 1, no. 11–17, 2008.
- [6] W.A. Ayer, R.J. Flanagan, T. Reffstrup, "Metabolites of bird's nest fungi, new triterpenoid carboxylic acids from *Cyathus striatus* and *Cyathus pygmaeus*", *Tetrahedron*, vol. 40, no. 11, pp. 2069–2082, 1984.
- [7] E. Wenkert, G.V. Baddeley, I.R. Burfitt, L.N. Moreno, "Carbon-13 Nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances LVII, triterpenes related to lupane and hopane", *Organic Magnetic Resonance*, vol. 11, no. 7, pp. 337–343, 1978.
- [8] S.B. Mahato, A.P. Kundu, "13C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids, a compilation and some salient features", *Phytochemistry*, vol. 37, no. 6, pp. 1517–1575, 1994.
- [9] A.B. Alimboyoguen, D. Castro, K.A. Cruz, C. Shen, W. Li, C.Y. Ragasa, "Chemical constituents of the bark of *Aleurites moluccana* L. Willd", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 6, no. 5, pp. 1318–1320b, 2014.
- [10] P. Sengupta, J. Mukhopadhyay, "Terpenoids and related compds. VII. Triterpenoids of *Phyllanthus acidus*", *Phytochemistry*, vol. 5, no. 3, pp. 531–534, 1966.
- [11] B. Culhaogu, S.D. Hatipoglu, A.A. Donmez, G. Topcu, "Antioxidant and anticholinesterase activities of lupane triterpenoids and other constituents of *Salvia trichoclada*", *Medicinal Research Reviews*, vol. 24, pp. 3831–3837, 2015.
- [12] R. Tanaka, Y. Kinouchi, S. Wada, H. Tokuda, "Potential anti-tumor promoting activity of lupane-type triterpenoids from the stem bark of *Glochidion zeylancium* and *Phyllanthus flexuosus*", *Planta Medica Letters*, vol. 70, pp. 1234–1236, 2004.

# Thành phần hóa học rễ cây chùm ruột mọc ở tỉnh Bình Thuận

Dương Thúc Huy<sup>1</sup>, Nguyễn Hữu Hùng<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Ánh Tuyết<sup>1</sup>, Bùi Xuân Hòa<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm TP. HCM; <sup>2</sup>Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

\*Tác giả liên hệ: buixuanhaodhsp@gmail.com

Ngày nhận bản thảo: 15-08-2017; Ngày chấp nhận đăng: 12-09-2017; Ngày đăng: 30-8-2018

**Tóm tắt**—Chi *Phyllanthus* (Phyllanthaceae) bao gồm hơn 900 loài thực vật, được tìm thấy ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Nhiều loài trong chi này được sử dụng rộng rãi trong y học dân gian. Trong y học cổ truyền Việt Nam, lá, rễ và vỏ thân của loài *Phyllanthus acidus* (L.) Skeels đã được sử dụng để kháng khuẩn, kháng vi-rút, giảm đau, chống viêm, bảo vệ thần kinh, chống viêm gan. Từ dịch chiết ethanol của rễ cây chùm ruột mọc ở tỉnh Bình

Thuận, đã phân lập được sáu hợp chất là phyllanthol (1), glochidone (2), lupeol (3), glochidonol (4),  $\alpha$ -lupene (5), spruceanol (6). Cấu trúc của các hợp chất này được làm sáng tỏ bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân, cũng như so sánh với các tài liệu tham khảo. Đây là lần đầu tiên các hợp chất 4, 5, 6 được phát hiện trong cây chùm ruột.

**Từ khóa**—*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels, lupane, phyllanthol, diterpene