

Phản ứng đa thành phần tổng hợp propargylamine và các dẫn xuất sử dụng dung môi eutectic sâu làm xúc tác

Hàng Thị Anh Hưng^{1,2}, Lý Đức Phát^{1,2}, Trần Hoàng Phương^{1,2,*}



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

TÓM TẮT

Dung môi eutectic sâu (DES) hay còn gọi là chất lỏng ion thế hệ mới là môi trường phản ứng xanh trong tổng hợp hữu cơ, điện hóa và chuyển hóa sinh khối. Trong nghiên cứu này, phát triển dung môi eutectic sâu [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] được điều chế đơn giản từ choline chloride với ethylene glycol và ứng dụng làm xúc tác cho phản ứng ba thành phần để tổng hợp propargylamine từ các chất nền đơn giản piperidine, phenylacetylene và dẫn xuất benzaldehyde. Phương pháp đun khuấy được sử dụng và các điều kiện ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng như nhiệt độ, thời gian, khối lượng xúc tác, ảnh hưởng chất nền và thu hồi, tái sử dụng xúc tác đã được khảo sát. Tại 80 °C, chúng tôi đã được tổng hợp thành công 5 dẫn xuất propargylamine trong thời gian 180 phút với hiệu suất cao và chỉ sử dụng 2% mol xúc tác. Các sản phẩm mong muốn được nhận danh cấu trúc bằng các phương pháp phổ nghiệm hiện đại (phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H, ¹³C NMR và sắc ký khí ghép khối phổ GC-MS). Các kết quả nghiên cứu cho thấy DES [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] xúc tác hiệu quả cho phản ứng này và khả năng tái sử dụng nhiều lần với hoạt tính giảm không đáng kể. Nghiên cứu mở rộng phạm vi của chất nền (các chất nền mang dị vòng oxygen và nitrogen) và cơ chế phản ứng đang được tiến hành trong phòng thí nghiệm. Quy trình phản ứng đơn giản, hiệu quả có tiềm năng ứng dụng ở quy mô công nghiệp.

Từ khoá: propargylamine, DES, phenylacetylene, benzaldehyde

GIỚI THIỆU

Propargylamine là nhóm hợp chất có nhiều ứng dụng trong dược phẩm thí dụ như điều trị các bệnh Parkinson^{1,2}, bệnh Alzheimer³, bệnh chống apoptotic⁴, và ức chế monoamine oxidase⁵. Ngoài ra, propargylamine là chất trung gian quan trọng để điều chế các hợp chất nitrogen khác nhau như: dẫn xuất imidazolidinone⁶, oxazolidinone⁷, pyrrole⁸, pyridine⁹,...

Trong những năm gần đây, phát triển xúc tác cho phản ứng tổng hợp propargylamine và dẫn xuất đang được các nhà khoa học phát triển đa dạng có thể kể đến như xúc tác phức đồng (I)^{10,11}, phức vàng (III) salen¹², nano kim loại¹³,... Tuy nhiên, các chất xúc tác này gặp phải các trở ngại như thời gian phản ứng dài, xúc tác điều chế quá đắt tiền, nhiệt độ phản ứng cao, khả năng tái sử dụng xúc tác kém và việc tách xúc tác để thu sản phẩm khó. Từ lâu dung môi eutectic sâu (DES) được biết đến rộng rãi như là một dung môi xanh cho quá trình ly trích, điện hóa và làm môi trường phản ứng. Công bố này cho thấy khả năng xúc tác của DES [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] trong phản ứng ba thành phần tổng hợp propargylamine từ các chất nền đơn giản.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

Zinc chloride (≥ 98%), ethyleneglycol (99,8%), enzaldehyde (99%), 4-methylbenzaldehyde (97%), 4-methoxybenzaldehyde (98%), 4-tert-butylbenzaldehyde (97%), 4-nitrobenzaldehyde (98%) được đặt mua từ công ty hóa chất Sigma-Aldrich. Phenylacetylene (98%), piperidine (98%) được mua từ Acros. Silica gel 230–400 được đặt từ HiMedia Laboratories Pvt. Ltd. (India). TLC (silica gel 60 F₂₅₄) được đặt từ Merck. Ethyl acetate (≥ 99,5%), hexane (≥ 95%), chloroform (≥ 99%) được đặt từ Xilong Chemical Co., Ltd (China). Chloroform-d, 99,8%, được mua từ Armar (Switzerland). 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. Ghi phổ cộng hưởng từ hạt nhân được thực hiện trên máy Bruker Avance II 500 MHz. Khối phổ được ghi trên máy sắc ký khí ghép khối lượng GC-MS Agilent 7890, đầu dò MS 5973N, cột mao quản DB-5 MS (30 m x 250 mm x 0,25 mm). Quang phổ hồng ngoại IR được ghi bằng máy Bruker E400 (KBr).

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

²Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Liên hệ

Trần Hoàng Phương, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh
Email: thphuong@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 2020-08-11
- Ngày chấp nhận: 2020-12-25
- Ngày đăng: 2021-01-25

DOI: 10.32508/stdjns.v5i1.935



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: Hưng H T A, Phát L D, Phương T H. Phản ứng đa thành phần tổng hợp propargylamine và các dẫn xuất sử dụng dung môi eutectic sâu làm xúc tác. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(1):949-956.

Quy trình điều chế xúc tác

Bình cầu 20 mL có chứa zinc chloride (136 mg, 1 mmol) và ethylene glycol (248 mg, 4 mmol) được đun khuấy ở nhiệt độ 100 °C cho tới khi hỗn hợp đồng nhất (thời gian khuấy từ 60 phút).

Quy trình tổng hợp propargylamine

Cho vào bình cầu hỗn hợp phenylacetylene (122,4 mg; 1,2 mmol), piperidine (127,5 mg; 1,5 mmol), benzaldehyde (106 mg; 0,5 mmol) và xúc tác [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] (7,68 mg; 0,02 mmol). Hỗn hợp được đun khuấy ở 80 °C trong 180 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được ly trích bằng diethyl ether (10 x 5 mL). Dung môi được thu hồi bằng máy cô quay, thu được sản phẩm thô. Hiệu suất phản ứng được xác định bằng GCMS sử dụng naphthalene làm nội chuẩn. Sản phẩm được làm tinh khiết bằng sắc ký cột và định danh cấu trúc sản phẩm bằng ¹H, ¹³C-NMR và GCMS. Sau khi ly trích bằng diethyl ether, xúc tác được thu hồi và hoạt hóa dưới áp suất kém ở 80 °C trong 6 giờ và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Xác định cấu trúc xúc tác

Phổ FTIR cung cấp các tín hiệu đặc trưng của DES [ZnCl₂][ethylene glycol]₄, tất cả các tín hiệu đều trùng với ethylene glycol như dao động của nối O-H bầu và rộng ở vùng trên 3000 cm⁻¹, dao động C-H ở vùng 2900 cm⁻¹, dao động C-O ở vùng khoảng 1030 cm⁻¹. Khi tạo thành DES thông qua liên kết hydrogen liên phân tử thì tín hiệu hấp thụ của nối O-H bị lệch về phía số sóng thấp (giảm khoảng 30 cm⁻¹) so với dao động nối O-H trong ethylene glycol (Hình 1). Điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết và chứng tỏ DES đã hình thành.

Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của [ZnCl₂][ethylene glycol]₄ được trình bày trong Hình 2. Sự giảm trọng lượng chủ yếu xảy ra trong khoảng nhiệt độ từ 200 °C đến 475 °C, điều này chứng minh rằng [ZnCl₂][ethylene glycol]₄ thích hợp với điều kiện phản ứng nhiệt độ cao.

Ảnh hưởng của nhiệt độ

Tiến hành phản ứng tổng hợp propargylamine giữa benzaldehyde, phenylacetylene và piperidine tỉ lệ mol lần lượt là 1,0 : 1,5: 1,2, sử dụng 2% mol [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] và thời gian phản ứng là 180 phút trong khoảng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến 120 °C. Theo kết quả của Bảng 1, khi nhiệt độ phản ứng tăng từ nhiệt độ phòng đến 120 °C, độ chuyển hóa của phản ứng cũng tăng lên theo. Ở nhiệt độ 80 120 °C,

độ chuyển hóa đều là 95%. Để đáp ứng tiêu chí của hóa học xanh chọn nhiệt độ tốt nhất lúc này là 80°C, và nhiệt độ này được sử dụng để thực hiện các phản ứng khảo sát tiếp theo.

Bảng 1: Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ

Stt	Nhiệt độ (°C)	Độ chuyển hóa (%) ^a
1	Nhiệt độ phòng	50
2	60	66
3	80	95
4	100	95
5	120	95

^aTính theo GCMS nội chuẩn naphthalene, thời gian phản ứng 180 phút.

Ảnh hưởng của thời gian

Tiếp tục thực hiện phản ứng với 2% mol [ethylene glycol]₄[ZnCl₂], tỉ lệ mol benzaldehyde, phenylacetylene và piperidine lần lượt là 1,0: 1,5: 1,2, nhiệt độ phản ứng là 80 °C để khảo sát thời gian phản ứng. Bảng 2 cho thấy khi thời gian phản ứng càng kéo dài, sản phẩm được tạo thành nhiều hơn đồng thời độ chuyển hóa cũng tăng lên đáng kể, từ 40 lên 100%. Ở những điểm thời gian tiếp theo độ chuyển hóa tăng chậm có thể lý giải do sự hình thành sản phẩm trung gian. Ở thời điểm 150 phút và 180 phút cho độ chuyển hóa lần lượt là 95% và 100% mặc dù cần thêm 30 phút cho 2% chuyển hóa tuy nhiên thời gian 180 phút được chọn là thời gian tối ưu vì để đơn giản hóa quá trình thu sản phẩm tránh sản phẩm phụ.

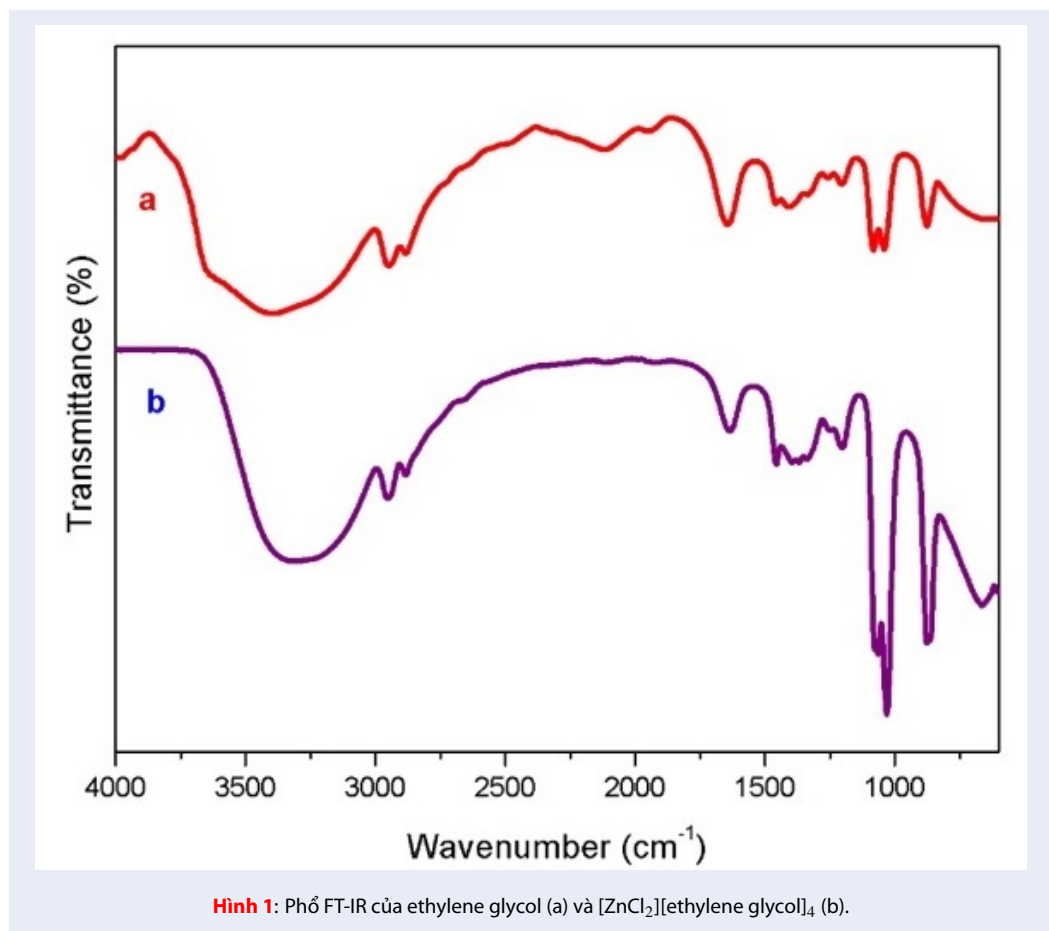
Bảng 2: Khảo sát ảnh hưởng của thời gian

Stt	Thời gian (phút)	Độ chuyển hóa (%) ^a
1	15	40
2	30	55
3	60	70
4	90	75
5	120	85
6	150	95
7	180	100

^aTính theo GCMS nội chuẩn naphthalene, nhiệt độ phản ứng là 80 °C.

Ảnh hưởng của khối lượng xúc tác

Tiếp tục khảo sát tỉ lệ xúc tác cho phản ứng với tỉ lệ mol benzaldehyde, phenylacetylene và piperidine lần



lượt là 1,0: 1,5: 1,2, nhiệt độ phản ứng là 80°C và thời gian phản ứng là 180 phút, thay đổi khối lượng xúc tác để khảo sát ảnh hưởng của xúc tác lên phản ứng. Kết quả thu được trên Bảng 3 cho thấy khi khối lượng xúc tác tăng lên thì hiệu suất cũng tăng theo. Tuy nhiên tỷ lệ càng cao thì độ chuyển hóa có xu hướng tăng chậm có thể lý giải là do ở lượng lớn độ nhớt của hệ tăng lên làm cho các cấu tử phản ứng khó tiếp xúc với nhau hơn. Để đảm bảo tính kinh tế và tiêu chí của hóa học xanh chọn 2% xúc tác làm khối lượng xúc tác tốt nhất cho các phản ứng khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của chất nền

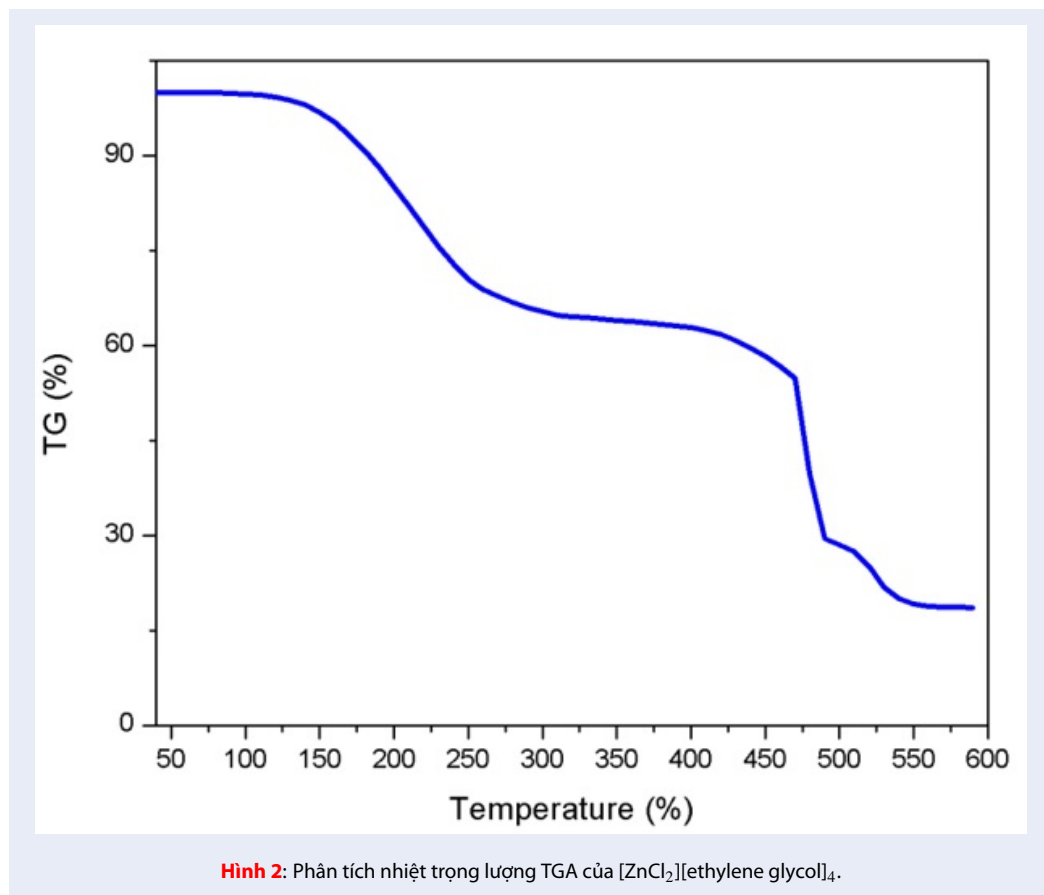
Tiến hành phản ứng tại nhiệt độ 80°C , thời gian 150 và 180 phút với tỉ lệ mol của benzaldehyde, phenylacetylene và piperidine lần lượt là 1,0: 1,5: 1,2, sử dụng 2% mol $[\text{ethylene glycol}]_4[\text{ZnCl}_2]$ là điều kiện tốt nhất trong phản ứng tổng hợp propargylamine giữa benzaldehyde, phenylacetylene và piperidine. Từ đây, áp dụng điều kiện tốt nhất này được sử dụng để tiến hành tổng hợp các propargylamine trên những chất nền khác. Tuy nhiên, do bản chất của các chất nền

Bảng 3: Ảnh hưởng của khối lượng xúc tác

Stt	Tỉ lệ xúc tác (%)	Độ chuyển hóa (%) ^a
1	0,4	60
2	0,8	83
3	1,2	90
4	2	100
5	4	100
6	8	85

^aTính theo GCMS nội chuẩn naphthalene.

khác nhau nên thực nghiệm có khảo sát thêm để tìm ra nhiệt độ, thời gian thích hợp mà tại đó phản ứng đạt hiệu suất cao nếu như điều kiện tối ưu đã khảo sát không cho kết quả tốt. Kết quả Hình 3 cho thấy rằng khi benzaldehyde gắn các nhóm thế cho điện tử thì hiệu suất phản ứng kém hơn so với khi có gắn nhóm rút điện tử. Điều này có thể giải thích là do nhóm rút điện tử gây hiệu ứng cộng hưởng làm carbon của



carbonyl càng dương điện nên piperidine dễ dàng tác kích vào, dẫn đến hiệu suất sản phẩm propargylamine cao hơn. Các hợp chất tổng hợp được xác định cấu trúc hóa học bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối lượng.

Dữ liệu phổ nghiệm

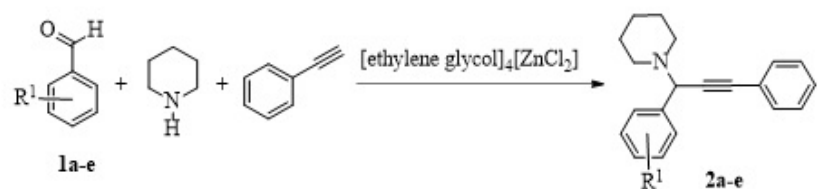
1-(1,3-Diphenylprop-2-yn-1-yl)piperidine (2a): dạng dầu, màu vàng; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); 7,53 (m, 2H); 7,39 – 7,28 (m, 6H); 4,83 (s, 1H); 2,59 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H); 1,65 – 1,57 (m, 4H); 1,46 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 138,7; 132,0; 128,7; 128,4; 128,2; 127,6; 123,5; 88,0; 86,2; 62,5; 50,8; 29,8; 26,3; 24,6; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 275 [M^+]

1-(3-Phenyl-1-(*p*-tolyl)prop-2-yn-1-yl)piperidine (2b): dạng dầu, màu vàng; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,41 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H); 7,21 (m, 2H); 4,87 (s, 1H), 2,52 (m, 4H); 2,33 (s, 3H); 1,59 – 1,46 (m, 4H); 1,40 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 136,5; 135,3; 131,4; 128,6; 128,6; 128,3; 128,0; 122,5; 87,3; 86,2; 61,0; 50,0; 25,7; 24,0; 20,6; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 289 [M^+]

1-(1-(4-*tert*-Butylphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine (2c): dạng dầu, màu vàng; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,49 – 7,42 (m, 4H); 7,38 – 7,33 (m, 5H); 4,81 (s, 1H); 2,49 – 2,39 (m, 4H); 1,47 (m, 4H); 1,38 – 1,31 (m, 2H); 1,24 (s, 9H); ^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$) δ 149,8; 135,3; 131,4; 128,6; 128,4; 127,8; 124,8; 122,5; 87,3; 86,3; 60,9; 50,1; 34,2; 31,1; 25,7; 24,0; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 331 [M^+]

1-(1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine (2d): dạng dầu, màu vàng; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 7,35 – 7,32 (m, 3H); 6,93 – 6,90 (m, 2H); 4,79 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,64 – 2,56 (m, 4H); 1,66 – 1,58 (m, 4H); 1,49 – 1,43 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 159,2; 131,9; 130,7; 129,8; 128,4; 128,1; 128,1; 123,5; 113,5; 87,8; 86,5; 61,9; 55,4; 50,7; 26,2; 24,6; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 305 [M^+]

1-(1-(4-Nitrophenyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)piperidine (2e): dạng dầu, màu vàng; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J = 8,0$; 1,0 Hz, 1H); 7,57 – 7,52 (m, 3H); 7,42 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,37 – 7,34 (m, 3H); 5,56 (s, 1H); 2,51 (s, 2H); 2,37 – 2,33 (m, 2H); 1,52 – 1,37 (m, 6H);



STT	Dẫn xuất benzaldehyde	Sản phẩm	Thời gian (phút)	Hiệu suất theo GC ^a (%)
1	 1a	 2a	150	95
2	 1b	 2b	180	80
3	 1c	 2c	180	77
4	 1d	 2d	180	82
5	 1e	 2e	150	90

Hình 3: Tổng hợp một số dẫn xuất propargylamine^a

^{aa}Tính theo GCMS nội chuẩn naphthalene, nhiệt độ phản ứng là 80 °C.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 133,4; 132,0; 131,4; 130,1; 128,7; 128,6; 128,5, 124,4; 123,0; 90,2; 83,1; 58,4; 50,7; 29,8; 26,1; 24,5; 22,9; GC-MS (EI, 70 eV) m/z : 320 [M^+]

Nghiên cứu khả năng tái sử dụng của xúc tác

[ethylene glycol] $_4$ [ZnCl $_2$] là xúc tác hữu hiệu cho phản ứng tổng hợp propargylamine. Sau khi được trích nhiều lần bằng diethyl ether, thu hồi dung môi để thu sản phẩm. Xúc tác [ethylene glycol] $_4$ [ZnCl $_2$] được sấy khô trong chân không ở 80°C khoảng 6 giờ. Xúc tác được tái sử dụng 5 lần ở 80°C trong 150 phút (Bảng 4). Độ chuyển hóa của sản phẩm giảm đi không đáng kể sau mỗi lần tái sử dụng. Phổ FTIR của xúc tác thu hồi vẫn thể hiện đầy đủ các dao động của các liên kết giống như phổ xúc tác ban đầu (Hình 4).

Bảng 4: Tái sử dụng xúc tác

STT	Số lần tái sử dụng	Độ chuyển hóa theo GC (%)
1	1	95
2	2	95
3	3	90
4	4	93
5	5	90

KẾT LUẬN

Điều chế thành công [ethylene glycol] $_4$ [ZnCl $_2$] làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp propargylamine giữa dẫn xuất benzaldehyde, amine và piperidine. [ethylene glycol] $_4$ [ZnCl $_2$] dễ dàng điều chế từ nguyên liệu có sẵn với hiệu suất cao. Tổng hợp được 5 dẫn xuất propargylamine và xác định cấu trúc hóa học bằng phổ ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS. Thu hồi [ethylene glycol] $_4$ [ZnCl $_2$] và tái sử dụng dễ dàng sau khi phân ứng kết thúc với hoạt tính giảm không đáng kể.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

^{13}C NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon 13

DES: Dung môi cộng tinh sâu.

GC-MS: Phương pháp sắc kí khí ghép khối phổ.

^1H NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton.

IR: Phương pháp phổ hồng ngoại.

MS: Phổ khối lượng.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố rằng họ không có xung đột lợi ích.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

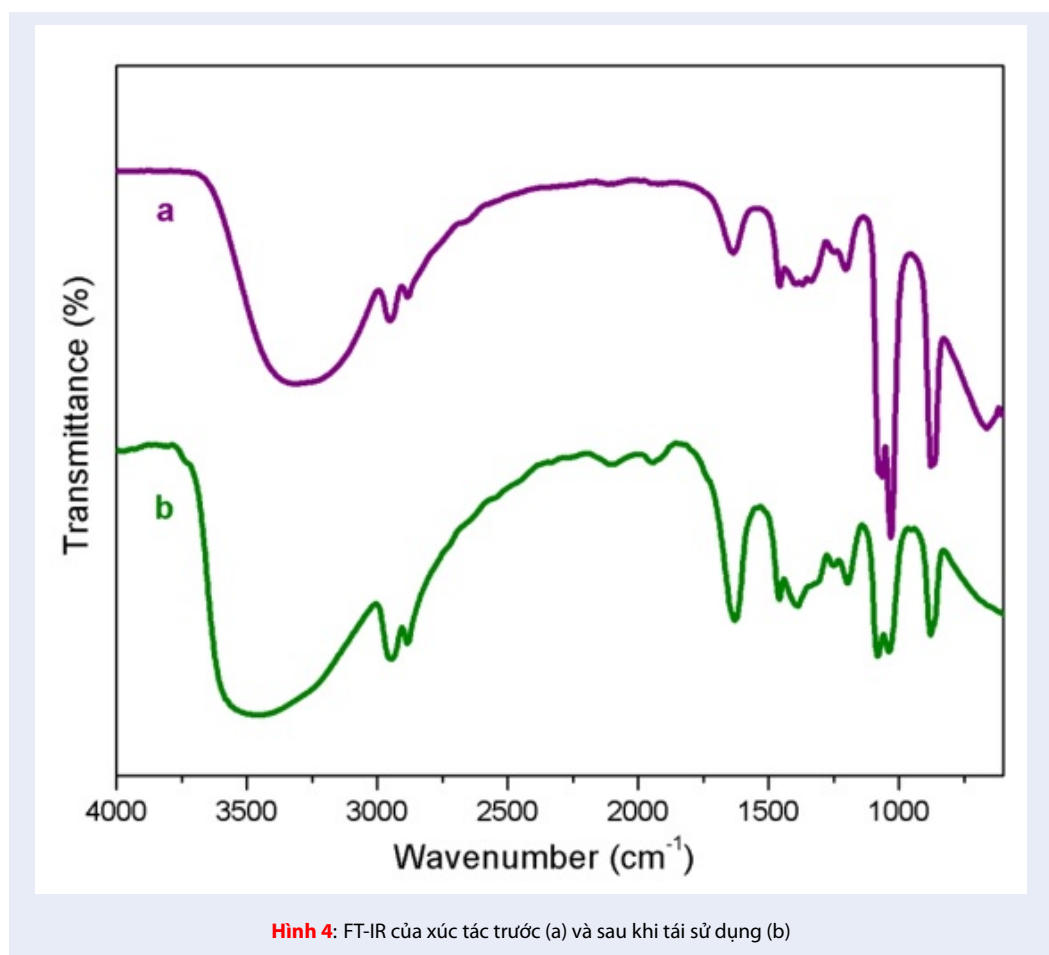
Hàng Thị Anh Hưng đóng góp thực hiện thực nghiệm, thu thập số liệu. Lý Đức Phát đóng góp trong việc viết bản thảo. Trần Hoàng Phương đóng góp trong việc hỗ trợ khảo sát, góp ý và chỉnh sửa bản thảo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.01-2019.26.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Baranyi M, Porceddu PF, Göllöncsér F, Kulcsár S, Otrokoci L, Kittel Á, Novel (Hetero)arylalkenyl propargylamine compounds are protective in toxin-induced models of Parkinson's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2016;11(1):6. PMID: 26758813. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0067-y>.
- Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2005;45(8):878–894. PMID: 16027398. Available from: <https://doi.org/10.1177/0091270005277935>.
- Carmo CM, Ismaili L, Marco-Contelles J. Propargylamine-derived multi-target directed ligands for Alzheimer's disease therapy. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020;30(3):126880. PMID: 31864798. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126880>.
- Maruyama W, Yamamoto T, Kitani K, Carrillo MC, Youdim M, Naoi M. Mechanism underlying anti-apoptotic activity of a (-)-deprenyl-related propargylamine, rasagiline. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2000;116(2-3):181–191. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0047-6374\(00\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0047-6374(00)00144-5).
- Zindo FT, Joubert J, Malan SF. Propargylamine as functional moiety in the design of multifunctional drugs for neurodegenerative disorders: MAO inhibition and beyond. *Future Medicinal Chemistry*. 2015;7(5):609–629. PMID: 25921401. Available from: <https://doi.org/10.4155/fmc.15.12>.
- Bisai A, Singh VK. Enantioselective one-pot three-component synthesis of propargylamines. *Organic Letters*. 2006;8(11):2405–2408. PMID: 16706537. Available from: <https://doi.org/10.1021/ol060793f>.
- Lee E-S, Yeom H-S, Hwang J-H, Shin S. A practical gold-catalyzed route to 4-substituted oxazolidin-2-ones from *n*-boc propargylamine. *European Journal of Organic Chemistry*. 2007;2007(21):3503–3507. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700210>.
- Weng J, Chen Y, Yue B, Xu M, Jin H. Synthesis of Poly-substituted Pyrroles from Activated Alkynes and *N*-propargylamines through base-catalyzed cascade reaction. *European Journal of Organic Chemistry*. 2015;2015(14):3164–3170. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500166>.
- Vessally E, Hosseinian A, Edjlali L, Bekhradnia A, Esrafil MD. New page to access pyridine derivatives: synthesis from *N*-propargylamines. *RSC Advances*. 2016;6(75):76162–76175. Available from: <https://doi.org/10.1039/C6RA08720E>.
- Chernyak D, Chernyak N, Gevorgyan V. Efficient and general synthesis of 3-aminoindolines and 3-aminoindoles via copper-catalyzed three-component coupling reaction. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2010;352(6):961–966. PMID: 23620715. Available from: <https://doi.org/10.1002/adsc.201000015>.
- Cardoso FSP, Abboud KA, Aponick A. Design, preparation, and implementation of an imidazole-based chiral biaryl *p,n*-ligand for asymmetric catalysis. *Journal of the American Chemical Society*. 2013;135(39):14548–14551. PMID: 24044433. Available from: <https://doi.org/10.1021/ja407689a>.



Hình 4: FT-IR của xúc tác trước (a) và sau khi tái sử dụng (b)

- Lo VK-Y, Liu Y, Wong M-K, Che C-M. Gold(III) salen complex-catalyzed synthesis of propargylamines via a three-component coupling reaction. *Organic Letters*. 2006;8(8):1529–1532. PMID: 16597102. Available from: <https://doi.org/10.1021/ol0528641>.
- Saha TK, Das R. Progress in synthesis of propargylamine and its derivatives by nanoparticle catalysis via A³ coupling: A Decade Update. *ChemistrySelect*. 2018;3(1):147–169. Available from: <https://doi.org/10.1002/slct.201702454>.

Multicomponent synthesis of propargylamine derivatives using a deep eutectic solvent as a catalyst

Hang Thi Anh Hung^{1,2}, Ly Duc Phat^{1,2}, Tran Hoang Phuong^{1,2,*}



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

ABSTRACT

Deep eutectic solvents (DES), a new generation ionic liquids, are green reactive media in organic synthesis, electrochemical, and biomass conversion. In this paper, we have developed a deep eutectic solvent [ethylene glycol]₄[ZnCl₂], simply prepared from choline chloride with ethylene glycol and used as a catalyst for the three-component reaction to synthesize propargylamine from available substrates including piperidine, phenylacetylene and benzaldehyde derivatives. The reaction mixture was activated by magnetic stirring and the optimization of conditions was investigated including temperature, time, catalytic mass, substrate effect and recycled catalyst. At 80 °C, we successfully synthesized 5 propargylamine derivatives over a period of 180 minutes with high efficiency and only used 2% moles of catalyst. Desired products are structurally identified by NMR and MS (nuclear magnetic resonance ¹H, ¹³C NMR and gas chromatography coupled mass spectrometry GC-MS). The results showed that DES [ethylene glycol]₄[ZnCl₂] catalyzed the efficiency of this reaction and the ability to reuse many times with negligible reduction in activity. Research to expand the scope of the substrate (heterocyclic oxygen and nitrogen compounds) and reaction mechanism are underway in the laboratory. Simple, efficient reaction processes have been the potential for industrial applications.

Key words: propargylamine, DES, phenylacetylene, benzaldehyde

¹Faculty of Chemistry, University of Science

²Vietnam National University, Ho Chi Minh city

Correspondence

Tran Hoang Phuong, Faculty of Chemistry, University of Science

Vietnam National University, Ho Chi Minh city

Email: thphuong@hcmus.edu.vn

History

- Received: 2020-08-11
- Accepted: 2020-12-25
- Published: 2021-1-25

DOI :10.32508/stdjns.v5i1.935



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Hung H T A, Phat L D, Phuong T H. Multicomponent synthesis of propargylamine derivatives using a deep eutectic solvent as a catalyst. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(1):949-956.