

Montmorillonite K10 tẩm KF xúc tác phản ứng tổng hợp trọn gói một số dẫn xuất 4H-pyran dưới sự chiếu xạ siêu âm không dung môi

- **Phạm Đức Dũng**
- **Châu Ngọc Huyền**

Trường Đại học Sư phạm Tp.HCM

- **Lê Ngọc Thạch**

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(Bài nhận ngày 12 tháng 10 năm 2015, nhận đăng ngày 28 tháng 03 năm 2016)

TÓM TẮT

KF tẩm trên montmorillonite K10 xúc tác phản ứng ngưng tụ đóng vòng ba thành phần giữa aldehyde hương phương, cyclohexan-1,3-dione và malononitril trong điều kiện chiếu xạ siêu âm và

không dung môi tổng hợp các dẫn xuất 4H-pyran với hiệu suất cao. Phản ứng xảy ra nhanh chóng với điều kiện êm dịu, xúc tác có thể thu hồi và tái sử dụng

Từ khóa: KF, montmorillonite K10, 4H-pyran, chiếu xạ siêu âm, không dung môi

MỞ ĐẦU

Vào những thập niên trước, phản ứng đa thành phần đã được ứng dụng mạnh mẽ và hiệu quả trong hóa học hữu cơ và hóa dược. Hiện nay xu hướng hóa học xanh ngày càng phát triển nên các phản ứng tổng hợp theo phương pháp đa thành phần cũng trở nên phổ biến. Bên cạnh đó, xúc tác sử dụng cho quá trình phản ứng cũng được nghiên cứu cải tiến để phù hợp với yêu cầu của hóa học xanh là dễ dàng sử dụng bảo quản kinh tế, phản ứng êm dịu và có thể tái sử dụng mà không thay đổi hiệu quả xúc tác [1].

Hợp chất đa nhóm thế 4H-pyran là bộ phận chủ yếu của nhiều sản phẩm tự nhiên có hoạt tính sinh học như chống dị ứng [2], kháng oxid hóa [3], trị co thắt, kháng ung thư [4]. Ngoài ra hợp chất này còn là chất trung gian cho việc tổng hợp các hợp chất quan trọng khác như dẫn xuất pyranopyridine [5],

polyazaphthalene [6], pyrano [2], pyrimidine [7] và pyridin-2-one [8]. Bên cạnh đó, một số dẫn xuất 4H-pyran còn được sử dụng làm vật liệu có tính quang học chất màu [9]. Vì thế, phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 4H-pyran được nghiên cứu rộng rãi dựa trên phản ứng đa thành phần giữa aldehyde, malononitrile và hợp chất 1,3-dicarbonyl với xúc tác sử dụng là các base đồng thể như piperidine [10], triethylamine [11], sau này các base dị thể được nghiên cứu áp dụng như hỗn hợp oxid Mg/La [12], MgO [13].

Với mục đích tổng hợp các dẫn xuất 4H-pyran trong điều kiện hóa học xanh, chúng tôi tiến hành phản ứng xúc tác tổng hợp ba thành phần aldehyd hương phương, malononitrile và cyclohexan-1,3-dione với xúc tác KF tẩm trên montmorillonite K10 trong điều kiện chiếu xạ siêu âm không dung môi.

VẬT LIỆU - PHƯƠNG PHÁP**Vật liệu và thiết bị phân tích**

Montmorillonite K10, malononitrile, benzaldehyde và các dẫn xuất, cyclohexan-1,3-dion (Sigma-Aldrich).

Máy đo nhiệt độ nóng chảy BUCHI Melting Point M-560, máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AV 500. Bồn siêu âm Brandson.

Điều chế xúc tác KF tẩm trên montmorillonite K10

Hòa tan KF vào 30 mL nước, thêm từ từ montmorillonite K10 vào dung dịch KF đang khuấy. Hỗn hợp được khuấy trong 1 h, sau đó cô quay loại nước dưới áp suất kém, chất rắn còn lại được nghiền mịn. Ký hiệu xúc tác KF/K10.

Tổng hợp dẫn xuất 4H-pyran

Cho vào bình cầu 0,132 g (2 mmol) malononitrile, 0,224 g (2 mmol) cyclohexan-1,3-dion, 0,212 g (2 mmol) benzaldehyde, 0,1 g xúc tác. Hỗn hợp được khuấy đều rồi chiếu xạ siêu âm. Sau khi kết

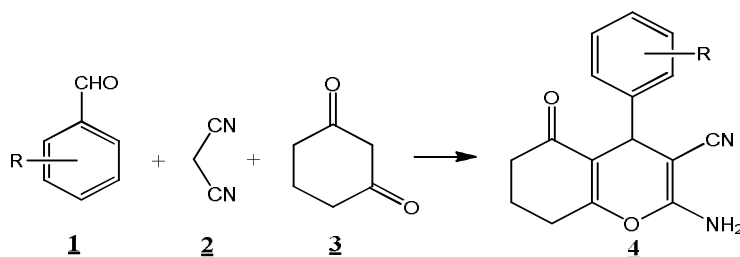
thúc phản ứng, hỗn hợp được thêm vào ethanol nóng, lọc nóng loại xúc tác, bay hơi dung môi dưới áp suất thấp. Chất rắn được kết tinh lại trong ethanol thu được sản phẩm tinh khiết.

KẾT QUẢ - THẢO LUẬN**Khảo sát tỉ lệ KF và montmorillonite K10**

Lượng KF tẩm trên chất mang rắn montmorillonite K10 được cho thay đổi theo tỉ lệ như Bảng 1 nhằm khảo sát lượng KF tối đa có thể tẩm trên montmorillonite K10 để xúc tác tốt nhất cho phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4H-pyran. Điều kiện phản ứng áp dụng trên phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4H-pyran (Hình 1) nhằm khảo sát tỉ lệ giữa KF và montmorillonite K10 là: tỉ lệ **1:2:3** là 1:1:1 (mmol), nhiệt độ phòng, thời gian 30 phút, lượng xúc tác sử dụng là 100 mg, kích hoạt bằng chiếu xạ siêu âm. Kết quả cho thấy với tỉ lệ khối lượng giữa KF.2H₂O và montmorillonite K10 là 1:1 sẽ xúc tác tốt nhất.

Bảng 1. Khảo sát lượng KF tẩm trên montmorillonite K10

Stt	Tỉ lệ KF.2H ₂ O:K10 (g:g)	Hiệu suất (%)
1	1:3	63
2	2:3	71
3	3:3	83
4	4:3	68

Tối ưu hóa phản ứng tổng hợp hợp chất 4H-pyran**Hình 1.** Sơ đồ phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4H-pyran.**Bảng 2.** Kết quả tối ưu hóa phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4H-pyran

Stt	<u>1:2:3</u> (mmol)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Lượng xúc tác (mg)	Hiệu suất (%)
1	1:1:1	Nhiệt độ phòng	30	100	83
2	1:1:1	40	30	100	89
3	1:1:1	50	30	100	79
4	1:1:1	60	30	100	78
5	1:1:1	40	15	100	82
6	1:1:1	40	45	100	84
7	1:1:1	40	60	100	84
8	1,25:1:1	40	30	100	89
9	1,5:1:1	40	30	100	86
10	1:1,25:1	40	30	100	87
11	1:1:1,25	40	30	100	89
12	1:1:1	40	30	25	80
13	1:1:1	40	30	50	89
14	1:1:1	40	30	150	83
15	1:1:1	40	30	250	78

Phản ứng tổng hợp **4** được nghiên cứu nhằm tìm ra điều kiện tốt nhất cho phản ứng trong điều kiện chiếu xạ siêu âm không dung môi. Đầu tiên nhiệt độ phản ứng được khảo sát. Bảng 2 cho thấy nhiệt độ ảnh hưởng không nhiều tới hiệu suất phản ứng khi thay đổi từ 30 °C đến 60 °C, phản ứng xảy ra tốt nhất khi nhiệt độ sử dụng là 40 °C (thí nghiệm 2). Phản ứng xảy ra tốt với phương pháp chiếu xạ siêu âm do phản ứng chỉ cần 30 phút để đạt hiệu suất tốt nhất (thí nghiệm 2), thời gian tăng thêm thì hiệu suất phản ứng thay đổi không đáng kể. Tỷ lệ các tác chất sử dụng trong phản ứng không ảnh hưởng đến hiệu suất tạo thành sản phẩm **4** (thí nghiệm 8, 9, 10, 11). Lượng xúc tác tốt nhất cho phản ứng là 50 mg (thí nghiệm 13), lượng xúc tác sử dụng nhiều hơn ảnh hưởng đến sự tiếp xúc giữa các tác chất do phản ứng tiến hành

không dung môi và sử dụng xúc tác dị thể. Tuy nhiên khi sử dụng xúc tác ít hơn (thí nghiệm 12) thì không đủ để xúc tác cho phản ứng. Điều kiện tối ưu của phản ứng: tỉ lệ **1:2:3** là 1:1:1 (mmol), thời gian 30 phút, nhiệt độ 40 °C, lượng xúc tác 50 mg (ứng với 2 mmol tác chất).

Điều kiện tối ưu của phản ứng được áp dụng khi không sử dụng xúc tác nhằm chứng minh hiệu quả của xúc tác đã điều chế. Kết quả được trình bày trong Bảng 3 cho thấy khi không sử dụng xúc tác thì hiệu suất tạo thành **4** chỉ đạt trung bình, xúc tác KF/K10 giúp tăng hiệu suất lên đáng kể. So sánh với xúc tác khác đã được thực hiện là KF tẩm trên nhôm thì hiệu suất tương đương nhưng phản ứng này đã rút ngắn được thời gian thực hiện và không sử dụng dung môi.

Bảng 3. So sánh khả năng xúc tác với xúc tác khác

Stt	Xúc tác	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	Không	Không	40	30, siêu âm	55
2	KF/K10	Không	40	30, siêu âm	89
3	KF/Al ₂ O ₃ [14]	EtOH	Nhiệt độ phòng	180, khuấy từ	90 ^a

^a Phản ứng thực hiện với ethyl acetoacetat thay cho cyclohexan-1,3-dione**Bảng 4.** Khảo sát khả năng tái sử dụng của xúc tác

Stt	Số lần sử dụng	Hiệu suất (%)
1	Lần 1	89
2	Lần 2	83
3	Lần 3	80
4	Lần 4	76

Xúc tác đã điều chế cũng được khảo sát khả năng tái sử dụng. Kết quả Bảng 4 cho thấy sau mỗi lần sử dụng hiệu suất phản ứng tạo sản phẩm **4** ít thay đổi. Do đó xúc tác KF tẩm trên montmorillonite K10 có khả năng tái sử dụng tốt.

Điều kiện tối ưu hóa của phản ứng được áp dụng vào việc tổng hợp một số dẫn xuất 4*H*-pyran khi thay benzaldehyde bằng các dẫn xuất benzaldehyde khác. Kết quả được trình bày trong Bảng 5. Với dẫn xuất 4-bromobenzaldehyde thì hiệu suất giảm đáng kể so với dẫn xuất 4-chlorobenzaldehyde, dẫn xuất 4-methylbenzaldehyde cho hiệu suất tương đương khi sử dụng benzaldehyde. Theo tài liệu tham khảo [14], các dẫn xuất của benzaldehyde mang nhóm thế hút điện tử cho hiệu suất cao hơn. Tuy nhiên trong bài báo chúng tôi thực hiện các dẫn xuất có nhóm hút

điện tử 4-NO₂, 4-Cl, 4-Br có hiệu suất tạo thành sản phẩm thấp hơn chất nền là benzaldehyde. Điều này được dự đoán do trạng thái ban đầu của các dẫn xuất là dạng rắn, phản ứng tiến hành không dung môi nên sự tiếp xúc kém của các tác chất dẫn đến hiệu suất thu được giảm. Dẫn xuất có nhóm đẩy điện tử yếu 4-methylbenzaldehyde trạng thái ban đầu ở dạng lỏng nên tiếp xúc tốt, do đó hiệu suất thu được không thay đổi so với khi sử dụng benzaldehyde. Khi xét riêng ba dẫn xuất benzaldehyde có nhóm rút điện tử thì dẫn xuất 4-nitrobenzaldehyde có hiệu suất cao nhất do nhóm nitro hút điện tử mạnh, dẫn xuất 4-bromobenzaldehyde có hiệu suất thấp nhất do nhóm thế brom rút điện tử nhưng cộng hưởng dương với nhân hương phương làm giảm khả năng phản ứng của nhóm carbonyl trên nhân hương phương.

Bảng 5. Khả năng phản ứng của các dẫn xuất benzaldehyde

Stt	Mẫu	R	Hiệu suất (%)	Nhiệt độ nóng chảy (°C)
1	4a	H	89	243-247
2	4b	4-NO ₂	83	235-237
3	4c	4-Cl	82	228-231
4	4d	4-Br	55	241-243
5	4e	4-CH ₃	89	229-231

Định danh sản phẩm

4a ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ_H 1,87-1,99 (m, 2 H, CH₂), 2,22-2,34 (m, 2 H, CH₂), 2,56-2,67 (m, 2 H, CH₂), 4,18 (s, 1 H, CH), 6,97 (s, 2 H, NH₂), 7,14-7,29 (m, 5 H, Ar-H).

4b ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ_H 1,87-1,99 (m, 2 H, CH₂), 2,20-2,34 (m, 2 H, CH₂), 2,60-2,63 (m, 2 H, CH₂), 4,35 (s, 1 H, CH), 7,14 (s, 2 H, NH₂), 7,43-7,46 (m, 2 H, Ar-H), 8,13-8,15 (m, 2 H, Ar-H).

4c ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ_H 1,83-1,97 (m, 2 H, CH₂), 2,19-2,32 (m, 2 H, CH₂), 2,57-2,60 (m, 2 H, CH₂), 4,18 (s, 1 H, CH), 7,02 (s, 2 H, NH₂), 7,15-7,33 (m, 4 H, Ar-H).

4d ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ_H 1,85-1,97 (m, 2 H, CH₂), 2,19-2,32 (m, 2 H, CH₂), 2,57-2,60 (m, 2 H, CH₂), 4,17 (s, 1 H, CH), 7,02 (s, 2 H, NH₂), 7,09-7,12 (m, 2 H, Ar-H), 7,44-7,47 (m, 2 H, Ar-H).

4e ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) δ_H 1,81-1,98 (m, 2 H, CH₂), 2,19-2,31 (m, 5 H, CH₂, CH₃), 2,56-2,60 (m, 2 H, CH₂), 4,12 (s, 1 H, CH), 6,92 (s, 2 H, NH₂), 7,00-7,02 (d, *J* = 10 Hz, 2 H, Ar-H), 7,05-7,07 (d, *J* = 10 Hz, 2 H, Ar-H).

KẾT LUẬN

Chúng tôi đã tìm ra điều kiện tối ưu cho phản ứng tổng hợp dẫn xuất 4*H*-pyran khi thực hiện sự kích hoạt bằng chiếu xạ siêu âm trong điều kiện không dung môi, tỉ lệ tác chất **1:2:3** là 1:1:1 (mmol), nhiệt độ phản ứng 40 °C, thời gian chiếu xạ 30 phút, lượng xúc tác sử dụng 50 mg (ứng với 2 mmol tác chất). Đồng thời kết quả so sánh với xúc tác KF tắm trên alumina cho hiệu suất tương đương nhưng đã rút

ngắn thời gian thực hiện nhờ phương pháp chiếu xạ siêu âm và không sử dụng dung môi cho phản ứng. Xúc tác đã điều chế có khả năng tái sử dụng khi hiệu suất phản ứng các lần sử dụng tiếp theo không thay đổi đáng kể. Ngoài ra, xúc tác cũng áp dụng tốt đối với các dẫn xuất khác của benzaldehyde.

KF supported on montmorillonite K10 catalyzed one-pot synthesis of 4*H*-pyran derivatives under ultrasound irradiation and solvent-free condition

- **Phạm Đức Dung**
- **Chau Ngọc Huyền**
University of Pedagogy, HCM city
- **Le Ngọc Thạch**
University of Science, VNU-HCM

ABSTRACT

KF supported on montmorillonite K10 catalyzed three-component cyclocondensation of aromatic aldehyde, cyclohexan-1,3-dione and malononitrile under ultrasound irradiation and solvent-free

*condition to give the corresponding 4*H*-pyrans in high yields. This method provides several advantages such as short time, mild condition and the catalyst can be recycled easily.*

Keywords: *KF, montmorillonite K10, 4*H*-pyran, solvent-free, ultrasound irradiation.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Corma, H. García, Lewis acids: From conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis, *Chem. Rev.* 103, 4307-4366 (2003).
- [2]. A.H. Bedair, H.A. Emam, N.A. El-Hady, K.A.R. Ahmed, A.M. El-Agrody, Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho [2,1-b] pyran, pyrano [2, 3-d] pyrimidine and pyrano [3, 2-e] [1, 2, 4] triazolo [2, 3-c] - pyrimidine derivatives, *Il Farmaco*, 56,12, 965-973 (2001).
- [3]. N.V. Lakshmi, P. Thirumurugan, K.M. Noorulla, P.T. Perumal, InCl₃ mediated one-pot multicomponent synthesis, anti-microbial, antioxidant and anticancer evaluation of 3-pyranyl indole derivatives, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 17, 5054-5061 (2010).
- [4]. F.M. Abdelrazek, P. Meltz, O. Kataeva, A. Jaever, S.F. Ehmarouky, Synthesis and molluscicidal activity of new chromene and pyrano [2, 3] pyrazole derivatives, *Arch. Pham*, 40, 453-458 (2007).
- [5]. M. Lei, H.A. Lihong, Green, efficient and rapid procedure for the synthesis of 2-amino-3-cyano-1,4,5,6-tetrahydropyrano[3,2-c]quinoline-5-one derivatives catalyzed by ammonium acetate, *Tetrahedron Lett.*, 53, 517-520 (2011).
- [6]. A.H. Abdel-Fatah, A.M. Hesien, S.A. Metwally, M.H. Elnagdi, The reaction of ethyl 6-amino-5-cyano-4-aryl-2-methyl-4H-pyran-3-carboxylate with nucleophilic reagent, *Liebigs Ann. Chem.*, 585-588 (1989).
- [7]. J.M. Quintela, C. Peinador, M.J.A. Moreira, Novel synthesis of pyrano [2, 3-d] pyrimidine derivatives, *Tetrahedron*, 51, 5901-5912 (1995).
- [8]. S. Srivastava, S. Batra, A.P.A. Bhaduri, Facile acid catalysed ring transformation of 4H-pyran to 1,2,3,4-tetrahydropyridine-2-ones and 3, 4-dihydronaphtho [1,2-b] pyran-2(H)-ones, *Indian J. Chem. Sect*, 35, B 602-604 (1995).
- [9]. D. Armesto, W.M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seoane, Synthesis of cyclobutenes by the novel photochemical ring contraction of 4-substitute 2-amino-3,5-dicyano-6-phenyl-4H-pyrans, *J. Org. Chem*, 54, 3069-3072 (1989).
- [10]. M. Suarez, E. Salfran, Y. Verdecia, E. Ochoa, L. Alba, N. Martin, R. Martinez, M. Quinteiro, C. Seoane, H. Novoa, N. Blaton, O. M. Peeters, C.D. Ranter, X-Ray and theoretical structural study of novel 5,6,7,8-tetrahydrobenzo-4H-pyrans, *Tetrahedron*, 58, 953-960 (2002).
- [11]. M.H. Elnagdi, R.M. Abdel-Motaleb, M. Mustafa, M.F. Zayed, E.M. Kamel, Studies on heterocyclic of enamines: New synthesis of 4H-pyrans, pyranopyrazoles and pyranopyrimidines, *J. Heterocycl. Chem*, 24, 6, 1677-1681(1987).
- [12]. N.S. Babu, N. Pasha, K.T. Venkateswara, P. S. Prasad, N. Lingaiah, A heterogeneous strong basic Mg/La mixed oxide catalyst for efficient synthesis of polyfunctionalized pyrans, *Tetrahedron Lett.*, 49, 2730-2733 (2008).
- [13]. D. Kumar, V. B. Reddy, B. G. Mishra, R. K. Rana, M.N. Nadagouda, R.S. Varma, Nanosized magnesium oxide as catalyst for the rapid and green synthesis of substitute 2-amino-2-chromenes, *Tetrahedron*, 63, 3093-3097 (2007).
- [14]. Kharbangar, R. Rohman, H. Mecadon, B. Myrboh, KF-Al₂O₃ as an efficient and recyclable basic catalyst for the synthesis of 4H-pyran-3-carboxylates and 5-acetyl-4H-pyrans, *International Journal of Organic Chemistry*, 2, 282-286 (2012).