

TỔNG HỢP MỘT SỐ CHẤT LỎNG ION VÀ ỨNG DỤNG TRONG PHẢN ỨNG TỔNG HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA DẪN XUẤT SCHWEINFURTHIN G

Đến tòa soạn 23-05-2024

Phí Thị Đào¹, Vũ Văn Nam¹, Nguyễn Thùy Linh¹, Trần Văn Hiệu¹,
Đoàn Thị Mai Hương^{1,2*}, Phạm Văn Cường^{1,2*}

¹*Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội*

²*Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội*

*Email: huongdm@imbc.vast.vn; phamvc@yahoo.com

SUMMARY

SYNTHESIS OF IONIC LIQUIDS AND THEIR APPLICATION IN THE SYNTHESIS OF INTERMEDIATE COMPOUNDS OF SCHWEINFURTHIN G DERIVATIVES

Ionic liquids (ILs) have gained much attention as green reaction solvents for organic synthesis. In this paper, four ionic liquids [(1R,2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium hexafluorophosphate, (1R,2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium trifluoromethanesulfonate, 1-methyl-3-n-octylimidazolium trifluoromethanesulfonate and 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate] were prepared by using microwave irradiation with yields ranging from 84% to 86%. Furthermore, these ionic liquids were applied to prepare intermediate derivatives in the synthesis process of schweinfurthin G derivatives. The ionic liquid, (1R,2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium trifluoromethanesulfonate was more effective in the shorten reaction time, comparing with remaining ionic liquids. The structures of ionic liquids and the intermediate derivatives were determined by analyses of MS and NMR data.

Keywords: Ionic liquid, (-)-ephedrine, 1-methylimidazole, green chemistry, schweinfurthin G derivative, Pinnick oxidation

1. MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây “hóa học xanh” (Green Chemistry) đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học trên thế giới. Đây là một trong những phương pháp có triển vọng với việc sử dụng chất lỏng ion thay thế chất xúc tác và dung môi hữu cơ độc hại trong tổng hợp hữu cơ. Trong nhiều phản ứng tổng hợp hữu cơ, các chất lỏng ion được sử dụng làm dung môi cũng như chất xúc tác thay thế cho các xúc tác hữu cơ, đặc biệt là trong một số phản ứng cần độ chọn lọc lập thể cao [1-4]. Ở Việt Nam, việc tổng hợp và sử dụng chất lỏng ion bắt đầu còn khá mới [5-8], chỉ có một số công trình nghiên cứu về việc tổng hợp chất lỏng ion được

công bố [9]. Bài báo này thông báo quy trình tổng hợp 4 chất lỏng ion dạng ammonium từ (-)-ephedrine (**IL1** và **IL2**) và 1-methylimidazole (**IL3** và **IL4**) sử dụng lò vi sóng chuyên dụng và khảo sát vai trò của 4 chất lỏng ion tổng hợp được trong phản ứng oxi hóa tổng hợp chất trung gian acid 5, dẫn xuất schweinfurthin G.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chất lỏng ion dạng ammonium từ (-)-ephedrine, 1-methylimidazole và phản ứng tổng hợp chất acid 5 sử dụng chất lỏng ion tổng hợp được.

2.2. Dung môi hóa chất và thiết bị

Hóa chất, dung môi dùng để tổng hợp là (-)-ephedrine, 1-methylimidazole, formaldehyde, acid formic, KPF_6 , KOTf , NaClO_2 , NaHPO_4 , *t*-BuOH và các hoá chất khác của hãng Aldrich và Merck. Sử dụng bản mỏng tráng sẵn (TLC, silica gel 60 F₂₅₄, Merck). Máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 MHz và Bruker Avance Neo 600 MHz được sử dụng để đo ^1H và ^{13}C -NMR. Phổ khối ESI-MS (Agilent 6530 Accurate-Mas Q-TOF LC/MS). Phản ứng được tiến hành trong lò vi sóng chuyên dụng Anton Paar Multiwave Pro 16HF100.

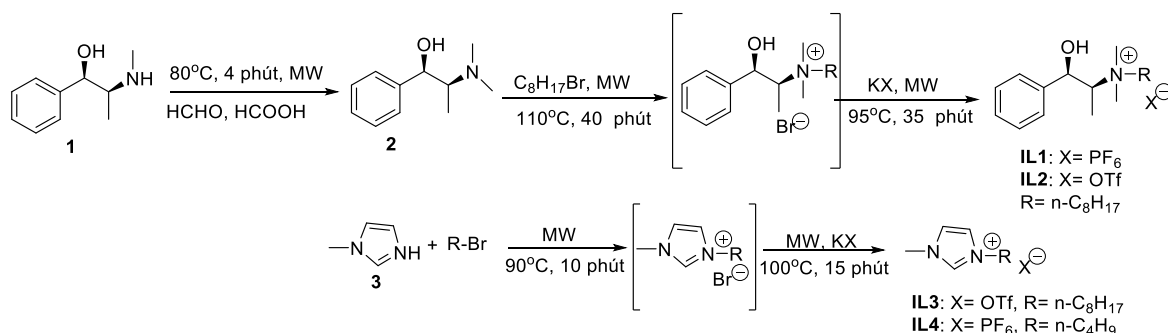
2.3. Thực nghiệm

2.3.1. Phản ứng tổng hợp chất lỏng ion

Bốn chất lỏng ion dạng ammonium được tổng hợp từ (-)-ephedrine (**1**) và 1-methylimidazole (**3**) dưới dạng tinh khiết. Đầu tiên là tổng hợp (-)-*N*-methylephedrine (**2**) từ (-)-ephedrine (**1**) theo phương pháp sử dụng sự hỗ trợ của vi sóng với 1 đương lượng formaldehyde, 1 đương lượng acid formic ở 80°C trong 4 phút thu được chất **2** với

hiệu suất đạt 87%. Như vậy, phản ứng xảy ra nhanh, với hiệu suất cao, rút ngắn thời gian phản ứng còn 4 phút so với khi thực hiện ở điều kiện không sử dụng vi sóng [9].

Phản ứng tổng hợp chất lỏng ion được chia thành 2 giai đoạn chính: Giai đoạn đầu tiên là tạo muối để hình thành cation và giai đoạn tiếp theo là tạo thành sản phẩm chất lỏng ion mong muốn dựa trên phản ứng trao đổi anion. Giai đoạn 1 được thực hiện bằng phản ứng alkyl hóa (-)-*N*-methylephedrine (**2**) và 1-methylimidazole (**3**) bằng các tác nhân *n*-C₈H₁₇Br hoặc *n*-C₄H₉Br dưới tác động của vi sóng không sử dụng dung môi. Giai đoạn 2, sử dụng KPF_6 và KOTf để trao đổi ion tạo thành các chất lỏng ion (**IL1** - **IL4**). Các phản ứng này được thực hiện dưới sự hỗ trợ của vi sóng và không sử dụng dung môi. Hiệu suất của các phản ứng cao $\geq 90\%$. Các chất lỏng ion thu được đều được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ MS và NMR. Sơ đồ phản ứng được chỉ ra ở Hình 1.



Hình 1. Phản ứng tổng hợp các chất lỏng ion **IL1**- **IL4**.

(-)-*N*-methylephedrine (**2**)

Cho vào bình phản ứng chuyên dụng cho lò vi sóng 1,85 mL formaldehyde (50 mmol; 1 eq), làm lạnh ở 0°C rồi cho 8,25 g (-)-ephedrine (50 mmol) và 2,83 mL acid formic (75 mmol; 1,5 eq) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được đặt ở nhiệt độ 80°C dưới tác động của vi sóng trong thời gian 4 phút. Kết thúc phản ứng, để nguội bình phản ứng về nhiệt độ phòng, sau đó làm lạnh bằng nước đá rồi cho 11 mL dung dịch acid HCl 6M (1,3 eq). Sau đó trung hòa tiếp bằng 50 mL dung dịch NaOH 2N và chiết bằng dung môi ethyl acetate (EtOAc) 3 lần. Dịch chiết EtOAc được rửa với dung dịch NaCl bão hoà sau đó làm khan bằng Na₂SO₄ rồi cất loại dung môi thu được tinh thể trắng có khối lượng 8,05 g, phản ứng đạt hiệu suất 87%.

Tinh thể màu trắng, ESI-MS: m/z 180,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} : 0,77 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 2,26 (s, 6H); 2,44 (m, 1H); 4,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 7,14-7,25 (m, 5H).

(1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N,N*-dimethylephedrinium

Hexafluorophosphate (**IL1**)

Phản ứng 1: Cho 0,179 g (-)-*N*-methylephedrine (**2**) (0,001 mol) và 0,246 mL bromooctane (1,1 eq) vào trong bình phản ứng. Phản ứng được ở nhiệt độ 110°C, trong 40 phút trong lò vi sóng. Sau khi kết thúc, sản phẩm (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N,N*-dimethylephedrinium bromide không xử lý mà được dùng luôn cho phản ứng tiếp theo.

Phản ứng 2: Cho thêm 202,4 mg KPF_6 (1,1 eq) vào bình phản ứng chứa sản phẩm thu được ở trên. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện ở 95°C trong 35 phút trong lò vi sóng. Sau khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong dung môi dichloromethane rồi lọc qua celite và rửa 3 lần bằng dung môi diethyl ether thu được 0,406 g sản phẩm (**IL1**) [10]. Hiệu suất của phản ứng đạt 91 %.

Chất dầu màu vàng nhạt, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -0,13 (*c* 3,0, CHCl_3); ESI-MS: m/z 292,3 $[\text{M}-\text{PF}_6]^+$, m/z 144,9 $[\text{PF}_6]^-$; ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,24-

1,39 (m, 10H); 1,64 (m, 1H); 1,76 (m, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,46 (s, 3H); 3,52 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 5,77 (s, 1H); 7,239 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} ppm: 7,3; 14,0; 22,6; 22,9; 26,4; 29,0; 29,2; 31,6; 49,5; 49,8; 64,3; 67,9; 72,9; 125,8; 127,6; 128,5; 141,2.

Tổng hợp chất (1R, 2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium Trifloromethanesulfonate (IL2)

Phản ứng 1: Cho 0,179 g (-)-N-methylephedrine (2) (0,001 mol) và 0,246 mL bromooctane (1,1 eq) vào trong bình phản ứng. Phản ứng được tiến hành trong lò vi sóng ở 110°C trong 40 phút. Sản phẩm (1R, 2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium Bromide của phản ứng không xử lý mà được dùng luôn cho phản ứng tiếp theo.

Phản ứng 2: Cho thêm 206,8 mg KOTf (1,1 eq) vào bình phản ứng chứa sản phẩm thu được ở trên. Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 35 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong dung môi dichloromethan rồi lọc qua celite và rửa bằng dung môi diethyl ether (3 lần) thu được chất (1R, 2S)-N-octyl-N,N-dimethylephedrinium Trifloromethanesulfonate (0,405 g) dạng dầu màu vàng nhạt [10]. Hiệu suất của phản ứng đạt 89 %.

Chất dầu màu vàng nhạt, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -0,17$ (c 3,25, CHCl_3); ESI-MS: m/z 292,3 $[\text{M-OTf}]^+$; m/z 148,9 $[\text{OTf}]^-$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm: 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,25-1,33 (m, 10H); 1,63 (m, 1H); 1,73 (m, 1H); 3,11 (s, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,29 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,55 (m, 1H); 5,56 (s, 1H); 7,25-7,38 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} : 6,8; 14,0; 22,5; 22,7; 26,2; 29,0; 29,0; 31,6; 49,26; 49,3; 64,1; 68,8; 73,4; 125,6; 127,8; 128,6; 140,9.

Tổng hợp chất 1-methyl-3-n-octylimidazolium trifloromethanesulfonate (IL3)

Phản ứng 1: Cho 0,082 g 1-methylimidazole (3) (0,001 mol) và 0,246 mL bromooctane (1,1 eq) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 10 phút. Sản phẩm 1-methyl-3-octyl-1H-imidazol-3-ium bromide của phản ứng không xử lý mà được dùng luôn cho phản ứng tiếp theo.

Phản ứng 2: Cho thêm 206,8 mg KOTf (1,1 eq) vào bình phản ứng chứa sản phẩm thu được ở trên. Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được hòa

tan trong dung môi dichloromethane rồi lọc qua celite và rửa bằng dung môi diethyl ether (3 lần) thu được 0,32 g IL3 [11]. Hiệu suất phản ứng 90%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 195,2 $[\text{M-OTf}]^+$; m/z 148,9 $[\text{OTf}]^-$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ_{H} : 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,27-1,31 (m, 10H); 1,88 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 4,00 (s, 3H); 4,20 (m, 2H); 7,42 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 9,18 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ_{C} : 13,95; 22,48; 26,07; 28,79; 28,89; 30,03; 31,57; 36,29; 50,03; 122,22; 123,79; 136,48.

1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (IL4)

Phản ứng 1: Cho 0,082 g 1-methylimidazole (3) (0,001 mol) và 0,119 mL bromobutane (1,1 eq) vào trong bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 8 phút. Sản phẩm 1-methyl-3-butyl-1H-imidazol-3-ium bromide của phản ứng không xử lý mà được dùng luôn cho phản ứng tiếp theo.

Phản ứng 2: Cho thêm 202,4 mg KPF₆ (1,1 eq) vào bình phản ứng chứa sản phẩm thu được ở trên. Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục thực hiện trong lò vi sóng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 phút. Sản phẩm phản ứng được hòa tan trong dung môi dichloromethan rồi lọc qua celite và rửa bằng dung môi diethyl ether (3 lần) thu được 0,264 g chất (IL4) dưới dạng dầu màu vàng nhạt [11]. Hiệu suất phản ứng 91%.

Chất dầu màu vàng nhạt, ESI-MS: m/z 139,2 $[\text{M-OTf}]^+$; m/z 144,9 $[\text{PF}_6]^-$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ_{H} : 0,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H); 1,40 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,91 (m, 2H); 4,13 (s, 3H); 4,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 7,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 10,35 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz) δ_{C} : 13,45; 19,5; 32,2; 36,8; 50,0; 121,8; 123,5; 137,7.

2.3.2.(E)-4-(4-((E)-2-((2R,4aR,9aR)-2,5-bis((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-1,1,4a-trimethyl-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-xanthen-7-yl)vinyl)-2,6-bis((tert-butyl)dimethylsilyloxy)phenyl)-2-methylbut-2-enoic acid (5)

Phản ứng tổng hợp chất (5) được thực hiện ở các điều kiện khác nhau, gồm có sử dụng chất lỏng ion và không sử dụng chất lỏng ion.

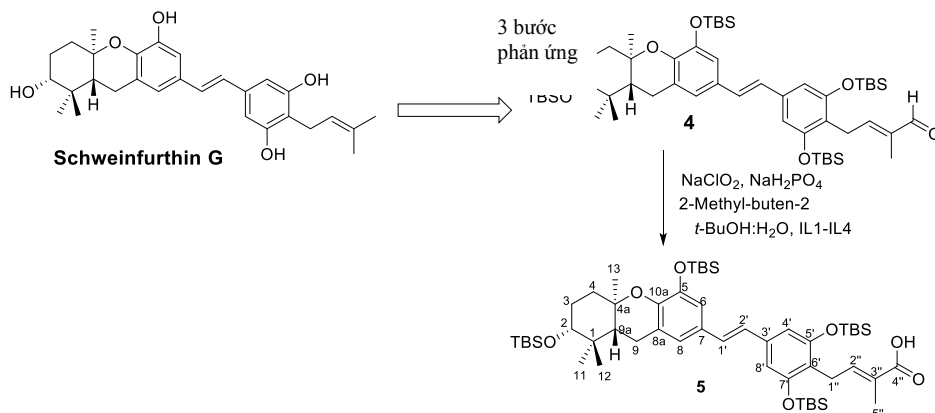
Phương pháp không sử dụng chất lỏng ion: Cho 93,5 mg chất (4) (0,1 mmol) và 2 methyl-butene-2 (2 mL) vào bình phản ứng, làm lạnh xuống 0°C rồi thêm từ từ 0,2 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20 eq) hòa tan trong 1 mL H_2O và $t\text{-BuOH}$ và 56 mg NaClO_2 (10 eq) vào bình phản ứng, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng thấy sau 12h thì hết chất đầu (hệ dung môi n-

hexan/acetone 9/1, v/v, $R_f = 0,4$). Hỗn hợp phản ứng được thêm nước cất sau đó chiết với dung môi EtOAc và tinh chế trên cột sắc ký silica gel sử dụng gradient dung môi *n*-hexane/ethyl acetate thu được sản phẩm (**5**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất phản ứng 90%.

Phương pháp sử dụng chất lỏng ion: Cho 93,5 mg chất (**4**) (0,1 mmol) và 2 methyl-buten-2 (2 mL) vào bình phản ứng, làm lạnh xuống 0°C rồi thêm từ từ 1eq của từng loại chất lỏng ion (**IL1**, **IL2**, **IL3** và **IL4**) (0,1 mmol), 0,2 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20 eq) hòa tan trong 1 mL H_2O và *t*-BuOH, và 56 mg NaClO_2 (10 eq) vào bình phản ứng. Thực hiện phản ứng ở nhiệt độ phòng, và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng thấy phản ứng kết thúc sau 3-4h. Thêm nước cất vào hỗn hợp phản ứng được sau đó chiết với dung môi EtOAc và tinh chế bằng cột sắc ký silica gel, rửa giải với hệ dung môi *n*-hexane/ethyl acetate (3/1 v/v) thu được sản phẩm (**9**) dạng dầu màu vàng nhạt với khối lượng của từng phản ứng lần lượt là 86,0; 87,9; 82,3 và 79,5 mg. Hiệu suất phản ứng thu được khi sử dụng với 4 chất lỏng ion (**IL1-IL4**) lần lượt là 92%; 94%; 88% và 85% (Bảng 1).

Chất dầu màu vàng nhạt, HRESI-MS: m/z 951,5540

$[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ_{H} : 3,37 (dd, $J = 11,5$; 4,0 Hz, 1H, H-2); 1,62 (m, 2H, H-3); 1,77 (m, 1H, H-4); 2,01 (dt, $J = 9,5$; 3,0 Hz, 1H, H-4); 6,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-6); 6,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-8); 2,72 (m, 2H, H-9); 1,64 (m, 1H, H-9a); 6,77 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-1'); 6,72 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, H-2'); 6,55 (s, 2H, H-4'); 3,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, H-1''); 5,45 (dt, $J = 6,5$; 1,0 Hz, 1H, H-2''); 0,06 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,07 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Si}$); 0,26 (s, 12H, $4 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); 0,84 (s, 3H, CH_3); 0,90 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$); 1,01 (s, 27H, $9 \times \text{CH}_3$); 1,82 (s, 3H, CH_3); 1,02 (s, 3H, CH_3); 1,22 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) δ_{C} : 39,03 (C-1); 78,62 (C-2); 24,42 (C-3); 37,88 (C-4); 77,22 (C-4a); 144,58 (C-5); 116,68 (C-6); 129,49 (C-7); 126,06 (C-8); 123,19 (C-8a); 23,45 (C-9); 47,07 (C-9a); 144,76 (C-10a); 20,06 (C-11); 27,86 (C-13); 128,45 (C-1'); 128,74 (C-2'); 136,89 (C-3'); 154,85 (C-5' + C-7'); 109,71 (C-4'+C-8'); 119,96 (C-6'); 28,68 (C-1''); 145,32 (C-2''); 125,99 (C-3''); 12,33 (C-5''); 171,36 (COOH); -4,92 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,33 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -4,22 ($4 \times \text{CH}_3\text{-Si}$); -4,10 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); -3,97 ($\text{CH}_3\text{-Si}$); 12,38 (C-4''); 14,78 (C-12); 18,09 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 18,29 ($2 \times \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 18,46 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 25,79 ($6 \times \text{CH}_3$); 25,87 ($6 \times \text{CH}_3$);



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp chất 5

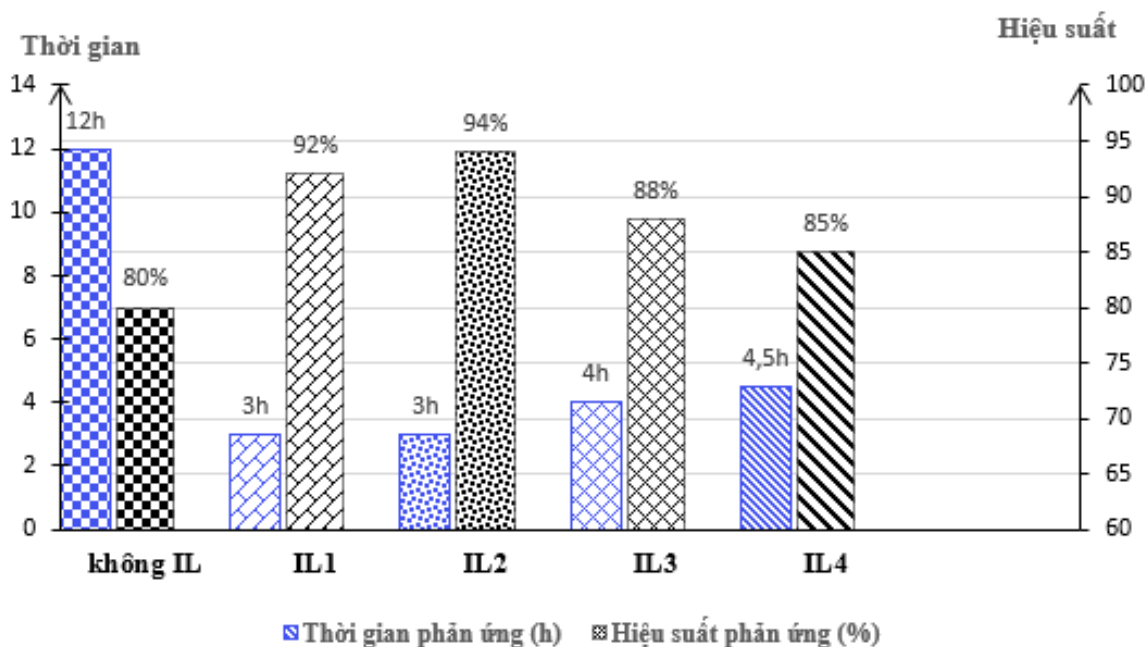
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Bảng 1: Bảng hiệu suất phản ứng oxi hóa tổng hợp chất 5

Phản ứng [#]	Chất lỏng ion (IL) (1eq)	Thời gian phản ứng (h)	Hiệu suất phản ứng (%)	Khối lượng (mg)
1	-	12	80	74,8
2	IL1	3	92	86
3	IL2	3	94	87,9
4	IL3	4	88	82,3
5	IL4	4,5	85	79,5

[#]Tất cả các phản ứng được tiến hành theo điều kiện như sau: Chất **4** (0,1 mmol, 1 eq), NaH_2PO_4 (20 eq), NaClO_2 (10 eq), 2 methyl-buten-2 (2 mL), *t*-BuOH/ H_2O (2:1, v/v) ở nhiệt độ phòng.

“-”: Không sử dụng chất lỏng ion.



Hình 3. Sơ đồ hiệu suất và thời gian phản ứng tổng hợp chất 5 sử dụng các tác nhân khác nhau

Hiện nay chất lỏng ion dạng ammonium từ (-)-ephedrine và 1-methylimidazole đang được sử dụng rất hiệu quả trong các phản ứng tổng hợp hữu cơ như phản ứng Baylis-Hillman, phản ứng aza-Diels-Alder [1, 12-16]. Trong một công bố trước đây chúng tôi đã sử dụng chất lỏng ion thương mại làm xúc tác trong phản ứng oxi hóa alcohol thành andehyde, một hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp dẫn xuất của schweinfurthin G [17]. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành tổng hợp được 4 chất lỏng ion (**IL1** - **IL4**) và sử dụng 4 chất lỏng ion dạng ephedrinium hexafluorophosphate (**IL1**), ephedrinium trifloromethanesulfonate (**IL2**), imidazolium trifloromethanesulfonate (**IL3**) và imidazolium hexafluorophosphate (**IL4**) làm tác nhân xúc tác cho phản ứng tổng hợp acid (5). Hợp chất **4** đã được tổng hợp thông qua 3 bước từ chất đầu schweinfurthin G [17]. Sau đó aldehyde **4** được oxi hóa thành acid **5** theo điều kiện của phản ứng oxi hóa Pinnick. Ở điều kiện thường, không sử dụng chất lỏng ion, thời gian phản ứng được thực hiện trong 12 tiếng, hiệu suất đạt 80%. Tuy nhiên khi tiến hành phản ứng trên với cùng điều kiện sử dụng tác nhân, nhiệt độ và có sử dụng xúc tác là 4 chất lỏng ion tổng hợp được (**IL1** - **IL4**) thì thời gian phản ứng được rút ngắn xuống (3-4, 5 giờ), đồng thời hiệu suất của phản ứng cao hơn đạt từ 85-94% (Bảng 1).

Trong số 4 chất lỏng ion thì hợp chất **IL2** có hiệu quả nhất trong việc cải thiện về cả thời gian phản

ứng và hiệu suất của phản ứng. Các chất lỏng ion **IL3** và **IL4** cũng giúp tăng hiệu suất và giảm thời gian phản ứng, tuy nhiên hiệu suất không bằng chất lỏng ion **IL1** và **IL2**. Như vậy, đối với các chất lỏng ion bất đối dạng ammonium từ (-)-ephedrine cho hiệu suất cao hơn (92% với **IL1** và 94% với **IL2**) và thời gian phản ứng cũng ngắn hơn (3 giờ) so với các chất lỏng ion dạng ammonium từ 1-methylimidazole (Hình 3). Điều này cũng phù hợp với các công bố của các nhóm nghiên cứu khác [12, 18-20].

Các hợp chất trung gian và chất **5** thu được được xác định cấu trúc hóa học bằng các phương pháp phổ. Phổ khối ESI-MS của **5** thấy xuất hiện pic ion giả phân tử ở m/z 951,6 $[M+H]^+$. Phổ 1H -NMR của hợp chất **5** rất giống với hợp chất **4** [17], xuất hiện tín hiệu của 4 proton thơm ở δ_H 6,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-6); 6,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-8); 6,55 (s, 2H, H-4' + H-8'), 3 proton olefin ở δ_H 6,77 (d, $J = 16,0$ Hz, H-1'); 6,72 (d, $J = 16,0$ Hz, H-2'), 5,45 (dt, $J = 6,5$; 1,0 Hz, 1H, H-2''), 1 nhóm oxymethine ở δ_H 3,37 (dd, $J = 11,5$; 4,0 Hz, 1H, H-2) và các proton béo. Trên phổ ^{13}C -NMR và DEPT của **5** thấy xuất hiện tín hiệu của nhóm carboxyl ở δ_C 171,4 (C=O) thay cho nhóm carbonyl aldehyde của **4** (δ_C 195,3) [17], chứng tỏ **4** đã được oxi hóa thành **5**. Từ các dữ liệu phổ cho phép xác định hợp chất **5** chính là acid cần tổng hợp.

4. KẾT LUẬN

Bằng cách sử dụng lò vi sóng đã tổng hợp được 4 chất lỏng ion là (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N,N*-dimethylephedrinium hexafluorophosphate (**IL1**), (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N,N*-dimethylephedrinium trifloromethane-sulfonate (**IL2**), 1-methyl-3-*n*-octylimidazolium trifloromethanesulfonate (**IL3**), và 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (**IL4**). Ứng dụng các chất lỏng ion tổng hợp được vào phản ứng tổng hợp chất trung gian acid (**5**) giúp rút ngắn thời gian, nâng cao hiệu suất phản ứng. Trong đó các chất lỏng ion bất đối **IL1** và **IL2** với phần cation là (1*R*,2*S*)-*N*-octyl-*N,N*-dimethylephedrinium cho hiệu suất phản ứng cao hơn và rút ngắn thời gian phản ứng so với các chất lỏng ion có gốc cation là 1-methyl-3-*n*-octylimidazolium (**IL3**) và 1-butyl-3-methylimidazolium (**IL4**).

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn tới GS. Võ Thanh Giang- Trường Đại học Paris-Saclay- Cộng hòa Pháp đã cung cấp hóa chất đầu để nhóm tổng hợp chất lỏng ion. Nghiên cứu này được tài trợ bởi quỹ NAFOSTED, mã số đề tài: 04/2019/TN

Cam kết: Tôi xin cam đoan đây là công trình của nhóm nghiên cứu và chưa gửi đăng nội dung này ở bất kỳ tạp chí nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Van Buu ON, Aupoix A, Vo-Thanh G, (2009). Synthesis of novel chiral imidazolium-based ionic liquids derived from isosorbide and their applications in asymmetric aza Diels–Alder reaction. *Tetrahedron*, **65**(11), 2260-2265.
- [2] Baudequin C, Brégeon D, Levillain J, Guillen F, Plaquevent JC, Gaumont AC, (2005). Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents? Design, synthesis and applications for chiral recognition and asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**(24), 3921-3945.
- [3] Chen X, Li X, Hu A, Wang F, (2008). Advances in chiral ionic liquids derived from natural amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**(1), 1-14.
- [4] Truong T-K-T, Nguyen Van Buu O, Aupoix A, Pegot B, Vo-Thanh G, (2012). Chiral ionic liquids derived from (-)-Ephedrine and carbohydrates: Synthesis, properties and applications to asymmetric synthesis and catalysis. *Current Organic Synthesis*, **9**(1), 53-64.
- [5] Đặng Thị Tuyết Anh, Lê Ngọc Thạch, (2007). Synthesis of room temperature ionic liquid alkylpyridinium bromide in green chemistry conditions. *National Conference on Science & Technology of Organic Chemistry*. 2007.
- [6] Phan Thanh Sơn Nam, Nguyễn Thị Hoài An, Lê Thị Ngọc Diễm, (2009). Heck reactions of aryl halides with styrene using 1-butyl-3-methylimidazolium bromide ionic liquid as a green solvent under microwave irradiation. *Vietnam Journal of Chemistry*, **47**(5), 566-566.
- [7] Phan Thanh Sơn Nam, Trương Vũ Thành, Nguyễn Thị Duy Hiền, Võ Thị Nguyệt, (2009). Suzuki reactions of aryl halides with phenylboronic acid using imidazolium-based ionic liquid as a green solvent under microwave irradiation. *Vietnam Journal of Chemistry*, **47**(5), 596-596.
- [8] Phan Thanh Sơn Nam, Mai Thị Ngọc Hạ, (2010). Microwave-assisted Suzuki reaction of aryl halide with phenylboronic acid using ionic liquid as green solvent. *Vietnam Journal of Science and Technology*, **48**(2A), 168-175.
- [9] Phí Thị Đào, Đoàn Thị Mai Hương, Phạm Văn Cường, Nguyễn Văn Hùng, Pégot B, Võ Thanh Giang, Châu Văn Minh, (2012). Nghiên cứu tổng hợp một số chất lỏng ion bất đối xứng trong điều kiện vi sóng không sử dụng dung môi. *Tạp Chí Khoa Học và Công Nghệ*, **50**(3D), 932-937.
- [10] Vo-Thanh G, Pegot B, Loupy A, (2004). Solvent- free microwave- assisted preparation of chiral ionic liquids from (-)- *N*-methylephedrine. *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**(5), 1112-1116.
- [11] Papaiconomou N, Yakelis N, Salminen J, Bergman R, Prausnitz JM, (2006). Synthesis and properties of seven ionic liquids containing 1-methyl-3-octylimidazolium or 1-butyl-4-methylpyridinium cations. *Journal of Chemical & Engineering Data*, **51**(4), 1389-1393.
- [12] Pégot B, Vo-Thanh G, Gori D, Loupy A, (2004). First application of chiral ionic liquids in asymmetric Baylis–Hillman reaction. *Tetrahedron Letters*, **45**(34), 6425-6428.
- [13] Pégot B, Van Buu ON, Gori D, Vo-Thanh G, (2006). Asymmetric aza-Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with imines in a chiral reaction medium. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2**(1), 18.
- [14] Pegot B, Vo-Thanh G, (2005). Ionic liquid promoted aza-Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with imines. *Synlett*, **2005**(09), 1409-1412.
- [15] Vekariya RL, (2017). A review of ionic liquids: Applications towards catalytic organic

transformations. *Journal of Molecular Liquids*, **227**, 44-60.

[16] Ghandi K, (2014). A review of ionic liquids, their limits and applications. *Green and Sustainable Chemistry*, **2014(1)**, 44-53.

[17] Nguyễn Thùy Linh, Bùi Thị Minh Ánh, Trần Văn Hiệu, Phí Thị Đào, Trần Thu Hương, Đoàn Thị Mai Hương, Phạm Văn Cường, (2023). Synthesis of intermediate derivatives from Schweinfurthin G using chiral ionic liquid. *Vietnam Journal of Science and Technology*, **61(5)**, 751-758.

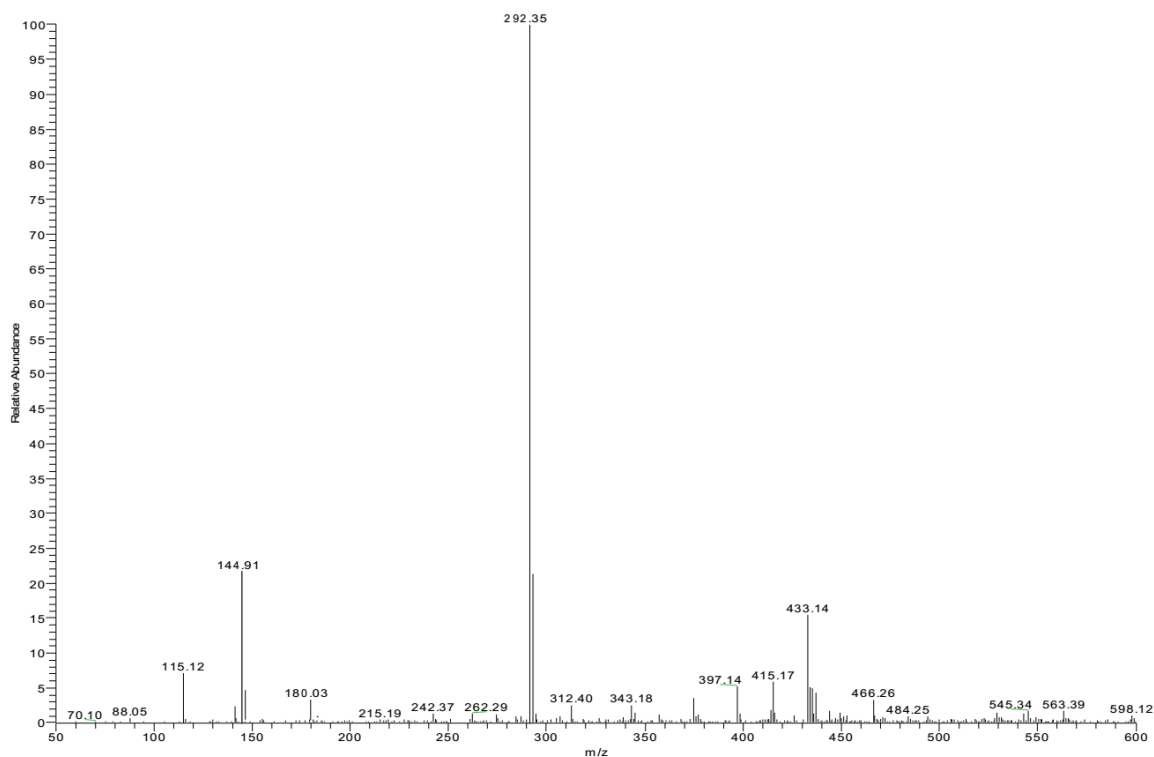
[18] Zhang X, Wang Z, Wang K, Reyes-Labarta JA, Gao J, Xu D, Wang Y, (2020). Liquid-liquid

phase equilibrium and interaction exploration for separation of azeotrope (2, 2, 3, 3-tetrafluoro-1-propanol+ water) with two imidazolium-based ionic liquids. *Journal of Molecular Liquids*, **300**, 112266.

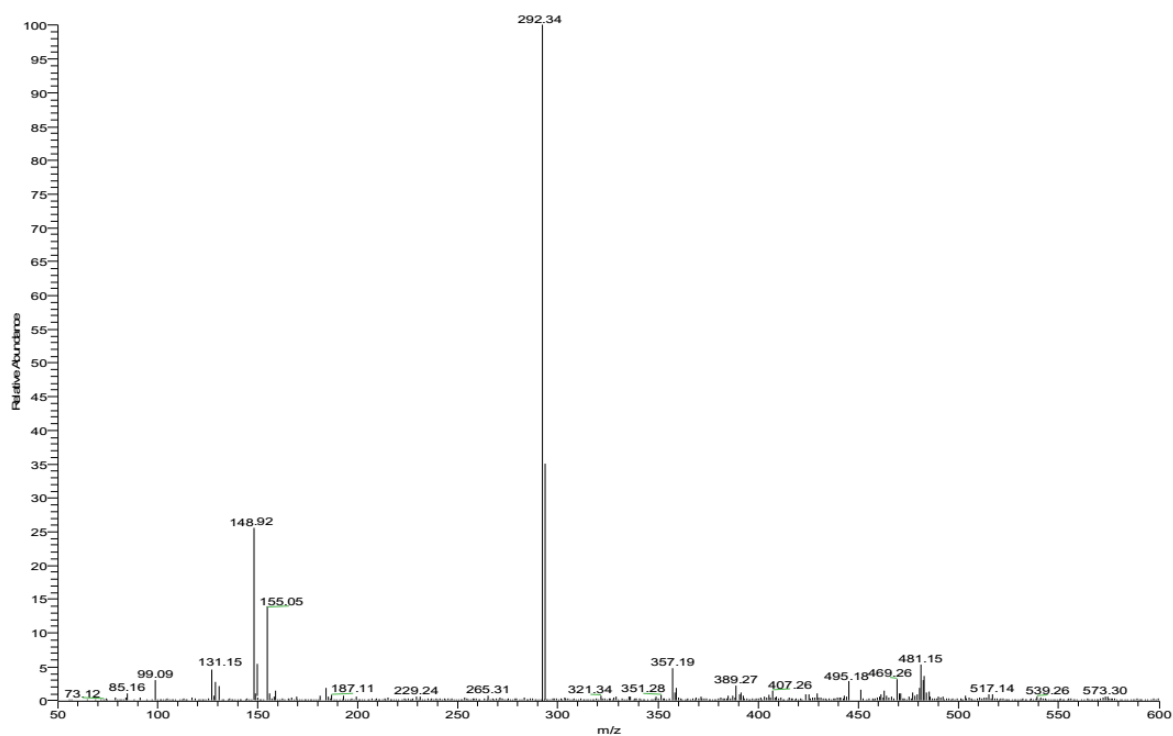
[19] Welton T, (2018). Ionic liquids: a brief history. *Biophysical Reviews*, **10(3)**, 691-706.

[20] Kolbeck C, Cremer T, Lovelock K, Paape N, Schulz P, Wasserscheid P, Maier F, Steinruck HP, (2009). Influence of different anions on the surface composition of ionic liquids studied using ARXPS. *The Journal of Physical Chemistry B*, **113(25)**, 8682-8688.

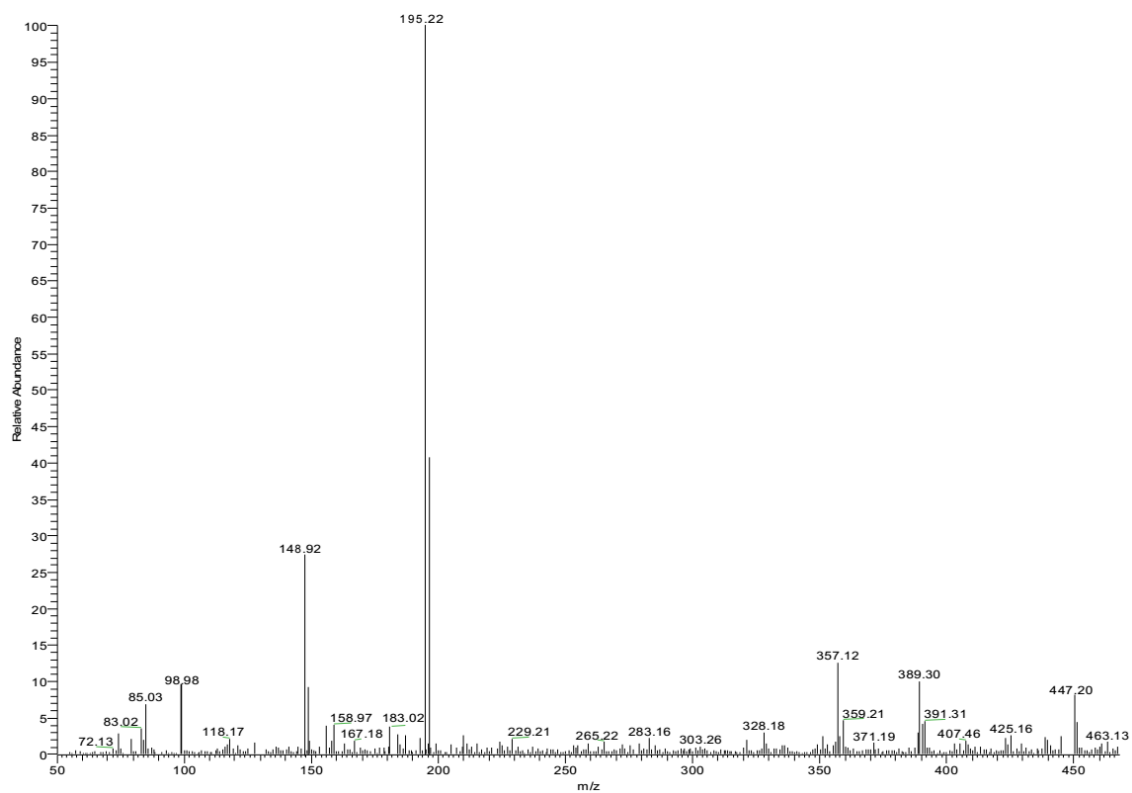
PHỤ LỤC



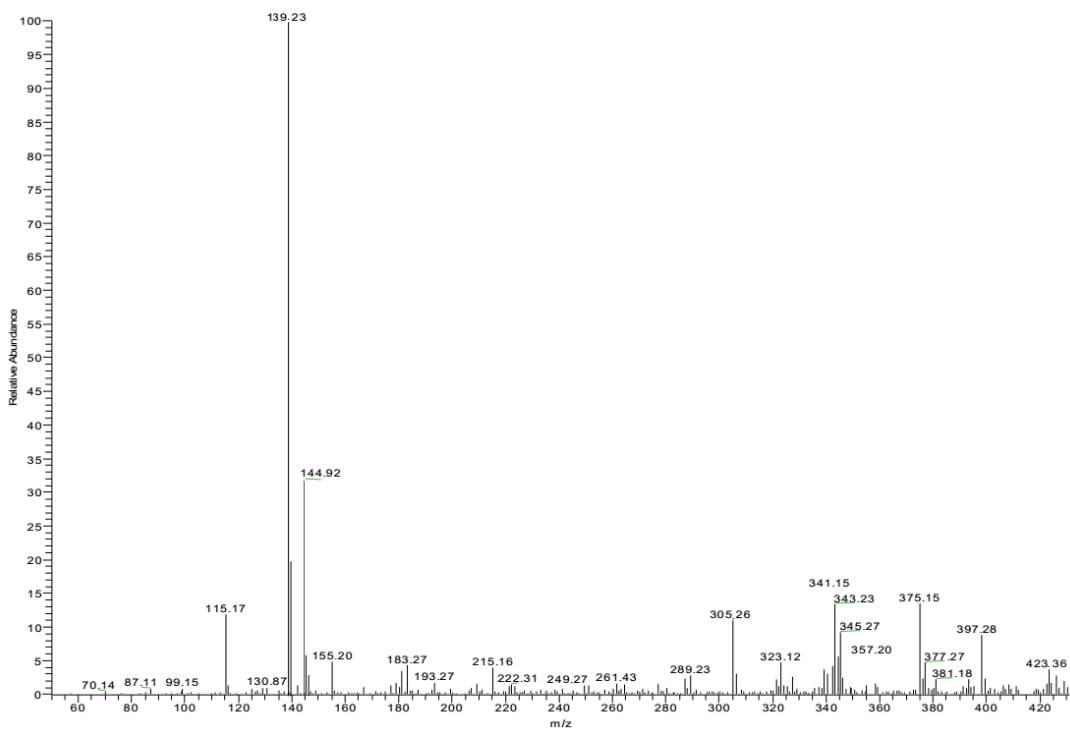
Hình 1. Phổ ESI-MS của chất IL1



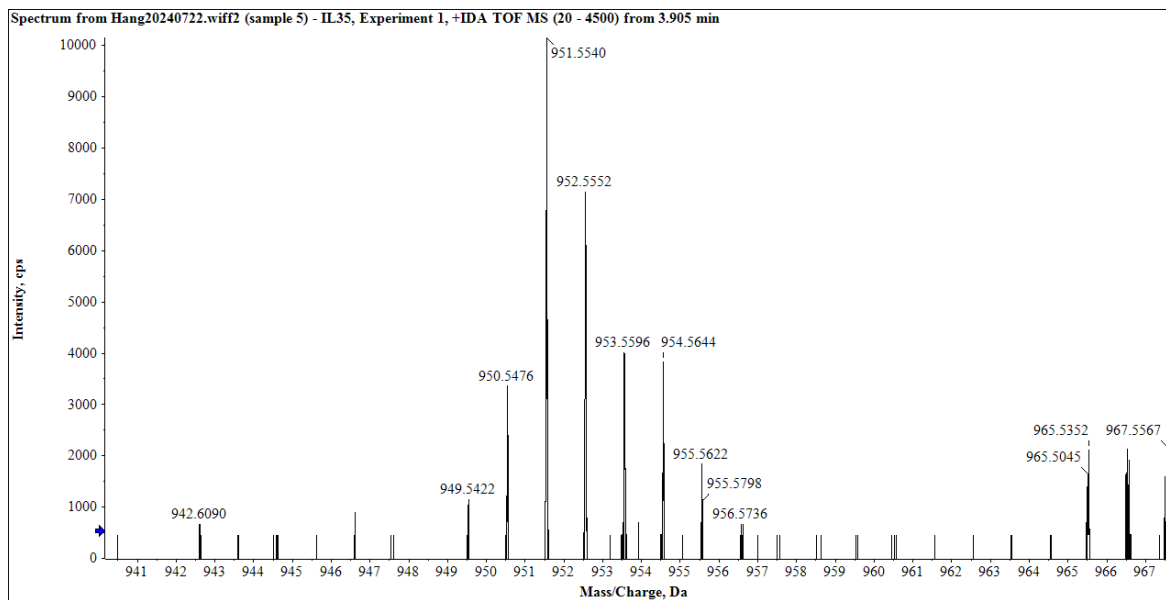
Hình 2. Phổ ESI-MS của chất IL2



Hình 3. Phổ ESI-MS của chất IL3



Hình 4. Phổ ESI-MS của chất IL4



Hình 5. Phổ HRESI-MS của chất 5