

HOẠT TÍNH XÚC TÁC CỦA Ga-MCM-41-SO₃H TRONG PHẢN ỨNG TỔNG HỢP DẪN XUẤT PHENYL- [1,2,4]-TRIAZOLE DINES

Đến tòa soạn 08-08-2022

Đỗ Văn Đăng, Đặng Văn Long

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

Email : dangdovan@hus.edu.vn

SUMMARY

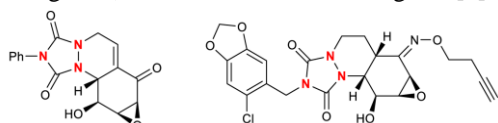
CATALYTIC ACTIVITY OF Ga-MCM-41-SO₃H FOR SYNTHESIS OF PHENYL-[1,2,4]-TRIAZOLE DINES DERIVATIVES

Novel Ga-MCM-41-SO₃H is designed as a sulfonated mesoporous hybrid organic-inorganic catalyst and is characterized by various modern techniques. The catalyst was used in the synthesis of various heterocyclic phenyl-[1,2,4]-triazolines through the reaction of aldehydes, urazole, and dimedone. Moreover, the catalyst was stable and reused at least three times without loss of catalytic activity.

Keywords: phenyl-[1,2,4]-triazole dines, Ga-MCM-41-SO₃H, multi-components.

1. MỞ ĐẦU

Ngày nay, phản ứng tổng hợp đa tác nhân được biết đến bởi tính đơn giản, tính chọn lọc cao trong việc tổng hợp các hợp chất dị vòng đa chức năng, đa dạng và có hoạt tính sinh học [1-3]. Ngoài ra, điểm nổi bật của phản ứng tổng hợp đa tác nhân là việc giảm các bước phản ứng đã tạo ra một con đường mạnh mẽ trong hóa học tổng hợp hữu cơ vì tính kinh tế và hiệu quả cao[4]. Một trong các ứng dụng của phản ứng tổng hợp đa tác nhân là tổng hợp các hợp chất dị vòng aza phổ biến trong tự nhiên do chúng được sử dụng rộng rãi trong dược phẩm, nông nghiệp và hóa học [5]. Ví dụ, pyrazolourazoles có tính ứng dụng cao do khả năng giảm đau, kháng khuẩn, điều trị dị ứng đau bụng và ngăn ngừa bệnh tiểu đường [6, 7], chất ức chế cảm ứng HSP (Hình 1) [8]. Spiro-pyrazole có các hoạt tính sinh học như kháng nấm, độc tế bào và thuốc kháng tim [9].



Hình 1. Một số hợp chất dị vòng khung aza có hoạt tính sinh học cao

Do có những ưu điểm vượt trội, rất nhiều nghiên cứu đã cố gắng phát triển các phương pháp tổng hợp dãy hợp chất này, đặc biệt là phương pháp phản ứng đa tác nhân. Ví dụ, De Bruycker và cộng sự đã báo cáo sự tổng hợp triazolinedione trong các phản ứng hữu cơ bằng các phương pháp khác nhau [10–13]. Tuy nhiên, các phương pháp đã được công bố chủ yếu sử dụng các chất xúc tác acid đồng thể, điều kiện phản ứng khắc nghiệt với nhiệt độ cao, đắt tiền, sử dụng nguyên liệu độc hại, thời gian phản ứng kéo dài và hiệu suất thấp. Do đó, vẫn còn đó những thách thức trong việc phát triển phương pháp tổng hợp hiệu quả các hợp chất dị vòng có tầm quan trọng trong y học này.

Theo quan điểm hóa học xanh, ngày càng có nhiều nhu cầu sử dụng chất xúc tác dị thể thay thế cho chất xúc tác đồng thể trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là trong tổng hợp hóa dược, do dễ dàng tách chất xúc tác ra khỏi sản phẩm và tái sử dụng nhiều lần [14]. Một trong các xúc tác dị thể tiềm năng là các xúc tác phát triển trên nền vật liệu mao quản do chúng có những

ưu điểm vượt trội như diện tích bề mặt riêng lớn, và dễ dàng biến tính bằng các nhóm chức hữu cơ. Gần đây, các chất xúc tác axit-bazo hoặc oxy hóa khử đã được phát triển bằng cách biến tính vật liệu mao quản, thông qua việc đưa các nguyên tố hoạt động vào bên trong thành lỗ [15]. MCM-41 là vật liệu mao quản trung bình có cấu trúc lục lăng trật tự với kích thước lỗ trung bình là 3,7 nm và diện tích bề mặt riêng cao (800–1.200 m²/g) [16]. Tuy nhiên, MCM-41 không thể được sử dụng trực tiếp như một chất xúc tác axit và cần phải biến tính để cải thiện tính axit của nó. Gần đây, một số công bố đã cho thấy khi thay thế các nguyên tử Si trong khung silica của MCM-41 bằng các nguyên tử kim loại (M-MCM-41), chẳng hạn như Al³⁺ [17], Ga³⁺ [18], dẫn đến tăng tính axit của MCM-41. Hơn nữa, vật liệu MCM-41 với các nhóm Si-OH hoạt động có thể dễ dàng đưa các nhóm -SO₃H lên trên bề mặt vật liệu để tăng tính acid. Do đó, M-MCM-41-SO₃H được kỳ vọng là một axit rắn đầy hứa hẹn với hoạt tính xúc tác cao, độ ổn định tuyệt vời và thời gian tồn tại lâu dài.

Do đó, để khắc phục những hạn chế nêu trên và tổng hợp các dẫn xuất aza phong phú, chúng tôi đã công bố một quy trình hiệu quả sử dụng điều kiện êm dịu và thuận tiện để tổng hợp phenyl-[1,2,4]-triazolidines sử dụng xúc tác dị thể Ga-MCM-41-SO₃H. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất xúc tác có thể được thu hồi dễ dàng chỉ bằng cách lọc đơn giản và được tái sử dụng mà không giảm hoạt tính trong tối đa ba lần thực hiện phản ứng.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất, phương pháp

Trong nghiên cứu này, các xúc tác, các tác nhân Ga(NO₃)₃, TEOS, CTABr, NH₄F, (EtO)₃SiC₃H₆SH, H₂O₂, aldehydes, urazole, dimedone và các dung môi như MeOH, EtOH, *i*-PrOH, BuOH, toluene có nguồn gốc từ Sigma- Aldrich và được sử dụng trực tiếp mà không cần qua tinh chế.

Phổ H¹-NMR được ghi trên thiết bị Bruker AVANCE III 500 MHz Giảm nhiễu xạ tia X (XRD) được đo trên thiết bị XRD-6100 của hãng Shimadzu, Nhật Bản sử dụng bước sóng

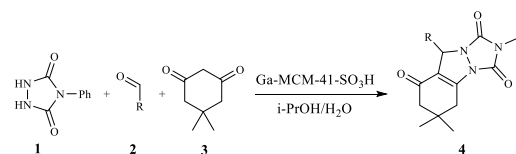
Cu Kα = 1.5406 Å⁰. Đường hấp phụ và giải hấp N₂ được đo trên thiết bị Bellsor mini của hãng BEL Japan Inc ở -196°C. Phổ năng lượng tán xạ tia X (EDX) được ghi trên thiết bị EDX-oxford Instruments, gắn cùng với kính hiển vi điện tử quét S-4800 của hãng Hitachi, Nhật Bản.

2.2. Tổng hợp xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H

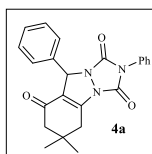
Đầu tiên Ga-MCM-41 được tổng hợp đơn giản theo các quy trình đã được công bố trước đây. CTABr, NH₄F và Ga(NO₃)₃ được hòa tan trong H₂O deion và gia nhiệt ở 50°C cho đến khi hỗn hợp tan hoàn toàn. Sau đó TEOS được nhỏ từ từ vào dung dịch trong điều kiện khuấy mạnh. Hỗn hợp được tiếp tục gia nhiệt ở 50°C trong 4 giờ. Chất rắn được lọc, rửa với H₂O, EtOH và làm khô ở 110°C trong 2 giờ sau đó nung trong không khí ở 550°C để loại bỏ chất hoạt động bề mặt trong 6 giờ thu được Ga-MCM-41. Vật liệu Ga-MCM-41 được làm khô ở 120°C sau đó thêm dung môi toluene và nhỏ từ từ (EtO)₃SiCH₂CH₂CH₂SH, hỗn hợp được đun hồi lưu qua đêm. Chất rắn được lọc, rửa với toluene, sau đó được xử lý với H₂O₂ trong 5 giờ thu được Ga-MCM-41-SO₃H.

2.3. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazolidines

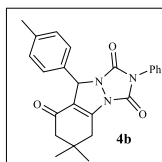
Quy trình chung 1 bước tổng hợp phenyl-[1,2,4]-triazole dines:



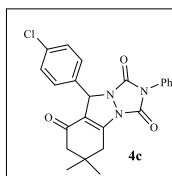
4-phenyl urazole (1 mmol), dimedone (1 mmol), and aldehydes (1 mmol) và 20 mg xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H được cho vào ống phản ứng dung tích 20 ml, 3 ml hỗn hợp H₂O và IPA được thêm vào (1/1 tỷ lệ thể tích). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 h. Kết thúc phản ứng, hỗn hợp được lọc và rửa với ethyl acetate để thu hồi xúc tác. Phần dịch lọc sau đó được cô quay để loại dung môi, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi hexane/ethyl acetate (1/2).



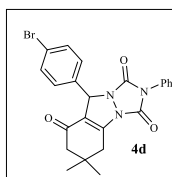
Chất rắn màu trắng, 97 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.20 (s, 6H, 2CH_3), 2.33 (s, 2H, CH_2), 2.93 (2H, AB system, $2\text{JHH} = 18.0$ Hz, CH_2), 5.54 (s, 1H, CH-Ar), 7.07–8.01 (m, 10H, Ar) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 28.2, 28.7, 34.8, 35.5, 51.3, 64.1, 120.1, 125.6, 127.1, 128.8, 128.9, 129.3, 130.7, 136.8, 149.0, 150.7, 151.0, 192.0.



Chất rắn màu trắng, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 6H, 2CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 2.82 (s, 2H, CH_2), 2.92 (s, 2H, CH_2), 6.18 (s, 1H, CH), 7.19–7.48 (m, 9H, H-Ar) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 28.3, 28.8, 34.8, 35.5, 51.3, 64.0, 120.1, 125.6, 127.0, 128.7, 129.3, 129.6, 130.8, 133.9, 138.8, 148.9, 150.5, 150.9, 192.0 ppm.



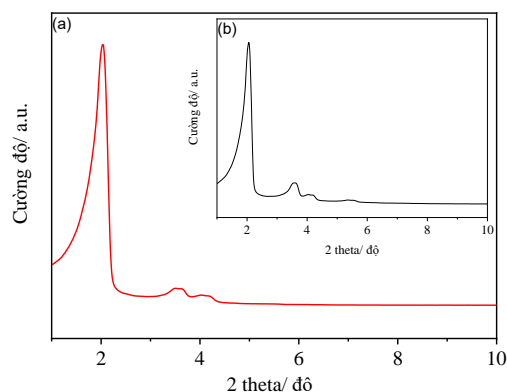
Chất rắn màu trắng, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (s, 6H, 2CH_3), 2.44 (s, 2H, CH_2), 2.90 (2H, AB system, $2\text{JHH} = 18.7$ Hz, CH_2), 5.61 (s, 1H, CH-Ar), 7.08–7.87 (m, 9H, Ar) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 28.2, 28.7, 34.7, 35.5, 51.2, 63.5, 119.7, 125.6, 128.6, 128.8, 129.0, 129.4, 130.7, 134.6, 135.6, 149.1, 151.0, 151.3, 192.0 ppm.



Chất rắn màu trắng, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (s, 6H, 2CH_3), 2.33 (s, 2H, CH_2), 2.90 (2H, AB system, $2\text{JHH} = 19.6$ Hz, CH_2), 6.17 (s, 1H, CH), 7.32–7.54 (m, 9H, H-Ar). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 28.3, 28.7, 34.8, 35.5, 51.2, 63.6, 119.7, 122.9, 125.6, 128.8, 129.4, 130.6, 132.1, 135.9, 149.1, 150.9, 151.2, 191.9 ppm.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

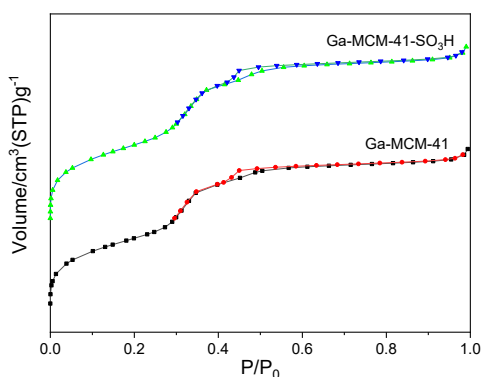
3.1. Đặc trưng vật liệu Ga-MCM-41-SO₃H



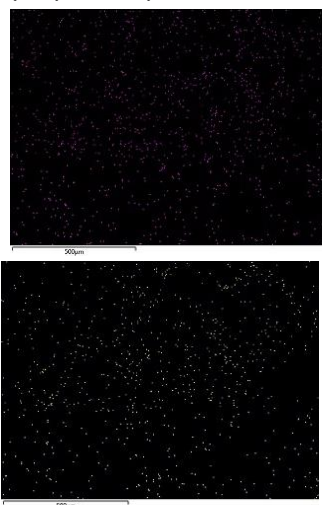
Hình 1. Giản đồ nhiễu xạ tia X của vật liệu (a) Ga-MCM-41-SO₃H; (b) Ga-MCM-41

Hình 1 chỉ ra giản đồ nhiễu xạ tia X của vật liệu Ga-MCM-41 trước và sau biến tính. Ga-MCM-41 (hình 1b) có một đỉnh nhiễu xạ sắc nét ở khoảng $2\theta = 2^\circ$ tương ứng với mặt phản xạ (100) của một mạng tinh thể lục lăng. Ngoài ra, các đỉnh nhỏ (110), (200) và (210) đặc trưng cho vật liệu mao quản cũng được quan sát thấy ở góc $3^\circ < 2\theta < 5^\circ$ [19]. Những kết quả này đã cho thấy sự hình thành của một cấu trúc mao quản lục lăng của vật liệu. Sau khi biến tính bằng nhóm SO₃H, hầu hết vị trí của các đỉnh nhiễu xạ đều giống nhau ngoại trừ sự giảm nhẹ cường độ của chúng, cho thấy rằng cấu trúc mao quản của Ga-MCM-41 đã được giữ nguyên sau biến tính.

Sự hình thành cấu trúc mao quản cũng được chứng minh bằng các phép đo hấp phụ-giải hấp N₂, trong đó cả hai đường đẳng nhiệt đi theo đường cong loại IV điển hình đặc trưng cho vật liệu mao quản trung bình như trong hình 2. Ngoài ra, có thể thấy được sự giảm nhất định diện tích BET (900 m²g⁻¹ đối với Ga-MCM-41 và 812 m²g⁻¹ với Ga-MCM-41-SO₃H) do sự hiện diện của các phối tử SO₃H trên các thành mao quản.



Hình 2. Các đường đẳng nhiệt hấp phụ – giải hấp N₂ của Ga-MCM-41 trước và sau biến tính. Phổ năng lượng tán xạ tia X (EDX) cũng đã được nghiên cứu để đánh giá thành phần bề mặt của vật liệu và được chỉ ra ở hình 3.



Hình 3. Phổ năng lượng tán xạ tia X(EDX) của vật liệu Ga-MCM-41-SO₃H: (a) Ga La1, (b) S Ka1. Kết quả hình 3 cho thấy Ga và SO₃H được phân bố đồng đều trong cấu trúc mao quản và thành phần nguyên tố được chỉ ra ở bảng 1. Kết quả cho thấy thành phần nguyên tố gần như phù hợp với tính toán chỉ có sự sai khác nhỏ.

Bảng 1. Thành phần nguyên tố bề mặt vật liệu Ga-MCM-41-SO₃H

N. tố	Loại	% K. lượng	% N. tử
O	K series	52.56	66.90
Si	K series	42.56	30.86
S	K series	2.37	1.50
Ga	L series	2.52	0.74
Tổng		100.00	100.00

3.2 Tổng hợp dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazolidines

Hoạt tính xúc tác của vật liệu Ga-MCM-41-SO₃H đã được sử dụng trong phản ứng đa tác nhân để tổng hợp các dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazolidines. Phản ứng giữa 4-phenyl-lurazole (1 mmol) 1, dimedone 2 (1 mmol), and benzaldehyde 3 (1 mmol) được sử dụng để nghiên cứu ảnh hưởng của các yếu tố tới quá trình tổng hợp phenyl-[1,2,4]-triazolidines. Trong phản ứng này, dung môi thường được sử dụng là các dung môi có độ phân cực lớn và phải hòa tan tốt các chất phản ứng, hoặc không sử dụng dung môi. Do đó, chúng tôi chọn dung môi phản ứng là các dung môi alcohol, cũng như hỗn hợp của alcohol và nước. Qua tối ưu hóa với các dung môi khác nhau, phản ứng cho hiệu suất tốt nhất với hỗn hợp dung môi iso-propanol (*i*-PrOH) và nước (97%). Điều kiện không dung môi cũng đã được khảo sát. Kết quả cho thấy khi sử dụng điều kiện không dung môi, nhiệt độ phản ứng tăng lên 80°C. Ngoài ra, để thấy được sự ưu việt của xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H, các xúc tác như zeolite cũng đã được sử dụng trong phản ứng được chỉ ra ở bảng 2.

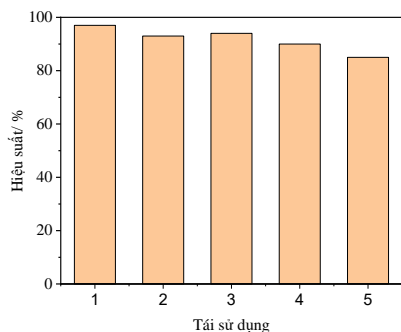
Bảng 2. Tối ưu hóa điều kiện phản ứng^a

Stt	X.tác	D.môi	N.độ	H ^b (%)
1	Ga-MCM-41-SO ₃ H	MeOH	50	73
2	Ga-MCM-41-SO ₃ H	EtOH	50	75
3	Ga-MCM-41-SO ₃ H	<i>i</i> -PrOH	50	79
4	Ga-MCM-41-SO ₃ H	<i>n</i> -Butanol	50	69
5	Ga-MCM-41-SO ₃ H	-	80	90
6	Ga-MCM-41-SO ₃ H	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	50	97
7	zeolite Y (CBV500)	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	50	67
8	zeolite Y (CBV720)	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O	50	70

^a Sử dụng phản ứng tổng hợp 4a để khảo sát điều kiện tối ưu

^b Hiệu suất tách bằng cột sắc ký silica gel.

Kết quả nghiên cứu cho thấy đối với các xúc tác zeolite thương mại cũng cho hiệu suất khá cao do có lượng tâm acid broned. Tuy nhiên, xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H vẫn cho hiệu suất cao nhất điều này có thể giải thích do cấu trúc của Ga-MCM-41-SO₃H có mao quản rộng hơn, các tác nhân dễ dàng tiếp cận thành mao quản nơi có tâm hoạt động xúc tác để phản ứng xảy ra dễ dàng.

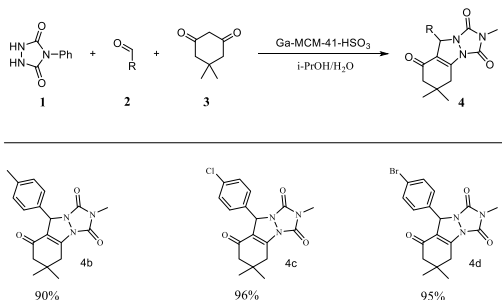


Hình 4. Tái sinh xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H

Khả năng tái sinh xúc tác đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng phản ứng tổng hợp 4c, sử dụng xúc tác Ga-MCM-41-SO₃H, trong iPrOH/H₂O ở nhiệt độ 50°C (Hình 4). Sau khi kết thúc phản ứng, chất xúc tác được tinh chế bằng ly tâm, và sau đó rửa nhiều lần (ít nhất 5 lần) bằng i-PrOH và nước. Kiểm tra độ sạch của xúc tác bằng sắc ký lớp mỏng phần nước rửa. Sau đó xúc tác được sấy khô đến khối lượng không đổi và sử dụng cho phản ứng tiếp theo. Kết quả nghiên cứu cho thấy xúc tác có thể tái sử dụng ít nhất 5 lần mà gần như không có sự mất hoạt tính.

Ngoài ra, áp dụng điều kiện tối ưu, chúng tôi tổng hợp các dẫn xuất của phenyl-[1,2,4]-triazolidines cho hiệu suất cao.

Bảng 2. Tổng hợp các dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazole dines



Phương pháp ứng dụng xúc tác dị thể Ga-MCM-41-SO₃H, một loại zeolite biến tính, cho tổng hợp các dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazolidines cho hiệu suất cao (lên đến 96 %), cho dẫn xuất có nhóm thế phong phú.

4. KẾT LUẬN

Các dẫn xuất phenyl-[1,2,4]-triazolidines đã được tổng hợp bằng phương pháp tổng hợp đa tác nhân, sử dụng xúc tác dị thể Ga-MCM-41-SO₃H. Quy trình tổng hợp đơn giản, điều kiện phản ứng êm dịu với hiệu suất cao. Ngoài ra vật liệu xúc tác bền và có thể tái sử dụng ít nhất 5 lần mà không làm giảm hoạt tính xúc tác.

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 104.05-2018.29. Tác giả liên hệ: Đỗ Văn Đăng, email: dangdovan@hus.edu.vn

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] G. Mohammadi Ziarani, F. Mohajer, R. Moradi, P. Mofatehnia, *Curr. Org. Synth.*, vol 16, 7 (2019)
- [2] G. Mohammadi Ziarani, P. Mofatehnia, F. Mohajer, R. Moradi, B.B. Popatkar, G.A. Meshram, S. Uruş, M. Keleş, S.K. Akkaya, K.S. Mohamed, *Heterocycles*, vol 100, 7 (2020)
- [3] G. Mohammadi Ziarani, F. Javadi, F. Mohajer, *Curr. Org. Chem.*, vol 25, 7 (2021)
- [4] V. K.-Y. Lo, Y. Liu, M.-K. Wong and C.-M. Che, *Org. Lett.*, vol 8, 1529-1532 (2006)
- [5] F. Behbahani, F.M. Golchin, *J. Taibah Univ. Sci.*, vol 11, 1 (2017)
- [6] A. Eid, K. Ma, H. Fahmy, *J. Pharm. Belg.*, vol 4, 47525 (1978)
- [7] H.-J. Park, K. Lee, S.-J. Park, B. Ahn, J.-C. Lee, H. Cho, K.-I. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol 15, 13 (2005)

- [8] S. Gupta, P. Saluja, J.M. Khurana, *Tetrahedron*, vol 72, 27 (2016)
- [9] G. Mohammadi Ziarani, M. Rad, F. Mohajer, H. Sehwat, R. Tomar, *Curr. Org. Chem.*, vol 25, 9 (2021)
- [10] R. Mathur, K. S. Negi, R. Shrivastava and R. Nair, *RSC Advances*, 2021, **11**, 1376-1393; bV. K. Sharma and S. K. Singh, *RSC Advances*, vol 7, 2682-2732 (2017)
- [11] S. Das Sharma, P. Hazarika and D. Konwar, *Catal. Commun.*, vol 9, 709-714 (2008)
- [12] G. Sabitha, K. Arundhathi, K. Sudhakar, B. S. Sastry and J. S. Yadav, *Synth. Commun.*, vol 39, 2843-2851 (2009)
- [13] S. Ko and C.-F. Yao, *Tetrahedron*, vol 62, 7293-7299 (2006)
- [14] B. Changmai, G. Pathak, J. M. H. Anal and L. Rokhum, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, vol 47, 740-753 (2020)
- [15] A. Taguchi and F. Schüth, *Microporous Mesoporous Mater.*, vol 77, 1-45 (2005)
- [16] J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. E. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins and J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, vol 114, 10834-10843 (1992)
- [17] D. Zhang, R. Wang and X. Yang, *Catal. Commun.*, vol 12, 399-402 (2011)
- [18] J. M. Campos, J. P. Lourenço, A. Fernandes and M. R. Ribeiro, *Catal. Commun.*, vol 10, 71-73 (2008)
- [19] R. Luque, J. M. Campelo, T. D. Conesa, D. Luna, J. M. Marinas, A. A. Romero, *Microporous and Mesoporous Materials*, vol 103, 333-340 (2007)