

TỔNG HỢP 3-NAPTOXI-1,2-EPOXIPROPAN TRONG ĐIỀU KIỆN HÓA HỌC XANH

PHẠM THANH NHÃ^{*}, LÊ NGỌC THẠCH^{**}

TÓM TẮT

3-Naptoxi-1,2-epoxipropan được điều chế từ phản ứng mở vòng epoxid giữa 1- và 2-naptoxi và epichlorohidrin. Hiệu suất đạt được khá cao (81-82 %) khi sử dụng phương pháp kích hoạt phản ứng bằng vi sóng kết hợp với xúc tác chuyển pha (TBAB) trong điều kiện không dung môi với sự hiện diện của NaOH và K₂CO₃. Quy trình này được so sánh với phương pháp đun nóng cổ điển để thấy được tính ưu việt của vi sóng.

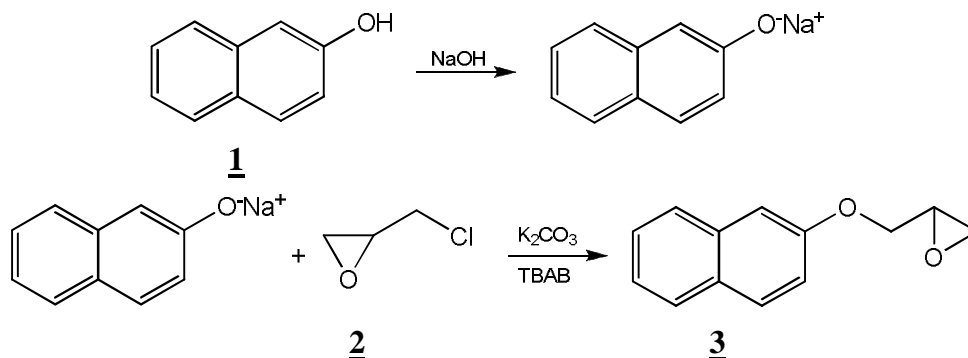
ABSTRACT

Synthesis of 3-naphthoxy-1, 2-epoxypropane under Green Chemistry conditions

3-(2-Naphthoxy)-1,2-epoxypropane can be prepared by the reaction between 2-naphthol and epichlorohydrin. The performance was high (81-82 %) when the reaction took place under microwave irradiation associating tetrabutylammonium bromide (TBAB), solvent-free condition and the presence of NaOH/K₂CO₃. This procedure was compared with conventional heating to emphasize the optimality of microwave.

1. Đặt vấn đề

Trong phản ứng Williamson [8], được dùng để tổng hợp 3-(2-naptoxi)-1,2-epoxipropan, **3**, chất nền (epichlorohidrin, **2**) và tác chất (naptoxiđ natrium) thường tồn tại ở hai pha khác nhau (lỏng, rắn) nên phản ứng rất khó xảy ra.



Cách khắc phục truyền thống thường là sử dụng một dung môi có thể hòa tan được cả hai hợp chất trên, thí dụ như etanol. Tuy nhiên, việc làm này lại đưa đến sự dung môi hóa tác nhân thân hạch rất mạnh. Để hạn chế điều đó, gần đây dung môi

^{*} CN, Khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TP HCM

^{**} PGS TS, Lê Ngọc Thạch, Khoa Hóa học, Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TP HCM

phân cực phi proton được sử dụng nhưng chúng lại đắt tiền, độc hại và khó khăn trong việc thu hồi [2].

Một số nghiên cứu về cách thực hiện phản ứng này đã được báo cáo [5].

Hiện nay, những phản ứng lưỡng pha rắn-lỏng như trên thường được thực hiện theo các nguyên tắc của Hóa học xanh [4]. Do đó trong bài báo này, chúng tôi đề nghị thực hiện phản ứng nói trên trong điều kiện không dung môi, dưới sự chiếu xạ vi sóng, kết hợp với xúc tác chuyển pha bromur tetrabutylamonium (TBAB) [1].

3-(2-Naptoxi)-1,2-epoxipropan, **3**, là trung gian dùng để tổng hợp nhiều hợp chất có giá trị trong dược phẩm [5b,7].

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Epichlorohidrin, TBAB của Aldrich. 1-, 2-Naptol và các hóa chất khác của Merck.

2.2. Thiết bị

Sự chiếu xạ vi sóng được thực hiện trong lò vi sóng gia dụng cải tiến SANYO ED-D9553N, 2450 MHz [3]. Nhiệt độ của phản ứng được đo ngay khi sự chiếu xạ chấm dứt. Việc chiếu xạ siêu âm được thực hiện trong bồn siêu âm POWER SONIC 405, 40 kHz.

2.3. Xác định hiệu suất

Hiệu suất phản ứng được xác định dựa theo kết quả sắc ký khí ghi trên máy GC HP-5860, cột mao quản HP-1.

2.4. Xác định cơ cấu

Cơ cấu sản phẩm được xác định:

- Nhiệt độ nóng chảy được đo trên dung điếm kế Büchi B-545;
- Phổ hồng ngoại được ghi trên máy Equinox 55;
- Phổ ^1H và ^{13}C NMR được ghi trên máy Bruker AC-500.

2.5. Thực nghiệm tổng quát

Cân và cho vào ống nghiệm đường kính 20 mm lần lượt các hóa chất như sau: 2-naptol, NaOH, K_2CO_3 , TBAB và cuối cùng là chất nền epichlorohidrin theo những đương lượng mol nhất định. Sau đó phản ứng được hoạt hóa dưới những điều kiện: - chiếu xạ vi sóng; - đun khuấy từ; - chiếu xạ siêu âm, - khuấy từ nhiệt độ phòng. Thêm 50 ml nước vào hỗn hợp sau phản ứng. Dung dịch này được ly trích với dietil eter 3 lần (mỗi lần 20 ml). Phần nước được giữ lại, dồn chung để thu hồi TBAB. Sau đó, dung dịch dietil eter được rửa lại với 50 ml nước. Dung dịch sau khi rửa được làm khan bằng Na_2SO_4 . Cuối cùng cô quay thu hồi dung môi, cân và ghi kết quả GC để xác định hiệu suất phản ứng.

3. Kết quả và thảo luận

Trước hết, phản ứng tổng hợp 3-(2-naptol)-1,2-epoxipropan được tiến hành tối ưu hóa dưới sự kích hoạt của vi sóng. Sau đó, những điều kiện tối ưu này được lập lại trong phương pháp đun khuấy từ và chiếu xạ siêu âm để so sánh. Cuối cùng, phản ứng này được áp dụng khảo sát cho trường hợp 1-naptol.

3.1. Khảo sát phản ứng dưới sự chiếu xạ vi sóng

Công suất của lò vi sóng là 80 W và tốc độ khuấy từ 100 vòng/phút được giữ cố định. Những yếu tố khác thay đổi trong quá trình khảo sát như:

- Tỷ lệ mol tác chất:chất nền
- Thời gian phản ứng
- Lượng K_2CO_3
- Lượng TBAB.

3.1.1. Khảo sát tỷ lệ mol tác chất:chất nền

Giữ yên:

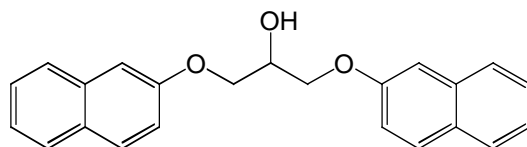
- Thời gian: 4 phút
- 2-Naptol: 5 mmol (0,72 g)
- K_2CO_3 : 5 mmol (0,69 g)
- NaOH: 5 mmol (0,20 g)
- Xúc tác TBAB: 0,161 g (10 % mol).

Thay đổi tỷ lệ mol 1:2, kết quả được ghi trong bảng 1.

Bảng 1. Hiệu suất theo tỷ lệ mol 1:2

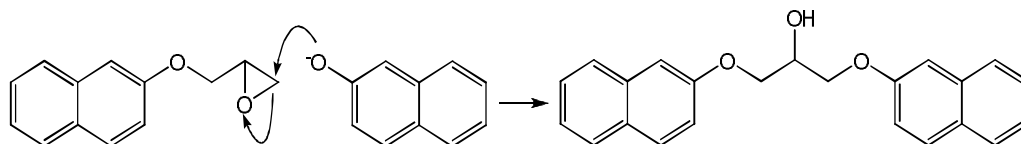
Stt	<u>1:2</u>	Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%)
			<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
1	1:1	92	4,08	55,66	38,62	53
2	1:2	95	4,44	81,18	14,38	82
3	1:3	94	16,21	75,86	7,92	82

Với tỷ lệ mol 2-naptol: epichlorohidrin là 1:1, hiệu suất 3 thu được rất thấp (53 %) do có sự tạo thành rất nhiều sản phẩm phụ 4. Nhận thấy, khi tăng lượng epichlorohidrin đến tỷ lệ mol là 1:2, hiệu suất sản phẩm đạt đến 82%, do lượng epichlorohidrin bao quanh tác nhân thân hạch nhiều hơn làm tăng khả năng phản ứng, đồng thời giảm khả năng phản ứng giữa tác nhân thân hạch vào sản phẩm chính 3 để thành sản phẩm phụ 4.



4

Cơ chế hình thành sản phẩm phụ **4** được đề nghị như sau:



Khi tiếp tục tăng tỉ lệ mol, hiệu suất không tăng thêm lên nhiều, nên chọn tỉ lệ mol 1:2 để khảo sát những yếu tố còn lại.

3.1.2. Khảo sát thời gian phản ứng

Giữ yên:

- 2-Naptol: 5 mmol (0,72 g)
- K_2CO_3 : 5 mmol (0,69 g)
- NaOH: 5 mmol (0,2 g)
- Xúc tác TBAB: 0,161 g (10 % mol)
- Epichlorohidrin: 10 mmol (0,925 g).

Thay đổi thời gian phản ứng, kết quả được ghi trong bảng 2.

Bảng 2. Hiệu suất phản ứng theo thời gian

Stt	Thời gian (phút)	Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%)
			2	3	4	
1	2	56	23,27	21,95	-	13
2	3	102	13,14	75,30	11,55	78
3	4	95	4,44	81,18	14,38	82
4	5	96	8,02	77,21	13,39	78

Sau 4 phút thì phản ứng đạt hiệu suất cao nhất. Tăng thêm thời gian thì hiệu suất không tăng thêm. Chọn 4 phút để tiếp tục khảo sát.

3.1.3. Khảo sát lượng K_2CO_3

Giữ yên:

- Thời gian phản ứng: 4 phút
- 2-Naptol: 5 mmol (0,72 g)
- NaOH: 5 mmol (0,20 g)

- Xúc tác TBAB: 0,161 g (10% mol)
 - Epichlorohidrin: 10 mmol (0,925 g).
- Thay đổi lượng K_2CO_3 , kết quả được ghi trong bảng 3.

Bảng 3. Hiệu suất phản ứng theo lượng K_2CO_3

Stt	<u>1</u> : K_2CO_3	Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%)
			<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
1	1:0	91	13,10	72,16	14,74	69
2	1:1	95	4,44	81,18	14,38	82
3	1:2	94	5,91	82,47	11,62	79

K_2CO_3 được cho vào hỗn hợp phản ứng tạo nên hiệu ứng muối với NaOH, làm tăng vận tốc phản ứng [5b]. Hiệu suất đạt tốt nhất khi tỉ lệ mol 2-naptol: K_2CO_3 là 1:1. Khi tăng thêm K_2CO_3 , nhận thấy có sự khó khăn trong việc khuấy trộn hỗn hợp phản ứng, có lẽ vì vậy mà hiệu suất giảm.

3.1.4. Khảo sát lượng TBAB

Giữ yên:

- Thời gian phản ứng: 4 phút
 - 2-Naptol: 5 mmol (0,72 g)
 - NaOH: 5 mmol (0,72 g)
 - K_2CO_3 : 5 mmol (0,69 g)
 - Epichlorohidrin: 10 mmol (0,925 g).
- Thay đổi lượng TBAB, kết quả được ghi trong bảng 4.

Bảng 4. Hiệu suất phản ứng theo lượng TBAB

Stt	TBAB: <u>1</u>	Nhiệt độ (°C)	GC (%)			Hiệu suất (%)
			<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
1	0,075:1	94	8,46	73,73	15,91	77
2	0,100:1	95	4,44	81,18	14,38	82
3	0,125:1	94	7,95	75,78	16,27	81

Phản ứng đạt kết quả tốt nhất khi tỉ lệ mol TBAB: 2-naptol là 0,100:1. Ở tỉ lệ mol 0,125:1 hiệu suất cũng xấp xỉ. Do đó, với tỉ lệ 0,100:1 thì sự xúc tác chuyển pha đã bão hòa nên dù có tăng thêm thì hiệu suất cũng không tăng.

3.2. So sánh phản ứng khi chiếu xạ vi sóng và đun khuấy từ điều nhiệt

Đưa những điều kiện tối ưu đã khảo sát ở trên vào quá trình đun khuấy từ (95 °C), kết quả so sánh được ghi trong bảng 5.

Bảng 5. So sánh hiệu suất trong sự chiếu xạ vi sóng và đun nóng truyền thống

Stt	Phương pháp	GC (%)			Hiệu suất (%)
		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
1	Chiếu xạ vi sóng	4,44	81,18	14,38	82
2	Đun khuấy từ	34,12	62,73	3,14	57

Phương pháp chiếu xạ vi sóng cho hiệu suất cao hơn nhiều so với phương pháp đun nóng truyền thống. Điều đó cho thấy vi sóng có vai trò đặc biệt trong việc cung cấp nhiệt cho phản ứng một cách chọn lọc, nhanh chóng và hiệu quả.

3.3. Sử dụng bồn siêu âm và khuấy từ nhiệt độ phòng

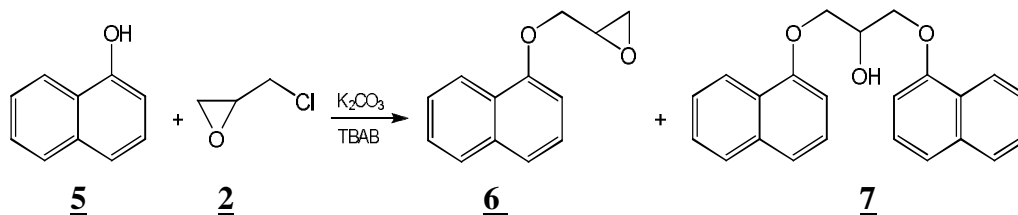
Cũng áp dụng những điều kiện tối ưu đã khảo sát ở trên vào phương pháp sử dụng bồn siêu âm và khuấy từ nhiệt độ phòng. Kết quả được ghi trong bảng sau:

Bảng 6. So sánh hiệu suất khuấy từ và chiếu xạ siêu âm nhiệt độ phòng

Stt	Phương pháp	GC (%)			Hiệu suất (%)
		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	
1	Khuấy từ	27,76	2,82	-	2
2	Bồn siêu âm	25,85	1,58	-	1

Cả hai phương pháp siêu âm và khuấy từ nhiệt độ phòng cho hiệu suất rất thấp. Điều này cho thấy phản ứng đang khảo sát là phản ứng cần cung cấp nhiệt.

3.4. Khảo sát phản ứng với 1-naptol



Áp dụng những điều kiện phản ứng tối ưu trong trường hợp 2-naptol vào trường hợp 1-naptol, 5. Kết quả được ghi trong bảng 7.

Bảng 7. So sánh hiệu suất giữa 2-naptol và 1-naptol

Stt	Tác chất	GC (%)			Hiệu suất (%)
		<u>2</u>	<u>3, 6</u>	<u>4, 7</u>	
1	<u>1</u>	4,44	81,18 (<u>3</u>)	13,48 (<u>4</u>)	82
2	<u>5</u>	7,58	79,03 (<u>6</u>)	12,89 (<u>7</u>)	81

Kết quả cho thấy khi thực hiện phản ứng với tác chất là 1-naptol trong điều kiện không dung môi, dưới sự chiếu xạ vi sóng kết hợp với xúc tác chuyển pha, hiệu quả đạt được tương đương với phản ứng sử dụng 2-naptol. Điều này cũng cho thấy tính thân hạch của 2 ion naptoxid nêu trên là tương đương nhau.

3.5. Xác định cơ cấu sản phẩm

3.5.1. 3-(2-Naptoxi)-1,2-epoxipropan:

Thực hiện phản ứng trong điều kiện tối ưu hóa, tiến hành sắc ký cột hỗn hợp sản phẩm bằng silica gel GF₂₅₄ (dùng 15 g silica gel cho 0,5 g hóa chất), với hệ dung môi dietil eter - acetat etil (95:5) thu được chất rắn, màu trắng.

Sau đó, đem chất rắn này tiến hành:

- Đo nhiệt độ nóng chảy: 63,7 °C (63,5 °C) [5b];
- Ghi phổ hồng ngoại IR (KBr): 3 459, 3 056, 2 926, 2 873, 1 628, 1 599, 1 510, 1 467, 1 391, 1 356, 1 257, 1 216, 1 181, 1 119, 1 034, 837, 810, 747 cm⁻¹.

Phổ IR của sản phẩm giống với phổ IR được lấy từ thư viện phổ Advance Industrial Science and Technology (Japan).

- Ghi phổ ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 2,75-2,77 (1H, *d*, H-1), 2,87-2,89 (1H, *d*, H-1), 3,40-3,42 (1H, *m*, H-2), 3,93-3,97 (1H, *d*, H-3), 4,43-4,46 (1H, *d*, H-3), 7,19-7,22, 7,34-7,37, 7,44-7,48, 7,78-7,80, 7,83-7,85 (7 H, *m*, H hương phương).
- và ¹³C NMR(125 MHz, DMSO): δ 43,79 (C-1), 49,62 (C-3), 68,99 (C-2), 106,90, 118,51, 123,67, 126,40, 126,67, 127,48, 128,56, 129,34, 134,14, 156,08 (10 C hương phương).

Phổ ¹H NMR của sản phẩm được so sánh với phổ trong thư viện phổ Wiley Subscription Services, Inc. (USA). Phổ ¹³C NMR được so sánh với tài liệu tham khảo [9]. Cả hai phổ đều phù hợp với phổ mẫu.

3.5.2. 3-(1-Naptoxi)-1,2-epoxipropan:

Việc định danh được thực hiện dựa trên kết quả của máy sắc ký khí ghép khối phổ Agilent GC 7890A, cột mao quản Agilent 190915-433: 30 m x 250 μm x 0,25 μm, đầu dò MSD 5975C với Triple-Axis Detector. Thư viện NIST 2008.

4. Kết luận

- Việc không sử dụng dung môi hữu cơ trong quá trình phản ứng giúp giảm thiểu lượng chất thải thất thoát ra môi trường đồng thời đơn giản hóa thao tác thực nghiệm.
- Phương pháp kích hoạt phản ứng bằng vi sóng không những cho hiệu suất cao mà còn rút ngắn thời gian phản ứng.
- Khi kết hợp với xúc tác chuyển pha thì hiệu quả của vi sóng tăng lên [6].

- Hiệu suất tăng nhiều khi thêm vào K_2CO_3 với tỉ lệ nhất định so với NaOH.
 Những điều nói trên góp phần chứng minh Hóa học xanh là kinh tế và thân thiện với môi trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Đức Dũng, Lê Ngọc Thạch (2007), *Tuyển tập các công trình*, Hội nghị Khoa học và Công nghệ Hóa học Hữu cơ Toàn quốc lần thứ 4, Hà Nội 20/10/2007, tr. 83-87.
2. André Loupy, Trần Kim Quy, Lê Ngọc Thạch (1995), *Phương pháp học mới về Tổng hợp Hữu cơ*, (song ngữ Pháp-Việt), Tủ sách Đại học Tổng hợp TP HCM.
3. (a) Lê Ngọc Thạch (2006), *Tuyển tập Hội thảo Sáng tạo Khoa học với sự nghiệp công nghiệp hóa, hiện đại hóa đất nước*, Đà Nẵng 19-23/07/2006, tr. 204-212; (b) A. Loupy (Eds) (2006), *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, pp. 108-133.
4. P. T. Anastas, J. C. Warner (1998), *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York.
5. (a) H. S. Bevinakatti, A. A. Banerji (1991), *J. Org. Chem.*, 56(18), pp. 5372-5375; (b) Alexandra Fagerstrom, Mikael Nilsson, Ulf Berg, Roland Isaksson (2006), *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4(16), pp.3067-3076; (c) Beata K. Pchelka, André Loupy, Alain Petit (2006), *Tetrahedron*, 62(47), pp. 10968-10979.
6. Sandrin Deshayes, Marion Liagre, André Loupy, Jean Louis Luche, Alain Petit (1999), *Tetrahedron*, 55(36), pp.10851-10870.
7. (a) I. T. Mak, C. M. Arroyo, W. B. Weglicki (1989), *Circ. Res.*, 65, pp. 1151-1156; (b) Shipra Srivastava, Kalpana Bhandari, Girija Shankar, H. K. Singh, Anil K. Saxena (2004), *Medicinal Chemistry Research*, 13(8-9), pp. 631-642; (c) Zhangjie Shi, Chuan He (2004), *J. Am. Chem. Soc.*, 126(19), pp. 5964-5965.
8. Jerry March (2001), *Advanced Organic Chemistry*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, NewYork.
9. Hashem Sharghi, Alireza Salimi Beni, Reza Khalifeh (2007), *Helvetica Chimica Acta*, 90, pp. 1373-1385.