

TỔNG HỢP 2,5-DIMETOXIBENZALDEHID TỪ MEQUINOL TRONG ĐIỀU KIỆN HÓA HỌC XANH

NGUYỄN THỊ HOÀI*, LÊ NGỌC THẠCH**

TÓM TẮT

Bài báo này trình bày nghiên cứu tổng hợp 2,5-dimetoxibenzaldehyd từ mequinol trong điều kiện Hóa học Xanh. Quá trình này bao gồm 2 giai đoạn: giai đoạn 1 là thực hiện phản ứng Reimer-Tiemann chuyển hóa mequinol thành 5-metoxisalicilaldehyd bằng $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ dưới sự chiếu xạ siêu âm; giai đoạn 2 là O-metyl hóa 5-metoxisalicilaldehyd thành 2,5-dimetoxibenzaldehyd dùng dimetyl carbonat, đun hoàn lưu trong dung môi dimetylformamid.

Từ khóa: Hóa học Xanh, mequinol, 5-metoxisalicilaldehyd, dimetyl carbonat, 2,5-dimetoxibenzaldehyd.

ABSTRACT

Synthesizing 2.5-dimethoxybenzaldehyde from mequinole under green chemistry conditions

In this paper we present the synthesis of 2.5-dimethoxybenzaldehyde from mequinole under green chemistry conditions. This synthesis is carried out in two steps: firstly, mequinole is converted to 5-methoxysalicylaldehyde by Reimer-Tiemann reaction with $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ under ultrasound irradiation; and secondly, 5-methoxysalicylaldehyde is transformed by O-methylation into 2.5-dimethoxybenzaldehyde with dimethyl carbonate, refluxed in dimethylformamide solvent.

Keywords: green chemistry, mequinole, 5-methoxysalicylaldehyde, dimethyl carbonate, 2.5-dimethoxybenzaldehyde.

1. Đặt vấn đề

Đại hồi là đặc sản của tỉnh Lạng Sơn, Việt Nam, cây hồi được xác định là cây kinh tế mũi nhọn và chiến lược lâu dài (chiếm 71% diện tích trồng hồi trên cả nước). Hàm lượng tinh dầu có trong quả đại hồi từ 5-15% với cấu phần chính là (E)-anetol từ 80-95%.

(E)-Anetol có thể được tinh chế dễ dàng từ tinh dầu quả đại hồi bằng phương

pháp chưng cất phân đoạn áp suất kém hoặc sử dụng phương pháp sắc kí cột.

Mequinol có thể tổng hợp dễ dàng từ (E)-anetol (cấu phần chính của tinh dầu quả đại hồi) qua hai giai đoạn với hiệu suất cao [1].

Hợp chất 2,5-dimetoxibenzaldehyd là tiền chất để tổng hợp 4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehyd hoặc 4-iodo-2,5-dimetoxibenzaldehyd, các hợp chất này là một chất trung gian không thể thiếu trong quá trình tổng hợp toàn phần nhóm hợp chất Anthracycline - một thuốc trị ung thư. Anthracycline là một loại thuốc kháng khối u qua việc tác động lên những

* HVCH, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TP HCM

** GS TS, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG TP HCM

enzim tham gia vào quá trình sao chép ADN. Những chất này có tác dụng trên tất cả các pha của chu kỳ tế bào. Do đó, chúng được dùng điều trị nhiều loại ung thư khác nhau đặc biệt là ung thư vú di căn. [9]

Đã có rất nhiều tác chất formil hóa chuyển hóa dẫn xuất phenol thành *o*-hidroxibenzaldehyd đã được sử dụng như diclorometyl metyl eter xúc tác TiCl_4 [4], trietilamin hoặc formaldehyd trong trietylamin xúc tác MgCl_2 [5], hỗn hợp của glicerol, acid boric và hexamin [3], $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ (phản ứng Reimer-Tiemann) [11]. Tuy nhiên, các phản ứng trên thường phải sử dụng dung môi và xúc tác đồng thời phải đun hoàn lưu trong nhiều giờ. Việc kích hoạt bằng siêu âm có thể làm tăng vận tốc của phản ứng hóa học và cho hiệu suất cao hơn so với việc sử dụng các phương pháp kích hoạt truyền thống [2].

Cho đến nay có rất nhiều tác chất được dùng trong phản ứng *O*-metyl hóa dẫn xuất của phenol như: dimetyl sulfat xúc tác K_2CO_3 [3,11], trimetyl phosphat xúc tác K_2CO_3 [8], metanol xúc tác KNaX zeolit [12], metanol xúc tác kim loại kiềm tẩm trên SiO_2 [7], metyl iodur xúc tác KOH . Tuy nhiên, các tác chất trên hầu hết là đắt tiền và độc hại, một số có thể gây chết người nếu hít phải nhiều, nhẹ thì gây tổn thương phổi và có thể gây ung thư. Dimetyl carbonat (DMC) là một tác chất metyl hóa xanh đang dần thay thế các tác chất metyl hóa trên. *O*-metyl hóa các phenol sử dụng dimetyl carbonat cho độ chọn lọc và hiệu suất rất cao. Ngoài ra, DMC không độc hại, dễ bảo

quản, dễ dàng bị phân hủy sinh học. Phản ứng metyl hóa với DMC được tiến hành trong điều kiện êm dịu. [10]

Do đó, mục đích của nghiên cứu này là chuyển hóa mequinol thành 2,5-dimetoxibenzaldehyd trong điều kiện Hóa học Xanh như sử dụng tác nhân xanh, hạn chế sử dụng dung môi, kích hoạt phản ứng bằng chiếu xạ siêu âm. Quá trình này bao gồm 2 giai đoạn: - giai đoạn 1 là thực hiện phản ứng Reimer-Tiemann chuyển hóa mequinol thành 5-metoxisalicilaldehyd bằng $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ dưới sự chiếu xạ siêu âm; - giai đoạn 2 là *O*-metyl hóa 5-metoxisalicilaldehyd thành 2,5-dimetoxibenzaldehyd dùng dimetyl carbonat, đun hoàn lưu trong dung môi dimetylformamid (DMF).

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Mequinol, 5-metoxisalicilaldehyd (Aldrich, độ tinh khiết 99%), cloroform, dimetyl carbonat (Merck, độ tinh khiết 99%).

2.2. Thiết bị

Bồn siêu âm Power Sonic 405.

Thanh siêu âm GE 130.

2.3. Tổng hợp 5-metoxisalicilaldehyd từ mequinol

Lấy m_1 g mequinol, m_2 g CHCl_3 cho vào ống nghiệm có nắp đậy và tiến hành chiếu xạ siêu âm. Để nguội hỗn hợp sản phẩm, acid hóa bằng H_2SO_4 10 N đến $\text{pH} = 2-3$, sau đó li trích hỗn hợp sản phẩm bằng CH_2Cl_2 (10 ml x 3). Dung dịch li trích này được rửa với nước cho đến khi trung hòa, sau đó được làm khan bằng Na_2SO_4 . Lọc, thu hồi dung môi

bằng cô quay. Cân và ghi kết quả sắc kí khí.

2.4. Tổng hợp 2,5-dimetoxibenzaldehyd từ 5-metoxisalicilaldehyd

Lấy m_1 g 5-metoxisalicilaldehyd, m_1 g DMC, m_3 g K_2CO_3 , 1 ml DMF cho vào bình cầu đáy tròn, đun hoàn lưu. Sau phản ứng, làm lạnh nhanh hỗn hợp phản ứng bằng nước lạnh, sau đó li trích hỗn hợp sản phẩm bằng Et_2O (10 ml x 3). Dung dịch li trích này được rửa với nước cho đến khi trung hòa, sau đó được làm khan bằng Na_2SO_4 . Lọc, thu hồi dung môi bằng cô quay. Cân và ghi kết quả sắc kí khí.

2.5. Xác định cơ cấu sản phẩm và hiệu suất phản ứng

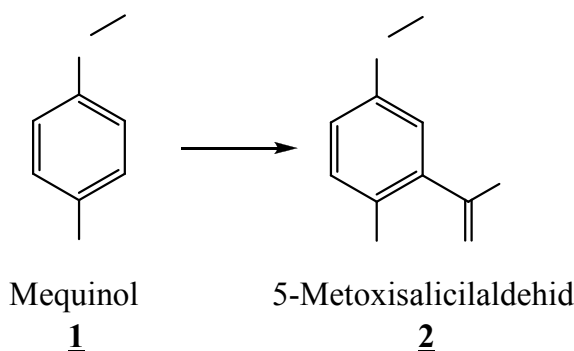
Cơ cấu của các hợp chất trong hỗn hợp sản phẩm được xác định bằng phương

pháp sắc kí khí ghép khối phổ (GC-MS) trên máy Agilent 6890N. Cột mao quản HP 5MS: 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m. Nhiệt độ đầu nạp 250 $^{\circ}C$. Tốc độ khí mang (He) là 0.9 ml/phút. Thư viện phổ NIST 2008.

Hiệu suất phản ứng được xác định bằng phương pháp sắc kí khí trên máy Agilent 6890N: Nhiệt độ đầu nạp và đầu dò (FID) là 250 $^{\circ}C$; Cột mao quản: 30 m x 320 μ m x 0.25 mm; Tốc độ dòng khí mang 37.1 ml/phút; Chương trình nhiệt: Nhiệt độ đầu 100 $^{\circ}C$ giữ 1 phút, tăng 20 $^{\circ}C$ /phút đến 250 $^{\circ}C$ giữ 5 phút.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Tổng hợp 5-metoxisalicilaldehyd từ mequinol dưới sự chiếu xạ siêu âm (bồn siêu âm)



Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng:

- Khảo sát thời gian: Hỗn hợp phản ứng gồm mequinol (1 mmol), $CHCl_3$ (1 mmol), NaOH 3 M (3 mmol). Cố định nhiệt độ ở 50 $^{\circ}C$ để khảo sát thời gian.

- Khảo sát nhiệt độ: Hỗn hợp phản ứng gồm mequinol (1 mmol), $CHCl_3$ (1mmol), NaOH 3 M (3 mmol). Phản

ứng được thực hiện trong 3 giờ và khảo sát phản ứng ở các nhiệt độ khác nhau.

- Khảo sát tỉ lệ mol:

+ Tỉ lệ mol giữa mequinol và cloroform: Phản ứng được thực hiện ở nhiệt 50 $^{\circ}C$ trong 3 giờ. Cố định số mol của mequinol (1 mmol) và NaOH (3mmol), lần lượt thay đổi số mol của cloroform để khảo sát.

+ Tỷ lệ mol giữa mequinol và NaOH: Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ. Cố định số mol của mequinol (1mmol) và cloroform (10mmol), lần lượt thay đổi số mol của NaOH để khảo sát. Kết quả được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Hiệu suất phản ứng formyl hóa mequinol **1** thành 5-metoxisalisaldehyd **2**

Stt	Thời gian (giờ)	Nhiệt độ (°C)	1 :CHCl ₃ :NaOH	% (GC-		Hiệu suất (%)
				1	2	
1	1	50	1:1:3	83.6	14.3	12
2	2	50	1:1:3	79.0	18.9	17
3	3	50	1:1:3	76.0	21.5	20
4	4	50	1:1:3	74.3	23.2	20
5	5	50	1:1:3	72.7	23.2	20
6	3	Nđp	1:1:3	88.0	9.7	9
7	3	40	1:1:3	79.9	17.6	16
8	3	60	1:1:3	76.8	19.6	17
9	3	50	1:5:3	70.6	25.5	23
10	3	50	1:10:3	60.4	34.6	33
11	3	50	1:15:3	63.5	32.1	31
12	3	50	1:20:3	63.5	31.3	28
13	3	50	1:10:6	55.4	38.3	36
14	3	50	1:10:9	51.5	41.2	40
15	3	50	1:10:12	53.2	39.6	39
16	3	50	1:10:15	58.9	35.1	33
17	3	50	1:10:9	54.0	39.0	35
18	3	50	1:10:9	39.0	51.4	49

Nđp: nhiệt độ phòng.

17: Đun hoàn lưu.

18: Chiếu xạ siêu âm (thanh siêu âm).

Với phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 50°C, tỷ lệ mol **1**:CHCl₃:NaOH là 1:1:3 thì hiệu suất sản phẩm thu được là 20% khi thực hiện phản ứng trong 3 giờ.

Với phản ứng được thực hiện ở 50°C trong thời gian 3 giờ, tỷ lệ mol

1:CHCl₃:NaOH là 1:1:3 thì hiệu suất sản phẩm thu được cao nhất là 20%. Khi nhiệt độ cao hơn 50°C thì hiệu suất giảm.

Với phản ứng được thực hiện ở 50°C trong thời gian 3 giờ. Cố định tỷ lệ mol **1**:NaOH là 1:3 thì hiệu suất sản phẩm thu được cao nhất là 33% tại tỷ lệ

mol 1 và cloroform là 1:10. Khi tiếp tục tăng tỉ lệ mol 1 và cloroform thì hiệu suất giảm.

Với phản ứng được thực hiện ở 50°C trong thời gian 3 giờ. Cố định tỉ lệ mol 1:NaOH là 1:10 thì hiệu suất sản phẩm thu được cao nhất là 40% tại tỉ lệ mol 1 và NaOH là 1:9. Khi tiếp tục tăng tỉ lệ mol mequinol và NaOH thì hiệu suất giảm.

Vậy 5-metoxisalicilaldehyd điều chế bằng phản ứng Reimer-Tiemann dưới sự chiếu xạ siêu âm (sử dụng bồn siêu âm) đạt hiệu suất cao nhất là 40% khi thực hiện phản ứng trong 3 giờ, nhiệt độ 50°C

và tỉ lệ mol của mequinol:CHCl₃:NaOH là 1:10:9.

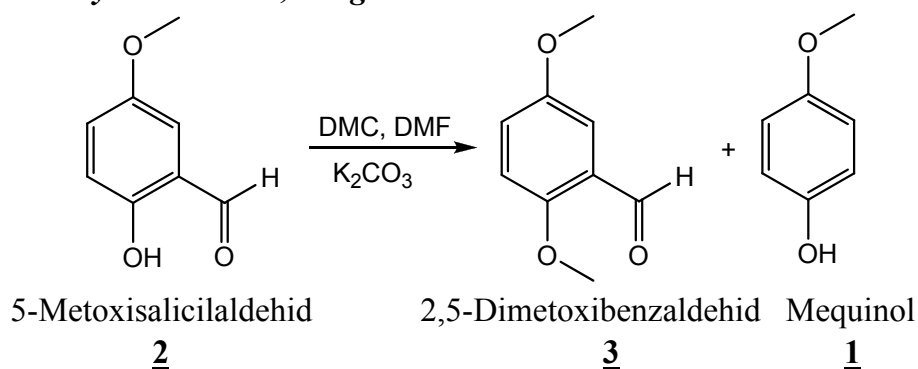
Thực hiện lại phản ứng formyl hóa điều chế 5-metoxisalicilaldehyd theo những điều kiện tối ưu như trên nhưng kích hoạt phản ứng bằng phương pháp khuấy từ truyền thống và thanh siêu âm để so sánh. Kết quả được ghi trong thí nghiệm 17 và 18 (bảng 1).

Kết quả chứng tỏ kích hoạt phản ứng formyl hóa mequinol bằng phương pháp chiếu xạ siêu âm hiệu quả hơn phương pháp đun khuấy từ, đặc biệt là sử dụng thanh siêu âm.

Bảng 2. So sánh kết quả thực nghiệm với các nghiên cứu trước đây của phản ứng formyl hóa mequinol thành 5-metoxisalicilaldehyd

Điều kiện phản ứng	[11]	Thực nghiệm
Phương pháp kích hoạt	Đun hoàn lưu	Chiếu xạ siêu âm (bồn, thanh)
Nhiệt độ (°C)	70	50
Thời gian (giờ)	4.5	3
Tỉ lệ mol	n(<u>1</u> :CHCl ₃ :NaOH) 1:2:8	n(<u>1</u> :CHCl ₃ :NaOH) 1:10:9
Hiệu suất GC (%)	40	40-49

3.2. Tổng hợp 2,5-dimetoxibenzaldehyd từ 5-metoxisalicilaldehyd dùng phương pháp đun khuấy từ hoàn lưu, dung môi DMF



Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng:

- Khảo sát thời gian: Hỗn hợp phản ứng gồm 5-metoxisalicilaldehyd (1mmol), DMC (1 mmol), K_2CO_3 (0.08mmol), DMF (1 ml), đun hoàn lưu ở các thời gian khác nhau.

- Khảo sát tỉ lệ mol:

+ Tỉ lệ mol giữa 5-metoxisalicilaldehyd và DMC: Phản ứng được thực hiện trong 6 giờ. Cố định tỉ lệ

mol của 5-metoxisalicilaldehyd (1mmol) và K_2CO_3 (0.08mmol), lần lượt thay đổi số mol của DMC để khảo sát.

+ Tỉ lệ mol giữa 5-metoxisalicilaldehyd và K_2CO_3 : Phản ứng được thực hiện trong 6 giờ. Cố định tỉ lệ mol của 5-metoxisalicilaldehyd (1mmol) và DMC (4 mmol), lần lượt thay đổi số mol của K_2CO_3 để khảo sát.

Kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Hiệu suất phản ứng O-metyl hóa 5-metoxisalicilaldehyd 2 thành 2,5-dimetoxibenzaldehyd 3

Stt	Thời gian (giờ)	<u>2</u> :DMC: K_2CO_3	% (GC-FID)			Hiệu suất (%)
			<u>2</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	
1	4	1:1:0.08	94.7	3.7	1.0	2
2	5	1:1:0.08	92.7	5.6	0.9	3
3	6	1:1:0.08	85.6	12.0	1.2	7
4	7	1:1:0.08	85.6	12.6	1.2	7
5	6	1:2:0.08	68.4	29.3	1.1	21
6	6	1:3:0.08	47.8	50.4	0.8	41
7	6	1:4:0.08	0.6	98.6	-	91
8	6	1:4:0.06	78.0	20.4	0.8	14
9	6	1:4:0.10	-	99.7	-	97

Với tỉ lệ mol 2:DMC: K_2CO_3 là 1:1:0.08 thì hiệu suất sản phẩm thu được cao nhất là 7% khi thực hiện phản ứng trong 6 giờ.

Với phản ứng được thực hiện trong 6 giờ. Cố định tỉ lệ mol 2: K_2CO_3 là 1:0.08 thì hiệu suất sản phẩm thu được

cao nhất là 91% khi tỉ lệ mol 2:DMC là 1:4

Với phản ứng được thực hiện trong 6 giờ. Cố định tỉ lệ mol 2:DMC là 1:4 thì hiệu suất sản phẩm thu được cao nhất là 97% khi tỉ lệ mol 2: K_2CO_3 là 1:0.1.

Bảng 4. So sánh kết quả thực nghiệm với các nghiên cứu trước đây của phản ứng *O*-metyl hóa 5-metoxisalicylaldehyd thành 2,5-dimetoxibenzaldehyd

Điều kiện	[11]	[6]	[6]	Thực nghiệm
Phương pháp kích hoạt	Đun hoàn lưu	Đun hoàn lưu	Nđp	Đun hoàn lưu
Thời gian	3.5 giờ	3.5 giờ	7 ngày	6 giờ
Tác chất	(CH ₃) ₂ SO ₄	(CH ₃) ₂ SO ₄	(CH ₃) ₂ SO ₄	DMC
Tỉ lệ mol	<u>2</u> :(CH ₃) ₂ SO ₄ :K ₂ CO ₃ 1:1.3:1.5	<u>2</u> :(CH ₃) ₂ SO ₄ :K ₂ CO ₃ 1:1.2:1.5	<u>2</u> :(CH ₃) ₂ SO ₄ :K ₂ CO ₃ 1:1.2:1.5	<u>2</u> :DMC:K ₂ CO ₃ 1:4:0.1
Dung môi	Aceton	Aceton	-	DMF
Hiệu suất GC (%)	74	82	81	97

4. Kết luận

Trong giai đoạn đầu, phản ứng formyl hóa mequinol thành 5-metoxisalicylaldehyd hiệu suất đạt được chưa cao, do ngay khi formyl hóa phenol bằng chloroform và kiểm tra phương pháp đun hoàn lưu trong nhiều giờ cho hiệu suất thường thấp hơn 50%. Nhưng để đưa nhóm aldehyd vào vị trí *para* của phenol thì phản ứng Reimer-Tiemann là sự lựa chọn tốt nhất, an toàn và đơn giản.

Trong giai đoạn sau, *O*-metyl hóa 5-metoxisalicylaldehyd thành 2,5-

dimetoxibenzaldehyd dùng DMC, đun hoàn lưu trong dung môi DMF đạt hiệu suất và độ chuyển hóa rất cao. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm về sự kích hoạt phản ứng này bằng chiếu xạ vi sóng, vì về mặt lí thuyết đây là phản ứng cần cung cấp nhiệt, nên sự chiếu xạ vi sóng sẽ phải thích hợp cho phản ứng này.

Những điều nói trên mở ra một hướng đi mới cho tổng hợp hữu cơ theo tiêu chí của Hóa học Xanh là thân thiện với môi trường, nhanh chóng và hiệu suất cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Hoài, Nguyễn Minh Dương, Lê Ngọc Thạch (2012), “Tổng hợp mequinol từ tinh dầu quả đại hồi trong điều kiện Hóa học Xanh”, *Tạp chí Khoa học ĐHSPTPHCM*, 33(1), tr. 52-60.
2. Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudhoo, A., (Eds) (2012), *Handbook on Applications of Ultrasound: Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton.
3. Duff, J. C. (1945), “A new method for the preparation of *p*-dialkylaminobenzaldehydes”, *J. Chem. Soc.*, pp. 276-277.
4. García, O.; Nicolás, E.; Albericio, F. (2003), “*O*-Formylation of electron-rich phenols with dichloromethyl methyl ether and TiCl₄”, *Tetrahedron Letters*, 44, pp. 4961-4963.
5. a) Hansen, T. V.; Skattebøl, L. (2005), “*Ortho*-formylation of phenols; preparation of 3-bromosalicylaldehyde”, *Organic Syntheses*, 82, pp. 64-68; b) Gassman, P. G.;

- Amick, D. R. (1974), "The selective *ortho*-formylation of phenols", *Tetrahedron Letters*, 38, pp. 3463-3466.
6. Imai, S.; Sano, K. (1975), *Process for preparing 2-alkoxy-5-methoxybenzaldehyde*, United States Patent US 3867458.
 7. Rajaram, B.; Sivasanker, S. (2003), "Vapour phase selective *O*-alkylation of phenol over alkali loaded silica", *Applied Catalysis A: General*, 246, pp. 373-382.
 8. Randall, N. B. (1984), "*Process for the methylation of phenolic compounds with trimethyl phosphate*", United States Patent US 4453017.
 9. Swenton, J. S.; Raynolds, P. W. (1978), "A regiospecific synthesis of the Anthracycline aglicones, Daunomycinone and Adriamycinone", *Journal of the American Chemical Society*, 100(19), pp. 6188-6195.
 10. a) Tundo, P. (2000), "Selective monomethylation reactions of methylene-active compounds with dimethyl carbonate. An example of clean synthesis", *Pure Appl. Chem.*, 72(9), pp. 1793-1797; b) Tundo, P.; Selva, M. (2002), "The chemistry of dimethyl carbonate", *Acc. Chem. Res.*, 35(9), pp. 706-716.
 11. Waumans, D.; Bruneel, N.; Tytgat, J. (2004), "Anise oil as a precursor for 2-alkoxy-5-methoxybenzaldehydes", *Microgram Journal*, 2(1-4), pp. 4-10
 12. Wibowo, W. A.; Ariyanto, F. S.; Sekarini, A. (2010), "*O*-Methylation of phenol with methanol in liquid phase over KNaX zeolite synthesized from kaolin", *Middle East Journal of Scientific Research*, 5(6), pp. 435-440

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 17-02-2012; ngày chấp nhận đăng: 24-4-2012)