



TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT DIARYL ETHER

Lê Hoàng Ngoan¹, Lê Hồng Sen, Huỳnh Phú Yên, Ngô Minh Toàn, Trần Thị Hồng Tươi, Võ Đức Duy, Tôn Nữ Liên Hương¹ và Bùi Thị Bửu Huệ¹

¹ Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

Thông tin chung:

Ngày nhận: 25/02/2014

Ngày chấp nhận: 30/06/2014

Title:

Synthesis of some diaryl ether derivatives

Từ khóa:

diaryl ether, phản ứng S_NAr

Keywords:

diaryl ether, S_NAr reaction

ABSTRACT

This paper introduces the synthesis of three diaryl ether derivatives 2-chloro-(4-nitrophenoxy) benzene (**3a**); 2-(4-nitrophenoxy) naphthalene (**3b**) and 3-methoxy-4-(4-nitrophenoxy) benzaldehyde (**3c**). These aryl ethers have been synthesized via S_NAr reaction under mild conditions and in excellent yields. This effective synthetic procedure could be used to synthesize other diaryl ethers with potential bioactivities.

TÓM TẮT

Trong công bố này, 3 dẫn xuất của diaryl ether 2-chloro-(4-nitrophenoxy) benzene (**1**); 2-(4-nitrophenoxy) naphthalene (**2**); 3-methoxy-4-(4-nitrophenoxy) benzaldehyde (**3**) với những nhóm định chức khác nhau đã được tổng hợp dưới những điều kiện phản ứng êm dịu với hiệu suất rất cao. Phản ứng này có thể được áp dụng để tổng hợp những hợp chất có cấu trúc tương tự 1-3.

1 GIỚI THIỆU

Trong vài thập niên gần đây, đã có nhiều công trình nghiên cứu chứng tỏ khả năng ứng dụng của nhóm hợp chất diaryl ether (Ar-O-Ar). Khung sườn diaryl ether hiện diện trong nhiều hợp chất tự nhiên cũng như những phân tử có hoạt tính sinh học quan trọng (Xu, 2007). Theo Maiti (2010) dẫn xuất của diaryl ether là những hợp chất có nhiều ứng dụng trong dược phẩm, công nghiệp polymer và trong nông nghiệp. Ngoài ra, nhân diaryl ether còn được xem như một khung sườn cơ bản để tổng hợp những hợp chất có cấu trúc lớn hơn.

Do có tiềm năng ứng dụng tốt nên nhóm hợp chất này ngày càng được nghiên cứu tổng hợp. Phương pháp phổ biến để tổng hợp diaryl ether là phản ứng Ullmann đi từ một phenol và diaryl halide với xúc tác Cu ở nhiệt độ cao (Maiti, 2010). Tuy nhiên, điều kiện như thế này sẽ không phù hợp để tổng hợp những chất kém bền nhiệt. Ngoài ra,

diaryl ether còn được tổng hợp từ acid arylboronic với hệ xúc tác Cu (Evans, 1998). Phương pháp này có thể áp dụng tổng hợp được nhiều diaryl ether khác nhau nhưng cần phải sử dụng acid arylboronic ở lượng dư trong khi tác chất này khá đắt tiền và đôi lúc cũng khó mua (Maiti, 2010). Phương pháp mới để tổng hợp diaryl ether là sử dụng hệ xúc tác CuI với phối tử là acid picolinic (Maiti, 2010). Phản ứng này cần phải được thực hiện trong môi trường khí trơ, thời gian phản ứng dài và thông thường cần phải tinh chế sản phẩm bằng cách lọc qua silica gel.

Phản ứng S_NAr là phản ứng giữa một chất thân hạch như phenol và một aryl halide trong môi trường base (như K_2CO_3 , CsF, NaOH hoặc KOH). Tuy nhiên, không phải aryl halide nào cũng cho phản ứng S_NAr mà chỉ những aryl halide trong phân tử có nhóm rút điện tử như nhóm $-NO_2$, $-COOH$, $-CHO$ ở vị trí *ortho* hoặc *para* hoặc cả hai mới cho được phản ứng.

Nhằm tổng hợp các dẫn xuất diaryl ether **1-3** để làm tiền chất cho các nghiên cứu tiếp theo chúng tôi chọn phương pháp thực hiện phản ứng S_NAr .

2 THỰC NGHIỆM

Phổ 1H -NMR được ghi trên máy Bruker 500 MHz (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số ghép cặp J tính bằng Hz) tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, Hà Nội. Các hóa chất sử dụng có nguồn gốc Merck (trừ KOH, DMSO lần lượt có nguồn gốc Trung Quốc, Prolabo và các dung môi petroleum ether (PE), ethyl acetate (Ea), chloroform, methanol, ethanol có nguồn gốc Việt Nam). Sắc ký lớp mỏng sử dụng bản trắng sẵn 60F₂₅₄ (Merck) độ dày 0.2 mm.

2.1 Tổng hợp 3a-c từ *p*-fluoronitrobenzene

Hợp chất 1-chloro-2-(4-nitrophenoxy) benzene (**3a**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (40 mL), KOH (0.56 g, 0.01 mol), 2-chlorophenol (1.285 g, 0.01 mol) và *p*-fluoronitrobenzene (1.41 g, 0.01 mol) ở 50°C trong 1.5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL nước muối bão hòa, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong methanol:nước = 1:1 thu được chất rắn màu trắng (2.45 g, 98%).

Hợp chất 2-(4-nitrophenoxy) naphthalene (**3b**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (40 mL), KOH (0.56 g, 0.01 mol), 2-naphthol (1.44 g, 0.01 mol) và *p*-fluoronitrobenzene (1.41 g, 0.01 mol) ở 50°C trong 1.5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL nước muối bão hòa, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong methanol thu được chất rắn màu vàng nhạt (2.53 g, 95%).

Hợp chất 3-methoxy-4-(4-nitrophenoxy) benzaldehyde (**3c**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (15 mL), KOH (0.34 g, 0.006 mol), vanillin (0.61 g, 0.004 mol) và *p*-fluoronitrobenzene (0.85 g, 0.006 mol) ở 120°C trong 10 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL dung dịch NaOH 2 M, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong ethanol thu được chất rắn màu vàng nhạt (1.4 g, 85%).

2.2 Tổng hợp 3a-c từ *p*-bromonitrobenzene

Hợp chất 1-chloro-2-(4-nitrophenoxy) benzene (**3a**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (40 mL), KOH (0.84 g, 0.015 mol), 2-chlorophenol (1.93 g, 0.015 mol) và *p*-bromonitrobenzene (2.02 g, 0.01 mol) ở 100°C trong 1.5 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL nước muối bão hòa, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong methanol:nước = 1:1 thu được chất rắn màu trắng (2.25 g, 90%).

Hợp chất 2-(4-nitrophenoxy) naphthalene (**3b**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (40 mL), KOH (1.12 g, 0.02 mol), 2-naphthol (1.728 g, 0.012 mol) và *p*-bromonitrobenzene (2.02 g, 0.01 mol) ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL nước muối bão hòa, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong methanol thu được chất rắn màu vàng nhạt (2.54 g, 96%).

Hợp chất 3-methoxy-4-(4-nitrophenoxy) benzaldehyde (**3c**) được tổng hợp như sau: Khuấy hỗn hợp gồm DMSO (15 mL), KOH (0.34 g, 0.006 mol), vanillin (0.61 g, 0.004 mol) và *p*-bromonitrobenzene (1.21 g, 0.006 mol) ở 120°C trong 10 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được thêm vào 10 mL dung dịch NaOH 2 M, sau đó được chiết với ethyl acetate, thu lấy pha hữu cơ. Sản phẩm trong pha hữu cơ được loại dung môi sau đó kết tinh lại trong ethanol thu được chất rắn màu vàng nhạt (1.3 g, 79%).

2.3 Dữ liệu phổ của các hợp chất 3a-c

Hợp chất **3a**: $R_f = 0.47$ (PE:Ea = 10:1); Phổ 1H -NMR δ_H (CDCl₃, 500 MHz, δ ppm): 8.21 (2H, d, $J = 9$ Hz, O₂N-C(CH)CH); 7.52 (1H, dd, $J = 8$ Hz và $J = 1.5$ Hz, ArH); 7.36 (m, ArH); 7.26 (m, ArH); 7.17 (dd, $J = 8$ Hz và $J = 1.5$ Hz, ArH); 6.96 (d, $J = 9.5$ Hz, -O-C(CH)CH); Phổ MS m/z : 249.9 (MH⁺).

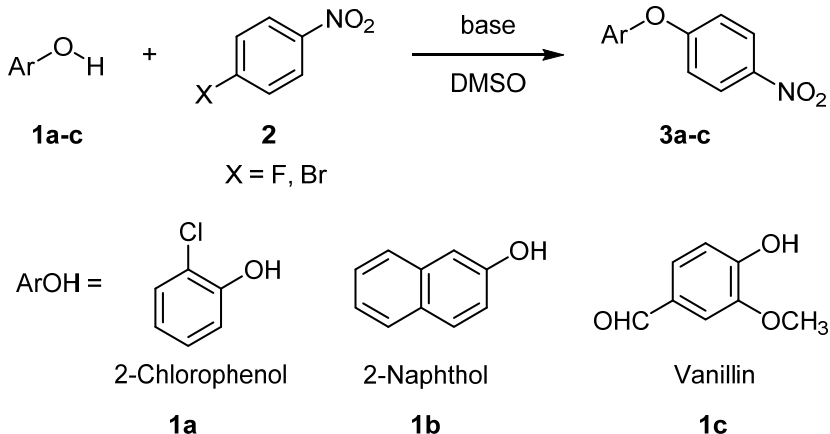
Hợp chất **3b**: $R_f = 0.4$ (PE:Ea = 9:1); Phổ 1H -NMR δ_H (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.20 (2H, d, $J = 9.5$ Hz, O₂N-C(CH)CH), 7.91 (1H, d, $J = 9$ Hz, CH (naphthalene)), 7.89 (1H, d, $J = 8$ Hz, CH (naphthalene)), 7.78 (1H, d, $J = 8$ Hz, CH (naphthalene)), 7.50 (3H, m, CH (naphthalene)), 7.24 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz và $J = 9$ Hz, CH (naphthalene)), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz, -O-C(CH)CH (benzene)); Phổ MS m/z : 266 (MH⁺).

Hợp chất **3c**: $R_f = 0.67$ (chloroform); Phổ $^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 9.99 (1H, s, -CHO), 8.22 (2H, d, $J = 9$ Hz, $\text{O}_2\text{N-C}(\text{CH})\text{CH}$), 7.58 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, $\text{MeO-C}(\text{CH})$), 7.53 (1H, dd, $J = 2$ Hz và $J = 8$ Hz, $(\text{CHO})\text{-C}(\text{CH})$), 7.24 (1H, d, $J = 8$ Hz, $\text{MeO-C}(\text{C-O})\text{-CH}$), 7.00 (2H, d, J

= 9 Hz, $-\text{O-C}(\text{CH})\text{CH}$), 3.88 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); Phổ MS m/z : 274.24 (MH^+).

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất diaryl ether **3a-c** được trình bày trong Hình 1.



Hình 1: Sơ đồ tổng hợp các diaryl ether 3a-c

Phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ được thực hiện trong môi trường base và đòi hỏi aryl halide phải có nhóm rút điện tử ở vị trí *ortho* hoặc *para* hoặc cả hai (*ortho* và *para*). Một số yếu tố chính ảnh hưởng đến phản ứng đã được khảo sát kỹ với hai loại tác chất được chọn là *p*-bromonitrobenzene (nhóm xuất bromide) và *p*-fluoronitrobenzene (nhóm xuất fluoride) nhằm tìm ra điều kiện tốt nhất để tổng hợp các diaryl ether **3a-c**.

Trong tổng hợp hợp chất **3a**, mặc dù đã sử dụng lượng dư tác chất 2-chlorophenol (1.5 eq) và KOH (1.5 eq) so với *p*-bromonitrobenzene (1 eq), phản ứng cần phải được thực hiện ở 100°C để đạt hiệu suất 90%. Hiệu suất này chẳng những thấp hơn khi sử dụng tác chất *p*-fluoronitrobenzene (98%) mà lượng hóa chất sử dụng cũng như nhiệt độ của phản ứng (100°C so với 50°C) đều cao hơn. Rõ ràng hợp chất *p*-bromonitrobenzene cho phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ với 2-chlorophenol khó hơn so với hợp chất *p*-fluoronitrobenzene. Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy có 6 tín hiệu tương ứng với 8 proton của vòng benzene. Trong đó, mỗi tín ở δ ppm = 8.21 và 6.98 ứng với 2 proton, điều này cho thấy sự đối xứng trong phân tử **3a**. Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 8.21 tương ứng với 2 proton ở vị trí *ortho* với nhóm $-\text{NO}_2$. Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 6.98 tương ứng với 2 proton ở vị trí *meta* với nhóm $-\text{NO}_2$. Phổ MS (ESI) cho thấy tín hiệu có $m/z = 249.9$ tương ứng với ion $[\text{MH}]^+$,

số liệu tính toán (250.0). Các số liệu phổ đều cho thấy sự phù hợp với cấu trúc của hợp chất **3a**.

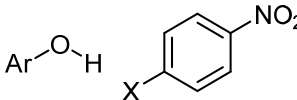
Trong tổng hợp hợp chất **3b**, phản ứng giữa *p*-fluoronitrobenzene hoặc *p*-bromonitrobenzene với 2-naphthol đều cho hiệu suất cao (khoảng 95%). Tuy nhiên, phản ứng của *p*-fluoronitrobenzene xảy ra ở nhiệt độ thấp, thời gian ngắn và môi trường base yếu hơn so với trường hợp sử dụng tác chất *p*-bromonitrobenzene. Ngoài ra, nếu sử dụng *p*-bromonitrobenzene thì phải dùng dư KOH và 2-naphthol, trong khi nếu sử dụng *p*-fluoronitrobenzene thì phản ứng xảy ra theo tỉ lệ 1:1 giữa các tác chất. Phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy các tín hiệu ở δ ppm = 8.20 và 7.06 tương ứng với 4 proton của vòng benzene (mỗi tín hiệu ứng với 2 proton). Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 8.20 tương ứng với 2 proton ở vị trí *ortho* với nhóm $-\text{NO}_2$. Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 7.06 tương ứng với 2 proton ở vị trí *meta* với nhóm $-\text{NO}_2$. Các tín hiệu còn lại là tín hiệu của 7 proton của khung naphthalene. Phổ MS (ESI) cho thấy tín hiệu có $m/z = 265.9$ tương ứng với ion $[\text{MH}]^+$, số liệu tính toán (266.1). Các số liệu phổ đều cho thấy sự phù hợp với cấu trúc của hợp chất **3b**.

Trong tổng hợp hợp chất **3c**, phản ứng cần được thực hiện ở nhiệt độ (120°C) cao hơn, thời gian phản ứng (10 giờ) dài hơn so với tổng hợp **3a-b**. Trường hợp này, tác chất *p*-fluoronitrobenzene

vẫn cho hiệu suất tổng hợp **3c** cao hơn so với *p*-bromonitrobenzene (85% so với 79%) ở cùng điều kiện phản ứng. Tuy nhiên, hiệu suất ở cả hai trường hợp đều thấp hơn so với tổng hợp **3a-b**. Điều này có thể được giải thích dựa trên sự hiện diện của nhóm -CHO trong phân tử vanillin. Nhóm -CHO là một nhóm rút điện tử lại hiện diện ở vị trí *para* đối với nhóm -OH trong phân tử vanillin. Do đó, nhóm -CHO giữ vai trò là một nhóm giảm hoạt đáng kể. Ngoài ra, quá trình tổng hợp **3c** còn tạo ra nhiều sản phẩm phụ hơn so với tổng hợp **3a-b** do nhóm -CHO có khả năng biến đổi (phản ứng Cannizzaro) trong môi trường phản ứng (base). Phản ứng Cannizzaro cũng góp phần làm giảm hiệu suất tổng hợp **3c** (so với **3a-b**). Dữ liệu phổ ¹H-NMR cho thấy có 7 tín hiệu ứng với 11 proton. Tín hiệu ở δ ppm = 3.88 tương ứng với 3 proton của nhóm -OCH₃, δ ppm = 9.99 tương ứng với proton của nhóm -CHO. Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 8.22 tương ứng với 2 proton ở vị trí *ortho* với nhóm -NO₂. Tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học δ ppm = 7.00 tương ứng với 2 proton ở vị trí *meta* với nhóm -NO₂. Độ dịch chuyển hóa học cũng như sự ghép cặp của các tín hiệu còn lại đều phù hợp với sự sắp xếp các proton trên vòng vanillin. Phổ MS (ESI) cho thấy tín hiệu có m/z = 274.2 tương ứng với ion [MH]⁺, số liệu tính toán (274.1). Các số liệu phổ đều cho thấy sự phù hợp với cấu trúc của hợp chất **3c**.

Từ những thí nghiệm trên có thể rút ra nhận xét như sau: Phản ứng S_NAr đối với *p*-fluoronitrobenzene xảy ra dễ dàng hơn so với *p*-bromonitrobenzene. Trường hợp sử dụng *p*-fluoronitrobenzene phản ứng xảy ra ở nhiệt độ thấp hơn, base yếu hơn (có thể sử dụng K₂CO₃ hoặc NaOH thay cho KOH) và thời gian phản ứng ngắn hơn so với trường hợp sử dụng *p*-bromonitrobenzene. Cả hai tác chất đều cho hiệu suất phản ứng S_NAr rất cao. Kết quả tổng hợp **3a-c** từ *p*-fluoronitrobenzene và *p*-bromonitrobenzene được trình bày tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1: Kết quả tổng hợp các diaryl ether 3a-c

		Hiệu suất	Ghi chú
1a	X=F	98%	3a
	X=Br	90%	
1b	X=F	95%	3b
	X=Br	96%	
1c	X=F	85%	3c
	X=Br	79%	

LỜI CẢM Ạ

Bài báo cáo này được viết dựa trên nội dung của đề tài nghiên cứu khoa học cấp trường “Nghiên cứu tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học các dẫn xuất mới của 1,2,3-triazole”.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- David A. Evans, *et al.*, 1998. Synthesis of diaryl ethers through the copper-promoted arylation of phenols with arylboronic acids. An expedient synthesis of thyroxine. *Tetrahedron Letters*. 39: 2937-2940.
- Huỳnh Phú Yên, 2013. Nghiên cứu tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học của hợp chất 4-(4-aminophenoxy)-3-methoxybenzaldehyde. Luận văn tốt nghiệp đại học, Trường Đại học Cần Thơ.
- Debabrata Maiti and Stephen L. Buchwald, 2010. Cu-Catalyzed arylation of phenols: synthesis of sterically hindered and heteroaryl diaryl ethers. *J Org Chem*. 75(5): 1791-1794.
- Ngô Minh Toàn, 2013. Nghiên cứu tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học của hợp chất 4-(naphthalene-6-yloxy) benzenamine. Luận văn tốt nghiệp đại học, Trường Đại học Cần Thơ.
- Trần Thị Hồng Tươi, 2013. Nghiên cứu tổng hợp và thử nghiệm hoạt tính sinh học của hợp chất 4-(2-chlorophenoxy) aniline. Luận văn tốt nghiệp đại học, Trường Đại học Cần Thơ.
- Hui Xu, *et al.*, 2007. Antifungal activity of some diaryl ethers. *Chem. Pharm. Bull*. 55(12): 1755-1757.