

## TỔNG HỢP VÀ PHÂN TÍCH PHỔ NGHIỆM MỘT SỐ DẪN XUẤT DIHYDROFURAN MỚI CÓ CHỨA FLO VÀ DỊ VÒNG THIOPHEN

Đến tòa soạn 26 – 3 – 2015

Nguyễn Thị Phương Thảo, Nguyễn Thị Tố Uyên, Nguyễn Văn Hạ  
Khoa Hóa học, Trường Đại học Đà Lạt

### SUMMARY

#### SYNTHESIS AND SPECTROMETRIC ANALYSIS TO IDENTIFY THE STRUCTURE OF SOME NEW DIHYDROFURAN DERIVATIVES HAVING FLUORINE AND THIOPHEN-RING MOIETIES

*Spectrometric identification of some new dihydrofuran derivatives containing fluorine and thiophene-ring moieties has been performed. These compounds were afforded by the reactions of corresponding 1,1-diarylethenes or 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-diene with thenoyltrifluoroacetone in the presence of manganese triacetate dihydrate. This work showed that a relative complex compound such as 1,2-bis[4'-trifluoroacetyl-2',2'-diphenyl-5'-(2-thienyl)-2',3'-dihydrofuryl]ethane could be obtained by a simple route.*

#### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Một số dẫn xuất 4,5-dihydrofuran có hoạt tính sinh học và được chú trọng tổng hợp trong thời gian gần đây [1]. Mặt khác, một số phân tử có chứa flo là các dược phẩm có giá trị. Chẳng hạn, chúng được sử dụng làm chất ức chế proteaz và phosphodiesteraz, tác nhân kháng ký sinh, hợp chất chống ung thư, chất kháng khuẩn và thuốc gây mê [2]. Yilmar và cộng sự đã thông báo về kết quả nghiên cứu của họ trong việc tổng hợp các dẫn xuất dihydrofuran có chứa flo trong phân tử bằng phản ứng sử dụng phức mangan triacetat dihydrat [3]. Với kinh nghiệm

nghiên cứu của mình trong phản ứng tổng hợp hữu cơ sử dụng hợp chất phức này [4], chúng tôi thấy rằng ý tưởng của các tác giả trên có thể mở rộng để tổng hợp nhiều hợp chất đa chức mới. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành thực nghiệm theo hướng này để tổng hợp một số hợp chất mới, trong đó có một hợp chất chứa 2 dị vòng dihydrofuran, 2 dị vòng thiophen và 2 nhóm trifloaxetyl. Cấu tạo của các hợp chất này được chứng minh bằng sự phân tích phổ hồng ngoại, cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối.

#### 2. THIẾT BỊ VÀ HÓA CHẤT

##### 2.1. Thiết bị

- Phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) Bruker Advance 500 (các phổ NMR được đo với chất chuẩn nội là tetrametylsilan trong dung môi  $\text{CDCl}_3$  với tần số 500 MHz cho  $^1\text{H}$  và 125 MHz cho  $^{13}\text{C}$ ).
- Phổ kế hồng ngoại Thermo Scientific Nicolet iS5 FT-IR Spectrometer.
- Khối phổ kế Agilent GC MS 7895A.
- Máy đo nhiệt độ nóng chảy GALLENKAMP.

## 2.2. Hóa chất và vật liệu

- Mangan diacetat tetrahydrat của công ty Reachim, Liên bang Nga.
- Mangan triacetat dihydrat được điều chế theo E. I. Heiba [5].
- Các 1,1-diaryleten và 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien được điều chế từ các arylmagie bromua tương ứng theo quy trình đã được công bố [6].
- Thenoyltrifloaxeton, axit axetic băng, clorofoc và bản mỏng silica gel Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  của hãng Merck.

## 3. THỰC NGHIỆM

### Quy trình chung

Cân lượng cân ứng với 0,25 mmol 1,1-diaryleten (hoặc 96,5 mg, ứng với 0,125 mmol 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien) vào bình cầu đáy tròn 30 mL. Thêm vào đó 15 mL axit axetic băng và 111 mg (0,5 mmol) thenoyltrifloaxeton. Khuấy và gia nhiệt trên máy khuấy từ đến  $100^\circ\text{C}$  thì thêm nhanh vào đó 201 mg (0,75 mmol) mangan triacetat dihydrat và tiếp tục đun khuấy đến khi màu đen của hỗn hợp biến mất (khoảng 16 phút).

Sau phản ứng, cất đuổi dung môi axit axetic bằng cô quay chân không. Cho vào phần cặn còn lại 15 mL nước rồi chiết bằng clorofoc 3 lần (5 mL cho mỗi lần chiết).

Dịch chiết clorofoc được gộp chung, làm khô bằng natri sunphat khan rồi cô cạn bằng cô quay chân không. Phần còn lại sau khi cô được tách bằng sắc ký trên bản mỏng nhôm gel Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  với dung môi khai triển là clorofoc.

Các sản phẩm dihydrofuran sau khi phân lập được đo nhiệt độ nóng chảy (nếu là chất rắn) và các phổ khối (EI), hồng ngoại và cộng hưởng từ hạt nhân để phân tích, xác định cấu tạo.

## 4. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 4.1. Phản ứng giữa 1,1-bis(4-clophenyl) eten với thenoyltrifloaxeton

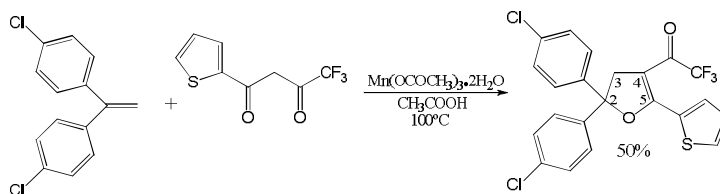
Sau khi tiến hành phản ứng theo quy trình chung đã mô tả ở trên, chúng tôi tách được 59 mg một chất lỏng màu vàng nhạt. Sự phân tích các phổ của hợp chất này dẫn đến các chi tiết đáng chú ý dưới đây.

- Phổ hồng ngoại cho tín hiệu ở  $1675\text{ cm}^{-1}$ , ứng với hấp thụ của nhóm chức xeton liên hợp. Sự có mặt của nhân thơm được xác nhận qua các tín hiệu hấp thụ  $3008\text{ cm}^{-1}$ ,  $1590\text{ cm}^{-1}$  và trong vùng thơm  $900\text{-}650\text{ cm}^{-1}$ .
- Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cho thấy 3 nhóm CH của nhân thiophen ở  $\delta$  8,62,  $\delta$  7,74 và  $\delta$  7,25. Các tín hiệu này tách biệt rất rõ với 2 tín hiệu ứng với 8 nhóm CH trong 2 nhân 4-clophenyl ( $\delta$  7,37 và  $\delta$  7,35). Ngoài ra trong cấu tạo sản phẩm của phản ứng này còn có một nhóm  $\text{CH}_2$  cho pic ở  $\delta$  3,95 trong phổ proton và  $\delta$  42,86 trong phổ cacbon 13.

Tất cả các dữ liệu trên cho thấy hợp chất đang xem xét là 4-triflometylcabonyl-2,2-bis(4-clophenyl)-5-(2-thienyl)-2,3-dihydrofuran (Sơ đồ 1). Tóm tắt các số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của hợp chất này được ghi ở Bảng 1. Để xác nhận lại cấu

tạo này, chúng tôi tiến hành đo phổ khối (EI) và phổ đã cho pic ion phân tử ở m/z

468 cùng với hai pic đồng vị (M+2) ở m/z 470 và (M+4) ở m/z 472.



Sơ đồ 1. Phản ứng giữa 1,1-bis(4-clophenyl)eten với thenoyltrifloaxeton trong sự có mặt của mangan triaxetat dihydrat

Bảng 1. Số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 4-triflometylcarbonyl-2,2-bis(4-clophenyl)-5-(2-thienyl)-2,3-dihydrofuran

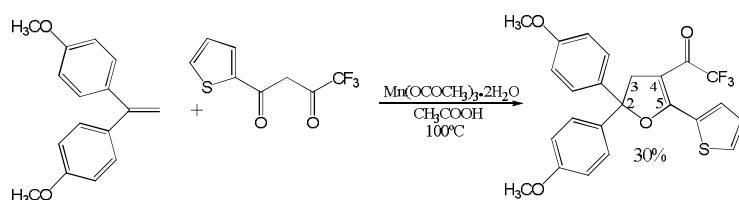
Vị trí C	$\delta_C$ (ppm)	DEPT	$\delta_H$ (ppm); J (Hz)
CO	174,28	C	-
C-5	164,73	C	
>C< thom (2C)	141,49	C	
CH thom	135,40	CH	8,62; pic đôi của pic đôi; 4,0 và 1,0
>C< thom (2C)	134,39	C	-
CH thom	134,14	CH	7,74; pic đôi của pic đôi; 5,0 và 1,0
>C< thom	130,52	C	-
CH thom (4C)	128,95	CH	7,37-7,36; pic đa
CH thom	128,16	CH	7,25; pic đôi của pic đôi; 5,0 và 4,0
CH thom (4C)	126,99	CH	7,35-7,33; pic đa
COCF <sub>3</sub>	118,22	C	-
C-4	102,92	C	
C-2	92,25	C	
C-3	42,84	CH <sub>2</sub>	3,95; pic đơn

#### 4.2. Phản ứng giữa 1,1-bis (4-metoxypheyl) eten với thenoyltrifloaxeton

Ở phản ứng này, chúng tôi thu được 35 mg một chất lỏng màu vàng nhạt.

Phổ hồng ngoại cho tín hiệu hấp thụ của nhóm chức xeton liên hợp ở 1669 cm<sup>-1</sup>. Sự có mặt của nhân thom được xác nhận qua

các tín hiệu hấp thụ 3006 cm<sup>-1</sup>, 1611 cm<sup>-1</sup> và trong vùng thom 900-650 cm<sup>-1</sup>. Sự phân tích thêm dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Bảng 2) dẫn đến kết luận rằng hợp chất này là 4-triflometylcarbonyl-2,2-bis(4-metoxypheyl)-5-(2-thienyl)-2,3-dihydrofuran (Sơ đồ 2).



Sơ đồ 2. Phản ứng giữa 1,1-bis(4-metoxypheyl)eten với thenoyltrifluoaxeton trong sự có mặt của mangan triaxetat dihydrat

Bảng 2. Số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 4-triflometylcarbonyl-2,2-bis(4-metoxypheyl)-5-(2-thienyl)-2,3-dihydrofuran

Vị trí C	$\delta_C$ (ppm)	DEPT	$\delta_H$ (ppm); J (Hz)
CO	174,25	C	-
C-5	165,16	C	-
>C< thom (2C)	159,28	C	
>C< thom (2C)	135,76	C	
CH thom	135,19	CH	8,62; pic đôi của pic đôi; 4,0 và 1,0
CH thom	133,71	CH	7,70; pic đôi của pic đôi; 5,0 và 1,0
>C< thom	131,06	C	-
CH thom	127,94	CH	7,21; pic đôi của pic đôi; 5,0 và 4,0
CH thom (4C)	127,10	CH	7,34-7,31; pic đa
COCF <sub>3</sub>	118,38	C	-
CH thom (4C)	113,83	CH	6,89-6,86; pic đa
C-4	103,31	C	-
C-2	93,37	C	
OCH <sub>3</sub> (2C)	55,30	CH <sub>3</sub>	3,79; pic đơn
C-3	43,10	CH <sub>2</sub>	3,94; pic đơn

Phổ khối (EI) của hợp chất này cho pic ion phân tử ở  $m/z$  460,1. Điều này, một lần nữa, đã xác nhận cấu tạo của hợp chất đang khảo sát.

#### 4.3. Phản ứng giữa 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien với thenoyltrifluoaxeton

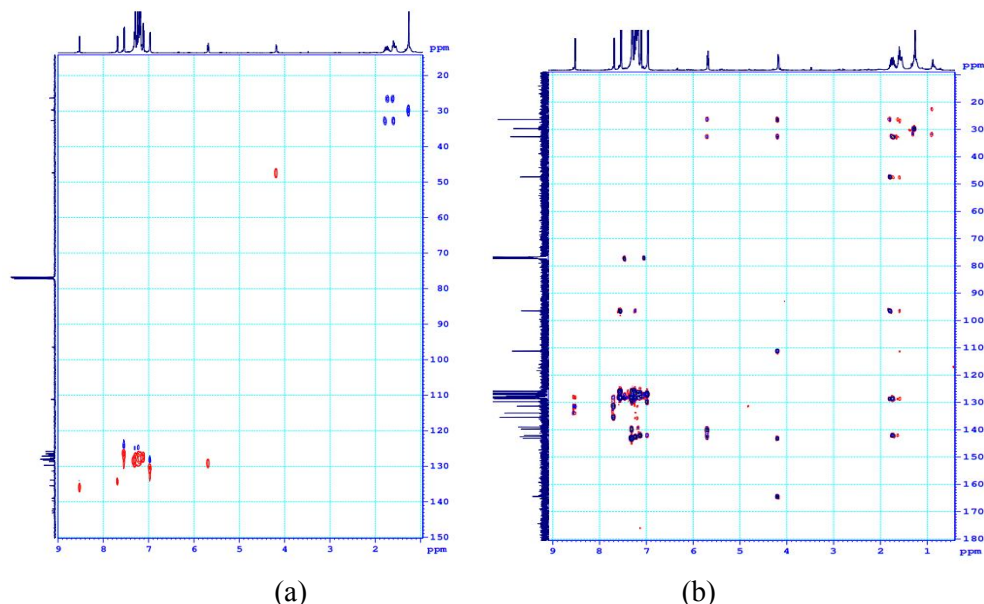
Phân lập hỗn hợp sau phản ứng theo quy trình như đã trình bày, chúng tôi tách được 7 mg sản phẩm 1 và 22 mg sản phẩm 2. Hai hợp chất này đều là chất rắn màu vàng nhạt, có nhiệt độ nóng chảy tương ứng là 180-181°C và 220-221°C.

*Phân tích các phổ của sản phẩm 1:* Phổ hồng ngoại xác nhận nhóm chức xeton liên hợp ở 1663  $\text{cm}^{-1}$ . Sự có mặt của nhân thom cũng được chứng minh qua các tín hiệu hấp thụ đặc trưng của nó. Mặt khác, đối chiếu với các phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 2 hợp chất đã biết cấu tạo ở mục 4.2 và 4.3, chúng tôi kiểm chứng được sự có mặt của các hợp phần cấu tạo vòng thiophen, vòng phenyl và vòng dihydrofuran trong phân tử của của hợp chất này. Các tín hiệu còn lại là của một nhóm CH anken ( $\delta$  5,68) và 2

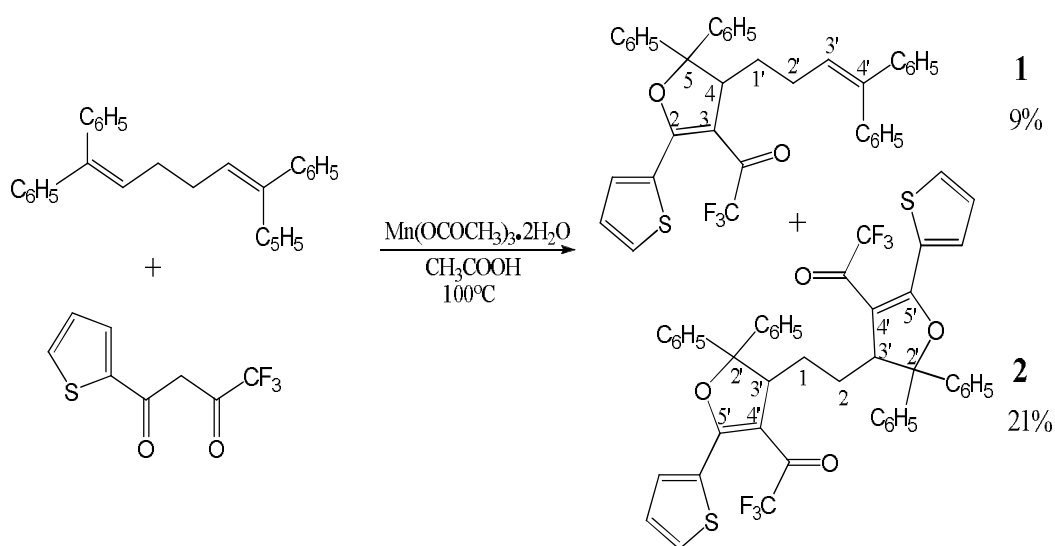
nhóm metylen ( $\delta$  1,77-1,73 và  $\delta$  1,61-1,57). Các tín hiệu này là của phần cấu tạo  $(C_6H_5)_2C=CH-CH_2CH_2-$  từ dien sử dụng ban đầu.

Từ các hợp phần cấu tạo ở trên, sản phẩm 1 được giải đoán là 3-trifloaxetyl-4-(4',4'-diphenyl-3'-butenyl)-5,5-diphenyl-2-(2-

thienyl)-4,5-dihydrofuran (Sơ đồ 3). Cấu tạo này đã được khẳng định qua phổ cộng hưởng từ hạt nhân 2 chiều HSQC và HMBC (Hình 1). Dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của hợp chất này được ghi ở Bảng 3.



Hình 1. Phổ hai chiều của sản phẩm 1 (a) HSQC và (b) HMBC



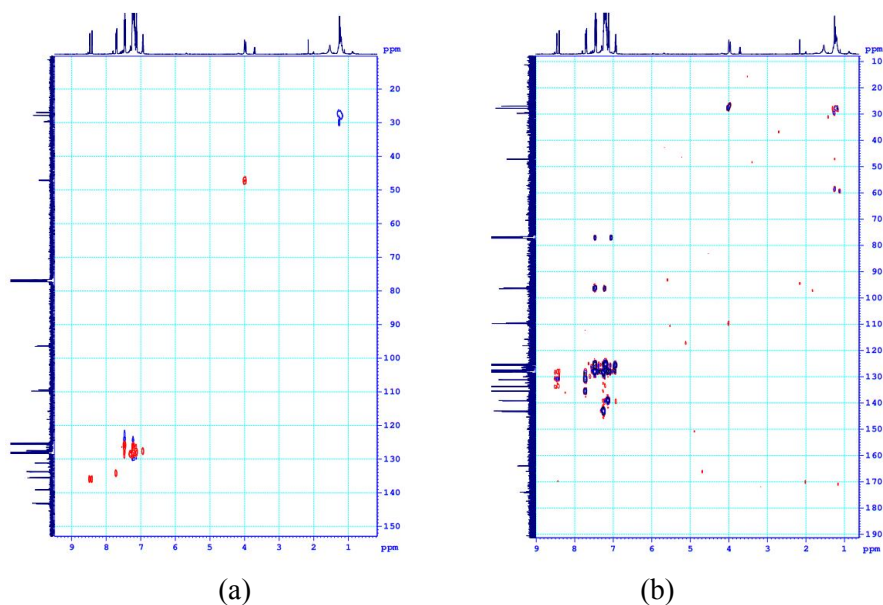
Sơ đồ 3. Phản ứng giữa 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien với thenoyltrifloaxeton trong sự có mặt của mangan triacetat dihydrat

Bảng 3. Số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 3-trifloaxetyl-4-(4',4'-diphenyl-3'-butenyl)-5,5-diphenyl-2-(2-thienyl)-4,5-dihydrofuran

Vị trí C	$\delta_C$ (ppm)	DEPT	$\delta_H$ (ppm); J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
CO	174,10	C	-	
C-2	164,48	C		
>C< thơm (2C)	143,15 142,61	C		
>C< thơm (2C)	142,06	C		
>C< thơm	139,79	C		
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> C=	139,06	C		
CH thơm	135,51	CH	8,52; pic đôi của pic đôi; 4,0 và 1,0	
CH thơm	133,92	CH	7,69; pic đôi của pic đôi; 5,0 và 1,0	
C-3	131,38	C	-	
CH thơm (21C)	129,79- 126,53	CH	7,55-6,96; pic đa	
CH=C(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	125,92	CH	5,68; pic đôi của pic đôi; 7,5 và 6,5	C-1', C-2', >C< thơm
COCF <sub>3</sub>	111,23	C	-	
C-5	96,50	C		
C-4	47,39	CH	4,18; pic đôi; 7	C-1', C-2', CF <sub>3</sub> , >C< thơm, C-2
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=C	32,66	CH <sub>2</sub>	1,77-1,57; pic đa	C-4, C-3', C-1', C-5
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=C	26,33	CH <sub>2</sub>	1,73-1,61; pic đa	C-4, C-2', C-3', C-5, CF <sub>3</sub>

*Phân tích các phổ của sản phẩm 2:* Bằng cách đối chiếu với các phổ của 3-trifloaxetyl-4-(4',4'-diphenyl-3'-butenyl)-5,5-diphenyl-2-(2-thienyl)-4,5-dihydrofuran (sản phẩm 1), chúng tôi giải đoán hợp chất này là 1,2-bis[4'-trifloaxetyl-2',2'-diphenyl-5'-

(2-thienyl)-2',3'-dihydrofuryl]etan (Số đồ 3). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân hai chiều HSQC và HMBC (Hình 2) đã cho phép xác nhận cấu tạo này. Các số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của hợp chất này được ghi ở Bảng 4.



Hình 2. Phổ hai chiều của sản phẩm 2 (a) HSQC và (b) HMBC

Bảng 4. Số liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân của 1,2-bis[4'-trifloaxetyl-2',2'-diphenyl-5'-(2-thienyl)-2',3'-dihydrofuryl]etan

Vị trí C	$\delta_C$ (ppm)	DEPT	$\delta_H$ (ppm); $J$ (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
CO (2C)	173,94	C	-	
C-5' (2C)	164,05	C		
	163,97			
>C< thom (2C)	143,33	C		
>C< thom (2C)	143,11	C		
>C< thom (2C)	139,24	C		
	139,14			
CH thom (2C)	135,64	CH	8,47; pic đôi; 4,0	
	135,53		8,40; pic đôi; 3,5	
CH thom (2C)	133,86	CH	7,70; pic đôi của pic đôi; 10,0 và 5,0	
	133,77			
C-4' (2C)	131,23	C	-	
	131,20			
CH thom (22C)	128,32-125,24	CH	7,30-7,11; pic đa	
COCF <sub>3</sub> (2C)	109,82	C	-	
	109,51			
C-2' (2C)	96,51	C	-	
	96,31			

Vị trí C	$\delta_C$ (ppm)	DEPT	$\delta_H$ (ppm); $J$ (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
C-3' (2C)	47,26 47,11	CH	4,0; pic đôi; 18,5	C-1, C-2, COCF <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	27,84	CH <sub>2</sub>	1,29-1,19; pic đa	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	26,99	CH <sub>2</sub>		

Phổ khối (EI) của sản phẩm **1** và **2** không cho pic ion phân tử tương ứng. Điều này có thể do một số nguyên nhân như hợp chất không hóa hơi được ở điều kiện đo, phân tử kém bền nhiệt hoặc pic ion phân tử quá kém bền.

## 5. KẾT LUẬN

Bằng sự phân tích các phổ, đặc biệt là phổ cộng hưởng từ hạt nhân, chúng tôi đã xác định được cấu tạo của một số dẫn xuất dihydrofuran có chứa flo. Theo sự hiểu biết của chúng tôi, đây là các hợp chất chưa hề được báo cáo trong bất kỳ một nghiên cứu nào trước đây. Trong nghiên cứu này, các hợp chất nói trên được tổng hợp dựa vào phản ứng giữa các eten thế ở vị trí 1,1 hoặc 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien với thenoyltrifloaxeton trong sự có mặt của chất oxy hóa mangan triaxetat dihydrat. Từ việc xác định cấu tạo 2 sản phẩm phản ứng của 1,1,6,6-tetraphenylhexa-1,5-dien, chúng tôi cho rằng bằng cách thay đổi điều kiện phản ứng, có thể điều khiển phản ứng theo hướng tăng hiệu suất sản phẩm nào mong muốn. Chúng tôi đang tiếp tục mở rộng nghiên cứu theo định hướng này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- (a) E. Findik, A. Dingil, I. Karaman, Y. Budak, M. Ceylan, (2009) "Synthesis of multi-substituted 4,5-dihydrofuran derivatives from (s)-limonene and 1,3-dicarbonyl compounds and their biological activities", *E-J. Chem.*, 6(S1), p. S53-S58.
- (b) B. Schmidt, (2003) "An olefin metathesis/double bond isomerization sequence catalyzed by *in situ* generated ruthenium-hydride species", *Eur. J. Org. Chem.*, p. 816-819.
- (c) S. Xue, L. He, Y.-K. Liu, K.-Z. Han, Q.-X. Guo, (2006) "Pyridinium Ylides in the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans", *Synthesis*, p. 666-674.
- (d) S. Son, G.C. Fu, (2007) "Copper-catalyzed asymmetric [4+1] cycloaddition of enones with diazo compounds to form dihydrofurans", *J. Am. Chem. Soc.*, 129, p. 1046-1047.
- (a) J.M. Altenburger, D. Schirlin, (1991) "General synthesis of polyfunctionalized fluoromethylene ketones retroamines as potential inhibitor of thrombin", *Tetrahedron Lett.*, 32, p. 7255-7258.
- (b) F.M.D. Ismail, (2002) "Important fluorinated drugs in experimental and clinical use", *J. Fluorine Chem.*, 118, p. 27-33.
- (a) M. Yilmaz, A.T. Pikel, (2005) "Manganese(III) acetate mediated synthesis of 3-trifluoroacetyl-4,5-dihydrofurans and 3-(dihydrofuran-2(3H)-ilydene)-1,1,1-trifluoroacetones by free radical cyclization. Part I", *J. Fluorine Chem.*, 126, p. 401-406.
- (b) M. Yilmaz, A.T. Pikel, (2011) "Synthesis of Fluoroacylated 4,5-



dihydrofurans and fluoroalkylated tetrahydrofurans by the radical cyclization using manganese(III) acetate. Part II”, *J. Fluorine Chem.*, 132, p. 628-635.

4. (a) V.-H. Nguyen, N. Hiroshi, K. Kurosawa, (1996) “Convenient Synthesis of 3-Cyano-4,5-dihydrofurans and 4-Cyano-1,2-dioxan-3-ol Using Acylacetoneitrile Building Block”, *Tetrahedron Lett.*, 37, p. 4949-4952. (b) V.-H. Nguyen, N. Hiroshi, K. Kurosawa, (1998) “Mn(III)-Based Facile Synthesis of 3-Cyano-4,5-dihydrofurans and 4-Cyano-

1,2-dioxan-3-ol Using Alkenes and Acylacetoneitrile Building Block”, *Synthesis*, 8, p. 899-908.

5. E.I. Heiba, R.M. Dessau, W. J. Koehl, (1969) “Oxidation by Metal Salts. III. The Reaction of Manganese Acetate with Aromatic Hydrocarbons and the Reactivity of the Carboxymethyl Radical”, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, p. 138-145.

6. A. Klages, (1902) “Synthesis of Arylated Ethylenebenzenes”, *Ber.*, 35, p. 2646-2649.

---

## NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG VẬT LIỆU VỎ TRÁU BIẾN TÍNH..... (Tiếp theo tr. 56)

phân tích kết hợp giữa SPE và F-AAS có hệ số làm giàu cao, độ lặp lại tốt, sai số nhỏ khi phân tích với mẫu chuẩn nước thải CRM. Phương pháp đã được áp dụng vào để xác định nồng độ Cr trong một số mẫu nước thải công nghiệp cho kết quả đáng tin cậy. Từ kết quả đạt được này, chúng tôi sẽ hướng tới nghiên cứu xác định hàm lượng các dạng Cr(VI) và Cr(III) dựa trên điều kiện hấp phụ khác nhau của 2 dạng trên vật liệu.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Irene S. Trujillo, E.V. Alonso, A.G. de Torres, S.M.C. Pavon (2012), “Development of a solid phase extraction method for the multielement determination of trace metals in natural waters including sea-water by FI-ICP-MS”, *Microchemical Journal* 101, pp 7-94.  
2. T.G. Chuah, A. Jumariah, I. Azni, S. Katayon, S.Y. Thomas Choong (2005),

“Rice husk as a potentially low-cost biosorbent for heavy metal and dye removal: an overview”, *Desalination*, Volume 175, Issue 3, pp 305–316.

3. Nguyễn Bá Tuấn (2012), *Nghiên cứu ứng dụng phương pháp phân tích quang học để đánh giá khả năng hấp phụ Cr(VI) và Cr(III) của vỏ trấu biến tính*, Luận văn thạc sĩ khoa học, Đại học Khoa Học Tự Nhiên- ĐH Quốc gia Hà Nội.

4. Serife Tokalioglu, Senol Kaetal and Latif Elci (2000), “ Speciation and determination of heavy metals in lake waters by atomic adsorption spectrometry after sorption on Amberlite XAD – 16 resin”, *Analytical Sciences November*, Vol.16, pp. 1169 – 1174

5. Tiglia, Paulo, Liching, Jaim, (2000), “Demination of traces chromium in foods by solvent extraction-flame absorption spectrometry ”, *Anal.Lett.*, Vol.3 (8), pp.1615-1624.