

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

LÊ VĂN DŨNG

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ PHEROMONE
CÔN TRÙNG DẠNG ALCOHOL CHỨA NHÓM
METHYL LIÊN KÈ VÀ (Z)-ALKEN-1-OL

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 9.44.01.14

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, 2023

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. ĐẶNG CHÍ HIỀN

2. GS.TSKH. NGUYỄN CÔNG HÀO

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án tiến sĩ, họp tại Viện Công nghệ Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi giờ , ngày tháng năm 2023.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án

Ở Việt Nam, người ta diệt côn trùng và sâu hại cây trồng thường dùng các biện pháp hóa học như phun thuốc, bả độc đối với loài mối, hoặc bắt thủ công như bọ dừa... Tuy nhiên, các giải pháp trên vẫn thiếu tính bền vững và ổn định lâu dài. Để khắc phục những hạn chế trên thì biện pháp sử dụng pheromone và chất dẫn dụ côn trùng là một biện pháp có nhiều ưu thế đồng thời hạn chế được hầu hết các tác hại và nhược điểm của các biện pháp trên mà không gây mất cân bằng sinh thái. Qua đó có thể kiểm soát được mật độ mối gây hại hiệu quả trên một diện tích rộng. Trong đó, nhiều nhóm pheromone côn trùng gây hại cây trồng trên thế giới cũng như ở Việt Nam tồn tại dưới dạng racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề và dẫn xuất trên nền alkenol. Chính vì vậy, chúng tôi chọn đề tài: “*Nghiên cứu tổng hợp một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm methyl liền kề và (Z)-alken-1-ol*”.

Nhóm pheromone côn trùng dạng racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl được ưu tiên sử dụng trong bẫy bắt côn trùng vì chi phí sản xuất chúng thường thấp và phương pháp tổng hợp đơn giản hơn các hợp chất quang hoạt. Mặc dù vậy sẽ còn rất nhiều vấn đề phải nghiên cứu để góp phần ứng dụng hiệu quả các racemic alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề vào việc bẫy bắt côn trùng. Trong quá trình nghiên cứu trước đây khi tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol là pheromone tập hợp của Đuông dừa *Rhynchophorus ferrugineus* tại Việt Nam đã cho thấy xuất hiện hiện tượng đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong sản phẩm. Tương tự (\pm)-4-methyl-5-nonanol, nếu các racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề khác đều tồn tại đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong hợp chất thì tỉ lệ hai đồng phân cấu hình đó sẽ là bao nhiêu và nên sử dụng tác chất Grignard, aldehyde nào thì cho được tỉ lệ cấu hình *threo* : *erythro* tối ưu để bẫy côn trùng hiệu quả. Do đó, đây là *một vấn đề mới cần phải nghiên cứu và giải đáp*

vì chưa có công trình nào công bố trên các tạp chí trong và ngoài nước. Bên cạnh đó, đối với các pheromone có cấu trúc là đồng phân hình học, đặc biệt là đồng phân (*Z*) thì những phương pháp tổng hợp có độ chọn lọc cao, đơn giản và tiện lợi luôn được ưu tiên lựa chọn. Con đường tổng hợp các dẫn xuất (*Z*)-alken-1-ol từ các 1-alkyne với hệ xúc tác thích hợp mà không cần sử dụng hydrogene phân tử như: Pd(OAc)₂/KOH/DMF, Pd(dba)₂/KOH/DMF, PdNPsPEG/KOH/DMF và PdNPs@pectin-KOH/DMF đã đóng vai trò quyết định trong việc chuyển một hợp chất chứa nối ba thành nối đôi có cấu hình chọn lọc, kèm theo đó là những kỹ thuật đơn giản hơn, cho phép tạo ra một lượng pheromone đủ lớn phục vụ cho chế phẩm tạo môi nhử trong bẫy bắt côn trùng lại vừa giảm chi phí

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án

Tổng hợp một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm methyl liền kề và (*Z*)-alken-1-ol. Sau đó, thử nghiệm hoạt tính sinh học một số cấu trúc pheromone thích hợp trên đồng ruộng.

3. Các nội dung nghiên cứu chính

1. Tổng hợp các racemic của alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề:

+ Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề từ các aldehyde chứa nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$ với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ tương ứng với các alcohol (**1a-15a**) và các aldehyde không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ với tác chất Grignard mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$ tương ứng với các alcohol (**1b-15b**).

2. Sử dụng IBX/CH₃CN làm tác nhân oxi hóa thành công các alcohol (**1a-15a**) thành các ketone tương ứng (**1c-15c**). Qua đó, chứng minh sự biến mất của đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong cấu trúc các ketone (**1c-15c**).

3. Hoàn nguyên các ketone (**1c-15c**) bằng $\text{LiAlH}_4/(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ về dạng alcohol. Chứng minh và giải thích sự xuất hiện lại đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong các alcohol được hoàn nguyên.

4. Đánh giá cấu trúc và khảo sát tỉ lệ đồng phân cấu hình *erythro* và *threo* của các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề trong sản phẩm.

5. Xác định các cấu trúc tổng hợp mới trên Scifinder.

6. Tổng hợp pheromone côn trùng dạng (*Z*)-alken-1-ol:

+ Tổng hợp thành công các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol với dung môi *n*-heptane thay thế benzene.

+ Sử dụng các hệ xúc tác: $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{KOH}/\text{DMF}$, $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{KOH}/\text{DMF}$, $\text{PdNPsPEG}/\text{KOH}/\text{DMF}$ và $\text{PdNPs}@pectin/\text{KOH}/\text{DMF}$ khử hóa thành công các alkyne thành các (*Z*)-alkene mà không sử dụng hydrogene phân tử để tổng hợp một số pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol như: pheromone giới tính bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora* Waterhouse), pheromone giới tính của sâu tơ (*Plutella xylostella*), pheromone giới tính bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) từ nguyên liệu ban đầu là các 1-alkyne và alkanediol.

7. Thử nghiệm hoạt tính sinh học:

+ Xác định các cấu trúc mới có khả năng dẫn dụ đòng dừa tại Bến Tre

+ Thử nghiệm hoạt tính sinh học bọ hà khoai lang trên đồng ruộng.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

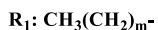
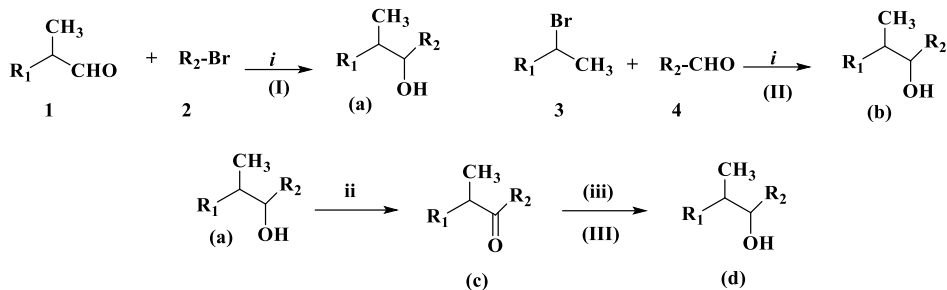
Phần này trình bày tổng quan về pheromone, các phương pháp tổng hợp pheromone dạng alcohol chứa nhánh methyl liền kề và (*Z*)-alken-1-ol

CHƯƠNG 2: THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và nguyên liệu

Các loại dung môi và hóa chất sử dụng trong thực nghiệm được trình bày trong mục này.

2.2. Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề và khảo sát đánh giá tỉ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* của các alcohol



1	n = 1; m = 1	8	n = 2; m = 1	15	n = 4; m = 7
2	n = 1; m = 2	9	n = 2; m = 2		
3	n = 1; m = 3	10	n = 2; m = 3		
4	n = 1; m = 4	11	n = 2; m = 4		
5	n = 1; m = 5	12	n = 2; m = 5		
6	n = 1; m = 6	13	n = 2; m = 6		
7	n = 1; m = 7	14	n = 2; m = 7		

i. Mg/(C₂H₅)₂O; ii. IBX/CH₃CN; iii. LiAlH₄/(C₂H₅)₂O

Sơ đồ 2.6. Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề theo quy tắc

Cram

2.2.1. Tổng hợp các alcohol (a), (b) bậc hai chứa nhánh methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram

Từ sơ đồ 2.6, để tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề có 3 phương pháp để tổng hợp. Trong đó, phương pháp (I), (II) sử dụng phản ứng Grignard. Để điều chế hợp chất (a) từ các aldehyde có nhánh (CH₃(CH₂)_mCH(CH₃)CHO với m = 1, 2, 4) với tác chất Grignard không phân nhánh (CH₃(CH₂)_nCH₂MgBr với n = 1, 2, 3, 4, 5, 6) và (b) từ aldehyde không phân nhánh (CH₃(CH₂)_nCH₂CHO với n = 1, 2, 3, 4, 5, 6) với tác chất Grignard có nhánh (CH₃(CH₂)_mCH(MgBr)CH₃ với m = 1, 2, 4). Trong sản phẩm các alcohol (a) và (b) tồn tại một hỗn hợp đồng phân racemic với các tỉ lệ đồng phân *threo* : *erythro* thay đổi theo chiều dài của mạch carbon R₁, R₂. Sự xuất hiện các đồng

phân *threo* : *erythro* của các alcohol **(a)** và **(b)** được giải thích theo quy tắc Cram nhưng tỉ lệ các đồng phân này thay đổi như thế nào khi hai góc R_1 , R_2 thay đổi.

Các alcohol **(a)** và **(b)** được tổng hợp thông qua phản ứng Grignard gồm ba giai đoạn:

Giai đoạn tạo ra các n-bromoalkane: Cho 66 mL dung dịch HBr (0,9 mol, $d=1,38\text{g/mL}$) vào một bình cầu đã làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, thêm từ từ 20 mL dung dịch H_2SO_4 vào bình cầu, lắc đều hỗn hợp. Sau đó, cho từng giọt 27,5 mL dung dịch *n*-alkanol (0,298 mol) vào hỗn hợp trên. Lắc đều hỗn hợp và lắp hệ thống sinh hàn, đun hồi lưu trong 3 giờ. Để nguội hỗn hợp, sau đó, hỗn hợp được chưng cất thu sản phẩm thô, sản phẩm này lần lượt chiết với HCl đặc, H_2O , NaHCO_3 bão hòa, H_2O . Sau đó, sản phẩm được làm khan bằng CaCl_2 . Sản phẩm sạch được chưng cất đúng điểm sôi, hiệu suất > 95% và sử dụng ngay cho phản ứng kế tiếp.

Giai đoạn tạo tác chất Grignard: Tác chất Grignard tạo ra giữa các alkyl bromide **(2)** và **(3)** (0,1 mol) và magie (0,2 mL) trong diethyl ether được thực hiện trên bồn siêu âm từ 30 phút đến 1 giờ. Các aldehyde **(1)** và **(4)** (0,1 mol) trong diethyl ether (100-150 mL) nhỏ giọt từ từ vào tác chất Grignard ở 0°C . Siêu âm (dùng ultrasonic processor) trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ phòng, kiểm tra độ chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký bản mỏng (TLC monitoring).

2.2.2. Oxi hóa các alcohol (a) thành các ketone (c) bằng IBX

IBX (2-Iodoxybenzoic acid, [1-hydroxi-1,2-benziodoxol-3(*1H*)-one]) được lựa chọn vì đây là một chất oxi hóa đặc biệt quan trọng được sử dụng để oxi hóa các alcohol thành aldehyde hoặc ketone. Phản ứng xảy ra trong điều kiện nhẹ nhàng hoàn toàn có thể thay thế được các tác nhân oxi hóa truyền thống ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}^+$, KMnO_4/H^+ , PCC...), các tác nhân oxi hóa truyền thống có hạn chế khi tổng hợp các ketone có mạch carbon ngắn sẽ làm giảm hiệu suất.

Đầu tiên cho *o*-iodoxibenzoic acid (IBX) (30 mmol) được hòa tan trong CH₃CN (30 mL) vào bình phản ứng (thick-walled Pyrex screw-cap), sau đó hòa tan 20 mmol các alcohol (**1a-15a**) trong 30 mL CH₃CN và từ từ được thêm vào bình phản ứng. Phản ứng được thực hiện dưới điều kiện vi sóng. Theo dõi phản ứng bằng TLC, sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch HCl (10%, 30 mL) và chiết với diethyl ether (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước, nước muối bão hòa và làm khan bằng MgSO₄. Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột (*n*-Hexane:EtOAc= 9:1) hoặc chưng cất phân đoạn thu được các ketone (**1c-15c**).

2.2.3. Hoàn nguyên các ketone (c) thành các alcohol (d) bằng LiAlH₄/ether

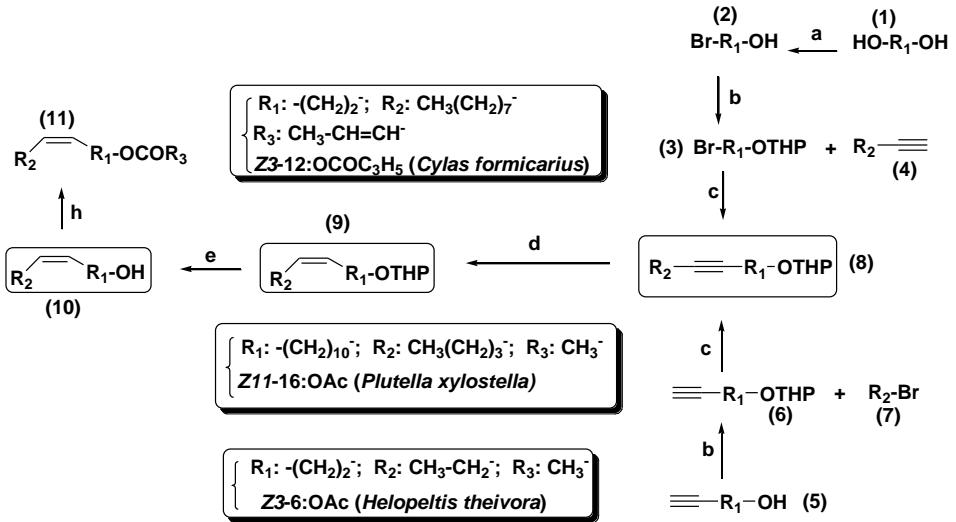
Hoàn nguyên trở lại thành các alcohol (**d**) từ các ketone (**c**) LiAlH₄ trong diethyl ether khan (phương pháp **(III)**) được thực hiện trên thiết bị khuấy từ. Sản phẩm được kiểm tra tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro* qua kết quả phân tích NMR.

Ketone (**1c-15c**) (40 mmol) hoàn tan trong diethyl ether (100 mL) khan được cho từ từ vào trong bình cầu ba cổ có chứa LiAlH₄ (80 mmol) trong diethyl ether khan (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được nâng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy từ khoảng 1 giờ. Theo dõi phản ứng bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm vào HCl 10% (30 mL) và chiết hỗn hợp phản ứng với diethyl ether (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước, nước muối bão hòa và làm khan bằng MgSO₄. Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với hệ dung môi (*n*-hexane : ether = 4 : 1) hoặc chưng cất phân đoạn thu được các alcohol (**1d-15d**).

2.3. Tổng hợp các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol và ester của (Z)-alken-1-ol

Từ sơ đồ 2.11 ta thấy rằng các pheromone có cấu trúc (Z)-alken-1-ol dưới dạng ester được tổng hợp qua 5 bước từ nguyên liệu ban đầu là các diol. Phản ứng

chìa khóa trong sơ đồ này là phản ứng các alkyne thành *cis*-alkene với các hệ xúc tác mới của Pd trong DMF/KOH mà không sử dụng hydrogen phân tử.











Sơ đồ 2.11. Tổng hợp các pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol và ester của (*Z*)-alken-1-ol

Tác chất: a) HBr/heptane; b) DHP/*p*TSA/CH₂Cl₂; c) *n*-BuLi/KI/THF; d) xúc tác palladium/KOH/DMF; e) MeOH/*p*TSA; h) (CH₃CO)₂O hoặc Crotonyl chloride/Pyridine.

Bảng 2.6. Tổng hợp các chất trong sơ đồ 2.11

TT	Hợp chất	R ₁	R ₂	R ₃	Cấu trúc
(1)	1A	-(CH ₂) ₂ -			HO(CH ₂) ₂ OH
	1B	-(CH ₂) ₁₀ -			HO(CH ₂) ₁₀ OH
	2A	-(CH ₂) ₂ -			Br(CH ₂) ₂ OH
(2)	2B	-(CH ₂) ₃ -			Br(CH ₂) ₃ OH
	2C	-(CH ₂) ₅ -			Br(CH ₂) ₅ OH
	2D	-(CH ₂) ₆ -			Br(CH ₂) ₆ OH
	2E	-(CH ₂) ₇ -			Br(CH ₂) ₇ OH
	2F	-(CH ₂) ₈ -			Br(CH ₂) ₈ OH
	2G	-(CH ₂) ₁₀ -			Br(CH ₂) ₁₀ OH

(6)	3A	-(CH ₂) ₁₀ -		Br(CH ₂) ₁₀ OTHP
	6C	-(CH ₂) ₂ -		≡-(CH ₂) ₂ OTHP
(8)	8A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -≡-(CH ₂) ₂ OTHP
	8B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	C ₄ H ₉ -≡-(CH ₂) ₁₀ OTHP
	8C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	C ₈ H ₁₇ -≡-(CH ₂) ₂ OTHP
(9)	9A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -  -(CH ₂) ₂ OTHP
	9B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	C ₄ H ₉ -  -(CH ₂) ₁₀ OTHP
	9C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	C ₈ H ₁₇ -  -(CH ₂) ₂ OTHP
(10)	10A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	C ₂ H ₅ -  -(CH ₂) ₂ OH
	10C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	C ₈ H ₁₇ -  -(CH ₂) ₂ OH
(11)	11A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ - C ₂ H ₅ -  -(CH ₂) ₂ OCOCH ₃ <i>Helopeltis theivora</i>
	11B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ - C ₄ H ₉ -  -(CH ₂) ₁₀ OCOCH ₃ <i>Plutella xylostella</i>
	11C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	C ₃ H ₅ - C ₈ H ₁₇ -  -(CH ₂) ₂ OCOC ₂ H ₃ <i>Cylas formicarius</i>

Quy trình chung để tổng hợp phản ứng chia khóa khử các alkyne thành (*Z*)-alkene: Cho (2,55 mmol) KOH, (0,04 mmol), (1,7 mmol) alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**8**) và xúc tác Pd(dba)₂ trong mL DMF vào bình phản ứng Pyrex trong môi trường khí nitơ. Tiếp đến thực hiện khuấy từ và gia nhiệt lên 145°C đun cách dầu trên bếp khuấy từ, trong môi trường khí nitơ, thời gian phản ứng 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết với *n*-hexane (2×50 mL), rửa với H₂O và làm khan với MgSO₄. Lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô

được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (*n*-hexane : diethyl ether = 9 : 1) thu được (*Z*)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**9**).

2.4. Các phương pháp phân lập, xác định tính chất vật lý và cấu trúc các chất

Mục này trình bày các phương pháp phân lập các hợp chất tinh khiết: sắc ký lớp mỏng (TLC), rửa nhiều lần bằng dung môi, kết tinh và sắc ký cột. Các phương pháp xác định tính chất vật lý và cấu trúc: điểm nóng chảy, độ quay cực. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ($^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$). Phổ GC-MS xác định hiệu suất chuyển hóa của các phản ứng khảo sát và phân mảnh của cấu trúc tổng hợp.

2.5. Phương pháp thử hoạt tính sinh học

Phần này trình bày phương pháp thiết kế bẫy, chế tạo mồi nhử, địa điểm thử nghiệm, phương pháp đặt bẫy, thời điểm thử nghiệm, thời gian thử nghiệm, phương pháp thử nghiệm và xử lý kết quả đối với hai loài côn trùng là đung dừa và bọ hà khoai lang sẽ được trình bày trong nội dung này.

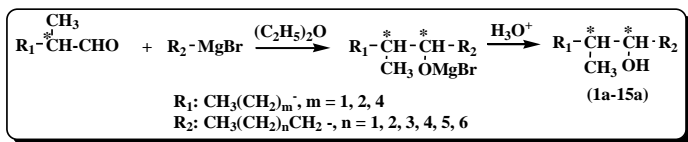
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề và khảo sát đánh giá tỉ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* của các alcohol

3.1.1. Tổng hợp các alcohol (a), (b) bậc hai chứa nhánh methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram

Trên phổ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) các alcohol (**1a-15a**) có tín hiệu proton của $-\text{CH-OH}$ ở δ_{H} từ 3.41 đến 3.53 ppm (*m*, 1H)-*threo*. Ngoài ra còn có tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_{H} từ 3.35 đến 3.45 ppm (*m*, 1H)-*erythro* (Bảng 3.1) cho thấy có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm và đồng phân *threo* có độ dôi hóa học trên phổ $^1\text{H NMR}$ lớn hơn *erythro* đã được A. Zada và K. Mori chứng minh. Trên phổ $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) xuất hiện tín hiệu của $-\text{CH-OH}$ ở δ_{C} từ 75.5 đến 77.6 ppm-*threo*. Ngoài ra còn có một tín hiệu kề cận xuất hiện của $-\text{CH-OH}$ ở δ_{C} từ 74.9 đến 77.4 ppm-*erythro* (Bảng 3.1) càng chứng minh sự hiện diện của hỗn hợp 2 đồng phân

cấu hình *threo* và *erythro* trong phân tử. Sản phẩm các alcohol (**1a-15a**) với cấu hình *threo* sẽ chiếm ưu thế so với *erythro*. Điều này phù hợp với kết quả thực tế khi các alcohol này được phân tích trên phổ ^{13}C NMR ta thấy ở vị trí của carbon -CHOH cũng có 2 tín hiệu trong đó *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* và giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton gắn vào -CHOH ở δ_H từ 3.41 đến 3.53 ppm và δ_H từ 3.35 đến 3.45 ppm trên phổ ^1H NMR, có tỉ lệ *threo* : *erythro* = (1.6-2.0):1.0. (Bảng 3.3 và Phụ lục 1.2 đến 1.47)

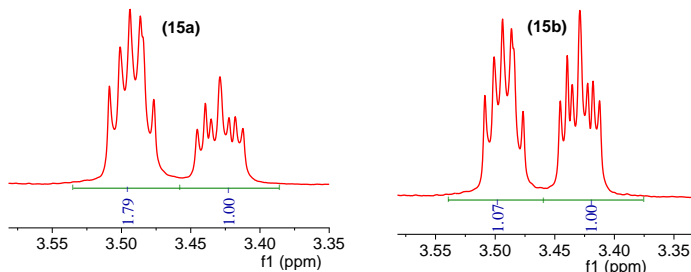


Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các alcohol **1a-15a**

Tương tự như trường hợp trên: Trên phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) các alcohol (**1b-15b**) có tín hiệu proton của -CH-OH ở δ_H từ 3.41 đến 3.53 ppm (*m*, 1H)-*threo*. Ngoài ra còn có tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_H từ 3.35 đến 3.46 ppm (*m*, 1H)-*erythro* (Bảng 3.2) chứng tỏ có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm. Trên phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) xuất hiện tín hiệu của -CH-OH ở δ_C từ 74.9 đến 76.8 ppm-*threo*. Ngoài peak chính còn có một tín hiệu kế cận xuất hiện của -CH-OH ở δ_C từ 75.8 đến 77.1 ppm-*erythro* (Bảng 3.2) càng chứng minh sự hiện diện của hỗn hợp 2 đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* trong phân tử. Tuy nhiên, nếu so sánh chiều cao của peak kế cận vị trí -CHOH trên phổ ^{13}C NMR cũng như giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton gắn vào -CHOH trên phổ ^1H NMR thì tỉ lệ hai đồng phân này trong hỗn hợp là 1:1 (Bảng 3.3 và phụ lục 2.1 đến 2.30).

Để làm rõ vấn đề tỉ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* trong hỗn hợp các alcohol (**1a-15a**) và (**1b-15b**) thì hợp chất (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol là một cấu trúc mới (tra trên Scifinder 09/2022) được chọn lọc như là một ví dụ để phân tích rõ ràng hơn cho vấn đề này. Trong hình 3.1 cho thấy, trên phổ ^1H NMR của

alcohol (**15a**) được tổng hợp từ 2-methylheptanal và 1-bromooctane có giá trị tích phân mũ cộng hưởng của proton tại $-CHOH$ có tỉ lệ hai đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* tương ứng là 1.79 : 1.00. Trong khi đó, alcohol (**15b**) được tổng hợp từ 2-bromoheptane và nonanal thì tỉ lệ hai đồng phân cấu hình này là 1.07 : 1.00.



Hình 3.1. Tỉ lệ các hỗn hợp đồng phân *threo* : *erythro* trong alcohol (**15a**), (**15b**)

3.1.2. Oxi hóa các alcohol (a) thành các ketone (c) bằng IBX

Kết quả phân tích thực tế phổ ^{13}C NMR của sản phẩm ketone (**1c-15c**) đã diễn ra đúng như dự đoán về lý thuyết. Sản phẩm sạch thu được bằng chưng cất phân đoạn dưới áp suất kém có đúng điểm sôi. Kiểm tra hợp chất cấu trúc các ketone trên phổ ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δ_{ppm}) xuất hiện đủ tín hiệu của số C bằng với số C có trong cấu trúc của các ketone, trong đó có tín hiệu của các $-C=O$ ở $\delta_C > 210$ ppm. (Phụ lục 3.1 đến 3.34)

Như vậy kết quả oxi hóa các alcohol (**1a-15a**) thành chất các ketone (**1c-15c**) đã khẳng định thêm rằng các hợp chất alcohol (**1a-15a**) và (**1c-15c**) tổng hợp từ phản ứng Grignard như đã trình bày ở trên là hợp chất có đồng phân cấu hình *threo* và *erythro*. Các hợp chất ketone (**1c-15c**) không tồn tại đồng phân cấu hình *threo* và *erythro*, điều này thể hiện trên phổ 1H NMR và ^{13}C NMR không còn xuất hiện hai peak tại vị trí $-CHOH$ như trong các hợp chất alcohol (**1a-15a**, **1b-15b**). Tuy nhiên, khi hoàn nguyên ketone (**1c-15c**) trở lại thành các alcohol thì các alcohol có còn xuất hiện đồng phân cấu hình hay không và nếu có thì tỉ lệ của chúng sẽ như thế nào?

3.1.3. Hoàn nguyên các ketone (c) thành các alcohol (d) bằng $\text{LiAlH}_4/\text{ether}$

Trên phổ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) có tín hiệu proton của $-\text{CH-OH}$ ở δ_{H} từ 3.44 đến 3.53 ppm (*m*, 1H). Ngoài ra còn thấy tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_{H} từ 3.36 đến 3.46 ppm cho thấy có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm. Tuy nhiên, nếu so sánh chiều cao của giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton gắn vào $-\text{CHOH}$ ở từ 3.44 đến 3.53 ppm và từ 3.36 đến 3.46 ppm trên phổ $^1\text{H NMR}$ thì có tỉ lệ là 1:1. (Bảng 3.5 và phụ lục 4.1 đến 4.15). Điều này có nghĩa là khi tổng hợp các alcohol từ các ketone tương ứng bằng cách hoàn nguyên các ketone bằng LiAlH_4 thì tỉ lệ hai đồng phân *threo* và *erythro* trong hỗn hợp là gần bằng nhau.

Kết luận

1) Để tổng hợp các alcohol có nhóm thế methyl liền kề có tỉ lệ đồng phân *threo* lớn hơn *erythro* thì aldehyde ban đầu phải có chứa nhóm thế methyl tại vị trí số 2, còn tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl tuân theo quy tắc Cram (Bảng 3.3).

2) Khi tổng hợp các alcohol có nhóm thế methyl liền kề có tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro* bằng nhau thì nguyên liệu là một aldehyde không mang nhóm thế methyl và tác chất Grignard có nhóm thế methyl tại carbon số 2 (Bảng 3.3).

3) Các hợp chất ketone (**1c-15c**), sản phẩm oxy hóa từ các alcohol (**1a-15a**) không tồn tại đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* nhưng sản phẩm alcohol hoàn nguyên từ nó thì vẫn tồn tại đồng phân cấu hình với tỉ lệ *threo:erythro* = 1:1.

4) Ý nghĩa thực tiễn của vấn đề nghiên cứu có những đóng góp mới về mặt học thuật trong việc bổ sung quy tắc Cram được hoàn chỉnh, trước đây theo quy tắc Cram cho rằng hiệu ứng không gian các nhóm thế có ảnh hưởng đến tỉ lệ các đồng phân *threo* và *erythro* khi cộng một tác nhân nucleophile vào hợp chất

carbonyl. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy quy tắc Cram chưa hoàn toàn chính xác khi thay đổi chiều dài mạch carbon của hợp chất aldehyde có chứa nhóm thế methyl tại carbon số 2 và thay đổi chiều dài mạch carbon của tác chất Grignard như là một nucleophile thì tỉ lệ hai đồng phân *threo* và *erythro* không có sự khác biệt lớn (Bảng 3.3).

5) Một ý nghĩa khác cũng có tầm quan trọng rất lớn khi sử dụng các hỗn hợp đồng phân *threo* và *erythro* để chế tạo bẫy mồi nhử trong việc thử nghiệm trên đồng ruộng thì tỉ lệ nào thu hút côn trùng hiệu quả nhất.

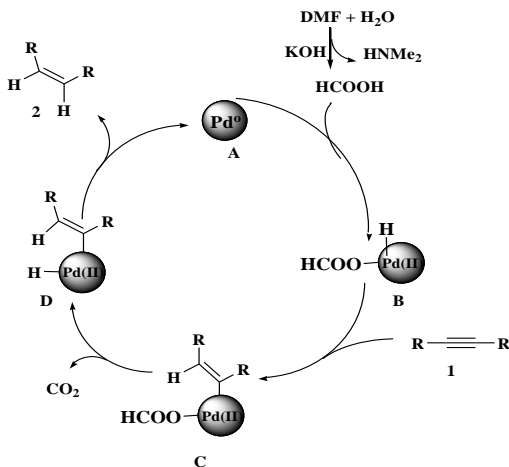
3.2. Tổng hợp các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol và ester của (Z)-alken-1-ol

Hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF như là nguồn hydrogene chuyển nối ba thành nối đôi với hiệu suất 86-99%, độ chọn lọc trên 95%. Cơ chế phản ứng bán khử hóa (semihydrogeneation) các alkyne thành *cis*-alkene đã được đề xuất bởi Martynov *et al.*, (2003) (Hình 3.3). Đầu tiên DMF trong KOH thủy phân tạo ra HCOOH như là một nguồn cung cấp hydrogene có nồng độ thích hợp đồng thời sự oxi hóa tạo Pd(0) cho ra phức (B), sau đó phức (B) phản ứng với alkyne (1) tạo ra hợp chất trung gian (C).

Sau đó, khử nhóm carboxyl để tạo các dẫn xuất (Z)-alkene đồng thời tái sinh lại Pd(0). Sự oxi hóa của HCOOH đối với Pd(0) và sự hình thành vinyl-Pd bằng cách chèn alkyne vào liên kết Pd-H đã được đề xuất bởi Zargarian và Brunel. Trong đó, HCOOH/NEt₃ có thể được sử dụng như nguồn hydrogene cho phản ứng hydro hóa với sự có mặt của Pd (II). Sự phân hủy HCOOH thành H₂ và CO₂ trong phản ứng là điểm hạn chế của quá trình bán khử (semihydrogeneation). Do đó, sự hình thành HCOOH có nồng độ thích hợp trong phản ứng là yếu tố quyết định của quá trình bán khử với các alkyne.

Kết quả nghiên cứu này mở ra một hướng mới cho các tổng hợp (Z)-alkene đặc biệt trong tổng hợp các pheromone có cấu hình (Z) như (Z)-alken-1-ol, trong đó, pheromone của bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora*), pheromone giới tính

sâu tơ (*Plutella xylostella*), pheromone giới tính bộ hà khoai lang lang (*Cylas formicarius*) là một ví dụ



Hình 3.3. Cơ chế phản ứng khử alkyne thành *cis*-alkene với hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF

3.2.1. Kết quả tổng hợp pheromone bộ xít muỗi (*Helopeltis theivora*)

Hợp chất (*Z*)-3-hexenyl acetate (**11A**) là một thành phần quan trọng tổ hợp pheromone giới tính của bộ xít muỗi *Helopeltis theivora* Waterhouse được nhận danh bởi Sachin J.P. et al., 2008. Quy trình tổng hợp (*Z*)-3-hexenyl acetate, với nguyên liệu đầu là propan-1,3-diol và but-3-yn-1-ol đã được lựa chọn (Sơ đồ 2.9). Cấu trúc hợp chất (**10A**) có vai trò chìa khóa đã được kiểm tra bằng phương pháp phổ (¹H, ¹³C NMR). Trên phổ ¹H-NMR, các vị trí tín hiệu proton ở δ 3.85 ppm (*t*, *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂O-tetrahydropyranyl), 4.60 ppm (*t*, *J* = 4,3 Hz, 1H, -OCHO) của hợp chất tetrahydropyranyl đã biến mất, đồng thời xuất hiện các tín hiệu proton có độ dịch chuyển hóa học δ 2.25 ppm (*s*, 1H), 3.62 ppm (*t*, *J* = 6,5 Hz, 2H) được gán cho proton của nhóm -OH và -CH₂OH, góp phần xác nhận cấu trúc hợp chất là (*Z*)-3-hexen-1-ol. Các tín hiệu proton của nối đôi (-CH= và =CH-)

cũng thấy rõ quanh các vị trí δ 5.33 ppm (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.0$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H, H_B) và 5.54 ppm (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H, H_A) khi sử dụng dung môi CDCl₃, hằng số ghép *J* từ 4-12 Hz phù hợp với cấu hình (*Z*) của (**10A**) (Hình 3.5). Sự tạo thành cấu trúc (*Z*)-alken-1-ol còn được chứng minh bằng sự xuất hiện các tín hiệu trên phổ ¹³C-NMR ở các vị trí 14.2; 62.2, 124.5, 134.7 ppm (gán cho -CH₃, -CH₂OH và -CH=CH- tương ứng) (Phụ lục 10.1 và 10.2).

3.2.2. Kết quả tổng hợp pheromone giới tính sâu tơ (*Plutella xylostella*)

(*Z*)-11-Hexadecen-1-yl (**11B**) acetate là thành phần chính trong tổ hợp pheromone giới tính của sâu tơ được tổng hợp theo sơ đồ 2.9 từ nguyên liệu đầu là 1,10-decandiol và 1-hexyne qua 6 giai đoạn phản ứng, hiệu suất toàn phần 70%. Phản ứng chìa khóa trong sơ đồ 2.11 là phản ứng khử 2-(hexadec-11-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**8B**) thành 2-(hexadec-11-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**9B**) sử dụng hệ xúc tác Pd(*dba*)₂/KOH/DMF tương tự như trong sơ đồ 3.6, hiệu suất 91%. Cấu trúc (**9B**) đóng vai trò quyết định đã được kiểm tra bằng phương pháp phổ (¹H, ¹³C NMR và DEPT). Trên phổ ¹H NMR của (**3**), các tín hiệu proton đặc trưng ở $\delta_H = 3.36\text{--}3.52$ ppm (*m*, 2H, -CH₂CH₂O-); $\delta_H = 3.79\text{--}3.89$ ppm (*m*, 2H, -CH₂CH₂O-tetrahydropyranyl); $\delta_H = 4.57\text{--}4.58$ ppm (*m*, 1H, -OCHO-); các tín hiệu proton của nối đôi (-CH= và =CH-) cũng thấy rõ quanh các vị trí $\delta_H = 5.34\text{--}5.36$ ppm (*m*, 2H) (Phụ lục 9.4). Sự tạo thành cấu trúc (**9B**) còn được chứng minh bằng sự xuất hiện các tín hiệu trên phổ ¹³C-NMR ở các vị trí 13.9, 62.2, 67.7, 98.8, 129.8, 129.9 ppm (gán cho CH₃-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂O-tetrahydropyranyl, -OCO- và -CH=CH- tương ứng). Phổ DEPT kết hợp với phổ ¹³C NMR cho thấy trên phổ DEPT có 2 carbon của nhóm =CH- tại nối đôi -CH=CH-, một carbon của nhóm -OCHO-tetrahydropyranyl và một carbon của nhóm CH₃- (Phụ lục 9.5 và 9.6). Từ kết quả phổ NMR và so sánh với tài liệu đã

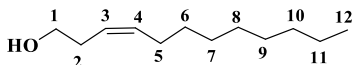
công bố trước đây có thể kết luận hợp chất tổng hợp là 2-(hexadec-11-en-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**9B**).

Sau đó, hợp chất (**9B**) được gỡ bỏ nhóm bảo vệ thu được alcohol (**10B**) và ester hóa (**10B**) thu được (*Z*)-11-hexadecen-1-yl acetate (**11B**). Cấu trúc của hợp chất (**11B**) được xác định trên phổ (^1H , ^{13}C NMR). Trên phổ ^1H NMR các tín hiệu proton đặc trưng ở $\delta_{\text{H}} = 0.90$ (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH_2-), $\delta_{\text{H}} = 2.04$ (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$), $\delta_{\text{H}} = 4.05$ (*t*, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), hai tín hiệu proton tại nối đôi có $\delta_{\text{H}} = 5.34-5.39$ (*m*, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất (**11B**) xuất hiện các tín hiệu đặc trưng ở các vị trí 13.9, 21.0, 64.7, 129.9 (2C), 171.2 lần lượt gán cho CH_3CH_2- , $\text{CH}_3\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ và $-\text{CO}-$.

3.2.3. Kết quả tổng hợp pheromone giới tính bộ hà khoai lang lang (*Cylas formicarius*)

(*Z*)-3-Dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate (**11C**) là thành phần chính pheromone giới tính của bộ hà khoai lang được tổng hợp theo sơ đồ 2.10 từ nguyên liệu đầu là 3-butyln-1-ol và *n*-bromooctane gồm 5 giai đoạn phản ứng với hiệu suất toàn phần khoảng 68%. Phản ứng qua trung gian 2-(dodec-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**8C**) là một hợp chất chứa nối ba, sau đó được khử thành dạng (*Z*)-2-(dodec-3-en-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**9C**) với hiệu suất 90% đây cũng là phản ứng chìa khóa của sơ đồ phản ứng. Sau đó, hợp chất (**9C**) được gỡ bỏ nhóm bảo vệ thu được (*Z*)-3-dodec-1-ol (**10C**). Kết quả cấu trúc hợp chất (**10C**) được xác định trên phổ (^1H , ^{13}C NMR). Trên phổ proton, các tín hiệu đặc trưng của hydro ở δ 0.88 ppm (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3-), 3.63 (*t*, $J = 6.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$), hai tín hiệu proton tại nối đôi có $\delta_{\text{H}} 5.60$ (*dt*, $J_{\text{cis}} = 10.5$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H, H_B), 5.39 (*dt*, $J_{\text{cis}} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, H_C) (Hình 3.6). Phổ DEPT kết hợp với phổ ^{13}C NMR cho thấy trên phổ DEPT có hai carbon tại $\delta_{\text{C}} 124.9, 133.6$ ppm tại $-\text{CH}=\text{CH}-$ và 1 carbon của nhóm CH_3- ở $\delta_{\text{C}} 14.2$ ppm (Phụ

lục 10.7). Từ dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C NMR, DEPT và so sánh với dữ liệu phổ của tài liệu đã công bố có thể kết luận hợp chất tổng hợp là (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**).



Hợp chất (**10C**) được ester hóa với crotonyl chloride trong pyridine thu được (*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate (**11C**) là thành phần pheromone giới tính của bọ hà khoai lang.

3.3. Kết quả thử nghiệm sinh học

3.3.1. Kết quả thử nghiệm đối với đuông dừa

Thành phần pheromone của đuông dừa được biết đến là tổ hợp của hai thành phần: (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**). Kết quả thử nghiệm hai thành phần này đối với đuông dừa tại Bến Tre đã được trình bày trong mục này. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy ngoài hai thành phần trên còn phát hiện một số alcohol mới cũng có khả năng dẫn dụ đuông dừa như: (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4b**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**), (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4c**), 3-methyl-4-decanone (**5c**) và 4-methyl-5-decanone (**11c**) và 4-methyl-5-decanol (**11a**). Kết quả sau khi xử lý thống kê như sau:

Hai hợp chất (**5c**) và (**11a**) là hai hợp chất mới có khả năng thu hút đuông dừa tốt nhất với trung bình số con vào bẫy lần lượt: $3,6 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần và $3,8 \pm 0,45$ con/ 3 bẫy/ tuần khác biệt so với các hợp chất dẫn dụ còn lại. Trong đó, hợp chất (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11a**) là một alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* có khả năng thu hút đuông dừa vào bẫy hiệu quả hơn hợp chất (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**) có tỉ lệ hai đồng phân này là ngang nhau, với trung bình số lượng đuông dừa vào bẫy $1,6 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần. (Phụ lục 13.1, 13.2. 13.3)

So sánh hợp chất (**11a**), (**11b**) với hai thành phần chính của pheromone trong tổ hợp đuông dừa (**10a**) và (**10b**) nhận thấy có mối quan hệ tương đồng là

các alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* thu hút côn trùng vào bẫy nhiều hơn. Điều này chúng tôi cho rằng hợp chất (**11a**) có chứa thành phần (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-decanol là đồng phân quang học trong đồng phân *threo* chiếm ưu thế là nguyên nhân gây ra hoạt tính sinh học mạnh tương tự như (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-nonanol được biết đến là thành phần chính pheromone tập hợp của đuông dừa. Kết quả thử nghiệm trên hỗn hợp racemic của (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) có tỉ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế cũng cho hiệu quả thu hút côn trùng vào bẫy mạnh tương tự như hợp chất (**11a**). Tuy nhiên, đây chỉ là kết quả mang tính chất so sánh dựa trên hợp chất tương tự, do đó muốn đánh giá chính xác hợp chất (**11a**) có phải (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-decanol là nguyên nhân gây ra hoạt tính sinh học chính trong hỗn hợp racemic hay không cần phải thực hiện thêm các thí nghiệm khác trong tương lai.

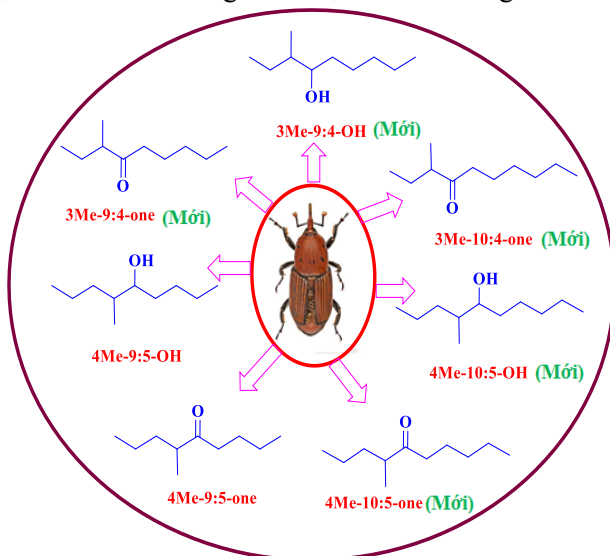
Bên cạnh đó, (\pm)-4-methyl-5-decanone (**11c**) là một ketone thu được được bằng cách oxi hóa alcohol (**11a**) cũng có khả năng thu hút đuông dừa nhưng hiệu quả bẫy côn trùng thấp hơn và ngang với (**4b**), (**4c**) với số lượng côn trùng vào bẫy $1 \pm 0,71$ con/ 3 bẫy/ tuần. Tuy nhiên, tổ hợp (**11a** + **11c**) hoặc (**11b** + **11c**) thì hiệu quả dẫn dụ côn trùng bị giảm xuống với số lượng côn trùng vào bẫy lần lượt $2 \pm 0,71$ con/ 3 bẫy/ tuần và $1,4 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần (Phụ lục 13.1, 13.2, 13.3). Điều này chúng tôi cho rằng hợp chất (**11c**) là thành phần gây chất gây ức chế đối với côn trùng khi tổ hợp các thành phần lại với nhau trong khi đó tổ hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và 4-methyl-5-nonanone (**10c**) thì thành phần ketone lại làm tăng khả năng dẫn dụ côn trùng.

Các kết quả thống kê bằng phần mềm SPSS, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 9$ và $F = 14,691$ (Phụ lục 13.2). Kết quả cho thấy hợp chất (**5c**), (**11a**) là hai chất dẫn dụ mới được phát hiện có khả năng dẫn dụ đuông dừa hiệu quả hơn các thành phần chính pheromone của đuông dừa (**10a**), (**10b**) và thậm chí hiệu quả tương đương với tổ hợp pheromone của đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-

nonanol (**10a**) và 4-methyl-5-nonanone (**10c**). Chính vì vậy, hai hợp chất này có nhiều tiềm năng và có thể thay thế tổ hợp pheromone đuông dừa (**10a + 10c**) với chi phí chế tạo bẫy môi như thấp và đơn giản để bẫy đuông dừa trong thực tiễn.

Từ kết quả trên có thể kết luận:

Các kết quả thống kê bằng phần mềm SPSS, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 9$ và $F = 14,691$ (*Phụ lục 13.2*). Kết quả cho thấy hợp chất (**5c**), (**11a**) là hai chất dẫn dụ mới được phát hiện có khả năng dẫn dụ đuông dừa hiệu quả hơn các thành phần chính pheromone của đuông dừa của (**10a**), (**10b**) và thậm chí hiệu quả tương đương với tổ hợp pheromone của đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và 4-methyl-5-nonanone (**10c**). Chính vì vậy, hai hợp chất này có nhiều tiềm năng và có thể thay thế tổ hợp pheromone đuông dừa (**10a + 10c**) với chi phí chế tạo bẫy môi như thấp và đơn giản để bẫy đuông dừa trong thực tiễn. Các chất dẫn dụ mới đối với đuông dừa được tóm tắt trong *hình 3.13*.



Hình 3.13. Các cấu trúc mới dẫn dụ đuông dừa

3.3.2. Kết quả thử nghiệm với bọ hà khoai lang

Trong nội dung này trình bày chi tiết kết quả thử nghiệm sinh học đối với bọ hà khoai lang theo liều lượng, theo thời gian, độ cao cửa bẫy, kiểu vật liệu chế tạo bẫy. Kết quả như sau:

3.3.2.1. Kết quả khảo sát hiệu quả dẫn dụ bọ hà khoai lang theo liều lượng

Bước đầu thử nghiệm trên bọ hà khoai lang ở các nồng độ: 0,1 mg; 0,2 mg; 0,4 mg, 0,8 mg và mẫu đối chứng trong thời gian liên tục từ ngày 26/11/2020 đến ngày 17/12/2021 đạt được một số kết quả như sau:

Số lượng côn trùng vào bẫy tương ứng với các liều lượng: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg và 0,8 mg lần lượt là: $91,3 \pm 3,22$; $98,3 \pm 1,53$; $108,3 \pm 1,53$; $132 \pm 3,61$ con/ bẫy/ tuần ở khác biệt ý nghĩa 5%. Từ kết quả thực tiễn trên đồng ruộng cho thấy trung bình số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy với các liều lượng khác nhau là có sự khác biệt (*Hình 3.14, Phụ lục 14.1, 14.2, 14.3*).

Từ kết quả thực tiễn trên đồng ruộng nhận thấy số lượng bọ hà vào bẫy với các liều lượng khác nhau là có sự khác biệt. Kết quả thực nghiệm cũng cho thấy liều lượng phù hợp cho một mẻ nhử là 0,4 mg (với trung bình số con vào bẫy là $108,3 \pm 1,53$ con/ bẫy/ tuần).

3.3.2.2. Khảo sát hiệu quả bẫy mỗi mẻ theo thời gian

Xử lý thống kê các nghiệm thức T1, T2, T3, T4 bằng phần mềm SPSS, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 5$, $F = 265,85$ (*Phụ lục 15.1, 15.2, 15.3*), kết hợp với *hình 3.15* cho thấy: tuần thứ 1 đến tuần thứ 2 số lượng bọ hà vào bẫy giảm (trung bình 115 con/ bẫy/ tuần) so với tuần đầu tiên (141 con/ bẫy/ tuần), sau đó số lượng bọ hà vào bẫy giảm tiếp tục giảm dần đến tuần thứ 3 (92 con/ bẫy/ tuần) và đến tuần thứ 4 số lượng bọ hà vào bẫy tiếp tục giảm hơn 2 lần (65 con/ bẫy/ tuần) so với tuần đầu tiên. Tuy nhiên, hai tuần liên tiếp sau đó mẻ nhử vẫn duy trì dẫn dụ bọ hà vào bẫy với số lượng không có sự khác biệt so với tuần thứ 4 (*Hình 3.15*).

3.3.2.3. Ảnh hưởng độ cao của cửa bẫy côn trùng

Khi thay đổi độ cao đặt bẫy côn trùng, nhận thấy số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy không có sự khác biệt ở D2, D3 nhưng có sự khác biệt so với các NT còn lại. Độ cao đặt của bẫy của D2 (0 cm) và D3 (40 cm) so mặt lá khoai có số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy không khác biệt (Hình 3.7) nhưng khác biệt so với các NT còn lại và mẫu ĐC. Trung bình số lượng bọ hà vào bẫy lần lượt là 116 ± 18 ; 102 ± 15 ; 78 ± 10 ; 42 ± 6 ; 25 ± 4 con/ bẫy/ tuần, tương ứng với các NT của D1 (-20 cm), D2 (0 cm), D3 (20 cm), D4 (40 cm) và D5 (60 cm). (Phụ lục 16.1, 16.2, 16.3).

3.3.2.4. Ảnh hưởng của kiểu vật liệu chế tạo bẫy

Số lượng bọ hà vào bẫy đối với các kiểu vật liệu chế tạo bẫy của hai loại bẫy có chứa mùi nhử pheromone (V1, V3) thì cao hơn và khác biệt so với nghiệm thức đối chứng không có mùi nhử pheromone (V2, V4: chỉ chứa *n*-hexane), trong khi số lượng bọ hà vào bẫy đối với NT V1, V3 thì không có sự khác biệt (Bảng 3.9), với số lượng lần lượt là: V1-bẫy chai nhựa đục (105 con/ bẫy /tuần) gấp 1,26 lần so với NT V2-chai nhựa trong (83 con/ bẫy/ tuần) (Hình 3.9).

KẾT LUẬN

Tổng hợp và thử nghiệm các alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề theo quy tắc Cram

1) Đã tổng hợp thành công 45 cấu trúc alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram. Trong đó:

a) Các alcohol (**1a-15a**) được tổng hợp từ các aldehyde có chứa nhóm thế methyl liền kề dạng $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$ với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6)$ là hỗn hợp các đồng phân có tỉ lệ *threo* lớn hơn *erythro* từ 1,5-2 lần, hiệu suất cô lập 86-96%.

b) Các alcohol (**1b-15b**) được tổng hợp từ các aldehyde không mang nhóm thế methyl liền kề ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) với tác chất Grignard chứa nhóm thế methyl dạng $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$) là các đồng phân cấu trúc có tỉ lệ *threo* bằng *erythro*, hiệu suất cô lập 86-95%.

c) Hoàn nguyên bằng LiAlH_4 các ketone được oxi hóa từ các alcohol (**1a-5a**), thu được các alcohol (**1d-5d**) có tỉ lệ các đồng phân *threo* bằng *erythro*, hiệu suất cô lập 95-98%.

2) Sử dụng thành công tác nhân oxi hóa IBX/ CH_3CN dưới điều kiện vi sóng (450W, 20 phút) để oxi hóa 15 alcohol (**1a-15a**) thành 15 ketone (**1c-15c**), hiệu suất cô lập 54-85%.

3) Tổng hợp alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề đã thu được 2 hợp chất mới là (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol (**15b**) và (\pm)-6-methyl-7-pentadecanone (**15c**) (kiểm tra trên Scifinder 09/2022).

4) Kết quả phân tích $^1\text{H NMR}$ các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề đã cho thấy độ dài mạch carbon của các aldehyde có chứa và không chứa nhóm thế methyl liền kề hoàn toàn không làm thay đổi tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro* hình thành trong sản phẩm.

5) Kết quả thực nghiệm trên hiện trường cho thấy các alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* lớn hơn *erythro* đã dẫn dụ đuong dừa tốt hơn. Do đó, để tổng hợp các alcohol này thì nên lựa chọn nguyên liệu từ các aldehyde mang nhóm thế methyl liền kề với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl để tạo ra các chất dẫn dụ đuong dừa tốt hơn.

6) Thông qua kết quả thực nghiệm trên hiện trường đã phát hiện thêm 5 hợp chất mới có khả năng dẫn dụ đuong dừa là (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4b**), (\pm)-3-methyl-4-nonanone (**4c**), 3-methyl-4-decanone (**5c**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11a**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**), (\pm)-4-methyl-5-decanone (**11c**). Trong đó, hai hợp chất (**5c**) và (**11a**) có khả năng dẫn dụ hiệu quả tương đương với tổ hợp pheromone của đuong dừa đã biết là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**).

Tổng hợp và thử nghiệm chọn lọc pheromone côn trùng dạng (Z)-alken-1-ol

1) Sử dụng *n*-heptane thay thế hiệu quả cho benzene trong tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol có sáu carbon trở lên, đây tuy là vấn đề nghiên cứu chỉ mang tính cơ bản nhưng kết quả lại rất quan trọng trong ứng dụng tổng hợp pheromone côn trùng từ nguyên liệu đầu là các diol.

2) Ứng dụng thành công các hệ xúc tác mới Pd(dba)₂/KOH/DMF, PdNPsPEG/KOH/DMF và PdNPs@pectin/KOH/DMF để khử các alkyne thành (Z)-alkene mà không sử dụng hydrogene phân tử trong tổng hợp các pheromone côn trùng dạng (Z)-alken-1-ol hoặc tiền chất là dạng (Z)-alken-1-ol như: pheromone giới tính bộ xít muối (*Helopeltis theivora* Waterhouse), của sâu tơ (*Plutella xylostella*), của bộ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) với hiệu suất toàn phần lần lượt là > 80%, 60% và 64%. Trong đó, Pd(dba)₂/KOH/DMF nên được chọn lựa vì chế tạo thuận lợi, hiệu suất cũng như độ chọn lọc cấu hình (Z) tốt.

3) Thử nghiệm thành công bẫy bộ hà khoai lang trên đồng ruộng tại Bến Tre với môi nhử là pheromone giới tính (Z)-3-dodecen-1-yl (E)-2-butenolate.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các đồng phân quang học của các hợp chất dẫn dụ mới (**4a**), (**4c**), (**5c**), (**11a**), (**11c**) thử nghiệm sinh học các hợp chất này đối với đuông dừa.

2. Thử nghiệm sinh học đối với hai cấu trúc mới (**15a**), (**15b**) trên các đối tượng côn trùng khác.

3. Thử nghiệm mở rộng các hợp chất dẫn dụ mới trên các vùng trồng dừa khác nhằm định hướng thay thế pheromone đã biết của đuông dừa là (±)-4-methyl-5-nonanol (**10a**, **10b**) và (±)-4-methyl-5-nonanone (**10c**).

4. Nghiên cứu tổng hợp các vật liệu mang pheromone nhằm kéo dài hiệu quả sử dụng bẫy môi nhử và giảm chi phí sử dụng cho người dân.

5. Nghiên cứu tổng hợp các loại pheromone côn trùng dạng (*Z*)-alken-1-ol khác ở Việt Nam sử dụng hệ xúc tác Pd(db)₂/KOH/DMF và sản xuất triển khai quy mô công nghiệp.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Tổng hợp 15 cấu trúc alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề từ aldehyde có nhánh và tác chất Grignard không nhánh với tỉ lệ đồng phân *threo* (từ 1,5 đến 2,0) lớn hơn *erythro* là 1, với hiệu suất cô lập 86-96% (**1a-15a**).

2. Tổng hợp 15 cấu trúc alcohol bậc 2 chứa nhánh methyl liền kề từ aldehyde không phân nhánh và tác chất Grignard có nhánh với tỉ lệ đồng phân *threo* : *erythro* là 1:1, với hiệu suất 86-95% (**1b-15b**).

3. Sử dụng IBX/CH₃CN trong điều kiện vi sóng lần đầu tổng hợp 15 ketone (**1c-15c**) chứa nhánh methyl liền kề, với hiệu suất 54-85%.

4. Hoàn nguyên các ketone bằng LiAlH₄ thu được 15 alcohol (**1d-15d**) có tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro* là 1: 1, với hiệu suất 95-98%.

5. Tổng hợp hai cấu trúc mới: (±)-6-methyl-7-pentanol (**15a**) và (±)-6-methyl-7-pentanone (**15c**) tra trên Scifinder 09/2022

6. Phát hiện 5 cấu trúc mới dẫn dụ đung dừa: (±)-3-methyl-4-nonanol (**4b**), (±)-3-methyl-4-nonanone (**4c**), (±)-3-methyl-4-decanone (**5c**), (±)-4-methyl-5-decanol (**11a**), (±)-4-methyl-5-decanone (**11c**). Trong đó, (±)-3-methyl-4-decanone (**5c**), (±)-4-methyl-5-decanol (**11a**) cho hiệu quả dẫn dụ rất ấn tượng.

7. Đề tài đã chứng minh độ dài mạch carbon các aldehyde có nhánh và không nhánh hoàn toàn không làm thay đổi tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro*. Điều này bổ sung quy tắc Cram hoàn chỉnh hơn trong vấn đề chọn lọc cấu hình *threo* và *erythro*.

8. Sử dụng các hệ xúc tác Pd(dba)₂/DMF/KOH hiệu quả để tổng hợp các *cis*-alken-1-ol từ các alkyne mà không sử dụng hydrogen phân tử trong tổng hợp thành phần pheromone giới tính của bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora*), sâu tơ (*Plutella xylostella*), bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) với hiệu suất toàn phần lần lượt là > 80%, 60% và 64%.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

Tạp chí trong nước: 6 công bố

1. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen, Chi-Hien Dang, *The synthesis of 4-Methyl-3-hexanol and 3-methyloctan- 4-ol*, Vietnam Journal of Chemistry, 55 (3e), 183-186 (2017).
2. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen and Chi-Hien Dang, *Sự ảnh hưởng của nhóm alkyl trong tổng hợp các pheromone dạng ancol có nhóm thế metyl liền kề*, Tạp chí hóa học, 55(5E34), 132-136 (2017).
3. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen and Chi-Hien Dang, *Một số phương pháp tổng hợp (Z)-3-hexenyl acetate thành phần pheromon giới tính của bọ xít muỗi gây hại điều (Helopeltis theivora Waterhouse)*, Tạp chí hóa học, 55(5E34), 294-298 (2017).
4. **Lê Văn Dũng**, Nguyễn Thành Danh, Trương Thị Thanh Lam, Nguyễn Thị Hằng, Lê Nhật Thi, Nguyễn Công Hào, Đặng Chí Hiên, *Nghiên cứu sự bay hơi và một số kết quả thử nghiệm pheromone tập hợp của đuông dừa Rhynchophorus palm weevil (Rhynchophorus ferrugineus Oliv.) tại Bến Tre*, Tạp chí Hóa học, 57(4E3,4), 86-89 (2019).
5. **Le Van Dung**, Nguyen Cong Hao, Nguyen Thanh Danh, Nguyen Thi Hang, Dang Chi Hien, *A facile synthesis for the sex Pheromone of Mosquito Bug (Helopeltistheivora Waterhouse) from Propargyl alcohol*, Vietnam Journal of Chemistry, 57(6E1,2), 524-528 (2019).
6. Chấp nhận đăng 01 bài trên tạp chí Vietnam Journal of Science and Technology (*Scopus*).

Le Van Dung, Nguyen Cong Hao, Nguyen Thanh Danh, Ngo Le Ngoc Luong, Nguyen Thuy Duong, Nguyen Thi My Thao, Dang Chi Hien, *Synthesis and field experiments of the female sex pheromone of sweet*

potato weevil, Cylas Formicarius, Vietnam Journal of Science and Technology.

Tạp chí nước ngoài: 3 công bố

1. Chi-Hien Dang, **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, and Thanh-Danh Nguyen, *A facile synthesis of racemic aggregation pheromones of palm pests, Rhinoceros beetle and Rhynchophorus weevil*, Arkivoc, V, 187-195 (2017). (IF = 1.14, 2020, Q.4)
2. **Van-Dung Le**, T. Cam-Huong Le, Van-Trung Chau, T. Ngoc-Duyen Le, Chi-Hien Dang, T. To-Nguyen Vo, Trinh Duy Nguyen and Thanh-Danh Nguyen, *Palladium nanoparticles in situ synthesized on Cyclea barbata pectin as a heterogeneous catalyst for Heck coupling in water, reduction of nitrophenols and alkynes*, New Journal of Chemistry, 45, 4746-4755 (2021). (IF = 3.591, 2020, Q.1)
3. **Van-Dung Le**, Chi-Hien Dang, Cong-Hao Nguyen, Hong-Ung Nguyen, and Thanh-Danh Nguyen, *Synthesis of β -Methyl Alcohols: Influence of Alkyl Chain Length on Diastereoselectivity and New Attractants of Rhynchophorus ferrugineus*. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(21), 5882-5886 (2021). (IF = 5.279, 2020, Q.1)

Báo cáo Hội nghị trong nước (oral): 3 báo cáo

1. Báo hội nghị: “*Ứng dụng công nghệ sinh học trong sản xuất nông nghiệp - Thủy sản bền vững*”, Trường Đại học Trà Vinh, 20 tháng 12 năm 2019.
2. Báo cáo hội nghị Hóa học Toàn quốc lần IX: “*Một số kết quả mới trong tổng hợp và thử nghiệm pheromone côn trùng ở Việt Nam*”, Hà Nội, 22 tháng 12 năm 2019.
3. Báo cáo hội nghị: “*Presented in the international conference on chemistry and application*”, Industrial University of Ho Chi Minh City, 14th-15th, July 2022.