

Tổng hợp một số 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)pyrimidin

Dương Ngọc Toàn^{1*}, Trần Phương Anh¹, Nguyễn Minh Thảo²

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Thái Nguyên

²Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội

Đến Tòa soạn 25-8-2016; Chấp nhận đăng 6-2-2017

Abstract

Six new 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on-3'-yl)pyrimidines have been synthesized from α,β -unsaturated ketones of 3-acetyl-4-hydroxy-*N*-metylquinolin-2-on by reaction of corresponding α,β -unsaturated ketones with guanidine chlorohydrate. The purity and structure of the obtained products have been confirmed by thin layer chromatography, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, HSQC, HMBC and MS spectra.

Keywords. Pyrimidines, methylquinolin, guanidine chlorohydrate, α,β -unsaturated ketones.

1. MỞ ĐẦU

Pyrimidin và dẫn xuất của nó chiếm một vị trí quan trọng trong tổng hợp hữu cơ nói chung và hóa dược nói riêng. Đa số chúng có phổ hoạt tính sinh học rất rộng như kháng khuẩn, chống ung thư biểu mô của tế bào gan BEL-7402, chống HIV-I [1-3], chống sốt rét [3-6], diệt nấm [7], diệt cỏ dại [8], thuốc lợi tiểu [9]... .

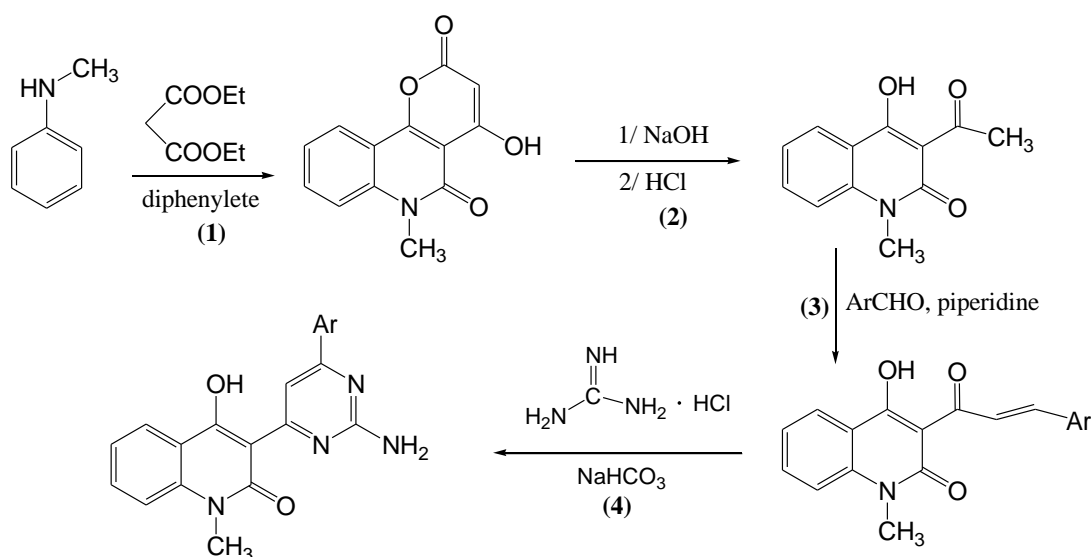
Tiếp theo việc tổng hợp và nghiên cứu tính chất của các xeton α,β -không no đi từ 3-axetyl-4-hydroxy-*N*-metylquinolin-2-on [6], bài này trình bày

kết quả về chuyển hóa các xeton α,β -không no ở trên thành các hợp chất 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on)pyrimidin.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Tổng hợp các chất

Để tổng hợp các dẫn xuất chứa vòng 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on)pyrimidin chúng tôi đã thực hiện một chuỗi phản ứng theo sơ đồ phản ứng 1.



Sơ đồ 1: Tổng hợp các dẫn xuất chứa vòng 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on)pyrimidin

Các giai đoạn (1), (2) và (3) được thực hiện theo tài liệu [7]. Giai đoạn (4) được thực hiện theo phương pháp như sau: Đun hồi lưu cách thủy 48 giờ hỗn hợp gồm 10^{-3} mol xeton α,β -không no với 10^{-3} mol guanidin clohydrat và 10^{-3} mol NaHCO_3 trong 30 ml dung môi dimetylfomamit (DMF) ở nhiệt độ 70°C . Hỗn hợp phản ứng để nguội, đổ vào cốc chứa 50 ml nước đá, sản phẩm tách ra được lọc hút và kết tinh lại trong dung môi etanol:DMF = 4:1 về thể tích) đến khi trên bản mỏng silicagel chỉ cho một vết gọn và tròn.

2.2. Nghiên cứu cấu trúc và tính chất

Sản phẩm nhận được đều là các chất rắn có màu vàng nhạt đến đậm, có nhiệt độ nóng chảy cao. Trên bản mỏng silicagel cho một vết tròn và phát quang mạnh dưới bức xạ 254 nm với R_f ở 0,73-0,84.

Nhiệt độ nóng chảy của các sản phẩm tổng hợp được đo trên máy STUART SMP3. Sắc ký bản mỏng thực hiện trên bản mỏng silicagel 60 F₂₅₄ tráng trên lá nhôm của hãng Merck (hệ dung môi axeton:*n*-hexan 3:5 theo thể tích). Phổ hồng ngoại đo dưới dạng viên nén với KBr trên máy FTS-6000; Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trong dung môi DMSO trên máy BRUKER XL-500 tại

Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ VN. Phổ khối lượng của các hợp chất nghiên cứu được ghi trên máy AutoSpec Premier (USA).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phản ứng được thực hiện bằng cách hòa tan các chất phản ứng theo tỷ lệ mol 1:1:1 trong DMF mới cất lại ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 48 giờ. Hiệu suất phản ứng thu được dao động từ 42-54 %. Kết quả tổng hợp các 2-aminopyrimidin thể được trình bày ở bảng 1.

Cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được đã được xác nhận nhờ kết quả phân tích phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR, HSQC và HMBC.

Trên phổ ^1H NMR của các 2-aminopyrimidin đều thấy mất đi tín hiệu một cặp đôi dưới dạng hiệu ứng mái nhà đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của nhóm *trans* vinyl trong các xeton α,β -không no, trong khi đó xuất hiện tín hiệu singlet đặc trưng cho chuyển dịch hóa học của 2 proton nhóm $-\text{NH}_2$ (7,86-7,97 ppm) và một proton H₁₀ (8,91-8,98 ppm) cũng ở dạng singlet trong nhân pyrimidin. Điều này chứng tỏ vòng 2-aminopyrimidin đã được hình thành. Dữ kiện phổ ^1H NMR của các pyrimidin được ghi ở bảng 2.

Bảng 1: Số liệu về tổng hợp và phổ IR, MS của các hợp chất 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-methylquinolin-2'-on)pyrimidin

Hợp chất	Ar	t_{nc}^0 ($^\circ\text{C}$)	R_f^*	H (%)	Phổ IR (ν , cm^{-1})			Phổ ESI MS (%)	
					ν_{CO}	$\nu_{\text{C=C, C=N}}$	$\nu_{\text{OH, NH}}$	M	$[\text{M}+\text{H}]^*$ $[\text{M}-\text{H}]^{**}$
a	4-ClC ₆ H ₄	234-235	0,78	62	1632	1552, 1495	3207, 3321, 3534	378,5	-
b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	245-246	0,82	72	1630	1553, 1462	3205, 3318, 3405	358	359* (100 %)
c	C ₆ H ₅	231-232	0,76	64	1640	1586, 1494	3152, 3325, 3530	344	345* (100 %)
d	4-HOC ₆ H ₄	250-251	0,74	58	1645	1597, 1487	3197, 3322, 3453	360	359** (16,88 %)
e	4-BrC ₆ H ₄	262-263	0,79	74	1622	1592, 1550	3207, 3308, 3531	422	421** (16,47 %) 423** (17,60 %)
f	3-ClC ₆ H ₄	230-232	0,81	62	1628	1593, 1550	3232, 3325, 3529	378,5	377* (100 %) 378* (30 %)

*Hệ dung môi *n*-hexan:axeton = 5:3 theo thể tích.

Từ bảng 2 ta không thấy sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng của proton nhóm OH trong hợp phần quinolin của các chất tổng hợp được, điều này có thể giải thích như sau: proton của nhóm C₄-OH có lẽ tạo liên kết hidro nội phân tử với nguyên tử N của nhóm C=N trên vòng pyrimidin, do vậy tín hiệu cộng hưởng của proton này dịch chuyển về phía

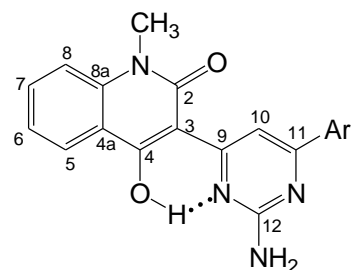
trường yếu đến mức trên phổ đồ (chỉ ghi đến 13 ppm) không ghi được tín hiệu của proton này.

Trên phổ ^{13}C NMR của các hợp chất tổng hợp được thấy đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử cacbon không tương đương trong phân tử ở những vùng thích hợp (xem bảng 3). Tuy nhiên, vì trong các phân tử có 20-22 nguyên tử cacbon, các tín

hiệu cộng hưởng của chúng rất sát nhau về độ chuyển dịch hóa học nên việc quy kết các tín hiệu của các nguyên tử cacbon gặp rất nhiều khó khăn. Vì vậy, để có thể quy kết chính xác các tín hiệu trên phổ ^{13}C NMR, chúng tôi đã ghi phổ HMBC và HSQC của chất **b**. Kết quả quy kết cho thấy C_3 ở vòng quinolin cộng hưởng ở trường mạnh nhất trong khoảng 89,1-95,9 ppm còn C_9 trên vòng pirimidin

này lại cộng hưởng ở trường yếu nhất trong khoảng 163,6-165,3 ppm, thậm chí tín hiệu cộng hưởng của cacbon này còn ở trường yếu hơn cả tín hiệu cộng hưởng của nhóm cacbonyl C_2 (159,5-162,3 ppm). Ngoài ra, các tín hiệu của các nguyên tử cacbon khác cũng đã được quy kết. Kết quả quy kết độ chuyển dịch hóa học của các nguyên tử cacbon có trong chất nghiên cứu được giới thiệu ở bảng 3.

Bảng 2: Dữ kiện về phổ ^1H NMR (δ , ppm, J , Hz) của các 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-*N*-metylquinolin-2'-on)pyrimidin (dung môi DMSO - d_6)



STT	Ar	Phổ ^1H NMR (δ ppm, J : Hz)				
		H-5, H-6, H-7, H-8	H-10	NH ₂	H vòng Ar	<i>N</i> -CH ₃
a		7,24 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,45 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,66 (1H, m, H-7); 8,15 (1H, d, J : 8,0, H-5).	8,96 (s, 1H)	7,97 (s, 2H)	7,39 (2H, d, H-14, 18, J : 8,0); 8,06 (2H, d, H-15, 17, J : 8,0).	3,58 (3H, s)
b		7,24 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,46 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,66 (1H, td, J : 8,0 và 1,0, H-7); 8,15 (1H, dd, J : 8,0 và 1,0, H-5).	8,97 (s, 1H)	7,92 (s, 2H)	7,39 (2H, d, H-15, 17, J : 8,0); 7,99 (2H, d, H-14, 18, J : 8,0) 2,40 (3H, s, CH ₃).	3,58 (3H, s)
c		7,25 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,46 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,66 (1H, td, J : 8,0 và 1,0, H-7); 8,15 (1H, dd, J : 8,0 và 1,0, H-5).	8,98 (s, 1H)	7,95 (s, 2H)	7,57 (3H, m, H-15, 16, 17); 8,07 (2H, dd, H-14, 18, J : 8,0 và 1,5).	3,59 (3H, s)
d		7,22 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,43 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,63 (1H, td, J : 8,0 và 1,5, H-7); 8,14 (1H, dd, J : 8,0 và 1,5, H-5).	8,91 (s, 1H)	7,86 (s, 2H)	6,92 (2H, d, H-15, 17, J : 8,5); 7,97 (2H, d, H-14, 18, J : 8,5); 10,14 (1H, s, OH).	3,57 (3H, s)
e		7,21 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,41 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,62 (1H, dt, J : 8,0 và 1,5, H-7); 8,12 (1H, dd, J : 8,0 và 1,0, H-5).	8,93 (s, 1H)	7,93 (s, 2H)	7,75 (2H, d, H-14, 18, J : 8,5); 7,96 (2H, d, H-15, 17, J : 8,5).	3,55 (3H, s)
f		7,20 (1H, t, J : 8,0, H-6); 7,40 (1H, d, J : 8,0, H-8); 7,63 (1H, m, H-7); 8,12 (1H, dd, J : 8,0 và 1,5, H-5).	8,91 (s, 1H)	7,94 (s, 2H)	7,60 (2H, m, H-14, 15); 7,96 (1H, d, H-16, J : 7,5); 8,03 (1H, s, H-18).	3,55 (3H, s)

Bảng 3: Dữ kiện phổ ^{13}C NMR của các 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-N-metylquinolin-2'-on)pyrimidin (dung môi DMSO – d_6)

Vị trí C	Phổ ^{13}C NMR (δ : ppm)					
	a	b	c	d	e	f
2	162,3	162,1	159,5	160,6	162,2	160,1
3	89,2	89,1	89,1	95,9	96,4	89,3
4	175,5	175,7	175,6	175,9	175,5	175,4
5	125,4	125,5	125,4	125,5	125,4	125,4
6	121,2	121,2	121,2	121,1	121,1	121,2
7	132,9	132,8	132,9	132,7	132,8	132,8
4a	120,1	119,8	119,7	120,2	119,5	120,4
8a	140,0	140,0	140,0	139,9	139,9	139,9
8	114,5	114,5	114,5	114,4	114,4	114,4
9	193,1	192,1	192,3	194,2	192,4	193,2
10	101,1	100,7	101,2	99,8	101,1	101,4
11	164,5	165,9	166,0	165,8	164,5	164,0
13	135,5	133,9	136,8	127,3	124,8	133,7
14	128,8	127,0	127,1	115,6	129,0	126,6
15	129,0	129,5	128,9	129,0	131,8	125,6
16	136,0	141,3	131,2	158,5	135,9	130,7
17	129,0	129,5	128,9	129,0	131,8	138,8
18	128,8	127,0	127,1	115,6	129,0	130,8
NCH ₃	28,6	28,6	26,6	28,5	28,5	28,6
CH ₃	-	20,9	-	-	-	-

Như vậy, dựa vào các dữ liệu phổ IR, NMR và MS có thể khẳng định các dẫn xuất 2-amino-6-aryl-4-(4'-hydroxy-N-metylquinolin-2'-on)pyrimidin đã được tạo thành.

4. KẾT LUẬN

Bằng phản ứng của các xeton α,β -không no đi từ 3-acetyl-4-hydroxy-N-metylquinolin-2-on với guanidin clohidrat trong DMF đã tổng hợp được 6 hợp chất chứa vòng pyrimidin. Cấu tạo của các sản phẩm đã được xác nhận bằng các phương pháp phổ IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC, HMBC và ESI MS.

Lời cảm ơn. Các tác giả xin chân thành cảm ơn nguồn tài chính từ Đề tài cấp Đại học Thái Nguyên, mã số ĐH2016-TN04-04.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K. L. Sayle, J. Bentley, F. T. Boyle, A. H. Calvert, Y. Cheng, N. J. Curtin, J. A. Endicott, B. T. Golding, I. R. Hardcastle, P. Jewsbury, V. Mesguiche, D. R. Newell, M. E. M. Noble, R. J. Parsons, D. J. Pratt, L. Z. Wang and R. J. Griffin. *Structure-based design of 2-arylamino-4-cyclohexylmethyl-5-nitroso-6-aminopyrimidine inhibitors of cyclin-dependent kinases 1 and 2.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **13**, 3079 (2003).
2. Gadhachanda V.R., Wu B., Wang Z., Kuhen K.L., Caldwell J., Zondler H., Walter H., Havenhand M., He Y. *4-Amino-pyrimidines as novel HIV-1 inhibitors*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **17**, 260-265 (2007).
3. Xie F, Zhao HB, Zhao L, Luo L, Hu Y. *Synthesis and biological evaluation of novel 2,4,5-substituted pyrimidine derivatives for anticancer activity*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **19**, 275-278 (2009).
4. A. Agarwal, K. Srivastava, S.K. Puri and P. M. S. Chauhan. *Antimalarial activity of 2,4,6-trisubstituted pyrimidines*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **15**(7), 1881-1883 (2005).
5. Dương Ngọc Toàn. *Luận án Tiến sĩ Hóa học*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên – Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội (2015).
6. Nguyễn Minh Thảo, Vũ Thị Minh Thư, Trần Văn Sơn. *Tạp chí Hoá học*, **48**(2), 157 (2010).
7. Elliott R., Snell B. K., *Pyrimidin derivatives*, US Pat, 4, 902, 332 (1990).
8. Jain K. S., Chitre T. S., Miniyar P. B., Kathiravan M. K., Bendre V. S., Veer V. S., Shahane S. R. and Shishoo C. *Biological and medicinal significance of pyrimidines*, Current Science, **90**(6) (2006).

Liên hệ: **Đương Ngọc Toàn**

Khoa Hóa học, Trường Đại học Sư phạm Thái Nguyên

Đường Lương Ngọc Quyến, Tp. Thái Nguyên. E-mail: duongngoctoankhoahoa@gmail.com.

