

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT 1,4-DIHYDROPYRIDIN DỰ ĐOÁN CÓ HOẠT TÍNH SINH HỌC

Đến Tòa soạn 8-12-2006

PHAN ĐÌNH CHÂU¹, TRẦN QUANG TUẤN¹, NGUYỄN THỊ TUYẾT TRINH¹, LÊ KHOA¹,
PHAN THỊ PHƯƠNG DUNG²

¹Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

The some products of 1,4- dihydropyridine **3a-f**, **4** were prepared by the Hantzsch reaction between oxo compounds **1a-g** with methyl acetoacetate. The obtained products **3a-f**, **4** were confirmed by spectroscopic evidence.

I - ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ thập kỷ 70 của thế kỷ trước Bossert và cộng sự [1] đã phát hiện ra tác dụng làm giảm đau thắt ngực, hạ huyết áp của *nifedipine*, một dẫn xuất của 1,4- dihydropyridin. Kể từ đó, hàng loạt các dẫn xuất khác có tác dụng và cấu trúc tương tự của *nifedipine* như *nimodipine*, *nitrendipine*, *nicardipine*, *nisoldipine*, *nivadipine*, *felodipine*, *isadipine* [2 - 7] lần lượt được đưa vào lâm sàng để làm thuốc đau thắt ngực và hạ huyết áp.

Trong phạm vi bài báo này, chúng tôi điều chế một số dẫn xuất mới có khả năng có hoạt tính hạ huyết áp có cấu trúc giống *nifedipin*, dãy 1,4- dihydropyridin trên cơ sở phản ứng của Hantzsch [8].

II - THỰC NGHIỆM

- Độ chảy các chất được đo trên máy đo điểm chảy Boetius - MK (Đức).

- Sắc kí lớp mỏng (SKLM) sử dụng bản mỏng Silicagel để nhôm Art 5562 DC-Alurolle Kieselgel 60 F250 (Merck).

- Phổ IR đo trên máy IMPACT 410, Nicolet

của hãng Carl Zeiss Jena, CHLB Đức tại Viện Hóa học, Viện khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR đo trên máy Bruker AC 500 (500M, CDCl₃, TMS) tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ MS đo trên máy 5989B MS sử dụng Acq theo phương pháp N-DIP tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phương pháp chung tổng hợp các hợp chất có cấu trúc tương tự *nifedipine*: **3a-f**

Lần lượt cho các chất tham gia phản ứng (metyl axetoaxetat (**1**), hợp chất oxo (**2a-h**), amoniac) và dung môi metanol theo tỷ lệ và số lượng ghi trong bảng 1, và nâng nhiệt độ lên đến hồi lưu, duy trì ở nhiệt độ hồi lưu đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng đến khi thấy hết nguyên liệu. Hệ dung môi thường sử dụng là cloroform : axeton : ete dầu hoả = 1 : 1 : 5). Khi phản ứng kết thúc cất loại bớt dung môi đến còn một nửa thể tích, để kết tinh, lọc và rửa lại sản phẩm bằng metanol lạnh, kết tinh lại trong metanol. Kết quả ghi lại trong bảng 1. Các số liệu về phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS xem ở bảng 2 và bảng 3.

Bảng 1: Kết quả điều chế các dẫn xuất **3a-3f**

S T T	Hợp chất 2a-h g (mol)		Hợp chất 1 g, mol	NH ₄ OH ml (mol)	CH ₃ OH (ml)	Thời gian (h)	Sản phẩm 3a-f và 4			
								g	Mp (°C)	Hiệu suất (%)
1	2a	0,09 (0,03)	6,9 (0,06)	2,9 (0,045)	7,5	6,5	3a	3,4	214- 216	58,72
2	2b	6,78 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	5	3b	4,96	170- 174	71,68
3	2c	3,18 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	1	3c	6,36	196- 200	84,80
4	2d	2,88 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	5,5	3d	7,72	188- 192	88,43
5	2e	4,56 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	8,5	3e	7,48	226- 230	72,06
6	2f	4,52 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	9	3f	4,02	196- 199	38,76
7	2g	3,61 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	16	4	0,50	74-80	7,56
8	2h	2,16 (0,03)	8,6 (0,075)	3,2 (0,05)	7,5	13	4	0,81	79-82	12,25

Bảng 2: Số liệu phổ MS, ¹³C-NMR của hợp chất **3a** và **3f**

Hợp chất	MS (m/z, %)	¹³ C-NMR (CDCl ₃), δ (ppm)
3b	346 (M, 9,26); <u>329</u> (100); 315 (4,1); 284 (78,09); 268 (34,97); 224 (42,14); 192 (7,96); 115 (5,18); 77 (6,31); 59 (5,64); 50 (5,06).	19,38 (C2- <u>CH</u> ₃); 34,63 (C4); 51,03 (COO <u>CH</u> ₃); 103,56 (C3 + C5); 112,90 (C3'); 127,08 (C4'); 131,09 (C6'); 132,79 (C1'); 142,22 (C5'); 145,13 (C2'); 147,91 (C2 + C6); 167,67 (<u>COOCH</u> ₃)
3f	<u>345</u> (M + H, 100); 329 (3,95); 313 (4,18); 285 (23,04); 224 (6,84)	19,57 (<u>CH</u> ₃); 38,90 (N- <u>CH</u> ₃); 40,71 (C4); 50,95 (COO <u>CH</u> ₃); 104,30 (C3 + C5); 112,45 (C3' + C6'); 128,25 (C2' + C5'); 136,01 (C1'); 143,17 (C4'); 149,18 (C2 + C6); 168,27 (<u>COOCH</u> ₃)

Bảng 3: Số liệu phổ IR, ¹H-NMR của các hợp chất **3a-3h**

Hợp chất	IR (cm ⁻¹), ν _{max}	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz)
3a	3348,87 (N-H); 1694,51 (C=O este); 1644,39 (C=C); 1221,14 (C-OCH ₃); 1123,68; 1015,08; 758,90; 661,44; 591,82	2,197 (6H, s, C2- <u>CH</u> ₃ + C6- <u>CH</u> ₃); 3,27 (2H, s, C4-H ₂); 3,70 (6H, s, C3-COO <u>CH</u> ₃ + C5-COO <u>CH</u> ₃); 5,20 (1H, s)

Hợp chất	IR (cm ⁻¹), ν_{\max}	¹ H-NMR (CDCl ₃), δ (ppm), J (Hz)
3b	3332,92 (N-H); 1678,8 (C=O este); 1650,51 (C=C); 1349,74 (NO ₂); 1230,56 (C-OCH ₃); 1125,58; 1020,59; 830,48; 742,52; 620,51	2,33 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 3,59 (6H, s, C3-COOCH ₃ + C5-COOCH ₃); 5,72 (1H, s, C4-H); 7,23-7,68 (4H, m, aromatic).
3c	3354,44 (N-H); 1699,48 (C=O este); 1647,58 (C=C); 1218,70 (C-OCH ₃); 117,63; 1016,56; 767,97; 696,95	2,33 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 3,64 (6H, s, C3-COOCH ₃ + C5-COOCH ₃); 5,01 (1H, s, C4-H); 7,12-7,26 (5H, m, aromatic)
3d	3354,44 (N-H); 1699,66 (C=O este); 1654,45 (C=C); 1218,21 (C-OCH ₃); 1121,37; 1021,76; 736,76; 598,41	2,34 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 3,71 (6H, s, C3-COOCH ₃ + C5-COOCH ₃); 5,19 (1H, s, C4-H); 5,92 (1H, d, J = 3); 6,21 (1H, d, J = 2); 7,24 (1H, d, J = 22,5)
3e	3361,61-3394,47 (N-H, O-H); 1699,24 (C=O este); 1649,47 (C=C); 1217,86 (C-OCH ₃); 1125,97; 1028,59; 813,46; 758,40; 591,33	2,31 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 3,65 (6H, s, C3-COOCH ₃ + C5-COOCH ₃); 3,84 (3H, s, OCH ₃); 4,91 (1H, s, C4-H); 6,63-6,84 (4H, m, aromatic)
3f	3347,26 (N-H); 1695,91 (C=O este); 1647,67 (C=C); 1222,05 (C-OCH ₃); 1119,90; 1020,59; 813,46; 753,87; 680,10; 592,14	2,31 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 2,88 (6H, s, N(CH ₃) ₂); 3,64 (6H, s, C3- COOCH ₃ + C5-COOCH ₃); 4,90 (1H, s, C4-H); 6,60 (2H, d, J = 8,5, C2'-H+C4'- H); 7,12 (2H, d, J = 9,0, C3'-H+C5'-H)
4	3327,40-3427,58 (N-H); 1658,98 (C=O este)	1,88 (6H, s, C2-CH ₃ + C6-CH ₃); 3,27 (2H, s, C3-H+C3'-H); 3,584 (6H, s, C3-COOCH ₃ + C5-COOCH ₃)

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Chúng tôi tổng hợp các dẫn xuất 1,4-dihydro pyridin trên cơ sở phản ứng Hantzsch theo sơ đồ phản ứng tổng quát sau (hình 1).

Kết quả cho thấy khi cho methyl axetoacetat phản ứng với amoniac và các andehit như formandehit (**2a**), 2-nitrobenzandehit (**2b**), benzandehit (**2c**), furfural (**2d**), vanilin (**2e**), 4-dimetylaminobenzaldehyt (**2f**) trong dung môi metanol thì sản phẩm thu được là các dẫn xuất đóng vòng 1,4-dihydropyridin (**3a-3f**). Trong các hợp chất đóng vòng này trên phổ IR cho thấy các nhóm NH xuất hiện trong khoảng ν 3362 - 3345 cm⁻¹, còn C=O este ở ν 1679 - 1700 cm⁻¹, trên phổ ¹H-NMR có các pic có độ dịch chuyển hóa học trong vùng 4,91 - 5,72 ppm là proton của CH ở vị trí C4. Các chất được ghi phổ ¹³C-NMR có độ dịch chuyển hóa học 167,67, 168,27 ppm cho thấy sự có mặt của

C=O là este trong các sản phẩm (**3b** và **3f**). Trong phổ MS của **3b** và **3f** cho thấy các đỉnh phân tử m/z: 346 và 344 tương ứng với phân tử lượng của chúng. Còn nếu như cho methyl axetoacetat phản ứng amoniac và các xeton như methyl, etyl xeton (**2h**), methyl-phenyl xeton (**2g**) trong dung môi metanol thì sản phẩm thu được đều là hợp chất không đóng vòng **4**, có nghĩa là trong trường hợp này thành phần xeton không tham gia vào phản ứng nên không tạo vòng 1,4-dihydropyridin.

IV - KẾT LUẬN

- Chúng tôi đã tổng hợp được sáu dẫn xuất 1,4-dihydro-pyridin **3a-3f** trên cơ sở phản ứng Hantzsch.

- Thực nghiệm cho thấy các xeton không tham gia được vào phản ứng đóng vòng kiểu phản ứng của Hantzsch mà trong trường hợp đó

nhận được sản phẩm ngưng tụ giữa methyl axetoacetat và amoniac là hợp chất 4.

- Cấu trúc của tất cả các hợp chất tổng hợp được như trên đã được nhận dạng thông qua các loại phổ (IR, MS, NMR).

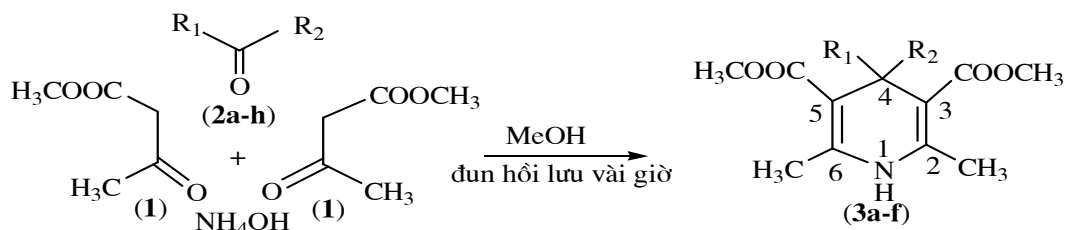
- Hoạt tính sinh học của các hợp chất điều chế được sẽ được thử nghiệm trong thời gian tới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Friedrich Bossert et al. US Pat. 3,485,847, 23/12/1969.
2. Mayer Horst, et al. Ger. Pat. 2,117,544,

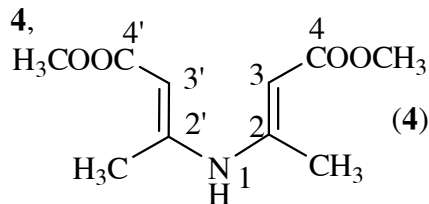
(1972 to Bayer).

3. Murakami M. et al. US Pat. 3,985,758 (1976 to Yamanouchi).
4. Wehinger E. et al. Ger. Pat. 2,549,568 and U. S. pat. 4,154,839 (1977, 1979 to Bayer).
5. Sato Y. US Pat. 4,338,322 (1982 to Fujisawa).
6. Benson P. B. et al. US Pat. 4,264,611 (1981 to AB Hassle).
7. P. Newmann. Ger. Pat. 2,949,491 and US Pat. 4,466,972 (1980, 1984 to Sandoz).
8. A. Hantzsch. Liebig's Ann. 215, 172 (1882).



- 2a**, $R_1 = R_2 = H$
2b, $R_1 = H, R_2 = 2-NO_2-C_6H_4-$
2c, $R_1 = H, R_2 = C_6H_5-$
2d, $R_1 = H, R_2 = C_4H_3O$
2e, $R_1 = H, R_2 = 3-OCH_3, 4-OHC_6H_3$
2f, $R_1 = H, R_2 = p-(CH_3)_2NC_6H_4-$
2g, $R_1 = CH_3-, R_2 = C_6H_5-$
2h, $R_1 = CH_3-, R_2 = C_2H_5-$

- 3a**, $R_1 = R_2 = H$
3b, $R_1 = H, R_2 = 2-NO_2-C_6H_4-$
3c, $R_1 = H, R_2 = C_6H_5-$
3d, $R_1 = H, R_2 = C_4H_3O$
3e, $R_1 = H, R_2 = 3-OCH_3, 4-OHC_6H_3$
3f, $R_1 = H, R_2 = p-(CH_3)_2NC_6H_4-$



Hình 1