

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ DẪN XUẤT 6*H*,8*H*-CHROMENO[3',4':5,6]PYRANO[2,3-*d*]PYRIMIDINE- 6,8-DIONE

SYNTHESIS OF 6*H*,8*H*-CHROMENO[3',4':5,6]PYRANO[2,3-*d*]PYRIMIDINE-6,8-DIONES

Hoàng Thị Phương^{1,2}, Lê Nhật Thùy Giang^{1,2}, Nguyễn Hà Thanh^{1,2},
Nguyễn Thị Quỳnh Giang^{1,2}, Nguyễn Tuấn Anh^{1,2}, Đặng Thị Tuyết Anh^{1,2*}

DOI: <http://doi.org/10.57001/huih5804.2025.174>

TÓM TẮT

Các dẫn xuất mới 6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng bốn thành phần giữa 4-hydroxycoumarin, benzaldehyde, malononitrile và acetic anhydride qua hai bước phản ứng *one-pot*. Cấu trúc của các dẫn xuất tổng hợp được xác định bằng phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

Từ khóa: Chromene, pyranopyrimidine, phản ứng đa thành phần.

ABSTRACT

Three compounds 6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione were successfully synthesized utilizing two-step *one-pot* four component reactions of 4-hydroxycoumarin, benzaldehyde, malononitrile and acetic anhydride. Their chemical structure was determined by IR, and NMR spectroscopy.

Keywords: Chromene, pyranopyrimidine, multicomponent reaction.

¹Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*Email: dangtuyetanh1201@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/02/2025

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 18/5/2025

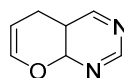
Ngày chấp nhận đăng: 28/5/2025

1. GIỚI THIỆU

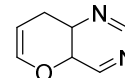
Pyranopyrimidine là một lớp hợp chất dị vòng bao gồm một vòng pyrimidine với hai nguyên tử nitơ ở các vị trí số 1 và số 3 của vòng uracil, hợp nhất với một vòng pyran có một nguyên tử oxy. Nhiều đồng phân khác nhau của lớp chất này đã được tìm thấy, nhưng phổ biến hơn cả là bốn khung chính bao gồm: 5*H*-pyrano[2,3-

d]pyrimidine, 8*H*-pyrano[3,2-*d*]pyrimidine, 8*H*-pyrano[3,4-*d*]pyrimidine và 5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine (hình 1) [1]. Trong đó, 5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine thể hiện nhiều hoạt tính sinh học như kháng vi khuẩn lao H37Rv, kháng khuẩn, chống khối u, kháng vi sinh, chống viêm, chống oxy hóa, chống đái tháo đường, ức chế phosphatase tyrosine, chống tăng huyết áp, chống sốt rét, kháng virus và chống ung thư [1, 2].

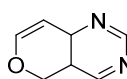
Phương pháp tiếp cận chung để tổng hợp các hợp chất dị vòng chứa bộ khung pyrano[2,3-*d*]pyrimidine đó là sử dụng các phản ứng đa thành phần của barbituric acid, malononitrile và các aldehyde thơm trong môi trường bazơ [3-5]. Phần lớn các nghiên cứu tập trung vào việc tối ưu hóa các điều kiện phản ứng, rút ngắn thời gian, lựa chọn các chất xúc tác phù hợp, sản phẩm thu được dễ tinh chế, chọn lọc, sử dụng các loại dung môi thân thiện với môi trường.... Con đường tổng hợp các dẫn xuất chứa khung pyrano[2,3-*d*]pyrimidine thường sử dụng các phản ứng tạo hệ hai vòng, ba vòng, đa vòng hoặc tạo hệ vòng spiro; trong đó sử dụng phương pháp đóng vòng pyran dựa trên các phản ứng như ngưng tụ Knoevenagel, phản ứng cộng Michael và ngưng tụ, đóng vòng nội phân tử là phổ biến và cho thấy hiệu quả cao nhất [6].



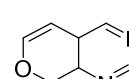
5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine



8*H*-pyrano[3,2-*d*]pyrimidine



5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine



8*H*-pyrano[3,4-*d*]pyrimidine

Hình 1. Các đồng phân chính của lớp chất pyridopyrimidine

Bên cạnh đó, các hợp chất chứa khung chromeno phân bố rộng rãi trong các hợp chất tự nhiên có hoạt tính sinh học và đóng vai trò thiết yếu trong quá trình tổng hợp nhiều loại vòng dị vòng mạnh với nhiều hoạt tính sinh học bao gồm chống ung thư, chống khối u, chống tăng sinh, chống HIV, kháng khuẩn, kháng khuẩn, chống co giật, chống oxy hóa, chống sốt rét [7]. Hơn nữa, một số dẫn xuất chromene đã được sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer và rối loạn tâm thần phân liệt [7].

Với những đặc tính nổi bật của lớp chất pyranopyrimidine cũng như lớp chất chromene, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 6*H*,8*H*-chromeno [3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione với mục tiêu tìm kiếm các hợp chất mới có tiềm năng sinh học.

2. THỰC NGHIỆM

Hoá chất sử dụng cho các phản ứng đều là hóa chất được đặt mua từ các nhà cung cấp hóa chất Merck, AKSci, Sigma Aldrich,... với hàm lượng > 98%. Dung môi dùng trong sắc ký cột là loại dung môi có tinh khiết > 99%, được cất lại và làm khan trước khi sử dụng. Phản ứng được thực hiện bằng thiết bị vi sóng Anton Paar Microwave Synthetic Reactor Monowave 400 tại Phòng Hoá dược, Viện Hoá học (Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam - VAST). Các phản ứng đun hồi lưu được thực hiện trong các ampule chịu nhiệt, sử dụng chất ổn nhiệt là silicone, thiết bị gia nhiệt và kiểm soát nhiệt độ của hãng Bruker.

Phổ hồng ngoại (IR) được đo dưới dạng ép viên KBr trên thiết bị ghi quang phổ hồng ngoại FT-IR Spectrum Perkin Elmer tại Phòng Hoá dược, Viện Hoá học (VAST). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên ở bước sóng 500MHz và 600MHz (¹H-NMR) và 125MHz và 150MHz (¹³C-NMR) trên máy Bruker Avance III sử dụng dung môi DMSO-*d*₆ và chất nội chuẩn tetramethylsilane. Các phép đo được thực hiện tại Trung tâm phổ ứng dụng, Viện Hoá học (VAST). Nhiệt độ nóng chảy của các chất tổng hợp được đo thiết bị Buchi B-545 tại Phòng Hoá dược, Viện Hoá học (VAST).

Tổng hợp các hợp chất 6*a-c*

Hỗn hợp gồm 1 mmol 4-hydroxycoumarin (**1**), 1 mmol benzaldehyde **2a-c**, 1 mmol malononitrile (**3**) và 0,1 mmol 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) trong 5 ml acetonitrile được đun hồi lưu ở nhiệt độ 82°C trong lò vi sóng trong 20 phút. Sau đó, thêm 3 mmol acetic anhydride (**5**) và sulfuric acid đậm đặc (0,4mmol) vào bình phản ứng và tiếp tục đun khuấy ở 120°C trong 15 phút. Hỗn hợp sau phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ

phòng, thêm nước, chiết bằng dichloromethane (50ml x 3). Pha hữu cơ gộp lại, rửa với dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na₂SO₄, lọc, cô quay loại bỏ dung môi bằng chân không thu được sản phẩm thô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi rửa giải dichloromethane/ethyl acetate (4:1, v/v) thu được các hợp chất **6a-c** với hiệu suất phản ứng 60 - 80%.

10-Methyl-7-(*p*-tolyl)-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno [3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione

Hiệu suất 80%, chất rắn màu trắng, m.p. 406°C (decomp). IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2779, 1735, 1670, 1596, 1369, 1327, 1298, 1267, 1248, 1187, 1149, 1038, 947, 804, 763, 627. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600MHz) δ 12,69 (1H, s); 7,95 (1H, dd, *J* = 1,2Hz, *J* = 7,8Hz); 7,70 (1H, td, *J* = 1,2Hz, *J* = 8,4Hz); 7,48 (2H, d, *J* = 8,4Hz); 7,45 (2H, d, *J* = 8,4Hz); 7,17 (2H, d, *J* = 7,8Hz); 7,04 (2H, d, *J* = 7,8Hz); 4,82 (1H, s); 2,32 (3H, s); 2,21 (2H, s). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161,86; 159,78; 159,32; 159,25; 154,31; 152,05; 139,53; 136,05; 132,81; 128,66 (2C); 128,30 (2C); 124,84; 122,55; 116,56; 113,26; 105,27; 101,18; 33,90; 20,92; 20,55.

7-(4-Chlorophenyl)-10-methyl-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione

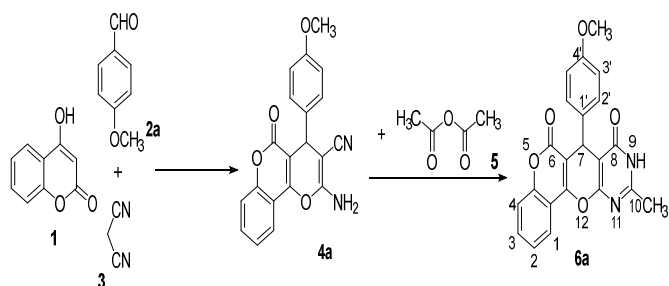
Hiệu suất 85%, chất rắn màu trắng, m.p. 404 °C (decomp.). IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2778, 1732, 1663, 1647, 1599, 1487, 1380, 1324, 1268, 1251, 1149, 1110, 1044, 1004, 949, 843, 807, 764, 622, 549. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600MHz) δ 12,75 (1H, s); 7,96 (1H, dd, *J* = 1,8Hz, *J* = 7,8Hz); 7,73 (1H, td, *J* = 1,2Hz, *J* = 8,4Hz); 7,50 (2H, d, *J* = 7,2Hz); 7,47 (2H, d, *J* = 8,4Hz); 7,34 (2H, d, *J* = 8,4Hz); 7,31 (2H, d, *J* = 8,4Hz); 4,86 (1H, s); 2,34 (3H, s). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) δ 161,86; 159,76; 159,56; 159,34; 154,57; 152,11; 141,34; 132,92; 131,46; 130,39 (2C); 127,98 (2C); 124,85; 122,61; 116,57; 113,19; 104,60; 100,59; 34,01; 20,93.

7-(4-Bromophenyl)-10-methyl-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione

Hiệu suất 89%, chất rắn màu trắng, m.p. 403°C (decomp.). IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2783, 1718, 1662, 1596, 1491, 1455, 1368, 1325, 1247, 1227, 1148, 1106, 1052, 953, 897, 775, 691. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600MHz) δ 12,75 (1H, s); 7,96 (1H, dd, *J* = 1,8Hz, *J* = 8,4Hz); 7,73 (1H, td, *J* = 1,2Hz, *J* = 8,4Hz); 7,52-7,51 (1H, m); 7,48 (2H, d, *J* = 7,2Hz); 7,39 (1H, d, *J* = 7,8Hz); 7,30 (1H, d, *J* = 1,2Hz, *J* = 6,6Hz); 7,22 (1H, t, *J* = 7,8Hz); 4,86 (1H, s); 2,34 (3H, s). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz) δ 161,81; 159,77; 159,69; 159,40; 154,73; 152,14; 144,93; 132,95; 131,28; 130,29; 129,82; 127,55; 124,84; 122,67; 121,21; 116,57; 113,21; 104,35; 100,37; 34,37; 20,95.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Đầu tiên, chúng tôi đã nghiên cứu khảo sát điều kiện tối ưu cho phản ứng domino bốn thành phần giữa 4-hydroxycoumarin (**1**), 4-methoxybenzaldehyde (**2a**), malononitrile (**3**) và acetic anhydride theo quy trình hai bước "one-pot" để tổng hợp hợp chất 10-methyl-7-(*p*-tolyl)-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione (**6a**) (sơ đồ 1). Các xúc tác khác nhau như 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), pyridin, triethylamin (Et_3N), ammonium acetate (NH_4OAc) được sử dụng để thực hiện bước 1 phản ứng giữa 4-hydroxycoumarin (**1**), 4-methoxybenzaldehyde (**2a**) và malononitrile (**3**) để tổng hợp hợp chất trung gian 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4*H*,5*H*-pyrano[3,2-*c*]chromene-3-carbonitrile (**4a**) (bảng 1 mục 1-9). Kết quả cho thấy phản ứng đạt hiệu suất cao nhất khi sử dụng xúc tác DABCO ở hàm lượng 20 mol%. Tiếp theo, để đánh giá hiệu quả của dung môi, một số dung môi khác nhau bao gồm acetonitrile, ethanol, toluene, *t*-butanol, *i*-propanol, 1,2-dichloroethane, chloroform đã được khảo sát (bảng 1, mục 10-15). Phản ứng thực hiện trong dung môi acetonitrile cho hiệu suất cao nhất. Như vậy, phản ứng ba thành phần giữa 4-hydroxycoumarin (**1**), 4-methoxybenzaldehyde (**2a**) và malononitrile (**3**) đạt hiệu suất cao nhất 80% (theo TLC) khi thực hiện trong dung môi acetonitrile ở nhiệt độ sôi hồi lưu trong điều kiện vi sóng với sự có mặt của xúc tác DABCO (20 mol%).



Sơ đồ 1. Tổng hợp hợp chất 10-methyl-7-(*p*-tolyl)-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione (**6a**)

Bảng 1. Tối ưu hóa xúc tác và dung môi để tổng hợp hợp chất **4a**

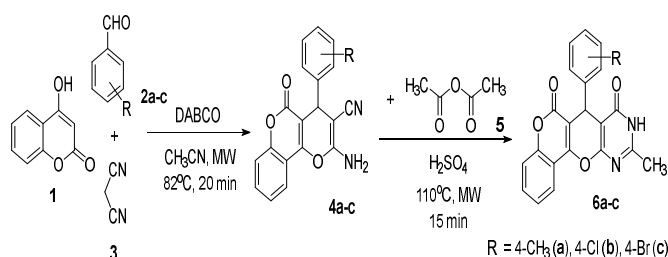
STT	Xúc tác	Hàm lượng xúc tác (mol%)	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất theo TLC (%)
1	DABCO	5	CH_3CN	82	Vết
2	DABCO	10	CH_3CN	82	40
3	DABCO	20	CH_3CN	82	80

4	DABCO	20	CH_3CN	82	76
5	NH_4OAc	20	CH_3CN	82	40
6	Pyridine	dư	CH_3CN	82	Vết
7	DMAP	20	CH_3CN	82	60
8	DBU	20	CH_3CN	82	Vết
9	Et_3N	20	CH_3CN	82	Vết
10	DABCO	20	EtOH	78	75
11	DABCO	20	<i>t</i> -BuOH	82	71
12	DABCO	20	<i>i</i> -PrOH	83	72
13	DABCO	20	Toluene	110	65
14	DABCO	20	EDC	83	62
15	DABCO	20	Chloroform	61	55

*Điều kiện phản ứng: tỷ lệ tác nhân 1/1/1, 20 phút

Hỗn hợp phản ứng sau bước 1 (không cần xử lý) được sử dụng trực tiếp để phản ứng với 3 đương lượng acetic anhydride (**5**) với sự có mặt của 0,4 đương lượng sulfuric acid đậm đặc ở 120°C trong 15 phút dưới bức xạ vi sóng (150 W) tạo thành hợp chất 10-methyl-7-(*p*-tolyl)-7,9-dihydro-6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione (**6a**). Hiệu suất phản ứng qua 2 bước đạt 80%.

Áp dụng quy trình tối ưu như trên, chúng tôi đã tổng hợp được ba hợp chất 6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione **6a-c** bằng cách sử dụng các dẫn xuất benzaldehyde khác nhau theo sơ đồ 2. Hiệu suất tổng hợp đạt 80 - 89%.



Sơ đồ 2. Tổng hợp các hợp chất 6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione **6a-c**

Cấu trúc của các hợp chất **6a-c** được khẳng định bằng phổ hồng ngoại IR và phổ cộng hưởng từ hạt nhân NMR. Trên phổ IR của hợp chất **6a** xuất hiện các dao động hấp phụ tại bước sóng 1735cm^{-1} và 1670cm^{-1} lần lượt đặc trưng cho liên kết carbonyl $\text{C}=\text{O}$, N-H. Trên phổ ^1H NMR của hợp chất **6a** xuất hiện tín hiệu cộng hưởng singlet ở trường thấp với cường độ yếu tại độ dịch chuyển δ 12,69ppm được quy kết cho proton của nhóm NH. Hai tín hiệu singlet với cường độ mạnh ở trường cao tại độ dịch chuyển 2,32ppm và 2,21ppm được quy kết cho proton

methyl ở vị trí C-11 và C-4'. Tín hiệu singlet tại 4,82 ppm đặc trưng cho proton H-7. Các proton H-2' và H-6' của vòng benzene cộng hưởng dưới dạng doublet tại 7,48ppm với hằng số $J = 8,4\text{Hz}$ và các proton H-3' và H-5 cộng hưởng tại dưới dạng doublet tại 7,45ppm với hằng số $J = 8,4\text{Hz}$. Các tín hiệu vòng thơm còn lại cộng hưởng ở vùng 7,95 - 7,70ppm. Trên phổ ^{13}C NMR xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của 22 nguyên tử carbon có mặt trong phân tử hợp chất **6a**.

4. KẾT LUẬN

Các dẫn xuất mới 6*H*,8*H*-chromeno[3',4':5,6]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-6,8-dione **6a-c** đã được tổng hợp thành công bằng phản ứng *one-pot* bốn thành phần từ 4-hydroxycoumarin, benzaldehyde, malononitrile và acetic anhydride. Phản ứng được thực hiện dung môi acetonitrile ở nhiệt độ sôi hồi lưu trong điều kiện vi sóng với sự có mặt của xúc tác DABCO (20 mol%). Hiệu suất tổng hợp đạt khoảng 80 - 89%.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam theo đề tài mã số NVCC06.04/25-25.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Sathya Pooja G., S. Banupriya, "Pyranopyrimidine: A promising scaffold with various biological activities," *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, 14(1), 67-70, 2024.
- [2]. F. Mohamadpour, "Catalyst-free three-component tandem green synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidine scaffolds in ethylene glycol (EG) as a recyclable reaction medium," *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(6), 3008-3018, 2022.
- [3]. Sadeghi B., M. Bouslik, M. R. Shishehbore, "Nano-sawdust- OSO_3H as a new, cheap and effective nanocatalyst for one-pot synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidines," *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12, 1801-1808, 2015.
- [4]. Sabour, B., M. H. Peyrovi, M. Hajimohammadi, "Al-HMS-20 catalyzed synthesis of pyrano[2,3-*d*]pyrimidines and pyrido[2,3-*d*]pyrimidines via three-component reaction," *Research on Chemical Intermediates*, 41, 1343-1350, 2015.
- [5]. Azarifar D., N.Y. Razieh, F. Sameri, Z. Akrami, "Ultrasonic-promoted one-pot synthesis of 4*H*-chromenes, pyrano[2,3-*d*]pyrimidines, and 4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles," *Letters in Organic Chemistry*, 9(6), 435-439, 2012.
- [6]. Ayman Y. E.K., S. E. Hamed, E. M. Khaled, "Recent advancements in the multicomponent synthesis of heterocycles integrated with a pyrano[2,3-*d*]pyrimidine core," *RSC advances*, 12(19), 11808-11842, 2022.

- [7]. Nguyen, H. T., V. H. Nguyen, T. P. Hoang, T. T. A. Dang, G. Le-Nhat-Thuy, T. Q. G. Nguyen, T. A. Nguyen, T. C. Ba, Q. H. Tran, T. V. Nguyen, "Synthesis and cytotoxic evaluation of new fluoro and trifluoromethyl substituents containing chromeno[2,3-*d*]pyrimidines," *ChemistrySelect*, 8, e2023227, 2023.

AUTHORS INFORMATION

Hoang Thi Phuong^{1,2}, Le Nhat Thuy Giang^{1,2},
Nguyen Ha Thanh^{1,2}, Nguyen Thi Quynh Giang^{1,2},
Nguyen Tuan Anh^{1,2}, Dang Thi Tuyet Anh^{1,2}

¹Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam

²Graduate University of Science and Technology, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam