

**TỔNG HỢP VÀ CẤU TRÚC CỦA MỘT SỐ HIDRAZIT
N-THỂ CỦA (4,6-ĐIMETILPYRIMIDIN
-2-YLSUNFANYL)AXETOHIDRAZIT
VỚI CÁC XETON THƠM HOẶC DỊ VÒNG THƠM**

NGUYỄN TIẾN CÔNG^{*}, ĐỖ VĂN HUÊ^{**},
VÕ THỊ HỒNG THƠM^{***}, ĐẶNG HÀ XUYẾN^{****}

TÓM TẮT

Tám hợp chất chứa dị vòng pyrimidin đã được tổng hợp từ thioure và axetyl axeton (hay pentan-2,4-dion). Sáu trong số các chất trên là các hidrazit N-thể tạo bởi (4,6-đimethylpirimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit với các xeton thơm hay xeton chứa dị vòng thơm. Các hidrazit N-thể này chưa được thấy trong các tài liệu tham khảo; cấu trúc của chúng đã được xác nhận qua các phương pháp phổ IR và phổ ¹H-NMR.

ABSTRACT

Synthesizing and determining the structures of some N-substituted hydrazides from (4,6-dimethylpyrimidin-2-ylsulfanyl) acetohydrazide with aromatic ketones or aromatic heterocyclic ketones

From thiourea and pentan-2,4-dione, eight compounds containing pyrimidine heterocycle are synthesized. Six of them are the N-substituted hydrazides from (4,6-dimethylpyrimidine-2-ylsulfanyl) acetohydrazides with the aromatic or heterocyclic ketones. The N-substituted hydrazides haven't been found in the references. Their structures are determined by IR and ¹H-NMR spectra.

1. Mở đầu

Pyrimidin là một trong hai loại dị vòng cơ bản tạo nên bazơ hữu cơ có trong thành phần của axit nucleic. Nhiều dẫn xuất khác nhau chứa dị vòng pyrimidin có hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm [2,4,5]. Axit (4,6-đimethylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetic và các dẫn xuất dạng este, hidrazit và hidrazit N-thể của nó bắt đầu được quan tâm nghiên cứu gần đây [6]. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trong báo cáo này là các hidrazit N-thể của axit (4,6-đimethylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetic với các xeton (thơm và dị vòng thơm).

2. Thực nghiệm

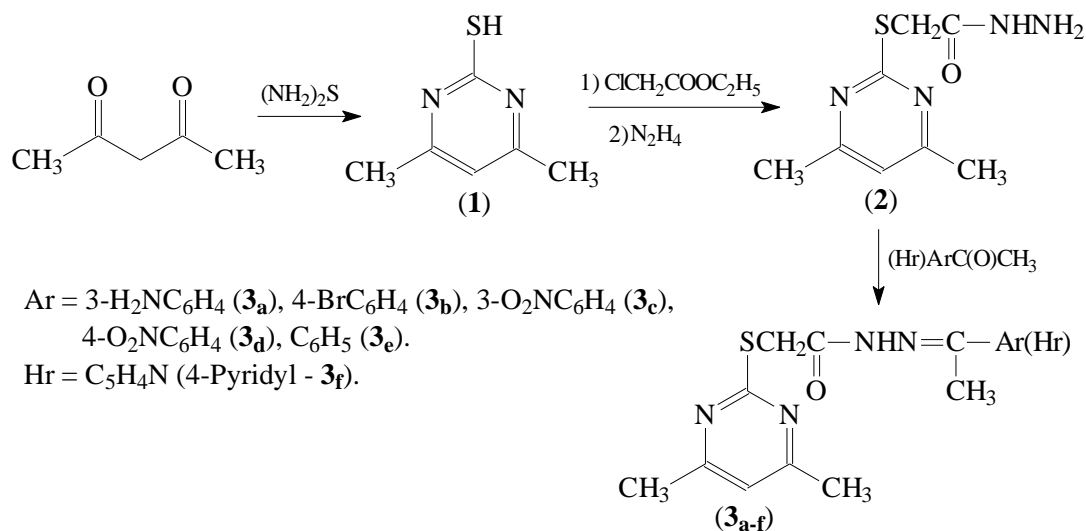
Các hidrazit N-thể chứa dị vòng pyrimidin được tổng hợp từ axetylaxeton (hay pentan-2,4-dion) và thioure theo sơ đồ tổng hợp sau:

^{*} TS, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM

^{**} TS, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM

^{***} SV, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM

^{****} SV, Khoa Hóa học Trường Đại học Sư phạm TP HCM



Tổng hợp 4,6-dimethylpyrimidin-2-thiol (1): Hợp chất (1) được tổng hợp theo quy trình đã được mô tả trong tài liệu [6]. Quy trình cụ thể như sau: Hòa tan 38 g thioure (0,5 mol) vào 50 ml etanol, thêm 75 ml HCl đặc và 1,0g Al₂O₃, lắc cho thioure tan hết. Cho thêm 60 g axetylaxeton (0,6 mol), rồi đun hồi lưu trong 20 phút. Để nguội, lọc tinh thể tạo ra và rửa với etanol lạnh (chất rắn ở dạng tinh thể màu vàng thu được là muối của (1) với HCl). Hòa tan lượng muối thu được vào nước nóng (khoảng 100 ml). Để nguội rồi thêm dần từng lượng nhỏ K₂CO₃ bột, khuấy kỹ cho đến khi không thấy bọt khí thoát ra nữa (pH ~ 7-8, lượng K₂CO₃ tiêu tốn khoảng 55 g). Lọc kết tủa, rửa bằng nước lạnh rồi kết tinh lại trong nước thu được 32,4 g tinh thể hình kim, màu vàng sáng có nhiệt độ nóng chảy 213°C. Hiệu suất 58%.

Tổng hợp (4,6-dimethylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit (2): thực hiện qua hai giai đoạn:

Cho 7,05 g (0,05 mol) (1) cùng với 6,9 g K₂CO₃ và 6,13 g etyl cloroaxetat vào một bình cầu dung tích 500 ml chứa sẵn 100 ml axeton. Khuấy và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 8 giờ. Để nguội, lọc bỏ phần không tan, rồi cho hỗn hợp vào cốc nước muối lạnh, chiết lấy lớp trên. Phần nước tiếp tục được chiết bằng dietyl ete rồi gộp với phần hữu cơ vừa chiết được ở trên. Sau đó đem cô quay loại dung môi để thu được este etyl (4,6-dimethylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetat (8,83 gam).

Este được dùng ngay để tổng hợp hidrazit mà không qua tinh chế. Quy trình cụ thể như sau: Hòa tan 8,83g este vào 30 ml etanol, thêm 26,49 g hydrazin 50% (lượng hidrazin gấp 3 lần lượng este ở trên) rồi đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, rửa bằng etanol lạnh, kết tinh lại trong etanol thu được 4,8 g sản phẩm (2) ở dạng tinh thể màu trắng, nóng chảy ở 166-167°C. Hiệu suất 56%.

Tổng hợp các hidrazit N-thế (3_{a-f}): Hòa tan 0,424 g (0,002 mol) hợp chất (2) bằng lượng etanol tối thiểu (khoảng 10 ml). Thêm 0,002 mol xeton thơm, lắc cho tan hết rồi đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Để nguội, lọc lấy chất rắn, kết tinh lại trong dung môi thích hợp đến nhiệt độ nóng chảy ổn định.

Phổ hồng ngoại (IR) của các chất được đo trên máy Shimadzu FTIR-8400S theo phương pháp ép viên với KBr tại Khoa Hóa Trường ĐHSPTP HCM.

Phổ ¹H-NMR của các chất được đo trên máy Bruker Avance 500MHz (dung môi MeOD) tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

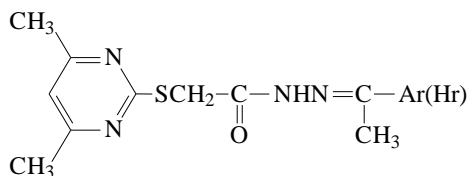
3. Kết quả và thảo luận

Trong môi trường axit và có mặt xúc tác AlCl₃, phản ứng giữa axetylaxeton với thioure xảy ra dễ dàng để tạo thành 4,6-đimetylpyrimidin-2-thiol (**1**). Sản phẩm mà chúng tôi thu được có nhiệt độ nóng chảy và phổ IR khá trùng khớp với nhiệt độ nóng chảy cũng như những dữ liệu về phổ IR của hợp chất 4,6-đimetylpyrimidin-2-thiol mà tài liệu [6] đã mô tả. Dữ liệu về phổ IR của sản phẩm cũng cho thấy sản phẩm (**1**) tồn tại ở hai dạng đồng phân hổ biến thiol (đám hấp thụ tù và rộng ở 2500÷3000 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động của liên kết S-H tham gia vào liên kết hiđro) và thion (các pic hấp thụ ở 3188 cm⁻¹ và 3166 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết N-H; pic hấp thụ ứng với dao động của liên kết C=S ở 1221 cm⁻¹). Ngoài ra, các pic hấp thụ đặc trưng cho các liên kết ở các đơn vị cấu trúc khác trong phân tử cũng thấy xuất hiện trên phổ như các pic ở 3036 cm⁻¹ (ν_{C-H} thơm); 2915 cm⁻¹ và 2837 cm⁻¹ (ν_{C-H} no); 1620 cm⁻¹, 1566 cm⁻¹ và 1362 cm⁻¹ (ν_{C=C}, ν_{C=N} và ν_{C-N}).

Việc tổng hợp (4,6-đimetylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit được tiến hành tương tự như tổng hợp các hợp chất hetarylsunfanylaxetohidrazit mà chúng tôi đã mô tả trước đây [1]. Hidrazit thu được có nhiệt độ nóng chảy và phổ hồng ngoại khá phù hợp với số liệu đã được mô tả trong tài liệu [6]. Thay đổi rõ nhất trên phổ IR của sản phẩm (**2**) so với (**1**) là sự xuất hiện của pic hấp thụ có cường độ mạnh ở 1690 cm⁻¹ (đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm C=O), trong khi đám pic hấp thụ tù và rộng (của liên kết S-H) ở vùng 2500÷3000 cm⁻¹ không còn nữa. Các hấp thụ tiêu biểu khác trên phổ IR của (**2**) gồm: 3279 cm⁻¹, 3161 cm⁻¹ (ν_{N-H}); 2999 cm⁻¹, 2911 cm⁻¹ và 2888 cm⁻¹ (ν_{C-H} thơm và no); 1586 cm⁻¹, 1535 cm⁻¹ (ν_{C=C}, ν_{C=N}).

Các hidrazit *N*-thế được tổng hợp qua phản ứng giữa hidrazit với xeton thơm hay xeton chứa dị vòng thơm với hiệu suất khá cao (57÷82%), một phần do các hidrazit *N*-thế đều có khối lượng phân tử tương đối lớn và có nhiệt độ nóng chảy khá cao. Dữ liệu về tổng hợp và một số pic hấp thụ tiêu biểu trên phổ IR của các hidrazit *N*-thế được tóm tắt ở bảng 1.

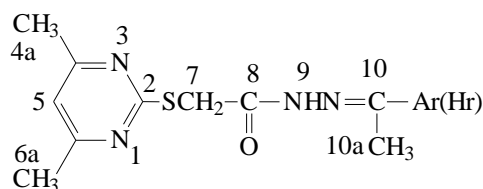
Bảng 1. Kết quả tổng hợp và phổ hồng ngoại của các hidrazit *N*-thế

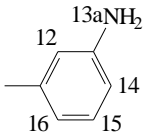
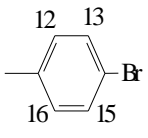
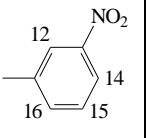
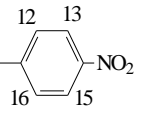
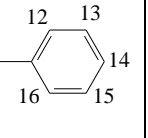
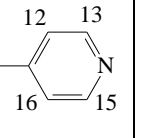


Hợp chất	Ar (Hr)	t _{nc} (°C)	Dung môi kết tinh	Hs (%)	Phổ IR (ν, cm ⁻¹)				
					N-H	C-H _{thom}	C-H _{no}	C=O	C=C và C=N
3_a	3-H ₂ NC ₆ H ₄	137-8	etanol	57	3426 3187	3099	2922 2849	1676	1587
3_b	4-BrC ₆ H ₄	198-9	etanol	61	3188	3090	2922	1674	1587
3_c	3-O ₂ NC ₆ H ₄	216	đioxan	79	3177	3077	2920	1671	1582
3_d	4-O ₂ NC ₆ H ₄	218	đioxan	82	3190	3096	2963	1674	1585
3_e	C ₆ H ₅	156-7	etanol	82	3187	3082	2918	1678	1582
3_f	C ₅ H ₄ N	161-2	etanol	58	3167	3053	2928	1694	1585

Ngoại trừ tín hiệu của proton linh động trong nhóm –NH- (proton ở vị trí số 9) không xuất hiện trên phổ do sự trao đổi proton với dung môi, trên phổ ¹H-NMR của các hidrazit *N*-thế xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của các proton còn lại trong phân tử với cường độ tương đối phù hợp như dự kiến. Cũng như với các hidrazit *N*-thế tạo bởi (4,6-đimetylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit với các andehit thom [6], các hidrazit *N*-thế tạo bởi (**2**) với các xeton thom (hay xeton chứa dị vòng thom) cũng cho hai bộ tín hiệu trên phổ ¹H-NMR. Đây là đặc điểm thường thấy trên phổ NMR của các hợp chất hidrazit *N*-thế là dẫn xuất của các axit aryl/hetarylsunfanylaxetic mà một số tài liệu [1,3] đã mô tả. Hai bộ tín hiệu này ứng với hai đồng phân cấu dạng *syn-anti* tạo thành do sự phân bố của các nhóm thế quanh liên kết –C(O)–NH-. Căn cứ vào đặc điểm tín hiệu (cường độ tương đối, độ chuyển dịch và hình dạng tín hiệu có được do sự tương tác *spin-spin*) và kết hợp với kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân của dãy hidrazit *N*-thế tạo bởi (4,6-đimetylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit với các andehit thom đã được các tác giả [6] công bố, chúng tôi đã tiến hành quy kết các tín hiệu. Kết quả quy kết được biểu diễn ở bảng 2.

Bảng 2. Tín hiệu trên phổ ¹H-NMR của các hidrazit *N*-thế (δ, ppm và J, Hz)



Ar/Hr						
Vị trí						
4a, 6a	2,38 (s) 2,44 (s)	2,38 (s) 2,44 (s)	2,44 (s) 2,45 (s)	2,42 (s) 2,45 (s)	2,39 (s) 2,45 (s)	2,34 (s) 2,39 (s)
5	6,90 (s) 6,97 (s)	6,91 (s) 6,97 (s)	6,94 (s) 7,00 (s)	6,94 (s) 6,99 (s)	6,93 (s) 6,99 (s)	6,92 (s) 6,97 (s)
7	4,08 (s) 4,53 (s)	4,09 (s) 4,53 (s)	4,14 (s) 4,44 (s)	4,13 (s) 4,46 (s)	4,10 (s) 4,45 (s)	4,12 (s) 4,56 (s)
9	<i>Không xuất hiện do trao đổi proton với dung môi MeOD</i>					
10a	2,27 (s) 2,29 (s)	2,31 (s) 2,33 (s)	2,40 (s) 2,41 (s)	2,39 (s) 2,42 (s)	2,33 (s) 2,36 (s)	2,36 (s) 2,43 (s)
12	7,25 (s)	7,78 (d) 7,81 (d) <i>J=9,0</i>	8,72 (s) 8,75 (s)	8,11 (d) 8,15 (d) <i>J=9,0</i>	7,43 (m)	7,86 (d) 7,90 (d) <i>J=6,0</i>
13	-	7,56 (s) 7,57 (s) <i>J=9,0</i>	-	8,29 (d) 8,30 (d) <i>J=8,5</i>	7,88 (m)	8,58 (d) <i>J=6,0</i>
14	7,14 (m)	-	8,30 (m)	-	7,43 (m)	-
15	6,78	7,56 (s) 7,57 (s) <i>J=9,0</i>	7,71 (m)	8,29 (d) 8,30 (d) <i>J=8,5</i>	7,88 (m)	8,58 (d) <i>J=6,0</i>
16	7,14 (m)	7,78 (d) 7,81 (d) <i>J=9,0</i>	8,30 (m)	8,11 (d) 8,15 (d) <i>J=9,0</i>	7,43 (m)	7,86 (d) 7,90 (d) <i>J=6,0</i>

Khác biệt rõ nhất trên phổ ¹H-NMR của các hidrazit *N*-thế tạo bởi các xeton thơm (hay xeton chứa dị vòng thơm) so với các hidrazit *N*-thế tạo bởi các andehit thơm [6] là sự xuất hiện của tín hiệu (3H, *singlet*, δ = 2,27÷2,43 ppm) ứng với các proton trong nhóm methyl ở vị trí số 10a trong phân tử (xem cách đánh số ở hình trong bảng 2) thay cho tín hiệu của proton (1H, *singlet*, δ = 7,65÷8,65 ppm) gắn trực tiếp vào vị trí này.

Trên phổ ¹H-NMR, tín hiệu của proton trên vòng thơm pyrimidin (proton ở vị trí số 5 trong phân tử các hidrazit *N*-thế) luôn xuất hiện ở dạng *singlet* và ở vùng trường mạnh hơn (6,90÷7,00 ppm) so với tín hiệu của các proton thơm ở hợp phần aryliden/hetaryliden của các hidrazit *N*-thế. Điều này hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của dị vòng thơm pyrimidin: vị trí số 5 là vị trí giàu mật độ electron hơn cả.

4. Kết luận

Tám hợp chất chứa dị vòng pyrimidin đã được tổng hợp từ thioure và axetyl axeton (hay pentan-2,4-dion). Sáu trong số các chất trên là các hidrazit *N*-thế tạo bởi (4,6-đimetylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit với các xeton thơm hay xeton chứa dị vòng thơm. Các hidrazit *N*-thế này chưa được thấy trong các tài liệu tham khảo. Cấu trúc của chúng đã được xác nhận qua các phương pháp phổ IR và phổ ¹H-NMR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Công, Trần Quốc Sơn, Đinh Thị Xuân Mai (2009), “Tổng hợp và phân tích cấu trúc của một số *N*-arylidene[4-amino-5-(tolylloximetyl)-1,2,4-triazole-3-ylsunfanyl]axetohidrazit”, *Tạp chí Hóa học*, t.47(4A), tr. 33-38.
2. O. A. Fathalla, S. M. Awad1, and M. S. Mohamed (2005), “Synthesis of New 2-Thiouracil-5-Sulphonamide Derivatives with Antibacterial and Antifungal Activity”, *Arch Pharm Res.*, vol 28, no 11, pp.1205-1212.
3. Panagiotis Marakos, Nicole Pouli, Spyroula Papakonstantinou-Garoufalias, Emmanuel Mikros (2003), “Structural characteristics of some mercaptoacetic acid hydrazides”, *Journal of Molecular structure*, no. 650, pp. 213-221.
4. J.A.A. Micky, N.M. Saleh, S.M. Mohamed, S.A. Mohamed, M.M. Salem (2006), “Reaction and antimicrobial activity of 1-arylethylene benzofuranyl ketone derivatives”, *Indian Journal of Chemistry*, vol. 45B, pp. 1579-1583.
5. Munawar Ali Munawar, Muhammad Azad, Hamid Latif Siddiquia and Faiz-ul-Hassan Nasim (2008), “Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Quinolinylpyrimidine Derivatives”, *Journal of the Chinese Chemical Society*, vol. 55, pp. 394-400.
6. Trần Quốc Sơn, Phạm Quốc Toàn (2005), “Tổng hợp và nghiên cứu một số *N*-arylidene (4,6-đimetylpyrimidin-2-ylsunfanyl)axetohidrazit”, *Tạp chí Hóa học*, t43(1), tr. 27-31.