

Tổng hợp xanh và mới của 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile qua phản ứng đa thành phần không dung môi Biginelli được xúc tác bởi DES Choline chloride:2ZnCl₂

Trần Minh Trang^{1,2}, Dương Công Thắng^{1,2}, Lưu Thị Xuân Thi^{1,2,*}

¹Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Lưu Thị Xuân Thi, Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: ltxthi@hcmus.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 14-02-2024
- Ngày sửa đổi: 23-8-2024
- Ngày chấp nhận: 29-10-2024
- Ngày đăng: 31-12-2024

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i4.1370>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



TÓM TẮT

Khung pyrimidine là một trong những khung phổ biến, có nhiều trong các hợp chất có hoạt tính sinh học. Khung này còn có trong các nucleic acid, DNA và RNA, đóng vai trò quan trọng cho những chuyển hóa sinh hóa của cơ thể sinh vật. Bên cạnh đó, khung pyrimidine còn xuất hiện trong các thuốc thương mại điều trị các bệnh, như ung thư (5-fluorouracil, gemcitabine,...), kháng sinh (iclaprim,...), kháng HIV (stavudine,...), ... Chính vì thế, khung pyrimidine đã được nghiên cứu với nhiều con đường tổng hợp khác nhau nhưng con đường thông dụng nhất là thông qua phản ứng đa thành phần Biginelli. Phản ứng này đã trải qua hơn 100 năm và được phát triển bằng cách thay đổi nhiều loại chất nền và xúc tác để tăng hiệu suất, độ chọn lọc và thu được nhiều loại pyrimidine. Với xu hướng "xanh hóa" trong tổng hợp hữu cơ, việc sử dụng các loại xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng cao ngày càng được quan tâm và phát triển. Vì vậy, phản ứng đa thành phần không dung môi giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea được khảo sát với nhiều loại xúc tác để tạo ra sản phẩm 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile. Trong số các xúc tác đã được khảo sát, DES ChCl:2ZnCl₂ cho thấy là loại xúc tác cho hiệu quả xúc tiến phản ứng tốt nhất với hiệu suất 62%. Bên cạnh đó, các yếu tố khác của phản ứng như tỷ lệ mol, lượng xúc tác, nhiệt độ, thời gian phản ứng đã được khảo sát. Điều kiện thích hợp gồm tỷ lệ mol benzaldehyde (2 mmol):malononitrile (2 mmol):thiourea (2 mmol) và lượng xúc tác (0,3 mmol) đã được chọn và tiến hành tại 80°C trong 2 giờ, thu được hiệu suất cao nhất 62%. Ngoài ra, DES ChCl:2ZnCl₂ có thể được thu hồi và tái sử dụng trong 2 lần.

Từ khoá: DES Choline:ZnCl₂, phản ứng Biginelli, không dung môi, pyrimidine, malononitrile.

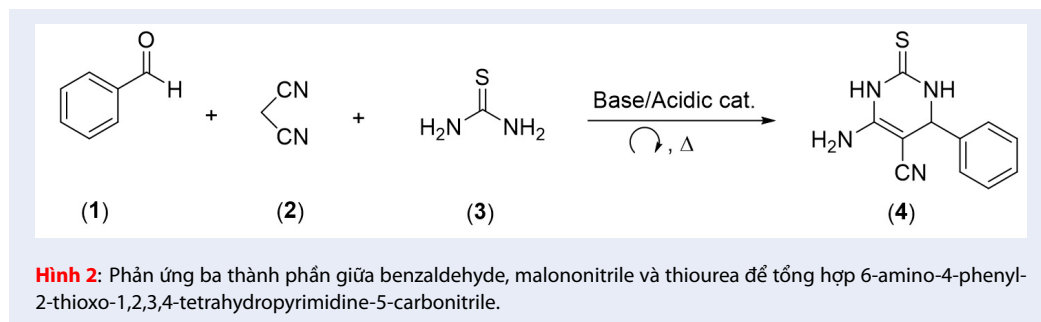
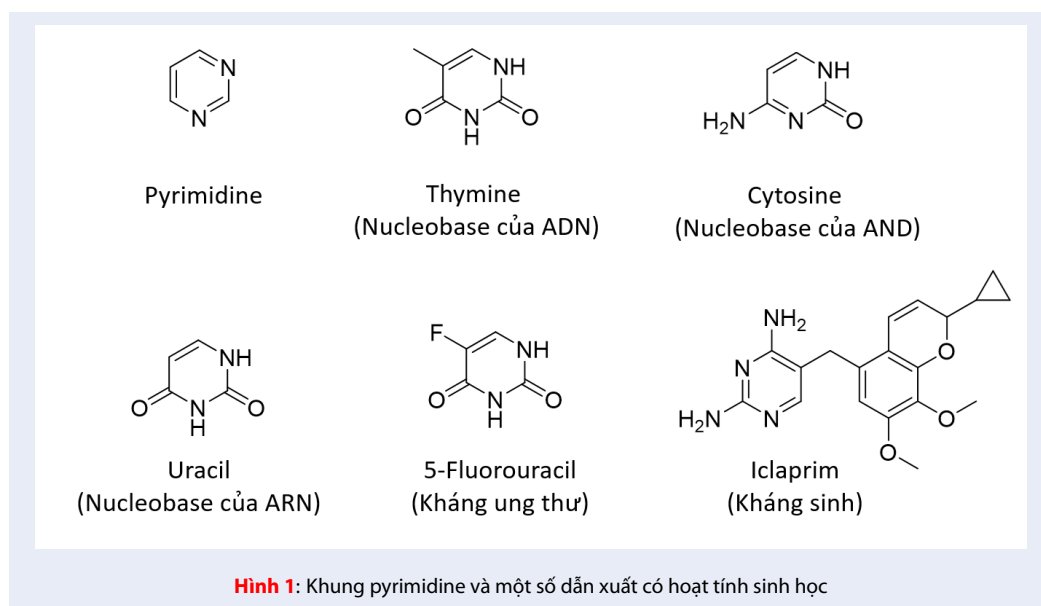
MỞ ĐẦU

Các hợp chất dị vòng luôn được xem là một trong những đối tượng nghiên cứu đầy thú vị bởi những đặc tính liên quan đến cấu trúc hóa học cũng như các hoạt tính sinh học liên quan; có thể đặc biệt kể đến là dị vòng pyrimidine. Chính dị vòng này một trong những khung chất khá quan trọng bởi sự cấu tạo nên DNA và RNA đều có mặt của pyrimidine, bên cạnh đó còn có những hoạt tính liên quan đến kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng oxy hóa, ...¹⁻³ (Hình 1). Chính với sự đa dạng trong các phân tử có hoạt tính sinh học này, khung pyrimidine được các nhà khoa học tập trung nghiên cứu để điều chế ra các dẫn xuất khác nhau. Con đường phổ biến để điều chế khung pyrimidine có thể kể đến phản ứng đa thành phần Biginelli. Năm 1983, nhà khoa học người Ý Pietro Biginelli đã khám phá ra với ba thành phần gồm: thiourea, aryl aldehyde và ethyl acetoacetate với xúc tác Brønsted acid trong dung môi ethanol đã thành công tạo ra sản

phẩm có khung pyrimidine⁴. Hơn 100 năm từ khi phản ứng đa thành phần Biginelli được tìm ra, phản ứng này đã được phát triển theo nhiều hướng khác nhau, như chất nền mới, và xúc tác mới^{5,6}. Việc thay đổi ethyl acetoacetate (hợp chất 1,3-dicarbonyl) thành malononitrile, đều là những hợp chất có chứa vị trí methylene hoạt động, đã được thực hiện thành công với các xúc tác như NaOEt^{7,8}, P₂O₅⁹, NH₄Cl¹⁰, và phương pháp nghiền bi (ball-mill)¹¹. Tuy nhiên, các phương pháp trên vẫn còn sử dụng dung môi hữu cơ dễ bay hơi, hay các xúc tác không có khả năng thu hồi và tái sử dụng.

Trong những thập kỷ qua, các nguyên tắc của hóa học xanh đã trở nên phổ biến và đang được thực hiện để cải thiện về vấn đề ô nhiễm môi trường. Hạn chế dung môi hữu cơ dễ bay hơi đã được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi eutectic sâu (DES) trong tổng hợp hữu cơ. Các DES này có hai vai trò làm dung môi và xúc tác cho phản ứng^{12,13}. Chính vì thế, một số loại DES được sử dụng

Trích dẫn bài báo này: Trang T M, Thắng D C, Thi L T X. Tổng hợp xanh và mới của 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile qua phản ứng đa thành phần không dung môi Biginelli được xúc tác bởi DES Choline chloride:2ZnCl₂ *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024, 8(4):3190-3197.



trong phản ứng giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea tạo ra 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile. Bên cạnh đó, việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác cũng được quan tâm (Hình 2).

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết bị và hóa chất

Các hóa chất được mua từ hãng Aldrich Sigma bao gồm zinc chloride (độ tinh sạch $\geq 98\%$), choline chloride (độ tinh sạch $\geq 98\%$), thiourea (độ tinh sạch $\geq 99\%$), benzaldehyde (độ tinh sạch $\geq 99\%$) và malononitrile (độ tinh sạch $\geq 99\%$). Silica gel pha thường cho sắc ký cột của hãng Himedia.

Phản ứng được thực hiện trên bếp khuấy từ Ikaret. Hỗn hợp sản phẩm được phân tích bằng máy LC/ELSD, cột Phenomenex Ultracarb ODS (30) 150 x 4,6 mm x 5 μm và máy LC/UV-Vis, cột Agilent Zorbax ODS SB-C18 150 x 4,6 mm x 5 μm . Khối phổ phân giải cao được đo bằng máy LC/MS microTOF-QII (Brüker) với đầu dò UV/Vis và ESI (electrospray

ionization), nhiệt độ mao quản để bắt ion là 300°C, cột pha đảo Ace 3C18 (4,6 x 150,0 mm x 5,0 μm). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi trên máy Brüker 500 NMR với tần số cộng hưởng là 500 MHz cho ^1H và 125 MHz cho ^{13}C . Phổ hồng ngoại được đo bằng máy FT-IR của hãng Perkin Elmer.

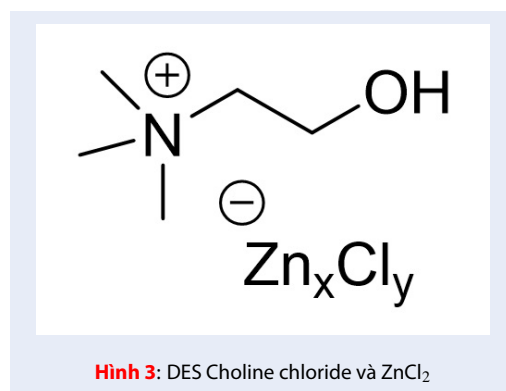
Phản ứng giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea tạo ra 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile (Hình 2) được khảo sát các yếu tố bao gồm ảnh hưởng của các loại xúc tác khác nhau, của lượng xúc tác sử dụng, của tỷ lệ mol các chất nền, của nhiệt độ và của thời gian phản ứng. Sau khi các yếu tố trên được khảo sát, điều kiện tối ưu được áp dụng tiếp tục cho việc đánh giá khả năng thu hồi và tái sử dụng của xúc tác.

Cách tính hiệu suất: $H(\%) = (\% \text{LC-ELSD (4)} \times m \text{ hỗn hợp}) / (m \text{ lý thuyết}) \times 100\%$

Trong đó, %LC-ELSD (4) là phần trăm diện tích peak của sản phẩm (%), m hỗn hợp là khối lượng hỗn hợp sản phẩm (g), m lý thuyết là khối lượng sản phẩm theo lý thuyết (g).

Quy trình thực hiện

Điều chế DES Choline chloride và ZnCl_2



Một hỗn hợp gồm choline chloride (0,3 mmol; 0,0419 g) và zinc chloride (0,6 mmol; 0,0818 g) được cho vào bình cầu 5 mL, và được khuấy ở 90–100°C với vận tốc khuấy 250 vòng/phút cho đến khi hai hợp chất rắn tan vào nhau tạo nên dạng sệt và trong suốt. DES của ChCl và ZnCl_2 được hình thành (Hình 3) và có thể sử dụng ngay cho phản ứng hoặc có thể lưu trữ bằng cách đậy kín và đặt vào bình hút ẩm. Sản phẩm phản ứng được nhận danh bằng phổ $^1\text{H-NMR}$ và FT-IR và tương ứng với công trình đã được công bố trước đây¹⁴.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 5,24 (s, 1H); 3,82 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,38 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,10 (s, 9H).

FT-IR: (cm^{-1}) = 3584 (br, O-H co giãn), 3033 ($\text{C}^3\text{-H}$ của CH_3 co giãn), 2966 ($\text{C}^3\text{-H}$ của CH_2 co giãn), 1940 ($\text{C}^3\text{-H}$ của CH_3 uốn cong), 1612 ($\text{C}^3\text{-H}$ của CH_2 uốn cong), 1475 (O-H uốn cong), 1080 (C-O co giãn), 1044 ($\text{N}^+\text{-C}$ co giãn).

Quy trình phản ứng đa thành phần giữa thiourea, benzaldehyde và malononitrile

Các hợp chất phản ứng gồm benzaldehyde (2,0 mmol; 0,2122 g), malononitrile (2,0 mmol; 0,1321 g), thiourea (2,0 mmol; 0,1522 g) lần lượt được cho vào bình cầu 5 mL đã có sẵn xúc tác DES ChCl:2 ZnCl_2 , sau đó lắp vào hệ thống hoàn lưu có lắp ống làm lạnh. Hỗn hợp phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ với vận tốc khuấy 250 vòng/phút. Hỗn hợp sau phản ứng được ly trích bằng dung môi ethyl acetate (10 x 5,0 mL). Phần dịch trích ethyl acetate được rửa với nước muối bão hòa (2 x 15,0 mL) và tách lấy lớp hữu cơ, làm khan với Na_2SO_4 . Cuối cùng, dung môi được thu hồi dưới áp suất thấp. Hỗn hợp sản phẩm rắn được cô lập có màu cam vàng và được xác định thành phần phần trăm bằng phương pháp sắc

kí lỏng hiệu năng cao đầu dò tán xạ bay hơi (HPLC-ELSD). Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột với hệ dung môi giải ly là *n*-hexane:ethyl acetate (8:2, v:v) và cấu trúc hóa học được xác định bằng phổ $^1\text{H-NMR}$ và HRMS.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Khảo sát phản ứng giữa thiourea, benzaldehyde và malononitrile

Ảnh hưởng của xúc tác

Theo các nghiên cứu trước đây, phản ứng giữa thiourea, aldehyde và malononitrile thường sử dụng các xúc tác base như NaOEt trong dung môi EtOH^{7,8}. Chính vì thế, hàng loạt các xúc tác base vô cơ như K_2CO_3 , KOH, Na_2CO_3 , base hữu cơ DMAP và xúc tác base “xanh” như [Bmim]OH, DES ChCl:2Urea đã được sử dụng. Tuy nhiên, các base này đều không cho hiệu quả tốt trong việc xúc tiến phản ứng đa thành phần tạo 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile. Để cải thiện hiệu suất, một số các xúc tác acid “xanh” như DES ChCl: ZnCl_2 với 2 tỷ lệ mol 1:2 và 1:3, Amberlyst 15 và $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{O}_2\text{SiPrMIM-Al}_x\text{Cl}_y$ đã được khảo sát (Bảng 1). Trong số này, kết quả phân tích HPLC-ELSD cho phần trăm và hiệu suất của 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile (4) lần lượt đạt 66% và 62% khi sử dụng xúc tác ChCl:2 ZnCl_2 để xúc tiến cho phản ứng. Chính vì vậy, xúc tác DES của choline chloride và zinc chloride (tỷ lệ 1:2) được chọn làm xúc tác để khảo sát các yếu tố khác vì hiệu suất phản ứng tăng đáng kể.

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng lên phản ứng đa thành phần Biginelli

Lượng xúc tác được khảo sát nhằm tìm hiểu sự ảnh hưởng của nó lên hiệu suất phản ứng ba thành phần vì khi thay đổi tỷ lệ zinc chloride trong thành phần DES choline chloride và zinc chloride (STT 10 và 11, Bảng 1), hiệu suất phản ứng thay đổi từ 62% đến 28%. Lượng xúc tác DES choline:2 ZnCl_2 được khảo sát từ 0,2 mmol đến 0,4 mmol trong khi tỷ lệ mol của benzaldehyde (2 mmol):malononitrile (2 mmol):thiourea (2 mmol) được giữ cố định và phản ứng được tiến hành ở 80°C trong 2 giờ. Kết quả cho thấy hiệu suất phản ứng đạt cao nhất là 62% tương ứng với lượng xúc tác 0,3 mmol (Hình 4).

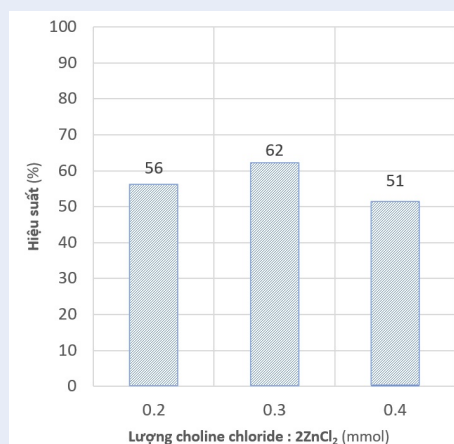
Kế tiếp, sự ảnh hưởng của tỷ lệ mol giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea cũng được khảo sát bằng cách cố định lượng xúc tác 0,3 mmol và nhiệt độ phản ứng 80°C trong 2 giờ. Kết quả cho thấy, khi tăng lượng thiourea, benzaldehyde và malononitrile

Bảng 1: Hiệu quả của xúc tác lên phản ứng giữa thiourea, benzaldehyde và malononitrile^a

Số thứ tự	Xúc tác	Nhiệt độ (°C)	%LC-ELSD (4)	Hiệu suất ^b (%)
1	K ₂ CO ₃ /EtOH (5,0 mL)	Hoàn lưu	13,75	10
2	KOH	80	16,44	5
3	Na ₂ CO ₃	80	0,48	1
4	DMAP	80	22,08	10
5	[Bmim]OH	80	2,10	2
6	ChCl:2Urea	80	5,55	4
7	Fe ₃ O ₄ @O ₂ SiPrMIM-Al _x Cl _y (0,2 g)	100	4,33	2
8	Amberlyst 15 (0,2 g)	100	9,95	7
9		130	5,74	6
10	ChCl:3ZnCl ₂	80	33,01	28
11	ChCl:2ZnCl ₂	80	66,24	62

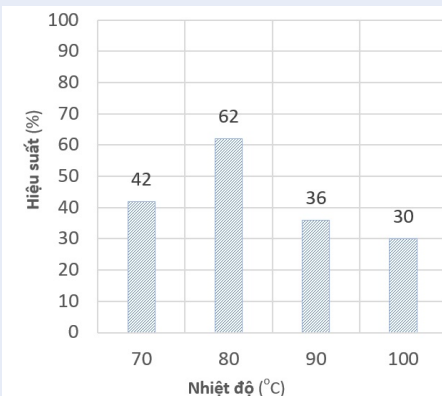
^a Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cần thiết trong 2 h với lượng benzaldehyde (2 mmol), malononitrile (2 mmol), thiourea (2 mmol) và xúc tác (0,3 mmol).

^b Hiệu suất được tính theo %LC-ELSD.



Hình 4: Ảnh hưởng của lượng xúc tác ChCl:2ZnCl₂ lên phản ứng ba thành phần

sản phẩm phụ và sản phẩm trung gian. Vì vậy, nhiệt độ thích hợp cho phản ứng này là 80°C (Hình 5).



Hình 5: Ảnh hưởng của nhiệt độ lên phản ứng ba thành phần

vượt quá tỷ lệ mol 1:1:1 thì hiệu suất của sản phẩm giảm do lượng chất phản ứng dư làm giảm khả năng tương tác tạo sản phẩm. Vì vậy, tỷ lệ mol 1:1:1 được chọn làm tỷ lệ thích hợp vì nó có hiệu quả cao nhất với hiệu suất 62% (Bảng 2).

Bước tiếp theo, yếu tố nhiệt độ được khảo sát từ 70 đến 100°C trong điều kiện phản ứng bao gồm tỷ lệ mol 1:1:1; lượng xúc tác 0,3 mmol trong 2 giờ gia nhiệt. Kết quả thực nghiệm cho thấy khi tăng nhiệt độ từ 70 lên 80°C, hiệu suất tăng đáng kể từ 42% lên 62%; tuy nhiên, khi tiếp tục tăng nhiệt độ vượt qua 80°C thì hiệu suất giảm đáng kể do có sự hình thành của nhiều

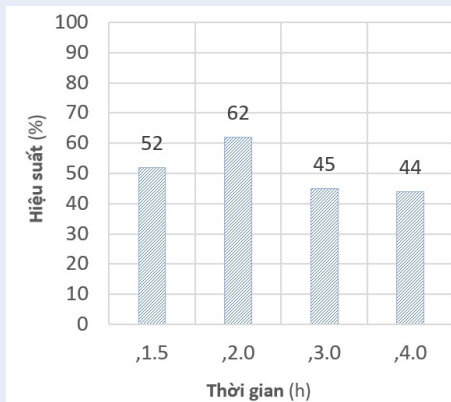
Cuối cùng, yếu tố thời gian được khảo sát từ 1,5 đến 4,0 giờ tại điều kiện tối ưu đã tìm được gồm tỷ lệ mol 1:1:1; lượng xúc tác 0,3 mmol và nhiệt độ phản ứng 80°C. Kết quả được minh họa ở Hình 6 cho thấy được hiệu suất phản ứng tăng dần khi tăng thời gian phản ứng lên 2 giờ và sau đó giảm dần vì xuất hiện nhiều loại sản phẩm khác. Hiệu suất đạt cực đại 62% sau 2 giờ phản ứng ở 80°C.

Theo nguyên tắc của Hóa học xanh, DES được xem là một dung môi–xúc tác “xanh bởi tính chất thu hồi và tái sử dụng dễ dàng. Chính vì thế, đối với

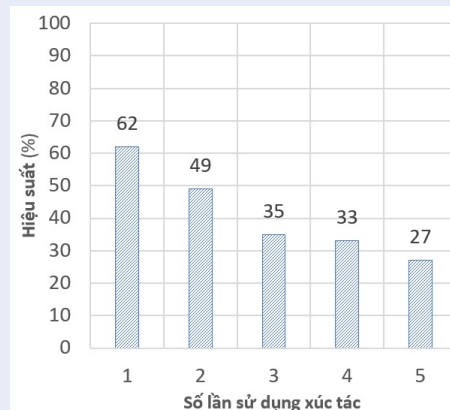
Bảng 2: Khảo sát sự ảnh hưởng của tỷ lệ mol lên hiệu suất phản ứng

Số thứ tự	Thiourea (mmol)	Benzaldehyde (mmol)	Malononitrile (mmol)	Hiệu suất ^a (%)
1	2,0	2,0	2,0	62
2	3,0	2,0	2,0	45
3	2,0	2,4	2,0	34
4	2,0	2,4	2,4	42

^a Hiệu suất được tính theo %LC-ELSD



Hình 6: Ảnh hưởng của thời gian lên phản ứng ba thành phần.



Hình 7: Hiệu quả của số lần sử dụng xúc tác

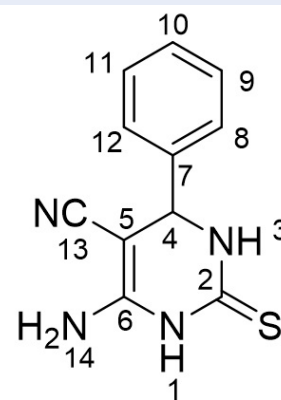
xúc tác ChCl:2ZnCl_2 này cũng được đánh giá khả năng tái sử dụng và thu hồi trên phản ứng đa thành phần giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea với điều kiện tìm được ở trên: tỷ lệ mol benzaldehyde (2 mmol):malononitrile (2 mmol):thiourea (2 mmol), lượng xúc tác 0,3 mmol, phản ứng được đun ở 80°C trong 2 giờ. Quy trình tái sử dụng ChCl:2ZnCl_2 được dựa trên các công bố đi trước^{15,16}, sau khi trích sản phẩm với ethyl acetate, lớp xúc tác ChCl:2ZnCl_2 được hòa tan với 3 mL nước cất và sau đó, rửa với ethyl acetate (3 x 10,0 mL). Lớp nước chứa xúc tác được tách ra và thu hồi dung môi dưới áp suất thấp để thu được xúc tác thu hồi.

Hình 7 cho thấy, ChCl:2ZnCl_2 có thể thu hồi và sử dụng được 2 lần với hiệu suất thay đổi nhẹ từ 62 xuống 49%. Bên cạnh đó, hiệu suất thu hồi của ChCl:2ZnCl_2 sau mỗi lần tái sử dụng trong khoảng từ 50 đến 65%.

Biện luận cấu trúc hóa học của sản phẩm

Sản phẩm chính 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile có công thức phân tử là $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{S}$; hợp chất rắn màu vàng óng, nhiệt độ nóng chảy 215°C^{11} . Sản phẩm tan được

trong DMSO và cấu trúc hóa học được xác định nhờ phổ $^1\text{H-NMR}$ và phổ HRMS (Hình 8).



Hình 8: Công thức cấu tạo của sản phẩm (4)

HR-ESI-MS: m/z $[\text{M-H}]^-$ tính toán lý thuyết cho $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}^-$ là 229,0553, giá trị thực nghiệm là 229,0548.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ của (4) cho thấy có tín hiệu cộng hưởng của proton $-\text{NH}$ ở vùng từ trường thấp, 9,99 ppm,

dạng bầu rộng, 1 proton, là -NH ở vị trí số 1 trong công thức cấu tạo. Bên cạnh đó, có thêm 1 proton linh động -NH khác, ở 9,74 ppm, mũi đôi và hằng số ghép $J = 3,5$ Hz, cho thấy proton này ghép cặp với -CH- (H-4). Thêm vào đó, có một mũi đơn ở 6,14 ppm, tích phân 2 proton, tương ứng với nhóm -NH₂ có trong công thức cấu tạo. Ở vùng từ trường của vùng thơm, có tổng cộng 3 tín hiệu, tương ứng với 5 proton của nhóm phenyl: 7,40 ppm (t, 2H, $J = 7,0$ Hz); 7,32 (tt, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz); 7,23 ppm (dd, 2H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz) (Bảng 3).

Dữ liệu ¹H-NMR của hợp chất (4) và khối phổ phân giải cao cho thấy sản phẩm của phản ứng là 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile.

KẾT LUẬN

Kết quả thực nghiệm cho thấy xúc tác DES ChCl:2ZnCl₂ thành công bước đầu trong việc xúc tiến phản ứng đa thành phần giữa benzaldehyde, malononitrile và thiourea, tạo nên sản phẩm 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile, với hiệu suất cao nhất 62% khi phản ứng được thực hiện với tỷ lệ mol benzaldehyde (2 mmol): malononitrile (2 mmol): thiourea (2 mmol), lượng xúc tác 0,3 mmol tại 80 °C trong 2 giờ. DES ChCl:2ZnCl₂ là loại xúc tác acid, lần đầu được sử dụng cho phản ứng ba thành phần này và cũng có thể được thu hồi và sử dụng khoảng 2 lần.

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

ADN: deoxyribonucleic acid

ARN: ribonucleic acid

[Bmim]OH: 1-Butyl-3-methylimidazolium hydroxide

ChCl:2ZnCl₂: hỗn hợp dung môi eutectic sâu của choline chloride và ZnCl₂ (tỷ lệ 1:2)

ChCl:3ZnCl₂: hỗn hợp dung môi eutectic sâu của choline chloride và ZnCl₂ (tỷ lệ 1:3)

ChCl:2Urea: hỗn hợp dung môi eutectic sâu của choline chloride và urea (tỷ lệ 1:2)

¹³C-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân đồng vị carbon 13 (Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

DES: dung môi dung môi eutectic sâu (deep eutectic solvent)

DMSO-*d*₆: Hexadeuterodimethyl sulfoxide

DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridine

ESI: Ion hóa bằng cách phun ion (Electrospray Ionization)

FT-IR: Quang phổ hồng ngoại-biến đổi Fourier (Fourier-Transform Infrared Spectroscopy)

Fe₃O₄@O₂SiPrMIM-Al_xCl_y: xúc tác nano magnetite gắn chất lỏng ion có tâm AlCl₃

¹H-NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của proton (Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

HRMS: Khối phổ phân giải cao (High Resolution Mass Spectrometry)

LC-UV/Vis: Sắc ký lỏng đầu dò tia tử ngoại/khả kiến (Liquid Chromatography- Ultraviolet/Visible)

LC-ELSD: Sắc ký lỏng đầu dò đầu dò tán xạ ánh sáng bay hơi (Liquid Chromatography- Evaporative Light Scattering Detector)

LC/MS: Sắc ký lỏng đầu dò khối phổ (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry)

NMR: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)

UV/Vis: Tia tử ngoại/Khả kiến (Ultraviolet/Visible)

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Sự xung đột lợi ích không xảy ra giữa các tác giả.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Trần Minh Trang và Dương Công Thắng thực hiện các thí nghiệm và phân tích các số liệu dưới sự giám sát và hỗ trợ hóa chất từ Lưu Thị Xuân Thi. Dương Công Thắng và Lưu Thị Xuân Thi cùng nhau xây dựng bản thảo cho bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gore RP, Rajput AP. A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis. *Drug Invent Today*. 2013;5(2):148-52.
- Mahfoudh M, Abderrahim R, Leclerc E, Campagne J-M. Recent approaches to the synthesis of pyrimidine derivatives. *Eur J Org Chem*. 2017;2017(20):2856-65.
- Jubeen F, Iqbal SZ, Shafiq N, Khan M, Parveen S, Iqbal M, Nazir A. Eco-friendly synthesis of pyrimidines and its derivatives: a review on broad spectrum bioactive moiety with huge therapeutic profile. *Synth Commun*. 2018;48(6):601-25.
- Biginelli P. Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids. *Gazz Chim Ital*. 1983;23:360-413.
- Nagarajaiah H, Mukhopadhyay A, Moorthy JN. Biginelli reaction: an overview. *Tetrahedron Lett*. 2016;57(47):5135-49.
- Panda SS, Khanna P, Khanna L. Biginelli reaction: a green perspective. *Curr Org Chem*. 2012;16(4):507-20.
- Atapour-Mashhad H, Soukhtanloo M, Massoudi A, Shiri A, Bakavoli M. Synthesis and evaluation of cytotoxicity of 6-amino-4-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitriles. *Russ J Bioorg Chem*. 2016;42(3):316-322.
- Youssef AM, Fouda AM, Fathy RM. Microwave assisted synthesis of some new thiazolopyrimidine and pyrimidothiazolopyrimidopyrimidine derivatives with potential antimicrobial activity. *Chem Cent J*. 2018;12(1):50.
- Patil DR, Salunkhe SM, Deshmukh MB, Anbhule PV. One step synthesis of 6-amino-5-cyano-4-phenyl-2-mercapto pyrimidine using phosphorus pentoxide. *Open Catal J*. 2010;3(1):83-6.
- Aher JS, Kardel AV, Gaware MR, Lokhande DD, Bhagare AM. One pot synthesis of pyrimidine-5-carbonitrile and pyrimidine-5-carboxamide using ammonium chloride under solvent free condition. *J Chem Sci (Bangalore)*. 2019;131(7):54.

Bảng 3: Dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (4) trong dung môi DMSO-d_6 .

Vị trí	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ_{H} ppm
1	9,99 (br, 1H)
3	9,74 (d, 1H, $J = 3,5$ Hz)
4	4,98 (d, 1H, $J = 3,0$ Hz)
9, 11	7,40 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz)
8, 12	7,23 (dd, 2H, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,5$ Hz)
10	7,32 (tt, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 3,0$ Hz)
14	6,14 (s, 2H)

11. M'hamed MO, Alduaij OK, An efficient one-pot synthesis of new 2- Thioxo and 2-oxo-pyrimidine-5-carbonitriles in ball-milling under solvent-free and catalyst-free conditions. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2013;189(2):235-41;.
12. Soltanmohammadi F, Jouyban A, Shayanfar A. New aspects of deep eutectic solvents: extraction, pharmaceutical applications, as catalyst and gas capture. *Chem Pap.* 2020;75(2)439-53;.
13. Ünü AE, Arikaya A, Takac S. Use of deep eutectic solvents as Catalyst: A mini-review. *Green Process. Syn.* 2019;8(1):355-72;.
14. Long T, Deng Y, Gan S, Chen J. Application of choline chloride- xZnCl_2 ionic liquids for preparation of biodiesel. *Chin J Chem Eng.* 2010;18(2):322-7;.
15. Azizi N, Dezfooli S, Hashemi MM. A sustainable approach to the UGI reaction in deep eutectic solvent. *C R Chim.* 2013;16(12):1098-1102;.
16. Wang A, Xing P, Zheng X, Cao H, Yang G, Zheng X. Deep eutectic solvent catalyzed Friedel–Crafts alkylation of electron-rich arenes with aldehydes. *RSC Adv.* 2015;5(73):59022-6;.

The novel and green synthesis of 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile via the solvent-free biginelli multi-component reaction catalysed by Choline chloride/2ZnCl₂

Minh Trang Tran¹, Cong-Thang Duong^{1,2}, Thi Xuan Thi Luu^{1,2,*}

ABSTRACT

The pyrimidine scaffold is one of the common frameworks presenting in many biologically active compounds, especially in commercial drugs such as anti-cancer (5-fluorouracil, gemcitabine, ...), antibiotics (iclaprim, ...), anti-HIV (stavudine, ...), etc. Therefore, pyrimidines have been studied with several synthetic pathways, however, the well-known route via the multi-component Bignelli reaction has been paid more attention. The Biginelli reaction has been recognized for over 100 years and has been developed using a variety of substrates and catalysts to improve the efficiency, selectivity, and diversity of pyrimidines produced. With the trend towards green chemistry in organic synthesis, catalysts with high recovery and reusability have been explored and developed. For these above reasons, a solvent-free multicomponent reaction between benzaldehyde, malononitrile, and thiourea was investigated with several traditional and green catalysts to afford the main product, 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile. Among the wide range of catalysts studied, the deep eutectic solvent ChCl:2ZnCl₂ showed the best efficiency, with a reaction yield of 62%. Some factors of the reaction such as molar ratio, amount of catalyst, the temperature and reaction time were all investigated. The best conditions including the molar ratio of benzaldehyde (2 mmol): malononitrile (2 mmol): thiourea (2 mmol) and the amount of catalyst 0.3 mmol were chosen and performed at 80°C for 2 hours to afford the highest yield of 62%. Furthermore, DES ChCl:2ZnCl₂ was able to be recovered and reused two times.

Key words: DES Choline:Zinc Chloride, Biginelli reaction, solvent-free, pyrimidine, malononitrile

¹Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Thi Xuan Thi Luu, Faculty of Chemistry, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: ltxthi@hcmus.edu.vn

History

- Received: 14-02-2024
- Revised: 23-8-2024
- Accepted: 29-10-2024
- Published Online: 31-12-2024

DOI : <https://doi.org/10.32508/stdjns.v8i4.1370>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Tran M T, Duong C, Luu T X T. The novel and green synthesis of 6-amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile via the solvent-free biginelli multi-component reaction catalysed by Choline chloride/2ZnCl₂. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2024, 8(4):3190-3197.