

TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT MỚI CÓ CHỨA NITƠ CỦA 12-DEOXOARTEMISININ

Trần Văn Sung, Trần Khắc Vũ và Nguyễn Văn Tuyến
Viện Hoá học- Trung tâm Khoa học Tự nhiên và Công nghệ Quốc gia,
Hoàng Quốc Việt - Cầu Giấy - Hà Nội

SUMMARY

Synthesis of new nitrogen-containing 12-deoxoartemisinin derivatives

I. Mở đầu

Sốt rét là một căn bệnh nhiệt đới hiểm nghèo. Mặc dù đã có nhiều cố gắng để thanh toán căn bệnh này, hàng năm vẫn có khoảng 2 tỉ người trên thế giới bị sốt rét. Hiện nay, do sự xuất hiện các chủng *Plasmodium falciparum* có khả năng kháng với các loại thuốc sốt rét truyền thống như quinin và chloroquinin (1), nên bệnh sốt rét càng trở nên cực kỳ nguy hiểm[1]. Theo dự đoán của tổ chức Y tế thế giới (WHO), tới năm 2010, con số này có thể tăng gấp đôi[2].

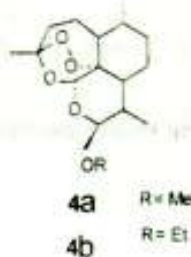
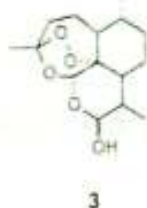
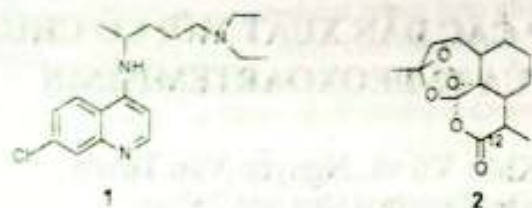
Artemisinin(qinghaosu) (2) là một sesquiterpen lacton endoperoxid đã được sử dụng trong điều trị lâm sàng chữa sốt rét, đặc biệt đối với dòng *P. falciparum* kháng thuốc. Cho tới nay, nhiều dẫn xuất của artemisinin đã được bán tổng hợp qua hợp chất trung gian quan trọng là dihydroartemisinin(DHA) (3); như artemether (4a) và arteether (4b)[3]. Tuy nhiên, do chứa liên kết 12-hemiacetal nên các dẫn xuất này kém bền (dễ bị oxy hóa bởi các enzym Cytochrom trong gan thành hợp chất trung gian DHA và andehyt [4,5], dẫn đến làm giảm thời gian bán huỷ của thuốc), và độc đối với hệ thần kinh[6].

Để góp phần khắc phục những nhược điểm trên, chúng tôi đặt vấn đề tổng hợp các dẫn xuất mới của artemisinin trong đó liên kết 12-O-C được thay thế bởi liên kết trực tiếp 12-C-C thông qua hợp chất trung gian 12 β -(2'-oxoethyl)deoxoartemisinin.

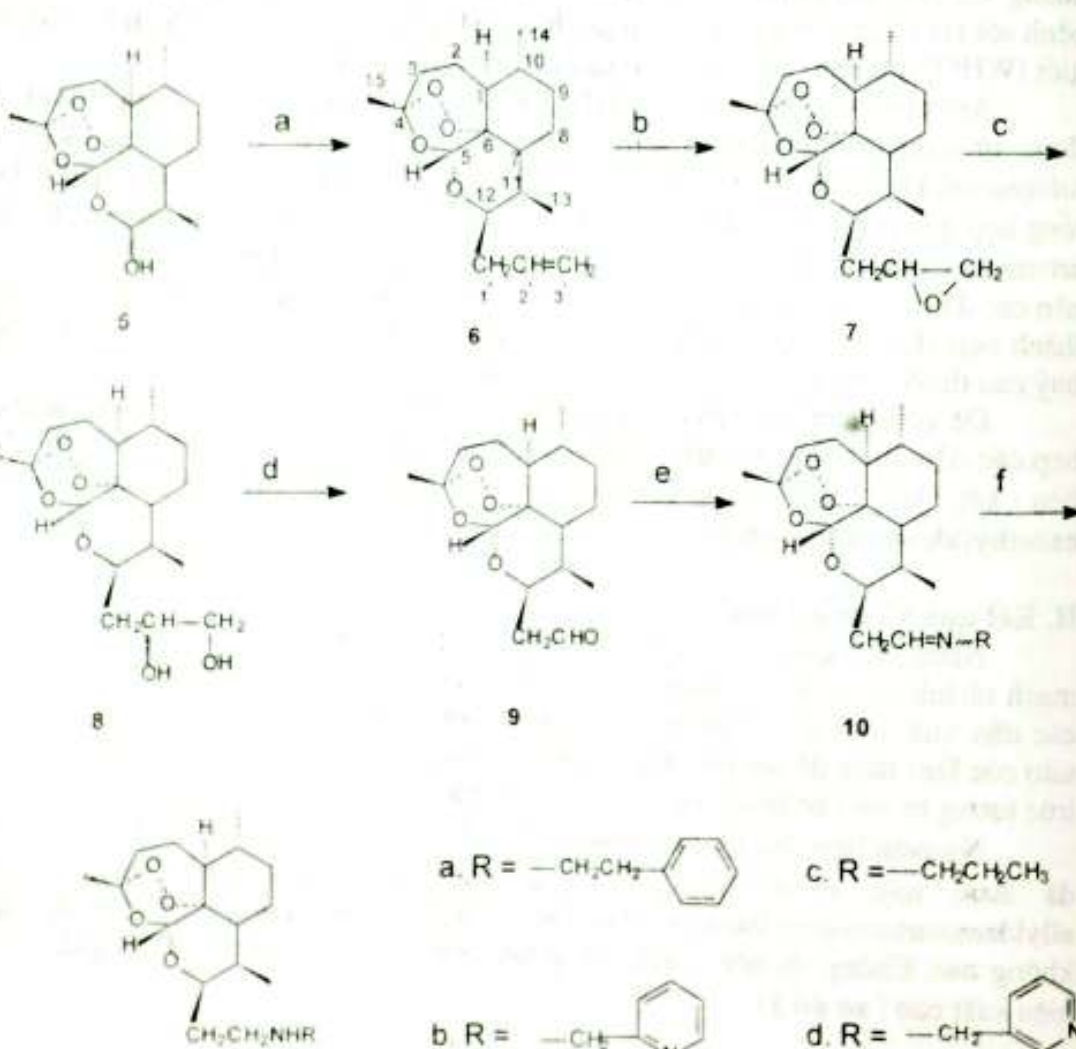
II. Kết quả và thảo luận

Những kết quả gần đây[7] cho thấy các dẫn xuất của artemisinin chứa nitơ ở mạch nhánh có hoạt tính cao đã khích lệ chúng tôi tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới của artemisinin thuộc nhóm này. Ngoài ra, các dẫn xuất chứa nitơ còn làm tăng độ tan nhờ khả năng tạo muối của nitơ và tăng hoạt tính nhờ cấu trúc tương tự với các thuốc sốt rét truyền thống như quinin, chloroquin...

Nguyên liệu đầu để bán tổng hợp là 12 β -(2'-oxoethyl)deoxoartemisinin (9), đã được một nhóm tác giả[8] bán tổng hợp bằng cách oxyhoá 12 β -allyldeoxoartemisinin bằng hỗn hợp OsO₄ / NaIO₄. Tuy nhiên, hiệu suất phản ứng không cao. Chúng tôi tiến hành tổng hợp chất (9) theo một con đường khác cho hiệu suất cao (sơ đồ 1).



Sơ đồ 1: Bán tổng hợp các dẫn xuất chứa nitơ của 12-deoxoartemisinin



a) allyltrimethylsilan, CH_2Cl_2 , SnCl_4 , -15°C , 41%; b) m-CPBA, CH_2Cl_2 , r.t., 86%; c) 1. CF_3COOH , CH_2Cl_2 , r.t., 2. NaHCO_3 , 10%, MeOH, r.t., 91%; d) NaIO_4 , MeOH / H_2O (8:2), 93%; e) RNH_2 , CH_2Cl_2 , Na_2SO_4 ; f) NaBH_4 , MeOH, r.t.

12 β -Allyldeoxoartemisinin (6) nhận được nhờ phản ứng của DHA với allyltrimethylsilan dưới tác dụng xúc tác của axit Lewis (SnCl_4). Cấu hình β của cac bon C-12 được xác định trên cơ sở dữ liệu phổ cộng hưởng từ hạt nhân như một số tác giả đã công bố [9]. Để tạo các dẫn xuất mới từ hợp chất này, chúng tôi tiến hành bán tổng hợp chất trung gian 12 β -(2'-oxoethyl)deoxoartemisinin (9) qua phản ứng oxy hoá (6) bằng tác nhân m-CPBA ở nhiệt độ phòng, thu được sản phẩm (7) là hỗn hợp của hai đồng phân lập thể (theo phổ cộng hưởng từ hạt nhân) không thể tách được bằng phương pháp sắc ký cột thông thường. Phản ứng mở vòng epoxyt của (7) bằng CF_3COOH , sau đó thuỷ phân bằng NaHCO_3 , 10% cho sản phẩm (8) là hỗn hợp của hai diol tách được bằng sắc ký cột (sự có mặt của nhóm OH được khẳng định bằng phổ IR). Oxy hoá hai diol này bằng NaIO_4 cho sản phẩm (9) là một andehyt, tuy nhiên sản phẩm này không bền nên được sử dụng luôn cho bước phản ứng tiếp theo. Phản ứng của andehyt (9) với các amin khác nhau với sự có mặt của tác nhân loại nước (Na_2SO_4 khan) cho các sản phẩm là hỗn hợp hai đồng phân hình học E/Z. Các imin, vì không bền nên được khử hoá ngay bằng NaBH_4 trong methanol thu được các dẫn xuất amin. Sự có mặt của nhóm NH_2 trong phân tử được khẳng định nhờ phổ IR.

Đây là phương pháp mới cho phép tổng hợp các dẫn xuất mới của 12-deoxoartemisinin có chứa nitơ trong phân tử. Các kết quả về hoạt tính của lớp dẫn xuất này sẽ được trình bày trong một bài báo sau.

II. Phần thực nghiệm

Dihydroartemisinin được tổng hợp từ artemisinin chiết suất từ cây thanh hao hoa vàng. Các tác nhân và dung môi mua của hãng Aldrich. Phổ $^1\text{H-NMR}$ được ghi trên máy Bruker AC 400 (400MHz; CDCl_3 ; TMS).

12 β -Allyldeoxoartemisinin (6)

Nhỏ giọt một hỗn hợp gồm allyltrimethylsilan (2 ml, 12,6 mmol) và SnCl_4 (0,5 ml, 4,3 mmol) vào dung dịch dihydroartemisinin (2 g; 6,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (30ml) ở -15°C . Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong vòng 3 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng với nước cất (2 x 30ml). Pha hữu cơ được tách ra và làm khan bằng Na_2SO_4 khan, cất loại dung môi thu được một chất rắn. Qua tinh chế trên cột silicagel (hệ dung môi n-hexan / etyl axetat) cho 0,9 g chất 6 (41%), là chất rắn màu trắng: đnc 51-52 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz); δ (ppm): 5,90(m, 1H, H-2'); 5,30(s, 1H, H-5); 5,09(m, 2H, H-3'); 4,30(ddd, $J = 3,73, 6,02, 10,04$ Hz, 1H, H-12); 1,30-2,70 (m, 14H); 1,41(s, 3H, H-15); 0,95 (d, $J = 6,04$ Hz, 3H, H-14); 0,88 (d, $J = 7,57$ Hz, 3H, H-13).

12β-(2', 3'-epoxypropyl)deoxoartemisinin (7)

Hoà tan chất **5** (2 g, 6,5 mmol) vào CH₂Cl₂ (20ml), sau đó cho từ từ axit metacloperbenzoic (1,6 g, 9,75 mmol) và khuấy 20 giờ ở nhiệt độ phòng. Rửa hỗn hợp bằng NaHCO₃ 5% (3x20ml), làm khan bằng Na₂SO₄ khan, đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Qua tinh chế trên cột silicagel (hệ dung môi n-hexan / etyl axetat) thu được 1,8 g chất **7** (87%). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân cho thấy đây là hỗn hợp của hai đồng phân và chất này đã được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

12β-(2', 3'-dihydroxypropyl)deoxoartemisinin (8)

Nhỏ giọt từ từ một dung dịch của CF₃COOH (0,075 ml, 0,99 mmol) trong CH₂Cl₂ (5 ml) vào dung dịch của epoxyt **7** (215 mg, 0,66 mmol) trong CH₂Cl₂ (15 ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Rửa hỗn hợp phản ứng với nước cất đến trung tính. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan, cất loại dung môi thu được chất rắn. Hoà tan chất rắn này trong 10 ml MeOH, nhỏ từ từ vào dung dịch này 10 ml NaHCO₃ 10%. Phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Thêm vào hỗn hợp phản ứng 20ml etyl axetat, rửa với nước muối 3 lần. Làm khan pha hữu cơ bằng Na₂SO₄ khan. Cất loại dung môi thu được chất rắn màu trắng. Qua tinh chế trên cột silicagel với hệ dung môi CH₂Cl₂ / EtOH thu được 203 mg chất **8** (93%). IR(KBr); ν (cm⁻¹): 3491; 2924; 1447; 1379; 1111; 1032; 882; 823.

12β-(2'-oxoethyl)deoxoartemisinin (9)

Cho từ từ NaIO₄ (345mg, 1,62mmol) vào dung dịch của **8** (184 mg, 0,54mmol) trong 10 ml MeOH / H₂O (8 : 2). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Thêm vào hỗn hợp phản ứng 20 ml etyl axetat. Rửa với nước muối (2 x 15 ml). Pha hữu cơ được tách ra và làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Cất loại dung môi ở áp suất giảm cho 154 mg **9** (90%) ở dạng chất dầu, được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

Qui trình chung tổng hợp 10 và 11

Cho từ từ dung dịch của 2-phenyletylamin (64 mg, 0,52 mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) vào dung dịch của **9** (165mg, 0,53 mmol) trong CH₂Cl₂ (15 ml). Cho vào hỗn hợp phản ứng 1,5 gam Na₂SO₄ khan. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ. Lọc bỏ Na₂SO₄, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm là imin dạng dầu. Hoà tan imin này trong MeOH (10 ml), cho từ từ NaBH₄ (62,9 mg; 0,17 mmol) vào dung dịch này. Phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Thêm vào hỗn hợp phản ứng 20 ml CH₂Cl₂, rửa hỗn hợp phản ứng với nước cất (3 x 15 ml). Pha hữu cơ được tách ra và được làm khan bằng Na₂SO₄ khan. Cất loại dung môi thu được sản phẩm thô. Qua tinh chế trên cột silicagel với hệ dung môi CH₂Cl₂: EtOH cho sản phẩm:

12β-[2'-(2''-phenylethylamin)-ethyl]deoxoartemisinin (11a)

Là chất dầu; IR (film) có các đỉnh hấp thụ sau:

ν(cm⁻¹): 3422; 2918; 1729; 1668; 1460; 1272; 1070; 701.

Tương tự thu được các chất sau đây:

12 β -[2'-[(2''-aminomethyl) pyridin]-ethyl]deoxoartemisinin (11b)

Là chất dầu : IR (film); $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3409; 2921; 1727; 1592; 1456; 1277; 1047; 765.

12 β -[2'-(n-propylamin-ethyl)]deoxoartemisinin (11c)

Là tinh thể màu trắng; đnc: 158-160°C; IR(KBr); $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3450; 2946; 2770; 2434; 1585; 1469; 1374; 1189; 1055; 878.

12 β -[2'-[(3''-aminomethyl) pyridin]-ethyl]deoxoartemisinin (11d)

Là chất dầu; IR (film); $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3394; 2944; 1707; 1666; 1449; 1375; 1224; 1098; 1010; 876; 714.

Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ một phần của Chương trình nghiên cứu cơ bản và Chương trình bệnh nhiệt đới (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases) của Tổ chức Y tế thế giới.

Tài liệu tham khảo

1. *TDR News* (News from the WHO Division of Control of Tropical Diseases) **1994**, 46, 5.
2. Foley, M.; Tilley, L. Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance, *Int. J. Parasitol.* **1997**, 27, 213-240.
3. China Cooperative Research Group on Qinghaosu and its Derivatives as antimalarials, *J. Tradit. Chin. Med.* 2 (1982) 17-24.
4. (a) Chi, H.T.; Ramu, K.; Baker, J.K.; Hufford, C.D.; Lee, I.S.; Zeng, Y. L.; McChesney, J.D. Identification of the *in vivo* metabolites of the antimalarial arteether by thomospray high performance liquid chromatography/ mass spectrometry, *Biol. Mass Spectrosc.* **1991**, 20, 609-628. (b) Lee, I.S.; Hufford, C.D. Metabolism of antimalarial sesquiterpen lactones, *Pharmaco. Ther.* **1990**, 48, 345-355.
5. Lescovac, V.; Theoharides, A.D. Hepatic metabolism of artemisinin drug : I. Drug metabolism in rat liver microsomes, *Comp. Biochem. Physiol.* **1991**, 99C, 383-390. II. Hepatic metabolism of arteether in rat liver cytosol. *Comp. Biochem. Physiol.* **1991**, 99C, 391-396.
6. T.G. Brewer et al, *Am.J. Trop. Med. Hyg.*, **1994**, 51(3), 251.
7. Nguyen Van Tuyen, Tran Khac Vu, Tran Van Sung, Pham Van Cuong, Mai Van Tri, Discovery of the antimalarial activity of new derivatives of artemisinin, Tạp chí Hoá học, đang chờ đăng.
8. Jingyan Ma, Esther Katz, Dennis E. Kyle, and Herman Ziffer, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4288-4233.
9. Y.M.Pu and H. Ziffer, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 613.