

TỔNG HỢP THUỐC CHỐNG SỐT RÉT HYDROXYPIPERAQUIN

Đến Tòa soạn 12-6-2006

NGUYỄN VĂN TUYẾN VÀ NGUYỄN VĂN HÙNG

Viện Hoá học, Viện KH & CN Việt Nam

SUMMARY

Piperaquine has been effectively used in combination with dihydroartemisinin for treatment of the CQ-resistant malaria in Vietnam. At present this compound is synthesized in our laboratory in multikilogram for making the artemisin drug for the treatment of malaria. In order to investigate the relationship between structure of piperaquine derivatives and the antimalarial activity and look for piperaquine analogs, here, we describe the synthesis of a piperaquine analog. Hydroxypiperaquine was synthesized by two methods. In the first method, hydroxypiperaquine was synthesized by treatment of two equivalents of 7-chloro-4-(piperazine-1-yl)quinoline (9) with one equivalent of epichlorohydrin in 50% yield. In the second one, the hydroxypiperaquine was obtained by reaction of 7-chloro-4-(piperazine-1-yl)quinoline (9) and 1-chloro-3[4-(7-chloroquinolin-4-yl)piperazin-1-yl]propan-2-ol (10) in 70% yield. The structures of the intermediates and hydroxypiperaquine were reconfirmed by IR, MS and NMR spectra.

I - MỞ ĐẦU

Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới (WHO), hàng năm có khoảng 120 triệu người mắc bệnh sốt rét với khoảng một triệu người chết, chủ yếu là trẻ em. Ở nước ta có khoảng 40 triệu dân sống trong vùng sốt rét, khoảng trên 11,5 triệu người mắc bệnh sốt rét và có hàng chục người bệnh chết hàng năm. Các thuốc chống sốt rét truyền thống quinin, cloroquin, mefloquin và artemisinin [1 - 4] do sử dụng quá lâu đã gây nên sự nhờn thuốc. Một số chủng kí sinh trùng kháng cloroquin và mefloquin đang lan tràn đã làm cho bệnh sốt rét càng trở nên nguy hiểm hơn. Bis-quinolin [5, 6] (piperaquin, hydroxy piperaquin, dicloro-quinazin) (hình 1) có hoạt tính chống sốt rét trên dòng kí sinh trùng kháng chloroquin rất cao, thời gian bán huỷ dài và ít độc nên rất có hiệu quả trong chữa bệnh sốt rét tái phát. Gần đây [7, 8], chúng tôi đã thông báo về tổng hợp piperaquin là thành phần của thuốc chống tái phát Artekin, thuốc do Việt Nam và Trung Quốc

hợp tác sản xuất. Piperaquin đã được tổng hợp tại Viện Hoá học và được sử dụng để bào chế thuốc hai thành phần: piperaquin-dihydroartemisinin để nghiên cứu lâm sàng. Tiếp tục hướng nghiên cứu tìm kiếm các thuốc chống sốt rét tái phát trên cơ sở bis-quinolin, bài báo này chúng tôi thông báo kết quả nghiên cứu tổng hợp hydroxy piperaquin.

II - THỰC NGHIỆM

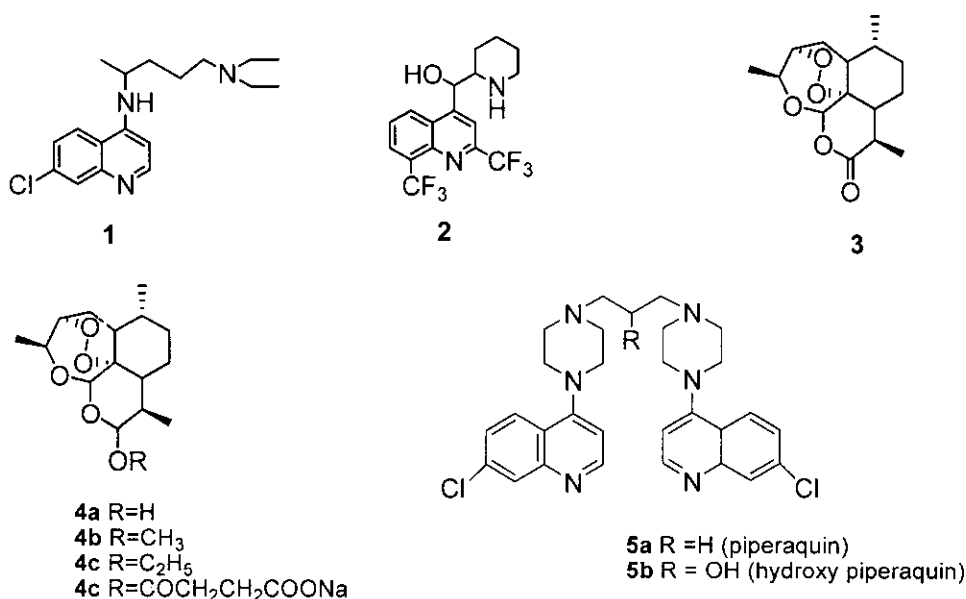
1. Thiết bị và nguyên liệu

Phổ cộng hưởng từ proton (500 MHz) và cacbon-13 (125 MHz) được ghi trên máy cộng hưởng từ hạt nhân phân giải cao 500 MHz (Bruker, CHLB Đức). Phổ khối lượng được ghi trên máy phổ khối MS 5989B (Hewlett Packard, Mỹ). Phổ IR được ghi trên máy quang phổ hồng ngoại FTIR IMPACT 410 (CHLB Đức).

Tổng hợp 7-cloro-4-[(1-N-formylpiperazin-4-yl)-quinolin (8)

Hỗn hợp của 1g (5,05 mmol) của 4,7-

dicloro-



Hình 1: Một số thuốc chống sốt rét đã biết

quinolin và 0,8 ml (80%) (6 mmol) của 1-N-focmylpiperazin trong dung môi toluen được đun hồi lưu cho đến khi phản ứng kết thúc. Sau đó hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch Na₂CO₃ (5%) và chiết với diclorometan nhận được dung dịch của sản phẩm phản ứng. Dung dịch này được rửa bằng nước và làm khan bằng Na₂SO₄. Sau đó nó được loại dung môi ở áp suất thấp và thu được 1,4 g sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được làm sạch trên cột silica gel và nhận được 1,2 g chất **8** với hiệu suất 80%, đnc 129,4°C. IR (KBr): 2974, 2837, 1659 (CHO), 1574, 1426, 1372, 1230, 1006 cm⁻¹. MS *m/z*: 275 [M⁺]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3,16 (2H, dt, *J* = 5,5, 5,0 Hz, 2xN-CH); 3,13 (2H, t, *J* = 5,0 Hz, 2xN-CH); 3,68 (2H, dt, *J* = 4,5, 5,5 Hz, 2xN-CH); 3,84 (2H, dt, *J* = 4,5, 5,0 Hz, 2xN-CH); 6,84 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-3); 7,45 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,0 Hz, H-6); 7,94 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-5), 8,04 (1H, d, *J* = 2,0 Hz, H-8), 8,14 (CHO), 8,72 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-2). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 39,7 (N-CH₂); 45,3 (N-CH₂); 51,5 (N-CH₂); 52,5 (N-CH₂); 109,3 (=CH); 121,5 (Cq); 124,5 (=CH); 126,4 (=CH); 128,7 (=CH); 134,9 (Cq); 149,8 (Cq); 151,7 (=CH), 156,1 (Cq); 160,7 (CHO).

Tổng hợp 7-cloro-4-(piperazin-1-yl)quinolin (**9**)

1 g (3,62 mmol) của chất **8** được hoà tan trong 20 ml metanol và 20 ml HCl (2 N). Hỗn hợp phản ứng này được đun hồi lưu trong khoảng 3 h. Sau khi phản ứng kết thúc, nó được xử lý với dung dịch Na₂CO₃ 10% và chiết bằng diclorometan. Dung dịch diclorometan được rửa bằng nước, làm khan bằng Na₂SO₄. Sau đó nó được loại dung môi ở áp suất thấp và thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được làm sạch trên cột silica gel, nhận được chất **9** với hiệu suất 95%, đnc 107°C. IR (KBr): 3261 (NH), 2942, 2830, 2744, 1569, 1423, 1379, 1227, 870, 823 cm⁻¹. MS *m/z*: 247 [M⁺]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2,48 (NH); 3,14 - 3,18 (8H, m, 8xN-CH); 6,81 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-3); 7,40 (1H, dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, H-6); 7,93 (1H, d, *J* = 9,0 Hz, H-5), 8,02 (1H, d, *J* = 2,5 Hz, H-8); 8,70 (1H, d, *J* = 5,0 Hz, H-2). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 45,9 (2xN-CH₂); 53,4 (2xN-CH₂); 108,9 (=CH); 121,8 (Cq); 125,1 (=CH); 126,0 (=CH); 128,7 (=CH); 134,8 (Cq); 145,0 (Cq); 151,8 (=CH), 157,3 (Cq).

Tổng hợp 1-cloro-3[4-(7-cloroquinolin-4-yl)piperazin-1-yl]propan-2-ol (10)

Tạo hỗn hợp của 247 mg (1 mmol) của chất **9**, 92 mg (1 mmol) của epichlorohydrin và 420 mg (5 mmol) của NaHCO_3 trong dung môi etanol. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 h. Sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khan bằng Na_2SO_4 và loại dung môi ở áp suất thấp, nhận được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được làm sạch trên cột silica gel, nhận được 270 mg chất **10** ở dạng dầu (80%). IR (NaCl): 3413(OH), 2926; 2926; 1655; 1574; 1429, 1382, 1073, 855, 825 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm), 2,649 (2H, qt, $J = 4,0$ Hz, CH_2); 2,764 (2H, dt, $J = 5,5$ Hz và $J = 5,0$ Hz; $2\times\text{N-CH}$); 2,934 (2H, $J = 5,0$ Hz và $J = 5,5$ Hz; $2\times\text{N-CH}$); 3,251 (4H, t, $J = 5,5$ Hz; $4\times\text{N-CH}$); 3,636 (2H, qt, $J = 5,0$ Hz, N-CH_2); 4,029 (1H, st, $J = 5,0$ Hz và $J = 4,0$ Hz, CH); 6,83 (1H, d, $J = 5,0$ Hz; H-3); 7,42 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz và $J = 2,0$ Hz, H-6) 7,93 (1H, $J = 9,0$ Hz, H-5); 8,04 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8); 8,71 (1H, $J = 5,0$ Hz, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 47,16 ($1\times\text{N-CH}_2$); 52,13 ($2\times\text{N-CH}_2$); 53,26 ($2\times\text{N-CH}_2$); 61,0 (CH_2); 66,88 (CH); 109,0 (=CH); 121,8 (Cq); 125,0 (=CH); 126,2 (=CH); 128,8 (=CH); 134,9 (Cq); 150 (Cq); 151,8 (=CH); 156,7 (Cq).

Tổng hợp 1,3-bis{7-cloroquinolin-4-yl}piperazin-1-yl}propan-2-ol (hydroxypiperaquin) (5b)

Hỗn hợp của 247 mg (1 mmol) của chất **9** và 40 mg (1 mmol) của NaH (60% trong dầu) trong DMF được duy trì ở 40°C trong khoảng 30 phút. Sau đó, 339 mg (1 mmol) của 1-cloro-3[4-(7-cloroquinolin-4-yl)piperazin-1-yl]propan-2-ol (**10**) được đưa vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và duy trì ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 5 h. Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, xử lý với nước và chiết bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ thu được sau đó khan bằng Na_2SO_4 và loại dung môi ở áp suất thấp nhận được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được làm sạch trên cột silica gel, nhận được hydroxypiperaquin (**5b**) (70%), đnc 164 - 165°C . IR(KBr): 3433 (OH); 3041, 2933, 2819, 2754,

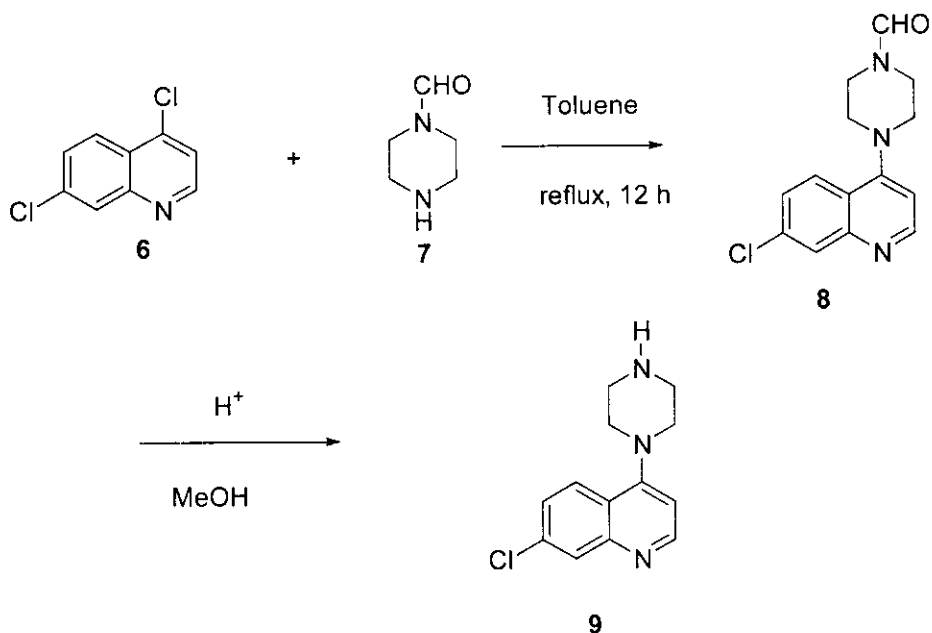
1570, 1420, 1376, 1135, 999, 867, 817 và 631 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2,56 (4H, d, $J = 6,0$ Hz, $2\times\text{CH}_2$); 2,82 (4H, d, $J = 5,5$ Hz, $2\times\text{N-CH}_2$); 2,94 (4H, d, $J = 5,5$ Hz, $2\times\text{N-CH}_2$); 3,28 (8H, s, $4\times\text{N-CH}_2$); 4,05 (1H, qt, $J = 6,0$ Hz, CH); 6,85 (2H, s, H-3); 7,42 (2H, d, $J = 9,0$ Hz và $J = 2,0$ Hz, H-6); 7,95 (2H, d, $J = 9,0$ Hz, H-5); 8,04 (2H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8); 8,72 (2H, d, $J = 5,0$ Hz, H-2). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 52,1 (CH_2); 53,47 (N- CH_2); 62,5 (N- CH_2); 64,5 (CH); 109,5 (=CH); 121,9 (23Cq); 125,2 (=CH); 126,2 (=CH); 128,8 (=CH); 134,9 (Cq); 150,1 9 (Cq); 151,9 (=CH); 156,8 (Cq).

III - KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

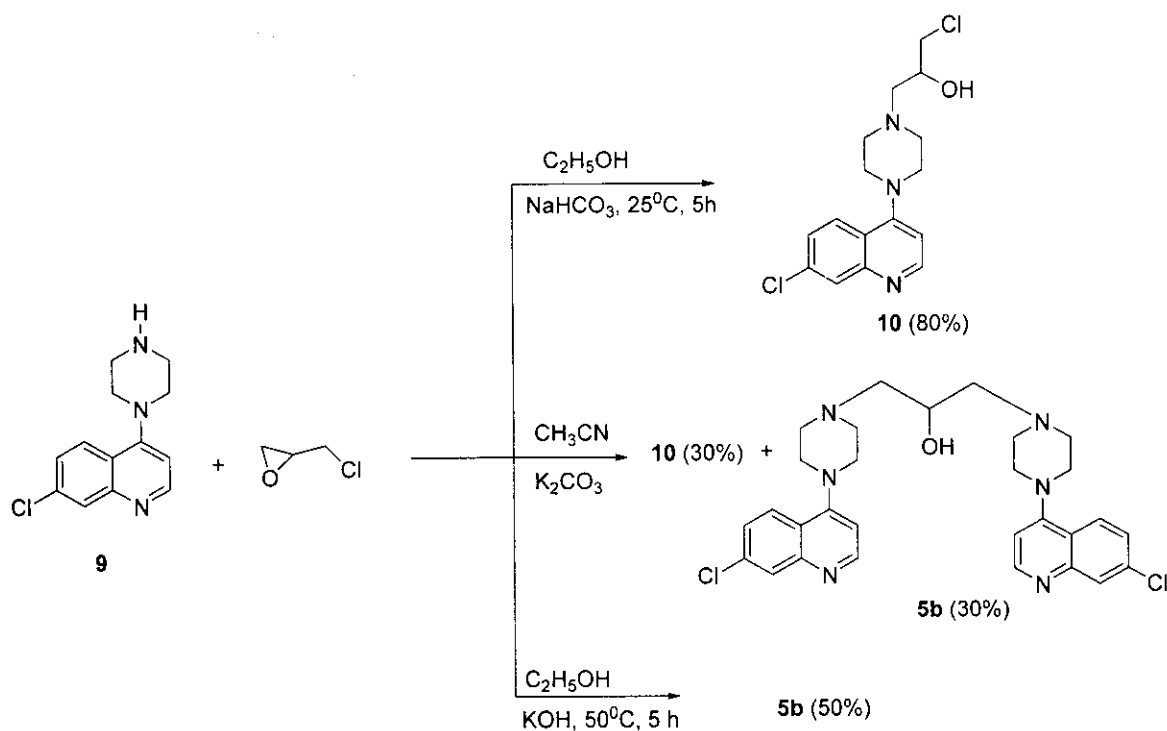
Như đã công bố trong các công trình trước [7, 8], nguyên liệu để tổng hợp hydroxypiperaquin là 4,7-dicloro-quinolin (**6**) là nguyên liệu sẵn có và có thể được điều chế trong công nghiệp. Phản ứng của 4,7-dicloroquinolin (**6**) và N-formylpiperazin (**7**) nhận được 7-cloro-4-[(1-N-formylpiperazin-4-yl)-quinolin (**8**). Nhóm formyl được loại bỏ ở điều kiện tối ưu là đun hồi lưu trong hỗn hợp MeOH/ HCl (2N) và nhận được 7-cloro-4-(piperazin-1-yl)quinolin (**9**) với hiệu suất 95% (xem sơ đồ 1).

7-cloro-4-(piperazin-1-yl)quinolin (**9**) tác dụng với epichlorohydrin trong môi trường kiềm có thể xảy ra theo 2 hướng khác nhau tùy thuộc vào điều kiện của phản ứng như dung môi, tác nhân và nhiệt độ (phản ứng mở vòng epixit và phản ứng thế nucleophin ở epichlorohydrin). Sự mở vòng nhóm epoxit xảy ra khi phản ứng trong dung môi ethanol và tác nhân natribicacbonat ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 h và cho hiệu suất 80% (sơ đồ 2). Trong dung môi axetonitril và tác nhân là kali cacbonat ngoài phản ứng mở vòng epoxit còn xảy ra phản ứng thế nucleophin ở epichlorohydrin nên nhận được hỗn hợp chất **10** (30%) và hydroxypiperaquin (**5b**) (30%).

Như đã đề cập ở trên, do ở epichlorohydrin có thể xảy ra đồng thời phản ứng mở vòng và phản ứng thế nên chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp hydroxypiperaquin trực tiếp từ chất **9** và epichlorohydrin. Một số điều kiện phản ứng đã



Sơ đồ 1: Quá trình tổng hợp 7-cloro-4-(piperazin-1-yl)quinolin



Sơ đồ 2: Phản ứng của quinolin (**9**) với epichlorohydrin ở các điều kiện khác nhau

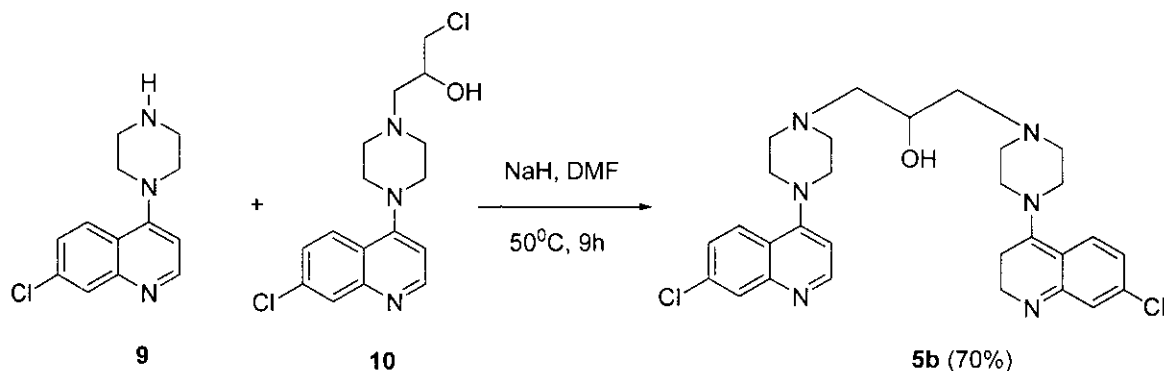
được lựa chọn nhằm nâng cao hiệu suất của hydroxypiperaquin. Khi cho hai đương lượng của chất **9** tác dụng với một đương lượng của

epichlorohydrin trong etanol với có mặt của kali hydroxyt rắn, ở nhiệt độ 50°C trong khoảng 5 h, ta nhận được hydroxypiperaquin với hiệu

suất khoảng 50%.

Để nâng cao hiệu suất của phản ứng, chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp hydroxypiperaquin bằng cách cho chất **9** phản ứng với chất **10**. Ở điều kiện tối ưu, một đương lượng chất **9** phản

ứng với một đương lượng chất **10** trong dung môi dimethylfocmamit trong khi có mặt của một đương lượng natrihydrua, ở nhiệt độ 50°C trong vòng 9 h, hydroxypiperaquin đã nhận được với hiệu suất 70%.



Sơ đồ 3: Tổng hợp hydroxypiperaquin qua phản ứng của chất **9** với **10**

Tóm lại, chúng tôi đã tổng hợp hydroxypiperaquin (**5b**) theo hai phương pháp khác nhau. Phương pháp thứ nhất là phản ứng trực tiếp từ chất **9** với epichlorohydrin với tác nhân kiềm là KOH rắn cho hiệu suất 50%. Phương pháp thứ hai là phản ứng của chất **9** với chất **10** nhận được hydroxypiperaquin với hiệu suất 70%.

Lời cảm ơn: Các tác giả bày tỏ sự biết ơn đến Lãnh đạo Viện KH &CN Việt Nam, đã cấp kinh phí trong khuôn khổ đề tài cấp Viện KH&CN Việt Nam và chương trình NCCB đã hỗ trợ một phần kinh phí để thực hiện cụm đề tài các chất có hoạt tính sinh học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. News from the WHO Division of Control of Tropical Diseases. TDR News, 46, 5 (1994).
2. M. Foely, L. Tillely. Int. J. Parasitol, 27, 213 - 240 (1997).

3. J. Fishwick, W. G. McClean, G. Edwards, S. A. Ward. Chem. Bio. Interact. 96, 263 - 271 (1995).
4. T. M. Pe, S. Tin, S. lin, H. Ye, M. Win, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 83, 73 (1989).
China cooperative research group on quinghaosu and its derivatives as antimalarials. Clinical studies on the treatment of malaria with quinghaosu and its derivatives., J. Tradit. Chin. Med., 1982, 2, 45-50.
5. J. Lebras, P. Deloron, G. Charmot. Lancet, 1, 73 - 74 (1983).
6. J. Med. Chem. 1992, 35, 2129-2134 và các tài liệu dẫn trong bài báo này.
7. Nguyen Van Hung and Nguyen Van Tuyen. Tạp chí Hóa học, 43, 357 - 360 (2005).
8. Nguyen Van Tuyen, Nguyen Van Hung et al. Advances in Natural Sciences, 6 (3), 275 - 279 (2005).