

# NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH TỔNG HỢP AMODIAQUINE HYDROCLORID THEO PHƯƠNG PHÁP MỚI

Nguyễn Văn Hùng\*, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương, Trần Văn Hiệu,  
Phi Thị Đào, Châu Văn Minh

*Viện Hóa sinh học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam*

Đến Tòa soạn 23-8-2011

## Abstract

Amodiaquine is one of main drugs in the new global strategy of combination therapies for the control of malaria. The amodiaquine/artesunate combination drug has been recommended by WHO to use for the treatment of malaria. Previously, we have synthesized the amodiaquine from 4,7-dichloroquinoline in 3 steps. In continuation of our research, herein, we describe another method for the synthesis of amodiaquine. The structure of amodiaquine and intermediate products were established by MS and NMR spectroscopies.

**Keywords:** Amodiaquine hydrochloride, malaria, artesunate, combination drug.

## 1. MỞ ĐẦU

Theo thông báo chính thức của Tổ chức sức khỏe thế giới (WHO) bệnh sốt rét đang lan tràn mạnh ở châu Phi dẫn đến sự tử vong của hàng triệu người. Hiện nay, các nghiên cứu cho thấy thuốc kết hợp hai thành phần *amodiaquine hydrochloride/artesunate* cho hiệu quả điều trị bệnh sốt rét cao và tỷ lệ tái phát thấp hơn so với việc dùng riêng các đơn thuốc thành phần [1-3]. Thuốc phối hợp hai thành phần Amodiaquine và Artesunate được Tổ chức Y tế thế giới ưu tiên sử dụng trong công cuộc phòng chống sốt rét trên toàn thế giới [4-6]. Trước đây chúng tôi đã công bố quy trình tổng hợp hợp chất amodiaquine hydrochlorit từ 4,7-dichloroquinolin qua 3 giai đoạn, ưu điểm của phương pháp này là trải qua ít giai đoạn nhưng lại có nhược điểm là tạo ra một lượng nhỏ sản phẩm phụ không mong muốn do có sự cạnh tranh cộng hợp nhóm diethylamin metylen vào vị trí octo của nhóm amin trong phản ứng điều chế amodiaquin (hình 1) [7]. Để cải tiến quy trình này, chúng tôi dự định trước tiên đưa nhóm diethylamin metylen vào vị trí mong muốn rồi sau đó sẽ tổng hợp amodiaquin. Trong bài báo này, chúng tôi thông báo về việc tổng hợp chất amodiaquin theo phương pháp nêu trên (hình 2).

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Thiết bị, hoá chất

Phổ NMR được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội. Hoá chất tổng hợp được mua của hãng Merck và Aldrich.

### Tổng hợp chất N-acetyl-4-hydroxyanilin (2)

Cho 50 mL anhydric acetic vào trong bình cầu 250 mL có chứa 10,1g 4-amino phenol (0,093 mol). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu ở 60-70°C trong 6h thì phản ứng kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng rồi làm lạnh bằng nước đá thấy xuất hiện tinh thể. Lọc rửa tinh thể bằng nước cất trên phễu lọc hút (3 lần x 10 mL) thu được chất diacetate dưới dạng tinh thể hình kim trắng (15,6 g), hiệu suất phản ứng đạt 86,9%.

Tinh thể hình kim màu trắng, <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,16 (3H, s, H-10), 2,29 (3H, s, H-8), 7,31 (1H, s, NH), 7,03 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-3 + H-5), 7,49 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-2 + H-6).

Hòa tan 11,3 g chất diacetat (0,063 mol) bằng 50 mL cồn trong bình cầu 250 mL sau đó nhỏ từ từ 35 mL NaOH 2N (0,7 mol), hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu ở 80-90°C. Sau 1 giờ kiểm tra phản ứng thấy chất phản ứng đã hết. Xử lý phản ứng bằng cách nhỏ từ từ axit HCl đặc vào đến môi trường axit, cô cạn dung môi sau đó rửa bằng nước cất (3 lần x 10 mL) thu được chất màu xám. Tinh chế sản phẩm bằng cột silica gel (đường kính 2 cm, chiều dài 40 cm với 15 g silica gel), hệ dung môi n-hexan/axeton 1/1. Sản phẩm được kết tinh lại trong cồn thu được tinh thể trắng hồng có khối lượng 7,63 g, hiệu suất phản ứng đạt 86,3%.

Tinh thể hình kim màu trắng hồng, điểm nóng chảy 168-169°C. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2,05 (3H, s, H-8), 6,71 (1H, t, J = 9,0; 2,5 Hz, H-6), 6,72 (1H, t, J = 9,0; 2,5 Hz, H-2), 7,22 (1H, t, J = 9,0; 3,0 Hz, H-3), 7,23 (1H, t, J = 9,0; 3,0 Hz, H-5). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ ppm: 23,5 (C-8), 115,3 (C-2; 6), 122,3 (C-3; 5), 130,0 (C-4), 153,6 (C-1),

169,5 (C-7).

**Tổng hợp chất 3:** Hòa tan 1 g chất 2 (0.0066 mol) bằng 10 mL cồn khan trong bình cầu hai cổ 50 mL, sau đó thêm 5 mL  $(Et)_2NH$  (0,0485 mol) và 7,3 g paraformaldehyt (0,243 mol). Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu ở nhiệt độ 60-70°C. Sau 24 giờ phản ứng kết thúc, trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch  $Na_2CO_3$  10% đến môi trường kiềm sau đó chiết với dung môi EtOAc (3 lần  $\times$  10 mL). Cọ cạn dịch chiết EtOAc sau đó chạy cột Sephadex với dung môi MeOH thu được chất 3 kết tinh dạng vôi định hình màu trắng có khối lượng 0.615 g, đạt hiệu suất 39,8%.

Tinh thể vôi định hình màu trắng, điểm nóng chảy 114-115°C.  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,08 (6H, t,  $J = 6$  Hz, H-11; 13). 2,10 (3H, d,  $J = 4,5$  Hz, H-8). 2,60 (4H, q,  $J = 7,5$  Hz, H-10; 12). 3,73 (2H, s, H-9). 6,72 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-6). 7,03 (1H, dd,  $J = 8,5; 2,5$  Hz, H-5). 7,18 (1H, s, NH). 7,30 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, H-3).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  ppm: 11,2 (C-11; 13), 24,3 (C-8), 46,3 (C-10; 12), 56,9 (C-9), 116,1 (C-6), 120,8 (C-2), 121,2 (C-5), 122,3 (C-3), 129,3 (C-4), 155,3 (C-1), 168,1 (C-7).

**Tổng hợp chất 4** Cho 2 g chất 3 (8.4 mmol) vào bình cầu 250 mL sau đó cho tác dụng với 20 mL dung dịch axit HCl 3N ở nhiệt độ 100-110°C. Hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu sau 2 giờ thì kết thúc, xử lý phản ứng bằng cách trung hòa với dung dịch  $NaCO_3$  10% đến môi trường kiềm sau đó chiết với dung môi EtOAc (3 lần  $\times$  100 mL). Dịch EtOAc được cô cạn dung môi sau đó tinh chế trên cột sephadex 100% MeOH cho 1,4 g chất 4 dưới dạng chất lỏng đạt hiệu suất 85,3%.

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 1,10 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz, H-9; 11), 2,60 (4H, q,  $J = 7,5$  Hz, H-10; 12), 3,67 (2H, s, H-7), 6,37 (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, H-3), 6,53 (1H, dd,  $J = 8,5; 2,5$  Hz, H-5), 6,63 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-6).

**Tổng hợp amodiaquine (5):** 1 g chất 4 (0,005 mol) thu được từ phản ứng trên được hoà tan trong 20 mL etanol trong bình cầu 100 mL, sau đó thêm 1,2 g chất 4,7 dicloroquinolin (0,006 mol) vào trong bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều và đun ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Dừng phản ứng, loại dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế trên cột silica gel với hệ dung môi  $CH_2Cl_2$ -MeOH cho 1,45 g chất 5, hiệu suất của phản ứng là 81,7%.

Tinh thể màu vàng nhạt, đnc 208-209°C; IR (KBr disc)  $\nu_{max}$  3320, 2980, 1610, 1583, 1510, 1394, 1275, 1120, 1082, 883, 815  $cm^{-1}$ ; UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  221, 254, 340 nm; ESIMS  $[M+H]^+$   $m/z$ : 356;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 500 MHz): 8,28 (1H, d,  $J = 5,5$  Hz, H-3), 8,13 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz, H-5), 7,84

(1H, d,  $J = 2,0$  Hz, H-8), 7,40 (1H, dd,  $J = 2,0; 9,0$  Hz, H-6). 7,10 (1H, dd,  $J = 8,5; 2,2$  Hz, H-6'), 6,99 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz, H-2'), 6,82 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz, H-5'), 6,61 (1H, d,  $J = 5,5$  Hz, H-3), 3,79 (2H, s,  $CH_2$ -7'), 2,66 (4H, q,  $J = 7,0$  Hz,  $CH_2$ -8' và  $CH_2$ -8''), 1,13 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz,  $CH_3$ -9' và  $CH_3$ -9'');  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3 + CD_3OD$ , 125 MHz): 155,4 (C-4'), 150,5 (C-2). 150,4 (C-4), 148,3 (C-9), 135,0 (C-7), 130,2 (C-1'), 126,3 (C-8), 129,9 (C-6; C-6'), 124,8 (C-2'), 122,8 (C-3'), 122,4 (C-5), 117,3 (C-10), 100,2 (C-3), 116,2 (C-5'), 56,1 (C-7'). 45,9 (C-8; C-8''), 10,4 ( $CH_3$ -9';  $CH_3$ -9'').

**Tổng hợp muối amodiaquin hydrochlorit (6):** Hoà tan 2 g amodiaquin sạch thu được trong EtOH, sau đó làm lạnh bằng hỗn hợp muối đá đến -10°C. Khí HCl được sục vào hỗn hợp dung dịch và khuấy đều bằng hệ thống bếp khuấy từ. Khí HCl được sục liên tục trong vòng 5 phút cho tới khi pH của dung dịch  $\sim$  3-4. Dung dịch tạo muối được để yên ở -10°C trong 2 giờ, sau đó kết tủa được lọc trên phễu lọc xốp và rửa 3 lần với EtOAc. Sản phẩm được kết tinh lại trong etanol thu được 2,15 g sản phẩm amodiaquine hydrochlorit (6), đạt hiệu suất 90%.

Tinh thể màu vàng nhạt, đnc 150-151°C;  $^1H$  NMR ( $D_2O$ , 500 MHz): 8,22 (1H, d,  $J = 6,5$  Hz, H-2), 8,21 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz, H-5), 7,79 (1H, br. s, H-8), 7,63 (1H, br. d,  $J = 8,2$  Hz, H-6), 7,39 (1H, br. s, H-2'), 7,38 (1H, br. d,  $J = 8,0$  Hz, H-6'), 7,11 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, H-5'), 6,76 (1H, d,  $J = 6,5$  Hz, H-3), 4,31 (2H, s, H-7'), 3,25 (4H, q,  $J = 6,5$  Hz,  $CH_2$ -8' và  $CH_2$ -8''), 1,34 (6H, t,  $J = 6,5$  Hz,  $CH_3$ -9' và  $CH_3$ -9'').

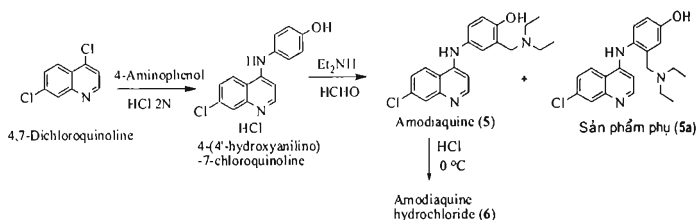
### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Trong đây, chúng tôi đã thực hiện việc tổng hợp amodiaquin hydrochlorit từ 4,7-dicloroquinolin qua 3 bước với hiệu suất tổng vào khoảng 68-75% [7]. Ưu điểm của phương pháp trước đây là trải qua ít giai đoạn, nhưng nhược điểm là trong quá trình phản ứng tạo amodiaquin thì có hình thành 1 lượng sản phẩm phụ 5a do có sự cạnh tranh cộng hợp nhóm diethylamin metylen vào vị trí octo của nhóm amin (hình 1).

Với mục tiêu tránh việc tạo thành sản phẩm phụ 5a, chúng tôi đã nghiên cứu phương pháp khác để tổng hợp amodiaquin, theo phương pháp này nhóm diethylamin metylen được đưa chọn lọc vị trí vào nhân 4-aminophenol, sau đó sẽ phản ứng với 4,7-dicloroquin để tạo thành amodiaquin. Trước tiên, nhóm amin của hợp chất 4-aminophenol được bảo vệ bằng nhóm acetyl tạo thành *N*-acetyl-4-hydroxyanilin (2). Hợp chất 4-aminophenol cho tác dụng với anhydric acetic (acetat) ở 60-70°C cho hợp chất diacetat, loại 1 nhóm acetat bằng NaOH 2 N thu được chất 2 với hiệu suất tổng là 75%.

Trong quá trình thực hiện phản ứng này, chúng tôi cũng đã thử cho tác dụng với 1-1,5 đương lượng anhydric axetic với mục đích thu được hợp chất 2 qua 1 bước nhưng hiệu suất của phản ứng rất thấp. Việc chuyển hóa nhóm amin thành nhóm thế amit đã tạo thuận lợi định hướng cho phản ứng alkyl hóa vào vị trí octo so với nhóm OH, do nhóm amit cũng định hướng cho việc alkyl hóa vào vị trí meta của nó. Chúng tôi đã thử 03 loại dung môi (EtOH,  $\text{CHCl}_3$ , toluen), thực hiện phản ứng ở các nhiệt độ 40-50°C, 60-70°C, 80-90°C, 100-110°C và tỉ lệ hỗn hợp tác nhân  $\text{Et}_2\text{NH}/\text{HCHO}$ : 1/5, 1/1, 2/1, 3/1, kết quả cho thấy dung môi sử dụng là EtOH, nhiệt độ

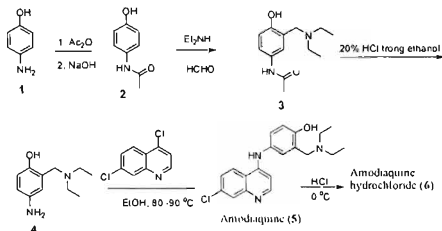
80-90°C và tỉ lệ hỗn hợp tác nhân  $\text{Et}_2\text{NH}/\text{HCHO}$ : 2/1 cho hiệu suất phản ứng cao nhất thu được chất 3 là 65,4%. Thay đổi điều kiện phản ứng với tỉ lệ tác nhân  $(\text{Et}_2\text{NH})/\text{HCHO}$ , dung môi và nhiệt độ khác nhau theo bảng 1. Thủy phân loại bỏ nhóm axetyl của hợp chất trung gian 3 trong môi trường axit thu được hợp chất trung gian 4 với hiệu suất của phản ứng là 85,4%. Phản ứng giữa hợp chất 4 và 4,7-dicloroquinolin tạo thành sản phẩm amodiaquin, hiệu suất của phản ứng đạt 81,6%. Cuối cùng amodiaquine được muối hoá với HCl tạo sản phẩm amodiaquine hydrochlorit với hiệu suất là 90% (hình 2).



Hình 1: Quy trình tổng hợp amodiaquine hydrochlorit qua 3 giai đoạn từ 4,7-dicloroquinolin

Bảng 1: Điều kiện phản ứng tổng hợp chất 3

TT	N-Acetyl-4-hydroxyaniline (2)	$(\text{Et}_2\text{NH})$	PFA	Dung môi	Thời gian, nhiệt độ	Sản phẩm 3	Hiệu suất, %
1	1 g (0,0066 mol)	5 ml (0,0485 mol)	7,3 g (0,243 mol)	EtOH khan	24h, 60-70°C	615 mg	39,8
2	1 g (0,0066 mol)	5 ml (0,0485 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	EtOH khan	4h30', 80-90°C	830 mg	53,3
3	1 g (0,0066 mol)	10 ml (0,097 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	EtOH khan	4h30', 80-90°C	1,02 g	65,4
4	1 g (0,0066 mol)	15 ml (0,146 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	EtOH khan	4h30', 80-90°C	926 mg	59,5
5	1 g (0,0066 mol)	5 ml (0,0485 mol)	7,3 g (0,243 mol)	EtOH khan	4 h30', 80-90°C	920 mg	59
6	1 g (0,0066 mol)	10 ml (0,097 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	$\text{CHCl}_3$	6h, 40-50°C	800 mg	51,3
7	1 g (0,0066 mol)	10 ml (0,097 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	$\text{CHCl}_3$	6h, 50-60°C	820 mg	52,6
8	1 g (0,0066 mol)	10 ml (0,097 mol)	1,46 g (0,0485 mol)	Toluen	5h, 100-110°C	840 mg	54



Hình 2: Quy trình tổng hợp amodiaquine hydroclorit bằng phương pháp mới

#### 4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công amodiaquin hydroclorit từ 4-aminophenol qua 6 bước với hiệu suất tổng là 42.1%. So sánh với phương pháp trước đây, chúng tôi nhận thấy rằng phương pháp này không hiệu quả bằng phương pháp trước vì hiệu suất tạo sản phẩm trung gian 3 không cao (65.4%). Công trình nghiên cứu này khẳng định quy trình 1 là tối ưu cho việc sản xuất amodiaquine hydroclorit ở quy mô công nghiệp.

**Lời cảm ơn:** Công trình này được thực hiện trong khuôn khổ đề tài cấp Nhà nước thuộc Chương trình nghiên cứu khoa học công nghệ trọng điểm quốc gia phát triển công nghiệp hoá được đến năm 2020, mã số CNHD.ĐT.023/10-11.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World health Organisation. Technical report Series, 805 (1990).

**Liên hệ:** Nguyễn Văn Hùng

Viện Hóa sinh biển, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Số 18, Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

Email: doanhuong7@yahoo.com.

2. N. J. White. Parasitologia, 41, 301-308 (1999).
3. World Health Organisation, WHO/CDS/RBM/2001.35 (2001).
4. M. Adjuk, P. Agnamey, A. Babiker, S. Borrmann, P. Brasscur, M. Cisse, F. Cobelens, S. Diallo, J. F. Faucher, P. Garner, S. Gikunda, P. G. Kreamer, S. Krishna, B. Lell, M. Loolpapit, P. -B. Matsiegui, M. A. Missinou, J. Mwanza, F. Nioumi, P. Olliaro, P. Osimbo, P. Rezbach, E. Some, W. R. J. Taylor. The Lancet, 359, 1365-1372 (2002).
5. K. A. Koram, L. Quaye, B. Abuaku Ghana Medical Journal, 42, 55-60 (2008).
6. S. Akintunde, T. Sulayman, G. Balogun, O. Gbotosho, and T. H. Christian Acta Tropica, 109, 55-60 (2009)
7. Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Cường, Trần Văn Hiệu, Đoàn Thị Mai Hương. Nghiên cứu tổng hợp amodiaquine, hoạt chất dùng bào chế thuốc chống sốt rét phối hợp 2 thành phần artesunate/ amodiaquine, Tạp chí Hoá học, 47(4A), 366-369 (2009).