

TỔNG HỢP CHỌN LỌC LẬP THỂ 10 α -

(TRIFLUOROMETHYL)DEOXOARTEMISININ TỪ ARTEMISININ

Vũ Đình Hoàng*, Crousse Benoit **, Jean-Piere Begue**, Daniel Bonnet-Delpon**,
Phạm Gia Điện*, Nguyễn Văn Hùng*

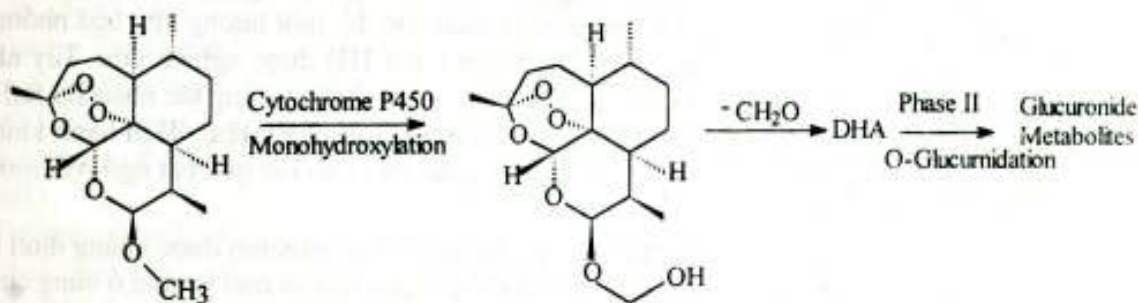
* Viện Hoá Học- Trung tâm khoa học tự nhiên và công nghệ quốc gia- Hà nội

** Trung tâm nghiên cứu khoa học quốc gia Pháp CNRS- Paris- France

Summary: The synthesis of 10 α -(trifluoromethyl)deoxoartemisinin is described in this report.

Mở đầu:

Artemisinin và các dẫn xuất của nó là các hoạt chất rất triển vọng trong điều trị sốt rét, đặc biệt với các chủng kháng thuốc. Hiện nay một số dẫn xuất như artemether, arteether, artesunate đã được sử dụng rộng rãi có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét ở Việt nam và nhiều nước khác. Tuy nhiên, các dẫn xuất này còn có một số nhược điểm, đáng kể nhất là thời gian tác dụng của thuốc ngắn dẫn đến khả năng tái phát cao. Nguyên nhân chủ yếu là do nhóm axetal trong các dẫn xuất này không bền vững trong cơ thể. Một trong những chuyển hoá chính của artemether trong cơ thể là quá trình để ankyl oxy hoá dẫn chất thành DHA- một dẫn xuất có hoạt tính cao song độc đối với hệ thần kinh và có thời gian bán phân huỷ ngắn (sơ đồ 1) ⁽¹⁾.



Sơ đồ 1.

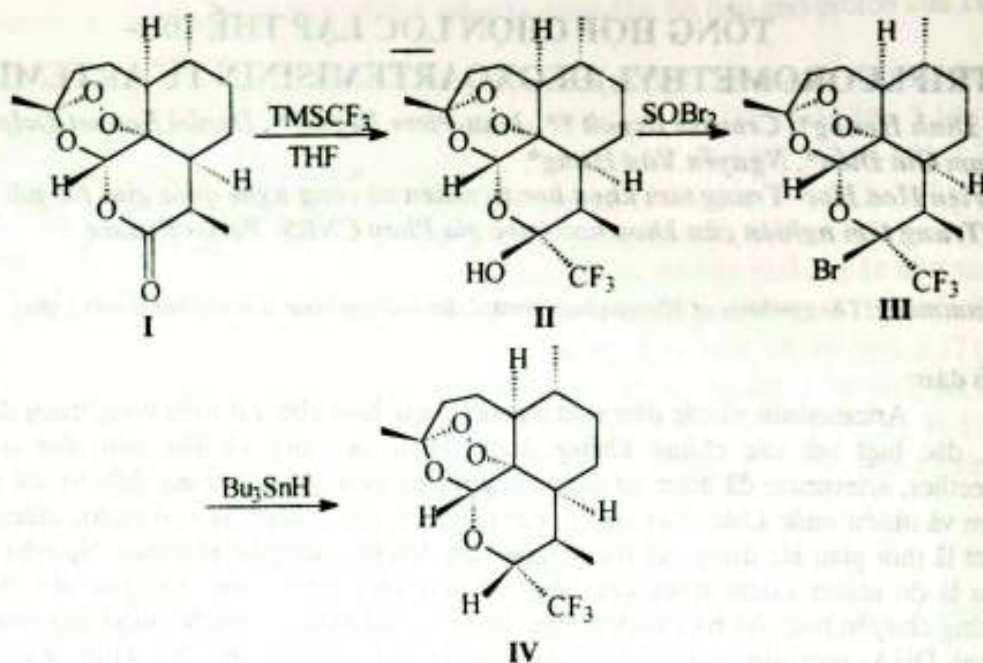
Sự thay thế oxy ở vị trí của nhóm xeton ở C-10 bằng carbon có thể cho các dẫn xuất mới không chỉ bền vững đối với phản ứng thủy phân, mà còn có thời gian bán hủy dài hơn và độc tính thấp hơn. Nhiều dẫn xuất 10-deoxoartemisinin đã được nghiên cứu tổng hợp và bán tổng hợp tại nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới. Một số dẫn xuất có hoạt tính tốt hơn artemisinin và cả artemether, chẳng hạn như 10-(n-propyl)- hoặc 10-(2-hydroxy-1-naphthyl) deoxoartemisinin ^(2,3). Bản thân 10-deoxoartemisinin cũng có hoạt tính in vitro cao gấp 8 lần artemisinin ⁽⁴⁾.

Mặt khác, các dẫn xuất chứa flo của artemisinin được tổng hợp gần đây cho thấy có hoạt tính chống sốt rét tốt, thời gian tác dụng của thuốc dài hơn, tính ái mỡ cao ^(5,6).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đặt mục đích nghiên cứu tổng hợp 10 α -(trifluoromethyl)deoxoartemisinin nhằm bước đầu tìm kiếm một nhóm dẫn xuất mới với các đặc tính chống sốt rét ưu việt hơn.

Kết quả và thảo luận:

10 α - (trifluoromethyl) deoxoartemisinin được tổng hợp theo sơ đồ 2 như sau:



Sơ đồ 2.

Dẫn chất **II** được điều chế từ artemisinin **I** theo qui trình cải tiến so với tư liệu, cho hiệu suất cao và ổn định 90%⁽⁷⁾. Các thử nghiệm thực hiện phản ứng khử trực tiếp nhóm OH của chất **II** không cho sản phẩm **IV** như mong muốn. Do đó, một hướng khử hoá nhóm OH gián tiếp qua sản phẩm trung gian thế bằng brom (chất **III**) được nghiên cứu. Tuy nhiên, phản ứng khử hoá nhóm Br của **III** trong điều kiện thông thường dùng tác nhân Bu_3SnH với xúc tác AIBN^(8,9) cũng không thành công vì cho nhiều sản phẩm phụ. Tiến hành khử hoá **III** với tác nhân Bu_3SnH và không có xúc tác⁽¹⁰⁾, phản ứng cho kết quả bất ngờ với một sản phẩm **IV** duy nhất với hiệu suất tốt.

Cấu trúc lập thể của 10 α -(trifluoromethyl)deoxoartemisinin được khẳng định bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Sự xuất hiện một dublet quartet của một proton ở vùng chuyển dịch 3.8ppm ($J = 10.7 \text{ Hz}$ và 2.0 Hz) không có ở phổ cộng hưởng từ hạt nhân của chất **III** cho thấy đó là proton ở vị trí 10. Kết quả phân tích nguyên tố phù hợp với chất **IV**. Hằng số tương tác $J_{\text{H}_{10}, \text{CF}_3} = 10.7 \text{ Hz}$, cũng như tương tác Homo-NOE giữa $\text{CH}_3(\text{A})$ và H_{10} và Hetero-NOE giữa CF_3 và H_9 chứng tỏ nhóm CF_3 có vị trí α , equatorial và ở tương quan trans với nhóm $\text{CH}_3(\text{A})$. Phổ ^{19}F -NMR cũng khẳng định sự có mặt của nhóm CF_3 ở vị trí geminal với proton H-10 với tín hiệu $\text{CF}_3 = -74.6$ (d, $J_{\text{CF}_3-\text{H}_{10}} = 6.4 \text{ Hz}$).

Thực nghiệm:

a. Điều chế 10 α -(trifluoromethyl)10-bromdeoxoartemisinin **III**:

4g hemiacetal **II** và 1.28 ml thionylbromide hoà tan trong 50 ml dichloromethane khan được khuấy và làm lạnh đến -30°C . 1.3 ml pyridine được nhỏ giọt vào hỗn hợp được khuấy và duy trì ở nhiệt độ trên trong vòng 30 phút. Tiếp tục khuấy thêm một giờ, phản ứng kết thúc theo TLC. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch xoda 10% nhiều lần đến trung tính, sau đó rửa thêm một lần bằng nước muối. Pha hữu cơ được làm khan bằng MgSO_4 , cô quay chân không và kết tinh trong ête dầu hỏa.

Thu được 3.5 g sản phẩm tinh thể (74%). Điểm chảy 116°C . Các số liệu phổ trùng với tư liệu.

b. Điều chế 10 α -(trifluoromethyl)10-deoxoartemisinin **IV**:

0.4 g chất **III** và 0.37 ml tributyltinhydride hoà tan trong 20 ml toluen khan và đun hồi lưu một giờ trong môi trường khí argon. Sau khi phản ứng kết thúc hỗn hợp được cô quay chân

không để loại dung môi. Dịch cô đặc được sắc ký cột (silica-gel, ète dầu hoả- ethyl acetate 95:5) cho 200 mg sản phẩm IV (62%).

Điểm chảy 152°C.

$^{19}\text{F-NMR}$ δ -74.6 (CF_3 , d, $J_{\text{CF}_3\text{-H}_{10}}=6.4\text{Hz}$); $^1\text{H-NMR}$ δ 0.93 (3H, dq, $J=7.1, 2.0\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3(\text{A})}$); 0.96 (3H, d, $J=6.2\text{ Hz}$, $\text{CH}_{3(\text{B})}$); 1.05 (1H, m, 7- H_α); 1.26 (1H, td, $J=11.2, 6.5\text{ Hz}$, 5a-H); 1.35 (1H, m, 6-H); 1.35 (1H, m, 8-H); 1.41 (3H, s, $\text{CH}_{3(\text{C})}$); 1.5 (1H, m, H-5ax); 1.57 (1H, dt, $J=13.6, 8.3\text{ Hz}$, 8a - H); 1.72 (1H, m, 7- H); 1.75 (1H, m, 8- H); 1.89 (1H, dddd, $J=13.7, 6.5, 4.0, 3.0$, 5- H_{eq}); 2.02 (1H, ddd, $J=14.5, 4.9, 3.0\text{ Hz}$, 4- H_{eq}); 2.36 (1H, ddd, $J=14.6, 13.4, 4.0\text{ Hz}$, 4- H_{ax}); 2.7 (1H, ddd, $J=10.7, 7.1, 4.0\text{ Hz}$, 9- H); 3.8 (1H, dq, $J=7.1, 2.0\text{ Hz}$, 10 - H); 5.3 (1H, s, 12-H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ 13.2 ($\text{CH}_{3(\text{A})}$); 20.1 ($\text{CH}_{3(\text{B})}$); 20.1 (8-C); 24.6 (5-C); 25.8 ($\text{CH}_{3(\text{C})}$); 27.8 (9-C); 33.9 (7-C); 36.1 (4-C); 37.3 (6-C); 46.2 (8a-C); 51.7 (5a-C); 73.1 (10-C); 79.9 (12a-C); 92.0 (12-C); 107.5 (3-C); 124.2 (CF_3 , q, $J=281.1\text{ Hz}$).

References:

1. Grace, J.M.; Aguilar, A.J.; Troman, K.M.; Brweer, T.G. *Drug Metab Disp.* **1998**, 26, 313.
2. Pu, Y.M.; Ziffer, H. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 613.
3. Wang, D.-Y.; Wu, Y.; Wu, Y.-L.; Li, Y.; Shan, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1999**, 1827.
4. Jung, M.X.; Li, D.A.; Bustos, H.N.; ElSholy, and J.D. Mc Chesney. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5973.
5. Luo, X.-D., and C.C. Shen. *Med. Res. Rev.*, **1987**, 7, 29.
6. Truong Thi Thanh Nga, Celine Menage, Jean-Pierre Begue, Danicle Bonnet-Delpon and Jean-Charles Gantier. *J. Med. Cem.* **1998**, 41, 4101.
7. Vũ Đình Hoàng et al. Số liệu chưa công bố.
8. S. Lavaire, R. Plantier-Royon and C. Portella. *J. Carbohydrate Chemistry*, **1996**, 15(3), 361.
9. Tsutomu Morikawa, Masayuki Uejima, Yosgiro Kobayashi and Takeo Taguchi. *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 65, 79.
10. Vogel A.I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5th Edn **1989**, p.430.