

NGHIÊN CỨU QUY TRÌNH TỔNG HỢP HỢP CHẤT 4,7-DICHLOROQUINOLINE

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

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

*Email: hungnv@ich.vast.ac.vn

Đến Tòa soạn ngày: 10/5/2011; Chấp nhận đăng ngày: 12/4/2012

TÓM TẮT

4,7-dichloroquinoline là hợp chất trung gian chìa khoá để tổng hợp thuốc chữa bệnh sốt rét amodiaquine. Phương pháp tổng hợp hợp chất này từ 3-chloroaniline và ethyl ethoxymethylenemalonate được tiến hành với các điều kiện phản ứng khác nhau. Cấu trúc hoá học của hợp chất này và tất cả các hợp chất trung gian khác được xác định bằng các dữ liệu của phổ cộng hưởng từ hạt nhân và các phương pháp hoá lí khác.

Từ khoá. 4,7-dichloroquinoline, tiền chất, thuốc điều trị sốt rét.

1. MỞ ĐẦU

Sốt rét là một loại bệnh phát sinh bởi các kí sinh trùng *Plasmodium* trong đó muỗi là tác nhân làm lây lan và phát tán kí sinh trùng sốt rét. Theo thống kê của tổ chức Y tế thế giới, sốt rét là 1 trong 3 căn bệnh nghiêm trọng tại châu Phi và là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tử vong của hàng triệu con người tại châu lục này. Thuốc amodiaquine đã được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh sốt rét từ đầu những năm 50 của thế kỉ trước [1 - 4]. Tuy nhiên thuốc này có một số tác dụng phụ không mong muốn. Để khắc phục tác dụng phụ và tăng hiệu quả điều trị, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng khi sử dụng amodiaquine kết hợp với 1 thuốc chống sốt rét khác thì hiệu quả điều trị tăng lên rõ rệt và giảm được tác dụng phụ của các đơn thuốc gây ra [5 - 8]. Đặc biệt thuốc kết hợp 2 thành phần là amodiaquine và artesunate cho hiệu quả cao nhất khi được thử nghiệm trên lâm sàng và được Tổ chức Y tế thế giới ưu tiên sử dụng trong công cuộc phòng chống sốt rét trên toàn thế giới [9 - 11]. 4,7-dichloroquinoline (**1**) là hợp chất chìa khoá trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp ra thuốc amodiaquine theo các phương pháp khác nhau [12 - 14]. Hợp chất này đã được Roland J. R. và cộng sự tổng hợp từ ethyl ethoxymethylenemalonate (**2**) và 3-chloroaniline (**3**) qua 5 giai đoạn [15]. Trong bài báo này, chúng tôi nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp chất 4,7-dichloroquinoline (**1**) qua 4 giai đoạn nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng và nâng cao hiệu quả kinh tế.

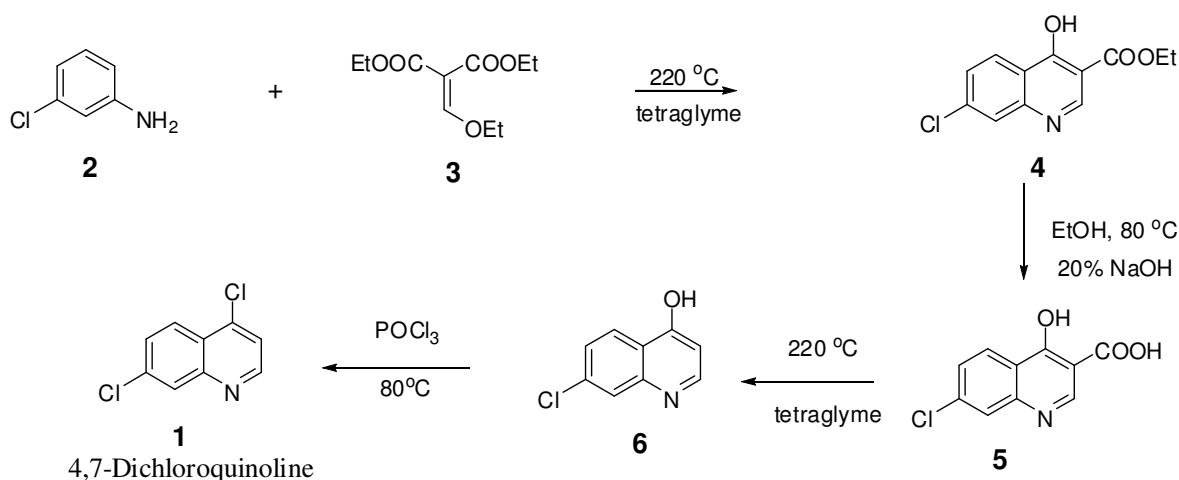
2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị, hoá chất

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

2.2. Tổng hợp chất ethyl 7-chloro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate (4)

Cho 3-chloroaniline (**2**) (1,27 g ; 0,01 mol) và ethyl ethoxymethylenemalonate (**3**) (2,16 g; 0,01 mol) vào bình cầu đáy tròn có lắp sinh hàn hồi lưu. Sau đó cho thêm 10 ml tetraglyme vào trong bình phản ứng, khuấy và đun nóng ở 220 °C. Kiểm tra phản ứng bằng sắc kí bản mỏng, sau 4 giờ phản ứng được đưa về nhiệt độ phòng, sau đó cho thêm nước đá. Phần chất rắn được lọc, rửa với *n*-hexane, sau đó làm khô thu được 2,1 g chất ethyl 7-chloro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate (**4**). Sản phẩm chất **4** được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp 4,7-dichloroquine

Thực hiện phản ứng trên trong các điều kiện khác nhau, kết quả và hiệu suất của phản ứng được nêu trong bảng sau:

TT	3-chloroaniline	ethyl ethoxymethylenemalonate	Tetraglyme	Thời gian	Khối lượng sản phẩm 4	Hiệu suất
1	1,27 g (0,01mol)	2,16 g (0,01 mol)	10 ml	4 giờ	2,1 g	83,5 %
2	12,7 g (0,1 mol)	21,6 g (0,1 mol)	50 ml	1,5 giờ	22 g	87,5 %
3	12,7 g (0,1 mol)	23,8 g (0,11 mol)	50 ml	1,5 giờ	23,6 g	94 %
4	127 g (1 mol)	238 g (1,1 mol)	100 ml	1,5 giờ	238 g	94,6 %

2.3. Phản ứng tạo chất 7-chloro-4-hydroxy-3-quinoline carboxylic acid (5)

Cho 2 g chất **4** (0,008 mol) và 20 mL EtOH vào bình cầu đáy tròn dung tích 250 mL có lắp sinh hàn hồi lưu. Sau đó cho thêm 50 mL NaOH 20 % vào trong bình phản ứng, khuấy và đun nóng ở 80 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh rồi thêm axit HCl 36 % đun tiếp trong 15 phút 80 °C. Sau khi kết thúc phản ứng để nguội rồi lọc và rửa nhiều lần với nước, kết tinh trong EtOH thu được 1,72 g chất **5** dưới dạng tinh thể hình kim màu trắng, đạt hiệu suất 96 %.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11,76 (1H, br), 8,06 (1H, d, *J* = 8,8 Hz), 7,92 (1H, d, *J* = 7,1 Hz), 7,57 (1H, s), 7,31 (1H, d, *J* = 7,3 Hz), 7,04 (1H, d, *J* = 6,8 Hz); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) 176,3; 145,2; 139,9; 136,2; 127,3; 124,4; 123,4; 117,4; 109,3.

2.4. Phản ứng tạo chất 7-chloro-4-hydroxyquinoline **6**

Cho 1,72 g (7,68 mmol) chất **5** thu được ở trên vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL có lắp sinh hàn hồi lưu. Sau đó cho thêm 20 ml tetraglyme vào trong bình phản ứng, khuấy và đun nóng ở 220 °C trong 1,5 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng sắc kí lớp mỏng, sau 1,5 giờ dừng phản ứng để nguội về nhiệt độ phòng và thêm nước đá vào hỗn hợp phản ứng. Phần chất rắn được lọc, rửa với *n*-hexane, sấy khô thu được 1,18 g chất **6** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, đạt hiệu suất 86%.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 11,89 (br,s, 1H, OH), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 177,2; 140,9; 139,9; 137,5; 128,5; 124,6; 123,4; 118,6; 109,2.

2.5. Phản ứng tạo chất 4,7-dichloroquinoline (**1**)

Sử dụng tác nhân SOCl₂: Cho 1 g chất **6** (5,57 mmols) và 10 ml DMF vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 ml có lắp sinh hàn hồi lưu. Sau đó nhỏ thionyl clorua (5 mL; 68,9 mmol) vào trong bình phản ứng, khuấy và đun nóng ở 70 °C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được loại dung môi dưới áp suất giảm rồi kết tinh trong *n*-hexan thu được 0,87 g chất **1** dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, đạt hiệu suất 80 %.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 8,78 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J*=2,0 và 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): 150,8; 149,3; 142,9; 136,7; 128,8; 128,6; 125,6; 125,1; 122,4.

Sử dụng tác nhân POCl₃: Cho 1 g chất **6** (5,57 mmol) và 6 ml POCl₃ (67,3 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL có lắp sinh hàn hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và đun nóng ở 80 °C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, rót hỗn hợp phản ứng lên phễu chiết, rửa bằng ete 2 lần rồi cho thêm 10 mL HCl 1M vào phễu chiết. Dịch nước được cho vào bình nón làm lạnh bằng đá rồi được trung hoà với dung dịch NaOH 10 % cho chất kết tủa màu vàng nhạt. Lọc chất kết tủa rồi rửa nhiều lần với nước, làm khô thu được 0,993 g chất 4,7-dichloroquinoline (**1**) dưới dạng chất rắn màu trắng, đạt hiệu suất 90 %. Phổ ¹H NMR của sản phẩm hoàn toàn trùng hợp với chất **1** ở trên.

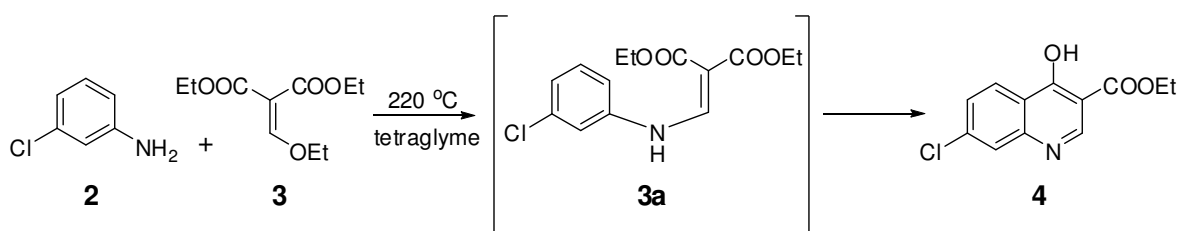
Sử dụng tác nhân PCl₅: Cho 1g chất **6** (5,57 mmol) và 14 g PCl₅ (67,1 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL có lắp sinh hàn hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và đun nóng ở 80° C trong 1 giờ. Sau khi để nguội, rót hỗn hợp phản ứng lên phễu chiết, rửa bằng ete 2 lần rồi cho thêm 10 mL HCl 1 M vào phễu chiết. Dịch nước được cho vào bình nón làm lạnh bằng đá rồi được trung hoà với dung dịch NaOH 10 % cho chất kết tủa màu trắng. Lọc chất kết tủa rồi rửa nhiều lần với nước, làm khô thu được 0,96 g chất 4,7-dichloroquinoline (**1**) dưới dạng

chất rắn màu trắng, đạt hiệu suất 87 %. Phổ ^1H NMR của sản phẩm hoàn toàn trùng hợp với chất **1** ở trên.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp hợp chất **4** theo hướng gộp 2 giai đoạn trong 1 phản ứng

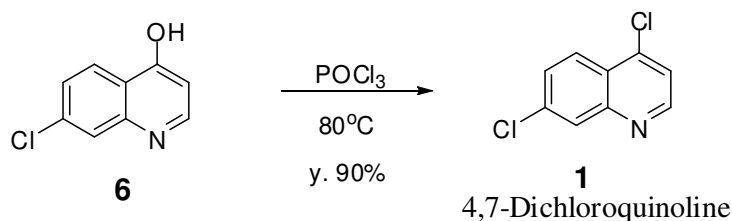
Roland J. R. và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu điều chế hợp chất trung gian **4** từ nguyên liệu đầu là 3-chloroaniline (**2**) qua 2 bước [15]. Chúng tôi nghiên cứu quá trình điều chế chất **4** từ chất **2** thông qua 1 phản ứng, cụ thể là gộp 2 phản ứng đầu tiên thành 1 phản ứng kiểu “2 trong 1” nhằm rút ngắn thời gian thực hiện phản ứng để nâng cao hiệu quả kinh tế. Thực chất việc đóng vòng hợp chất **3a** để tạo thành hợp chất **4** được thực hiện do sự tác động của nhiệt độ. Do vậy, có thể thực hiện phản ứng của hợp chất **2** và **3** tại nhiệt độ 220 °C. Sản phẩm **3a** tạo thành ngay lập tức được đóng vòng cho sản phẩm **4**. Điều này sẽ rút ngắn thời gian phản ứng và tránh chi phí không cần thiết trong việc xử lý phản ứng tạo hợp chất trung gian **3a**. Sau khi thực hiện phản ứng cải tiến ở một số điều kiện khác nhau, chúng tôi đã thực hiện thành công qui trình tổng hợp hợp chất ethyl 7-chloro-4-hydroxyquinoline-3-carboxylate (**4**) bằng cách gộp 2 phản ứng đầu tiên thành 1 phản ứng kiểu “2 trong 1” với hiệu suất phản ứng cao nhất là 94,6 %.



Sơ đồ 2. Tổng hợp hợp chất **4** bằng phản ứng “2 trong 1”

3.2. Tổng hợp chất **1** từ chất **4**

Chất **4** được loại nhóm ethyl cho chất **5** với hiệu suất 96 %. Loại nhóm COOH của **5** bằng tetraglyme ở 220 °C trong 1,5 giờ thu được chất **6** với hiệu suất 86 %. Trong phản ứng cuối cùng tạo sản phẩm 4,7-dichloroquinoline (**1**), chúng tôi nghiên cứu sử dụng các tác nhân chloro hóa khác nhau với mục đích rút ngắn thời gian và tăng hiệu suất phản ứng. Trong quá trình này, chúng tôi đã sử dụng thử 03 tác nhân khác nhau là SOCl_2 , POCl_3 và PCl_5 . Với tác nhân SOCl_2 thời gian thực hiện phản ứng là 1,5 giờ cho hiệu suất 80 %, sử dụng tác nhân chloro hóa mạnh hơn là POCl_3 và PCl_5 kết quả cho thấy tác nhân chloro hóa hiệu quả nhất cho phản ứng là POCl_3 thời gian thực hiện phản ứng là 1 giờ và hiệu suất phản ứng đạt 90%.



Sơ đồ 3. Tổng hợp 4,7-dichloroquinoline bằng tác nhân POCl_3

4. KẾT LUẬN

Hợp chất trung gian 4,7-dichloroquinoline (**1**) đã được điều chế từ 3-chloroaniline (**2**) qua 4 bước với hiệu suất tổng là 86,9 %. Điều đặc biệt là hiệu suất của các phản ứng tương đối cao, việc tinh chế các chất đơn giản bằng phương pháp kết tinh nên có thể thực hiện ở quy mô pilot. Chúng tôi đã tổng hợp chất 4,7-dichloroquinoline (**1**) ở quy mô 5 kg/mẻ và đã thu được > 30 kg chất **1** để thực hiện các phản ứng tạo amodiaquine.

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. Application for an inclusion in the WHO essential drug list, SANOFI-AVENTIS, 2006.
2. Oyakhirome S., Pötschke M., Schwarz N. G., Dörnemann J., Laengin M., Salazar C. O., Lell B., Kun J. F. J., Kremsner P. G., Grobusch M. P. - Malar. J., **6** (2007) 29.
3. Heindel N. D., Molnar J. - J. Med. Chem. **13** (1970) 156-157.
4. Bruce-Chwatt L. J. - Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene **59** (1965) 105-137.
5. Glickman F. S., Shatin H., Canizares O. - New York J. Med. **59** (1959) 3946-3954.
6. Steck E. A. - Walter Reed Army Institute of Medicine, 1971.
7. Hatton C., Peto T., Bunch C., Pasvol G., Russel S., Singer C., Edwards G., Winstanley P. - The Lancet **I** (1986) 411-413.
8. World Health Organisation - WHO/MAL/96.1075, 1996.
9. Adjuik M., Agnamey P., Babiker A., Borrmann S., Brasseur P., Cisse M., Cobelens F., Diallo S., Faucher J. F., Garner P., Gikunda S., Kremsner P. G., Krishna S., Lell B., Loolpapit M., Matsiegui P. B., Missinou M. A., Mwanza J., Ntoumi F., Olliaro P., Osimbo P., Rezbach P., Some E., Taylor W. R. J. - The Lancet **359** (2002) 1365-1372.
10. Koram K. A., Quaye L., Abuaku B. - Ghana Medical Journal **42** (2008) 55-60.
11. Tall A., Rabarijaona L. P., Robert V., Bedja S. A., Arieu F. - Acta Trop. **102** (2007) 176-181.
12. Akintunde S., Sulayman T., Balogun G, Gbotosho O., and Christian T. H. - Acta Tropica **109** (2009) 55-60.
13. Burckhalter J. H., Jones E. M., BawllDs A. L., Woods G. P., Tendick F. H. - United States Patent, US 2,247,821, (1949).
14. Park B. K, O'Neill P. M., Ward S. A., Stocks P. A. - United States Patent, US 7,132,431 B2, (2006).
15. Roland J. R. and R. S. Schreiber - Organic Syntheses, Coll. **3** (1955) 272.

SUMMARY

STUDIES ON THE SYNTHESIS OF 4,7-DICHLOROQUINOLINE

Nguyễn Văn Hùng, Phạm Văn Cường, Đoàn Thị Mai Hương, Trần Văn Hiệu,
Phí Thị Đào, Châu Văn Minh

Institute of Marine Biochemistry, 18 Hoang Quoc Viet road, Cau Giay district, Hanoi, Vietnam

4,7-dichloroquinoline is a key precursor in the synthesis of the anti-malarial drug amodiquine. The synthesis of this compound from 3-chloroaniline and ethyl ethoxymethylenemalonate was studied using different conditions. The structure of this compound and all intermediates were characterized by NMR and other physico-chemical methods.

Keywords. 4,7-dichloroquinoline, precursor, anti-malarial drug.