

## NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CÁC HYBRID MỚI CỦA ARTEMISININ VỚI ZIDOVUDIN (AZT)

Lê Huy Bình, Vũ Đình Tiến, Hoàng Xuân Tiến, Trần Khắc Vũ\*

Viện Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

Đến Tòa soạn 19-02-2016; Chấp nhận đăng 10-6-2016

### Abstract

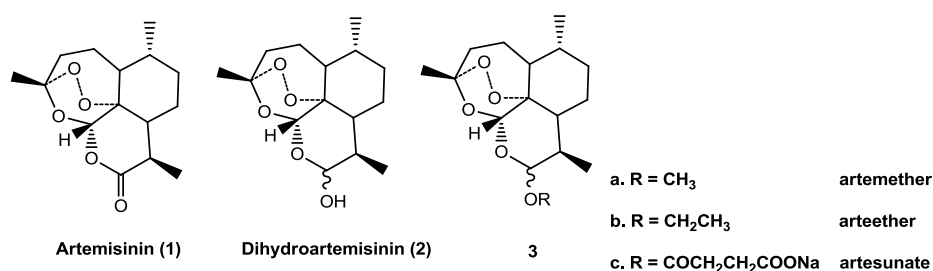
The synthesis of new hybrids of artemisinin with zidovudin (AZT) was described via six-step procedure. Firstly, the reaction of dihydroartemisinin (**2**) with  $\text{NaN}_3$  in the presence of  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  and a catalytic amount of KI in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at ice water temperature gave 10 $\beta$ -azidoartemisinin (**4**). This compound was then hydrolysed by  $\text{Ph}_3\text{P}$  in  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  at 65 °C for 6 h to furnish 10 $\beta$ -azidoartemisinin (**5**). Next, the reaction of **5** with anhydride dicarboxylics (anhydride glutaric, 3,3-dimethyl anhydride glutaric) in the presence of DMAP gave new intermediates **7a,b**. Compound **6** was obtained by the reaction of **5** with suberic acid monomethyl ester in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in the presence of EDC and DMAP at ambient temperature, followed by the hydrolysis in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH} = 9:1$  using NaOH 0.2 N. Finally, the reaction of **6** and **7a,b** with AZT in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  using EDC and DMAP as a catalytic system afforded novel hybrids **8a-c** in moderate yields. The structures of synthesized compounds were confirmed based on spectroscopic methods: IR, NMR and HRMS.

**Keywords.** Artemisinin, dihydroartemisinin, artemether, arteether, sodium azide, hybrid.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Artemisinin (**1**) là một sesquiterpen lacton chiết xuất từ cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.) được sử dụng làm nguyên liệu đầu quan trọng cho các nghiên cứu khám phá thuốc sốt rét [1]. Một số hợp chất bán tổng hợp có hoạt tính kháng sốt rét như: artemether (**3a**), arteether (**3b**) và artesunate (**3c**) (hình 1) được bán tổng hợp từ dihydroartemisinin (**2**) hiện đang được sử dụng trong điều trị lâm sàng sốt rét [2-5]. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng còn cho thấy nhiều dẫn xuất của artemisinin thể hiện một số hoạt tính sinh học khác như: hoạt tính kháng u, kháng virus, kháng nấm và ức chế miễn dịch [6]. Zidovudin (AZT) là một dẫn xuất nucleoside, được sử dụng hiệu quả trong điều trị bệnh suy giảm miễn dịch (HIV) và một số bệnh gây bởi virus như viêm gan B. Gần đây, AZT được sử dụng như một liệu pháp điều trị ung thư đại tràng tiến triển khi được sử dụng kết hợp với một số tác nhân kháng ung thư

khác như 5-fluorouracil [7, 8], cisplatin [9], paclitaxel [10]. Ngoài ra, các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy AZT còn có tác dụng chống ung thư vú [11]. Hướng nghiên cứu các hợp chất lai hóa đang thu hút được quan tâm nghiên cứu trên thế giới [12-15]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy một hợp chất thuốc lai hóa (chứa nhiều thành phần hoạt tính) có thể làm tăng hiệu lực và trong một số trường hợp có thể tránh được sự kháng thuốc so với thuốc một thành phần [12, 13]. Ngoài ra, thuốc lai hóa có thể làm cho chế độ điều trị đơn giản hơn và giảm nguy cơ tương tác thuốc. Liên quan đến vấn đề này, AZT có thể được xem như là một chất giàn giáo quan trọng, thích hợp để có thể xây dựng nên các hợp chất lai hóa cấu trúc mới. Trong chương trình tìm kiếm các hợp chất mới có tác dụng kháng ung thư, chúng tôi tập trung vào việc thiết kế, tổng hợp các dẫn xuất mới trên cơ sở khung artemisinin. Bài báo này giới thiệu việc tổng hợp một số hợp chất lai hóa mới của artemisinin với AZT.



Hình 1: Một số dẫn xuất của artemisinin

## 2. THỰC NGHIỆM

Dihydroartemisinin (DHA) mua từ công ty Dược khoa, Trường Đại học Dược Hà Nội. Các tác nhân và dung môi phản ứng mua của hãng Merck và Aldrich. Điểm chảy được đo trên máy Electrothermal IA 9200 Shimadzu. Phổ  $^1\text{H}$  NMR và  $^{13}\text{C}$  NMR được đo trên máy Bruker AVANCE 500 MHz tại Viện Hóa học, sử dụng dung môi đo:  $\text{CDCl}_3$  và  $\text{DMSO-d}_6$ . Độ chuyển dịch hóa học ( $\delta$ ) tính bằng ppm so với chất chuẩn (TMS). Hằng số tương tác ( $J$ ) được biểu diễn bằng Hz. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng (TLC) sử dụng bản nhôm tráng sẵn (Merck 60 F254). Bản mỏng hiện màu bằng thuốc thử vanillin trong axit sunfuric. Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 40-230 mesh.

**Tổng hợp 10 $\beta$ -Azidoartemisinin(4)**

Một hỗn hợp của dihydroartemisinin (2) (2,84g, 0,01 mol, 1eq), sodium azide (0,98 g, 0,015 mol, 1,5 eq), KI (83 mg, 0,5 mmol, 0,05 eq) và  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  ( $d = 0,85$ , 2,54 ml, 2eq) trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  được làm lạnh ở nhiệt độ nước đá và khuấy trong 2,5 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai (*n*-hexan:etyl axetat = 10:1). Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết, trung hòa với  $\text{NaHCO}_3$  và làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , cất loại dung môi thu được cặn phản ứng. Sắc ký cột silica gel với hệ dung môi (*n*-hexan:etyl axetat = 90:1) thu được 10 $\beta$ -azidoartemisinin (4) (2,5 g, 81 %). Tinh thể màu trắng: đnc: 41-43 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,53 (s, 1H, H-12); 5,37 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H, H-10); 2,71 (m, 1H); 2,40-2,33 (m, 1H); 2,06-2,03 (m, 1H); 1,91-1,86 (m, 1H); 1,82-1,81 (m, 1H); 1,89-1,87 (m, 1H); 1,82-1,76 (m, 1H); 1,72-1,63 (m, 2H); 1,52-1,47 (m, 2H); 1,44-1,42 (m, 3H); 1,37-1,34 (m, 1H); 1,26-1,22 (m, 1H); 0,96-0,90 (m, 6 H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 104,4 (C-12); 91,8 (C-3); 88,6 (C-12a); 80,6 (C-10); 52,5; 44,1; 37,3; 36,2; 34,5; 30,2; 25,9; 24,6; 23,5 (C-14); 20,3 (C-15); 13,1 (C-16).

**Tổng hợp 10 $\beta$ -aminoartemisinin (5)**

Một hỗn hợp gồm: 10 $\beta$ -azidoartemisinin (4) (1,9 g, 6,15 mmol, 1eq),  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2,417 g, 9,2 mmol, 1,5 eq),  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) trong dung môi THF (10 ml) đun hồi lưu và khuấy trong 6 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 8:1). Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết với  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  và nước. Pha hữu cơ được tách ra, làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  khan, cô quay dưới áp suất giảm thu được cặn phản ứng. Cặn sau đó được để lạnh và rửa nhiều lần với hỗn hợp dung môi *n*-hexan:etylaxetat (10:1) để loại bỏ  $\text{Ph}_3\text{PO}$  thu được 10 $\beta$ -aminoartemisinin (5) (1,067 g, 61 %), được sử

dụng luôn cho bước tiếp theo.

**Tổng hợp các dẫn xuất 10 $\beta$ -aminoartemisinin chứa mạch axit (7a,b)****Quy trình chung chung tổng hợp chất 7a,b:**

Một hỗn hợp gồm: 10 $\beta$ -aminoartemisinin (5) (500 mg, 1,78 mmol, 1 eq), anhydrid glutaric hay 3,3-dimetyl anhydrid glutaric (1,2 eq) và DMAP (104,4 mg, 0,89 mmol, 0,5 eq) trong  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH = 9:1). Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết và làm khan bằng  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , cất loại dung môi thu được cặn phản ứng. Sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm là các axit.

**10 $\beta$ -Aminoartemisinin-5-oxopentanoic axit (7a):** Hiệu suất 78 %, chất dầu;  $R_f = 0,50$  (DCM:MeOH = 10:0,5); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3298 (OH, NH), 2929, 2866 (CH,  $\text{CH}_2$ ), 1705 (C=O).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,81 (m, 1H, -NH), 5,42 (s, 1H, H-12), 5,36 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-10), 2,43-2,37 (m, 4H, H-9, H-4 $\alpha$ , H-3''), 2,35-2,30 (m, 2H, H-1''), 2,05-2,00 (m, 1H, H-4 $\beta$ ), 2,01-1,95 (m, 2H, H-2''), 1,91-1,87 (m, 2H, H-8 $\alpha$ , H-5 $\alpha$ ), 1,78-1,71 (m, 1H, H-8 $\beta$ ), 1,62-1,57 (m, 1H, H-7 $\beta$ ), 1,52-1,42 (m, 2H, H-8a, H-5 $\beta$ ), 1,40 (s, 3H, H-14), 1,38-1,33 (m, 1H, H-6), 1,30-1,24 (m, 1H, H-5a), 1,05-1,00 (m, 1H, H-7 $\alpha$ ), 0,97 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, H-15), 0,85 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, H-16).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 176,2 (COOH), 172,8 (CON), 104,5 (C-3), 91,8 (C-10), 80,6 (C-12), 76,2 (C-12a), 51,7 (C-5a), 45,6 (C-8a), 37,3 (C-1''), 36,3 (C-6), 35,3 (C-4), 34,1 (C-7), 32,6 (C-3''), 30,9 (C-9), 25,9 (C-14), 24,6 (C-5), 21,3 (C-8), 20,4 (C-2''), 20,3 (C-15), 13,1 (C-16). ESI-HRMS tìm thấy:  $m/z$  392.21749; lý thuyết:  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 392.21788.

**10 $\beta$ -Aminoartemisinin-3,3-dimetyl-5-oxopentanoic axit (7b):** Hiệu suất 84 %, chất dầu;  $R_f = 0,52$  (DCM:MeOH = 10:0,5); IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302 (OH, NH), 2937, 2885 (CH,  $\text{CH}_2$ ), 1717 (C=O).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,74 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H, -NH), 5,43 (s, 1H, H-12), 5,36 (t,  $J = 10,0$  Hz, 1H, H-10), 2,51 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H, H-3'), 2,45-2,34 (m, 4H, H-1', H-9, H-4 $\alpha$ ), 2,29 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H, H-3'), 2,07-2,02 (m, 1H, H-4 $\beta$ ), 1,94-1,89 (m, 1H, H-8 $\alpha$ ), 1,91-1,88 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ), 1,82-1,74 (m, 2H, H-8 $\beta$ ), 1,65-1,61 (m, 1H, H-7 $\beta$ ), 1,54-1,45 (m, 2H, H-8a, H-5 $\beta$ ), 1,42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , H-14), 1,38-1,35 (m, 1H, H-5a), 1,32-1,26 (m, 1H, H-6), 1,17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,08-1,0 (m, 1H, H-7 $\alpha$ ), 0,99 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, H-15), 0,89 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, H-16).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 173,3 (COOH), 173,2 (CON), 104,4 (C-3),

91,7 (C-10), 80,3 (C-12), 76,4 (C-12a), 51,7 (C-5a), 47,2 (C-1'), 46,4 (C-3'), 45,5 (C-8a), 37,3 (C-6), 36,2 (C-4), 34,0 (C-7), 32,4 (C-2'), 29,2 (C-9), 29,1 (2CH<sub>3</sub>), 25,9 (C-14), 24,6 (C-5), 21,6 (C-8), 20,2 (C-15), 13,1 (C-16). ESI-HRMS: tìm thấy:  $m/z$  426.24910; lý thuyết: C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 426.24918.

**Tổng hợp 10β-aminoartemisinin-8-oxooctanoic axit (6):** Một hỗn hợp của 10β-aminoartemisinin (5) (500 mg, 1,78 mmol, 1 eq), suberic axit monomethyl este (400 mg, 2,13 mmol, 1,2 eq), EDC (133 mg, 1,2 eq) và DMAP (141 mg, 0,89 mmol, 0,5 eq) trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 8:2). Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết lần lượt với nước, HCl 3 % và nước. Pha hữu cơ được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô quay thu được cặn. Cặn phản ứng sau đó được thủy phân bằng NaOH 0,2N trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOH tỉ lệ 9:1 ở nhiệt độ phòng trong thời gian 8 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC với hệ dung môi triển khai (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 7:3). Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, chiết với H<sub>2</sub>O. Pha nước sau đó được axit hóa bằng HCl 0,2 N tới pH = 7, chiết với CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pha hữu cơ được tách ra và làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô quay dưới áp suất giảm, sắc ký cột silica gel hệ dung môi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 9:1) thu được sản phẩm 10β-aminoartemisinin-8-oxooctanoic acid (6): Hiệu suất 80 %, chất dầu  $R_f$  = 0,53 (DCM:MeOH = 15:0,5); IR (film, cm<sup>-1</sup>): 3299 (OH, NH), 2921, 2868 (CH, CH<sub>2</sub>), 1699 (C=O). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11,9 (s, 1H, OH), 8,49 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H, NH), 5,40 (s, 1H, H-12), 5,08 (t,  $J$  = 4,0 Hz, 1H, H-10), 2,31-2,26 (m, 1H, H-9), 2,16-2,12 (m, 3H, H-6', H-4α), 2,09-2,05 (m, 1H, H-4β), 1,99-1,96 (m, 4H, H-8α, H-5α, H-1'), 1,82-1,78 (m, 1H, H-8β), 1,63-1,60 (m, 1H, H-7β), 1,51-1,43 (m, 6H, H-2', H-5', H-8a, H-5β), 1,38-1,31 (m, 1H, H-6), 1,26-1,23 (m, 7H, H-3', H-4', H-14), 1,18-1,12 (m, 1H, H-5a), 0,80-0,92 (m, 1H, H-7α), 0,89 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H, H-15), 0,71 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, H-16). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 174,5 (COOH), 172,3 (CON), 103,3 (C-3), 90,6 (C-10), 80,1 (C-12), 75,1 (C-12a), 51,4 (C-5a), 45,1 (C-8a), 36,1 (C-1'), 36,0 (C-6), 35,3 (C-4), 33,7 (C-7), 33,6 (C-6'), 31,6 (C-9), 28,3 (C-3', C-4'), 25,6 (C-14), 24,9 (C-2'), 24,4 (C-5), 24,3 (C-8), 24,2 (C-5'), 20,1 (C-15), 12,9 (C-16). ESI-HRMS tìm thấy  $m/z$ : 440.26478; lý thuyết: C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 440.26426.

**Tổng hợp các hợp chất lai hóa của artemisinin với AZT (8a-c)**

**Quy trình chung:**

Một hỗn hợp gồm: dẫn xuất 10-aminoartemisinin chứa mạch axit (6, 7a,b) (1 eq), AZT (1,1 eq), EDC (1,1 eq) và DMAP (0,5 eq) trong CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ (15 giờ với 6). Phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 7:2). Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết và làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cất loại dung môi thu được cặn phản ứng. Sắc ký cột silica gel thu được sản phẩm hybrid 8-c.

**Hợp chất 8a.** Hiệu suất 41 %, điểm chảy 111,3-113,4 °C: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,21 (s, 1H, CH=C), 6,32 (d,  $J$  = 9,5 Hz, 1H, NH), 6,06 (m, 1H, H-1'), 5,41 (s, 1H, H-12), 5,34 (t,  $J$  = 10,0 Hz, 1H, H-10), 5,30 (s, 3H), 4,39 (dd,  $J$  = 4,5 Hz, 12,0 Hz, 1H), 4,34 (dd,  $J$  = 3,5 Hz, 12 Hz, 1H), 2,28 (q,  $J$  = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (dd,  $J$  = 3,5 Hz, 12 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 3H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 3H, H-14), 1,37-1,34 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 1H), 0,97 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H, H-15), 0,84 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 3H, H-16). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 172,6 (COO), 171,8 (CON), 163,5 (CON), 135,8 (C=C), 111,3 (C=C), 104,4 (C-3) 91,7 (C-10), 86,1 (C-12), 81,8 (C-12a), 80,5 (C-1'); 76,0 (C-4'); 63,1 (C-5'), 60,5 (C-3'), 51,7 (C-5a), 45,6 (C-8a), 37,4 (C-2'), 37,3 (C-6), 36,3 (C-4), 35,1 (C-1'), 34,1 (C-7), 32,7 (C-3''), 26,0 (C-14), 24,6 (C-5), 21,7 (C-8), 20,4 (C-2''), 20,2 (C-15), 13,1 (CH<sub>3</sub>), 12,6 (C-16). ESI-HRMS tìm thấy  $m/z$ : 647,30301; lý thuyết: C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 647,30407.

**Hợp chất 8b.** Hiệu suất 38 %; chất dầu; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,60 (s, 1H, NH), 7,28 (s, 1H, CH=C); 6,42 (m, 1H, 1H, H-1'), 5,38 (s, 1H, H-12), 5,30 (s, 1H); 5,29 (t,  $J$  = 10,0 Hz, 1H, H-10), 4,43 (dd,  $J$  = 4,5 Hz, 12 Hz, 1H), 4,29 (dd,  $J$  = 3,0 Hz, 12 Hz, 1H), 4,25 (q,  $J$  = 6,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,66 (d,  $J$  = 14,5 Hz, 1H), 2,45 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,42 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,22 (s,  $J$  = 4,0 Hz, 1H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,39 (s, 3H, H-14), 1,37-1,32 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,15 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,97 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 3H, H-15), 0,83 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 3H, H-16). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171,8 (COO), 171,0 (CON), 163,4 (CON), 149,9 (CON), 135,9 (C=C), 111,3 (C=C), 104,3 (C-3), 91,6 (C-10), 85,8 (C-12), 81,8 (C-12a), 80,4 (C-1'), 75,8 (C-4'), 63,1 (C-5'), 60,5 (C-3'), 51,7 (C-5a), 46,8 (C-8a), 45,7 (C-1'), 44,4 (C-3''), 37,3 (C-6), 36,3 (C-4), 34,1 (C-7), 33,1 (C-2''), 25,9 (C-14, 2CH<sub>3</sub>), 24,6 (C-5), 21,6

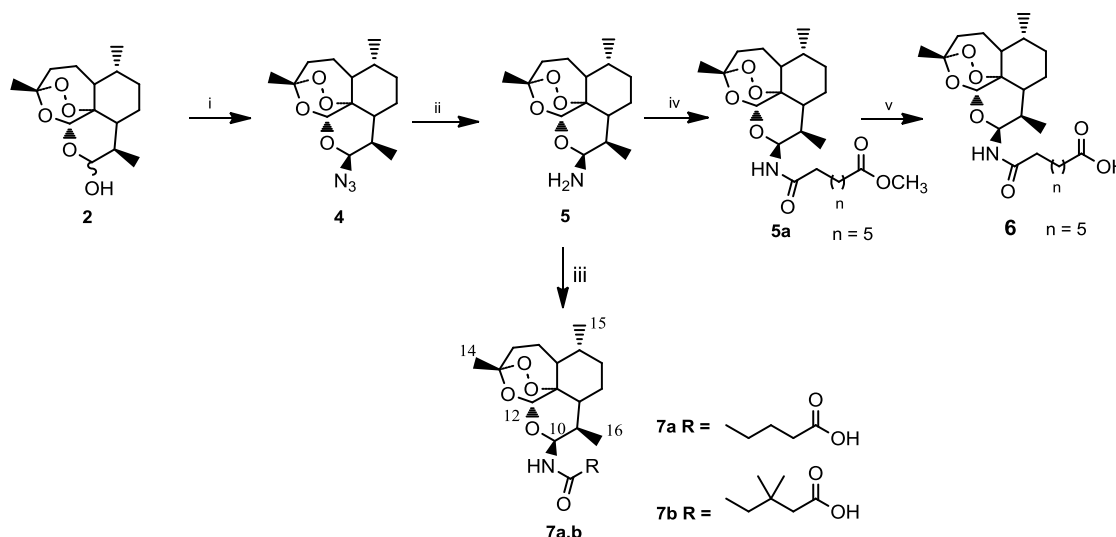
(C-7), 20,2 (C-15), 13,2 (CH<sub>3</sub>), 12,6 (C-16). ESI-HRMS tìm thấy  $m/z$ : 675,33302; lý thuyết: C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>[M+H]<sup>+</sup>: 675,33537.

**Hợp chất 8c.** Hiệu suất 43 %; chất dầu; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,80 (s, 1H, NH), 7,22 (s, 1H, CH=C), 6,11 (m, 1H, H-1'), 5,42 (s, 1H, H-12), 5,35 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-10), 5,30 (s, 2H), 4,40 (dd,  $J = 4,5$  Hz, 12,0 Hz, 1H), 4,31 (dd,  $J = 3,0$  Hz, 12,5 Hz, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,09 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 2,50-2,46 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 5H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,71 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 5H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,41 (s, 3H, H-14), 1,34 (brs, 5H), 1,30-1,26 (m, 1H), 0,97 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, H-15), 0,85 (d,  $J = 7,5$  Hz, 3H, H-16). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 173,0 (COO), 172,1

(CON), 163,0 (CON), 150,0 (CON), 135,6 (C=C), 111,2 (C=C), 104,3 (C-3), 91,7 (C-10), 85,6 (C-12), 81,8 (C-12a), 80,4 (C-1'), 75,9 (C-4'), 63,1 (C-5'), 60,7 (C-3'), 53,4; 51,7 (C-5a), 45,6 (C-8a), 37,5 (C-6), 37,3 (C-1''), 36,3 (C-4), 34,1 (C-7), 33,9 (C-6''), 28,7 (C-3''); 28,6 (C-4''), 25,9 (C-14); 25,0 (C-2'', C-5''), 24,6 (C-5), 21,6 (C-7), 20,2 (C-15), 13,1 (CH<sub>3</sub>), 12,6 (C-16). ESI-HRMS tìm thấy  $m/z$ : 689,35136; lý thuyết: C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>[M+H]<sup>+</sup>: 689,35102.

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quá trình tổng hợp các dẫn xuất 10-aminoartemisinin lai hóa với AZT được minh họa như ở sơ đồ 1 và 2.

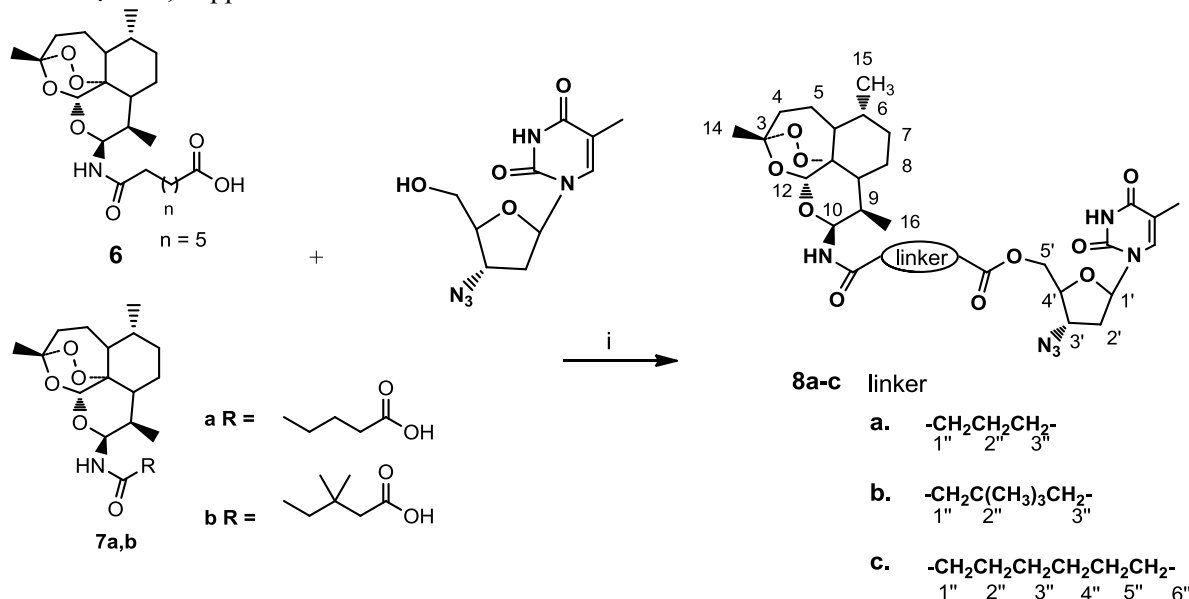


**Sơ đồ 1:** Tổng hợp các dẫn xuất artemisinin chứa mạch nhánh axit: điều kiện và tác nhân: (i) (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl, NaN<sub>3</sub>, KI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2,5 giờ; 81 %; (ii) Ph<sub>3</sub>P, THF/H<sub>2</sub>O, 65 °C, 6 giờ, 61 %; (iii) anhydrid glutaric, 3,3-dimetyl anhydrid glutaric, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8 giờ; 38-52 %; (iv) suberic axit monometyl este, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 giờ; (v) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1), NaOH 0,2 N, 8 giờ, 55 %

Trước hết, các dẫn xuất mới trung gian 10-aminoartemisinin chứa mạch nhánh axit **6** và **7a,b** được tổng hợp (sơ đồ 1). Dihydroartemisinin (**2**) được phản ứng với NaN<sub>3</sub> sử dụng tác nhân axit Lewis, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCl và một lượng nhỏ xúc tác KI. Phản ứng được thực hiện trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ở nhiệt độ nước đá trong 2,5 giờ thu được sản phẩm chính là 10β-azidoartemisinin (**4**) sau khi tách cột [16, 17]. Phản ứng của chất này với tác nhân Ph<sub>3</sub>P trong hệ dung môi THF/H<sub>2</sub>O ở 65 °C trong thời gian 8 giờ thu được sản phẩm 10β-aminoartemisinin [16]. Các hợp chất **7a,b** thu được qua phản ứng của **4** với anhydrid glutaric và 3,3-dimetyl anhydrid glutaric sử dụng hệ xúc tác EDC, DMAP trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Hợp chất **6** được điều chế qua 2 bước. Bước 1 là phản ứng của **5** với suberic axit monometyl este

trong sự có mặt của hệ xúc tác EDC, DMAP trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết lần lượt với nước, HCl 5 % và NaHCO<sub>3</sub> 5 % để thu được **5a** đủ sạch để thực hiện cho phản ứng tiếp theo. Hợp chất **5a** sau đó được thủy phân trong hỗn hợp dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) sử dụng NaOH 0,2 N. Phản ứng xảy ra gần như toàn lượng [18]. Cấu trúc của các hợp chất trung gian chứa mạch nhánh axit được khẳng định trên cơ sở của các phổ: IR, NMR và ESI-HRMS. Hợp chất **6** được sử dụng làm ví dụ để chứng minh cấu trúc của dãy các chất trung gian **6**, **7a,b** thu được. Phổ <sup>1</sup>H NMR cho thấy đầy đủ tín hiệu của các proton trong phân tử, trong đó tín hiệu của proton của NH amit ở trường thấp 8,49 ppm (d,  $J = 9,0$  Hz), tín hiệu singlet đặc trưng của của H-12

quan sát được ở 5,40 ppm.



Sơ đồ 2: Tổng hợp các hybrid **8a-c**: điều kiện và tác nhân: AZT, EDC, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nhiệt độ phòng, 12 giờ với chất **8a,b**; 15 giờ với chất **8c**

Tín hiệu dublet ( $J = 4,0$  Hz) ở 5,08 ppm là của H-10. Ngoài ra, các tín hiệu đặc trưng khác của khung artemisinin như các nhóm methyl ở vị trí 14 và 15 quan sát được dưới dạng các dublet ở 0,89 (d,  $J = 6,0$  Hz) và 0,71 ppm (d,  $J = 7,0$  Hz). Phổ  $^{13}\text{C}$  NMR cũng cho thấy sự có mặt của đầy đủ tín hiệu của các bon trong phân tử. Các tín hiệu ở 174,5; 172,3 ppm tương ứng với cacbon cacboxylic và các bon amit. Các chuyển dịch hóa học ở 103,3; 90,6; 80,1 ppm tương ứng với các cacbon đặc trưng ở C-1, C-12 và C-10 của khung artemisinin. Cuối cùng cấu trúc của hợp chất này được khẳng định qua phổ khối lượng phân giải cao. Phổ ESI-HRMS cho thấy pic  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ : 440,26478 tương ứng với công thức phân tử  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_7$ .

Các hợp chất mới của artemisinin lai hóa với AZT **8a-c** được tổng hợp như ở sơ đồ 2. Các hợp chất chứa mạch nhánh axit **6**, **7a,b** thu được ở trên được cho phản ứng với AZT trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ở nhiệt độ phòng trong 12-15 giờ trong sự có mặt của hệ xúc tác EDC, DMAP cho một loạt các hybrid mới mong muốn **8a-c** với hiệu suất khá. Phổ  $^1\text{H}$  và  $^{13}\text{C}$  của các chất lai hóa đều có sự xuất hiện của các proton và cacbon đặc trưng của nhân thymine và phần đường của nửa AZT gắn vào. Cuối cùng cấu trúc của các hybrid mới tổng hợp **8a-c** được khẳng định qua phổ NMR và ESI-HRMS.

#### 4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp một số hợp chất mới hybrid của artemisinin với AZT thông qua các hợp chất trung

gian là các dẫn xuất mới của artemisinin chứa mạch nhánh axit.

**Lời cảm ơn.** Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ Khoa học Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) qua đề tài mã số 104.01-2013.01.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Klayman, D. L. *Quinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China*, Science, (**228**), 1049-1055 (1985).
2. Lin, A. J.; Lee, M.; Klayman, D. L. *Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives. 2. Stereospecificity of the ether side chain*, J. Med. Chem., (**32**), 1249-1252 (1989).
3. Lin, A. J.; Klayman, D. L.; Milhous, W. K. *Antimalarial activity of new water-soluble dihydroartemisinin derivatives*, J. Med. Chem., (**30**), 2147 (1987).
4. Lin, A. J.; Miller, R. E. *Antimalarial activity of new dihydroartemisinin derivatives. 6. alpha-Alkylbenzylic ethers*, J. Med. Chem., (**38**), 764-770 (1985).
5. Brewer, T. G.; Peggins, J. O.; Grate, S. J.; Petras, J. M.; Levin, B. S.; Weina, P. J.; Swearengen, J.; Heiffer, M, H. *Neurotoxicity in animals due to arteether and arteether*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., (**88**), 33-36 (1994).
6. Lee, S. *Artemisinin, promising lead natural product for various drug developments*, Mini Rev. Med. Chem., (**7**), 411-422 (2007).

7. Brunetti I., Falcone A., Calabresi P., Goulette F. A., Darnowski J. W. *5-Fluorouracil Enhances Azidothymidine Cytotoxicity: In Vitro, in Vivo, and Biochemical Studies*, *Cancer Res.*, (50), 4026 (1990).
8. DeLap R., Swain S., Ong D., Rosen N., Bodurian E., Steakley C., Nazzaro D., King D., Santore G. A. *A Phase I study of zidovudine (AZT), leucovorin (Lv), and fluorouracil (FU) in patients with advanced cancer (meeting abstract)*, *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, (10), A295 (1991).
9. Browne M. J., Beitz J., Clark J. W., Cummings F. J., Weitberg A., Murray C., Darnowski J. W. *A Phase I study of zidovudine (AZT) combined with methotrexate in patients (PTS) with advanced cancer (Meeting abstract)*, *Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, (12), A451 (1993).
10. Darnowski J. W., Goulette F. A. *3'-azido-3'-deoxythymidine cytotoxicity and metabolism in the human colon tumor cell line HCT-8*, *Biochem. Pharmacol.*, (48), 1797-805 (1994).
11. (a) Wagner C. R., Ballato G., Akanni A. O., McIntee E. J., Larson R. S., Chang S. L., Abulhajj Y. J. *Potent Growth Inhibitory Activity of Zidovudine on Cultured Human Breast Cancer Cells and Rat Mammary Tumors*, *Cancer Res.*, (57), 2341-45 (1997); (b) Celewicz L.; Joz'wiak A., Ruszkowski P., Laskowska H., Olejnik A., Czarnecka A., Hoffmann M., Hladon B. *Synthesis and anticancer activity of 5'-chloromethylphosphonates of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT)*, *Bioorg. Med. Chem.*, (19), 6375-6382 (2011).
12. Zimmermann G. R., Lehra J., Keith C. T. *Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts*, *Drug Discovery Today*, (12), 34-42 (2007).
13. Jia J., Zhu F., Ma X. H., Cao Z. W., Li Y. X., Chen Y. Z. *Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives*, *Nat. Rev. Drug Disc.*, (8), 111-128 (2009).
14. Tran Khac Vu, Sachin Prakash Patil, Yoo Jin Park, Do Thi Thao. *Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity Evaluation of Novel Mannich Bases and Modified AZT Derivatives Possessing Mannich Base Moieties via Click Chemistry*, *Letters in Drug Design & Discovery*, (10), 585-593 (2013).
15. Nguyen Van Minh, Nguyen Le Anh, Do Thi Thao Tran Khac Vu. *Triazole-linked Chalcone and Flavone Hybrid Compounds Based on AZT exhibiting in vitro Anti-Cancer Activity*, *Letters in Drug Design & Discovery*, (11), 297-303 (2014).
16. Lijun X., Xin Z., Lixiang R., Haiyan M., Chun L., Wufu Z., Yanfang Z. *Design, Synthesis and Antitumor Activity of Novel Artemisinin Derivatives Using Hybrid Approach*, *Chem. Pharm. Bull.*, (59), 984-990 (2011).
17. Lê Huy Bình, Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Thị Thúy Vân, Trần Khắc Vũ. *Nghiên cứu tổng hợp chọn lọc 10 $\beta$ -azidoartemisinin*, *Tạp chí Hóa học*, (53), 35-40 (2015).
18. Theodorou V., Skobridis K., Tzakos A. G., Ragoussis V. *A simple method for the alkaline hydrolysis of esters*, *Tetrahedron Letters*, (48), 8230-8233 (2007).

Liên hệ: **Trần Khắc Vũ**

Viện Kỹ thuật Hóa học

Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

Số 1, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội

E-mail: vu.trankhac@hust.edu.vn; Điện thoại: 0904306925.