

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ 2-AMINO-5-CLORO-BENZOPHENON NGUYÊN LIỆU TRUNG GIAN QUAN TRỌNG TRONG TỔNG HỢP THUỐC AN THẦN GÂY NGỦ DIAZEPAM

Đến Tòa soạn 22-6-2007

PHAN ĐÌNH CHÂU¹, PHAN THỊ PHƯƠNG DUNG²

¹Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

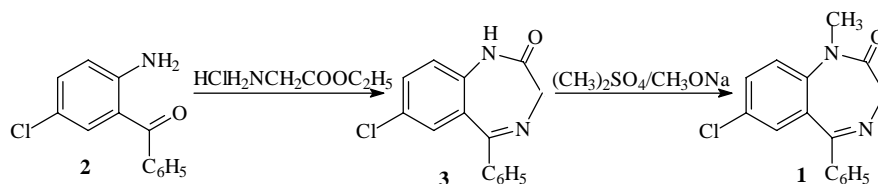
Important intermediate in the synthesis of diazepam is 2-amino-5-chloro-benzophenone (2). It was prepared in four steps from the chlorobenzene through 4-nitro-chlorobenzene (5), 4-amino-chlorobenzene (6) and 4-(N-benzoylamido)chlorobenzene (7). The structure of all compounds 2, 5, 6, 7 were supported by analytical and spectroscopic evidences.

I - MỞ ĐẦU

Diazepam (1) là một trong những thuốc an thần gây ngủ được dùng phổ biến nhất hiện nay, với các biệt dược Valium, Seduxen, Zetran,...vv. Diazepam được tìm ra và đưa vào sử dụng đại trà từ những năm 1968, trải qua gần 40 năm có mặt trên thị trường, nhưng đến nay loại thuốc này vẫn đang được các bệnh nhân ưa dùng. Ở nước ta, hiện nay nhu cầu về diazepam là khá lớn và hoàn toàn phải nhập ngoại, vì vậy, chúng

tôi đặt vấn đề nghiên cứu xây dựng quy trình sản xuất hoạt chất này, để tiến tới có thể tự sản xuất lấy phục vụ cho nhu cầu trong nước.

Có nhiều bằng sáng chế công bố [1 - 4],... về việc điều chế hoạt chất diazepam, trong đó có một số phương pháp đi từ hợp chất chìa khoá trung gian là 2-amino-5-cloro-benzophenon (2). Chúng tôi lựa chọn việc tổng hợp diazepam từ hợp chất 2 trên cơ sở phương pháp của E. Reeder [1] theo sơ đồ phản ứng sau:



Nhưng trong các công bố này không có công trình nào đề cập đến việc điều chế chất khởi đầu là hợp chất 2, do đó trong bài này chúng tôi giới thiệu phương pháp tổng hợp hợp chất nguyên liệu quan trọng đó là hợp chất 2-amino-5-cloro-benzophenon (2).

II - THỰC NGHIỆM

- Nhiệt độ nóng chảy của các chất được xác định trên máy Boetius - MK của Đức.
- Phổ IR được đo trên máy IMPACT 410, Nicolet của hãng Carl Zeiss Jena, Cộng hoà

Liên bang Đức, tại Viện Hoá học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ được đo trên máy Bruker AC-500 (500 MHz) tại Viện Hoá học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Phổ MS đo trên máy Autospect Premier của hãng Waters, Mỹ, tại Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên.

Điều chế 4-nitro-clorobenzen (5)

Cho vào bình phản ứng 25 ml (27,5 g = 0,24 mol) clorobenzen và 20 ml (36 g = 0,36 mol) H_2SO_4 đặc ($d = 1,80$), khuấy và làm lạnh bằng nước đá bên ngoài để đưa nhiệt độ hạ xuống dưới 20°C .

Vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 18 ml (0,33 mol) HNO_3 đặc (63 - 65%) vào. Quá trình nhỏ giọt duy trì ở nhiệt độ $20 - 25^\circ\text{C}$. Sau khi nhỏ giọt xong HNO_3 , khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ này sau đó đưa hỗn hợp phản ứng lên $70 - 80^\circ\text{C}$, khuấy tiếp trong 2 giờ.

Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội và cho vào bình gạn. Gạn lấy lớp hữu cơ sau đó vừa khuấy vừa đổ từ từ lớp hữu cơ vào 30 ml nước đá. Tinh thể tạo ra được lọc, rửa đến trung tính bằng nước lạnh. Lọc, hút kiệt thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm này trong 55 ml cồn 90° . Để lạnh từ từ thu được 4-nitro-clorobenzen kết tinh, để ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó lọc, thu được tinh thể 4-nitro-clorobenzen. hong khô, sấy ở nhiệt độ $50 - 60^\circ\text{C}$ thu được 23,53 g (hiệu suất 62,25%). Sản phẩm có độ chảy $82 - 83^\circ\text{C}$ (tài liệu tham khảo [10] là $82 - 83^\circ\text{C}$)

MS (m/z, %): 157 (77,75); 127 (39,66); 129 (12,69); 111 (94,66); 99 (32,63); 75 (100); 51 (14,56).

Điều chế 4-amino-clorobenzen (6)

Cho vào bình cầu 3 cổ có mắc máy khuấy cơ, sinh hàn 48 g bột sắt (0,85 mol) và 39 ml nước. Làm nóng lên $80 - 90^\circ\text{C}$, ở nhiệt độ này vừa khuấy vừa cho 4g (0,025 mol) 4-nitro-clorobenzen vào, tiếp sau đó cho 1 ml HCl đặc vào hỗn hợp phản ứng, khuấy 5 phút. Tiếp tục cho 20 g (0,127 mol) 4-nitro-clorobenzen vào; sau 10 phút cho từ từ 5 ml HCl đặc đến hết. Vừa khuấy vừa đun cách thuỷ hỗn hợp phản ứng

trong 1 giờ. Khi phản ứng kết thúc, đưa pH dung dịch về 7 - 8 bằng NaOH 30%; khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Gạn hoặc lọc nóng, sau đó để lạnh sẽ kết tủa. Lọc lấy tủa, kết tinh lại tủa trong hỗn hợp cồn - nước. Thu được 15,72 g (hiệu suất 81,5%). Sản phẩm có độ chảy $70 - 71^\circ\text{C}$ (tài liệu tham khảo [7] là 71°C).

IR (KBr), cm^{-1} : 3468, 3375 ($\nu\text{N-H}$), 1614 ($\delta\text{N-H}$, C=C).

MS (m/z, %): 127 (100); 100 (8,3); 92 (18,87); 65 (29,60); 63 (9,06); 52 (6,19).

Điều chế 4-N-benzoylamido-clorobenzen (7)

Cho vào bình cầu 3 cổ 68 ml dung dịch NaOH 10%, vừa khuấy vừa cho 12,9 g (0,1 mol) 4-cloro-anilin vào bình cầu ở nhiệt độ phòng. Tiếp theo vẫn ở nhiệt độ phòng vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp trên 14,0 g (11,6 ml; 0,1 mol) benzoyl clorua (nếu nóng lên thì làm lạnh bên ngoài bằng nước đá), thời gian cho vào hết khoảng 45 - 60 phút, duy trì ở nhiệt độ $25 - 30^\circ\text{C}$, pH lúc này khoảng 11 - 14. Sau khi cho xong, khuấy thêm 15 phút nữa.

Khi phản ứng kết thúc, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách vừa khuấy vừa cho từ từ 120 ml nước đá. Tủa tạo ra được lọc, rửa tủa với nước đá đến pH = 7 - 8. Hút kiệt nước, kết tinh lại trong hỗn hợp cồn-nước. Sấy khô thu được 15,76 g; hiệu suất 68,25%; nhiệt độ nóng chảy $192 - 194^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 3347 cm^{-1} (νNH); 1654 cm^{-1} ($\nu\text{C=O}$ amit); 1594 cm^{-1} ($\nu\text{C=C}$); 1520 cm^{-1} ($\delta\text{N-H}$); 719 cm^{-1} (C-Cl).

MS (m/z, %): 231 (M, 35,68); 105 (100,0); 77 (59,49); 51 (22,59).

Điều chế 2-amino-5-cloro-benzophenon (2)

Cho vào bình cầu 3 cổ có mắc sinh hàn, máy khuấy từ 39 g (0,138 mol) 4-N-benzoylamido-clorobenzen (7) và 39 g (0,75 mol) benzoylclorua, đun nóng hỗn hợp này lên $160 - 170^\circ\text{C}$. Tại nhiệt độ này, bắt đầu cho 58 g (0,425 mol) ZnCl_2 khan vào với tốc độ sao cho nhiệt độ trong phản ứng luôn duy trì $170 - 180^\circ\text{C}$ (khoảng trong 2 giờ). Sau khi cho xong, tiếp tục làm nóng và khuấy ở nhiệt độ này 2 giờ nữa. Tiếp đó vừa khuấy vừa đổ hỗn hợp thu được vào

một bình nón chứa 35 g đá đã đập vụn cùng 80 ml nước, sau đó vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp này đến sôi rồi đun sôi trong khoảng 20 phút. Gạn loại bỏ pha nước ở trên, pha hữu cơ ở dưới được làm lặp lại như trên 2 lần nữa.

Phần hữu cơ rắn lắng xuống dưới đáy bình được cho thêm 75 ml axit axetic, 35 ml nước, 10 ml H₂SO₄ đặc, vừa khuấy vừa đun lên 140°C (để thủy phân dẫn xuất quinarolin), duy trì ở nhiệt độ này trong 5 giờ.

Cho dịch thủy phân trên vào 125 ml nước và 20g đá đập vụn, khuấy. Khi đó tạo ra tủa của 2-amino-5-cloro-benzophenon, chiết hỗn hợp này 2 lần với benzen (2 lần × 30 ml). Gộp dịch benzen lại và chiết dịch này 3 lần với dung dịch NaOH 10% (3 lần × 30 ml) và rửa dịch benzen đến pH trung tính.

Dịch benzen được làm khan với Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan, dịch lọc cất loại benzen dưới áp suất giảm. Cân thu được 2-amino-5-cloro-benzophenon (**2**) thô. Kết tinh lại sản phẩm thô này trong 17 ml etanol 60°. Tẩy màu với than hoạt, lọc nóng loại than hoạt, dịch lọc được để lạnh thu được sản phẩm là tinh thể màu vàng. Độ chảy 95 - 96°C.

Từ pha nước, cất loại bớt etanol thu được thêm 1,1g sản phẩm. Hiệu suất tổng cộng là 12,1 g (75,9%)

IR(KBr): 3420, 3320 cm⁻¹ (νN-H); 3320 cm⁻¹ (νN-H); 3184 - 3055 cm⁻¹ (νC-H); 1772 cm⁻¹ (νC=O ceton); 1617 cm⁻¹ (δN-H); 1602

cm⁻¹ (νC=C).

MS (m/z;%): 32 (M;7,13); 230 (100); 214 (13,61); 195 (20,79); 167 (16,27); 154 (46,45); 126 (30,57); 105 (53,66); 77 (70,91); 63 (20,05); 51 (28,43).

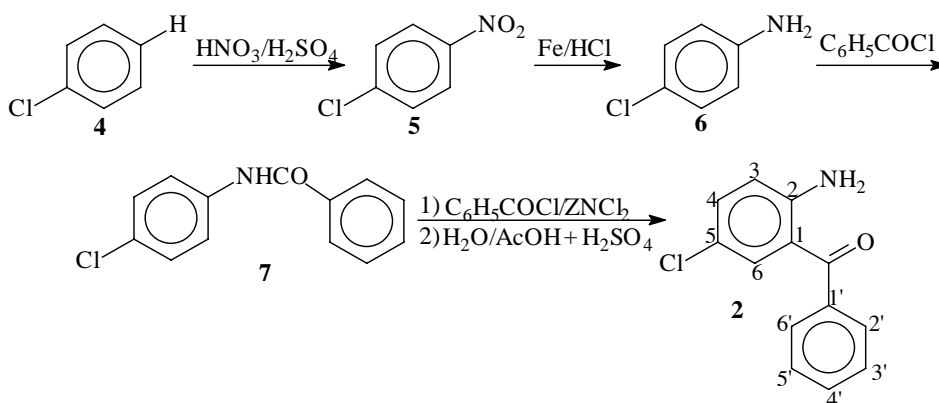
¹H-NMR (CDCl₃), δ: 6,07 (2H, s, NH₂); 6,45 - 6,75 (1H, d, J = 9,4 Hz, C3-H); 7,22 - 7,25 (1H, m, C3-H); 7,40 - 7,42 (1H, d, J = 2,5 Hz, C4'-H); 7,45 - 7,50 (2H, t, J1 = 8,0 Hz, J2 = 7,0 Hz, C3'H + C5'H); 7,53 - 7,57 (1H, m, C6-H); 7,61 - 7,65 (2H, m1, C2'-H + C6'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃), δ: 118,46 (C-3); 118,85 (C-1); 119,9 (C-5); 128,32 (C-3' + C-5'); 129,09 (C-2' + C-6'); 131,51 (C-6); 133,29 (C-4'); 134,17 (C-4); 139,34 (c-1'); 149,36 (C-2); 197,98 (C=O).

III - PHƯƠNG PHÁP, BÀN LUẬN KẾT QUẢ

Mặc dù có nhiều bằng phát minh sáng chế công bố việc điều chế diazepam đi từ 2-amino-5-cloro-benzophenon (**2**) [1, 2] nhưng không thấy tài liệu nào mô tả việc điều chế hợp chất này (có lẽ đây cũng là bí quyết công nghệ), trong lúc đó việc mua hợp chất **2** lại rất khó khăn và giá thành của nó rất đắt, vì vậy chúng tôi đặt vấn đề điều chế ra hợp chất trung gian quan trọng này.

Chúng tôi bắt đầu việc điều chế 2-amino-5-cloro-benzophenon (**2**) đi từ clorobenzen (**4**) trong 4 bước, qua dãy phản ứng sau:



Theo đây thì bước đầu tiên là nitro hoá clorobenzen (4). Về nguyên tắc thì việc nitro hoá này tùy theo tác nhân nitro hoá sử dụng, nhiệt độ phản ứng thực hiện mà sản phẩm nitro hoá tạo thành có khác nhau [5, 6] (các đồng phân mononitro-clorobenzen, các đồng phân dinitro-clorobenzen,...). Sau khi tiến hành khảo sát sự ảnh hưởng của nhiệt độ nitro hoá và tỷ lệ mol giữa các chất tác nhân nitro hoá chúng tôi thấy rằng: nếu tiến hành nitro hoá ở 20 - 25°C, bằng hỗn hợp HNO₃/H₂SO₄ đặc với tỷ lệ 1:1 ở 20 - 25°C thì sản phẩm tạo thành chủ yếu là 4-nitro-clorobenzen (80 - 90%), và bằng kết tinh phân đoạn trong ancol 90° ta thu được 4-nitro-clorobenzen (5) với hiệu suất 75,25%. Sản phẩm 5 điều chế ra dễ dàng được nhận biết qua việc xác định nhiệt độ nóng chảy (82 - 83°C), đo phổ MS (đỉnh ion phân tử ở m/z 157). Bước tiếp theo là khử hoá nhóm nitro của hợp chất 5 thành nhóm amino để tạo thành hợp chất 4-amino-clorobenzen (6). Việc khử hoá này được chúng tôi thử nghiệm với một số tác nhân khử hoá khác nhau. Kết quả các khảo sát cho thấy nếu phản ứng khử hoá thực hiện với tác nhân khử thông thường là bột sắt trong axit clohidric [7] trên nhiệt độ đun cách thủy cho hiệu suất cao nhất, lúc này hiệu suất thu được hợp chất 6 đạt 81,5%. Tiếp theo, trước lúc thực hiện phản ứng C-acyl hoá, chúng tôi bảo vệ nhóm amino của hợp chất 6 bằng benzoyl clorua trong môi trường nước - kiềm [8] ở nhiệt độ phòng để được dẫn xuất N-benzoyl-amido-clorobenzen (7), một cách dễ dàng, cho hiệu suất 68,25%. Sự tạo thành hợp chất amit 7 được nhận biết qua nhiệt độ nóng chảy (192 - 194°C) (hợp chất amin 6 nóng chảy ở 71°C), phổ IR và phổ khối MS của nó. Trong phổ IR có xuất hiện dao động 1654 cm⁻¹ chứng tỏ có sự hiện diện của nhóm CO amit thế. Còn trong phổ khối MS có pic ion phân tử ở m/z 231, điều đó khẳng định hợp chất 6 đã được benzoyl hoá thành hợp chất 7. Cuối cùng thực hiện phản ứng Friedels-Craft để C-benzoyl hoá hợp chất 7 với benzoyl clorua có xúc tác Lewis axit. Chúng tôi sử dụng ZnCl₂ khan xúc tác cho phản ứng này. Tiếp đó là thủy phân sản phẩm C-benzoyl hoá trong hỗn hợp nước, axit axetic và H₂SO₄ [9], thu được 2-amino-5-cloro-benzophenon (2) với hiệu suất 75,9%. Một điều khá thú vị chúng tôi phát hiện

thấy trong quá trình nghiên cứu là: nếu quá trình bảo vệ hợp chất 6 bằng việc axetyl hoá để tạo ra N-axetylamido-clorobenzen thì khi tiến hành phản ứng Friedels-Craft C-axyl hoá với tác nhân benzoyl clorua trong xúc tác AlCl₃, sau đó thủy phân để loại nhóm axetyl trong hỗn hợp nước-axit axetic/axit sunfuric sẽ thu được hỗn hợp của cả 2-amino-5-clorobenzophenon (2) lẫn 2-amino-5-cloro-axetophenon, còn nếu cả bước bảo vệ N-axyl hoá lẫn bước C-axyl sử dụng tác nhân benzoyl clorua xúc tác là ZnCl₂ thì kết quả chỉ thu được duy nhất hợp chất 2 mà thôi. Sự tạo thành của hợp chất 2 này được nhận biết qua nhiệt độ nóng chảy (95 - 96°C) và các phổ IR, MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR của nó.

IV - KẾT LUẬN

- Đã xây dựng được quy trình tổng hợp được 2-amino-5-cloro-benzophenon (2) - nguyên liệu trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp thuốc an thần gây ngủ diazepam - đi từ clorobenzen thông qua các hợp chất 4-nitro-clorobenzen (4), 4-amino-clorobenzen (5), 4-N-benzoylamino-clorobenzen (7) có các thông số tối ưu, hiệu suất của các giai đoạn tạo hợp chất 4 là 81,5%, hợp chất 5 là 68,25%, hợp chất 6 là 75,90%.

- Cấu trúc của 2-amino-5-cloro-benzophenon (2) cũng như cấu trúc của các hợp chất trung gian 4, 5, 7 đều đã được xác định, nhận dạng qua các hằng số vật lý và số liệu một số loại phổ của chúng.

Công trình được hoàn thành với sự tài trợ của chương trình nghiên cứu cơ bản giai đoạn 2006-2008. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. E. Reeder. U. S. Pat., 3.371,085 (1968).
2. Sternbach ..., I. Reeder. J. Org. Chem., 26, 4936 (1961).
3. Stanley C. et al. J. Org. Chem., 27, 4936 (1964).
4. A. G. Archer, L. H. Sternbach. U. S. Pat., 3,144,439 (1964).

5. R. Bassa. *Organicum szerves kémiai praktikum*. Muszaki Könyvkiadó Budapest, 271 (1967).
6. R. S. Schreiber. *Organic Syntheses*, Vol. 41, 45 (Second printing, 1953).
7. Volger's. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. Fourth edition, 660 - 661 (1984).
8. Phan Đình Châu, Phan Lệ Thủy. Nghiên cứu sản xuất mebendazol, Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ năm 1990.
9. Kisfaludy L. et al.. *Hung. Pat.*, 154, 190 (1968).
10. Aldrich. *Catalog of Handbook of Fine Chemicals*, 1990 - 1991.