

TỔNG HỢP FELODIPIN

Phạm Hoài thanh Vân*, Lê Minh Trí*, Trần Thành Đạo*, Võ Quang Hùng*

TÓM TẮT

Mục tiêu: tối ưu hoá các điều kiện phản ứng để tổng hợp felodipin, thuốc trị tăng huyết áp hiện đang sử dụng rất phổ biến trong nước.

Phương pháp nghiên cứu: áp dụng phản ứng Hansch với hai giai đoạn, trong đó các điều kiện phản ứng như nhiệt độ, tỉ lệ và nồng độ các chất phản ứng được khảo sát nhằm tìm thông số tối ưu.

Kết quả: đã xác định được qui trình thích hợp để điều chế felodipin với hiệu suất tổng cộng trên 45% và sản phẩm đạt tiêu chuẩn qui định trong Dược điển Anh 2007.

Kết luận: qui trình điều chế với các thông số đã khảo sát có thể áp dụng trong sản xuất.

Từ khóa: felodipine, Hansch reaction, MBI (methyl benzyliden intermediate)

ABSTRACT

SYNTHESIS OF FELODIPINE

Pham Hoai Thanh Van, Le Minh Tri, Tran Thanh Dao, Vo Quang Hung

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 105 – 109

Objective: optimization of synthetic conditions for preparing of felodipine a well known as an anti-hypertension agent.

Method: the Hansch reaction was applied over two steps, in which the synthetic conditions (temperature, rate of reagents, catalyst, solvents for purification) were investigated.

Results: a suitable procedure for synthesis of felodipine was established with the total yield over 45 % and the final product conformed to the specifications of felodipine referring to BP 2007.

Conclusion: this procedure can be applied for making felodipine.

Keywords: felodipine, Hansch reaction, MBI (methyl benzyliden intermediate).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, cao huyết áp ước tính gây ra khoảng 4,5% bệnh tật chung của toàn cầu và thường gặp ở các nước phát triển cũng như các nước đang phát triển(1). Điều trị cao huyết áp ngày nay dùng thuốc là chính, song các nguyên liệu để sản xuất thuốc điều trị cao huyết áp ở Việt Nam hầu hết phải nhập từ nước ngoài. Felodipin là một thuốc hạ huyết áp thuộc nhóm chẹn kênh calci, là một trong những thuốc được ưu tiên lựa chọn bởi những ưu điểm riêng như: thời gian bán thải dài, liều dùng thấp, chỉ sử dụng một liều duy nhất trong ngày (dễ tuân trị, tránh được hiện tượng

quên thuốc ở người cao tuổi)... và đã được đưa vào dược điển nhiều nước (5).

Đề tài “tổng hợp felodipin” được chọn để nghiên cứu với các mục tiêu chính như sau:

- Khảo sát các phương pháp điều chế felodipin. Từ đó chọn phương pháp và nguyên liệu thích hợp nhất để điều chế felodipin.
- Kiểm nghiệm một số tiêu chuẩn sản phẩm theo tiêu chuẩn của Dược Điển Anh BP 2007.

* Bộ môn Hoá Dược – Khoa Dược – ĐHYD TP. HCM

Địa chỉ liên hệ: PGS.TS. Lê Minh Trí

ĐT: 0903.71.81.90

Email: leminhtri@media.net.vn

NGUYÊN VẬT LIỆU-THIẾT BỊ-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nguyên vật liệu

Các hoá chất dùng trong tổng hợp: 2,3-dichlorobenzaldehyd, methyl acetoacetat, ethyl-3-aminocrotonat, piperidin, isopropylalcol, diisopropyl ether ...

Trang thiết bị kiểm nghiệm và nghiên cứu

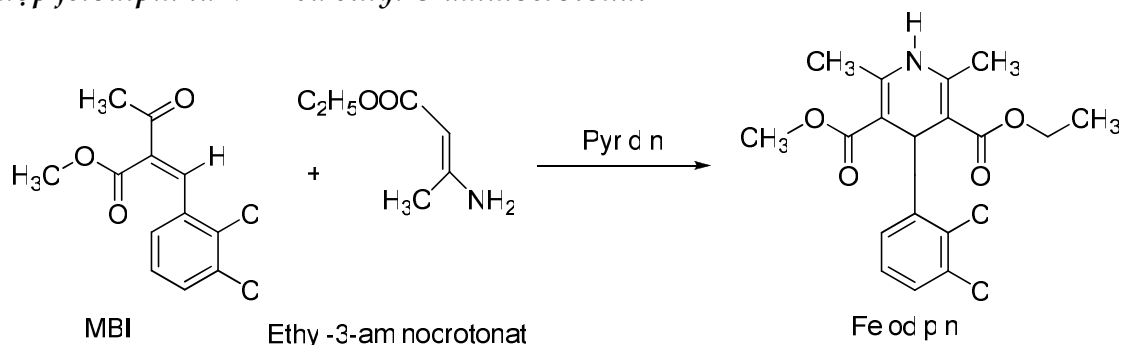
Máy đo IR FTIR-8201 PC (Shimadzu), máy đo UV U-2010 spectrophometer (Hitachi), Nhật, máy đo điểm chảy Gallenkamp (Anh), các thiết bị tổng hợp.

Phương pháp nghiên cứu

Điều chế felodipin (1): phản ứng Hansch theo hai giai đoạn sau

Giai đoạn 1: tạo methyl benzyliden intermediate (MBI)

Tổng hợp felodipin từ MBI và ethyl-3-aminocrotonat



Hình 2. Tổng hợp felodipin từ MBI với ethyl-3-aminocrotonat

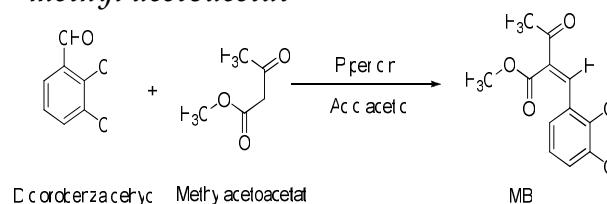
Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng tổng hợp: quá trình khảo sát phản ứng được đánh giá qua sắc ký lớp mỏng: nhiệt độ phản ứng (70, 80 và 90 °C), tỷ lệ mol giữa MBI với ethyl-3-aminocrotonat (1:1,1; 1:1,2 và 1:1,3) và tỷ lệ xúc tác pyridin so với MBI (1:20; 1:10 và 1,5)

Phương pháp kiểm nghiệm sản phẩm

Felodipin tổng hợp được định tính (phương pháp UV-Vis, IR, độ chảy) và mất khối lượng do sấy khô, định lượng (phương pháp môi trường khan với cerium sulfat 0,1 M) theo dược điển Anh 2007 (BP 2007)

Giai đoạn 2: tạo felodipin với xúc tác là pyridin.

Tổng hợp MBI từ 2,3-dichlorobenzaldehyd và methyl acetoacetat



Hình 1. Tổng hợp MBI từ 2,3-dichlorobenzaldehyd và methyl acetoacetat

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp: quá trình khảo sát phản ứng được đánh giá qua SKLM. Nhiệt độ phản ứng (50, 60 và 70 °C), tỷ lệ mol 2,3-dichlorobenzaldehyd : methyl acetoacetat (1:1,2; 1:1,3 và 1:1,4) và lượng xúc tác piperidin và acid acetic (1:20; 1:10 và 1:5)

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng hợp MBI từ 2,3-dichlorobenzaldehyd và methyl acetoacetat

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp

Cho vào bình cầu dung tích 25 ml 0,525 g (3 mmol) 2,3-dichlorobenzaldehyd trong 3 ml isopropyl alcol và 0,39 g (3,6 mmol) methyl acetoacetat, tỷ lệ xúc tác piperidin và acid acetic so với 2,3-dichlorobenzaldehyd là 1:10, t = 4 giờ, thay đổi nhiệt độ phản ứng từ 50-70°C và theo dõi bằng SKLM.

Nhiệt độ: 60°C là tối ưu

Bảng 1. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở nhiệt độ 50, 60 và 70 °C

Nhiệt độ	50°C	60°C	70°C
Hiệu suất (%)	50,3	55	54,1
	51,0	54,8	53,8
	50,8	56,1	53,5
Hiệu suất trung bình (%)	50,7	55,3	53,8

Tỷ lệ mol tối ưu của các chất tham gia phản ứng: 1:1,4

Tiến hành phản ứng tương tự ở 60 °C và thay đổi tỉ lệ mol của 2,3-diclorobenzaldehyd và methyl acetoacetat là 1:1,2, 1:1,3 và 1:1,4.

Bảng 2. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở tỷ lệ mol 1:1,2, 1:1,3 và 1:1,4

Tỷ lệ mol	1:1,2	1:1,3	1:1,4
Hiệu suất (%)	60,3	65	64,1
	61,0	64,8	64,8
	60,8	64,1	65,5
Hiệu suất trung bình (%)	60,7	64,6	64,8

Tỷ lệ xúc tác piperidin và acid acetic tối ưu là 1:5

Tiến hành phản ứng ở 60°C, tỉ lệ 2,3-diclorobenzaldehyd và methyl acetoacetat là 1:1,4.

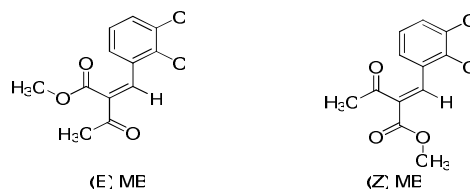
Thay đổi tỉ lệ xúc tác là 1:20, 1:10 và 1:5 so với lượng 2,3-diclorobenzaldehyd.

Bảng 3. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở tỷ lệ xúc tác 1:20, 1:10 và 1:5

Tỷ lệ xúc tác	1:20	1:10	1:5
Hiệu suất (%)	55,3	64,4	65,1
	56,0	65,1	65,8
	55,5	64,8	64,5
Hiệu suất trung bình (%)	55,6	64,7	65,1

Tinh chế (3)

Hỗn hợp thu được sau phản ứng tổng hợp MBI là một hỗn hợp gồm vết nguyên liệu đầu 2,3-diclorobenzaldehyd và hỗn hợp MBI và 2 đồng phân E và Z.



Hình 3. Cấu trúc đồng phân E và Z của MBI

Do tính chất vật lý của đồng phân E và Z khác nhau: đồng phân E ở dạng tinh thể rắn khác với đồng phân Z ở dạng lỏng nên kết tinh hỗn hợp sau phản ứng ở t° 0-5 °C trong 10-12 giờ để tách 2 đồng phân này. Lọc (E) MBI dưới áp suất giảm và rửa với 5 ml isopropyl alcol lạnh. Sấy khô. Phần dịch lọc tiến hành cô quay ở nhiệt độ 60 °C, áp suất giảm còn 3 ml, đun nóng dịch lọc ở 60 °C trong 1 giờ, ở điều kiện này có sự chuyển đổi từ đồng phân Z sang đồng phân E, kết tinh lần 2. Lọc, rửa và gộp MBI lần 1 và lần 2 thu được hiệu suất 64,9%

Tổng hợp felodipin từ MBI và ethyl-3-aminocrotonat

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp

Cho vào bình cầu dung tích 25 ml 0,273 g (1 mmol) MBI trong 2 ml ethanol tuyệt đối, tỷ lệ mol giữa MBI với ethyl-3-aminocrotonat là 1:1, tỷ lệ xúc tác pyridin so với MBI là 1:10, t = 4 giờ, chỉ thay đổi nhiệt độ phản ứng từ 70-90 °C và theo dõi bằng SKLM.

Nhiệt độ: tối ưu là 80°C

Tiến hành làm phản ứng ở nhiệt độ 70°C, 80°C v 90°C, so sánh hiệu suất

Bảng 4. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở nhiệt độ 70, 80 và 90 °C

Nhiệt độ	70°C	80°C	90°C
Hiệu suất (%)	58,3	60,1	45,8
	58,8	59,3	46,2
	57,5	60,0	46,0
Hiệu suất trung bình (%)	58,2	59,8	46,0

Tỷ lệ mol các chất phản ứng tối ưu là 1:1,3

Nhiệt độ phản ứng 80°C, các điều kiện khác tương tự như phương pháp nghiên cứu.

Tiến hành làm phản ứng ở tỷ lệ mol từ 1:1,1–1:1,3 để so sánh hiệu suất phản ứng.

Bảng 5. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở tỷ lệ mol 1:1,1; 1:1,2 và 1:1,3

Tỷ lệ mol	1:1,1	1:1,2	1:1,3
Hiệu suất (%)	61,3	63,7	64,1
	61,0	64,1	63,8
	60,8	63,1	63,5
Hiệu suất trung bình (%)	61,0	63,6	63,8

Tỷ lệ xúc tác pyridin và MBI tối ưu là 1:10

Tiến hành phản ứng ở 80°C, tỷ lệ mol giữa MBI và ethyl-3-aminocoronat I 1:1,3.

Thay đổi tỷ lệ mol xúc tác từ 1:20, 1:10 và 1:5, so sánh hiệu suất phản ứng.

Bảng 6. So sánh hiệu suất phản ứng thu được ở tỷ lệ xúc tác 1:20, 1:10 và 1:5

Tỷ lệ xúc tác	1:20	1:10	1:5
Hiệu suất (%)	57,3	63,4	62,5
	58,0	62,1	60,8
	58,5	62,8	61,5
Hiệu suất trung bình (%)	57,9	62,7	61,6

Từ các kết quả khảo sát trên, tổng hợp felodipin 3 lần theo các thông số tối ưu và lấy kết quả trung bình, hiệu suất tổng cộng tổng hợp felodipin qua 2 giai đoạn là 41,5%

Tinh chế

Kết thúc phản ứng, đem dịch phản ứng cô quay ở nhiệt độ 50°C, áp suất giảm để loại dung môi. Hòa tan cần thu được trong 3 ml dicloromethan, lắc tan. Thêm 0,1 ml HCl 24% (pH acid) tiếp tục lắc, thêm tiếp 10 ml H₂O và chuyển qua bình lắng gạn, gạn lấy lớp dicloromethan. Tiếp tục cô quay ở nhiệt độ 50°C, áp suất giảm để loại lớp dicloromethan. Thêm vào 3 ml diisopropyl ether, kết tinh felodipin.

Sau khi felodipin kết tinh, làm lạnh ở nhiệt độ 0-5°C trong 3-4 giờ để ổn định kết tinh. Lọc dưới áp suất giảm thu được felodipin tinh khiết.

Kiểm tra độ tinh khiết của felodipin bằng SKLM: bản mỏng tráng sẵn Kieselgel 60 F254 (Merck), hệ dung môi ethyl acetat-cyclohexan (4:6), phát hiện bằng đèn UV 254 nm

Nhận xét: sau khi tinh chế, felodipin tương đối tinh khiết. So sánh với felodipin đối chiếu felodipin tổng hợp được có màu sắc, kích thước và R_f giống nhau.

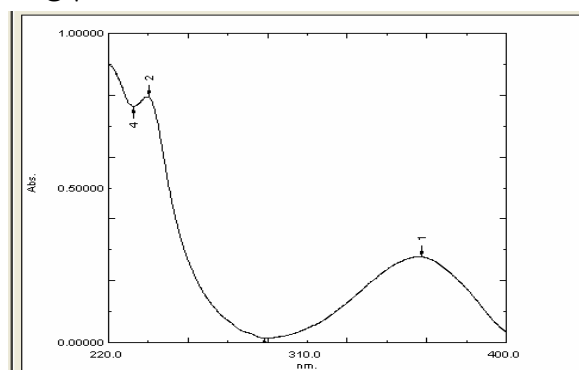
Kiểm nghiệm một số tiêu chuẩn felodipin theo BP 2007

Cảm quan

Tinh thể trắng đến vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan hoàn toàn trong acetone, ethanol, methanol và trong dicloromethan.

Định tính

UV

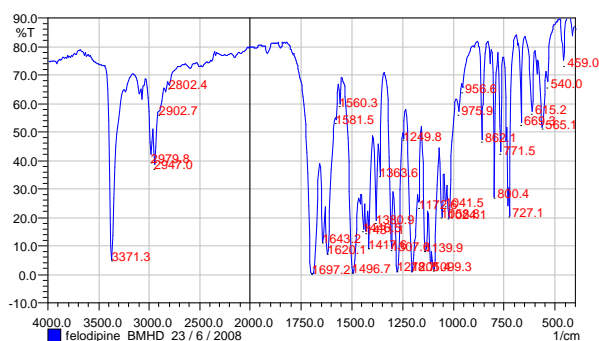


Hình 4. Định hấp thu cực đại của felodipin tổng hợp được

Bảng 8. Độ hấp thu cực đại của felodipin tổng hợp được

STT	Bước sóng (nm)	Độ hấp thu	Tỉ số giữa 2 độ hấp thu
1	361,8	0,27725	0,35
2	238,2	0,79530	

Tỷ số độ hấp thu cực đại của felodipin ở bước sóng 361 nm và 238 nm là 0,35 phù hợp với định tính theo BP 2007 (tỉ số độ hấp thu giữa 2 bước sóng trên là 0,34-0,36)



IR: mẫu thử felodipin được đo bằng phổ hồng ngoại bằng phương pháp dập viên KBr và đối chiếu với phổ hồng ngoại của felodipin có trong tài liệu tham khảo (6).

Hình 5. Phổ hấp thụ hồng ngoại của felodipin tổng hợp được

Theo tài liệu tham khảo (6), felodipin có các đỉnh chủ yếu ở các số sóng 1698, 1496, 1206 và 1099 cm^{-1} . Phổ hồng ngoại của mẫu thử và phổ chuẩn tương đương nhau. Phổ IR của chất tổng hợp được có các đỉnh đặc trưng của các nhóm chức: nhân thơm $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1600-1500 cm^{-1} , $\delta_{\text{N-H}}$ 1655-1620 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1850-1650 cm^{-1} .

Điểm chảy: 144-146°C (tương tự với felodipin nguyên liệu cung cấp từ nhà máy Pymepharco)

Định lượng và mất khối lượng do sấy khô

Hàm lượng felodipin tính trên chế phẩm sấy khô là 99,4% và độ ẩm là 0,5%.

KẾT LUẬN

Từ các nguyên liệu đầu là diclorobenzaldehyd và methylaceto acetat để tạo MBI sau đó cho MBI phản ứng với ethyl-3-aminocrotonat để tạo felodipin. Các phản ứng đã được nghiên cứu các điều kiện tối ưu (nhiệt độ, tỉ lệ mol các chất phản ứng, tỉ lệ mol chất xúc tác), điều kiện tinh chế. Felodipin tổng hợp được đáp ứng yêu cầu của Dược điển Anh 2007 về định tính, định lượng. Quy trình tổng hợp hoàn toàn có thể triển khai sản xuất thử và đã được áp dụng trong các bài thực tập cho học viên lớp cao học tại khoa Dược – Đại Học Y Dược TP.HCM trong năm 2008.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Astra Aktiebolag (1999), Manufacturing process for felodipin, US patent 5,942,624.
2. BP 2007 - CD Rom
3. Desai, Ranjit (1997), Process to prepare dihydropyridine and derivatives thereof, PCT/US96/20383
4. Dương Chí Uy (2006), Tăng huyết áp: hướng dẫn điều trị của WHO/ISH & JNC VII, Thời sự tim mạch học, 99, tr. 6-8
5. MediMedia Asia (2003), CD-Rom
6. Pharmaceutical Press (2004), Clarke's analysis of drugs and poisons, 3rd edition, volume II, pp. 1018-1019.

