Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp fenofibrat

Nguyễn Văn Giang[1]*, Nguyễn Trà My[1], Nguyễn Thị Hằng[1], Trần Hoàng Vũ[1]
Lê Thị Thu Hằng[2], Nguyễn Đình Luyện[1], Nguyễn Văn Hải[1]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội
[2]Viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

Summary

In this paper, a process for synthesis of fenofibrate (1) has been developed from anisole in 61.1% overall yield. This process included four steps: acylation; demethylation; Bargellini reaction; esterification, wherein the esterification step was improved using p-toluensulfonic acid (PTSA) as catalyst. The structure of obtained compounds was determined by IR, NMR spectrocopies and MS. This process has been suitable for large-scale synthesis.

***Keywords**: p-toluensulfonic acid, fenofibric acid, anisol, fenofibrate.*

Đặt vấn đề

Fenofibrat (**1**), biệt dược: Tricor) là một trong những thuốc hạ lipid máu thuộc nhóm fibrat được sử dụng phổ biến trên thế giới. Đây là một dạng tiền thuốc (prodrug), khi được hấp thu vào máu nó sẽ bị thủy phân nhóm ester để tạo thành chất có hoạt tính là acid fenofibric (**2**) [1]. So với các dẫn chất cùng nhóm, hoạt chất này có nhiều ưu điểm như tác dụng dược lý cao, ít tác dụng phụ. Ngoài ra, so với các thuốc nhóm statin, fenofibrat nổi bật nhờ tính an toàn, tác dụng tốt trên hầu hết các chứng tăng lipid máu và làm tăng các cholesterol tốt. Hơn nữa, fenofibrat có thể được dùng phối hợp với các thuốc thuộc nhóm statin nhằm làm tăng hiệu quả và tính an toàn.

Tham khảo các tài liệu công bố về các phương pháp tổng hợp fenofibrat [2-8] cho thấy phương pháp sử dụng phản ứng tạo ester giữa acid fenofibric và isopropanol (IPA) là phương pháp khả thi có khả năng ứng dụng ở quy mô công nghiệp. Tuy nhiên, các tác nhân và xúc tác cho phản ứng tạo ester này như $SOCl_2$, H_2SO_4 khó triển khai ở quy mô công nghiệp do vấn đề về môi trường, xử lý khối phản ứng hoặc sử dụng lượng lớn xúc tác [3, 6]. Nhằm cải tiến quy trình tổng hợp fenofibrat có thể ứng dụng vào sản xuất nguyên liệu hóa dược này tại Việt Nam, bài báo này chúng tôi công bố phương pháp mới tạo fenofibrat (**1**) từ acid fenofibric (**2**) và IPA sử dụng xúc tác acid *p*-toluensulfonic (PTSA). Quá trình tổng hợp fenofibrat được tiến hành qua 2 giai đoạn: Giai đoạn 1: Tổng hợp acid fenofibric (**2**) từ anisol; Giai đoạn 2: Ester hóa acid fenofibric tạo fenofibrat sử dụng xúc tác PTSA.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Văn Giang
Email: giangnvhup.edu.vn
Ngày nhận: 20/10/2020
Ngày phản biện: 06/12/2020
Ngày duyệt bài: 22/01/2021

Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

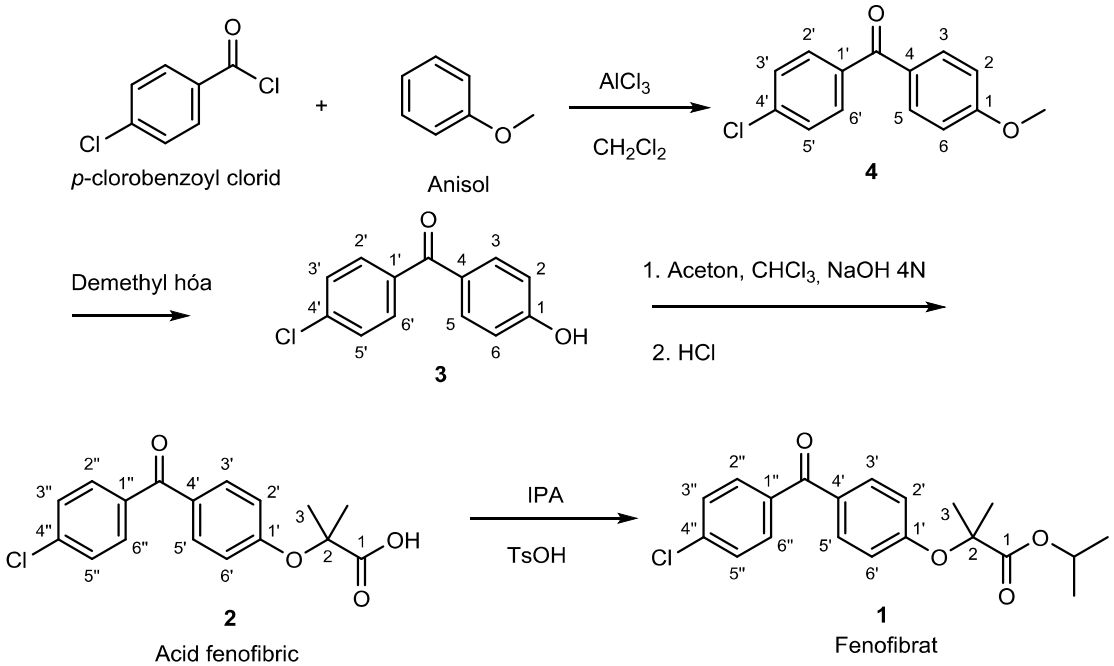
Nguyên liệu

Các hoá chất: *p*-clorobenzoyl clorid 98% và anisol 98% (Trung Quốc), $AlCl_3$ khan 98% và HBr 47% (Hãng Acros) và các hóa chất cần thiết khác có nguồn gốc Trung Quốc.

Phương pháp nghiên cứu

Theo dõi tiến triển của phản ứng và xác định độ tinh khiết của sản phẩm tổng hợp bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (***SKLM***) và phương pháp đo nhiệt độ nóng chảy. ***SKLM*** được thực hiện trên bản mỏng silica gel 60 F_{254} với các hệ dung môi khai triển khác nhau thích hợp; quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Cấu trúc của các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối được xác định bằng các phương pháp phổ: phổ khối lượng (***MS***), phổ hồng ngoại (***IR***), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (***NMR***).

Tổng hợp hóa học được tiến hành theo sơ đồ 1:



Sơ đồ 1. *Sơ đồ quá trình tổng hợp fenofibrat từ anisol*

Kết quả nghiên cứu

Giai đoạn 1: Tổng hợp acid fenofibric (2) từ anisol

Tổng hợp (4-clorophenyl)(4-methoxyphenyl)methanon (4) từ anisol

Trong bình cầu 2 cổ dung tích 100 ml có chứa que khuấy từ, được lắp sinh hàn và nhiệt kế, thêm vào 5,1 g (0,046 mol) $AlCl_3$ khan, 5,0 ml (0,046 mol) anisol vào 15 ml diclomethan (DCM), khuấy đều, làm lạnh bằng nước đá đến 0 ^{0}C, sục khí N_2. Sau đó, thêm từ từ 5 ml (0,039 mol) *p*-clorobenzoyl clorid vào hỗn hợp trên, giữ khối phản ứng ở 0 ^{0}C trong 1 giờ, sau đó tăng nhiệt từ từ đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 24 giờ. Sau phản ứng, làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng 200 ml nước đá và bổ sung 15 ml HCl 10 M. Chiết pha nước bằng DCM, rửa pha hữu cơ bằng nước (3 lần) và dung dịch Na_2CO_3 5% (3 lần), sau đó được rửa lại bằng nước. Làm khan hỗn hợp bằng Na_2SO_4 khan và loại bỏ dung môi bằng cất quay chân không thu được chất **4** là chất rắn màu trắng, khối lượng 8,9 g (hiệu suất 93,1**%**); R_f = 0,58 (DCM : MeOH = 50:1); t_{nc} (^{0}C) 121,5 - 123,0; Kết quả phân tích phổ: ***MS*** (ESI, MeOH), *m/z* 246,8 $[M+H]^+$, CTPT: $C_{14}H_{11}ClO_2$. ***IR*** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3070, 3014 (C-$H_{thơm}$); 2968, 2935, 2841 (C-H_{no}); 1639 (C=O); 1602, 1504 (C=C thơm). ***^{1}H-NMR*** (500 MHz, DMSO - d_6), δ (ppm): 7,74 (2H, d, *J* = 9,0 Hz , H-2', H-6'); 7,69 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-2, H-6); 7,59 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-3', H-5'); 7,08 (2H, d, *J* = 8,5Hz, H-3, H-5); 3,85 (3H, s, H-7). ***^{13}C-NMR*** (125 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 193,18 (C=O); 163,05 (C-4); 136,89 (C-4'); 136,37 (C-1'); 132,08 (C-2', C-6'); 131,04 (C-2, C-6); 128,99 (C-1); 128,47 (C-3', C-5'); 113,89 (C-3, C-5); 55,51 (CH_3-O-).

Tổng hợp (4-clorophenyl) (4-hydroxyphenyl) methanon (3) từ chất 4

Cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 100 ml có chứa que khuấy từ, hỗn hợp gồm 8,5 g chất **4**, 20 ml toluen. Sau đó lắp dụng cụ Dean – Stark, hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 1 giờ để loại nước từ hỗn hợp, tiếp đó hỗn hợp được làm lạnh về 40^{0}C và thêm dần 8,0 g $AlCl_3$ khan. Sau đó, khối phản ứng được đun hồi lưu 2 giờ rồi làm lạnh về nhiệt độ phòng và rót vào hỗn hợp gồm 100 g nước đá và 6 ml dung dịch HCl đặc, kèm khuấy mạnh hỗn dịch thêm 1 giờ. Sản phẩm dưới dạng kết tủa được lọc, rửa bằng nước cất và cuối cùng rửa bằng DCM thu được sản phẩm thô **3**. Kết tinh sản phẩm thô **3** trong EtOH 70% thu được chất **3** tinh khiết là tinh thể màu trắng, khối lượng 7,21 g (hiệu suất 90,0%), R_f = 0,23 (n – hexan : EtOAc : aceton = 6,0 : 1,0 : 1,0

(thêm 2 giọt acid acetic); tnc (^oC) 178 - 180 (tài liệu [6] 178 ^oC); Kết quả phân tích phổ: ***MS*** (ESI, MeOH), m/z 232,8 $[M]^+$, CTPT: $C_{13}H_9ClO_2$. ***IR*** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3312 (OH), 1641 (C=O); 1595, 1566 ($C=C_{thơm}$). ***^{1}H-NMR*** (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 10,49 (1H, s, H_{OH}); 7,64 (6H, m, H_{Ar}); 6,91 (2H, m, H_{Ar}); ***^{13}C-NMR*** (125 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 193,62 (C=O); 162,64 (C-1); 137,24 (C-4'); 137,13 (C-1'); 132,99 (C-2', C-6'); 131,49 (C-3, C-5); 128,97 (C-4); 128,05 (C-3', C-5'); 115,80 (C-2, C-6).

Tổng hợp acid fenofibric (2) từ phenol 3

Trong bình cầu đáy tròn dung tích 50 ml có chứa que khuấy từ, hoà tan 2,36 g (0,01 mol) chất **3** trong 20,0 ml aceton, khuấy đến khi tan. Thêm 2,0 g NaOH (dạng rắn), khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ thường. Sau đó, thêm 1,5 ml $CHCl_3$ (0,018 mol), đun hồi lưu ở 60 ^oC trong 4 giờ. Kết thúc phản ứng, cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Cắn còn lại hoà tan trong H_2O, acid hoá bằng acid HCl loãng đến pH 2 - 3, xuất hiện tủa, lọc thu tủa. Sau đó hòa tan tủa trong 100 ml $NaHCO_3$ bão hòa, khuấy kĩ, lọc thu dịch, loại bỏ tủa. Tiếp tục acid hóa bằng acid HCl loãng đến pH 2-3, acid fenofibric sẽ kết tủa, lọc thu được sản phẩm thô. Kết tinh lại sản phẩm thô bằng EtOH 50%. Lọc thu sản phẩm **2** dưới dạng tủa, sấy thu được chất rắn màu trắng, khối lượng 2,58 g (hiệu suất 81,1%), R_f = 0,15 (*n* – hexan : EtOAc : aceton = 6,0 : 1,0 : 1,0 (thêm 2 giọt acid acetic); t_{nc} (^0C) 181-182 (tài liệu [6] 182 ^0C); Kết quả phân tích phổ: ***MS*** (ESI, MeOH), *m/z* 318,8 $[M]^+$, CTPT: $C_{17}H_{15}ClO_4$. ***IR*** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3312 (OH), 1641 (C=O); 1595, 1566 ($C=C_{thơm}$). ***^{1}H-NMR*** (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 7,72 (2H, d, *J* = 7,5 Hz , H-2'', H-6''); 7,70 (2H, d, *J* = 6,5 Hz, H-3', H-5'); 7,61 (2H, d, *J* = 10,5 Hz, H-3'', H-5''); 6,93 (2H, d, *J* = 9 Hz, H-2', H-6'); 2,50 (6H, s, $2CH_3$); 1,59 (1H, s, H_{OH}); ***^{13}C-NMR*** (125 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 193,20 (C=O); 174,31 (C-1); 159,48 (C-1'); 136,96 (C-4''); 136,25 (C-1''); 131,78 (C-2'', C-6''; 131,13 (C-3', C-5'); 129,31 (C-4'); 128,55 (C-3'', C-5''); 117,06 (C-2', C-6'); 78,87 (C-2); 25,05 (C-3 và CH_3).

Giai đoạn 2: Tổng hợp fenofibrat (1) từ acid 3

Cho vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 ml có chứa que khuấy từ lần lượt: 1,5 g (0,0047 mol) acid fenofibric, 5,0 ml isopropanol, và PTSA (5% mol), 0,5 ml $CHCl_3$. Hỗn hợp sau đó được khuấy đều và đun hồi lưu trong 5 giờ (theo dõi phản ứng bằng ***SKLM***). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cất loại hết dung môi, cắn còn lại được nghiền với 5,0 ml dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết hỗn hợp thu được bằng ethyl acetat. Pha hữu cơ sau đó được rửa bằng nước và làm khan bằng Na_2SO_4 và cuối cùng cất loại dung môi thu được sản phẩm **1** là chất rắn màu trắng, khối lượng 1,53 g (hiệu suất 90,0%), R_f = 0,52 (*n* – hexan : EtOAc : aceton = 6,0 : 1,0 : 1,0 (thêm 2 giọt acid acetic); t_{nc} (^0C) 78-79 (tài liệu [6] 80 ^0C); Kết quả phân tích phổ: ***MS*** (ESI+, MeOH), *m/z* 360,11 $[M+H]^+$, CTPT: $C_{20}H_{21}ClO_4$; ***IR*** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3069 (C-H thơm), 2984; 2936 (C-H no), 1724 (C=O ester), 1647 (C=O ceton); ***^{1}H-NMR*** (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 7,67 (6H, m, H_{Ar}); 6,90 (2H, m, H_{Ar}); 4,99 (1H, q, *J* = 5 Hz, H-CH); 1,60 (6H, s, H-3, H-CH_3); 1,14 (6H, d, *J* = 6,5 Hz, H-$2CH_3$); ***^{13}C-NMR*** (125 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 193,70 (C=O); 173,57 (C-1); 159,72 (C-4'); 137,51 (C-4''); 136,74 (C-1''); 132,30 (C-2'', C-6''; 131,61 (C-2', C-6'); 130,02 (C-1'); 129,06 (C-3'', C-5''); 117,64 (C-3', C-5'); 79,57 (C-2); 69,40 (CH-isopropyl); 25,49 (C-3, CH_3); 21,68 ($2CH_3$-isopropyl).

Kết quả khảo sát ảnh hưởng lượng xúc tác đến hiệu suất phản ứng ester hóa tạo fenofibrat (**1**) được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. *Ảnh hưởng lượng xúc tác PTSA đến hiệu suất phản ứng ester hóa tạo fenofibrat từ acid fenofibric*

STT	*PTSA (%mol)*	*Thời gian phản ứng (giờ)*	*Hiệu suất (%)*
1	2	8	78,5
2	5	5	90,0
3	7	5	89,5
4	10	4	90,8

Nhận xét: Qua bảng trên cho thấy khi sử dụng lượng PTSA khoảng 5% cho hiệu suất cao và thời gian phản ứng 5 giờ. Khi tăng dần lượng xúc tác lên 7% hoặc 10% thì hiệu suất phản ứng ít thay đổi. Do vậy, lượng xúc tác 5% thích hợp sử dụng cho phản ứng ester hóa này.

Bàn luận

Phản ứng acyl hóa kiểu Friedel – Crafts giữa anisol với tác nhân *p*-clorobenzoyl clorid trong dung môi DCM cho hiệu suất cao và dễ dàng thực hiện. Phản ứng này cần được làm lạnh ban đầu về 0 - 5 ^0C sau đó mới thêm tác nhân $AlCl_3$

khan, đồng thời cần chú ý lượng khí HCl thoát ra được dẫn vào bình chứa dung dịch NaOH 5 M và sục N_2 liên tục để tránh hút ẩm ngược lại phản ứng. Trong nghiên cứu trước của tác giả Trương Phương sử dụng sản phẩm thô *p*-clorobenzoyl clorid thu được từ phản ứng của acid *p*-clorobenzoic và PCl_3 dẫn đến hiệu suất phản ứng tạo ceton **4** thấp hơn (75,5%) do phản ứng sinh nhiều tạp [2].

Phản ứng demethyl hóa ceton **4** được chúng tôi thử với tác nhân HBr-48%/AcOH, tuy nhiên hiệu suất phản ứng thấp (50 - 60%) và thời gian phản ứng kéo dài (24 giờ hồi lưu). Sử dụng tác nhân demethyl hóa chất **4** bằng $AlCl_3$ khan chúng tôi sử dụng dung môi toluen rẻ tiền thay thế cho dung môi clorobenzen như các nghiên cứu trước [2, 6]. Đồng thời loại triệt để lượng nước tạp lẫn vào do tính hút ẩm mạnh của các chất tham gia phản ứng bằng dụng cụ bẫy nước Dean – Stark. Chính vì vậy, quá trình này thu được sản phẩm phenol **3** với hiệu suất cao và khá tinh khiết (theo dõi bằng ***SKLM***), thời gian phản ứng ngắn.

Quá trình tổng hợp acid fenofibric từ phenol **3** sử dụng phản ứng Bargellini dễ dàng thực hiện và cho hiệu suất tốt (≈ **81**%). Do acid fenofibric tạo thành ít tan trong nước, do đó sau phản ứng chỉ cần điều chỉnh pH về 2-3 thu được sản phẩm. Đồng thời, để sơ bộ loại các tạp chất hình thành trong quá trình phản ứng: acid fenofibric thô được hòa tan trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó lọc thu dịch trong và cuối cùng chỉnh lại pH về 2-3 thu sản phẩm. Để sản phẩm tinh khiết hơn do vẫn chứa lượng nhỏ phenol **3** chưa phản ứng, chúng tôi sử dụng phương pháp kết tinh lại bằng dung môi EtOH 50%.

Trong nghiên cứu trước về phản ứng ester hóa tạo fenofibrat, tác giả sử dụng xúc tác H_2SO_4 đặc cho phản ứng ester hóa giữa acid fenofibric và IPA [6]. Tuy nhiên, với xúc tác này, lượng lớn acid H_2SO_4 được sử dụng (60% so với khối lượng) gây khó khăn trong quá trình nạp nguyên liệu ở quy mô lớn, quá trình tinh chế khó khăn và cho hiệu suất phản ứng không cao: khoảng 80%. Theo PGS. Trương Phương, tác giả sử dụng tác nhân $SOCl_2$ được thêm dần vào hỗn hợp của acid fenofibric và IPA: Quá trình này thao tác phức tạp, sinh khí HCl mạnh và đặc biệt là khí SO_2 gây ô nhiễm môi trường, phản ứng kéo dài, hiệu suất phản ứng đạt 86% [3]. Nhằm cải tiến quá trình ester hóa giai đoạn này, chúng tôi đã sử dụng xúc tác PTSA, đây là xúc tác được sử dụng khá phổ biến trong phản ứng ester hóa. Đặc biệt, một lượng cloroform được sử dụng để tăng hiệu quả loại nước từ phản ứng. Kết quả cho thấy chỉ cần sử dụng 5% mol PTSA phản ứng ester hóa cho hiệu suất cao (≈ 90%), quá trình nạp liệu và tinh chế sản phẩm đơn giản. Điều này giúp dễ dàng triển khai ở quy mô lớn.

Nhìn chung, quy trình tổng hợp fenofebrat từ nguyên liệu anisol trong nghiên cứu này có ưu điểm là các phản ứng được tiến hành với điều kiện đơn giản, nguyên liệu sẵn có. Quy trình có thể tiến hành ở quy mô lớn hướng tới sản xuất fenofibrat làm nguyên liệu bào chế thuốc tại Việt Nam.

Kết luận

Chúng tôi đã tổng hợp được fenofibrat từ anisol và sử dụng chất xúc tác mới: acid *p*-toluensulfonic, trong phản ứng ester hoá, hiệu suất toàn quá trình đạt 61,1%. Cấu trúc của sản phẩm và các chất trung gian đều được chứng minh bằng các phương pháp đo phổ hồng ngoại, phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ hạt nhân. Đây là phương pháp khả thi để nâng cấp quy trình tổng hợp fenofibrat ở quy mô lớn.

Tài liệu tham khảo

1. Ling H., Luoma J. T., Hilleman D. (2013), "A review of currently available fenofibrate and fenofibric acid formulations", *Cardiol Res*., 4 (2), pp. 47–55.

2. Trương Phương, Nguyễn Thị Mỹ Hiên (2012), "Nghiên cứu điều chế fenofibrat. Phần 1: Điều chế 4-cloro-4'- hydroxybenzophenon", *Tạp chí Dược học*, 432 (52), tháng 4, tr. 44-50.

3. Trương Phương, Nguyễn Trường Vi (2013), "Nghiên cứu điều chế fenofibrat", *Tạp chí Dược học*, 443 (53), tháng 3, tr. 35-41.

4. Tubertini P., Vecchio E. (2007), "*Process for preparation of pure fenofibrate*", EP 1837327 (A1).

5. Guazzi, G. A. (2002), "*Process for the preparation of fibrates*", WO2002062743.

6. Mieville A. (1978), "*Phenyl methyl phenoxy propionic acid ester*", US4072705A.

7. Guazzi G. (2005), "*Process for the preparation of fibrates*", US6897333B2.

8. Lucas B. (2012), "*Novel method of synthesizing fenofibrate*", US20120065421 A1.