



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN  
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



**2-0002654**

(51)<sup>7</sup> **C07D 211/90**

(13) **Y**

(21) 2-2019-00065

(22) 22/02/2019

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/04/2019 373A

(73) Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội (VN)

Số 298 đường Cầu Diễn, quận Bắc Từ Liêm, thành phố Hà Nội

(72) Vũ Minh Tân (VN); Lê Thị Hồng Nhung (VN); Nguyễn Ngọc Thanh (VN); Nguyễn Quang Tùng (VN); Đoàn Duy Tiên (VN); Trần Quang Hưng (VN); Ngô Quốc Anh (VN).

(54) **QUY TRÌNH TỔNG HỢP VÀ TINH CHẾ FELODIPIN**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin, trong đó quy trình này bao gồm các bước a) chuẩn bị phức hợp chất xúc tác; b) chuẩn bị hỗn hợp cơ chất; c) tổng hợp felodipin; d) loại bỏ sản phẩm phụ; và e) thu sản phẩm felodipin. Trong đó, bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng ống dòng, felodipin được tổng hợp liên tục trong một bước với hiệu suất tổng hợp lên tới 40%. Sản phẩm felodipin thu được bằng quy trình theo giải pháp có độ tinh khiết lên tới 98,4% hữu ích sử dụng để sản xuất thuốc điều trị bệnh cao huyết áp.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực y dược và hóa hữu cơ, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin để sản xuất thuốc điều trị bệnh cao huyết áp.

### **Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích**

Tăng huyết áp là một bệnh mãn tính phổ biến nhất trên thế giới. Theo tài liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), tăng huyết áp là một trong sáu yếu tố nguy cơ chính ảnh hưởng tới phân bố gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Tại Việt Nam, theo thống kê của Bộ Y tế, cả nước có khoảng 70.000 bệnh nhân mắc bệnh cao huyết áp, tuy nhiên mới có khoảng 57% bệnh nhân được quản lý.

Felodipin là một hoạt chất đã được chứng minh có hoạt tính điều hòa huyết áp ở các bệnh nhân huyết áp cao mạnh nhất theo cơ chế ức chế kênh canxi. Felodipin hoạt động chủ yếu trên các tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách ổn định các kênh canxi. Bằng cách ức chế dòng canxi trong tế bào cơ trơn, felodipin ngăn cản canxi gây ra sự co tế bào cơ và co mạch, làm giảm áp lực của các mạch máu ngoại vi. Đây là một hoạt chất hữu hiệu được chứng minh và sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để điều trị bệnh cao huyết áp.

Hiện nay đã có một số phương pháp sản xuất felodipin đã biết, ví dụ CN102285911, CN1288886 hay KR20080092163 đề cập đến quy trình điều chế felodipin trên cơ sở cơ chất và chủ yếu bao gồm các bước sau: 1) sử dụng methyl axetoaxetat làm nguyên liệu thô để điều chế methyl 3-aminocrotonat; 2) sử dụng 2,3-diclobenzaldehyt và etyl axetoaxetat làm nguyên liệu thô để điều chế 2,3-diclo-benzylidene-axetoaxetat; 3) sử dụng 2,3-diclo-benzylidene-axetoaxetat và methyl 3-aminocrotonat làm nguyên liệu để điều chế felodipin. Theo quy trình điều chế felodipin ở trên, cần phải trải qua ba bước phản ứng, sử dụng xúc tác khá độc như pyridin, gây khó khăn và độc hại cho người thực hiện. Việc kiểm soát các bước phản ứng đòi hỏi nhiều công sức và nguyên vật liệu.

Do đó, cần có quy trình sản xuất felodipine để cải thiện tính ổn định của quá trình, tạo điều kiện cho sản xuất và dễ dàng thao tác trong sản xuất và ứng dụng công

nghiệp hóa. Đồng thời, quy trình đòi hỏi phải có năng suất sản phẩm cao, độ tinh khiết cao, các bước đơn giản, vận hành dễ dàng và khả thi.

### **Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích**

Giải pháp hữu ích nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên, theo đó giải pháp đề cập đến quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin bằng thiết bị phản ứng ống dòng liên tục. Quy trình theo giải pháp cho phép tổng hợp liên tục felodipin trong một bước duy nhất với hiệu suất thu hồi sản phẩm felodipin lên tới 40%. Quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin theo giải pháp bao gồm các bước:

a) chuẩn bị phức hợp chất xúc tác bằng cách hòa tan 2,3-diclobenzaldehyt, piperidin và axit axetic trong dung môi *iso*-propanol thu phức hợp chất xúc tác bao gồm hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,057 g/l 2,3-diclobenzaldehyt, 442 µg/l piperidin và 21,8 µl/l axit axetic;

b) chuẩn bị hỗn hợp cơ chất bằng cách hòa tan etyl axetoaxetat và amoni axetat trong dung môi *iso*-propanol thu hỗn hợp cơ chất bao gồm hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,0516 g/l etyl axetoaxetat và 0,035 g/l amoni axetat;

c) tổng hợp felodipin bằng cách cấp đồng thời phức hợp chất xúc tác thu được ở bước a) và hỗn hợp cơ chất thu được ở bước b) vào thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp cho từng hỗn hợp là từ 200 đến 400µl/phút, duy trì nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 55 đến 65°C, thời gian lưu 10 phút, sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm phản ứng chứa felodipin;

d) loại bỏ sản phẩm phụ bằng cách hòa tan hoàn toàn sản phẩm phản ứng chứa felodipin thu được ở bước c) trong diclometan, tiếp đến rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 1M với thể tích tương đương, sau khi loại bỏ dung môi, hòa tan phần cặn trong etanol và khuấy ở 70°C trong 10 phút, tiếp đó bổ sung dung dịch HCl 2M dư và khuấy cho đến khi felodipin được chuyển hóa hoàn toàn thành muối trên cơ sở kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng, sau khi cất loại dung môi thu phần cặn chứa muối felodipin; và

e) thu sản phẩm felodipin bằng cách hòa tan phần cặn chứa muối felodipin thu được ở bước d) bằng etyl axetat và trung hòa dung dịch đến pH=7 bằng NaHCO<sub>3</sub>, sau khi chiết lại bằng etyl axetat, tiến hành cất quay dưới áp suất giảm để loại dung môi, tiếp đó bổ sung toluen để hòa tan hoàn toàn phần cặn và khuấy ở 70°C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt rồi bổ sung từ từ một lượng n-hexan tương ứng với lượng

toluen và kết tinh ở nhiệt độ 5°C trong 6 giờ, sau đó lọc với hệ dung môi toluen/n-hexan tỷ lệ 1/5 (thể tích/thể tích) ở -10°C thu được sản phẩm felodipin dạng tinh thể màu trắng.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp felodipin được thực hiện với một bước liên tục trong thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp hỗn hợp chất xúc tác và cơ chất là 400 $\mu$ l/phút.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó nhiệt độ để tổng hợp felodipin trong thiết bị phản ứng ống dòng là 60°C.

#### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Hình 1 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa quy trình phản ứng thu được từ Ví dụ 1 theo giải pháp hữu ích. Trong đó (A) là sắc ký đồ HPLC cho TN1, (B) là sắc ký đồ HPLC cho TN2, và (C) là sắc ký đồ HPLC cho TN3.

Hình 2 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa dung môi cho phản ứng thu được từ Ví dụ 2 theo giải pháp hữu ích.

Hình 3 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa điều kiện nhiệt độ cho phản ứng thu được từ Ví dụ 3 theo giải pháp hữu ích.

Hình 4 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa nguồn ammoni thu được từ Ví dụ 4 theo giải pháp hữu ích.

Hình 5 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa xúc tác cho phản ứng thu được từ Ví dụ 5 theo giải pháp hữu ích.

Hình 6 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa điều kiện tốc độ dòng cho phản ứng thu được từ Ví dụ 6 theo giải pháp hữu ích.

Hình 7 là sắc ký đồ HPLC tối ưu hóa điều kiện tỉ lệ cơ chất cho phản ứng thu được từ Ví dụ 7 theo giải pháp hữu ích.

Hình 8 là sắc ký đồ HPLC sản phẩm thu được từ Ví dụ 8 theo giải pháp hữu ích

Hình 9 là sắc ký đồ HPLC của felodipin sau khi kết tinh lại.

Hình 10 là sắc ký đồ HPLC của felodipin chuẩn

Hình 11 là đường chuẩn của felodipin tinh khiết.

Hình 12 là phổ  $^1\text{H}$ -NMR của felodipin tinh khiết.

Hình 13 là phổ  $^{13}\text{C}$ -NMR của felodipin tinh khiết.

### Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết các phương án thực hiện cụ thể, tuy nhiên các phương án này chỉ nhằm mục đích bộc lộ giải pháp hữu ích chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của giải pháp hữu ích.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu tổng hợp felodipin được sử dụng theo giải pháp là các hợp chất được bán sẵn trên thị trường. Ngoài ra, thiết bị phản ứng ống dòng được sử dụng để thực hiện giải pháp là thiết bị tổng hợp hóa học đã biết, ví dụ, có thể mua được từ hãng Vapourtec Ltd. có bán trên thị trường.

Felodipin là hợp chất có công thức hóa học  $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ , các tên gọi khác là: axit 3,5-pyridinedicarboxylic, 4-(2,3-diclophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-, ethyl methyl este, số CAS là 72509-76-3. Felodipin đã được biết đến rộng rãi như là một hoạt chất có tác dụng chẹn kênh canxi, được sử dụng rộng rãi trong các thuốc điều trị bệnh cao huyết áp.

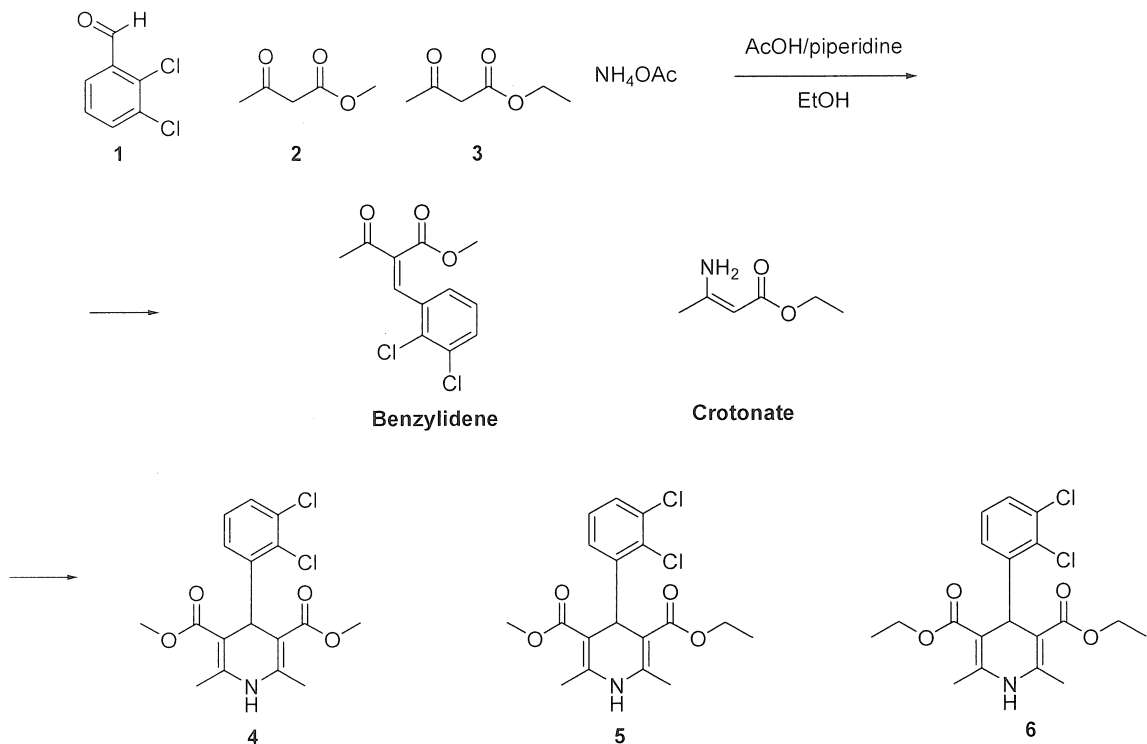
2,3-diclobenzaldehyt có công thức hóa học  $C_7H_4Cl_2O$ , số CAS là 6334-18-5. 2,3-diclobenzaldehyt đóng vai trò là tiền chất được sử dụng trong quy trình tổng hợp felodipin theo giải pháp hữu ích.

Piperidin và axit axetic theo sáng chế được sử dụng với vai trò là hệ chất xúc tác, các tác giả đã tối ưu hóa và nhận thấy rằng, thay vì sử dụng các chất xúc tác đặc hiệu, nhưng gây độc hoặc có giá thành cao, có thể sử dụng phức hệ chất xúc tác piperidin và axit axetic để tăng cường phản ứng tổng hợp felodipin. Bằng cách này, không những có thể tối ưu được quy trình sản xuất mà còn có thể dễ dàng thực hiện được phản ứng ngay trong điều kiện môi trường.

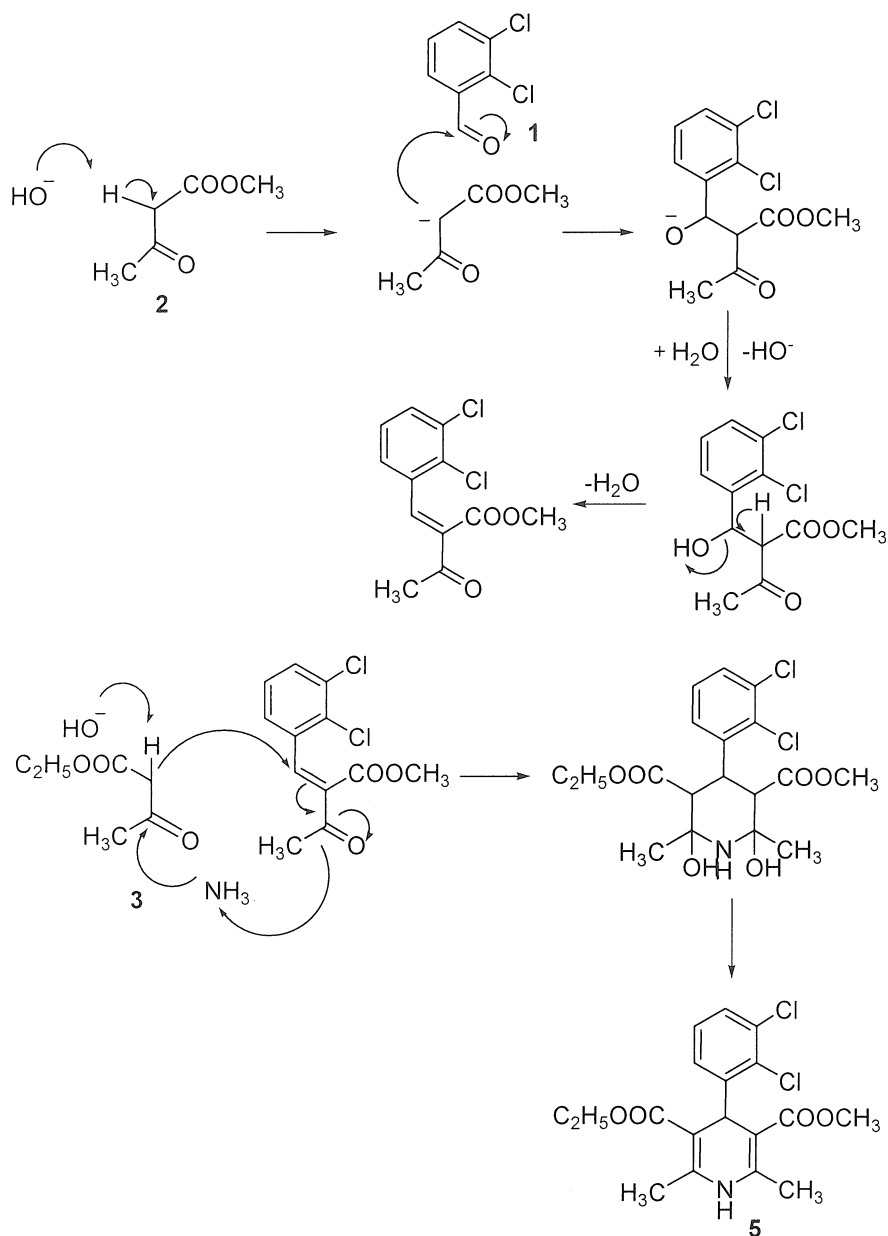
Etyl axetoaxetat là hợp chất có công thức hóa học  $C_6H_{10}O_3$ , các tên gọi khác là: axit axetoaxetic etyl este, etyl axetylaxetat, axit 3-oxobutanoic etyl este, số CAS là 141-97-9. Etyl axetoaxetat đóng vai trò là tiền chất được sử dụng trong quy trình tổng hợp felodipin theo giải pháp hữu ích.

Amoni axetat là hợp chất có công thức hóa học  $C_2H_7NO_2$ , các tên gọi khác là: 3-axit oxobutanoic metyl este, axit axetoaxetic metyl este, số CAS là 105-45-3. Amoni axetat đóng vai trò là tiền chất được sử dụng trong quy trình tổng hợp felodipin theo giải pháp hữu ích.

Về bản chất, quá trình tổng hợp felodipin theo giải pháp hữu ích được thực hiện theo quy trình phản ứng một giai đoạn duy nhất như sau:



Phản ứng ngưng tụ đa trung tâm xảy ra đồng thời, các tác nhân, chất phản ứng, xúc tác được cho vào đồng thời, phản ứng xảy ra đồng bộ, trung gian của giai đoạn này phản ứng trực tiếp với tác nhân để thành trung gian sau, cứ như thế phản ứng sẽ xảy ra liên hoàn đến khi tạo thành sản phẩm sau cùng bền vững về mặt năng lượng và cấu trúc, nếu phản ứng xảy ra, hướng phản ứng rất chọn lọc. Một số phản ứng không xảy ra theo hướng mong muốn nếu thực hiện từng giai đoạn rời rạc. Cơ chế phản ứng liên hoàn này có thể được mô tả theo sơ đồ sau:



Phản ứng ngưng tụ của (1) và (2) theo cơ chế cơ bản tạo thành hệ mai con trung gian benzylic. Hệ mai con trung gian đi vào phản ứng domino với cacbanion được tạo thành từ etyl axetoacetat và amoni tạo ra đồng thời 3 liên kết của vòng 6 cạnh, giai đoạn tiếp theo là quá trình tách loại các phân tử nước dưới tác dụng của xúc tác để tạo thành felodipin.

Theo cơ chế trên, mặc dù phản ứng xảy ra theo hướng chọn lọc, nhưng trong sản phẩm thu được luôn xuất hiện sản phẩm phụ nên hiệu suất thu hồi felodipin tinh khiết không cao. Với cơ chế phản ứng hai giai đoạn, bằng một số hệ xúc tác đặc biệt có thể thu được felodipin có độ tinh khiết cao hơn, tuy nhiên, việc sử dụng các hệ xúc tác này, hoặc là độc hại, hoặc là rất đắt khiến hiệu quả sản xuất felodipin không cao. Ngoài ra,

với cơ chế phản ứng nêu trên, trong tất cả các phản ứng, luôn xuất hiện sản phẩm phụ. Việc tách phản ứng (phản ứng hai giai đoạn) sẽ cho tỷ lệ các hợp chất (5) và (6) lớn hơn. Do đó, để tăng hiệu suất, cần điều khiển phản ứng xảy ra theo một hướng, nghĩa là phải cho phản ứng xảy ra liên tục, từ đó có thể tăng được hiệu suất tổng hợp felodipin.

Trên cơ sở nguyên tắc phản ứng nêu trên, các tác giả phát hiện ra rằng với cơ chế phản ứng liên tục, sản phẩm felodipin thu được không những có hiệu suất cao mà còn có thể sử dụng được với hệ xúc tác đơn giản và không cần điều kiện phản ứng đặc biệt. Ngoài ra, sản phẩm felodipin thu được có thể dễ dàng được tinh chế để thu sản phẩm tinh khiết. Do đó, yếu tố cần thiết để hoàn thiện quy trình là phải tạo ra được một lượng lớn felodipin theo hướng đơn giản, dễ thực hiện, từ đó có thể tăng hiệu suất, giảm giá thành sản xuất felodipin.

Theo đó, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin sử dụng kỹ thuật phản ứng dòng liên tục, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị phức hợp chất xúc tác; b) chuẩn bị hỗn hợp cơ chất; c) tổng hợp felodipin; d) loại bỏ sản phẩm phụ; và e) thu sản phẩm felodipin.

Trong bước chuẩn bị phức hợp chất xúc tác, tiến hành hòa tan lần lượt 2,3-diclobenzaldehyt, piperidin và axit axetic trong dung môi *iso*-propanol. Nồng độ của chất xúc tác được tính toán sao cho thu được phức hợp chất xúc tác piperidin/axit axetic phù hợp. Các tác giả đã nghiên cứu và nhận thấy rằng, cùng với cơ chất 2,3-diclobenzaldehyt, phức hệ xúc tác piperidin/axit axetic sẽ ổn định hơn và có hiệu quả xúc tác cao hơn với thời gian ngắn hơn. Các nồng độ được tính toán tối ưu sao cho thu được hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,057 g/l 2,3-diclobenzaldehyt, 442 µg/l piperidin và 21,8 µl/l axit axetic. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoàn toàn có thể thực hiện việc pha chế để thu hỗn hợp với nồng độ mong muốn như trên. Nồng độ này được các tác giả tính toán tối ưu theo mức độ phản ứng sao cho các sản phẩm chuyển hóa theo hướng thu được felodipin với hiệu suất cao nhất, ít tạp chất nhất. Theo đó, trong phương án tối ưu, hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,057 g/l 2,3-diclobenzaldehyt, 442 µg/l piperidin và 21,8 µl/l axit axetic là tối ưu để phản ứng xảy ra hoàn toàn theo hướng thu được felodipin với hiệu suất cao nhất.

Trong bước chuẩn bị hỗn hợp cơ chất, tiến hành hòa tan lần lượt etyl axetoaxetat và amoni axetat trong dung môi *iso*-propanol thu hỗn hợp chất xúc tác bao gồm hỗn

dịch *iso*-propanol chứa 0,0516 g/l etyl axetoaxetat và 0,035 g/l amoni axetat. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoàn toàn có thể thực hiện việc pha chế để thu hỗn hợp với nồng độ mong muốn như trên. Nồng độ này được tính toán tối ưu để cho phản ứng xảy ra hoàn toàn.

Cần lưu ý rằng, do phản ứng xảy ra liên tục theo dòng nên cần tối ưu cơ chất và chất xúc tác sao cho lượng hóa chất dư thấp nhất, hạn chế các phản ứng phụ giữa sản phẩm trung gian với cơ chất. Đây là một yếu tố giúp tăng được hiệu suất của quy trình tổng hợp felodipin.

Trong bước tổng hợp felodipin, quá trình phản ứng được thực hiện trên thiết bị phản ứng ống dòng, nghĩa là các thành phần phản ứng được cấp liên tục thành từng dòng riêng rẽ vào dòng phản ứng. Tại đây xảy ra phản ứng tổng hợp. Quá trình này cho phép sản phẩm thu được đồng nhất theo một hướng, nghĩa là khi phản ứng xảy ra, các chất được chuyển hóa hoàn toàn. Đây là một lợi thế cho phép tăng được hiệu suất phản ứng tổng hợp felodipin. Theo đó, phức hợp chất xúc tác và hỗn hợp cơ chất thu được ở trên được cấp vào thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp cho từng hỗn hợp là từ 200 đến 400 $\mu$ l/phút. Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp felodipin được thực hiện với một bước liên tục trong thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp phức hợp chất xúc tác và hỗn hợp cơ chất là 400 $\mu$ l/phút. Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp felodipin được thực hiện liên tục với một bước phản ứng duy nhất trong thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp phức hợp chất xúc tác và hỗn hợp cơ chất là 300 $\mu$ l/phút. Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp felodipin được thực hiện với một bước liên tục trong thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp hỗn hợp cơ chất và chất xúc tác là 350 $\mu$ l/phút.

Các yếu tố nhiệt độ và thời gian lưu để phản ứng xảy ra hoàn toàn được tối ưu nhằm thu được felodipin cao nhất. Theo đó, nhiệt độ phản ứng được duy trì trong khoảng từ 55 đến 65°C. Theo một phương án ưu tiên, trong đó nhiệt độ để tổng hợp felodipin trong thiết bị phản ứng ống dòng là 60°C. Thời gian lưu thời gian lưu 10 phút, sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm phản ứng chứa felodipin.

Trong bước loại bỏ sản phẩm phụ, do trong phản ứng tổng hợp felodipin luôn xuất hiện sản phẩm phụ nên việc loại bỏ sản phẩm phụ là yếu tố bắt buộc để tinh chế felodipin. Theo đó, các tác giả đã nhận thấy rằng, để loại bỏ sản phẩm phụ, phương

pháp tốt nhất là tạo muối difedipin với HCl. Theo đó, sản phẩm phản ứng sau khi cô loại dung môi được hòa tan hoàn toàn trong diclometan. Sau đó, rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  1M với thể tích tương đương. Sau khi loại bỏ dung môi, hòa tan phần cặn thu được trong etanol và khuấy ở  $70^\circ\text{C}$  trong 10 phút. Tiếp đó bổ sung dung dịch HCl 2M dư và khuấy cho đến khi felodipin được chuyển hóa hoàn toàn thành muối trên cơ sở kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng. Sau khi cất loại dung môi thu phần cặn chứa muối felodipin.

Trong bước thu sản phẩm felodipin, tiến hành hòa tan phần cặn chứa muối felodipin bằng etyl axetat và trung hòa dung dịch đến  $\text{pH}=7$  bằng  $\text{NaHCO}_3$ . Sau khi chiết lại bằng etyl axetat, tiến hành cất quay dưới áp suất giảm để loại dung môi. Tiếp đó bổ sung toluen để hòa tan hoàn toàn phần cặn và khuấy ở  $70^\circ\text{C}$  cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Bổ sung từ từ một lượng n-hexan tương ứng với lượng toluen và để kết tinh ở nhiệt độ  $5^\circ\text{C}$  trong 6 giờ. Sau đó lọc với hệ dung môi toluen/n-hexan tỷ lệ 1/5 (thể tích/thể tích) ở  $-10^\circ\text{C}$  thu được sản phẩm felodipin dạng tinh thể mà trắng.

Lưu ý rằng, quá trình thu sản phẩm felodipin này có thể lặp lại hoặc từng công đoạn của quá trình này có thể được lặp lại nhằm loại bỏ tạp chất thu được felodipin với độ tinh khiết mong muốn. Theo một phương án ưu tiên, các công đoạn chiết bằng etyl axetat và/hoặc chiết bằng toluen và kết tinh có thể lặp lại từ 2 đến 3 lần để thu được sản phẩm felodipin có độ tinh khiết theo yêu cầu.

### **Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích**

#### ***Ví dụ 1: Tối ưu hóa quy trình phản ứng***

Để tiến hành các thử nghiệm phản ứng tổng hợp felodipin, tiến hành pha chế các thành phần như sau:

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g methyl axetoaxetat, 0,56 ml pyridin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL etanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL etanol (bình B).

Để tối ưu quá trình phản ứng, tiến hành các thử nghiệm khảo sát với ba thử nghiệm với hai quy trình tổng hợp 2 bước và 1 quy trình tổng hợp 1 bước như sau:

TN1: Quy trình 2 bước phản ứng, bước 1 tổng hợp chất trung gian benzylidene. Phản ứng được thực hiện trên một kênh A sử dụng bình A. Sau phản ứng, thu được sản phẩm, tiếp tục đưa vào bình A để sử dụng 2 kênh phản ứng A và B. Tốc độ dòng của các kênh và nhiệt độ của cả hai bước đều được giữ tương ứng là 100  $\mu\text{L}$  và 40°C.

TN2: Quy trình 2 bước phản ứng, bước 1 tổng hợp chất trung gian crotonate. Tiến hành phản ứng trên một kênh B sử dụng bình B. Sau phản ứng, thu được sản phẩm, tiếp tục đưa vào bình B để sử dụng 2 kênh phản ứng A và B. Tốc độ dòng của các kênh và nhiệt độ của cả hai bước đều được giữ tương ứng là 100  $\mu\text{L}$  và 40°C.

TN3: Quy trình 1 bước phản ứng, chúng tôi sử dụng 2 kênh phản ứng bình A và B. Tốc độ dòng là 100  $\mu\text{L}$  và nhiệt độ phản ứng là 40°C.

Kết quả thử nghiệm đối với hiệu suất chuyển hóa, hiệu suất phản ứng và sản phẩm phụ phẩm (sản phẩm 5 và sản phẩm 6) được thể hiện trên Bảng 1 và Hình 1.

Bảng 1. Hiệu suất của tổng hợp và sản phẩm phụ trong tổng hợp felodipin

| Thử nghiệm | Hiệu suất chuyển hóa (%) | Hiệu suất phản ứng (%) | Sản phẩm 5 (%) | Sản phẩm 6 (%) |
|------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| TN1        | 100                      | 40,3                   | 5,7            | 12,5           |
| TN2        | 100                      | 39,8                   | 12,7           | 7,4            |
| TN3        | 100                      | 38,5                   | 12,1           | 8,2            |

Kết quả trên Bảng 1 cho thấy quy trình TN1 và TN2 không cho hiệu suất và độ chọn lọc hơn nhiều so với TN3. Tuy nhiên, TN1 và TN2 là quy trình 2 bước, thời gian và năng lượng tiêu tốn nhiều hơn so với TN3. Do vậy, với quy trình 1 bước, vừa giảm được thời gian và năng lượng vừa cho hiệu suất tương đương với quy trình hai bước nên được lựa chọn.

### ***Ví dụ 2: Tối ưu hóa dung môi cho phản ứng***

Trong các phản ứng tổng hợp felodipin, hay cụ thể hơn là trong phản ứng Hantzsch, hệ dung môi thường sử dụng dung môi là rượu. Để tối ưu hóa hệ dung môi, tiến hành thử nghiệm với các hệ dung môi bao gồm MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH và đối chứng (DC) là nước cất. Thử nghiệm được thực hiện trên thiết bị phản ứng ống dòng 1 bước như nêu trong Ví dụ 1.

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, 0,56 ml pyridin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL dung môi thử nghiệm tương ứng (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL dung môi thử nghiệm tương ứng (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng.

Điều kiện phản ứng:

- Tỷ lệ tốc độ dòng bình A/bình B là 1:1.
- Tốc độ dòng của 02 bình là 100  $\mu$ l/phút.
- Thời gian lưu trung bình 10 phút.
- Hệ xúc tác là axit axetic/pyridin
- Nhiệt độ phản ứng 40°C.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 2 và Hình 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TN  | Dung môi       | Hiệu suất chuyển hóa (%) | Hiệu suất phản ứng (%) | Sản phẩm 5 (%) | Sản phẩm 6 (%) |
|-----|----------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| TN1 | MeOH           | 100                      | 46,4                   | 14,3           | 5,6            |
| TN2 | EtOH           | 100                      | 38,2                   | 12,5           | 9,6            |
| TN3 | <i>i</i> -PrOH | 100                      | 52,9                   | 12,8           | 7,9            |
| TN4 | <i>n</i> -BuOH | 100                      | 26,4                   | 28,3           | 16,7           |
| DC  | Nước cất       | 64                       | 5,7                    | 15,2           | 13,4           |

Kết quả trên Bảng 2 cho thấy phản ứng cho hiệu suất cao, ít sản phẩm phụ với dung môi là *iso*-propanol. Theo đó hiệu suất phản ứng lên tới 52,9%.

### ***Ví dụ 3: Tối ưu hóa điều kiện nhiệt độ cho phản ứng***

Để tối ưu hóa nhiệt độ phản ứng trên thiết bị phản ứng ống dòng, tiến hành thử nghiệm đối với các nhiệt độ phản ứng khác nhau nhằm điều kiện tiêu chuẩn của phản ứng Hantzsch.

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, 0,56 ml pyridin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL *iso*-propanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL iso-propanol (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng. Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 3 và Hình 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TN  | Nhiệt độ phản ứng (°C) | Hiệu suất chuyển hóa (%) | Hiệu suất phản ứng (%) | Sản phẩm 5 (%) | Sản phẩm 6 (%) |
|-----|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| TN1 | Không gia nhiệt        | 34                       | 15,4                   | 8,1            | 7,3            |
| TN2 | 40                     | 100                      | 43,7                   | 12,8           | 11,5           |
| TN3 | 60                     | 100                      | 54,2                   | 13,4           | 7,2            |
| TN4 | 80                     | 100                      | 50,8                   | 11,9           | 12,6           |
| TN5 | 100                    | 100                      | 49,7                   | 10,3           | 11,3           |
| TN6 | 120                    | 100                      | 48,0                   | 8,9            | 10,9           |

Kết quả trên Bảng 3 cho thấy phản ứng cho hiệu suất cao, ít sản phẩm phụ ở 60°C. Khảo sát nhiệt độ xung quanh 45-50-55-65-70°C thấy rằng khoảng nhiệt độ 55°C-65°C không làm kết quả thay đổi nhiều so với thực hiện phản ứng ở 60°C. Do đó, nhiệt độ tối ưu để hiệu suất phản ứng tối ưu là 55°C-65°C.

#### ***Ví dụ 4: Tối ưu hóa nguồn amoni***

Để khảo sát tối ưu nguồn amin, tiến hành thử nghiệm với một số nguồn muối amoni khác nhau để tối ưu hóa phản ứng tổng hợp felodipin.

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, 0,56 ml pyridin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL iso-propanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 6,86 mmol nguồn amoni tương ứng được hòa tan hoàn toàn trong 15 mL iso-propanol.

Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 4 và Hình 4.

Bảng 4. Ảnh hưởng của nguồn amoni đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TT  | Nguồn amoni                                      | Hiệu suất chuyển hóa (%) | Hiệu suất phản ứng (%) | Sản phẩm 5 (%) | Sản phẩm 6 (%) |
|-----|--------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| TN1 | NH <sub>4</sub> Cl                               | 100                      | 46,2                   | 24,3           | 19,6           |
| TN2 | NH <sub>4</sub> F                                | 92                       | 32,5                   | 27,6           | 22,5           |
| TN3 | NH <sub>4</sub> (OAc)                            | 100                      | 54,7                   | 13,2           | 8,1            |
| TN4 | (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> HSO <sub>4</sub> | 84                       | 28,4                   | 38,2           | 34,6           |
| TN5 | NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>                  | 100                      | 49,8                   | 11,3           | 13,3           |
| TN6 | (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 100                      | 48,0                   | 8,9            | 10,9           |
| TN7 | NH <sub>4</sub> OH <sup>a</sup>                  | 100                      | 55,2                   | 7,2            | 13,7           |

<sup>a</sup> Lượng NH<sub>4</sub>OH đưa vào là 0,334 mL (8,57 mmol)

Kết quả trên Bảng 4 cho thấy phản ứng cho hiệu suất cao, ít sản phẩm phụ với nguồn amoni là amoni axetat và amoni hydroxit. Tuy nhiên, amoni hydroxit gây mùi khó chịu, dễ bay hơi ảnh hưởng đến tỉ lệ đưa vào nên nguồn amoni tối ưu cho phản ứng tổng hợp felodipin là amoni axetat.

#### Ví dụ 5: Tối ưu hóa xúc tác cho phản ứng

Phản ứng Hantzsch thông thường sử dụng chất xúc tác là axit axetic. Trong những nghiên cứu sau này cho thấy hiệu quả rõ rệt khi sử dụng hệ xúc tác axit axetic và bazơ là amin. Điều này được lý giải là do xúc tác amin (thông thường là pyridin hoặc piperidin) xúc tiến phản ứng Knoevenagel tạo chất trung gian là dẫn xuất benzyldiene. Ngoài ra, một số xúc tác như PhB(OH)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P được cho là xúc tác hiệu quả cho phản ứng Knoevenagel. Một số xúc tác khác được cho là có hiệu quả, nhưng hoặc giá thành quá cao, hoặc không hòa tan trong dung môi không phù hợp tiến hành trên phản ứng dòng và trong công nghiệp như InCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, CuCl, ZnCl<sub>2</sub>, tetrabutylammonium hydrogen sulfate, *p*-TSA/piperidin.

Do đó, để nghiên cứu nhằm tối ưu các hệ chất xúc tác cho phản ứng tổng hợp felodipin, tiến hành thử nghiệm như sau:

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, hệ xúc tác tương ứng trong 15 mL *iso*-propanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL *iso*-propanol (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng. Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 5 và Hình 5.

Bảng 5. Ảnh hưởng của chất xúc tác đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TN   | Nguồn amoni                                                        | Hiệu suất chuyển hóa (%) | Hiệu suất phản ứng (%) | Sản phẩm 5 (%) | Sản phẩm 6 (%) |
|------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|
| TN1  | Acetic acid/pyridine <sup>a</sup>                                  | 100                      | 54,2                   | 13,7           | 7,3            |
| TN2  | Acetic acid/piperidine <sup>a</sup>                                | 100                      | 59,2                   | 12,4           | 7,5            |
| TN3  | Acetic acid/Et <sub>3</sub> N <sup>a</sup>                         | 100                      | 55,9                   | 13,2           | 15,4           |
| TN4  | Acetic acid/ N,N-Diisopropylethylamine (Hunig's Base) <sup>a</sup> | 100                      | 52,4                   | 14,3           | 16,4           |
| TN5  | Acetic acid/4-(Dimethylamino)pyridine <sup>a</sup>                 | 100                      | 43,1                   | 15,7           | 13,8           |
| TN6  | Acetic acid/L-Proline <sup>a</sup>                                 | 100                      | 58,9                   | 11,3           | 8,1            |
| TN7  | Picolinic acid/piperidine <sup>a</sup>                             | 100                      | 50,2                   | 13,7           | 7,2            |
| TN8  | ClCH <sub>2</sub> COOH/PhCH <sub>2</sub> NHMe <sup>b</sup>         | 100                      | 43,1                   | 16,8           | 15,2           |
| TN9  | PhB(OH) <sub>2</sub> <sup>c</sup>                                  | 100                      | 30,2                   | 20,4           | 6,3            |
| TN10 | Ph <sub>3</sub> P <sup>d</sup>                                     | 100                      | 32,5                   | 25,3           | 12,1           |

<sup>a</sup> hệ xúc tác axit/amin được sử dụng với tỉ lệ 2/0,5 (11,43 mmol/2,86 mmol)

<sup>b</sup> sử dụng tỉ lệ ClCH<sub>2</sub>COOH/PhCH<sub>2</sub>NHMe 2/0,5 (11,43 mmol/2,86 mmol)

<sup>c</sup> sử dụng 10%mol (0,571 mmol)

<sup>d</sup> sử dụng 20%mol (1,143 mmol)

Kết quả thể hiện trên Bảng 5 cho thấy hệ xúc tác axit axetic/pyridin, axit axetic/piperidin, axit acetic/Et<sub>3</sub>N, axit axetic/L-prolin đều cho hiệu suất khá tốt. Tuy nhiên, L-prolin giá thành cao, pyridin có độc tính cao, mùi khó chịu, Et<sub>3</sub>N cho hiệu suất sản phẩm phụ lớn, hơn nữa không cho hiệu suất cao vượt trội. Vì vậy, hệ xúc tác axit axetic/piperidin được coi là tối ưu để tổng hợp felodipin.

#### ***Ví dụ 6: Tối ưu hóa điều kiện tốc độ dòng cho phản ứng***

Tốc độ dòng ảnh hưởng đến thời gian và hiệu suất của phản ứng. Tốc độ dòng tối ưu sẽ tránh ảnh hưởng nhiệt độ đến sản phẩm tạo thành và ngăn hình thành sản phẩm

phụ. Hơn nữa, tối ưu được tốc độ dòng sẽ làm chi phí trong sản xuất thực tế. Để tối ưu hóa tốc độ dòng cho phản ứng, tiến hành thử nghiệm sau:

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, 0,56 ml piperidin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL *iso*-propanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL *iso*-propanol (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng. Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 6 và Hình 6.

Bảng 6. Ảnh hưởng của tốc độ dòng đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TN  | Tốc độ dòng<br>mỗi kênh<br>( $\mu\text{L}/\text{min}$ ) | Hiệu suất<br>chuyển hóa<br>(%) | Hiệu suất<br>phản ứng<br>(%) | Sản<br>phẩm 5<br>(%) | Sản<br>phẩm 6<br>(%) |
|-----|---------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| TN1 | 100                                                     | 100                            | 61,0                         | 12,8                 | 6,5                  |
| TN2 | 200                                                     | 100                            | 59,1                         | 12,6                 | 7,3                  |
| TN3 | 400                                                     | 100                            | 58,8                         | 11,5                 | 7,9                  |
| TN4 | 600                                                     | 100                            | 55,1                         | 13,6                 | 9,7                  |

Kết quả trên Bảng 6 cho thấy mặc dù tốc độ dòng 400  $\mu\text{L}/\text{phút}$  cho kết quả kém hơn so với tốc độ chậm, nhưng hiệu suất thu là khá tốt. Do đó, tốc độ dòng là 400  $\mu\text{L}/\text{phút}$  là tối ưu để tổng hợp felodipin trong thiết bị phản ứng dòng.

#### ***Ví dụ 7: Tối ưu hóa điều kiện tỉ lệ cơ chất cho phản ứng***

Để tối ưu hóa tỉ lệ cơ chất, tiến hành điều khiển tốc độ dòng 02 kênh phản ứng.

Hòa tan 1 g 2,3-diclobenzaldehyt và 0,66 g metyl axetoaxetat, 0,56 ml piperidin, 0,32 ml axit axetic trong 15 mL *iso*-propanol (bình A).

Hòa tan 0,74g etyl axetoaxetat, 0,53g amoni axetat trong 15 mL *iso*-propanol (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng. Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2. Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 7 và Hình 7.

Bảng 7. Ảnh hưởng của tỷ lệ cơ chất đến hiệu suất tổng hợp felodipin

| TN  | Tỉ lệ tốc độ dòng<br>kênh A và B<br>( $\mu\text{L}/\text{phút}$ ) | Hiệu suất<br>chuyển hóa<br>(%) | Hiệu suất<br>phản ứng<br>(%) | Sản<br>phẩm 5<br>(%) | Sản<br>phẩm 6<br>(%) |
|-----|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------|
| TN1 | 400/400                                                           | 100                            | 58,6                         | 11,7                 | 7,5                  |
| TN2 | 364/436                                                           | 100                            | 59,2                         | 7,7                  | 12,2                 |
| TN3 | 320/480                                                           | 100                            | 50,2                         | 8,9                  | 12,9                 |
| TN4 | 267/533                                                           | 100                            | 42,5                         | 15,3                 | 27,9                 |
| TN5 | 436/364                                                           | 100                            | 55,9                         | 13,4                 | 7,5                  |
| TN6 | 480/320                                                           | 100                            | 45,3                         | 26,4                 | 18,1                 |
| TN7 | 533/267                                                           | 100                            | 39,1                         | 30,2                 | 15,7                 |

Kết quả thể hiện trên Bảng 7 cho thấy tỉ lệ tốc độ dòng giữa kênh A và B là 364  $\mu\text{L}/\text{phút}$  /436  $\mu\text{L}/\text{phút}$  (tương ứng với tỉ lệ 1/1,2) cho kết quả tốt nhất. Tuy nhiên, mức độ chênh lệch không cao nên để tối ưu cho việc vận hành, tỷ lệ tốc độ dòng giữa kênh A và B là 1:1 được ưu tiên lựa chọn.

***Ví dụ 8: Sản xuất felodipin bằng phương pháp theo giải pháp hữu ích***

Hòa tan 10 g 2,3-diclobenzaldehyt và 6,63g metyl axetoaxetat, 5,66 ml piperidin, 3,27 ml axit axetic trong 150 mL iso-propanol (bình A).

Hòa tan 7,44g etyl axetoaxetat, 5,29g amoni axetat trong 150 mL iso-propanol (bình B).

Bình A và B được chuẩn bị ngay trước khi thực hiện phản ứng dòng, nhằm tránh sai số do phản ứng từ trước khi đưa vào thiết bị phản ứng ống dòng. Điều kiện phản ứng như trong Ví dụ 2, trong đó thay đổi tốc độ dòng của bình A là 400  $\mu\text{L}/\text{phút}$ , bình B là 400  $\mu\text{L}/\text{phút}$ .

Phản ứng kết thúc sau khoảng 6 giờ 15 phút. Dung môi cất loại bằng máy cất quay dưới áp suất giảm, dịch cô được hòa tan trong 50mL diclometan (DCM), dịch DCM được rửa bằng 50 mL dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  1M. Dịch chiết DCM được cất quay để loại dung môi. Dịch cô được thêm 30mL etanol và khuấy ở 70°C trong 10 phút. 60mL dung dịch HCl 2M được cho vào bình phản cầu và khuấy ở 70°C. Phản ứng tạo muối được kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng cho đến khi felodipin chuyển hoàn toàn thành muối.

Dung dịch được cất loại etanol và chiết với etylaxetat, dịch nước được trung hòa bằng  $\text{NaHCO}_3$  đến pH 7, sau đó chiết bằng DCM (30 mL x 3 lần). Dịch DCM được cất loại bằng cất quay chân không.

Bổ sung 30 mL toluen vào bình cầu và khuấy ở  $70^\circ\text{C}$  trong 15 phút đến khi thu được dung dịch trong suốt, tiếp đó bổ sung 30 mL *n*-hexan từ từ vào hỗn hợp. Sau khi làm lạnh hỗn hợp ở  $5^\circ\text{C}$  (trong ngăn mát tủ lạnh) trong 6 giờ. Tiến hành lọc trên phễu Buchner bằng 50 mL hỗn hợp 1/5 toluene/*n*-hexan ở  $-10^\circ\text{C}$ . Felodipin thu được ở dạng tinh thể được làm khô trong chân không ở  $40^\circ\text{C}$ . Dịch lọc được cô quay và hòa tan trong 20 mL toluen ở  $70^\circ\text{C}$  và bổ sung từ từ 20 mL *n*-hexan và kết tinh lại như trên. Lần 3 lặp lại với 10 mL toluen và 10 mL *n*-hexan. Sau 3 lần kết tinh lại, gom các phần chất rắn thu được 11g (hiệu suất 40,1%, độ sạch 98,4%). Sản phẩm thu được là chất rắn, tinh thể màu trắng,  $t_{\text{nc}} = 81\div 83^\circ\text{C}$  (Hình 8), hiệu suất chuyển hóa của phản ứng thu được là 100%.

### Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép tổng hợp được felodipin qua chỉ một bước phản ứng, thao tác dễ dàng, không độc hại cho người thực hiện. Hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng tạo felodipin bằng phương pháp ống dòng liên tục theo giải pháp hữu ích được cải thiện đáng kể so với phương pháp mẻ truyền thống. Sản phẩm felodipin sau khi tổng hợp được tinh chế đơn giản, cho độ tinh khiết cao, có thể sử dụng làm thuốc điều trị bệnh cao huyết áp.

Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép sản xuất được felodipine với hiệu suất lên đến 40,1%, độ tinh khiết đạt 98,4%. Quy trình này có thể ứng dụng trong công nghiệp khi ghép nối song song các thiết bị phản ứng cho cùng một thiết bị ống dòng. Các thông số đã tối ưu có thể được sử dụng làm dữ liệu cơ sở để thiết lập và tối ưu hóa cho thiết bị lớn.

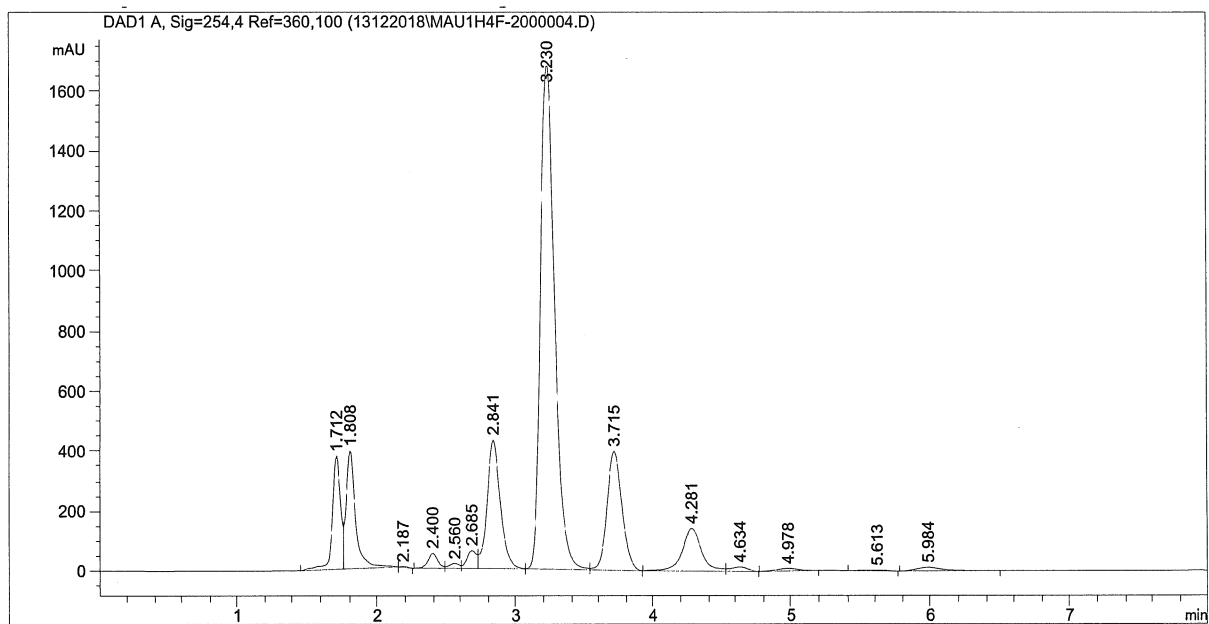
Quy trình theo giải pháp hữu ích đơn giản, dễ thực hiện, giảm thiểu nguy hiểm và độc hại cho người thực hiện, giảm thiểu các sản phẩm phụ dẫn đến hệ quả là giảm kinh phí để thu được sản phẩm tinh khiết.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

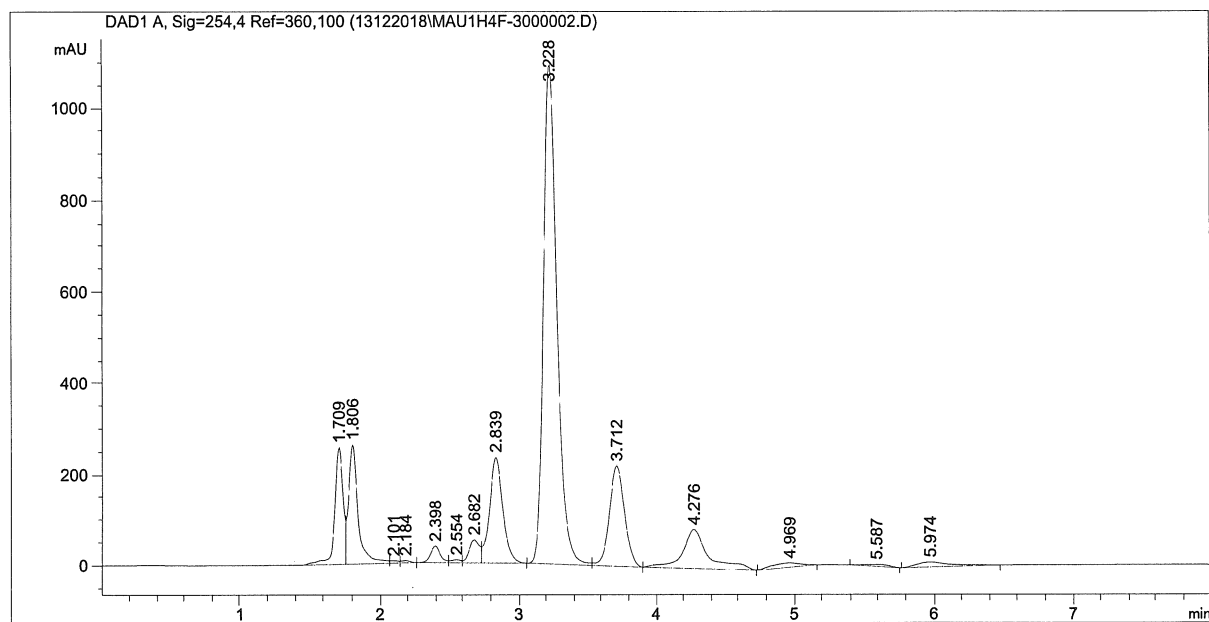
1. Quy trình tổng hợp và tinh chế felodipin, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
  - a) chuẩn bị phức hợp chất xúc tác bằng cách hòa tan 2,3-diclobenzaldehyt, piperidin và axit axetic trong dung môi *iso*-propanol thu phức hợp chất xúc tác bao gồm hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,057 g/l 2,3-diclobenzaldehyt, 442 µg/l piperidin và 21,8 µl/l axit axetic;
  - b) chuẩn bị hỗn hợp cơ chất bằng cách hòa tan etyl axetoaxetat và amoni axetat trong dung môi *iso*-propanol thu hỗn hợp cơ chất bao gồm hỗn dịch *iso*-propanol chứa 0,0516 g/l etyl axetoaxetat và 0,035 g/l amoni axetat;
  - c) tổng hợp felodipin bằng cách cấp đồng thời phức hợp chất xúc tác thu được ở bước a) và hỗn hợp cơ chất thu được ở bước b) vào thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp cho từng hỗn hợp là từ 200 đến 400µl/phút, duy trì nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 55 đến 65°C, thời gian lưu 10 phút, sau khi loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm phản ứng chứa felodipin;
  - d) loại bỏ sản phẩm phụ bằng cách hòa tan hoàn toàn sản phẩm phản ứng chứa felodipin thu được ở bước c) trong diclometan, tiếp đến rửa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> 1M với thể tích tương đương, sau khi loại bỏ dung môi, hòa tan phần cặn trong etanol và khuấy ở 70°C trong 10 phút, tiếp đó bổ sung dung dịch HCl 2M dư và khuấy cho đến khi felodipin được chuyển hóa hoàn toàn thành muối trên cơ sở kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng, sau khi cất loại dung môi thu phần cặn chứa muối felodipin; và
  - e) thu sản phẩm felodipin bằng cách hòa tan phần cặn chứa muối felodipin thu được ở bước d) bằng etyl axetat và trung hòa dung dịch đến pH=7 bằng NaHCO<sub>3</sub>, sau khi chiết lại bằng etyl axetat, tiến hành cất quay dưới áp suất giảm để loại dung môi, tiếp đó bổ sung toluen để hòa tan hoàn toàn phần cặn và khuấy ở 70°C cho đến khi thu được dung dịch trong suốt rồi bổ sung từ từ một lượng n-hexan tương ứng với lượng toluen và kết tinh ở nhiệt độ 5°C trong 6 giờ, sau đó lọc với hệ dung môi toluen/n-hexan tỷ lệ 1/5 (thể tích/thể tích) ở -10°C thu được sản phẩm felodipin dạng tinh thể màu trắng.
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng tổng hợp felodipin được thực hiện liên tục trong thiết bị phản ứng ống dòng với tốc độ dòng cấp hỗn hợp chất xúc tác và cơ chất là 400µl/phút.
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó nhiệt độ để tổng hợp felodipin trong thiết bị phản ứng ống dòng là 60°C.

## HÌNH 1

(A)

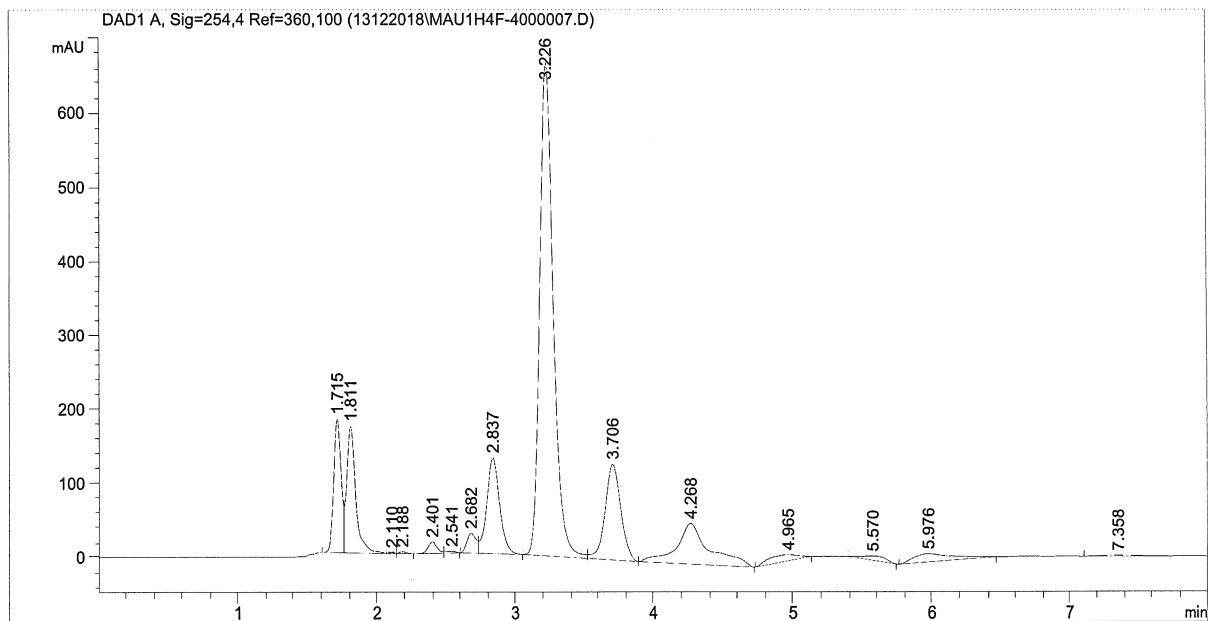


(B)

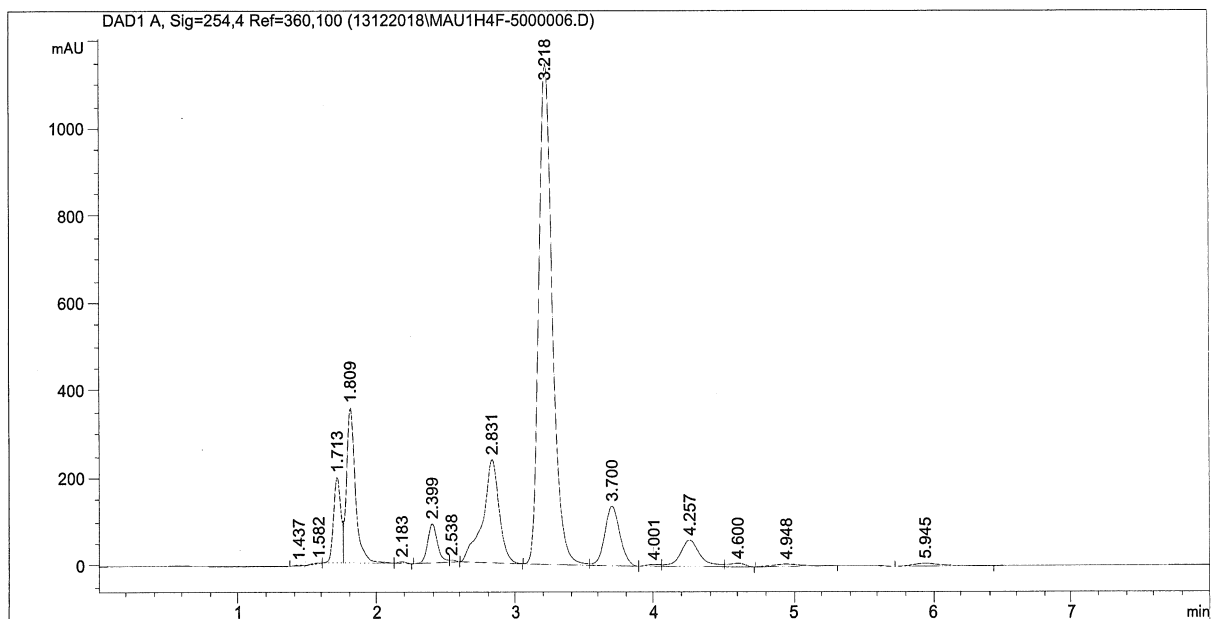


## HÌNH 1 (tiếp)

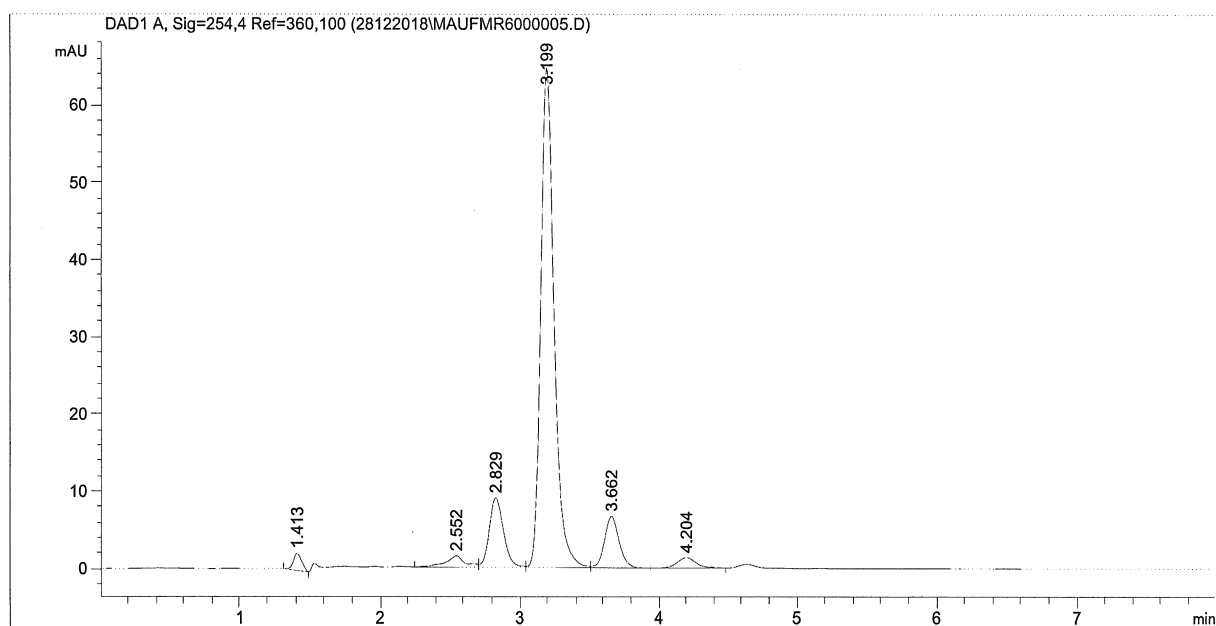
(C)



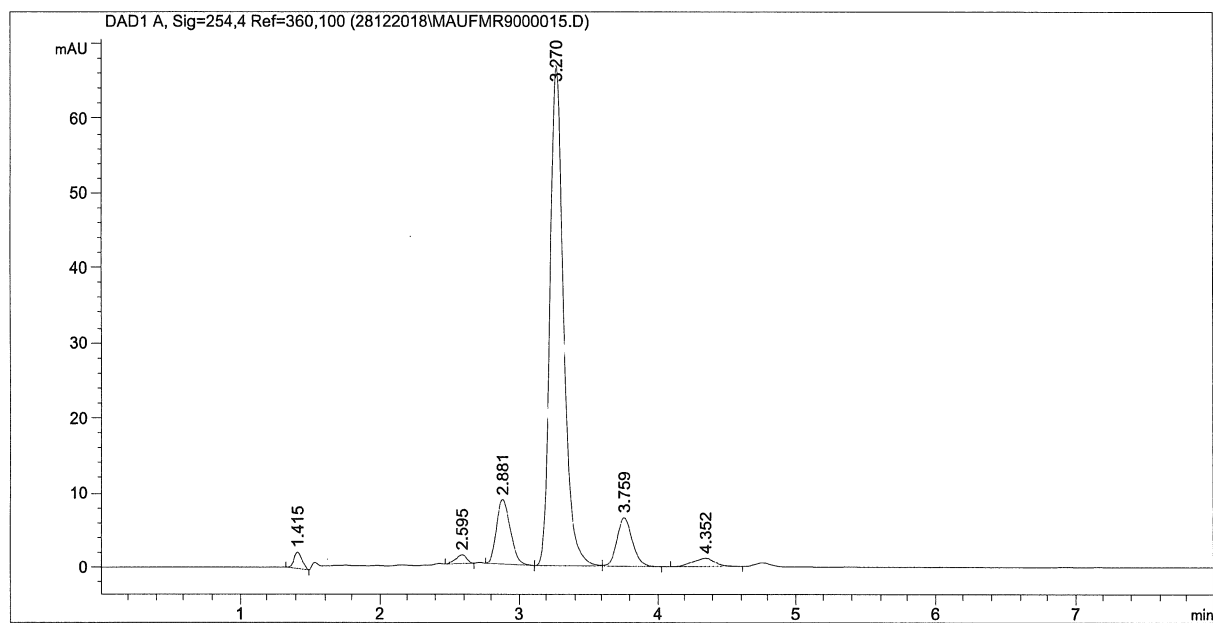
## HÌNH 2



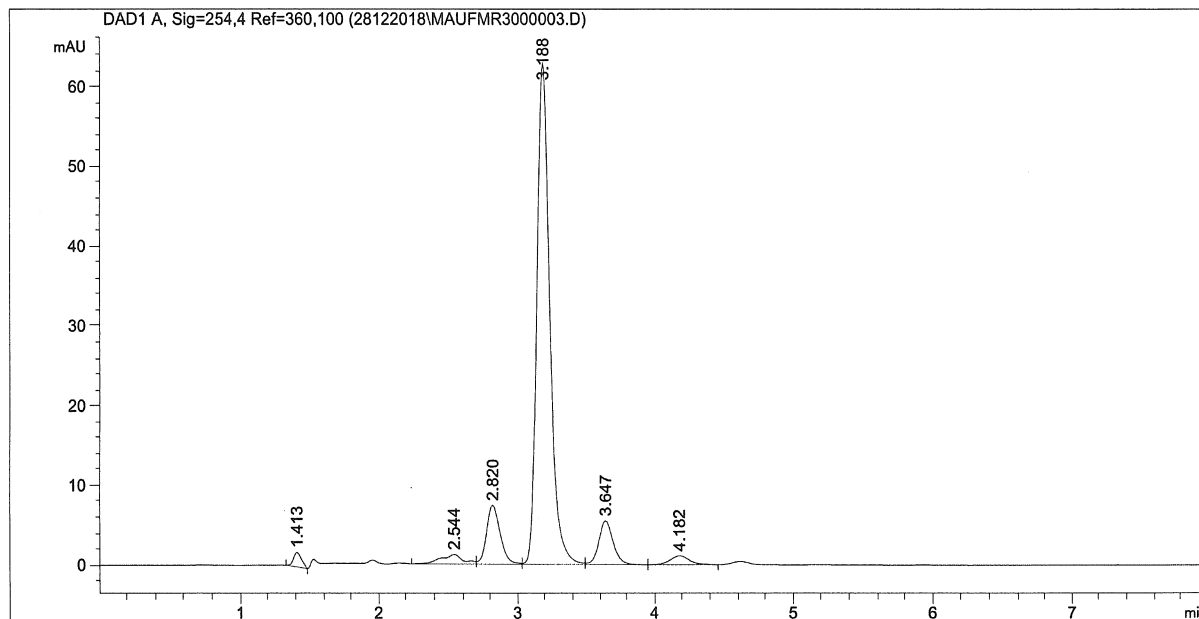
HÌNH 3



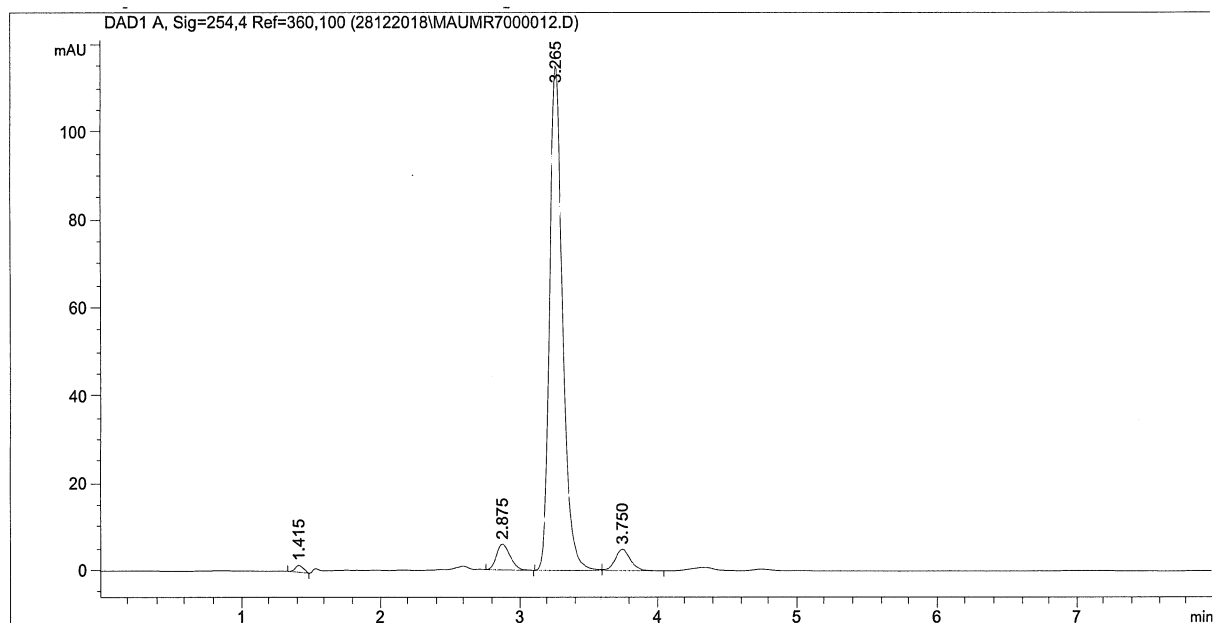
HÌNH 4



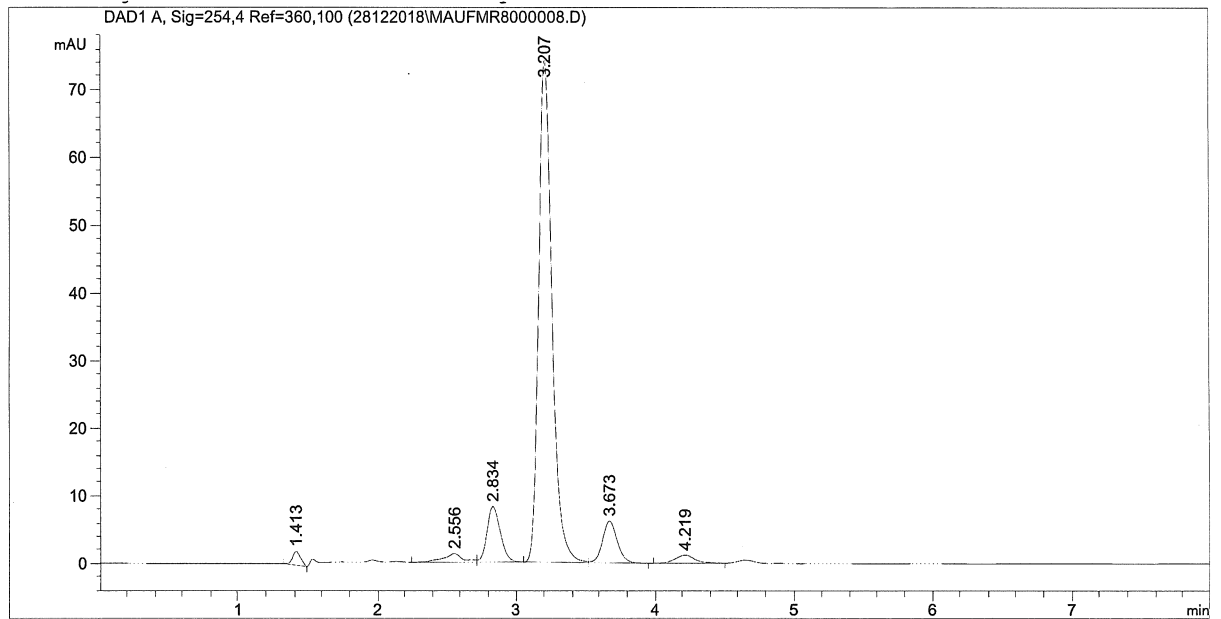
HÌNH 5



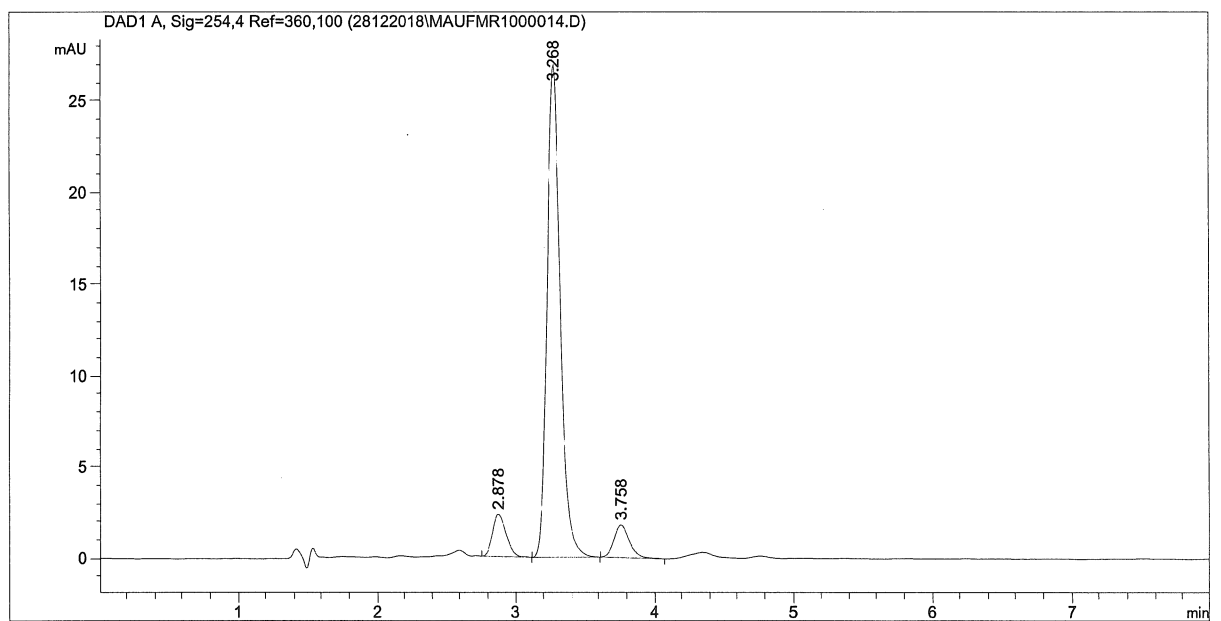
HÌNH 6



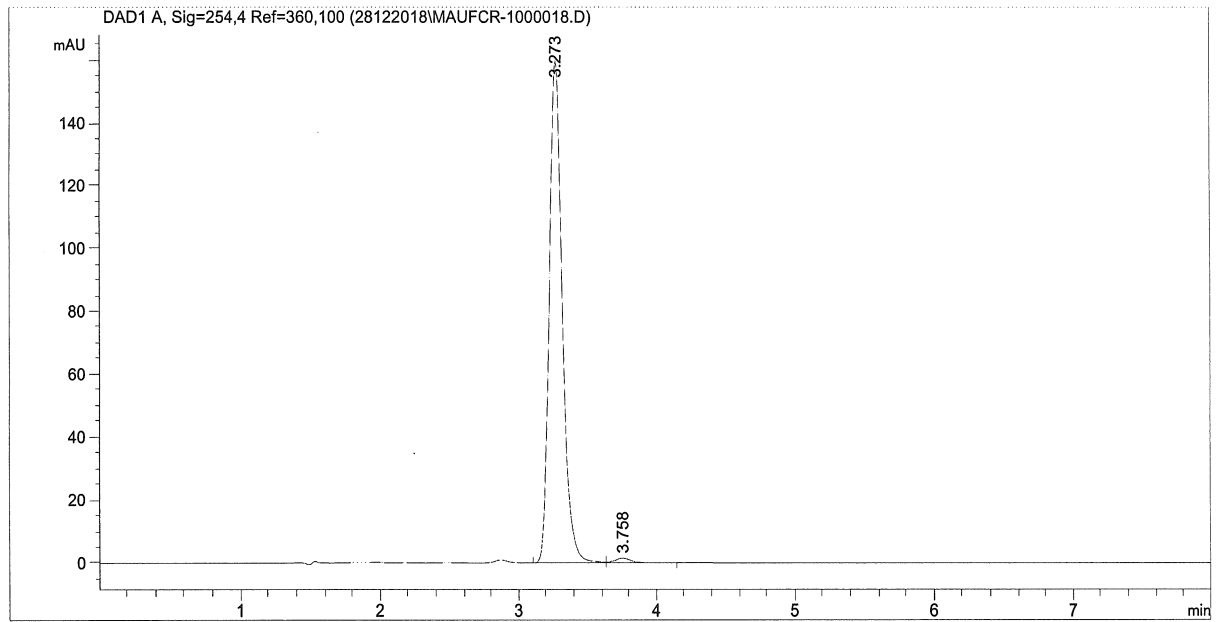
HÌNH 7



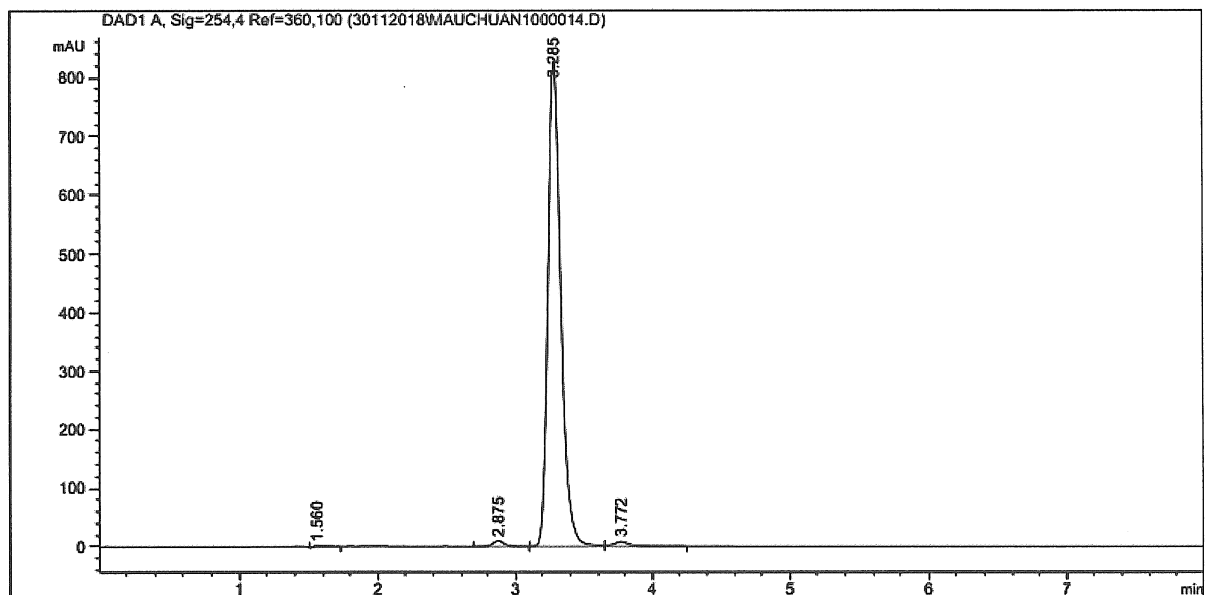
HÌNH 8



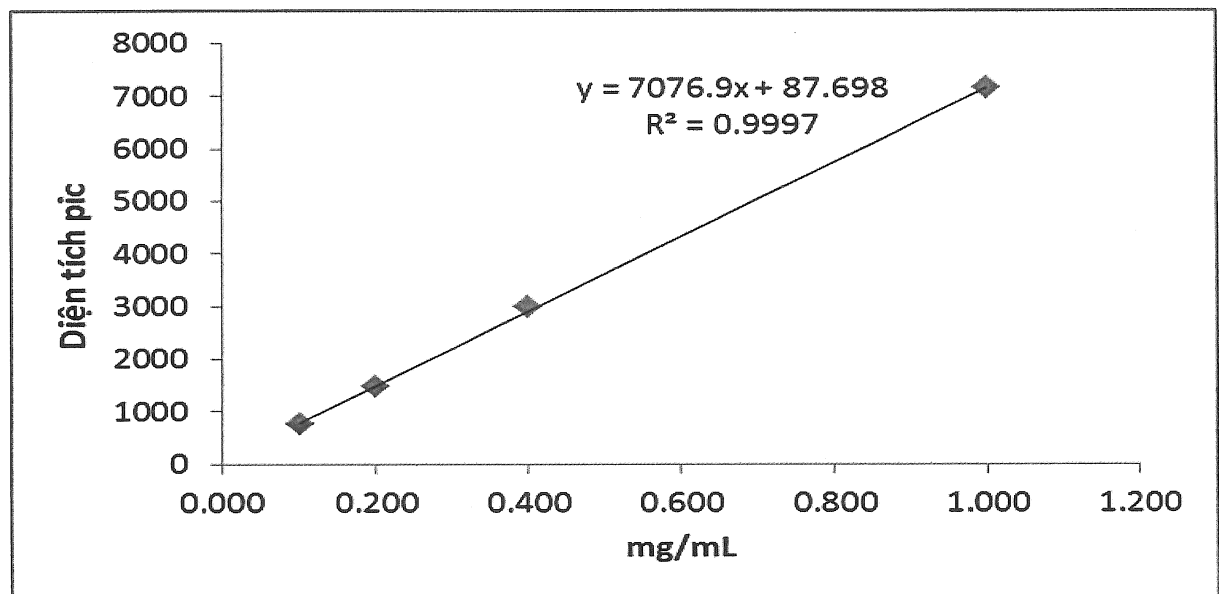
HÌNH 9



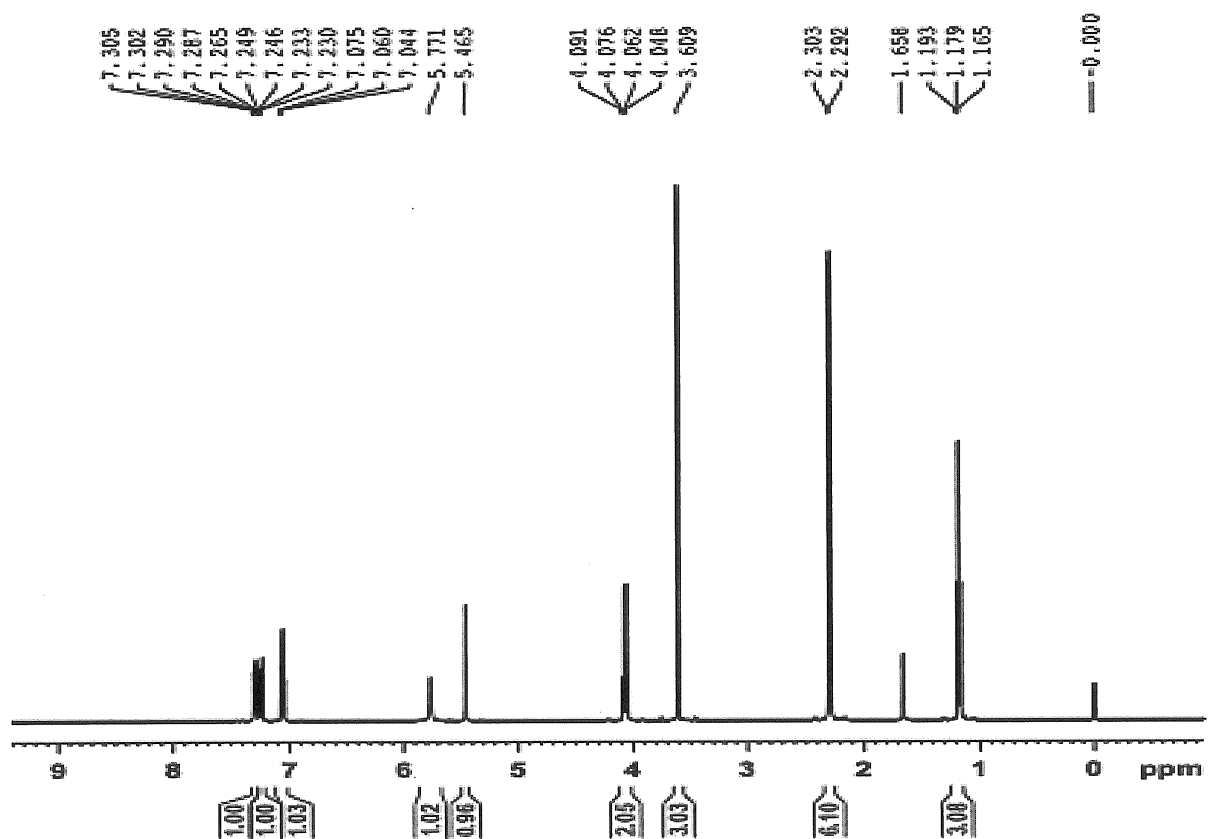
HÌNH 10



HÌNH 11



HÌNH 12

FELODIPINE- $\text{CDCl}_3$ - $1\text{H}$ 

## HÌNH 13

FELODIPINE-CDCl<sub>3</sub>-C13CPD