

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG CHLORPROPAMID

Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương, Em Wutthy, Lê Thị Thu Hiến, Văn Thị Mỹ Huệ
Bộ môn Hoá Hữu cơ, Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

Study on synthesis of chlorpropamid an antidiabetic drug

The chlorpropamid (1) is an antidiabetic drug, it was prepared from chlorobenzene (2) in four steps through intermediats p-chlorobenzenesulfonyl chloride (3), p-chloro- benzenesulfonylamide (4), methyl p-chlorobenzenesulfonyl carbamate (5). The prepared chlorpropamid product have mp. 120-126°C, it does not depress the melting point of chlorpropamid which was extracted from Novopropamid tableta and IR spetral data as the chlorpropamid same.

I. Đặt vấn đề:

Bệnh tiểu đường (hay còn gọi là đái tháo đường) là một bệnh mang tính xã hội cao ở các nước phát triển. Hiện nay tiểu đường là một bệnh khá phổ biến chiếm tỉ lệ 2-4% dân số. Trong những năm gần đây, tốc độ tăng trưởng nhanh của bệnh đái tháo đường ở nước ta cũng trở thành một vấn đề lớn trong y học cộng đồng, hiện có khoảng 3% số người ở các đô thị và khoảng 1% số người ở vùng nông thôn bị mắc bệnh [1].

Trước đây, khi chưa tìm ra các loại thuốc uống hoá học, thuốc dùng duy nhất để điều trị bệnh tiểu đường là insulin, cách điều trị "đền bù" này đòi hỏi bệnh nhân phải tiêm insulin hàng ngày rất bất tiện và rất tốn kém. Từ khi tìm ra các loại thuốc uống thì các bệnh nhân tiểu đường nhóm II- nhóm mà cơ thể còn có khả năng sản sinh ra insulin hay còn gọi là nhóm "không phụ thuộc insulin" đã không phải tiêm insulin mà có thể dùng thuốc uống thay thế cho thuốc tiêm kể trên.

Trong các thuốc uống phổ biến điều trị bệnh tiểu đường phải kể đến các thuốc nhóm sunfamid thuộc dẫn xuất của arylsunfonylure thế hệ thứ nhất như Tolbutamid, Tolpentamid Chlorpropamid... và thế hệ thứ hai như Glypinamid, Glypyzid, Glyburid... các thuốc sunfamid hạ đường huyết này tác dụng chủ yếu là ngăn cản tế bào α ở tuyến tụy tạo ra glucogen và kích thích tế bào β của tiểu đảo Langerhans tiết ra insulin nội sinh, đồng thời ức chế men insulinasa.

Trong số các sunfamid hạ đường huyết đang sử dụng phổ biến nhất hiện nay trên thị trường nước ta phải kể đến Chlorpropamid, Tolbutamid, Glyburid.

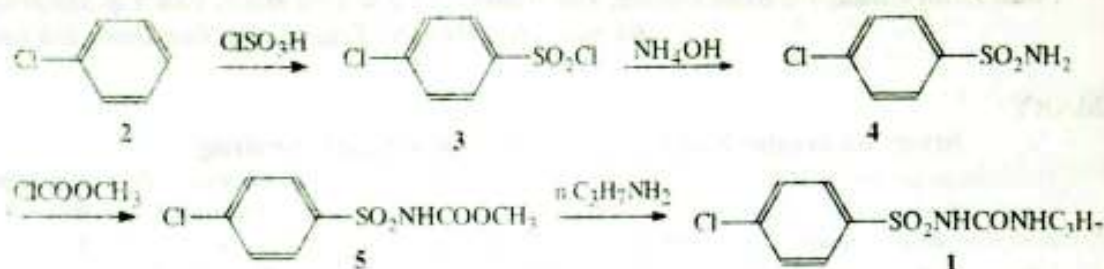
Trước đây chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp Tolbutamid [2], Carbutamid [3] lần này chúng tôi thông báo kết quả nghiên cứu tổng hợp Chlorpropamid.

II. Phản tổng hợp hoá học.

Chlorpropamid được tìm ra và đưa vào sử dụng để điều trị bệnh tiểu đường từ những năm 1958 của thế kỷ 20 [4]. Chlorpropamid có tên khoa học là N-n-propyl-N'-(p-chlorophenylsunfonyl)urea với các biệt dược Adiaben, Asucrol, Catanil,Diabechlor, Diabenal, Diabetoral, Oradian...

Cho tới nay có nhiều phương pháp khác nhau công bố về việc điều chế chlorpropamid đi từ những nguyên liệu khác nhau[5-9]

Trên cơ sở công bố của F.J.Marshall [5], với những cải tiến thích hợp chúng tôi tiến hành tổng hợp Chlorpropamid (1) đi từ clorobenzen (2) trong bốn bước phản ứng qua các chất trung gian p-clorobenzensunfonyl clorua(3), p-clorobenzensunfonamit (4), metyl p-clorobenzensunfonyl carbamat (5) và cuối cùng ngưng tụ hợp chất này với n-propylamin dưới áp suất giảm để được Chlorpropamid(1). Quá trình điều chế có thể thấy như trong sơ đồ phản ứng dưới đây.



Điều đáng nhắc tới là phản ứng ngưng tụ tạo sản phẩm giữa hợp chất carbamat 5 với amin ở bước cuối cùng thường được các tác giả đi từ etyl arylsunfonyl cacbamat và tiến hành ở áp suất giảm (5 mmHg)- chân không này phải tạo ra từ máy chân không cao cấp có độ chân không lớn, chúng tôi không có loại máy chân không này, hơn nữa nếu có thì với thiết bị này cũng chỉ áp dụng được ở quy mô nhỏ trong phòng thí nghiệm còn khi đưa ra qui mô sản xuất lớn thì loại máy này không phù hợp, điều kiện chân không này khó mà đáp ứng được, cũng chính vì vậy chúng tôi đã thử nghiệm thay thế etyl cacbamat bằng metyl cacbamat 5 và đã thực hiện phản ứng ở độ chân không thấp hơn (trong khoảng từ 90 đến 400 mmHg) tạo ra từ type chân không guồng nước do một máy bơm nước cung cấp và chúng tôi đã thực hiện thành công phản ứng này mà hiệu suất phản ứng thu được cũng chẳng khác gì F. J. Marshall [5] đã công bố.

III. Phân thực nghiệm.

Đo cháy các chất tổng hợp ra được đo trên máy BOETUS - HMK, nhiệt kế không chuẩn độ lại

Phổ hồng ngoại ghi trên máy PERKIN - ELMER tại phòng Nghiên cứu trung tâm - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Phổ tử ngoại đo trên máy UV-VIS spectrophotometer VARIAN CARY-1E tại phòng Nghiên cứu trung tâm - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Để theo dõi tiến triển của phản ứng, kiểm tra độ tinh khiết của các chất tổng hợp được, chúng tôi dùng lớp mỏng tráng sẵn trên tấm nhôm loại Kieselgel 60.F254 dày 0,2 mm của Merck. Hiện thị bằng cách soi dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Điều chế p-clorobenzensunfonyl clorua (3)

Vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 53 ml (0,5 mol) clorobenzen (2) vào 123 ml (1,75 mol) axit clorosulfonic ở 5-7°C sau đó đưa hỗn hợp phản ứng từ từ lên nhiệt độ phòng (sau 30 phút) và cuối cùng là lên 35-40°C khuấy ở nhiệt độ đó cho tới khi hết khí HCl giải phóng ra (khoảng 2 giờ). Làm nguội xuống 15-20°C sau đó vừa khuấy vừa rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào 180 g đá đập nhỏ và làm lạnh bằng hỗn hợp muối đá để sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 5-7°C. Tủa tạo ra được lọc, rửa lại 2 lần bằng nước lạnh (40 ml × 2), hút kiệt thu được 108 g

(hiệu suất 80%, độ ẩm sản phẩm khoảng 19%). Sản phẩm thô này dùng luôn vào giai đoạn phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế cũng như sấy khô.

Muốn có sản phẩm khan nước thì xử lý bằng cách hoà tan sản phẩm thô ướt ở trên vào 100 ml CHCl_3 , gạn loại bỏ phần nước, pha hữu cơ làm khan với 8g Na_2SO_4 khan, lọc loại bỏ chất làm khan, dịch lọc được cất loại CHCl_3 dưới áp suất giảm, cân hoà tan vào 50 ml n-hexan nóng, để lạnh cho kết tinh thu được 87,5g. Sản phẩm kết tinh này là p-clorobenzensunfonyl clorua có lẫn 5-10% bi(p-clorobenzen)sunfon, sản phẩm thô này có độ chảy 47-51°C. Có thể tách phân lập sunfon bằng cách hoà tan 1g hỗn hợp sản phẩm thô trong hỗn hợp dung môi n-hexan-axeton=9,5:0,5 sau đó thêm vào 1g silicagel bột, khuấy 20 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó lọc lấy silicagel, phần hấp phụ silicagel này bằng axeton, cất loại axeton, cho vào cân này một ít n-hexan thu được sản phẩm là p-clorobenzensunfonyl clorua có độ chảy 51-53°C (tài liệu là 53°C [10]), Rf=0,30 (n-hexan:axeton = 9,5:0,5), IR [KBr], ν_{\max} (cm⁻¹): 3086(CH), 1571, 1469(C=C aromatic), 1374, 1175(SO₂), 750(C-Cl).

Điều chế p-clorobenzensunfonamid(4)

Cho vào bình nón 95,2g (0,376 mol) sản phẩm ướt của p-clorobenzensunfonyl clorua(3), cho vào đó 250 ml dung dịch NH_4OH đặc, khuấy ở nhiệt độ phòng 30 phút sau đó vừa khuấy vừa tăng nhiệt độ lên 70-75°C bằng cách đun cách thuỷ và giữ ở nhiệt độ này 1,5 giờ, trong quá trình này thường xuyên bổ xung NH_4OH để môi trường phản ứng đạt pH =9-10. Sau đó làm lạnh hỗn hợp bằng nước đá xuống 5-10°C, khuấy thêm 45 phút. Lọc rửa sản phẩm với nước đá đến pH=7-8, hút kiệt nước, hoà tan sản phẩm này vào 1,3 lần tỷ lệ mol dung dịch NaOH 6N, khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 1 giờ. Lọc loại phần không tan / đây là bi(p-clorobenzen)sunfon/ và kết tinh lại trong etanol-nước thu được 5,16g (5,04%) sản phẩm có độ chảy 146-147°C . Rf=0,92 (trong hệ dung môi benzen:axeton:metanol=7:2:1, hiện màu bằng soi đèn tử ngoại bước sóng 254 cm⁻¹), IR[KBr], ν_{\max} (cm⁻¹): 1579, 1472 (C=C aromatic), 1327,1158 (SO₂, sunfon), 756,532 (C-Cl).

Dịch lọc axit hoá về pH=3-4 với dung dịch HCl 6N, tủa tạo ra để lạnh, lọc rửa 2 lần bằng nước lạnh, sấy khô. Kết tinh lại trong hỗn hợp cồn nước thu được 52,51g (72,93%) sản phẩm p-clorobenzensunfonamid (4), bột trắng, độ chảy 142-143°C (tài liệu là 143°C [11]), Rf=0,37 (hệ dung môi benzen:axeton:metanol =7:2:1, soi dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 cm⁻¹), IR[KBr], ν_{\max} (cm⁻¹): 3332,3242 (NH amid), 1573,1474(C=C aromatic), 1330,1151 (SO₂, sunfonamid), 756,532 (C-Cl), UV(nm): 230,202.

Điều chế metyl p-clorobenzensunfonyl carbamat (5)

Cho vào bình cầu 2 cổ (có lắp nhiệt kế, sinh hàn, máy khuấy từ) 7,66g (0,04mol) p-clorobenzensunfonamid (4), 60ml axeton và 13,90g K_2CO_3 khan. Vừa khuấy vừa nhỏ từ từ 6,2 ml (0,08 mol) metyl cloroformiat ở nhiệt độ phòng, sau đó đun hồi lưu trong 2 giờ (theo dõi sự tiến triển của phản ứng trên SKLM hệ dung môi benzen: axeton: metanol= 7:2:1). Khi kết thúc phản ứng cất loại axeton dưới áp suất giảm, cân được hoà tan trong 40 ml nước nóng, lọc, dịch lọc đưa về pH=1-2 bằng dung dịch HCl 1:1, tủa tạo ra được lọc, sấy khô trong exicator, kết tinh lại trong hỗn hợp CHCl_3 -ether dầu hoá thu được 7,90g (79,15%) hợp chất 5 có nhiệt độ nóng chảy 65-68°C. Rf=0,64. IR[KBr] ν_{\max} (cm⁻¹): 3626,3528 (NH amid), 3020,2859 (CH₂, CH₃), 1739(C=O este), 1487 (C=C aromatic), 1352,1164 (SO₂, amid), 770,567 (C-Cl). UV(nm): 230,203.

Điều chế N-n-propyl-N'-(p-clorobenzensunfonyl)ure (Chlorpropamid, I)

Cho vào bình cầu 2 có 10,0g (0,04 mol) metyl p-clorobenzensunfonyl carbamat(5) và 13,2ml (0,16 mol) n-propylamin. đun hồi lưu 1 giờ, sau đó cất loại propylamin thừa, cân dạng dầu đun nóng ở 130-140°C (nhiệt độ bên ngoài) trong áp suất giảm khoảng 200-250 mmHg trong 1 giờ. Sau đó ở áp suất thường cho vào hỗn hợp phản ứng 20 ml etanol, tẩy màu bằng than hoạt, lọc loại than hoạt, dịch lọc cất loại dung môi dưới áp suất giảm, cặn (10,6g) được kết tinh lại trong etanol 70^o thu được 8,64g (78,12%) chlorpropamid(I). Sản phẩm là tinh thể màu trắng, độ chảy 120-126°C. Rf=0,69 (trong hệ dung môi benzen: axeton: metanol=7:2:1). Sản phẩm này có độ chảy, hỗn hợp độ chảy, Rf, phổ IR hoàn toàn trùng với chlorpropamid chiết ra từ viên Novopropamid của Canada. IR[KBr] ν_{max} (cm⁻¹): 3341,3102 (NH), 2936 (CH₂,CH₃), 1667(C=O ure) 1554,1473 (C=C aromatic), 1350,1164(SO₂-amit) 756,573 (C-Cl). UV(nm): 232,201.

IV. Kết luận:

Với việc cải tiến một số điều kiện trong công trình của F.J.Marshall chúng tôi tổng hợp thành công thuốc tiểu đường Chlorpropamid mà không cần phải thực hiện phản ứng dưới điều kiện chân không cao (5mmHg) như các tác giả đã công bố, phản ứng được thực hiện ngay ở áp suất giảm nhẹ từ 90-400 mmHg trong 1-2 giờ. Sản phẩm của chúng tôi tổng hợp được có độ chảy, hỗn hợp độ chảy, Rf, phổ hồng ngoại hoàn toàn giống với chlorpropamid chiết, tinh chế ra từ viên Novopropamid của Canada.

Công trình được thực hiện nhờ sự hỗ trợ của Chương trình Khoa học Cơ bản cấp Nhà nước, tài khoá 2001-2003, nhân dịp này chúng tôi xin chân thành cảm ơn.

Tài liệu tham khảo.

1. Nguyễn Huy Cường: Bệnh đái tháo đường những quan điểm hiện đại. Nhà xuất bản y học Hà nội-2000, trang 12.
2. Phan Đình Châu, Nguyễn Thanh Hương, Phan Lê Thuý, Nguyễn Ngọc Bằng. *Tạp chí dược học* 3, 7 (1990)
3. Phan Đình Châu, Nguyễn Thanh Hương, Phan Lê Thuý. Tổng hợp thuốc chống đái tháo đường carbutamid. *Tạp chí dược học* 2, 13-14(1998)
4. Martha W. The Merck index an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals. Tenth edition Merck & CO. INC. Rahway N.J. USA. 1983. Trang 309.
5. Marshall F.J., Sigal M.Jr. Some N-Arylsulfonyl-N'-Akyureas.: *J. Org. Chem.* 23, 927-929(1958).
6. Cech J. Arylsulfonylureas. *Czech.* 97.871 (1961). /C.A.55, 23446c,(1961)/
7. Baure V.J., Jasnhawe. W.J. and Sulfur S.R. The reactions of Carbamoyl Azides with sulfur nucleophiles. *J. Org. Chem.* 31. 3440-3441 (1966).
8. Kodoma Y., Hisada S., Kodama T. : Antidiabetics phenylsulfonylureas. *Japan* 6801, 940, (1968). /C.A.69, 106249c(1968)/.
9. Dave G.R., Amin G.C. New method of Synthesis of 1-propyl 3-[(4-chlorophenyl) sulfonyl] urea. *Indian Chem. J.* 5, 31 (1971). /C.A. 75, 118094k (1971)/.
10. Becker H. et al. *Organicum*, Muszaki Konyvkiado, Budapest 1967. p.276, 501-502.
11. Heilbron L. *Dictionary of Organic Compound*. Tom I. London 1946 (Bản dịch từ tiếng Nga 1949) 439.