

Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol hydroclorid

Nguyễn Ngọc Vinh^{1,*}, Nguyễn Minh Hiền¹, Lê Văn Huân¹, Trần Phương Khánh¹, Nguyễn Thị Lan¹, Ngô Đức Phúc¹, Nguyễn Du Thiện¹, Nguyễn Thị Bảo Anh¹, Trần Thị Thanh Ngân², Phan Nguyễn Trường Thắng², Trần Việt Hùng², Lê Minh Trí¹



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

(4-Acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid (propacetamol) là dạng tiền chất của *p*-acetaminophenol (paracetamol), có tác dụng giảm đau nhanh thường dùng đường tiêu hóa. Propacetamol dễ tan trong nước hơn và được sử dụng trong chăm sóc hậu phẫu trong trường hợp bệnh nhân không thể dùng *p*-acetaminophenol qua đường uống hoặc đường trực tràng. Việc nghiên cứu tổng hợp propacetamol ở quy mô phòng thí nghiệm cũng như quy mô công nghiệp với quy trình an toàn, đơn giản, lợi ích về mặt kinh tế có ý nghĩa quan trọng. Trong những năm qua, một số nghiên cứu đã chứng minh những ưu điểm của việc thay thế các phương pháp gia nhiệt truyền thống bằng chiếu xạ vi sóng. Quy trình cải tiến để tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid đi từ nguyên liệu đầu là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid được trình bày trong nghiên cứu này, trong đó điều kiện phản ứng: tỷ lệ mol, dung môi, chất xúc tác và thời gian phản ứng đã được khảo sát để nâng cao hiệu suất tổng hợp. Các sản phẩm thu được sau mỗi phản ứng được kiểm tra cấu trúc bằng các phương pháp đo điểm chảy, TLC, HPLC, MS và NMR. Kết quả cho thấy quy trình đơn giản, thời gian phản ứng ngắn, sản phẩm thu được đạt độ tinh khiết được dụng và hiệu suất phản ứng toàn phần tương đương với tài liệu tham khảo, thông qua việc ứng dụng vi sóng kết hợp chất xúc tác và dung môi phù hợp.

Từ khóa: propacetamol hydroclorid, *p*-acetaminophenol, vi sóng

GIỚI THIỆU

p-Acetaminophenol là thuốc giảm đau được kê đơn phổ biến nhất để điều trị cơn đau cấp tính¹. Ưu điểm của *p*-acetaminophenol so với thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) là không can thiệp vào chức năng tạo tiểu cầu và sử dụng an toàn ở bệnh nhân có tiền sử loét dạ dày tá tràng hoặc hen suyễn². *p*-Acetaminophenol có nhiều dạng bào chế, trong đó dạng tiêm có nhiều ưu điểm như tác dụng giảm đau nhanh, thuận lợi cho điều trị cơn đau cấp tính sau phẫu thuật³. Propacetamol là tiền chất este của *p*-acetaminophenol, có khả năng tan tốt trong nước và được thủy phân thành *p*-acetaminophenol có hoạt tính dưới tác động của enzym esterase trong huyết tương⁴. Nghiên cứu tổng hợp propacetamol ở quy mô phòng thí nghiệm cũng như quy mô công nghiệp với quy trình an toàn, đơn giản và có lợi về mặt kinh tế có ý nghĩa quan trọng và vì vậy, được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm. Quy trình phổ biến nhất để tổng hợp propacetamol là đi trực tiếp từ *p*-acetaminophenol và diethylamin, (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat chuyển thành (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid với sự có mặt của dung dịch acid hydrocloric⁵.

Trong những năm qua, một số nghiên cứu đã chứng minh tính ưu việt của gia nhiệt bằng vi sóng trong tổng hợp propacetamol⁶⁻⁹. Phương pháp gia nhiệt bằng vi sóng đã trở thành một phương pháp khá phổ biến để giảm thời gian phản ứng, thu được sản phẩm với hiệu suất cao và tinh khiết hơn. Murie VE và cộng sự đã sử dụng phương pháp gia nhiệt bằng vi sóng nâng hiệu suất tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat lên đến 98% cùng với các ưu điểm như tiết kiệm dung môi, thời gian phản ứng ngắn và không cần xúc tác³.

Trong nghiên cứu này, quy trình tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat được mô tả trong Hình 1 với chất ban đầu là *p*-acetaminophenol. Từ những hóa chất thông dụng, (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid đã được tổng hợp thành công qua ba bước với phương pháp gia nhiệt. Bên cạnh đó, các sản phẩm thu được sau mỗi phản ứng được kiểm tra cấu trúc bằng các phương pháp HPLC, MS và NMR. Ứng dụng vi sóng kết hợp với xúc tác kali iodid trong dung môi trimethylamin đã rút ngắn thời gian phản ứng, hạn chế tạp chất, cho sản phẩm với hiệu suất toàn phần 43,9%. Sản phẩm thu được đạt tiêu chuẩn được dụng dựa trên cơ sở tham khảo các chỉ tiêu của Dược điển Châu Âu 9¹⁰.

¹Khoa Y, Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Viện Kiểm nghiệm thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Ngọc Vinh, Khoa Y, Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: nguyennngocvinhv@yaho.com

Lịch sử

- Ngày nhận: 04-8-2021
- Ngày chấp nhận: 14-10-2021
- Ngày đăng: 06-11-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.479



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Vinh N N, Hiền N M, Huân L V, Khánh T P, Lan N T, Phúc N D, Thiện N D, Anh N T B, Ngân T T T, Thắng P N T, Hùng T V, Trí L M. **Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol hydroclorid.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):229-237.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU, HÓA CHẤT, TRANG THIẾT BỊ

Hóa chất, thiết bị

Hóa chất

p-Acetaminophenol (Xi'an Sheerherb Biological Technology, China), Triethanolamin (Shanghai Xinglu Chemical Technology), Trimethylamin (Shandong China Agrochemical Intermediates), Triethylamin (Shandong Look Chemical Co., Ltd), Tetrahydrofuran (Xilong Scientific), Pyridin (Pro-labo, France), Cloroacetyl clorid (Aladdin Industrial Corporation), Aceton (Xilong Scientific), Methanol (Xilong Scientific), Ethanol (Xilong Scientific), Cloroform (VN-CHEMSOL Co., Ltd), Acid hydrochloric (V.S.Chemhouse, Thái Lan), Dicloromethan (VN-Chemsol Co., Ltd).

Thiết bị

Máy khuấy từ (Faithful, Trung Quốc), Lò vi sóng (Sharp R-219VN(S), 2450 MHz, Thái Lan), Cân phân tích ABS220-4N (Kern, Philippine), Máy đo nhiệt nóng chảy (Mettler Toledo, Thụy Sĩ), Máy LC/ MS (Shimadzu, Nhật), Máy NMR 400 MHz (AvanceNEO Bruker, Thụy Sĩ).

Phương pháp

p-Acetaminophenol được *p*-cloroacetyl hóa để tạo thành *p*-acetamidophenyl cloroacetat (PAPC) trong dung môi aceton thêm trimethylamin. Tiếp theo, sản phẩm trung gian này được *N*-alkyl hoá để tạo thành (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat dưới tác động của vi sóng với xúc tác là kali iodid. (4-Acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat tạo muối với acid hydrochloric đậm đặc 37,5% trong dung môi aceton thu được sản phẩm (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid. Phương pháp tổng hợp được thể hiện trong Hình 1.

Tổng hợp *p*-acetamidophenyl cloroacetat (PAPC) (2)

Cho từ từ cloroacetyl clorid (38 mmol, 3 mL) vào hỗn hợp gồm chất (1) (15 mmol, 2,240 g), trimethylamin (76 mmol, 4 mL) và aceton (30 mL), khuấy đều đồng thời làm lạnh ở 0-5 °C trong 45 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, cho nước cất vào đến tủa hoàn toàn. Lọc tủa, rửa tủa, sấy khô (40°C) và thu được chất (2) (2,98 g) chất rắn, màu trắng, bóng xốp, t_{nc}^o : 183-185 °C, hiệu suất: 80,2%; SKLM: Rf = 0,75 (CHCl₃ : MeOH = 8:2); ESI-MS (m/z): 248,96 [M+Na]⁻; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 4,67 (s, 2H, -CH₂-), 7,10 (d, 2H, J = 9,0), 7,63 (d, 3H, J = 9,0), 7,63 (d, 5H, J =

9,0), 7,10 (d, 6H, J = 9,0), 2,05 (s, 3H, -CH₃-), 10,03 (s, NH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 167,7, 40,7, 144,7, 121,1, 119,3, 136,8, 119,3, 121,1, 166,0, 23,3.

Tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat (3)

Gia nhiệt hỗn hợp gồm chất (2) (10 mmol, 2,26 g), kali iodid (24,1 mmol, 4 g), aceton (80 mL) và diethylamin (144 mmol, 7,5 mL) bằng lò vi sóng 2450 MHz ở chế độ năng lượng thấp trong 7 phút. Thêm aceton (20 mL) và diethylamin (48 mmol, 2,5 mL) vào hỗn hợp, gia nhiệt trong 3 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, lọc thu được dung dịch chứa chất (3) có màu nâu đỏ; SKLM: Rf = 0,53 (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). Sản phẩm được đem thực hiện ngay phản ứng tổng hợp chất (4).

Tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid (4)

Hòa tan hoàn toàn dung dịch (3) trong aceton (50 mL), thêm từ từ hỗn hợp gồm acid hydrochloric đậm đặc 37,5% và aceton theo tỉ lệ 1:1 (v/v) vào và khuấy đến pH 3 thì ngừng cho acid, tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút cho hỗn hợp phản ứng hoàn toàn. Tủa được lọc hút chân không. Rửa tủa bằng aceton lạnh, sấy ở 60 °C trong 3 giờ và thu được chất (4) (1,96 g), t_{nc}^o : 225-226 °C, hiệu suất: 65,0%; SKLM: Rf = 0,53 (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1). (ESI-MS (m/z): 265,15 ([M+H]⁺). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 4,35 (s, 2H, -CH₂-), 7,16 (d, 2H, J = 10,0), 7,44 (d, 3H, J = 10,0), 7,44 (d, 5H, J = 10,0), 7,16 (d, 6H, J = 10,0), 2,04 (s, 2H), 1,28 (t, J = 9,1), 3,34 (q, J = 9,1). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 166,3, 52,5, 146,0, 122,8, 121,7, 135,7, 121,7, 122,8, 172,7, 22,9, 8,4, 49, 6.

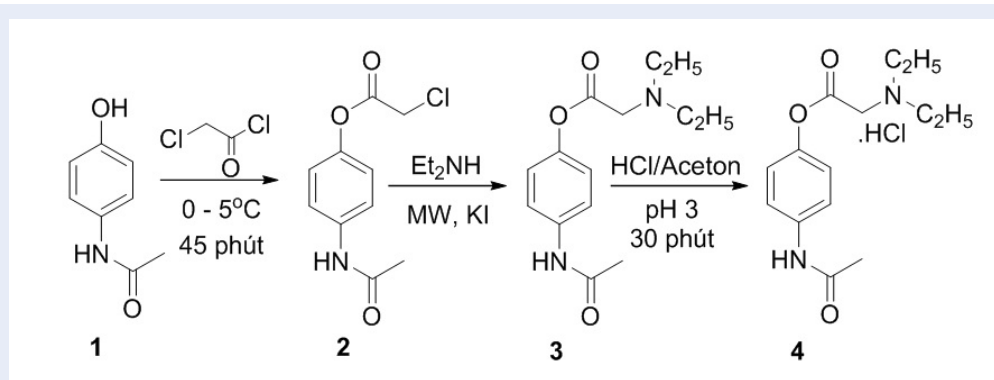
Phương pháp tinh chế chất (4)

Hòa tan chất (4) (5 mmol, 1,50 g) thô trong ethanol tuyệt đối (15 mL) và than hoạt (0,20 g). Đun nhẹ hỗn hợp ở 60 °C trong 30 phút. Lọc nóng và thu dịch. Tiếp tục làm lạnh dịch lọc ở 10 °C trong 2 giờ. Lọc tủa, rửa lại bằng ethanol lạnh và thu được chất (4) (1,32 g), hiệu suất tinh chế 88,0%, t_{nc}^o : 224-227 °C; SKLM: Rf = 0,53 (CH₂Cl₂ : MeOH = 10:1); (ESI-MS (m/z): 265,15 ([M+H]⁺). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 4,35 (s, 2H, -CH₂-), 7,16 (d, 2H, J = 10,0), 7,44 (d, 3H, J = 10,0), 7,44 (d, 5H, J = 10,0), 7,16 (d, 6H, J = 10,0), 2,04 (s, 2H), 1,28 (t, J = 9,1), 3,34 (q, J = 9,1). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 166,3, 52,5, 146,0, 122,8, 121,7, 135,7, 121,7, 122,8, 172,7, 22,9, 8,4, 49, 6.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Phản ứng *p*-cloroacetyl hóa

PAPC được tổng hợp từ *p*-acetaminophenol sử dụng tác nhân phản ứng là cloroacetyl clorid dựa trên



Hình 1: Quy trình tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid. (1) *p*-acetaminophenol, (2) *p*-acetamidophenyl cloroacetat, (3) (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat, (4) (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid.

nghiên cứu của L. W. Dittert¹¹. Phương trình phản ứng được mô tả trong Hình 2.

Acid được tạo ra trong quá trình phản ứng, vì vậy cần dùng xúc tác mang tính base nhằm nâng cao hiệu suất phản ứng. Pyridin, kali cacbonat, diethylamin là những xúc tác tiêu biểu có mặt ở nhiều nghiên cứu, tuy nhiên ở nghiên cứu này đã thử nghiệm ba xúc tác mới là triethylamin, trimethylamin và triethanolamin trong dung môi aceton. Kết quả thử nghiệm cùng kết quả từ các nghiên cứu trước đó được trình bày ở Bảng 1.

Từ Bảng 1, có thể thấy xúc tác trimethylamin cho hiệu suất cao tương đương với pyridin trong cùng dung môi aceton và tốt hơn so với xúc tác và dung môi khác. Bên cạnh đó, dung môi trimethylamin khá an toàn, ít độc với môi trường hơn và có lợi về mặt kinh tế hơn so với pyridin¹⁴. Vì thế, trimethylamin đóng vai trò như một xúc tác cho hiệu suất cao có khả năng thay thế pyridin. Tương tự như pyridin, trimethylamin cũng cho tính base, tính chất này cho phép H⁺ sinh ra trong phản ứng được trung hòa hiệu quả. Với dung môi THF và aceton, cả hai đều là những dung môi aprotic, thuận lợi cho hòa tan và phản ứng, tuy nhiên aceton lại cho lợi thế về giá thành.

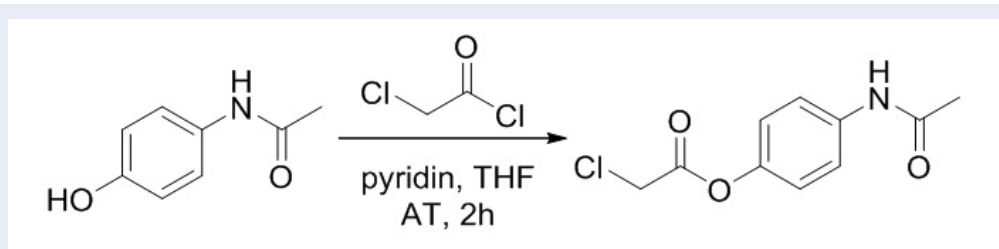
Phản ứng *N*-alkyl hóa

Nhiều nghiên cứu về tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat đã được công bố, trong đó nhóm nghiên cứu của Zhang và cộng sự¹⁵ cũng như Giang và cộng sự⁵ dùng kali iodid kết hợp gia nhiệt cho hiệu suất phản ứng 60-70%. Sự có mặt của kali iodid giúp tạo thành sản phẩm trung gian giúp làm tăng khả năng phản ứng, cũng như nâng cao hiệu suất của quá trình *N*-alkyl hóa. Kết quả thử nghiệm so sánh được trình bày trong Hình 3.

Sử dụng vi sóng trong tổng hợp đã được thực hiện trong nhiều nghiên cứu, tiêu biểu Valter E. Murie cùng cộng sự³ đã thực hiện phản ứng *N*-alkyl hóa với vi sóng, kết quả cho hiệu suất 98%. Nhận thấy tiềm năng của phương pháp này, nghiên cứu này đã sử dụng phương pháp gia nhiệt bằng vi sóng trong tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat, kết hợp với xúc tác kali iodid đồng thời khảo sát điều kiện tối ưu cho dung môi và xúc tác nhằm đạt hiệu suất tổng hợp cao. Kết quả được trình bày ở Bảng 2.

Dựa vào kết quả Bảng 2 có thể nhận thấy rằng điều kiện phản ứng gồm aceton, diethylamin (10 mL) và kali iodid (4 g), kết hợp gia nhiệt bằng vi sóng đã giúp cải thiện hiệu suất (84,2%) so gia nhiệt thông thường (60-70%)^{6,16}. Hơn nữa, sau phản ứng không cần sử dụng ether để chiết thu sản phẩm. Do hạn chế về thiết bị, nhóm sử dụng lò vi sóng 2450 MHz gia dụng thay vì thiết bị chuyên dụng, dẫn đến hiệu suất đạt được thấp hơn 13,8% so với Valter E. Murie cùng cộng sự³. Tuy nhiên nghiên cứu đã cho thấy khả năng thành công khi kết hợp gia nhiệt bằng vi sóng cho hiệu suất ổn định, với các hóa chất phổ biến.

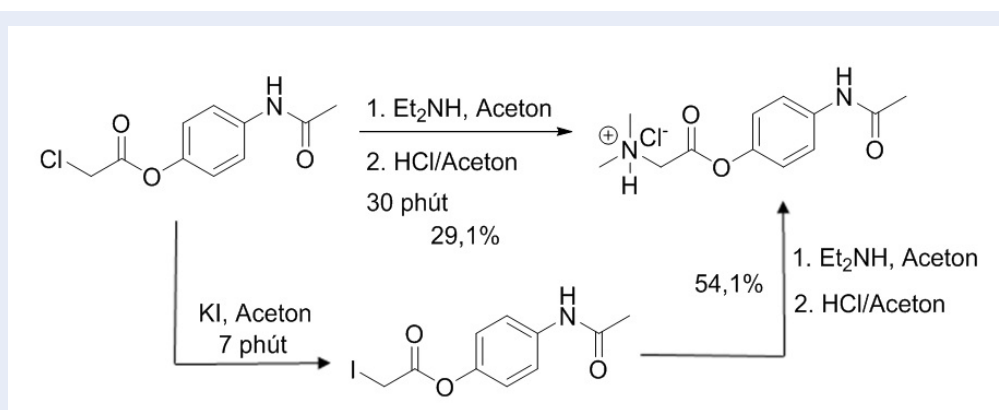
Tỷ lệ diethylamine so với PACP cho hiệu suất tối ưu (84,2%) là (19,2), khi dùng tỷ lệ diethylamine thấp hơn (9,6) hơn hiệu suất phản ứng giảm mạnh (56,9%) do phản ứng chưa hoàn toàn, trường hợp tỷ lệ cao hơn (38,4) hiệu suất thu được giảm nhẹ (78,2%) do một phần sản phẩm đã phân hủy vì phản ứng mãnh liệt. Với lượng kali iodid gấp 2,4 lần lượng PACP phản ứng cho hiệu suất cao nhất (84,2%), khi dùng ít kali iodid (gấp 1,2 lần) hiệu suất giảm nhẹ (77,8%) do phản ứng chưa hoàn toàn, tương tự giảm nhẹ (78,3%) khi tăng lên 3,6 lần; điều này được giải thích là do sự phân hủy sản phẩm vì phản ứng trở nên mãnh liệt.



Hình 2: Phản ứng p-chloroacetyl hóa p-acetaminophenol theo L. W. Dittert

Bảng 1: So sánh ảnh hưởng của yếu tố dung môi và xúc tác đến hiệu suất phản ứng p-chloroacetyl hóa theo các nghiên cứu trước đây và kết quả nghiên cứu của nhóm

| STT | Xúc tác | Dung môi | Hiệu suất (%) | Tài liệu tham khảo |
|-----|--------------------------------|----------|---------------|--|
| 1 | Pyridin | THF | 21,0 | L. W. Dittert (1968) ¹¹ |
| 2 | Pyridin | Aceton | 80,0 | Lei M. (2009) ¹² |
| 3 | K ₂ CO ₃ | Aceton | 25,1 | Zhang và cộng sự (2012) ¹³ |
| 4 | Pyridin | THF | 80,2 | Giang và cộng sự (2014) ⁵ |
| 5 | Diethylamin | THF | 53,0 | Valter E. Murie và cộng sự (2016) ³ |
| 6 | Triethylamin | Aceton | 75,3 | Nghiên cứu này |
| 7 | Trimethylamin | Aceton | 80,2 | Nghiên cứu này |
| 8 | Triethanolamin | Aceton | 64,7 | Nghiên cứu này |



Hình 3: So sánh điều kiện phản ứng có hoặc không có xúc tác kali iodid⁴

Tạo muối (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid

Ở bước tạo (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid, hiệu suất phản ứng đạt 65%. Để hạn chế sự thủy phân của sản phẩm và nâng cao hiệu suất của quá trình tạo muối đã được thực hiện theo Wu Xiaoming¹⁶, là pha loãng acid hydrocloric trong aceton theo tỷ lệ 1:1 (v/v) và giữ ở nhiệt độ thấp (0-5 °C).

Quá trình tổng hợp đã đi từ những hóa chất đơn giản, bằng các thiết bị cơ sẵn thông qua ba bước với thời gian phản ứng ngắn đã tạo ra sản phẩm ít tạp chất (0,1%), hiệu suất cao (43,9%), độ tinh khiết (99,9%).

Về cấu trúc của các chất tổng hợp được

• Về phổ khối lượng (MS)

Đối với PAPC: MS lý thuyết [M+H]⁺ là 228,0422; thực nghiệm [M+H]⁺ là 227,9828. Phổ khối phù hợp

Bảng 2: Bảng sàng lọc các điều kiện phản ứng tổng hợp (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat bằng vi sóng

| STT | Et ₂ NH (mL) | Dung môi | KI (g) | Hiệu suất (%)* |
|-----|-------------------------|----------|--------|----------------|
| 3 | 10 | Aceton | 2 | 77,8 |
| 4 | 10 | Aceton | 4 | 84,2 |
| 5 | 5 | Aceton | 4 | 56,9 |
| 6 | 20 | Aceton | 4 | 78,2 |
| 7 | 10 | Aceton | 6 | 78,3 |
| 8 | 10 | Nước | 4 | 0 |
| 9 | 10 | Ethanol | 4 | 0 |
| 10 | 10 | DMSO | 4 | 0 |

*: tinh khiết SKLM

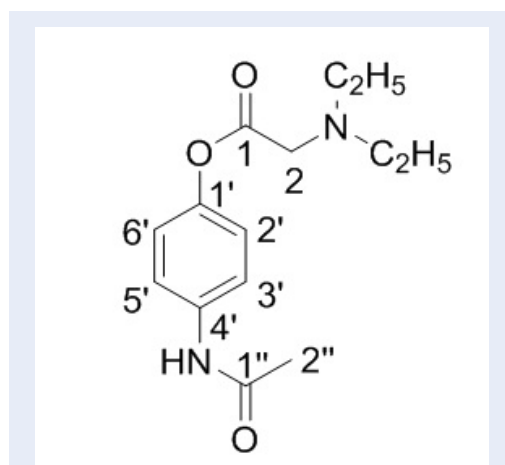
giữa thực nghiệm và lý thuyết.

Đối với (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat: MS lý thuyết [M+H]⁺ là 265,1547; thực nghiệm [M+H]⁺ là 265,1549. Phổ khối phù hợp giữa thực nghiệm và lý thuyết.

- Về phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR và ¹³C-NMR

Kết quả so sánh dữ liệu phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của PAPC và (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat có cấu trúc như Hình 4 với phổ tham khảo được trình bày trong Bảng 3 và Bảng 4.

Từ Bảng 3 và Bảng 4 phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của PAPC và (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat là phù hợp với tài liệu tham khảo.



Hình 4: Cấu trúc (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat

Tiêu chuẩn dược dụng

Trên cơ sở tham khảo các chỉ tiêu chất lượng của Dược điển Châu Âu 9¹⁰, xây dựng tiêu chuẩn dược dụng cho propacetamol với các chỉ tiêu dự kiến được trình bày chi tiết trong Bảng 5.

*: Điều kiện HPLC:

- Cột sắc ký : C₁₈ (250 mm x 4,6 mm; 5 μm)
- Pha động : Acetonitril – Nước (30:70), chứa 10 mmol/L natri octansulfonat, điều chỉnh pH 3,0 với acid acetic
- Tốc độ dòng : 1,0 mL/ph
- Bước sóng phát hiện : 248 nm
- Nồng độ dung dịch chuẩn : 0,5 mg/mL
- Nồng độ dung dịch thử : 0,5 mg/mL
- Thể tích tiêm : 10 μL

** : Điều kiện HPLC cho tạp chất liên quan: tiến hành theo điều kiện sắc ký, mẫu chuẩn, mẫu thử như phần định lượng.

*** : Trong quá trình tổng hợp, tạp chất sinh ra có thể là -acetaminophenol và *p*-acetamidophenyl cloroacetat từ sự phân hủy của propacetamol.

KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat hydroclorid đi từ nguyên liệu đầu là *p*-acetaminophenol, với thời gian phản ứng ngắn (2 giờ) và phương pháp gồm 3 bước đơn giản, từ thiết bị và nguyên liệu sẵn có với tổng hiệu suất là 43,9%. Trong đó thử nghiệm trimethylamin với vai trò xúc tác tạo môi trường cho phản ứng *p*-cloroacetyl cho hiệu suất cao (80,2%), an toàn với người sử dụng. Đối với phản ứng *N*-alkyl hóa ứng dụng gia nhiệt bằng vi sóng và dùng kali iodid làm chất xúc tác cho kết quả khả quan, hiệu suất phản ứng cao (84,2%) với thiết bị đơn giản. Sản phẩm sau phản ứng đáp ứng độ tinh khiết về HPLC và NMR. Tiêu chuẩn dược dụng

Bảng 3: So sánh dữ liệu phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của PASC tổng hợp với phổ của tài liệu tham khảo

| C | PASC (400 MHz, dung môi DMSO-d ₆) | | Tài liệu tham khảo ^{3,5} (400 MHz, dung môi DMSO-d ₆) | |
|------|---|----------------------------------|---|----------------------------------|
| | ¹³ C-NMR ppm | ¹ H-NMR ppm, d (J,Hz) | ¹³ C-NMR ppm | ¹ H-NMR ppm, d (J,Hz) |
| 1 | 167,7 | - | 168,3 | - |
| 2 | 40,7 | 4,67 | 41,3 | 4,67 (s, 2H, -CH ₂ -) |
| 1' | 144,7 | - | 145,3 | - |
| 2' | 121,1 | 7,10 d (9,0) | 121,6 | 7,10 d, (8,9) |
| 3' | 119,3 | 7,63 d (9,0) | 119,9 | 7,61 d, (8,9) |
| 4' | 136,8 | - | 137,3 | - |
| 5' | 119,3 | 7,63 d (9,0) | 119,9 | 7,61 d, (8,9) |
| 6' | 121,1 | 7,10 d (9,0) | 121,6 | 7,10 d, (8,9) |
| 1'' | 166,0 | - | 166,6 | - |
| 2'' | 23,3 | 2,05 (s, 3H, -CH ₃ -) | 23,9 | 2,04 (s, 3H, -CH ₃) |
| -NH- | | 10,03 (s, NH) | | 10,04 (s, NH) |

Bảng 4: So sánh dữ liệu phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat tổng hợp với phổ của tài liệu tham khảo

| C | (4-acetamidophenyl) 2-(diethylamino) acetat tổng hợp (100/400 MHz, dung môi D ₂ O) | | Tài liệu tham khảo ^{3, 5} (100/400 MHz, dung môi D ₂ O) | |
|---|---|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| | ¹³ C-NMR ppm | ¹ H-NMR ppm, d (J, Hz) | ¹³ C-NMR ppm | ¹ H-NMR ppm, d (J, Hz) |
| 1 | 166,3 | | 166,3 | - |
| 2 | 52,5 | 4,35 s | 52,4 | 4,44 (s, 2H, -CH ₂ -) |
| 1' | 146,0 | | 146,0 | - |
| 2' | 122,8 | 7,16 d (10,0) | 123,1 | 7,20 d, (9,0) |
| 3' | 121,7 | 7,44 d (10,0) | 121,6 | 7,47 d, (9,0) |
| 4' | 135,7 | | 137,3 | - |
| 5' | 121,7 | 7,44 d (10,0) | 121,6 | 7,47 d, (9,0) |
| 6' | 122,8 | 7,16 d (10,0) | 123,1 | 7,20 d, (9,0) |
| 1'' | 172,7 | | 172,9 | - |
| 2'' | 22,9 | 2,04 s | 23,9 | 2,13 s |
| -N(C ₂ H ₅) ₂ | | - | | |
| 2 nhóm -CH ₃ | 8,4 | 1,28 t (9,1) | 8,3 | 1,35 t (7,3) |
| 2 nhóm -CH ₂ - | 49,6 | 3,34 q (9,1) | 49,5 | 3,39 q (7,3) |

Bảng 5: Chỉ tiêu dự kiến tiêu chuẩn dược dụng propacetamol

| STT | Chỉ tiêu | Yêu cầu |
|-----|--|--|
| 1 | Mô tả | Bột màu trắng hoặc trắng ngà |
| 2 | Định tính: - Propacetamol - Ion clorid | Dương tính |
| 3 | Mất khối lượng do làm khô | Không quá 0,5 % |
| 4 | Độ trong và màu sắc | Dung dịch phải trong và không màu |
| 5 | Định lượng* (phương pháp HPLC) | 98,0% - 100,5% (C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₃ .HCl) tính theo hàm lượng khan |
| 6 | Cần dung môi tồn dư : Acetone Ethanol | Không cần dung môi tồn dư |
| 7 | Tạp chất liên quan** (phương pháp HPLC) : | |
| | Tạp đơn*** | Không quá 0,2 % |
| | Tổng tạp | Không quá 0,5 % |

đã được xây dựng dựa trên tham khảo các chỉ tiêu Dược điển Châu Âu 9¹⁰. Kết quả thẩm định phương pháp định lượng và tạp chất liên quan chúng tôi sẽ trình bày trong những nghiên cứu tiếp theo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh trong khuôn khổ đề tài mã số C2019-44-07.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

MW: Vi sóng – Microwave
 AT: Nhiệt độ phòng – Ambient temperature
 BP: Dược điển Anh – British Pharmacopoeia
 THF: Tetrahydrofuran
 TLC: Sắc ký lớp mỏng – Thin Layer Chromatography
 HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao – High Performance Liquid Chromatography
 NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân – Nuclear Magnetic Resonance
 LC/MS: Sắc ký lỏng-Phổ khối – Liquid Chromatography-Mass Spectrometry
 DMSO-*d*₆: Dimethyl sulfoxide-*d*₆

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết rằng không có xung đột lợi ích khi thực hiện nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nguyễn Ngọc Vinh đưa ra ý tưởng, hình thành và thiết kế tất cả các thí nghiệm. Nguyễn Ngọc Vinh, Nguyễn Thị Bảo Anh, Trần Phương Khánh, Lê Văn Huân, Nguyễn Du Thiện, Ngô Đức Phúc, Nguyễn Thị

Lan tiến hành các thí nghiệm. Trần Thị Thanh Ngân, Phan Nguyễn Trường Thắng, Trần Việt Hùng thực hiện các phép đo, xây dựng tiêu chuẩn dược dụng. Nguyễn Ngọc Vinh, Lê Văn Huân chịu trách nhiệm thu thập, phân tích và xử lý số liệu. Nguyễn Ngọc Vinh, Lê Minh Trí, Nguyễn Minh Hiền tham gia viết bản thảo và chỉnh sửa nội dung bản thảo. Tất cả các tác giả đã đọc và duyệt bản thảo cuối cùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):913-918;PMID: 15768621. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15768621/>.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth*. 2002;88(2):199-214;Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.199>.
- Murie VE, Marques LMM, Souza GEP, Oliveira ARM, Lopes NP, Clososki GC. Acetaminophen Prodrug: Microwave-Assisted Synthesis and in vitro Metabolism Evaluation by Mass Spectrometry. *J Braz Chem Soc* 2016;27:1121-1128;Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160005>.
- Thesaurus N. Propacetamol (Code C75081);Available from: <https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI%20Thesaurus&code=C75081>.
- Giang NV, Huyền ĐNS, Hải NV, Hân NV, Bảo TN, Luyện ND. Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol từ paracetamol. *Tạp chí Dược học*. 2014;459:48-53;.
- Larhed M, Moberg C, Hallberg A. Microwave-Accelerated Homogeneous Catalysis in Organic Chemistry. *Acc Chem Res*. 2002;35(9):717-727;Available from: <https://doi.org/10.1021/ar010074v>.
- Kappe CO. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angew Chem Int Ed*. 2004;43(46):6250-6284;Available from: <https://doi.org/10.1002/anie.200400655>.
- Kappe CO, Dallinger D. Controlled microwave heating in modern organic synthesis: highlights from the 2004-2008 literature. *Mol Divers*. 2009;13(2):71;Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>.

9. Souza RO, Miranda LSdM. Microwave assisted organic synthesis: A history of success in Brazil. *Quim Nova*. 2011;34:497-506; Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000300023>.
10. HealthCare EDftQoM. Propacetamol hydrochloride. *European Pharmacopoeia 9th Edition 2020*. p. 3427;.
11. Dittert LW, Caldwell HC, Adams HJ, Irwin GM, Swintosky JV. Acetaminophen prodrugs I. Synthesis, physicochemical properties, and analgesic activity. *J Pharm Sci*. 1968;57(5):774-780; Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.2600570510>.
12. Miao L. Synthesis of Amphibian Alkaloids and Development of Acetaminophen Analogues [Dissertation]: University of New Orleans; 2009; Available from: <https://scholarworks.uno.edu/td/985>.
13. Yang ZZ, Li Bao Qin XY, Song WJ, inventors; Anhui BBPA Pharmaceuticals Co.,Ltd., assignee. Preparation method of propacetamol hydrochloride. China patent CN102786431A. 2012;.
14. Shimizu S, Watanabe N, Kataoka T, Shoji T, Abe N, Morishita S, et al. *Pyridine and Pyridine Derivatives 7th Edition*. 2000 In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry [Internet]* [Internet]. Germany: Wiley-VCH, [cited 2021 Jul 26]; Available from: https://doi.org/10.1002/14356007.a22_399.
15. Yang ZZ, Qin LB, Song WJ, Hui YJ, inventors; Anhui BBPA Pharmaceuticals Co.,Ltd., assignee. A kind of Propacetamol Hydrochloride preparation technology of improvement. China patent CN105218390A. 2016;.
16. Xiaoming W, inventor; Anhui Pioneer Pharmaceutical Co., Ltd, assignee. Preparation of propacetamol hydrochloride. China patent CN101353314A. 2009;.