

Sử dụng tác nhân khử hoá natri dithionit ứng dụng tổng hợp propacetamol hydroclorid từ phenol

Nguyễn Minh Hiền¹, Lê Văn Huân¹, Trần Phương Khánh¹, Nguyễn Thị Lan¹, Ngô Đức Phúc¹, Nguyễn Du Thiện¹, Bùi Thị Phương¹, Trần Xuân Diễm², Trần Thị Thanh Ngân³, Phan Nguyễn Trường Thắng³, Trần Việt Hùng³, Lê Minh Trí¹, Nguyễn Ngọc Vinh^{1,*}



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

¹Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

²Khoa Khoa học Ứng dụng, ĐHQG-HCM, Việt Nam

³Viện Kiểm Nghiệm Thuốc thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Minh Hiền, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Ngọc Vinh, Khoa Y, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Email: nguyenngocvinhv@gmail.com

Lịch sử

- Ngày nhận: 26-01-2021
- Ngày chấp nhận: 09-4-2021
- Ngày đăng: 30-4-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.459



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.



TÓM TẮT

Propacetamol là dạng tiền chất của paracetamol, được dùng ở dạng tiêm cho tác dụng giảm đau nhanh và hiệu quả. Propacetamol dễ tan trong nước hơn và được sử dụng trong chăm sóc hậu phẫu cũng như truyền qua đường tĩnh mạch trong trường hợp bệnh nhân không thể dùng paracetamol 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. Nghiên cứu này tổng hợp propacetamol từ nguyên liệu đầu là phenol. Bước đầu tiên, phenol được chuyển hoá thành *p*-nitrosophenol thông qua phản ứng nitroso hóa. Phản ứng nitroso hóa xảy ra một cách chọn lọc, sản phẩm không bị nhựa hóa. Tiếp theo, *p*-nitrosophenol được khử hoá thành *p*-aminophenol với tác nhân khử là natri dithionit. Phản ứng đạt hiệu suất 89,6%, chọn lọc và ít tạp chất. Sau đó, acetyl hóa *p*-aminophenol thu được paracetamol, sau tinh chế, đạt chất lượng theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V. Paracetamol sẽ được *o*-cloroacetyl hóa với lượng diethylamin được điều chỉnh giảm đi 2,5 lần so với các nghiên cứu trước đây để tạo thành 4-acetamidophenyl-2-cloroacetat (PAPC) đạt hiệu suất 85,5%. Sản phẩm trung gian này sau đó được *N*-alkyl hoá để tạo thành propacetamol base và trải qua quá trình tạo muối trong acid hydrocloric pha loãng và phản ứng ở nhiệt độ thấp để tạo thành propacetamol hydroclorid cho hiệu suất 32,5%. Nghiên cứu đã tổng hợp thành công propacetamol hydroclorid với độ an toàn và hiệu suất cao đi từ nguyên liệu đầu là phenol.

Từ khoá: propacetamol, paracetamol, natri dithionit, tổng hợp

MỞ ĐẦU

Propacetamol là dạng tiền chất của paracetamol được hình thành từ phản ứng este hóa paracetamol và acid carboxylic diethylglycin¹. Propacetamol dễ tan trong nước hơn và được sử dụng trong chăm sóc hậu phẫu cũng như truyền qua đường tĩnh mạch trong trường hợp bệnh nhân không thể dùng paracetamol qua đường uống hoặc đường trực tràng và chống chỉ định dùng thuốc chống viêm không steroid (NSAID)². Quy trình phổ biến nhất để tổng hợp propacetamol là đi trực tiếp từ paracetamol và diethylamin, sau đó dung dịch acid hydrocloric được thêm vào để chuyển hoá propacetamol thành propacetamol hydroclorid³. Zhang cùng cộng sự (2012) đã sử dụng xúc tác là kali carbonat trong thực hiện phản ứng acyl hóa ở nhiệt độ thích hợp để tổng hợp propacetamol hydroclorid với hiệu suất cao và hạn chế sản phẩm phụ⁴. Sau đó, Zhang và cộng sự (2016) đã phát hiện ra rằng việc tinh chế propacetamol base trước khi tạo muối với acid hydrocloric không những giúp hạn chế tạp chất mà còn giúp tăng hiệu suất phản ứng lên 60-70% so với 50-60% như trước đây⁵. Murie VE và cộng sự (2016) đã

sử dụng sự gia nhiệt của vi sóng để hỗ trợ quá trình chuyển hoá 4-acetamidophenyl-2-cloroacetat thành propacetamol hydroclorid với hiệu suất lên đến 98% cùng với các ưu điểm như tiết kiệm dung môi, thời gian phản ứng ngắn và không cần xúc tác⁶.

Trong nghiên cứu này, tổng hợp propacetamol đi từ nguyên liệu đầu là phenol. Bước đầu tiên, phenol được chuyển hoá thành *p*-nitrosophenol thông qua phản ứng nitroso hóa phenol theo Liebermann. Tiếp theo, *p*-nitrosophenol được khử hoá thành *p*-aminophenol với tác nhân khử là natri dithionit trong môi trường kiềm pH 12. Sau cùng acetyl hóa *p*-aminophenol thành paracetamol với tác nhân anhydrid acetic. Paracetamol sẽ được *o*-cloroacetyl hóa để tạo thành 4-acetamidophenyl-2-cloroacetat (PAPC), sản phẩm trung gian này được *N*-alkyl hoá để tạo thành propacetamol base và tiếp tục trải qua quá trình tạo muối để tạo thành propacetamol hydroclorid.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU, HÓA CHẤT, TRANG THIẾT BỊ

Trích dẫn bài báo này: Hiền N M, Huân L V, Khánh T P, Lan N T, Phúc N D, Thiện N D, Phương B T, Diễm T X, Ngân T T, Thắng P N T, Hùng T V, Trí L M, Vinh N N. **Sử dụng tác nhân khử hoá natri dithionit ứng dụng tổng hợp propacetamol hydroclorid từ phenol.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):147-154.

Hóa chất, thiết bị

Hóa chất

Phenol (Xilong Scientific), Acid ulfuric (Xilong Scientific), Natri nitrit (Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd), Natri hydroxyd (Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd), Natri dithionit (Xilong Scientific), Anhydrid acetic (Scharlab, Spain), Pyridin (Prolabo, France), Cloroacetyl clorid (Aladdin Industrial Corporation), Aceton (Xilong Scientific), Methanol (Xilong Scientific), Ethanol (Xilong Scientific), Cloroform (VN-CHEMSOL Co., Ltd), Acid hydrocloric (V.S.Chemhouse, Thailand), Dicloromethan (VN-Chemsol Co., Ltd).

Thiết bị

Thiết bị: Máy khuấy từ (Faithful, Trung Quốc), Máy cô quay chân không Stuart RE300 (Anh), Cân phân tích ABS220-4N (Kern, Philippine), Máy đo nhiệt độ nóng chảy (Mettler Toledo, Thụy Sĩ), Máy LC/ MS (Shimadzu, Nhật), Máy NMR 400 MHz (AvanceNEO Bruker, Thụy Sĩ).

Phương pháp

Nguyên liệu đầu phenol **1** được nitroso hóa thành *p*-nitrosophenol **2**, tiếp đến bị khử hoá bởi natri dithionit tạo *p*-amino phenol **3**. Lượng *p*-amino phenol này được acetyl hóa thành paracetamol **4**. Sản phẩm thu được cho phản ứng với *o*-cloroacetyl tạo 4-acetamidophenyl-2-cloroacetat **5**. Sau đó, phản ứng *N*-alkyl được thực hiện nhằm chuyển hoá **5** thành propacetamol base **6**. Sản phẩm propacetamol hydrocloric **7** thu được thông qua tạo muối với acid hydrocloric.

Sơ đồ tổng hợp propacetamol hydrocloric được mô tả trong Hình 1.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Kết quả

Tổng hợp *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid **4**

Hòa tan **1** (50 mmol, 4,4 mL) cùng với natri nitrit (60 mmol, 4,20 g) vào erlen chứa nước cất (90 mL), sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0-5 °C. Nhỏ hỗn hợp từ từ cho đến hết vào erlen 250 mL chứa acid sulfuric (20%, 20 mL), duy trì nhiệt độ phản ứng ở 0-5 °C trong 30 phút, thu được hỗn hợp chứa **2**. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform/methanol (9:1), sản phẩm có Rf = 0,20. Sau khi phản ứng kết thúc, trung hoà hỗn hợp phản ứng bằng natri hydroxyd (40%, 25 mL). Thêm natri dithionit (230 mmol, 40,00 g) vào hỗn hợp sau trung hoà. Tiếp tục khuấy hỗn hợp trong 10 phút ở 45 °C,

thu hỗn hợp chứa **3**. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform/methanol (8:2), sản phẩm có Rf = 0,51. Làm lạnh hỗn hợp chứa **3** đến 0-5 °C, lọc thu kết tủa **3** (3,90 g).

Hòa tan tủa **3** (3,90 g) trong bình cầu chứa anhydrid acetic (850 mmol, 8 mL) và nước cất (80 mL), khuấy đều trong 15 phút. Kiểm tra phản ứng kết thúc bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi *n*-hexan/ethyl acetat (2,5:1,5), sản phẩm có Rf = 0,48. Sau đó, làm lạnh đến 5 °C để kết tinh và thu được sản phẩm **4** (2,97 g) có hiệu suất phản ứng là 39,73%. Đun nóng **4** (2,97 g) cùng với than hoạt (1,00 g) và nước cất (15 mL) trong 15 phút. Lọc nóng và để đến kết tinh, thu được chất **4** (2,38 g), hiệu suất tinh chế 85%; nhiệt nóng chảy 168-169 °C; ESI-MS (m/z): 152,07([M+H]⁺); MW = 151,17; CTPT: C₈H₉NO₂; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ -1,98 (s, 3H); 9,68 (s, 1H); 9,17 (s, 1H); 6,65-6,69 (m, 2H); 7,32-7,36 (m, 2H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 168,0; 153,6; 115,4; 121,2; 131,5; 121,5; 115,4; 24,2.

Kết quả so sánh phổ NMR của paracetamol tổng hợp với phổ từ tài liệu tham khảo được trình bày trong Bảng 1.

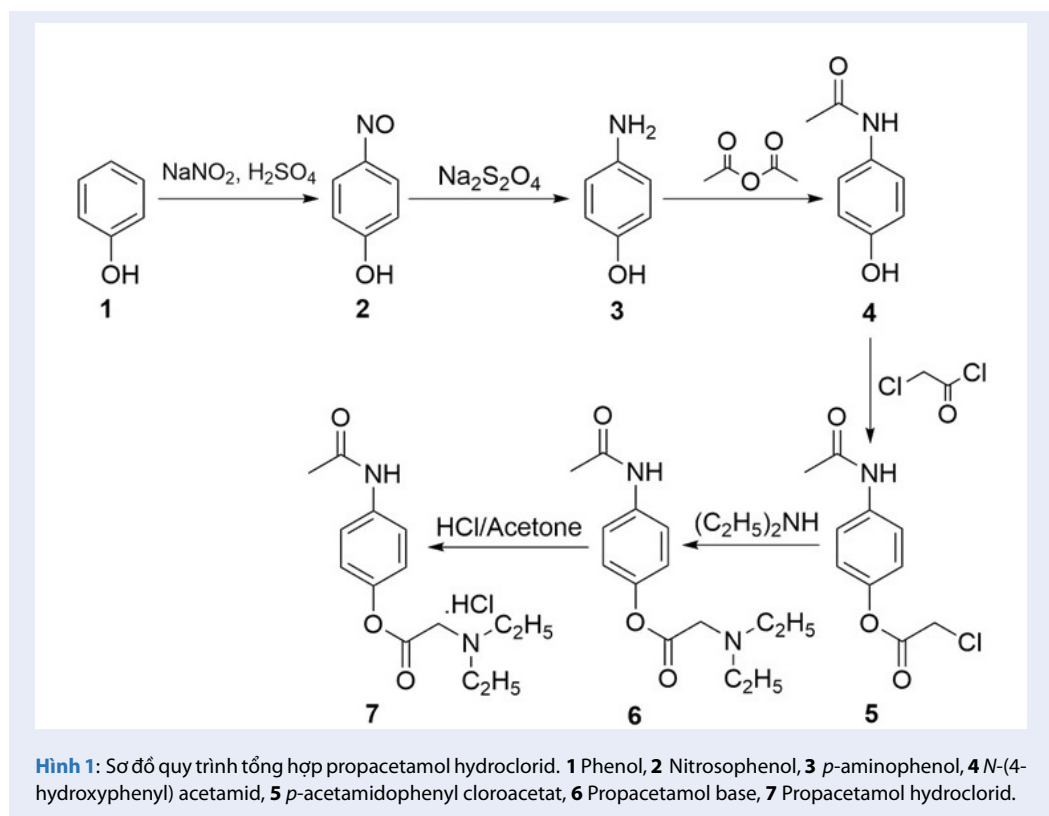
Tổng hợp *p*-acetamidophenyl cloroacetat **5**

Cho từ từ cloroacetyl clorid (38 mmol, 3 mL) vào bình cầu chứa chất **4** (15 mmol, 2,40 g), pyridin (30 mmol, 3 mL) và aceton (30 mL), khuấy đều ở 0-5 °C trong 45 phút. Kiểm tra phản ứng kết thúc bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform/methanol (8:2), sản phẩm có Rf = 0,75. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm nước cất vào đến tủa hoàn toàn. Lọc, rửa sạch, sấy khô và thu được **5** (2,90 g) là chất rắn, màu trắng, bóng xốp, hiệu suất phản ứng đạt 85,5%; nhiệt độ nóng chảy 183-185 °C; ESI-MS (m/z): 248,96 ([M+Na]⁺); MW = 227,64; CTPT: C₁₀H₁₀ClNO₃; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 10,04 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,10 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7,36 (d, 2H, *J* = 9 Hz). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 167,0; 41,8; 145,8; 122,1, 120,4; 137,8; 120,4; 122,1; 168,8; 24,9.

Kết quả so sánh phổ NMR của 4-acetamidophenyl-2-chloroacetat tổng hợp với phổ từ tài liệu tham khảo được trình bày trong Bảng 2.

Tổng hợp propacetamol hydrocloric **7**

Cho từ từ diethylamin (1,5 mL) vào bình cầu chứa chất **5** (10 mmol, 1,13 g), aceton (20 mL) và kali iodid (0,30 g), khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 40-50 °C trong 45 phút. Kiểm tra kết thúc phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi cloroform/methanol (8:2), sản phẩm có Rf = 0,43. Cất dung dịch trong máy cô quay



Bảng 1: So sánh dữ liệu phổ NMR của paracetamol tổng hợp với phổ của tài liệu tham khảo

Vị trí C/H	-(4-hydroxyphenyl) acetamid (400 MHz, dung môi DMSO-d ₆)		(300 MHz, dung môi DMSO-d ₆) ⁷	
	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)
1	153,6	-	153,6	-
2	115,4	6,65 – 6,69, m	115,4	6,65 – 6,68, m
3	121,2	7,32 – 7,36, m	121,2	7,32 – 7,35, m
4	131,5	-	131,5	-
5	121,2	7,32 – 7,36, m	121,2	7,32 – 7,35, m
6	115,4	6,65 – 6,69, m	115,4	6,65 – 6,68, m
-CH ₃	24,2	1,98	24,2	1,97
-NH-		9,68		9,68
-OH		9,17		9,14
-CO-	168,0		168,0	

Bảng 2: So sánh dữ liệu phổ NMR của 4-acetamidophenyl-2-chloroacetat (PAPC) tổng hợp với phổ của tài liệu tham khảo

Vị trí C/H	4-acetamidophenyl-2-chloroacetat (400 MHz, dung môi DMSO-d ₆) ^{3,6}			
	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)
1	167,0	-	168,3	-
2	41,8	4,67	41,3	4,67 (s, 2H, -CH ₂ -)
1'	145,8	-	145,3	-
2'	122,1	7,10, d (9,0)	121,6	7,10 d (8,9)
3'	120,4	7,63, d (9,0)	119,9	7,61 d (8,9)
4'	137,8	-	137,3	-
5'	120,4	7,63, d (9,0)	119,9	7,61 d (8,9)
6'	122,1	7,10, d (9,0)	121,6	7,10 d (8,9)
1''	168,8	-	166,6	-
2''	24,9	2,06 (s, 3H, -CH ₃ -)	23,9	2,04 (s, 3H, -CH ₃)
-NH-		10,04 (s, NH)		10,04 (s, NH)

để loại aceton và diethylamin dư, thu được **6** ở dạng dầu màu nâu đỏ.

Thêm từ từ vào bình cầu chứa **6** và aceton (15 mL) hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric đặc và aceton theo tỉ lệ 1:1 (v/v) đến pH 3. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút. Kiểm tra phản ứng kết thúc bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi dicloromethan/methanol (20:1), sản phẩm R_f = 0,43. Sau đó lọc hút chân không thu tủa. Rửa tủa bằng aceton lạnh và sấy ở 60 °C trong 3 giờ. Thu được chất **7** (0,49 g), hiệu suất phản ứng đạt 32,5%. Hòa tan **7** (5 mmol, 1,50 g) thô trong bình cầu chứa ethanol tuyệt đối (15 mL) và than hoạt (0,20 g), đun nóng nhẹ đến tan trong 30 phút. Lọc nóng thu dịch lọc. Sau đó được làm lạnh xuống 10 °C trong 2 giờ. Lọc tủa, rửa lại bằng ethanol lạnh thu được propacetamol hydroclorid (1,32 g). Sản phẩm được kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi dicloromethan/methanol (20:1), có R_f = 0,43, hiệu suất tinh chế đạt 88%; nhiệt nóng chảy 225-226 °C; (ESI-MS (m/z): [M+H]⁺ = 265,15; MW = 264,32; CTPT: C₁₄H₂₀N₂O₃; ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm)-3,36 (q, 4H, J = 9.1 Hz); 1,31 (t, 6H, J = 9.1 Hz); 2,07 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 7,16 (d, 2H, J = 10 Hz); 7,44 (d, 2H, J = 10 Hz). ¹³C-NMR (D₂O, 400 MHz): δ (ppm) 166,4; 52,5; 146,1; 123,1; 121,7; 135,7; 121,7; 123,1; 172,9; 22,8.

Kết quả so sánh phổ NMR của propacetamol tổng hợp với phổ từ tài liệu tham khảo được trình bày trong Bảng 3.

Thảo luận

Tổng hợp N-(4-hydroxyphenyl) acetamid **4**

Theo nghiên cứu của Delore L Kouba và cộng sự⁸, đối với phản ứng nitroso hoá phenol, acid sulfuric được nhỏ từ từ vào hỗn hợp gồm phenol, natri nitrit với tỉ lệ phenol:natri nitrit:acid sulfuric (1: 1,2: 1,2), trong đó acid sulfuric vừa là chất tham gia phản ứng đồng thời là tác nhân bảo vệ nitrosophenol không bị nhựa hóa. Trong nghiên cứu này, thao tác được thay đổi để tối ưu hơn lượng acid sulfuric, cụ thể hỗn hợp phenol và natri nitrit nhỏ vào dung dịch acid sulfuric với tỉ lệ mới là 1: 1,2: 0,8. Quan sát thấy phản ứng chọn lọc, không bị nhựa hóa, trong khi hiệu suất phản ứng không đổi (85%).

Đối với phản ứng khử nitrosophenol, đã có nhiều nghiên cứu trước đây khảo sát trên nhiều tác nhân khử khác nhau, điển hình như K. Abiraj và cộng sự đã dùng kẽm trong amonium clorid⁹. Tuy nhiên phản ứng này cho hiệu suất khử hoá không cao, phản ứng không hoàn toàn và hình thành sản phẩm phụ. Manisha J. Vaidya dùng sắt trong dung dịch acid hydrochloric¹⁰, tương tự, tác nhân khử này cho hiệu suất trung bình, xuất hiện rất nhiều tạp chất. David T. Macpherson và cộng sự dùng natri borohydrid trong môi trường nước¹¹ và phương pháp này cho kết quả rất hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu này sử dụng natri dithionit, vốn được biết tới như chất tẩy trắng đường, một tác nhân khử rẻ và an toàn cho phản ứng khử *p*-nitrosophenol. Trước đây,

Bảng 3: So sánh dữ liệu phổ NMR của propacetamol tổng hợp với phổ của tài liệu tham khảo

Vị trí C/H	Propacetamol tổng hợp (400 MHz, dung môi D ₂ O)		(400 MHz, dung môi D ₂ O) ^{3,6}	
	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)	¹³ C-NMR ppm	¹ H-NMR ppm, m (J,Hz)
1	166,4	-	166,3	-
2	52,5	4,38 s	52,4	4,44 (s, 2H, -CH ₂ -)
1'	146,1	-	146,0	-
2'	123,1	7,16 d (10,0)	123,1	7,20 (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'	123,1	7,16 d (10,0)	123,1	7,20 d (9,0)
1''	172,9	-	172,9	-
2''	22,8	2,07 s	23,9	2,13 s
-N(C ₂ H ₅) ₂		-		
2 nhóm -CH ₃	8,4	1,31 t (9,1)	8,3	1,35 t (7,3)
2 nhóm -CH ₂ -	49,6	3,36 q (9,1)	49,5	3,39 q (7,3)

Vakhid A.Mamedov và cộng sự đã sử dụng natri dithionit để khử *o*-nitrobenzal acetophenon oxyd tạo 3-hydroxyquinolin¹², tuy nhiên, việc ứng dụng natri dithionit trong tổng hợp paracetamol vẫn chưa được nghiên cứu. Với tác nhân này hiệu suất phản ứng khử nitrosophenol đạt 89,6%, phản ứng chọn lọc và ít tạp chất. Trong phản ứng này, natri hydroxyd đóng vai trò là môi trường để hòa tan *p*-nitrosophenol. Nhóm nghiên cứu đồng thời khảo sát các yếu tố ảnh hưởng ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng khử *p*-nitrosophenol như tỉ lệ mol phản ứng, nhiệt độ và thời gian phản ứng thể hiện ở Bảng 4.

Từ bảng trên có thể thấy phản ứng khử *p*-nitrosophenol với tác nhân khử natri dithionit xảy ra tối ưu với tỷ lệ phản ứng *p*-nitrosophenol: natri dithionit (1: 4) ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian phản ứng là 10 phút.

Sản phẩm paracetamol sau quá trình điều chế đã đạt tiêu chuẩn kiểm nghiệm một số chỉ tiêu theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V. Cụ thể, dữ liệu IR (KBr), ν_{max} (cm⁻¹): 3329,26 (NH_{amid}), 3158,86 (OH_{phenol}) và phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR phù hợp với cấu trúc paracetamol (Bảng 1), điểm chảy 168-169 °C; định lượng trong khoảng 98-102%; tạp chất như *p*-aminophenol, *p*-nitrophenol, kim loại nặng ở mức cho phép. Việc sử dụng nguyên liệu paracetamol đạt tiêu chuẩn theo dược điển Việt Nam V giúp cho việc

thực hiện phản ứng dễ dàng, giảm tạp chất trong quá trình điều chế. Việc đảm bảo đạt tiêu chuẩn cũng là tiền đề quan trọng để xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho propacetamol hydroclorid.

Tổng hợp *p*-acetamidophenyl cloroacetat 5

Đối với phản ứng *o*-cloroacetyl hóa, *p*-acetamidophenyl cloroacetat đã được tổng hợp từ paracetamol sử dụng tác nhân phản ứng là cloroacetyl clorid dựa trên nghiên cứu của L. W. Dittert¹³ kết hợp với xúc tác là pyridin theo nghiên cứu của Lei M. (2009)¹⁴ đạt hiệu suất cao (85,5 %), với độ tinh khiết cao (99%). Dựa vào các nghiên cứu của Jean-Claude Cognacq¹⁵, Trương Phương¹⁶, và Nguyễn Văn Giang³, lượng diethylamin đã được điều chỉnh giảm xuống 2,5 lần khi thực hiện phản ứng *N*-alkyl hóa *p*-acetamidophenyl cloroacetat tạo propacetamol base, phản ứng đạt hiệu suất 50%. Sản phẩm tổng hợp có phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR đúng với phổ tham khảo (Bảng 2).

Tổng hợp propacetamol hydroclorid 7

Ở bước cuối cùng tạo muối propacetamol hydroclorid, hiệu suất của phản ứng đạt 65%. Kết quả này gần với nghiên cứu của Nguyễn Văn Giang³ (69,6%). Quá trình tạo muối được thực hiện theo Wu Xiaoming¹⁷, việc pha loãng acid hydrochloric trong acetone và

Bảng 4: Khảo sát điều kiện phản ứng

Thí nghiệm	Tỷ lệ mol (p-nitrosophenol: natri dithionit)	Thời gian phản ứng	Nhiệt độ phản ứng	Hiệu suất (%)
1	1:2	20	30	34
2	1:3	20	30	52
3	1:4	20	30	84
4	1:4	20	5	74
5	1:4	20	15	82
6	1:4	20	45	92,5
7	1:4	20	60	86,4
8	1:4	5	45	83
9	1:4	10	45	92,5

giữ phản ứng ở nhiệt độ thấp cho thấy hiệu quả đối với việc tạo muối, cũng như hạn chế sự thủy phân của sản phẩm. Kết quả so sánh phổ ¹H-NMR và ¹³C-NMR của sản phẩm tổng hợp được với phổ tham khảo là chính xác (Bảng 3).

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tổng hợp thành công propacetamol hydroclorid đi từ nguyên liệu đầu là phenol, trong đó natri dithionit được sử dụng như tác nhân khử hóa thay thế trong phản ứng chuyển hoá nitrosophenol thành p-aminophenol. Với tác nhân này, phản ứng khử có tính chọn lọc cao, hạn chế lượng tạp chất và vẫn đảm bảo được hiệu suất so với các nghiên cứu trước đây (89,6%). Ngoài ra, các phản ứng nitroso hóa, acetyl hóa và o-cloroacetyl hóa cho hiệu suất tương đồng với các nghiên cứu trước đây.

Bên cạnh đó, cho đến nay Dược điển Việt Nam chưa có tiêu chuẩn chất lượng cho propacetamol hydroclorid. Chúng tôi kiến nghị xây dựng một tiêu chuẩn chất lượng cho hợp chất này ở 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.

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

Tất cả các tác giả đều đóng góp vào việc thiết kế thí nghiệm, tiến hành thí nghiệm, tổng hợp, xử lý số liệu. Tất cả các tác giả đều tham gia vào việc giải thích số liệu, chỉnh sửa, hoàn thiện bản thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Binhas M, Decailliot F, Rezaiguia-Delclaux S, Suen P, Dumerat M, Francois V, et al. Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanyl-based anesthesia: a randomized control trial [IS-RCTN71723173]. *BMC Anesthesiology*. 2004;4(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2253-4-6>.
2. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2005;94(5):642-648;PMID: 15790675. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aei109>.
3. Giang NV, et al. Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol từ paracetamol. *Tạp chí Dược học*. 2014;459:48-53.
4. Yang ZZ, et al. Preparation method of propacetamol hydrochloride. China patent CN102786431A. 2012;.
5. Yang ZZ, Qin LB, Song WJ, Hui YJ. A kind of Propacetamol Hydrochloride preparation technology of improvement. China patent CN105218390A. 2016;.
6. 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. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2016;27:1121-1128. Available from: <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20160005>.
7. Dias C, et al. Synthesis of paracetamol by acetylation. In: Carlos A M Afonso NRC, Dulce Pereira Simão, Alexandre F Trindade, Jaime A S Coelho, Bin Tan, Robert Franzén, editors. *Comprehensive Organic Chemistry Experiments for the Laboratory Classroom* [Internet]. United Kingdom: ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY; [cited 2020 Nov 18]. 2016; Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-84973-963-4>.
8. Delore L, et al. Process for the manufacture of p-nitrosophenol. United States patent 3,320,324. 1967;.
9. Abiraj K, Gowda DC. Zinc/Ammonium Formate: A New Facile System for the Rapid and Selective Reduction of Oximes to Amines. *Journal of Chemical Research*. 2003;2003(6):332-334. Available from: <https://doi.org/10.3184/030823403103174281>.
10. Vaidya MJ. Catalysis and Kinetics of Hydrogenation of Nitrobenzene to p-Aminophenol. 2002;.
11. Macpherson DT, Rami HK. Functions Bearing Two Oxygens, R12C(OR)2. In: Katritzky AR, Meth-Cohn O, Rees CW, editors. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* [Internet]. Oxford: Elsevier Science; [cited 2019 Nov 16].

- Chapter 4.04. 1995; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B008044705800203X>.
12. Mamedov VA, Mamedova VL, Syakaev VV, Korshin DE, Khikmatova GnZ, Mironova EV, et al. Simple synthesis of 3-hydroxyquinolines via Na₂S₂O₄-mediated reductive cyclization of (2-(2-nitrophenyl)oxiran-1-yl)(aryl)methanones (o-nitrobenzalacetophenone oxides). *Tetrahedron*. 2017;73(34):5082–5090. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.06.058>.
 13. Dittert LW, Caldwell HC, Adams HJ, Irwin GM, Swintosky JV. Acetaminophen prodrugs I. Synthesis, physicochemical properties, and analgesic activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1968;57(5):774–780. Available from: <https://doi.org/10.1002/jps.2600570510>.
 14. Miao L. Synthesis of Amphibian Alkaloids and Development of Acetaminophen Analogues. 2009;.
 15. Cognacq J-C, inventor. Societe Anonymedite: HEXACHME, assignee. P-acetamido phenyl diethyl amino acetate. United States patent 4,127,671. 1978;.
 16. Phương T, Văn HTH, Hoàng TM. Nghiên cứu điều chế một số dẫn chất của paracetamol. *Tạp chí Dược học*. 2009;9(401):50–55.
 17. Xiaoming W, inventor. Preparation of propacetamol hydrochloride. China patent CN101353314A. 2007;.

Using sodium dithionite as a reducing agent in the synthesis of propacetamol hydrochloride from phenol

Nguyen Minh Hien¹, Le Van Huan¹, Tran Phuong Khanh¹, Nguyen Thi Lan¹, Nguyen Du Thien¹,
 Ngo Duc Phuc¹, Bui Thi Phuong¹, Tran Xuan Diem², Tran Thi Thanh Ngan³, Phan Nguyen Truong Thang³,
 Tran Viet Hung³, Le Minh Tri³, Nguyen Ngoc Vinh^{1,*}



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

ABSTRACT

Propacetamol, a prodrug form of paracetamol, is used in injections for fast and effective pain relief. Propacetamol is water soluble and is used in postoperative care as well as intravenous administration in case the patients cannot take oral or rectal paracetamol. Studies on propacetamol synthesis at laboratory scale as well as industrial scale with safe, simple and economic procedures are crucial. In this study, we synthesized propacetamol from phenol as the starting material. In the first step, phenol was converted to *p*-nitrosophenol through a nitrosation process. This nitrosation reaction yielded the optimal result as the reaction selectively occurred, the product was not plasticized. Next, *p*-nitrosophenol was reduced to *p*-aminophenol in the presence of sodium dithionite as the reducing agent. The reaction produced *p*-aminophenol at a yield of 89,6% with high selectivity and less impurity. After that, paracetamol was obtained through acetylation of *p*-aminophenol. *O*-chloroacetylation of paracetamol was performed by using the amount of diethylamine reduced by 2,5 times compared to previous studies to form 4-acetamidophenyl-2-chloroacetate in 85,5% yield. This intermediate was then alkylated to form propacetamol base, followed by treatment with HCl solution in acetone at low temperature to obtain propacetamol hydrochloride in 32,5% yield. The study has shown that propacetamol hydrochloride was successfully achieved with high efficiency and safety from phenol as the starting compound.

Key words: propacetamol, paracetamol, sodium dithionite, synthesis

¹School of Medicine, VNU-HCM, Vietnam

²Faculty of Applied Science, Ho Chi Minh City University of Technology, VNU-HCM, Vietnam

³Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh city - IDQC HCMC, Vietnam

Correspondence

Nguyen Ngoc Vinh, School of Medicine, VNU-HCM, Vietnam

Email: nguyennngocvinhvnu@yahoo.com

History

- Received: 26-01-2021
- Accepted: 09-4-2021
- Published: 30-4-2021

DOI : 10.32508/stdjhs.v2i1.459



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Hien N M, Huan L V, Khanh T P, Lan N T, Thien N D, Phuc N D, Phuong B T, Diem T X, Ngan T T T, Thang P N T, Hung T V, Tri L M, Vinh N N. **Using sodium dithionite as a reducing agent in the synthesis of propacetamol hydrochloride from phenol.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(1):147-154.