



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0034154

(51)^{2020.01} C07C 209/00; C07C 211/38; C07C
209/08

(13) B

(21) 1-2020-06436

(22) 05/11/2020

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/01/2021 394

(73) Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc, Học viện Quân y (VN)
160, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Nguyễn Viết Lượng (VN); Nguyễn
Trường Giang (VN); Nguyễn Duy Bắc (VN); Phạm Đức Thịnh (VN); Phạm Văn
Hiển (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP *N,N*-DIETYL-3-TOLUAMIT TỪ AXIT 3-TOLUIC
VÀ DIETYLAMIN

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) có quy trình thao
tác đơn giản, giảm được số bước tối đa của quá trình tổng hợp, tiết kiệm được nguyên liệu,
rút ngắn thời gian thao tác, quy trình có hiệu suất cao, chất lượng đạt tiêu chuẩn được
dùng.

Theo giải pháp này, quy trình tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) gồm hai phản ứng,
được thực hiện trong một bước, trên cùng một thiết bị phản ứng (one-pot): thứ nhất là cho
axit 3-toluic (2) tác dụng với diimidazol-xeton trong diclometan ở 35-40 °C để tạo ra hợp
chất có nhóm axyl đã được hoạt hóa là 1-*N*-(3-metyl-benzoyl)imidazol (A, 3-metyl-phenyl,
imidazol xeton), sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với dietylamin ở 35-40°C để được *N,N*-
dietyl-3-toluamit (1).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

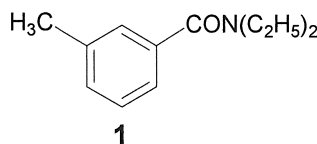
Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**, Deet), thực hiện chỉ trong một bước phản ứng, bằng cách cho axit 3-toluic (**2**) tác dụng với dietylamin trong diclometan với sự có mặt của chất ngưng tụ (condensing agent) 1,1'-diimidazolyl-ceton (1,1'-carbonyldi-imidazol).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Deet có tên khoa học *N,N*-dietyl-3-metylbenamit hay *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**), là thuốc có tác dụng xua đuổi côn trùng được sử dụng rộng rãi trong việc phòng ngừa côn trùng đốt gây tác hại hoặc gây bệnh cho cơ thể người.

Deet đầu tiên được nghiên cứu và phát triển bởi quân đội Mỹ vào năm 1946 để ngăn chặn muỗi đốt và các bệnh truyền nhiễm liên quan. Hợp chất này được đăng ký để sử dụng diệt côn trùng vào năm 1957 cho các đơn vị của lính Mỹ. Năm 1998, Cơ quan Bảo vệ môi trường Mỹ (USEPA) cho phép đăng ký để sử dụng các sản phẩm chứa Deet phục vụ cộng đồng. Tại thời điểm này, có khoảng 225 chế phẩm diệt côn trùng liên quan tới Deet được công bố. Từ đó đến nay, có khoảng hơn 500 chế phẩm được đăng ký sử dụng trên người và động vật cũng như phun xịt vào môi trường để phòng ngừa tác hại của muỗi và phòng ngừa các bệnh truyền nhiễm do muỗi và côn trùng đốt gây nên. Đây là hợp chất có ý nghĩa quan trọng trong công tác vệ sinh phòng dịch.

N,N-dietyl-3-toluamit (Deet)(**1**) có công thức hoá học như sau:

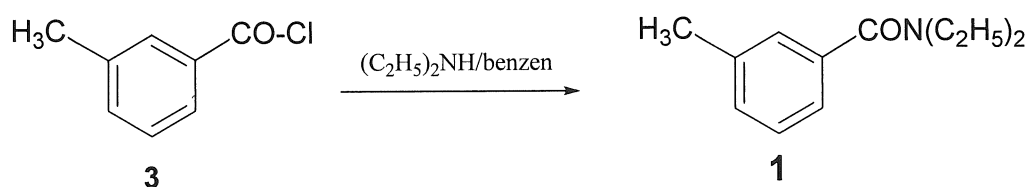


N,N-dietyl-3-toluamit (Deet, **1**) được dùng khá phổ biến ở nhiều nước trên thế giới với tên thương mại là Autan, m-Delphene, Detamide, Dieltamid, Flypel, Metadelphene, Off, Repel...

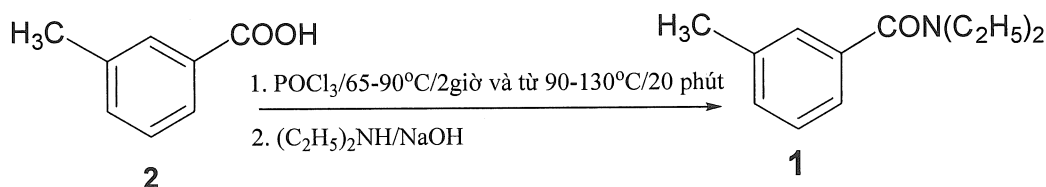
Có nhiều phương pháp tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit được công bố đi từ nhiều nguyên liệu đầu khác nhau như m-xylen, 3-metyl-benzenitril, axit 3-toluic, axit

3-toluic este, 3-toluoyl clorid, 3-metyl-acetophenon...vv, nhưng trong số đó đáng chú ý nhất là đi từ axit 3-toluic (2) hoặc 3-toluoyl clorid (3) vì các phương pháp này thường có quy trình tổng hợp đơn giản hơn, có số bước ít hơn, kinh tế hơn, sau đây là các phương pháp tổng hợp Deet đã được công bố:

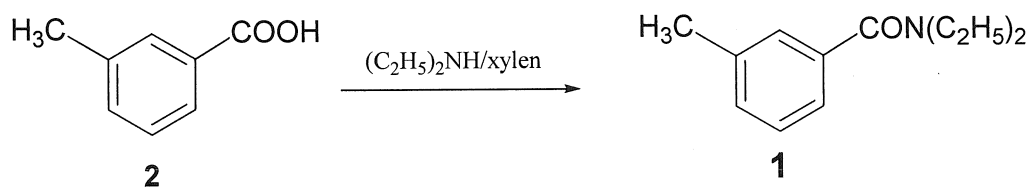
(1) Năm 1929, *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) lần đầu tiên được Maxim tổng hợp (*Bull. Soc. Chim. Romania* 11,29, 1929), sau đó năm 1954, McCabe và cộng sự (*J. Org. Chem.* 19, 493, 1954) công bố đi từ 3-toluoyl clorid (3) và dietylamin trong benzen hay ether theo sơ đồ phản ứng sau:



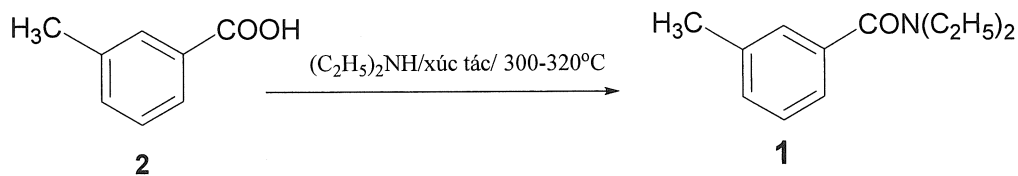
(2) Năm 1975, Leonard C. Ellis và CS (44: US 3,870,756, 1975) công bố bằng Độc quyền sáng chế tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) đi từ axit 3-toluic (2), $POCl_3$ và dietylamin trong một bước theo sơ đồ sau:



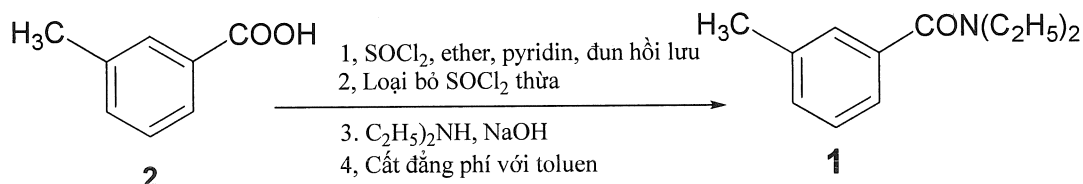
(3) Năm 1996, Shejn, Samuil M. và CS (37: RU 2057118,1996) tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) đi từ axit 3-toluic (2) và dietylamin trong xylen trong một bước:



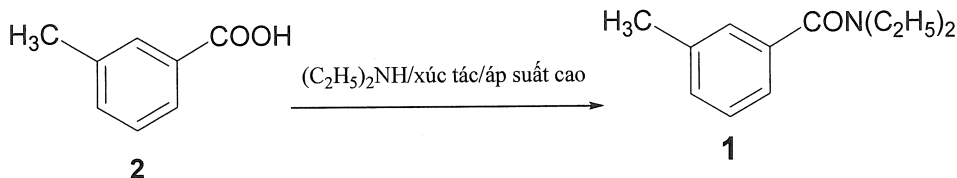
(4) Năm 1997, De Vekki, A. V. và CS (36: Neftekhimiya, 37(4), 326-336, 1997) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit(1) đi từ axit m-toluic (2) và dietylamin với sự có mặt của xúc tác có mã số 1306-06-5 ở nhiệt độ $300-320^\circ C$, trong một bước, với hiệu suất 86%:



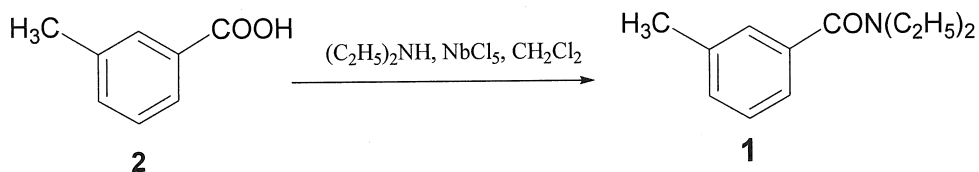
(5) Năm 1998, H. Peter Knoess và CS (45: *J. Chem. Edu.* 75(10), 1267-1268, 1998) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) qua 3-toluyyl clorid (**3**) trong ether với tác nhân hoạt hóa nhóm carboxylic là $SOCl_2$ và pyridin, tiếp đó cho hợp chất **3** tác dụng với diethylamin trong sự có mặt của NaOH để được sản phẩm thô **1**, tinh chế loại nước bằng cất đẳng phí với toluen, hiệu suất 97%:



(6) Năm 2002, Warren, Jack và CS (35: WO 200203656559, 2002) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và diethylamin cũng trong một bước với xúc tác có mã số 1343-93-7 ở nhiệt độ cao 300-320°C áp suất 50-500 psi, với hiệu suất chuyển hoá 65-70% theo sơ đồ sau:

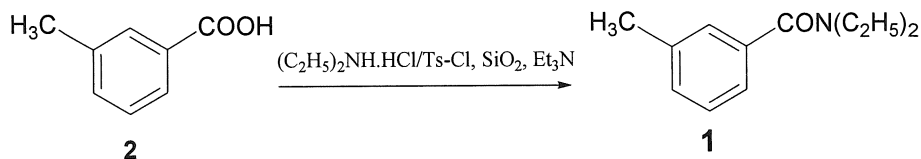


(7) Năm 2005, Nery, Marcelo S. và CS công bố (32: *Synthesis* 2, 273-276, 2003) về tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và diethylamin trong dung môi diclometan hoặc dioxan với sự có mặt $NbCl_5$ ở nhiệt độ 40-50°C trong 2,5 giờ, thu được Deet với hiệu suất 85%

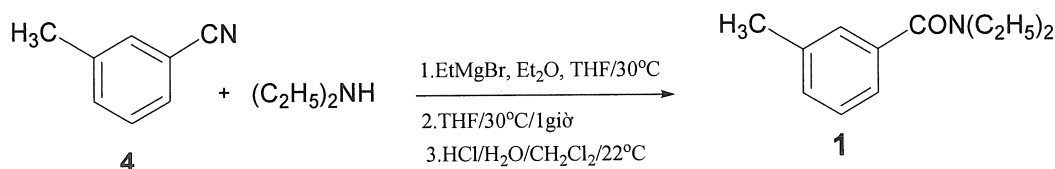


(8) Năm 2005, Khalafi-Nezhad, Ali và CS công bố (31: *Tetrahedron Letters* 46(40), 6879-6882, 2005) về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ và diethylamin

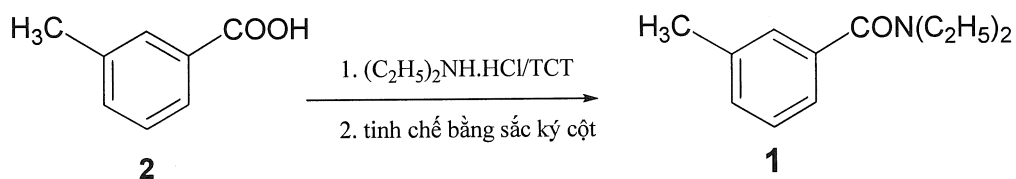
hydroclorid trong sự có mặt p-tosylclorid, trietylamin và SiO₂ ở nhiệt độ phòng, thu được Deet với hiệu suất 76%



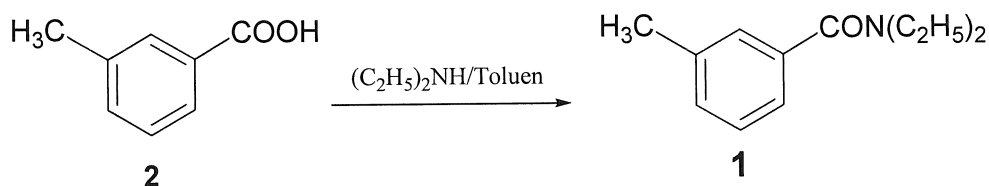
(9) Năm 2006, Bhattttacharya, Aupurba và CS (30: *Tetrahedron Letters* 47(4), 505-506, 2006) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ 3-toluylnitril (**4**), etyl-magie-bromid và dietylamin trong ba bước:



(10) Năm 2007, Krull, Malañ-Nazhad, Ali và CS (26: *Phosphrus, Sulfur and Silicon and Related Elememts* 182, 3, 657-666, 2007) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) trong một bước đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin hydroclorid trong 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazin (TCT) như là tác nhân ngưng tụ ở nhiệt độ phòng, sản phẩm được tinh chế bằng các ký cột, với với hiệu suất thu được 60% theo sơ đồ sau:

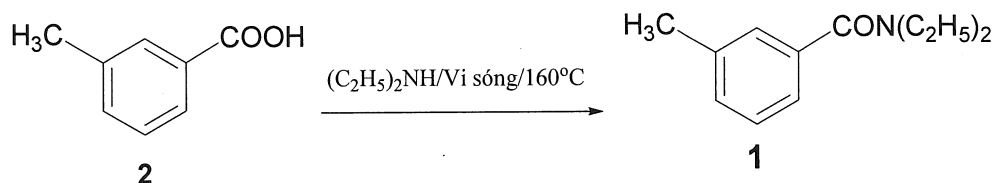


(11) Năm 2007, Unuigboje, Alofoje và CS (24: *J. Chem. Soc. Nigeria*, 32(2), 203-210, 2007) tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin trong điều kiện hồi lưu của dung môi toluen 1 giờ, trong một bước, với hiệu suất 51% :

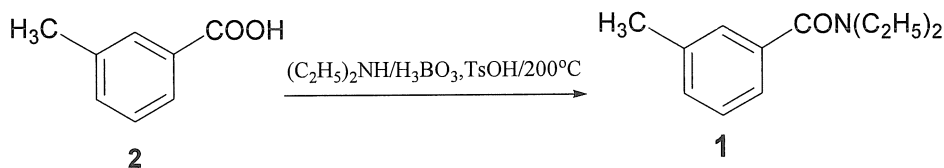


(12) Năm 2008, Krull, Matihias và CS (DE 102006047620, 2008) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin

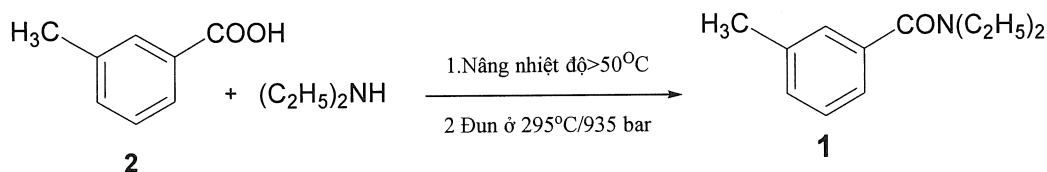
thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng, công suất 150W ở 160 °C trong một bước, thu được 66% Deet, 2% N-etyl-3-toluamit:



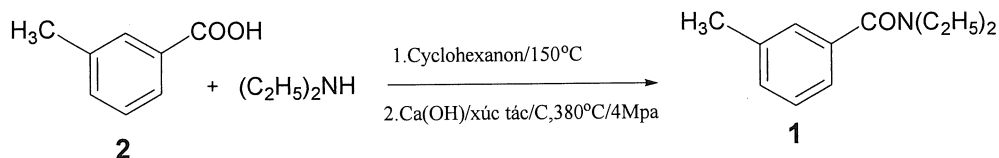
(13) Năm 2008, Krull, Matihias và CS (DE 102006047620, 2008) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), diethylamin có mặt của xúc tác axit boric và axit p-toluen-sulfonic (TsOH) bằng chiếu xạ vi sóng, công suất 75W, ở 200°C, trong một bước với với hiệu suất thu được hỗn hợp gồm 75% *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) và 8% N-etyl-m-toluamit:



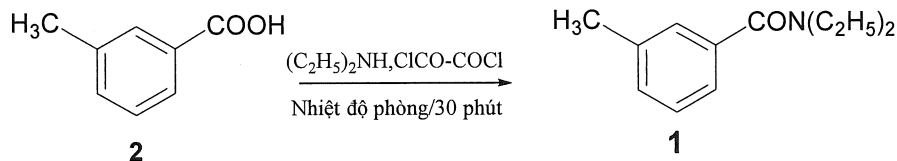
(14) Cũng trong năm 2008, Krull, Matihias và CS công bố một bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) (DE 102006047620, 2008) đi từ axit 3-toluic (**2**) và diethylamin có xúc tác $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$, thực hiện bằng vi sóng, công suất 150W, ở 200°C và áp suất 20 bar, sản phẩm chuyển hóa gồm 81% *N,N*-diethyl-m-toluamit (**1**) và 8% N-etyl-3-toluamit:



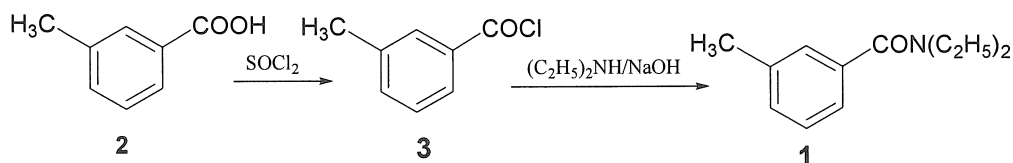
(15) Năm 2009, Zhu, Yimin và CS (CN 101362707, 2009) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và diethylamin với sự có mặt của $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và xúc tác có mã số 1306-06-5/than hoạt tính, thực hiện ở 380°C, áp suất 4Mpa, với hiệu suất thu được 96%:



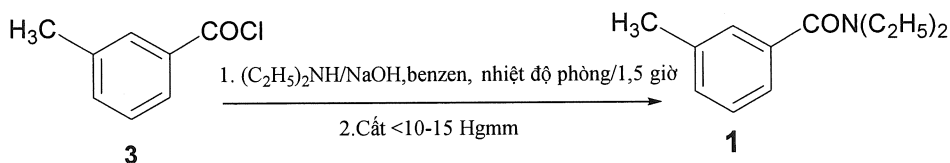
(16) Năm 2010, Habeck, Jean Chriptophe và CS (*J. Chem. Edu.* 87(5),528-529, 2010) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), oxalyl clorid và dietylamin với sự có mặt của xúc tác DMF trong n-hexan một bước ở nhiệt độ phòng, với hiệu suất 80% :



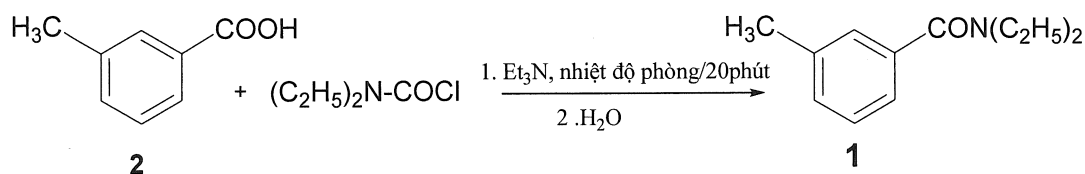
(17) Năm 2010, Yan Sheng và CS (*Shiyou Huagong Yingyong* 20(8), 16-17, 2010) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), SOCl_2 và dietylamin trong sự có mặt NaOH thực hiện trong 2 bước, với hiệu suất bước 1 là 90%, bước 2 là 85% (Hiệu suất tổng gộp là 76,5%):



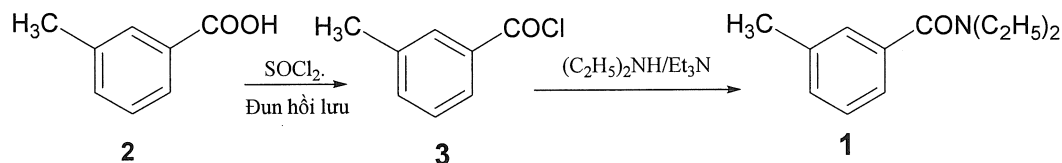
(18) Năm 2010 Zhang, Fuqiang và CS công bố bằng Độc quyền sáng chế Trung quốc (CN 101914034, 2010) về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ 3-toluyl clorid (**3**) và dietylamin với sự có mặt NaOH trong benzen và nước ở nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng 1,5 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng cất chân không ở áp suất < 10-15 mmHg:



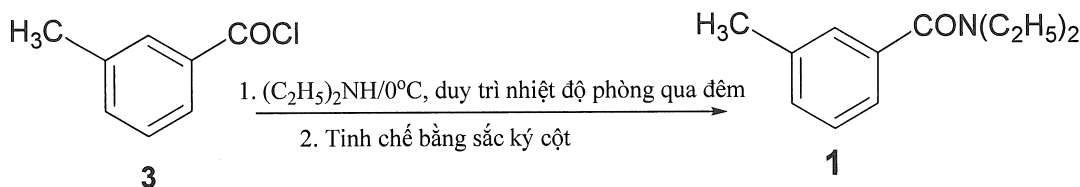
(19) Năm 2013 Rao, Ambati Narasimha và CS công bố bằng sáng chế (WO 2013065059, 2013) về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), và diethylcarbonyl clorid với sự có mặt của trietylamin ở nhiệt độ phòng, thực hiện trong 1 bước, hiệu suất 97,5% :



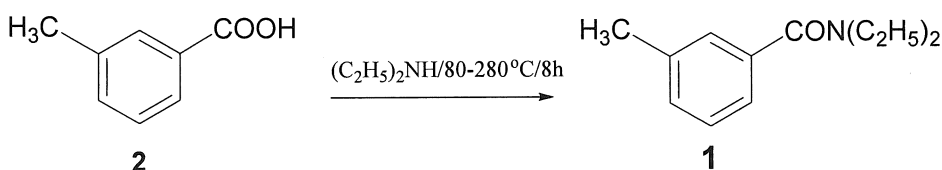
(20) Năm 2014 Zhuang, Zhe và CS công bố (*Organic Letters*, 16(12), 3380-3383, 2014) về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (**1**) đi từ axit 3-toluidic (**2**), $SOCl_2$ và diethylamin trong sự có mặt Et_3N , thực hiện trong 2 bước, theo sơ đồ sau:



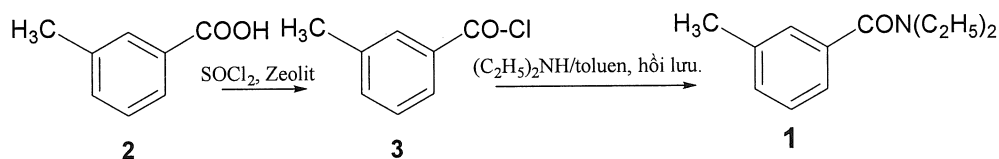
(21) Năm 2014 Criena, Giacomo E. M. và CS (*J. Am. Chem. Soc.* 136(29), 10258-10261, 2014) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (**1**) đi từ 3-toluidyl clorid (**3**) và diethylamin với sự có mặt triethylamin trong diclometan ở $0^\circ C$ và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột:



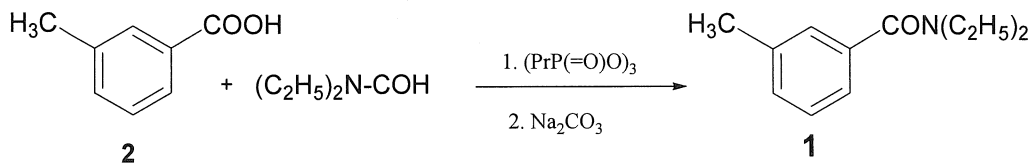
(22) Năm 2015 Zhu, Yimin và CS (9: CN 104418763) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (**1**) đi từ axit 3-toluidic (**2**) và diethylamin trong một bước ở nhiệt độ $280^\circ C/8$ h:



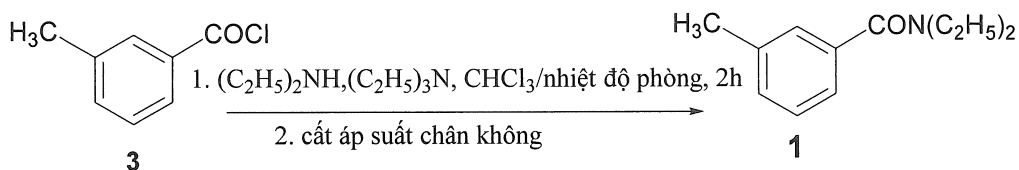
(23) Năm 2015, Xie, Songou và CS (CN 104988725, 2015) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (**1**) từ axit 3-toluidic (**2**) qua 3-toluidyl clorid (**3**) với $SOCl_2$ và Zeolit, Chất **3** tạo thành được phản ứng với diethylamin trong toluen sôi 30 phút, cất chân không lấy sản phẩm, hiệu suất không được đề cập:



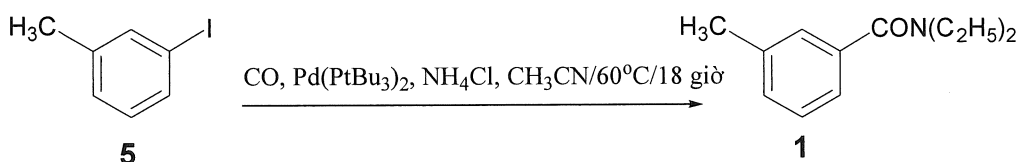
(24) Năm 2016, Bannwart, Linda và CS (*Synthesis* 48(13), 2069-2078, 2016) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-tolua-mit(**1**) đi từ axit 3-toluoic(**2**), và dietylformamit với sự có mặt của $(\text{PrP}(=\text{O})(\text{O})_3)$, trong dioxan, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel), hiệu suất 91%:



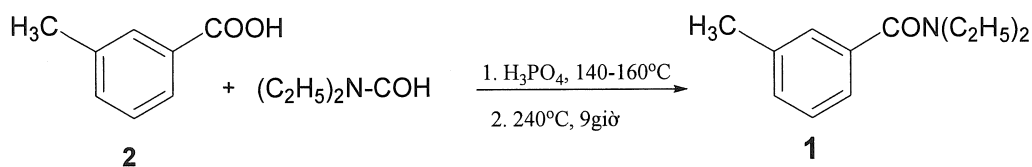
(25) Năm 2016, Croud và cộng sự (WO 2016185177 A1, 2016) đã công bố quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-dietyl-tolua-mit trực tiếp từ *m*-toluoyl clorid và dietylamin với sự có mặt của trietylamin trong cloroform. Phản ứng được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm thu được DEET thô. Hiệu suất quá trình đạt 94%, sơ đồ tổng hợp như sau:



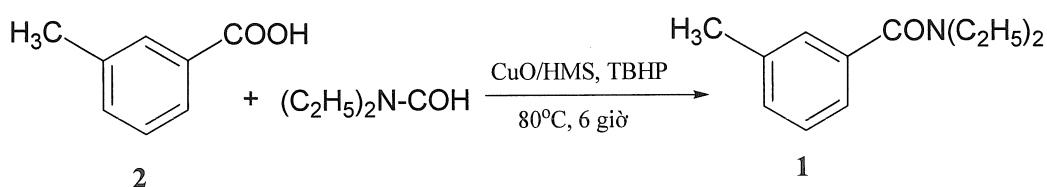
(26) Năm 2016, quy trình tổng hợp DEET được Lei, Y. và các CS (*Applied Organometallic Chemistry* 31(7), 1-6, 2016) công bố đi từ 3-iodo-toluen (**5**), dietylamin và CO trong acetonitril với hỗn hợp xúc tác gồm bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladium ($\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$) và amoni clorid (NH_4Cl). Hỗn hợp được khuấy ở tốc độ 600 vòng trên phút trong 18 giờ ở 60 °C, hiệu suất đạt được DEET là 96%:



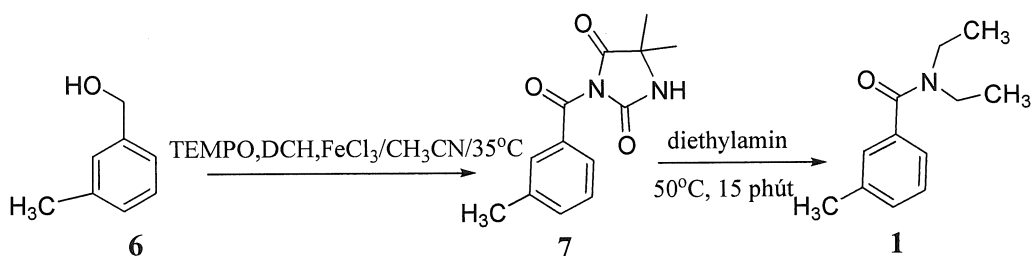
(27) Năm 2018, Heitmann, D.; Appel J. và cộng sự đã công bố patent Quốc tế (WO2018068937A1, 2017) về quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-dietyl-tolua-mit từ axit *m*-toluic (**2**) và dietylformamit với sự có mặt của axit phosphoric. Phản ứng lúc đầu thực hiện ở nhiệt độ 140-160°C, sau đó nâng nhiệt độ phản ứng lên 240°C duy trì trong 9 giờ, hiệu suất đạt 94%:



(28) Năm 2018, Kadam, R. và cộng sự (*ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6 (10),1-29, 2018) đã công bố quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-diethyl-toluamit một bước cũng đi từ axit *m*-toluic (**2**) và diethylformamit với sự có mặt của xúc tác 2,5% CuO/Hexagonal mesoporous silica (HMS) và tert-butyl hydroperoxid (TBHP). Phản ứng được duy trì trong 6 giờ ở 80°C. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel), hiệu suất 85%:



(29) Năm 2018, Drageset A., Bjørsvik H. R. đã công bố (*European Journal of Organic Chemistry*, 2018 (32),1-21, 2018) quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-diethyl-toluamit qua 2 bước từ 3-methylbenzyl ancol (**6**) với sự có mặt của 1,3-dicloro-5,5-hydantoin (DCH), 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO), FeCl₃ và NaHCO₃ trong acetonitril để tạo ra sản phẩm trung gian 5,5-dimetyl-3-(3-metyl-benzoyl)imidazolidin-2,4-dion (**7**), bước tiếp theo là cho tác dụng với diethylamin, sau đó chiết hỗn hợp với etyl acetat để được Deet thô và tinh chế bằng sắc ký cột, thu được Deet tinh khiết, hiệu suất 79%:



Qua các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy:

- Thực chất của các phương pháp điều chế *N,N*-diethyl-*m*-toluamit (**1**) nêu trên đều thực hiện phản ứng “N-3-toloyl hóa” diethylamin hoặc “dehydrat hóa” muối diethylamoni 3-metyl-benzoat / $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{HN}^{(+)}\text{OOC-C}_6\text{H}_4\text{-3CH}_3$ / bằng nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ cao có xúc tác hay nhiệt độ cao áp suất lớn có xúc tác và đa số trong số này

đều thực hiện bằng phản ứng axyl hóa axit 3-toluoic (2) hoặc hợp chất đã được hoạt hóa nhóm carboxylic của nó là 3-toluoyl clorid (3) với dietylamin trong các loại dung môi khác nhau, các xúc tác khác nhau, các tác nhân loại nước hay hấp thu HCl khác nhau, trên các nhiệt độ phản ứng khác nhau. Thậm chí các chất tạo tác nhân hoạt hóa là 3-toluoyl clorid (3) từ axit 3-toluoic (2) cũng khác nhau: SOCl_2 , ClCO-COCl , PCl_3 , PCl_5 , POCl_3 và hầu hết các phương pháp này đều sử dụng cách hoạt hóa thuộc nhóm axyl clorid mà chưa có phương pháp nào sử dụng đến việc axyl hóa thông qua nhóm anhydrit axit hoặc anhydrit hỗn tạp cũng như cũng chưa thấy công bố thực hiện phản ứng N-3-toluyl thông qua việc hoạt hóa nhóm amino của hợp chất dietylamin và cũng chưa có công trình nào sử dụng tác nhân ngưng tụ gắn kết để tổng hợp Deet đi từ axit 3-toluoic (2) và dietylamin.

- Quy trình tổng hợp thường được thực hiện trong 1-3 bước phản ứng, bằng các phương pháp khác nhau, với các kỹ thuật cũng khác nhau và thông thường quy trình càng nhiều bước thì hiệu suất tổng gộp của cả quá trình càng giảm;

- Ngoài ra có nhiều quy trình thao tác còn phức tạp, sử dụng hoá chất xúc tác loại không thông dụng hoặc hoá chất độc hại có thể gây ô nhiễm môi trường, có quy trình chưa được tối ưu hóa nên tiêu tốn hoá chất quá nhiều (nhiều hơn mức cần thiết), có nhiều quy trình cần thao tác ở nhiệt độ cao, thời gian dài (qua đêm), thực hiện trong chân không hay trên áp suất cao, trong lò vi sóng, tiêu tốn năng lượng quá lãng phí, không kinh tế.

- Đại đa số các quy trình đều phải tinh chế sản phẩm Deet hoặc bằng sắc ký cột (làm lãng phí thời gian và tiêu tốn dung môi), hoặc bằng phương pháp cất chân không ở nhiệt độ khá cao, mà sản phẩm Deet tiếp xúc với nhiệt độ làm sẫm màu dẫn đến làm giảm chất lượng sản phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên chúng tôi đưa ra một giải pháp mới tổng hợp *N,N*-dietyl-*m*-toluamit (1, Deet) nhằm khắc phục, loại trừ hoặc làm giảm được các nhược điểm nêu trên với mục tiêu chủ yếu là: Đưa ra một quy trình tổng hợp Deet mới, đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, có các thông số kỹ thuật ổn định được tối ưu hóa, nhờ đó có thể nâng cao hiệu quả kinh tế và hiệu suất tổng gộp của cả quy trình, gồm các nội dung:

- Đưa ra một phương pháp mới sử dụng tác nhân ngưng tụ (condensating agent) để gắn kết diethylamin với axit *m*-toluic thành *N,N*-diethyl-*m*-toluamit ngay trong một bước (one-pot).

- Chọn nguyên liệu ban đầu rẻ tiền, dễ kiếm, không độc hại, không gây ô nhiễm môi trường.

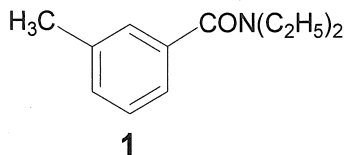
- Thực hiện phản ứng cũng như xử lý tách, phân lập, tinh chế sản phẩm được tiến hành ở nhiệt độ không cao (khoảng dưới 40°C) để làm giảm quá trình oxy hóa gây nên tối màu của sản phẩm.

- Cả quy trình chỉ tiến hành trong một bước, không phân lập, tách, tinh chế sản phẩm trung gian.

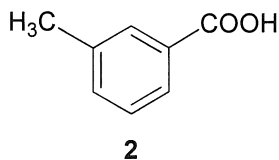
- Không tinh chế sản phẩm Deet bằng sử dụng phương pháp sắc ký cột hoặc cất chân không như các tác giả khác đã làm mà phân lập, tinh chế với phương pháp chiết lỏng - lỏng với dung môi hữu cơ-nước.

- Đưa ra một quy trình tổng hợp Deet mới đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy trình, có các thông số kỹ thuật ổn định, tối ưu, nhờ đó có thể đưa ra quy trình có hiệu suất tổng gộp cho cả quá trình cao.

Cụ thể sáng chế đưa ra phương pháp tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**):

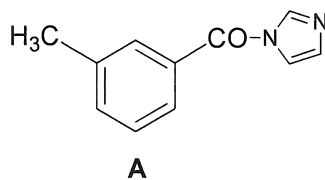


xuất phát từ axit 3-toluic (**2**), 1,1'-diimidazolyl-xeton, 4-DMAP và diethylamin:



trong hai bước phản ứng nhưng thực hiện trong một bình (one-pot):

i, Trước hết cho **2** tác dụng với diimidazol-xeton, 4-dimethylamino-pyridin (4-DMAP) trong diclometan ở 25-30°C để tạo ra hợp chất đã được hoạt hóa 1-N-(3-methyl-benzoyl)imidazol (**A**, 3-metyl-phenyl, imidazol-1-yl xeton):



ii) Tiếp theo là toluyll hóa hợp chất trung gian mới tạo thành **A** này với dimetylamin để cho *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**). Quy trình gồm hai phản ứng này được tiến hành trong một bước, không cần phân lập tinh chế lấy ra hợp chất trung gian **A** nên vừa tiết kiệm thời gian thao tác vừa nâng cao hiệu suất của quy trình. Hiệu suất tổng gộp của cả quy trình là 95-97%.

Mô tả chi tiết sáng chế

N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) theo sáng chế được thực hiện trong một bước với hai phản ứng liên nhau:

i, Phản ứng thứ nhất: Cho hợp chất axit 3-toluic (**2**) tác dụng với diimidazol-xeton (là “tác nhân ngưng tụ” – condensing agent) trong diclometan ở nhiệt độ từ 35-40°C trong 0,5 giờ, để được chất trung gian 3-metyl-phenyl, imidazol xeton (**A**), hỗn hợp này không cần xử lý, phân lập hay tinh chế gì thêm mà sử dụng luôn làm nguyên liệu cho phản ứng tiếp theo.

ii – Phản ứng thứ hai tạo Deet: bằng cách cho hỗn hợp bước phản ứng i, chứa 3-metyl-phenyl, imidazol xeton (**A**) thu được ở trên phản ứng với dietylamin để cho *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) ở 35-40 °C trong 1,0 giờ.

Theo một phương án của sáng chế thì trong phản ứng thứ nhất tạo 3-metyl-phenyl, imidazol xeton (**A**) từ axit 3-toluic (**2**), diimidazol-xeton và 4-DMAP được thực hiện trong dung môi diclometan ở nhiệt độ từ 35-40°C trong 0,5 giờ, Tỷ lệ mol sử dụng giữa axit 3-toluic (**2**) : diimidazol-xeton : 4-dimetylaminopyridin (4-DMAP) là 1 : 1,2-1,5 : 0,03.

Theo một phương án khác của sáng chế, hỗn hợp chứa chất trung gian 3-metyl-phenyl, imidazol xeton (**A**) tạo ra sau phản ứng có chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo mà không cần phải xử lý hoặc tinh chế gì thêm.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, trong phản ứng thứ hai, phản ứng toluyll hóa dietylamin thành *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**), được thực hiện bằng cách vừa khuấy vừa nhỏ giọt dietylamin vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất trung gian **A** ở 15-20°C trong vòng 15 phút sau đó khuấy tiếp 1,0 giờ ở nhiệt độ 35-40°C, với tỷ lệ

mol giữa axit 3-toluic (**2**) : diimidazol-xeton : 4-dimetylamino-pyridin (4-DMAP) : dietylamin là 1 : 1,2-1,5 : 0,03: 2.0-3,5.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, sau khi 3-toluyll hóa để được *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) thì việc xử lý, tách, tinh chế và loại tạp chất khỏi sản phẩm Deet được tiến hành trên cơ sở điều chỉnh pH môi trường để tạo các tạp chất tan trong nước và chiết phân pha giữa diclometan - nước, pha hữu cơ được cất loại diclometan bằng chân không vôi nước để thu sản phẩm Deet.

Theo đây:

Trong bình cầu 3 cổ, dưới luồng khí N₂ khô, cho 1,0 phần khối lượng axit m-toluic, 1,55 phần khối lượng 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) và 0,028 phần khối lượng 4-dimetylamino-pyridin (4-DMAP) và 14 phần diclometan khan, khuấy và duy trì phản ứng ở nhiệt độ 35-40°C cho đến lúc hết axit m-toluic (sau 0,5 giờ, theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM) hệ dung môi hexan : etyl acetat (1:1) và phát hiện màu trên đèn soi tử ngoại UV ở bước sóng 254nm), làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 15-20°C, tiếp đó thêm vào hỗn hợp phản ứng này 1,6 phần khối lượng dietylamin hòa tan trong 2,9 phần khối lượng diclometan và duy trì khuấy ở nhiệt 35-40°C cho đến khi tiêu thụ hết sản phẩm trung gian A (sau 1,0 giờ, theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : etyl acetat (1:1) và phát hiện màu trên đèn soi tử ngoại UV ở bước sóng 254nm).

Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp xuống 15-20°C điều chỉnh pH của hỗn hợp về 9-10 với 2,2 phần khối lượng dung dịch NaOH 5%. Chiết hỗn hợp phản ứng với 5 phần khối lượng diclometan, loại bỏ pha nước, pha hữu cơ được rửa với 2x 2 phần khối lượng nước cất hai lần, tiếp đó điều chỉnh pH về 5-6 bằng 5,1 phần khối lượng dung dịch HCl 10%, gạn bỏ loại pha nước, rửa lại pha hữu cơ bằng 5,9 phần khối lượng nước cất hai lần (rửa 2 lần), lớp hữu cơ thu được sau đó được làm khan với 0,7 phần khối lượng Na₂SO₄. Lọc loại Na₂SO₄ và cất loại dung môi ở áp suất giảm (120 mmHg), sau đó sấy khô trong tủ sấy chân không (1 mmHg) ở nhiệt độ dưới 40°C đến trọng lượng không đổi, thu được 1,34-1,36 phần khối lượng sản phẩm *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) (hiệu suất 95-97%); Hàm lượng (HPLC): 95-97 %.

Phương pháp điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu việt: quy trình ít bước, không phải phân lập tinh chế sản phẩm trung gian phức tạp; sử dụng nguyên liệu tỷ lệ hợp lý, tiết kiệm, không sử dụng

nguyên liệu độc hại gây ô nhiễm môi trường...vv, sản phẩm Deet được phân lập và tinh chế thông qua việc điều chỉnh pH để biến các tạp chất thành các chất tạp tan trong nước và chiết lỏng-lỏng giữa nước-diclometan nên không cần phải tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột hoặc cất tinh chế bằng cất chân không, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất I của giải pháp đạt được rất cao, hàm lượng đạt yêu cầu của tiêu chuẩn quy định của Dược điển Mỹ USP 41 (95-105%)

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo ví dụ sau đây, nhưng điều đó không có nghĩa là giá trị của sáng chế chỉ bó hẹp ở ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) với các điều kiện đề cập trong nội dung bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ: Tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1)

Ở 15-20°C, cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 250 ml, 13,61 g (0,1 mol) axit m-toluic, 21,16 g (0,13 mol) 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), 0,38 g (0,003 mol) 4-dimethylaminopyridin và 50 ml diclometan, khuấy và duy trì nhiệt độ phản ứng ở 35-40°C cho đến khi hết axit 3-toluic (0,5h; theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi hexan : etyl acetat (1:1, v/v), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm).

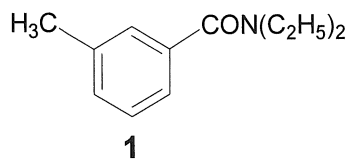
Sau khi hết axit 3-toluic, làm lạnh hỗn hợp về 15-20°C, sau đó vừa khuấy vừa thêm vào hỗn hợp phản ứng này một hỗn hợp của 31 ml (0,3 mol) dietylamin đã hòa trong 30 ml diclometan, sau đó nâng nhiệt độ phản ứng lên 35-40°C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi tiêu thụ hết sản phẩm trung gian 1-*N*-(3-metyl-benzoyl)imidazol (A) (1h; theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : etyl acetat (1:1, v/v), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm).

Khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp xuống 15-20°C, điều chỉnh pH của hỗn hợp về 9-10 với dung dịch NaOH 5% (30 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng với 50 ml diclometan, loại bỏ pha nước, pha hữu cơ được điều chỉnh pH về 4-5 bằng dung dịch HCl 10% (70 ml), gạn bỏ pha nước. Rửa lại lớp hữu cơ bằng nước cất 2 lần (80 ml x 2), lớp hữu cơ thu được sau đó được làm khan với 10 g Na₂SO₄ trong 2 giờ. Lọc loại chất làm khan, dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm bằng máy cất quay chân không ở < 40°C (120 mm Hg) đến khô, sau đó làm khan tiếp ở trong tủ sấy chân

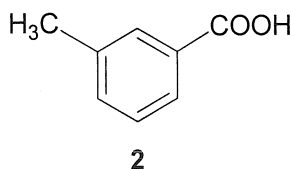
không (1mm Hg) đến khối lượng không đổi, thu được 18,30g (95,68%) sản phẩm DEET dạng dầu có màu vàng nhạt, $d = 0,9882 \text{ g/ml}$ (20°C), $R_{f_{sp}} = 0,64$ (trùng với R_f của DEET chuẩn $R_{f_{ch}}$). Hàm lượng (HPLC): 97,5%. **MS** (m/z): 191.8 $[M+H]^+$; 118.8 $M-[N(C_2H_5)_2]^+$; **1H -NMR** (500 MHz-DMSO- d_6), δ (ppm): 7,31-7,28 (t, 1H, ArH, $J = 10\text{Hz}$), 7,23-7,21 (d, 1H, ArH, $J = 5\text{Hz}$), 7,14-7,10 (m, 2H, ArH), 3,42-3,17 (m, 4H, CH_2), 2,32 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1,12-1,04 (m, 6H, $2CH_3$). **^{13}C NMR** (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169.96 (C=O), 137.63 (C3-Ar), 137.32 (C1-Ar), 129.40 (C4-Ar), 128.11 (C5-Ar), 126.49 (C2-Ar), 122.94 (C6-Ar) 42.65 (CH_2), 38.56 (CH_2), 20.77 (CH_3 -Ar), 13.92 (CH_3 - CH_2), 12.73 (CH_3 - CH_2).

Yêu cầu bảo hộ

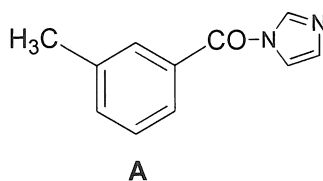
1. Phương pháp tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**):



xuất phát từ nguyên liệu axit 3-toluic (**2**) và diethylamin trong sự có mặt của 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) và 4-dimethylamino-pyridin (4-DMAP):



qua hợp chất trung gian 1-N-(3-metyl-benzoyl)imidazol (**A**, 3-metyl-phenyl, 1-imidazol xeton):



phương pháp này bao gồm hai bước phản ứng là:

i) cho axit 3-toluic (**2**) tác dụng với 1,1'-carbonyldiimidazol, 4-dimethylamino-pyridin trong diclometan ở 35-40 °C để tạo ra hợp chất có nhóm axyl đã được hoạt hóa là 1-N-(3-metyl-benzoyl)imidazol (**A**, 3-metyl-phenyl, imidazol-xeton),

ii) tiếp theo là 3-toluyyl hóa hợp chất trung gian **A** mới tạo thành này với dimethylamin ở nhiệt độ 35-40°C để cho *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**), hai phản ứng này được tiến hành trong một bước, trong cùng một bình phản ứng (one-pot).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong phản ứng i) tạo 3-metyl-phenyl-imidazol xeton (**A**) được tiến hành ở 35-40°C trong 0,5 giờ, với tỷ lệ mol giữa các chất tham gia phản ứng axit 3-toluic (**2**) : 1,1'-carbonyldiimidazol : 4-dimethylamino-pyridin là 1 : 1,2-1,5 : 0,03.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó không cần thiết phải xử lý, tách, phân lập lấy

sản phẩm trung gian **A** mà dùng luôn vào phản ứng tiếp theo.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước ii) 3-toluyll hóa dimetylamin thành *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) được thực hiện bằng cách ở 15-20°C, cho dietylamin vào hỗn hợp phản ứng chứa 1-*N*-(3-metyl-benzoyl)imidazol (**A**) vừa tạo thành trong dung môi diclometan ở bước i) và duy trì ở 35-40°C trong 1,0 giờ, với tỷ lệ mol giữa axit 3-toluic (**2**) : 1,1'-carbonyldiimidazol : dimetylamin là 1 : 1,2-1,5 : 0,03 : 2,0-3,5.

5. Phương pháp theo điểm 1, 4 trong đó sau phản ứng ii) việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế sản phẩm *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) từ hỗn hợp phản ứng 3-toluyll hóa được tiến hành trên cơ sở loại các tạp chất bằng điều chỉnh pH để biến các tạp chất thành các chất tan trong nước và chiết phân pha giữa diclometan - nước.