



(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)



1-0038025

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

(13) B

(21) 1-2020-05416

(22) 21/09/2020

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/12/2020 393

(73) Trung tâm Nghiên cứu Ứng dụng sản xuất thuốc - Học viện Quân y (VN)
158a - Đường Phùng Hưng - Phường Phúc La - Hà Đông - Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Nguyễn Trường Giang (VN); Phạm Đức Thịnh (VN); Bùi Thị Thu Phương (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP N,N-DIETYL-3-TOLUAMIT (DEET)

(57) Bản chất kỹ thuật của sáng chế là đưa ra một phương pháp tổng hợp *N,N-diethyl-3-toluamit* (**1**) có quy trình thao tác đơn giản, tiến hành trong một bước ở nhiệt độ phòng không cần sử dụng xúc tác, các thông số của quy trình được tối ưu hóa có độ ổn định cao, tiết kiệm được nguyên liệu, rút ngắn thời gian thao tác, nâng cao hiệu suất quy trình:

Theo giải pháp này, quy trình tổng hợp *N,N-diethyl-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 thionyl clorua trong diclometan ở 28-30°C trong luồng khí N₂ khô, để tạo ra hợp chất 3-toluyl clorua (**3**), sau đó cũng trong luồng khí N₂ khô, cho hỗn hợp này tác dụng với dietylamin ở 28-30°C để được *N,N-diethyl-3-toluamit* (**1**), với hiệu suất 97-98%.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

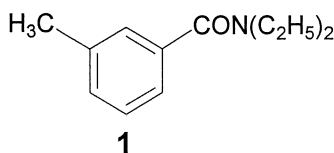
Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (**1**, Deet) được thực hiện trong một bước bằng cách cho axit 3-toluic (**2**) tác dụng với thionyl clorua (SOCl_2) để được 3-toluic clorua (**3**), tiếp đó là phản ứng với dietylamin trong diclometan để thu được sản phẩm.

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:

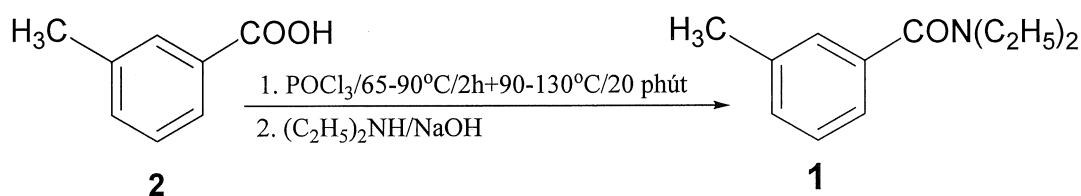


N,N-dietyl-3-toluamit (Deet, **1**) được dùng khá phổ biến ở nhiều nước trên thế giới với tên thương mại là Autan, m-Delphene, Detamide, Dieltamid, Flypel, Metadelphene, Off, Repel...

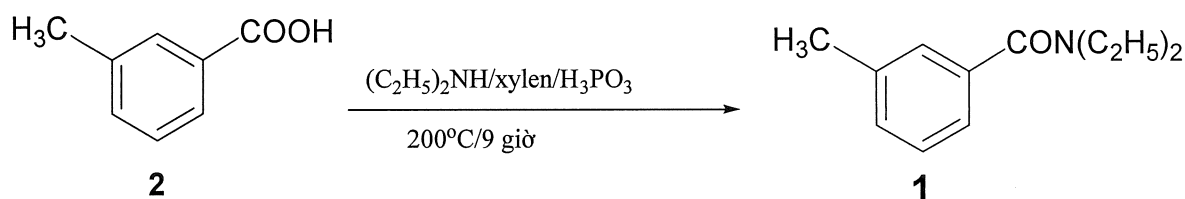
Có rất nhiều phương pháp tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit được công bố đi từ nhiều nguyên liệu đầu khác nhau như m-xylen, 3-metyl-benzenitril, axit 3-toluic, axit

3-toluic ester, 3-toluoyl clorua, 3-metyl-axetophenon...vv, nhưng trong số đó đáng chú ý nhất là đi từ axit 3-toluic (**2**) hoặc 3-toluoyl clorua (**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:

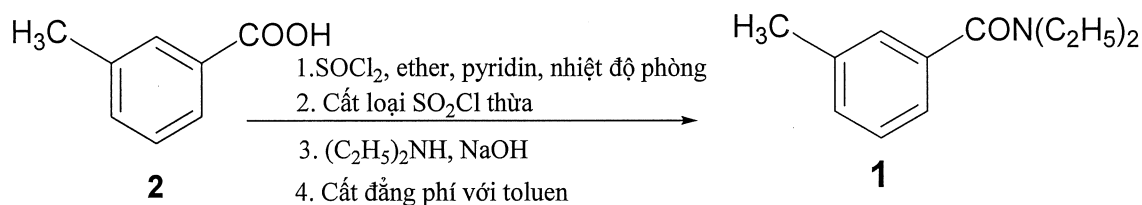
(1) Năm 1975, Leonard C. Ellis và CS công bố bằng Độc quyền sáng chế Mỹ (US 3,870,756, 1975) về tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), POCl₃ và dietylamin trong một bước theo sơ đồ sau:



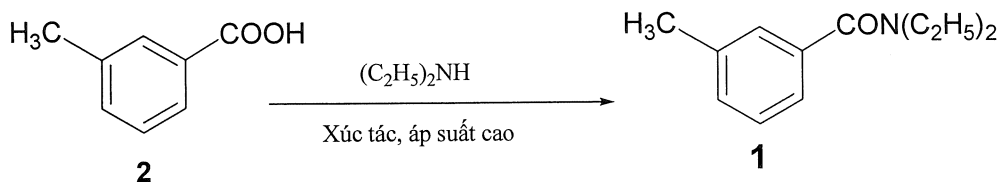
(2) Năm 1996, Shejn, Samuil M. và CS (RU 2057118, 1996) tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), dietylamin, axit phosphoric trong xylen ở 200°C/9 giờ trong một bước, với hiệu suất 83%:



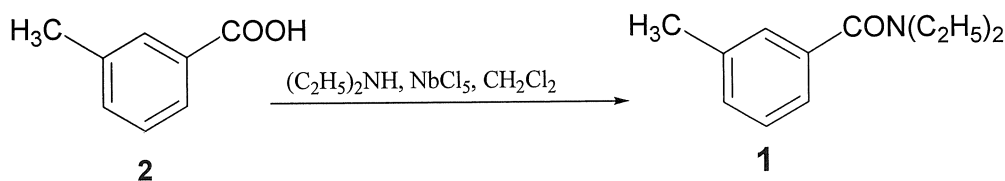
(3) Năm 1998, H. Peter Knoess và CS công bố (*J. Chem. Edu.* 75(10), 1267-1268, 1998) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) qua 3-toluyl clorua (**3**) trong ete với tác nhân hoạt hóa nhóm cacboxylic là SOCl₂ và pyridin, tiếp đó cho hợp chất **3** tác dụng với dietylamin 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%:



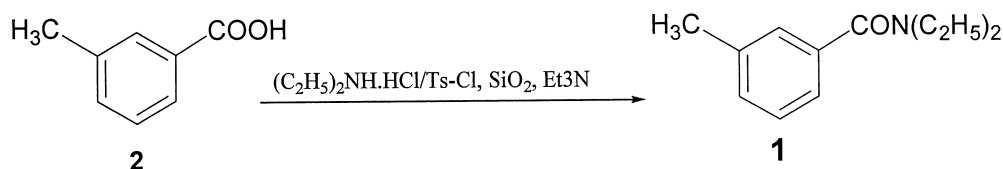
(4) Năm 2002, Warren, Jack và CS công bố bằng sáng chế Quốc tế (WO 200203656559, 2002) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin cũng trong một bước với xúc tác có mã số 1343-93-7 ở nhiệt độ cao 300-320°C áp suất 50-500 psi, với hiệu suất chuyển hoá 65-70% theo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



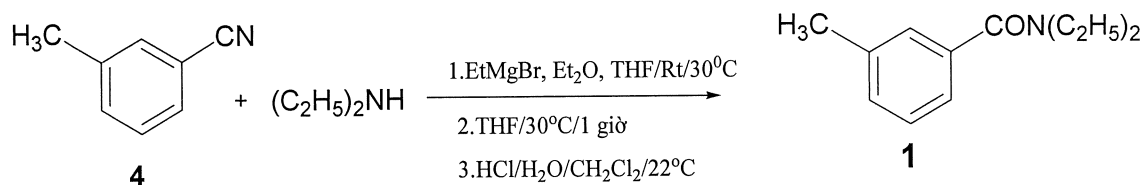
(5) Năm 2002, Marcelo S. Nery và CS công bố (*Synthesis* 2, 273-276, 2003) về tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin trong dung môi diclometan hoặc dioxan với sự có mặt NbCl_5 như là tác nhân tạo hợp chất trung gian 3-toluyyl clorua (**3**) ở nhiệt độ 40-50°C trong 2,5 giờ, thu được Deet với hiệu suất 85%



(6) Năm 2005, Khalafi-Nezhad, Ali và CS công bố (*Tetrahedron Letters* 46(40), 6879-6882, 2005) phương pháp điều chế N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin hydroclorua trong sự có mặt xúc tác gồm hỗn hợp p-tosylclorua, trietylamin và SiO_2 ở nhiệt độ phòng, thu được Deet với hiệu suất 76%

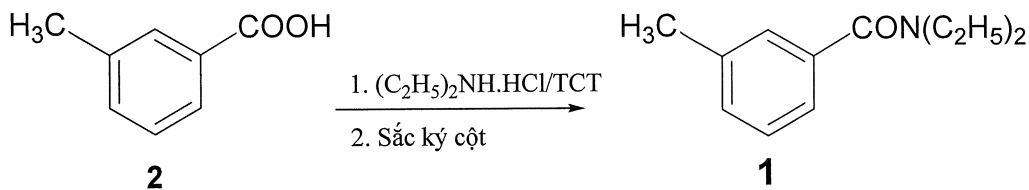


(7) Năm 2006, Bhatttacharya, Aupurba và CS công bố (*Tetrahedron Letters* 47(4), 505-506, 2006) phương pháp điều chế N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ 3-toluylnitril (**4**), etyl-magie-bromit và dietylamin trong ba bước:

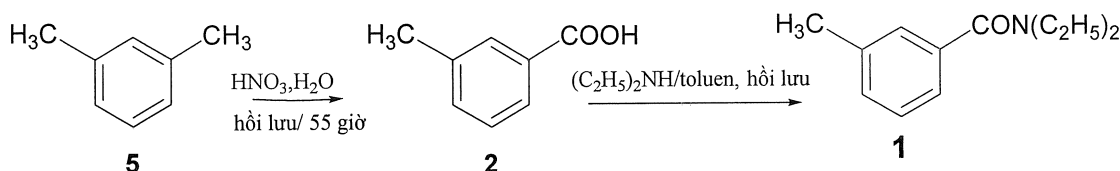


(8) Năm 2007, Ali Khalafi-Nezhad, Abdolkarim Zare, Abolfath Parhami và CS công bố (*Phosphorus, Sulfur and Silicon and Related Elements* 182 (3), 657-666, 2007) tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) trong một bước đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin hydroclorua trong xúc tác 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin (TCT) như là tác nhân ngưng tụ ở

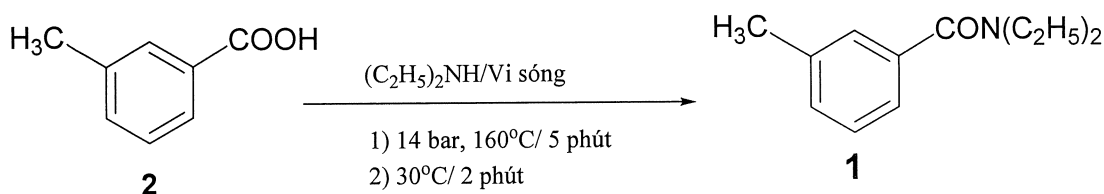
nhiệt độ phòng, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột, với với hiệu suất thu được 60%, theo sơ đồ sau:



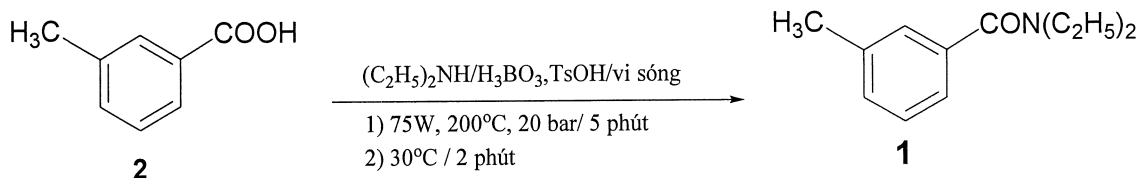
(9) Năm 2007, Unuigboje, A.; Annyle, N. công bố (*J. Chemical Society of Nigeria*. 2007, 32 (2),203-210) phương pháp điều chế N,N-diethyl-3-toluamit(**1**) từ m-xylen (**5**) qua axit 3-toluic (**2**) bằng cách oxy hóa với HNO₃ trong nước ở nhiệt độ hồi lưu 55 giờ thu được **2** với hiệu suất 62%, hợp chất **2** tạo thành được phản ứng với diethylamin trong toluen sôi 1 giờ thu được sản phẩm **1** với hiệu suất 51% (cát chân không lấy sản phẩm):



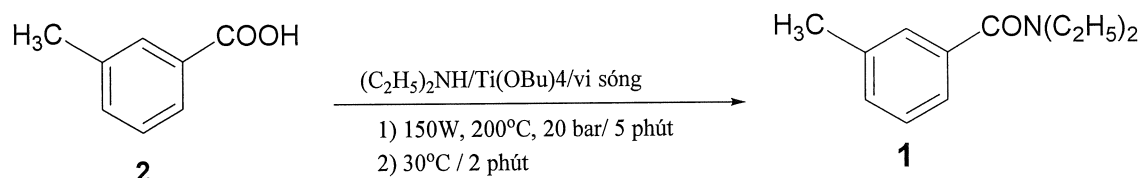
(10) Năm 2008, Krull, Matihias và CS công bố bằng sáng chế Đức (DE 102006047620, 2008) về tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và diethylamin thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng (công suất 150W ở 160 °C, 14 bar) trong một bước, thu được 66% Deet, 2% N-etyl-3-toluamid:



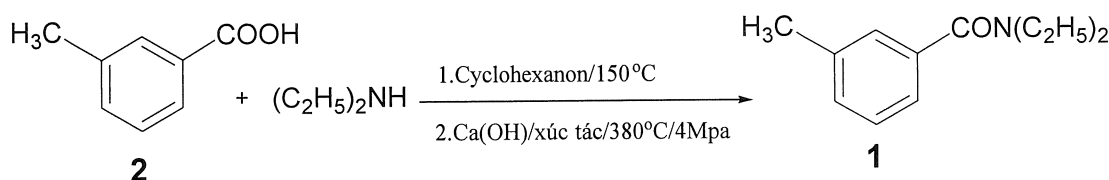
(11) Năm 2008, Krull, Matihias và CS công bố bằng sáng chế Đức (DE 102006047620, 2008) về tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), diethylamin có mặt của xúc tác axit boric và axit p-toluen-sulfonic (TsOH) bằng chiếu xạ vi sóng (công suất 75W, ở 200°C), trong một bước với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



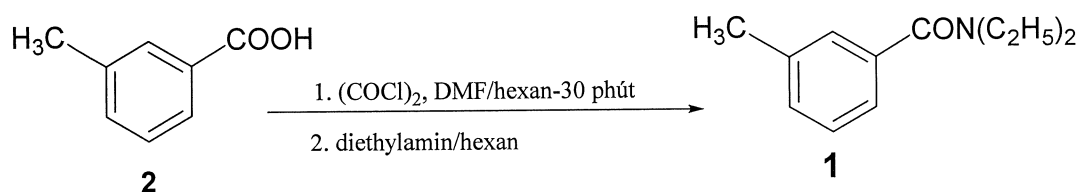
(12) Cũng trong năm 2008, Krull, Matihias và CS công bố bằng sáng chế Đức (DE 102006047620, 2008) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin có xúc tác $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, thực hiện bằng vi sóng (công suất 150W, ở 200°C và áp suất 20 bar), sản phẩm chuyển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



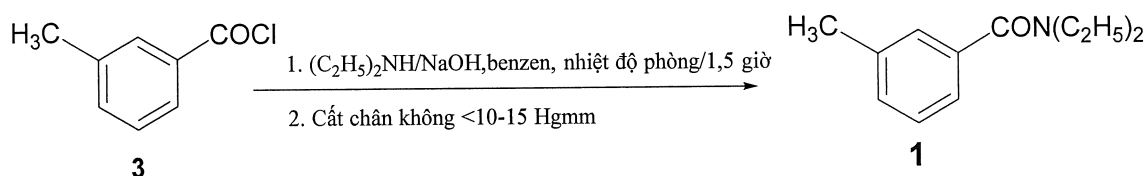
(13) Năm 2009, Zhu, Yimin và CS công bố bằng sáng chế Trung quốc (CN 101362707, 2009) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**) và dietylamin với sự có mặt của $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và xúc tác có mã số 1306-06-5/than hoạt tính, thực hiện ở 380°C, áp suất 4Mpa, với hiệu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



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

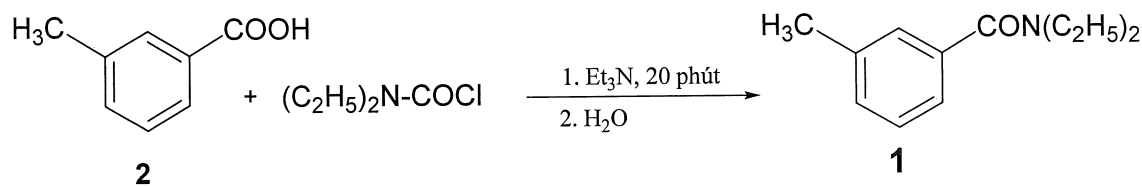


(15) Năm 2010 Zhang, Fuqiang và CS công bố sáng chế Trung quốc (CN 101914034, 2010) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ 3-toluyl clorua (**3**) và dietylamin với sự có mặt NaOH trong benzen và nước ở nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng 1,5 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng cất chân không ở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

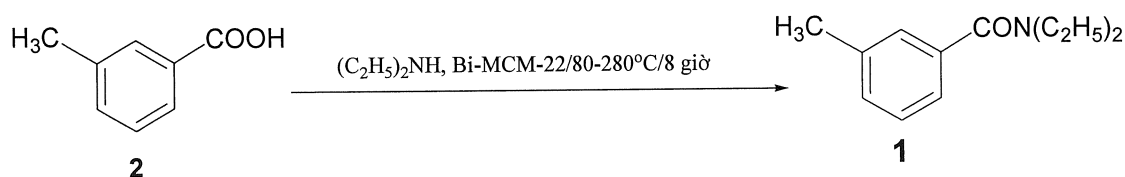


(16) Năm 2013 Rao, Ambati Narasimha và CS công bố sáng chế (WO

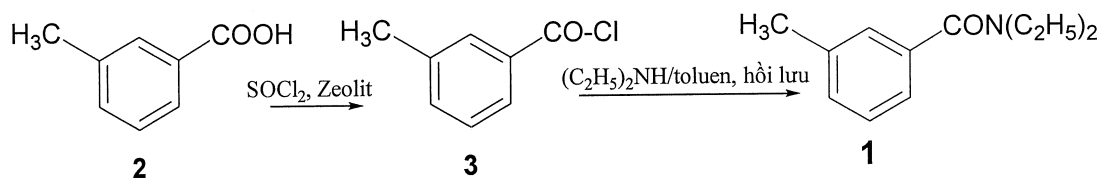
2013065059, 2013) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit(1) đi từ axit 3-toluic (2), và diethylcarbamoyl clorua với sự có mặt của trietylamin ở nhiệt độ phòng, thực hiện trong 1 bước, hiệu suất 97,5% :



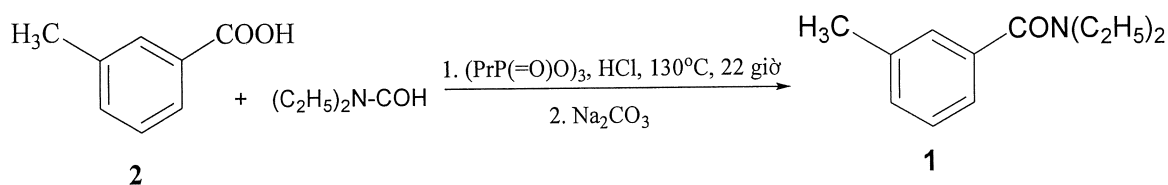
(17) Năm 2015 Zhu, Yimin và CS công bố bằng sáng chế Trung quốc (CN 104418763,2015) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (1) đi từ axit 3-toluic (2) và dietylamin trong một bước có xúc tác Bi-MCM-22 ở nhiệt độ 80-280°C/8 h:



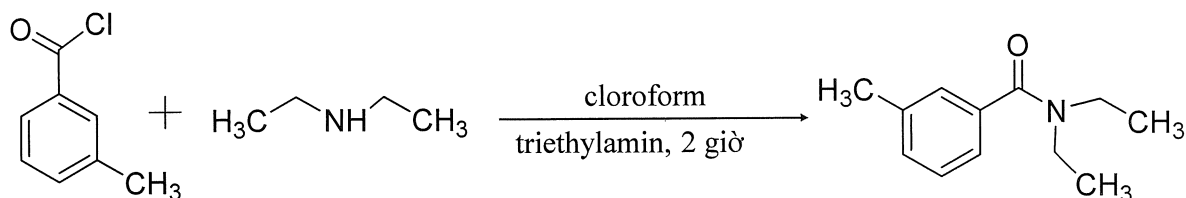
(18) Năm 2015, Xie, Songou và CS công bố bằng sáng chế Trung quốc (CN 104988725, 2015) về điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (1) từ axit 3-toluic (2) qua 3-toluoyl clorua (3) với SOCl₂ và Zeolit, Chất 3 tạo thành được phản ứng với dietylamin trong toluen sôi 30 phút, cất chân không lấy sản phẩm:



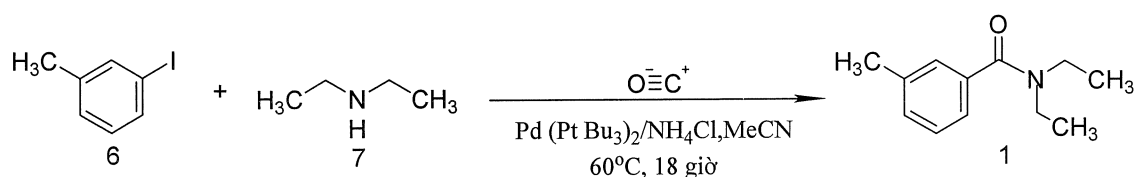
(19) Năm 2016, Bannwart L., Abele S., Tortoioli S. công bố (*Synthesis* 48 (13), 2069-2078, 2016) về phương pháp điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (1) đi từ axit 3-toluic (2), và dietylformamid với sự có mặt của (PrP(=O)(O)₃, HCl trong dioxan ở 130°C/22 giờ, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel), hiệu suất 91%:



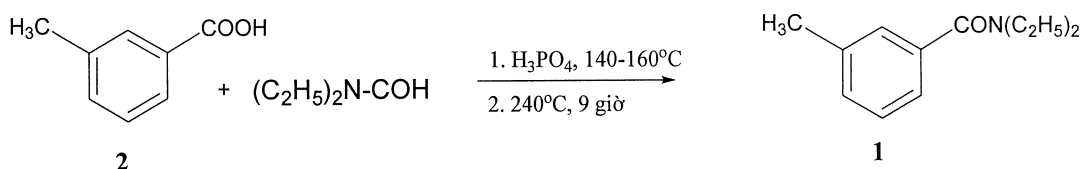
(20) Năm 2016, Croud và cộng sự (2: WO 2016185177 A1, 2016) đã công bố quy trình tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit trực tiếp từ *m*-toluoyl clorua và dietylamin với sự có mặt của triethylamin trong cloroform. Phản ứng được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm thu được DEET thô. Hiệu suất quá trình đạt 94%, sơ đồ tổng hợp như sau:



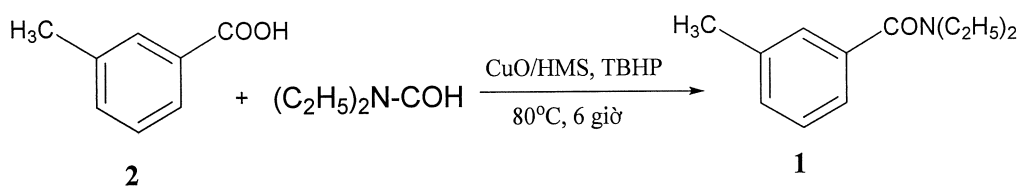
(21) Năm 2016, quy trình tổng hợp DEET được Lei, Y. và các CS (1: *Applied Organometallic Chemistry* 31(7), 1-6, 2016) công bố đi từ 3-iodo-toluen, diethylamin và CO trong axetonitril với hỗn hợp xúc tác gồm bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladium ($\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$) và amoni clorua (NH_4Cl).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



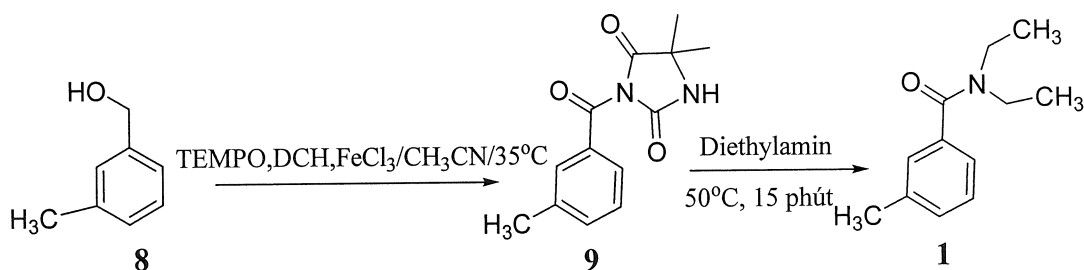
(22) Năm 2018, Heitmann, D.; Appel J. và cộng sự đã công bố sáng chế Quốc tế (WO2018068937A1, 2017) về quy trình tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit từ axit m-toluic (2) và dietylformamit với sự có mặt của axit phosphoric. Phản ứng lúc đầu thực hiện ở nhiệt độ $140\text{-}160^\circ\text{C}$, sau đó nâng nhiệt độ phản ứng lên 240°C duy trì trong 9 giờ, hiệu suất đạt 94%:



(23) 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-diethyl-3-toluamit một bước cũng đi từ axit m-toluic (2) và dietylformamit 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%:



(24) 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-dietyl-3-toluamit (**1**) 2 bước từ 3-metylbenzyl alcol (**8**) với sự có mặt của 1,3-diclo-5,5-hydantoin (DCH), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO), FeCl₃ và NaHCO₃ trong axetonitril để tạo ra sản phẩm trung gian 5,5-dimetyl-3-(3-metylbenzoyl)imidazolidin-2,4-dion (**9**), bước tiếp theo là cho tác dụng với dietylamin, sau đó chiết hỗn hợp với etyl axetat để được Deet thô và tinh chế bằng sắc ký cột, thu được Deet tinh khiết, hiệu suất 79%:



Các phương pháp liệt kê nêu trên cho thấy:

- Thực chất của các phương pháp điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) nêu trên đều thực hiện phản ứng N-3-toloyl hóa dietylamin trong các điều kiện khác nhau như:

a) dehydrat hóa muối dietylamoni 3-metyl-benzoat (3, CH₃-C₆H₄-COOH.HN(C₂H₅)₂) bằng nhiệt: ở nhiệt độ cao hoặc ở nhiệt độ cao có xúc tác hoặc nhiệt độ cao áp suất lớn có xúc tác hay ở nhiệt độ cao có xúc tác trong lò vi sóng hoặc b) N-3-toloyl hóa thông qua hợp chất *m*-toluyl clorua. 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 clorua (**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 tác nhân sử dụng để cloro hóa tạo hợp chất trung gian hoạt hóa là 3-toluoyl clorua (**3**) từ axit 3-toluoic (**2**) cũng khác nhau (gồm: SOCl₂, ClCO-COCl, PCl₃, PCl₅, POCl₃) và hầu hết các phương pháp công bố này đều sử dụng cách hoạt hóa thuộc nhóm tạo axyl clorua (thông qua chất 3-toluoyl clorua (**3**)), chứ chưa thấy có phương pháp nào sử dụng đến việc hoạt hóa nhóm axyl thông qua tạo hợp chất anhydrit axit hoặc anhydrit axit hỗn tạp và cũng chưa hề thấy công trình nào thực hiện phản ứng đưa nhóm 3-toluy vào dietylamin để tạo Deet thông qua việc hoạt hóa nhóm amino của hợp chất dietylamin hay sử dụng tác nhân ngưng tụ gắn kết (coupling reagent) để tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluoic (**2**) và dietylamin;

- Quy trình tổng hợp *N,N*-dietyl-*m*-toluamid (1) thường được thực hiện trong từ 1 đến 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;

- Hầu hết các quy trình đều thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ mà các dung môi này đều thuộc loại bất tiện trong sản xuất qui mô lớn như: dễ cháy nổ (như ete), độc hại gây ung thư (như benzen), có nhiệt độ sôi cao rất khó cất loại trong quá trình xử lý, tách, tinh chế sản phẩm (như toluen, xylen...vv);

- Hầu hết các phản ứng axyl hóa giữa *m*-toluyl clorua với dietylamin thành *N,N*-dietyl-*m*-toluamid (1) đều được thực hiện trong sự có mặt của tác nhân hấp thụ axit mang kiềm tính khác nhau như NaOH, trietylamin, pyridin nên trong khi xử lý tách phân lập tinh chế sản phẩm Deet phải chú ý tới việc loại bỏ các hợp chất này;

- 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, tiêu tốn hoá chất quá nhiều (nhiều hơn mức cần thiết), có nhiều quy trình cần thao tác ở trong lò nhiệt độ cao hay trong thiết bị vi sóng ở nhiệt độ khá cao, áp suất lớn, thời gian phản ứng kéo dài, thực hiện trong chân không hay trên nhiệt độ cao áp suất lớn, tiêu tốn năng lượng quá lãng phí, không kinh tế.

- Nhiều quy trình đều phải tinh chế sản phẩm cuối cùng Deet hoặc bằng sắc ký cột (làm lãng phí thời gian và tiêu tốn dung môi), hoặc bằng phương pháp cất chân không để tinh chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) có độ chân không khá cao, mà sản phẩm Deet tiếp xúc với nhiệt độ càng cao thì càng sẫm màu do chất lượng giảm.

Do các ưu nhược điểm nêu trên của các quy trình đã công bố, nên chúng tôi đưa ra một giải pháp điều chế Deet nhằm khắc phục, loại trừ hoặc làm giảm được các nhược điểm nêu trên với mục đích chủ yếu là: Đưa ra một quy trình tổng hợp Deet 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 suất tổng gộp của cả quy trình, bao gồm các nội dung sau:

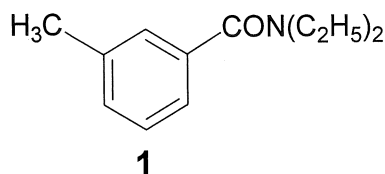
- Chọn nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm, ít độc hại, ít gây ô nhiễm môi trường,
- Sử dụng dung môi không hoặc ít cháy nổ, có nhiệt độ sôi thấp,
- Thực hiện phản ứng cũng như xử lý tách, phân lập, tinh chế sản phẩm được tiến hành ở nhiệt độ thường (chỉ trong khoảng dưới 40°C) để làm giảm quá trình oxy

hóa gây nên tối màu của sản phẩm,

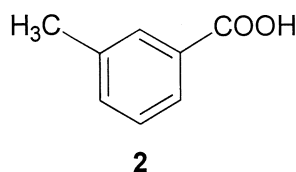
- Cả quy trình chỉ tiến hành trong một bước (trong một thiết bị),
- Không cần phải phân lập, tách, tinh chế sản phẩm trung gian,
- Không tinh chế sản phẩm Deet bằng sử dụng phương pháp sắc ký cột hoặc cất chân không như các tác giả khác đã làm, mà chúng tôi phân lập, tinh chế với phương pháp chiết lỏng - lỏng bằng dung môi, giữa dung môi hữu cơ nhiệt độ thấp-nước,
- Nghiên cứu khảo sát để tối ưu hóa và ổn định hóa các thông số ảnh hưởng đến hiệu quả kinh tế của quy trình,
- Đưa ra một quy trình tổng hợp Deet đơn giản, hiệu quả, chỉ thực hiện trong một bước, giảm thời thao tác cho cả quy trình, có các thông số kỹ thuật ổn định, tối ưu, hiệu suất cao, nhờ đó có thể nâng cao hiệu quả kinh tế cho quy trình.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đạt được mục đích trên, sáng chế đưa ra quy trình tổng hợp N,N-diethyl-3-toluamit (**1**):

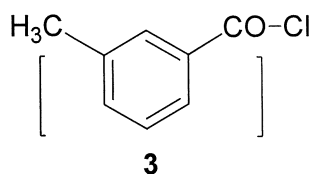


xuất phát từ axit 3-metyl-benzoic (axit 3-toluic (**2**)):



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

i, Trước hết cho **2** tác dụng với thionyl clorua để tạo ra hợp chất đã được hoạt hóa nhóm m-toluyl là 3-metyl-benzoyl clorua (**3**):



ii) Tiếp theo là 3-toluyll hóa hợp chất mới tạo thành **3** (không cần phân lập, tinh chế) tác dụng với dimetylamin trong diclometan không cần thêm tác nhân hấp thu axit để được 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 **3** nên vừa tiết kiệm thời gian thao tác vừa nâng cao được hiệu suất của quy trình. Hiệu suất tổng gộp của cả quy trình đạt 97-98%.

Mô tả chi tiết sáng

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: Trong luồng khí N₂ khô, cho hợp chất axit 3-toluiic (**2**) tác dụng với thionyl clorua ở nhiệt độ 90°C trong 0,5 giờ, để được 3-metyl-benzoyl clorua (**3**), 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: cho hỗn hợp phản ứng i, chứa 3-metyl-benzoyl clorua (**3**) tác dụng với dietylamin trong dung môi diclometan ở 28-30°C trong 1 giờ (dưới luồng khí N₂) thu được N,N-dietyl-3-toluamit (**1**).

Theo một phương án khác quá trình thực hiện phản ứng tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) (cả 2 phản ứng) được tiến hành trong luồng khí N₂ khô.

Theo một phương án khác của sáng chế, phản ứng thứ nhất tạo 3-metyl-benzoyl clorua (**3**) được tiến hành với thionyl clorua ở 90°C trong 0,5 giờ; tỷ lệ mol sử dụng giữa axit 3-toluiic (**2**) : thionyl clorua là 1 : 1,4.

Theo một phương án khác của sáng chế, hỗn hợp chứa chất trung gian **3** 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 của sáng chế, trong phản ứng toloyl hóa dietylamin thành N,N-dietyl-3-toluamit (**1**), được thực hiện bằng cách trong dòng khí N₂, vừa khuấy vừa nhỏ giọt hỗn hợp dietylamin trong diclometan vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất trung gian **3** ở 15-20°C trong vòng 15 phút sau đó khuấy tiếp 1,0 giờ ở nhiệt độ 28-30°C, với tỷ lệ mol giữa axit 3-toluiic (**2**) : thionyl clorua : dietylamin là 1 : 1,4 : 2,5.

Theo một phương án khác của sáng chế, việc xử lý, tách, tinh chế và loại tạp chất khỏi sản phẩm N,N-dietyl-3-toluamit (**1**) cuối cùng được tiến hành trên cơ sở điều

chỉnh pH môi trường bằng dung dịch NaOH và HCl 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, sau đó làm khan trong tủ sấy chân không ở 35°C để thu sản phẩm Deet.

Theo đây:

Trong bình cầu 3 cổ, có dẫn khí N₂, cho 1 phần axit *m*-toluic và 1,3 phần thionyl clorua, khuấy và duy trì phản ứng ở nhiệt độ 90°C cho đến lúc hết axit *m*-toluic (sau 0,5 giờ, theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : ethyl acetat (1:1) và phát hiện màu trên đèn soi tử ngoại UV ở bước sóng 254nm), sau đó làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 15-20°C, tiếp đó trong luồng khí N₂, vừa thêm vào hỗn hợp phản ứng này 1,3 phần diethylamin hòa tan trong 4,9 phần diclometan và duy trì khuấy ở nhiệt độ 28-30°C cho đến khi tiêu thụ hết sản phẩm trung gian (sau 1,0 giờ, theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : ethyl 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, thêm vào hỗn hợp 6,8 phần diclometan và 3,7 phần nước cất hai lần, khuấy đều và thêm vào 4,0 phần dung dịch NaOH 10%, chiết lấy pha hữu cơ, sau đó pha hữu cơ được rửa với 4,0 phần dung dịch HCl 10%, lắc kỹ rồi tách pha, pha hữu cơ được rửa lại hai lần với mỗi lần 5,0 phần nước cất hai lần, gạn lấy pha hữu cơ, sau đó được làm khan với 0,7 phần Na₂SO₄ khan, lọc loại Na₂SO₄ và cất quay loại dung môi ở áp suất giảm (120 mmHg), sấy khô trong tủ sấy chân không (1mmHg) ở nhiệt độ dưới 35°C đến trọng lượng không đổi, thu được 1,38-1,39 phần sản phẩm N,N-dietyl-3-toluamit (1) (hiệu suất 97-98%); Hàm lượng (HPLC): 95-97 %.

Phương pháp điều chế N,N-dietyl-3-toluamit (1) theo quy trình nêu trên đơn giản và có nhiều ưu điểm: quy trình chỉ thực hiện trong một bước, sử dụng loại dung môi không cháy nổ có nhiệt độ sôi thấp (diclometan), không phải phân lập, tinh chế sản phẩm trung gian 3; sử dụng nguyên liệu tỷ lệ hợp lý, tiết kiệm, không độc hại gây ô nhiễm môi trường...vv), sản phẩm Deet không cần phải tinh chế bằng phương pháp cất chân không ở nhiệt độ cao hay sắc ký cột mà được phân lập và tinh chế thông qua chiết lỏng-lỏng giữa hai pha nước-diclometan, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất tổng gộp của quá trình sản xuất N,N-dietyl-3-toluamit (1) của sáng chế đạt được cao (97-98%, có thể nói là cao nhất), hàm lượng sản phẩm đạt yêu cầu của tiêu chuẩn Dược

điển Mỹ USP 41 (2019).

Các ví dụ thực hiện của 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 các 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)

Trong luồng khí nitơ khô, cho 21 ml (0,28 mol) thionyl clorua vào hệ thống thiết bị (gồm bình cầu 3 cổ có lắp ống dẫn khí N₂, và sinh hàn), tiếp theo cho vào đó 27,25 g (0,2 mol) axit *m*-toluic, sau đó vừa khuấy vừa gia nhiệt cho hỗn hợp phản ứng lên 90°C, và duy trì ở nhiệt độ này cho đến khi axit *m*-toluic hết (0,5 giờ; theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng SKLM với hệ dung môi hexan: ethyl acetat (1:1), hiện màu dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 nm, đến lúc đó tiêu thụ hết axit *m*-toluic). Sau đó, đưa nhiệt độ hỗn hợp phản ứng xuống 15-20°C, thêm 100 ml diclometan (DCM) và tiếp đó trong luồng khí N₂ khô, vừa khuấy vừa thêm từ từ vào đó hỗn hợp của 54 ml (0,5 mol) dietylamin và 60 ml DCM trong thời gian 10 phút, tiếp theo nâng nhiệt độ hỗn hợp phản ứng lên 28-30°C và duy trì đến khi tiêu thụ hết *m*-toluoyl clorua (hết 1h, theo dõi điểm kết thúc phản ứng – sản phẩm trung gian là *m*-toluoyl clorua chuyển hết thành DEET - bằng SKLM với hệ dung môi: (n-hexan: ethylacetat (1:1)).

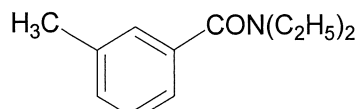
Sau khi phản ứng kết thúc, dùng dẫn khí N₂, làm lạnh hỗn hợp xuống 15-20°C, thêm 140 ml DCM và 100 ml nước cất 2 lần, khuấy đều và cho thêm 100 ml (0,26 mol) dung dịch NaOH 10%, khuấy 10 phút ở nhiệt độ này. Sau đó chuyển hỗn hợp qua phễu chiết, lắc kỹ, tách pha rồi gạn loại bỏ pha nước. Pha hữu cơ được rửa với 110 ml (0,3 mol) dung dịch HCl 10%, lắc kỹ rồi tách pha, rửa lại pha hữu cơ bằng nước cất 2 lần (2 x 120 ml), gạn lấy pha hữu cơ. Làm khan dịch hữu cơ với 20g Na₂SO₄ khan, lọc loại chất làm khan. Pha hữu cơ được cất không ở 20-25°C (120 mmHg) để loại hết dung môi, sau đó sấy trong tủ sấy chân không (1 mmHg) 2 giờ ở 20°C, thu được 37.65g (98,15%) sản phẩm DEET dạng lỏng có màu vàng nhạt, $d_4^{20} = 0.9875$ g/ml (20°C), $R_{f_{sp}} = 0,64$ (trùng với R_f của DEET chuẩn $R_{f_{ch}}$). Hàm lượng (HPLC): 95,56%.

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹): 2871-2874 (C-H); 1625 (C=O); 1457 (C=C, nhân thơm); 1289 (C-N).

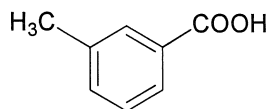
MS: m/z 191.8 [M]⁺; 118,8 [M-N(C₂H₅)₂]⁺.

¹H-NMR (DMSO)δ (ppm): 7,32-7,10 (m, 4H, Aromatic H); 3,42 (s, br, 2H, CH₂); 3,17 (s, br, 2H; CH₂); 2,33 (s, 3H; Ar-CH₃); 1,16-1,04(m; 6H; 2 CH₃).

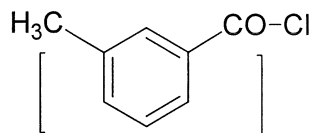
¹³C-NMR(DMSO)δ (ppm): 170,0 (C=O); 137,7 (ArC-3);137,3 (ArC-1); 129,5 (ArC-4); 128,2(ArC-5); 126,5(ArC-2); 123,0 (ArC-6); 42,7 (CH₂); 40,0 (CH₂); 20,8 (CH₃-Ar); 14,0 (CH₃); 12.8 (CH₃).

Yêu cầu bảo hộ**1. Phương pháp tổng hợp N,N-dietyl-3-toluamit (1)****1**

đi từ nguyên liệu axit 3-toluic (2) và dietylamin

**2**

qua hợp chất trung gian 3-toluyl clorua (3):

**3**

Bằng hai bước phản ứng là (thực hiện trong một bình phản ứng):

i) cho axit 3-toluic tác dụng với thionyl clorua ở 90°C trong luồng khí N₂ khô để tạo ra hợp chất 3-toluyl clorua (3) trong thời gian 1 giờ, tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng giữa axit 3-toluic (2) : thionyl clorua là 1,0 : 1,4;

ii) tiếp theo cho hợp chất 3 mới tạo thành tác dụng luôn với dietylamin trong diclometan ở nhiệt độ 15-20°C và duy trì ở 28-30°C trong 1,0 giờ trong luồng khí N₂ khô, tỷ lệ mol giữa axit 3-toluic (2) : thionyl clorua : dietylamin là 1 : 1,4 : 2,5, để thu được sản phẩm N,N-dietyl-3-toluamit (1).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó sau phản ứng bước ii) việc xử lý, loại tạp chất, tách và tinh chế sản phẩm N,N-dietyl-3-toluamit (1) từ hỗn hợp phản ứng bước ii được tiến hành bằng cách điều chỉnh pH và chiết phân pha giữa diclometan - nước để thu sản phẩm N,N-dietyl-3-toluamit (1) tinh khiết.