



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0003941

(51) **C07C 209/00; C07C 211/38; C07C 209/08**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2024-00386

(22) 16/12/2021

(67) 1-2021-08100

(45) 27/01/2025 442

(43) 25/08/2022 413

(73) Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc, Học viện Quân y (VN)
158A, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội, Việt
Nam

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Phạm Đức Thịnh (VN); Trần Viết
Tiến (VN); Nguyễn Văn Ba (VN); Đặng Trường Giang (VN); Phạm Văn Hiên (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ N,N-DIETYL-3-TOLUAMIT

(21) 2-2024-00386

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp 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 *m*-toluic (**2**) tác dụng với 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol (CDT) trong diclometan ở 38-40°C để tạo ra hợp chất có nhóm axyl đã được hoạt hóa là N-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-metylbenzamit (**A**), sau đó cho hỗn hợp này tác dụng với dietylamin ở 38-40°C để được *N,N*-dietyl-3-toluamit. Phương pháp 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, hiệu suất cao, chất lượng đạt tiêu chuẩn được dụng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

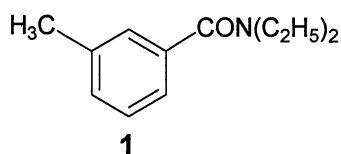
Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**, Deet), thực hiện chỉ trong một bước phản ứng, bằng cách cho axit *m*-toluic (**2**) tác dụng với diethylamin trong diclometan với sự có mặt của chất ngưng tụ (condensing agent) 1,1'-carbonyl-di-1,2,4-triazol (CDT).

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Deet có tên khoa học *N,N*-diethyl-3-methylbenamid hay *N,N*-diethyl-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-diethyl-3-toluamit (Deet) (**1**) có công thức hoá học như sau:

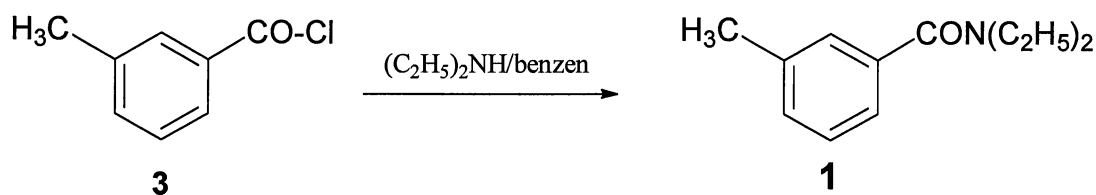


N,N-diethyl-3-toluamit (Deet, **1**) được dùng khá phổ biến ở nhiều nước trên thế giới với tên thương mại là Autan, m-Delphene, Detamide, Dieltamid, Flypel, Metadelphene, Off, Repel...

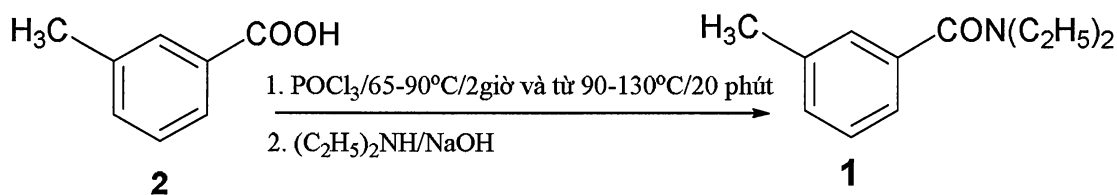
Có nhiều phương pháp tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit được công bố đi từ nhiều nguyên liệu đầu khác nhau như *m*-xylen, 3-metyl-benzenitril, axit *m*-toluic, este của axit *m*-toluic, 3-toluoyl clorua, 3-metyl-acetophenon...v.v, nhưng trong số đó đáng chú ý nhất là đi từ axit *m*-toluic (**2**) hoặc 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:

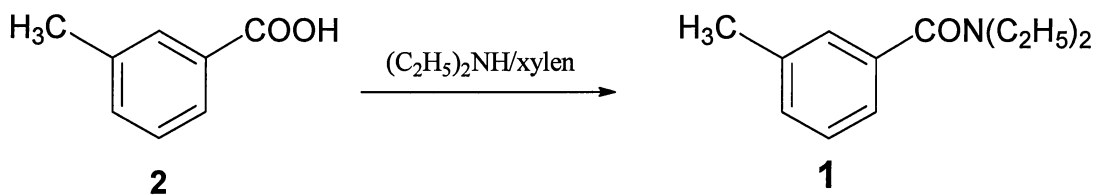
(1) Năm 1929, *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) lần đầu tiên được Maxim tổng hợp (*Bull. Soc. Chim. Romania* 11,29, 1929), sau đó năm 1954, McCabe và cộng sự (*J. Org. Chem.* 19, 493, 1954) công bố đi từ 3-toluoyl clorua (**3**) và dietylamin trong benzen hay ete theo sơ đồ phản ứng sau:



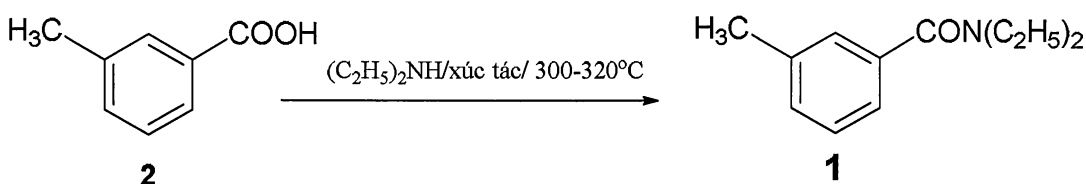
(2) Năm 1975, Leonard C. Ellis và CS (44: US 3,870,756, 1975) công bố bằng Độc quyền sáng chế tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**), $POCl_3$ và dietylamin trong một bước theo sơ đồ sau:



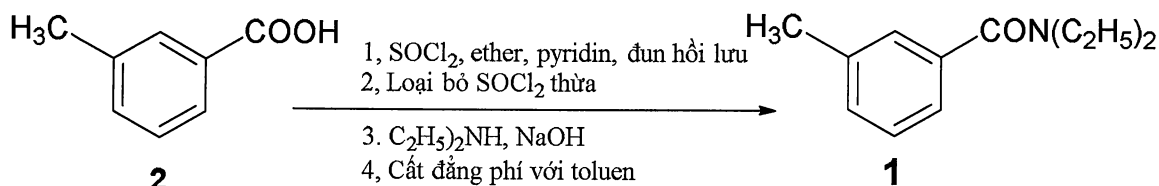
(3) Năm 1996, Shejn, Samuil M. và CS (37: RU 2057118, 1996) tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin trong xylen trong một bước:



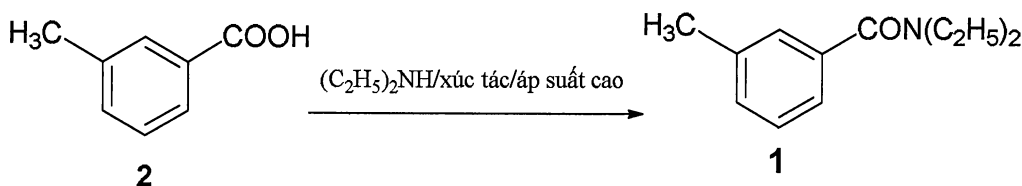
(4) Năm 1997, De Vekki, A. V. và CS (36: Neftekhimiya, 37(4), 326-336, 1997) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin với sự có mặt của xúc tác có mã số 1306-06-5 ở nhiệt độ $300-320^\circ C$, trong một bước, với hiệu suất 86%:



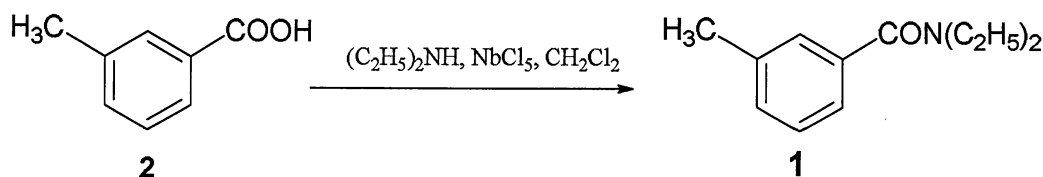
(5) Năm 1998, H. Peter Knoess và CS (45: *J. Chem. Edu.* 75(10), 1267-1268, 1998) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) qua 3-toluyyl clorua (**3**) trong ete với tác nhân hoạt hóa nhóm carboxylic là SOCl_2 và pyridin, tiếp đó cho hợp chất **3** tác dụng với 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%:



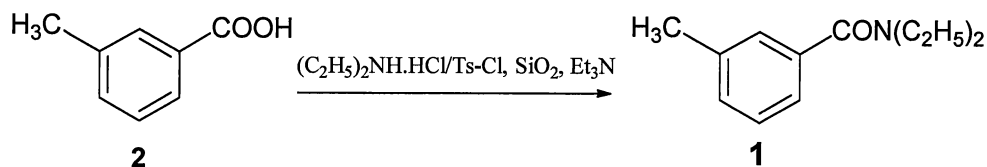
(6) Năm 2002, Warren, Jack và CS (35: WO 200203656559, 2002) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin cũng trong một bước với xúc tác có mã số 1343-93-7 ở nhiệt độ cao 300-320°C áp suất 50-500 psi, với hiệu suất chuyển hoá 65-70% theo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



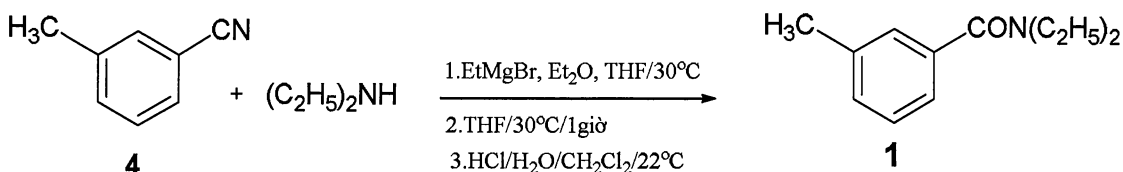
(7) Năm 2005, Nery, Marcelo S. và CS công bố (32: *Synthesis* 2, 273-276, 2003) về tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin trong dung môi diclometan hoặc dioxan với sự có mặt NbCl_5 ở nhiệt độ 40-50°C trong 2,5 giờ, thu được Deet với hiệu suất 85%



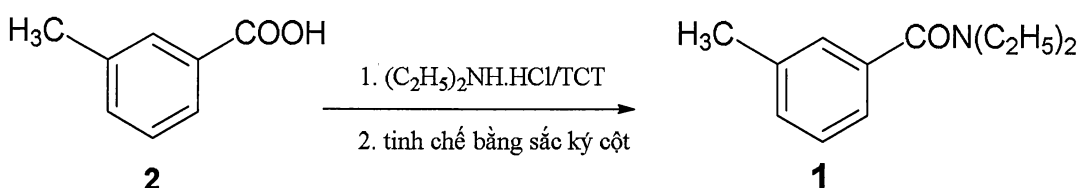
(8) Năm 2005, Khalafi-Nezhad, Ali và CS công bố (31: *Tetrahedron Letters* 46(40), 6879-6882, 2005) về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ và dietylamin hydroclorua trong sự có mặt p-tosylclorua, trietylamin và SiO_2 ở nhiệt độ phòng, thu được Deet với hiệu suất 76%.



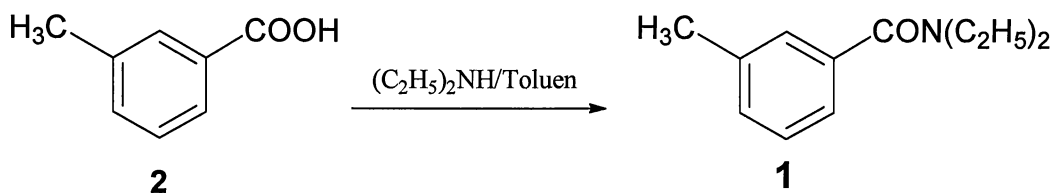
(9) Năm 2006, Bhattttacharya, Aupurba và CS (30: *Tetrahedron Letters* 47(4), 505-506, 2006) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ 3-toluylnitril (4), ethyl-magie-bromua và diethylamin trong ba bước:



(10) Năm 2007, Krull, Malafi-Nazhad, Ali và CS (26: *Phosphrus, Sulfur and Silicon and Related Elememts* 182, 3, 657-666, 2007) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) trong một bước đi từ axit m-toluic (2) và diethylamin hydroclorua trong 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 các ký cột, với với hiệu suất thu được 60% theo sơ đồ sau:

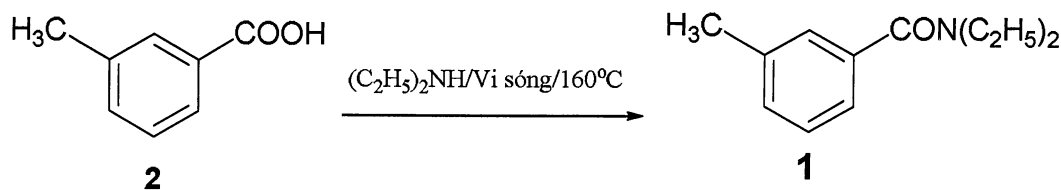


(11) Năm 2007, Unuigboje, Alofoje và CS (24: *J. Chem. Soc. Nigeria*, 32(2), 203-210, 2007) tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ axit m-toluic (2) và diethylamin trong điều kiện hồi lưu của dung môi toluen 1 giờ, trong một bước, với hiệu suất 51% :

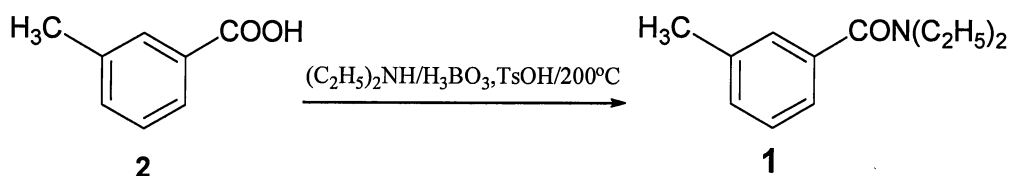


(12) Năm 2008, Krull, Matihias và CS (DE 102006047620, 2008) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ axit m-toluic (2) và diethylamin

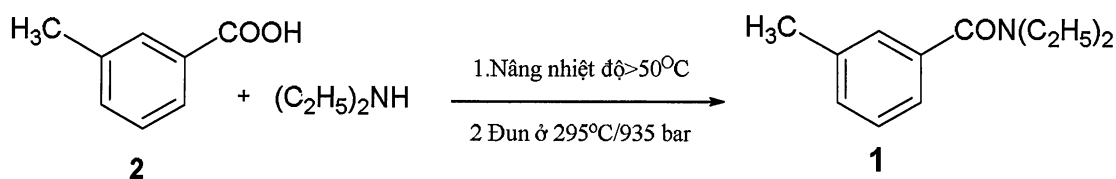
thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng, công suất 150W ở 160°C trong một bước, thu được 66% Deet, 2% N-etyl-3-toluamit:



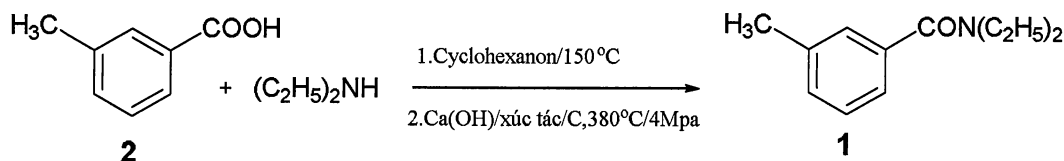
(13) Năm 2008, Krull, Matihias và CS (DE 102006047620, 2008) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**), dietylamin có mặt của xúc tác axit boric và axit p-toluen-sulfonic (TsOH) bằng chiếu xạ vi sóng, công suất 75W, ở 200°C, trong một bước với với hiệu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



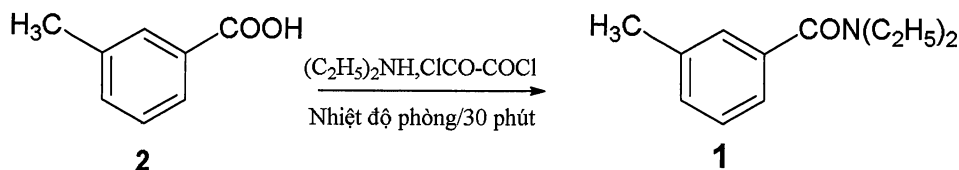
(14) Cũng trong năm 2008, Krull, Matihias và CS công bố một bằng sáng chế về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) (DE 102006047620, 2008) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin có xúc tác $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$, thực hiện bằng vi sóng, công suất 150W, ở 200°C và áp suất 20 bar, sản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



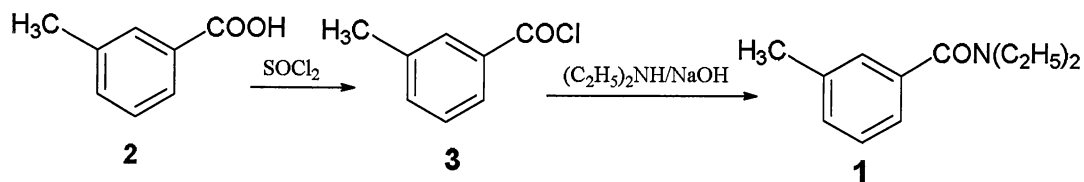
(15) Năm 2009, Zhu, Yimin và CS (CN 101362707, 2009) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**) và dietylamin với sự có mặt của $\text{Ca}(\text{OH})_2$ và xúc tác có mã số 1306-06-5/than hoạt tính, thực hiện ở 380°C, áp suất 4Mpa, với hiệu suất thu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



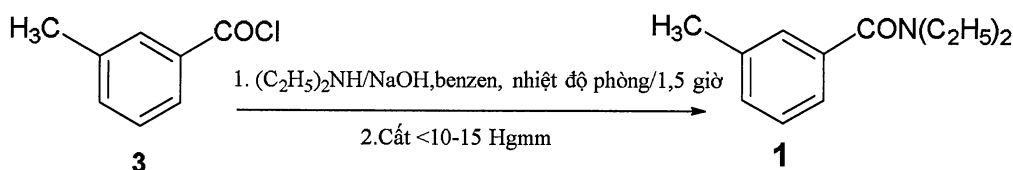
(16) Năm 2010, Habeck, Jean Chriptophe và CS (*J. Chem. Edu.* 87(5),528-529, 2010) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**), oxalyl clorua và dietylamin với sự có mặt của xúc tác DMF trong n-hexan một bước ở nhiệt độ phòng, với hiệu suất 80%:



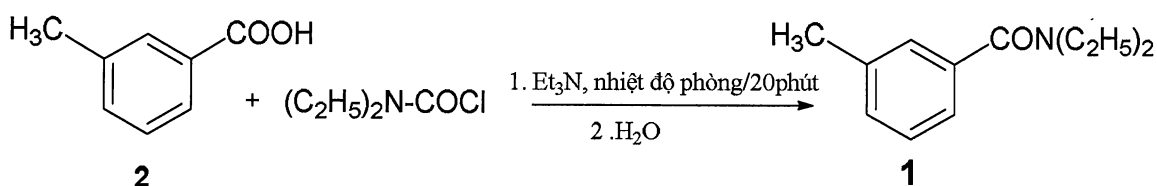
(17) Năm 2010, Yan Sheng và CS (*Shiyou Huagong Yingyong* 20(8), 16-17, 2010) công bố về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**), SOCl_2 và dietylamin trong sự có mặt NaOH thực hiện trong 2 bước, với hiệu suất bước 1 là 90%, bước 2 là 85% (hiệu suất tổng gộp là 76,5%):



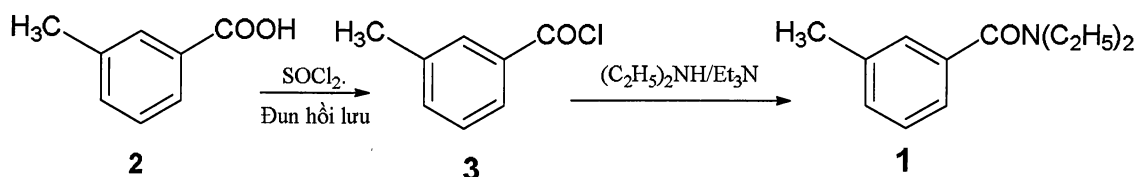
(18) Năm 2010 Zhang, Fuqiang và CS công bố bằng Độc quyền sáng chế Trung quốc (CN 101914034, 2010) về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ 3-toluyclorua (**3**) và dietylamin với sự có mặt NaOH trong benzen và nước ở nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng 1,5 giờ. Tinh chế sản phẩm bằng cất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



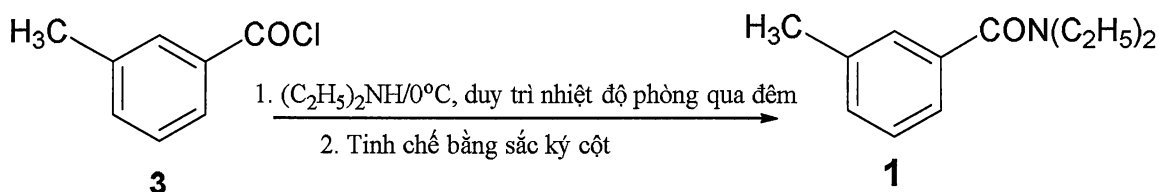
(19) Năm 2013 Rao, Ambati Narasimha và CS công bố bằng sáng chế (WO 2013065059, 2013) về điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit m-toluic (**2**), và diethylcarbamoyl clorua với sự có mặt của trietylamin ở nhiệt độ phòng, thực hiện trong 1 bước, hiệu suất 97,5% :



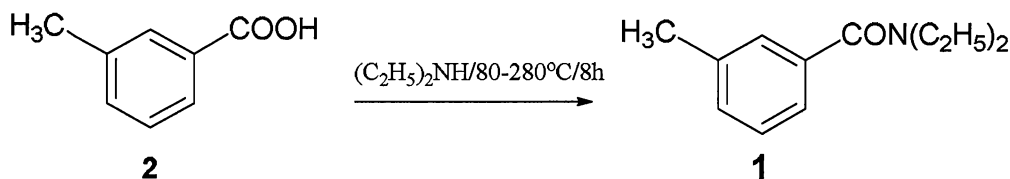
(20) Năm 2014 Zhuang, Zhe và CS công bố (*Organic Letters*, 16(12), 3380-3383, 2014) về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ axit m-toluic (2), $SOCl_2$ và diethylamin trong sự có mặt Et_3N , thực hiện trong 2 bước, theo sơ đồ sau:



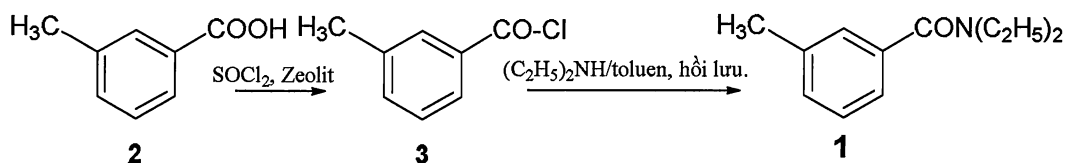
(21) Năm 2014 Crienà, Giacomo E. M. và CS (*J. Am. Chem. Soc.* 136(29), 10258-10261, 2014) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ 3-toluidyl clorua (3) và diethylamin với sự có mặt triethylamin trong diclometan ở $0^\circ C$ và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc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



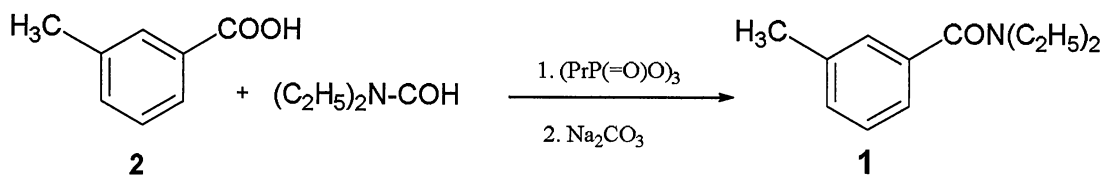
(22) Năm 2015 Zhu, Yimin và CS (9: CN 104418763) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) đi từ axit m-toluic (2) và diethylamin trong một bước ở nhiệt độ $280^\circ C/8\text{ h}$:



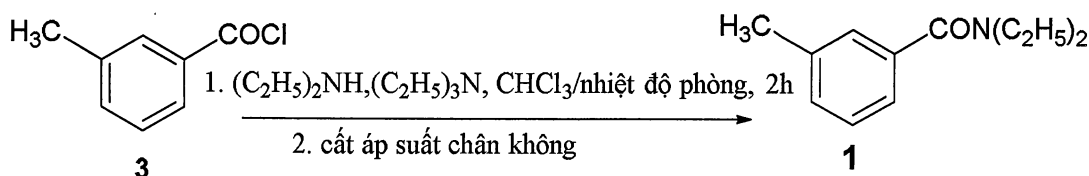
(23) Năm 2015, Xie, Songou và CS (CN 104988725, 2015) công bố bằng sáng chế về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluidine (1) từ axit m-toluic (2) qua 3-toluidyl clorua (3) với $SOCl_2$ và Zeolit, chất 3 tạo thành được phản ứng với diethylamin trong toluen sôi 30 phút, cất chân không lấy sản phẩm, hiệu suất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



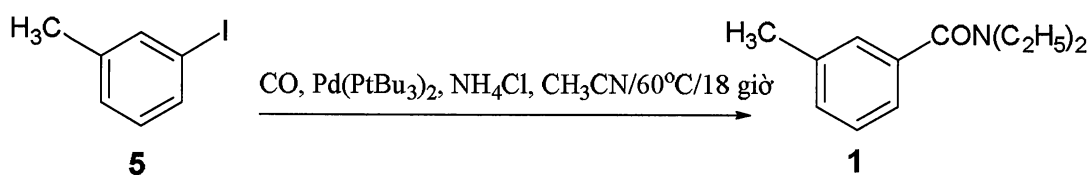
(24) Năm 2016, Bannwart, Linda và CS (*Synthesis* 48(13), 2069-2078, 2016) công bố về điều chế *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) đi từ axit 3-toluic (**2**), và diethylformamit với sự có mặt của $(\text{PrP}(=\text{O}(\text{O}))_3$, trong dioxan, sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silica gel), hiệu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



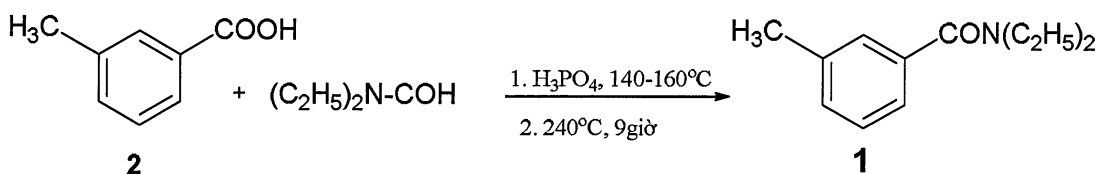
(25) Năm 2016, Croud và cộng sự (WO 2016185177 A1, 2016) đã công bố quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-diethyl-toluamit trực tiếp từ *m*-toluoyl clorua và diethylamin với sự có mặt của triethylamin trong cloroform. Phản ứng được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm thu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



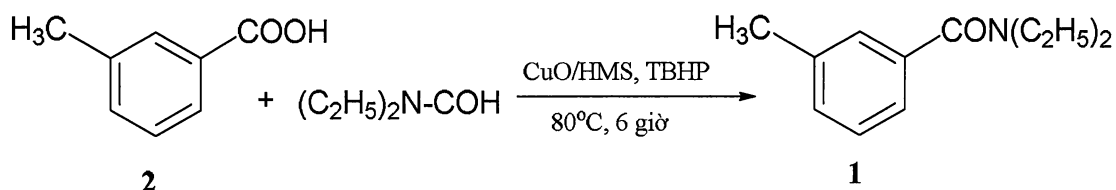
(26) Năm 2016, quy trình tổng hợp DEET được Lei, Y. và các CS (*Applied Organometallic Chemistry* 31(7), 1-6, 2016) công bố đi từ 3-iodo-toluen (**5**), diethylamin và CO trong axetonitril với hỗn hợp xúc tác gồm bis(tri-*tert*-butylphosphin)paladium ($\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$) và amoni clorua (NH_4Cl).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



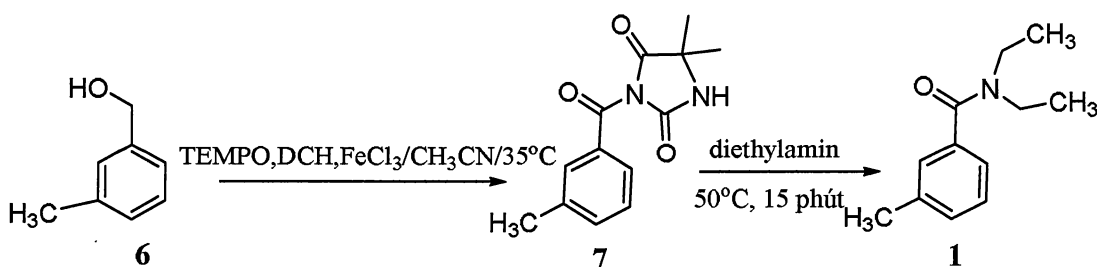
(27) Năm 2018, Heitmann, D.; Appel J. và cộng sự đã công bố patent Quốc tế (WO2018068937A1, 2017) về quy trình tổng hợp *N,N'*-*m*-diethyl-toluamit từ axit *m*-toluic (**2**) và diethylformamit với sự có mặt của axit phosphoric. Phản ứng lúc đầu thực hiện ở nhiệt độ $140\text{--}160^\circ\text{C}$, sau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



(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 hydroperoxit (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-metylbenzyl alcol (**6**) với sự có mặt của 1,3-diclo-5,5-hydantoin (DCH), 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl (TEMPO), FeCl_3 và NaHCO_3 trong axetonitril để tạo ra sản phẩm trung gian 5,5-dimetyl-3-(3-metylbenzoyl)imidazolidin-2,4-dion (**7**), bước tiếp theo là cho tác dụng với diethylamin, 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%:



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-toluyli 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 *m*-toluic (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 chất tạo tác nhân hoạt hóa là 3-toluoyl clorua (3) từ axit 3-toluic (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 clorua chứ chưa thấy có phương pháp nào sử dụng đến việc axyl hóa thông qua nhóm anhydrit axit hoặc anhydrit hỗn tạp cũng như cũng chưa hề thấy việc thực hiện phản ứng N-3-toluyyl thông qua việc hoạt hóa nhóm amino của hợp chất dietylamin và cũng chưa thấy có nhiều công bố sử dụng tác nhân ngưng tụ gắn kết để tổng hợp Deet đi từ axit 3-toluic (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 khảo sát 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.

- Đa số các quy trình đều phải tinh chế sản phẩm cuối cùng Deet hoặc bằng sắc ký cột (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 càng cao thì càng sẫm màu do bị oxy hóa chất lượng giảm.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

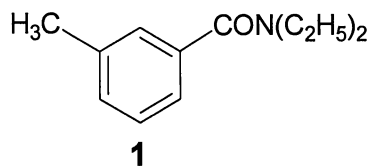
Do các ưu nhược điểm nêu trên nên giải pháp hữu ích đưa ra một giải pháp mới tổng hợp *N,N*-dietyl-*m*-toluamit (1, Deet) nhằm khắc phục, loại trừ hoặc làm giảm được các nhược điểm nêu trên với mục tiêu chủ yếu là: đưa ra một quy trình tổng hợp Deet mới, đơn giản, hiệu quả, giảm thiểu số bước của quy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

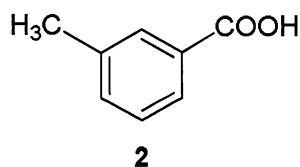
là 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol (CDT) để gắn kết diethylamin với axit m-toluic thành *N,N*-diethyl-m-toluamit ngay trong một bước (one-pot).

- Chọn nguyên liệu ban đầu 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 (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, 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, mà 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 giải pháp hữu ích đưa ra phương pháp tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (1):

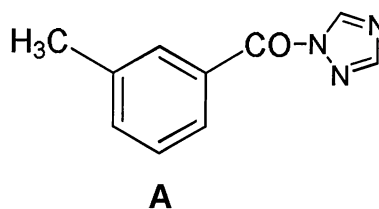


xuất phát từ axit m-toluic (2), 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol (CDT)), 4-DMAP và diethylamin:



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

i, trước hết cho **2** tác dụng với 1,1'-carbonyl-di-1,2,4-triazol (CDT), 4-dimethylamino-pyridin (4-DMAP) trong diclometan ở 25-30°C để tạo ra hợp chất đã được hoạt hóa N-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (**A**):



ii) tiếp theo là toluyl hóa hợp chất trung gian mới tạo thành **A** này với diethylamin để cho *N,N*-diethyl-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 94-96%.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

N,N-diethyl-3-toluamit (**1**) theo giải pháp hữu ích được thực hiện trong một bước với hai phản ứng liên nhau:

i, phản ứng thứ nhất: cho hợp chất axit *m*-toluic (**2**) tác dụng với 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol (CDT) (là “tác nhân ngưng tụ” – condensing agent) trong diclometan ở nhiệt độ từ 38-40°C trong 1 giờ, để được chất trung gian *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (**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 là tạo DEET: bằng cách cho hỗn hợp i, chứa *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (**A**) thu được ở trên phản ứng với diethylamin để cho *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**) ở 38-40°C trong 0,5 giờ.

Theo một phương án của giải pháp hữu ích thì trong phản ứng thứ nhất tạo *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (**A**) từ axit *m*-toluic (**2**), CDT và 4-DMAP được thực hiện trong dung môi diclometan ở nhiệt độ từ 38-40°C trong 0,5 giờ. Trong đó, tỷ lệ mol sử dụng giữa axit *m*-toluic (**2**) : CDT : 4-dimethylamino-pyridin (4-DMAP) là 1 : 1,5-2 : 0,03.

Theo một phương án khác của giải pháp hữu ích, hỗn hợp chứa chất trung gian *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (**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 giải pháp hữu ích, trong phản ứng thứ hai, phản ứng toluyl hóa diethylamin thành *N,N*-diethyl-3-toluamit (**1**), được thực hiện bằng cách vừa khuấy vừa nhỏ giọt diethylamin vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất trung

gian A ở 20-25°C trong vòng 15 phút sau đó khuấy tiếp 30 phút ở nhiệt độ 38-40°C, với tỷ lệ mol giữa axit *m*-toluic (2) : ditriazolyl-xeton : 4-dimetylamino-pyridin (4-DMAP) : dietylamín là 1 : 1,5-2,0 : 0,03: 1,8-2,5.

Theo một phương án khác của giải pháp hữu ích, 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 chân không diclometan 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, 2,41 phần khối lượng 1,1'-carbonyl-di-1,2,4-triazol (CDT) và 0,026 phần khối lượng 4-dimetylamino-pyridin (4-DMAP) và 19,5 phần khối lượng diclometan khan, khuấy và duy trì phản ứng ở nhiệt độ 38-40°C cho đến lúc hết axit *m*-toluic (sau 1 giờ, theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : axeton (2:1) và phát hiện màu trên đèn soi tử ngoại UV ở bước sóng 254nm), làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ 20-25°C, tiếp đó thêm vào hỗn hợp phản ứng này 1,1 phần khối lượng dietylamín và duy trì khuấy ở nhiệt 38-40°C cho đến khi tiêu thụ hết sản phẩm trung gian A (sau 0,5 giờ, theo dõi bằng SKLM hệ dung môi hexan : etyl axetat (1:2) 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 20-25°C điều chỉnh pH của hỗn hợp về 2-3 với 15 phần khối lượng dung dịch HCl 10%. Chiết hỗn hợp phản ứng với 5 phần khối lượng diclometan, loại bỏ pha nước, pha hữu cơ được rửa với 2 x 2 phần khối lượng nước cất hai lần, tiếp đó điều chỉnh pH về 8-9 bằng 16 phần khối lượng dung dịch NaOH 10%, gạn bỏ loại pha nước, rửa lại pha hữu cơ bằng 2 x 5,9 phần khối lượng nước cất hai lần, lớp hữu cơ thu được sau đó được làm khan với Na₂SO₄ khan. Lọc loại Na₂SO₄ và cất loại dung môi ở < 40°C, 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 1,32-1,35 phần khối lượng sản phẩm *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) (hiệu suất 94-96%); hàm lượng (HPLC): 97-98 %.

Phương pháp điều chế *N,N*-dietyl-3-toluamit (1) theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều ưu điểm: 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 1 của giải pháp đạt được rất cao (94-96%), hàm lượng đạt yêu cầu của tiêu chuẩn quy định của Dược điển Mỹ USP 41 (95-105%).

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

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

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

Trong bình cầu 2 cổ dung tích 250 ml, ở 20-25°C, cho vào 13,61 g (0,1 mol) axit *m*-toluic, 100 ml diclometan, 32,9 g (0,2 mol) 1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazol (CDT), khuấy, làm nóng hỗn hợp lên đến sôi và duy trì nhiệt độ phản ứng ở 38-40°C cho đến khi hết axit *m*-toluic (hết khoảng 1 giờ; theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi hexan : axeton (2:1, thể tích/thể tích), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm). Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống 20-25°C, tua tạo ra được lọc, cho vào dịch lọc 20,8 ml (2,2 mol) diethylamin và 0,36 g (0,003 mol) 4-dimetylaminopyridin và nâng nhiệt độ lên 38°C sau đó duy trì phản ứng ở 38-40°C cho đến khi tiêu thụ hết chất trung gian *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-metylbenzamid (A) (tạo ra giữa phản ứng axit *m*-toluic với 1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazol (CDT) (hết khoảng 30 phút; theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi hexan : etyl axetat (1:2, thể tích/thể tích), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm).

Khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp xuống 20-25°C, điều chỉnh pH của hỗn hợp về 2-3 với dung dịch HCl 10% (200 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng với 200 ml diclometan, loại bỏ pha nước, pha hữu cơ được điều chỉnh pH về 8-9 bằng dung dịch NaOH 10% (200 ml), chiết gạn bỏ pha nước. Rửa lại lớp hữu cơ bằng nước cất 2 lần (150 ml x 2), lớp hữu cơ thu được sau đó được làm khan với Na₂SO₄ khan. Lọc loại chất làm khan, dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm bằng máy cất quay

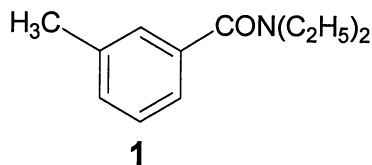
chân không ở $< 40^{\circ}\text{C}$ (120 mm Hg) đến khô, sau đó làm khan tiếp ở trong tủ sấy chân không (1mm Hg) đến khối lượng không đổi, thu được 18,28g (95,75%) sản phẩm DEET, dạng dầu có màu vàng nhạt, $d = 0,9882 \text{ g/ml}$ (20°C), $R_{f_{sp}} = 0,64$ (trùng với R_f của DEET chuẩn $R_{f_{ch}}$). Hàm lượng (HPLC): 97,5%. **MS** (m/z): 191,8 $[M+H]^+$; 118,8 $M-[N(C_2H_5)_2]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,30 (t, 1H, ArH, $J = 10\text{Hz}$), 7,23 (d, 1H, ArH, $J = 5\text{Hz}$), 7,13 (s, 1H, ArH), 7,11 (d, 1H, ArH, $J = 7\text{Hz}$) 3,42 (s, br, 2H, CH_2), 3,17 (s, br, 2H, CH_2), 2,32 (s, 3H, CH_3 -Ar), 1,12 (s, br, 3H, CH_3) 1,05 (s, br, 3H, CH_3). **$^{13}\text{C-NMR}$** (125MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 169,9 (C=O), 137,6 (C3-Ar), 137,3 (C1-Ar), 129,4 (C4-Ar), 128,1 (C5-Ar), 126,5 (C2-Ar), 122,9 (C6-Ar) 42,7 (CH_2), 38,5 (CH_2), 20,8 (CH_3 -Ar), 13,9 (CH_3 - CH_2), 12,7 (CH_3 - CH_2).

Ví dụ 2: Tổng hợp *N,N*-diethyl-3-toluamit (1)

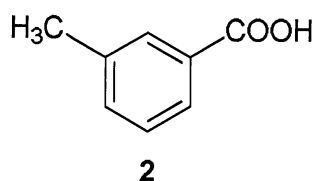
Ở $15-20^{\circ}\text{C}$, cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 250 ml, 13,61 g (0,1 mol) axit *m*-toluic, 100 ml diclometan, 24,01 g (0,15 mol) 1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazol (CDT), khuấy, làm nóng hỗn hợp lên đến sôi và duy trì nhiệt độ phản ứng ở $38-40^{\circ}\text{C}$ (hồi lưu) cho đến khi hết axit *m*-toluic (1 giờ; theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi hexan : axeton (2:1, thể tích/thể tích), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm). Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống $15-20^{\circ}\text{C}$, cho vào hỗn hợp 18,9 ml (2,0 mol) diethylamin và 0,36 g (0,003 mol) 4-dimethylaminopyridin và làm nóng nâng nhiệt độ hồi lưu và duy trì phản ứng ở nhiệt độ này cho đến khi tiêu thụ hết chất trung gian *N*-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-methylbenzamid (A) (tạo ra giữa phản ứng axit *m*-toluic với 1,1'-carbonyldi-(1,2,4-triazol (CDT) (hết khoảng 54 phút; theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi hexan : etyl axetat (1:2, thể tích/thể tích), hiện màu với đèn tử ngoại bước sóng 254 nm). Khi kết thúc phản ứng, làm lạnh hỗn hợp xuống $15-20^{\circ}\text{C}$, sau đó điều chỉnh pH của hỗn hợp về 2-3 bằng dung dịch HCl 10% (150 ml). Chiết hỗn hợp phản ứng với 200 ml diclometan, loại bỏ pha nước, pha hữu cơ được điều chỉnh pH về 8-9 bằng dung dịch NaOH 10% (150 ml), chiết gạn bỏ pha nước. Rửa lại lớp hữu cơ bằng nước cất 2 lần (150 ml x 2), lớp hữu cơ thu được sau đó được làm khan với Na_2SO_4 khan. Lọc loại chất làm khan, dịch lọc được cất loại dung môi dưới áp suất giảm bằng máy cất quay chân không ở $< 40^{\circ}\text{C}$ (120 mm Hg) đến khô, sau đó làm khan tiếp trong tủ sấy chân không (1mm Hg) đến khối lượng không đổi, thu được 18,02g (94,38%) sản phẩm DEET, dạng dầu có màu vàng nhạt, $d = 0,9881 \text{ g/ml}$ (20°C), $R_{f_{sp}} = 0,64$ (trùng với R_f của DEET chuẩn $R_{f_{ch}}$). Hàm lượng (HPLC): 96,76%. **MS** (m/z): 191,8 $[M+H]^+$; 118,8 $M-[N(C_2H_5)_2]^+$.

Yêu cầu bảo hộ

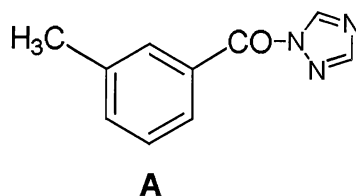
1. Phương pháp tổng hợp *N,N*-dietyl-3-toluamit (1):



xuất phát từ nguyên liệu axit *m*-toluic (2) và dietylamin trong sự có mặt của 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol (CDT) và 4-dimethylamino-pyridin (4-DMAP):



qua hợp chất trung gian N-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-metylbenzamid (A):



phương pháp bao gồm hai bước phản ứng được thực hiện trong cùng một bình phản ứng (one-pot) gồm:

i) cho axit *m*-toluic (2) tác dụng với 1,1'-carbonyl-di-1,2,4-triazol (CDT), 4-dimethylamino-pyridin trong dung môi diclometan ở 38-40°C để tạo ra hợp chất N-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-metylbenzamid (A),

ii) tiếp theo là 3-toluyl hóa hợp chất trung gian A mới tạo thành này với dietylamin ở nhiệt độ 38-40°C thu được *N,N*-dietyl-3-toluamit (1).

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong phản ứng i) được tiến hành ở 38-40°C trong 0,5 giờ, với tỷ lệ mol giữa các chất tham gia phản ứng axit *m*-toluic (2): 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol : 4-dimethylamino-pyridin là 1 : 1.2-2,0 : 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) được thực hiện bằng cách cho dietylamin vào hỗn hợp phản ứng chứa N-(1H-1,2,4-triazolyl)-3-metylbenzamid

(A) ở 20-25°C sau đó duy trì ở 38-40°C trong 1,0 giờ, với tỷ lệ mol giữa axit *m*-toluic (2) : 1,1'-carbonyldi-1,2,4-triazol : 4-dimetylamino-pyridin : dietylamin là 1 : 1,2-2,0 : 0,03 : 1,8-2,5.

5. Phương pháp theo điểm 1 hoặc điểm 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 bằng điều chỉnh pH để biến các tạp chất thành các chất tan trong nước và chiết phân pha giữa diclometan - nước.