

Tổng hợp acetaminophen trực tiếp từ chất đầu dạng muối *p*-aminophenol hydrochloride và natri acetat ứng dụng trong công nghiệp dược

Đinh Ngọc Minh, Trương Thanh Tùng*

Khoa Dược, Đại học Phenikaa, đường Tố Hữu, phường Yên Nghĩa, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 10/5/2022; ngày chuyển phân biện 13/5/2022; ngày nhận phân biện 28/6/2022; ngày chấp nhận đăng 5/7/2022

Tóm tắt:

Phương pháp tổng hợp thuốc acetaminophen thông thường yêu cầu hai bước: đầu tiên, *p*-aminophenol hydrochloride được chuyển thành dạng amin tự do *p*-aminophenol; sau đó, phản ứng với anhydrid acetic dưới điều kiện acid hoặc kiềm ở nhiệt độ cao để thu được sản phẩm acetaminophen. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một bước tổng hợp trực tiếp thuốc acetaminophen từ dạng muối *p*-aminophenol hydrochloride và dạng muối natri acetat. Nhiều tác nhân bắt cặp đã được thử nghiệm về hiệu quả xúc tác phản ứng. Kết quả cho thấy, các tác nhân bắt cặp 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU) và *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) trong hệ dung môi H₂O/ACN cho hiệu quả phản ứng tốt nhất với hiệu suất 87-89%. Phản ứng được thử nghiệm cho quy mô 500 g với hiệu suất đạt 84-90%. Quá trình chuyển hoá này cho thấy một phương pháp tổng hợp mới, chưa từng được công bố trước đây. Phương pháp tổng hợp này mở ra một hướng ứng dụng mới trong công nghiệp sản xuất dược phẩm tại Việt Nam.

Từ khóa: acetaminophen, hoạt hóa, *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride, phản ứng amid hóa, tổng hợp dược chất, 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate.

Chỉ số phân loại: 1.4, 3.4

Direct synthesis of acetaminophen from *p*-aminophenol hydrochloride and sodium acetate for pharmaceutical applications

Ngoc Minh Dinh, Thanh Tung Truong*

Faculty of Pharmacy, Phenikaa University, To Huu Street, Yen Nghia Ward, Ha Dong District, Hanoi, Vietnam

Received 10 May 2022; revised 28 June 2022; accepted 5 July 2022

Abstract:

The common strategy for the synthesis of acetaminophen typically requires two steps: firstly, *p*-aminophenol hydrochloride is converted into its free amine form as *p*-aminophenol; subsequently, it is reacted with acetic anhydride under basic or acidic conditions at high temperature to afford the final product. In this study, we report a one-step method for the direct synthesis of acetaminophen from *p*-aminophenol hydrochloride and sodium acetate, without the need to isolate the free amine. Several coupling reagents were evaluated for effectiveness in promoting the reaction. The results showed that the coupling agents 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate (HATU) and *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC.HCl) in H₂O/ACN solvent system, were identified as the most effective, affording acetaminophen in yields of 87-89%. This transformation represents a new synthetic approach that has not been previously reported. Furthermore, the scalability of the reaction was demonstrated with up to 500 g of starting material, achieving an overall yield of 84-90%. This method holds high potential for application in the Vietnamese pharmaceutical industry.

Keywords: acetaminophen, activation, amide reaction, drug synthesis, *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride, 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate.

Classification numbers: 1.4, 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: tung.truongthanh@phenikaa-uni.edu.vn

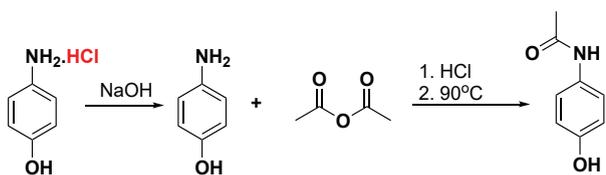
1. Đặt vấn đề

Quá trình tổng hợp nguyên liệu hoá dược làm thuốc hiện nay vẫn sử dụng nhiều điều kiện khắc nghiệt như: dung môi hữu cơ làm môi trường phản ứng, nhiệt độ cao, sử dụng các acid hoặc base hữu cơ. Điều này dẫn đến những tác hại cho môi trường khi các chất thải là dung môi độc hại được thải loại sau quá trình sản xuất, tăng giá thành cho các công đoạn sản xuất khi phải đun nóng hỗn hợp ở nhiệt độ cao. Đồng thời, việc sử dụng các acid và base đậm đặc có thể tiềm ẩn nhiều rủi ro trong quy mô công nghiệp. Các nhà khoa học trên thế giới đã và đang nỗ lực phát triển các phản ứng hoá học mới sử dụng dung môi là nước, diễn ra ở nhiệt độ thường nhằm giảm thiểu tác động tới môi trường, tiết kiệm chi phí và an toàn hơn. Đặc biệt, rút ngắn các bước phản ứng tổng hợp thuốc để đem lại hiệu quả kinh tế cao hơn [1].

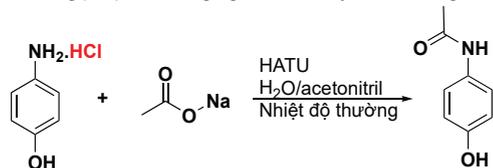
Acetaminophen là một trong những thuốc không kê đơn được sử dụng phổ biến nhất hiện nay tại Việt Nam và trên thế giới [2]. Trong quy trình tổng hợp acetaminophen, nhiều giai đoạn, các nhà sản xuất phải sử dụng *p*-aminophenol hydrochloride sau đó chuyển sang dạng base của *p*-aminophenol bằng phản ứng kiềm hoá (do dạng base dễ bị phân hủy) [3]. Sau đó, sử dụng phản ứng acyl hoá nhóm amin (NH_2) của *p*-aminophenol dạng base bằng anhydrid acetic trong môi trường kiềm hoặc acid hydrochloric đậm đặc ở nhiệt độ cao ($>90^\circ\text{C}$) (hình 1). Quá trình tổng hợp sử dụng *p*-aminophenol base ở quy mô công nghiệp gây nhiều khó khăn do *p*-aminophenol không bền nên dễ biến màu và tạo ra nhiều tạp chất. Do đó, phương pháp tổng hợp sử dụng các chất đầu bền vững hơn ở dạng muối là hết sức cần thiết [3].

Trong nghiên cứu này, các tác giả báo cáo phương pháp tổng hợp mới, một bước, chưa từng được công bố trước đây. Phương pháp gồm một bước phản ứng, sử dụng các nguyên liệu trực tiếp là muối *p*-aminophenol hydrochloride và muối natri acetat, đặc biệt phản ứng diễn ra trong môi trường hỗn hợp dung môi nước và acetonitril ở nhiệt độ thường, tinh chế đơn giản mà chưa từng được công bố trước đây (hình 1).

Phương pháp truyền thống: 2 bước, nhiều giai đoạn, nhiệt độ cao



Phương pháp mới trong nghiên cứu này: 1 bước, 1 giai đoạn, nhiệt độ thường



Hình 1. Phương pháp truyền thống và phương pháp của nghiên cứu này.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu và thiết bị

Hoá chất được mua từ các nhà cung cấp bao gồm: Sigma Aldrich, Alfa Aesar, dung môi Deajung Hàn Quốc với độ tinh khiết trên 98% theo nhà cung cấp và được sử dụng trực tiếp không tinh chế thêm. Phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng sử dụng bản mỏng Merck Kieselgel 60F254 (Singapore) và quan sát dưới đèn UV hoặc hiện màu bởi dung dịch thuốc thử KMnO_4 , ninhydrin. Phổ cộng hưởng từ được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với chất chuẩn nội TMS được thực hiện tại Viện Hoá học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ khối được đo trên máy LC-TOF/MS Agilent theo phương pháp ion hoá phun mù điện tử (ESI). Thiết bị sắc ký HPLC Agilent 1260 Infinity, cột sắc ký: C18 3,5 μm , 4,6*100 mm, hãng sản xuất: Agilent, Mỹ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phản ứng tổng hợp một bước trực tiếp từ muối được khảo sát theo sơ đồ trên hình 1.

Phương pháp tiến hành chung như sau: Cho hỗn hợp gồm muối natri acetat (0,282 g), muối *p*-aminophenol hydrochloride (0,500 g), tác nhân bắt cặp (g) (tỷ lệ 1:1:1 theo số mol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 ml. Trộn đều hỗn hợp thu được và cho vào 10 ml hỗn hợp dung môi H_2O /acetonitril (tỷ lệ theo bảng 1) vào bình phản ứng. Hỗn hợp thu được đem khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được chiết 3 lần với tổng 150 ml ethyl acetat (50 ml mỗi lần), rửa lại lần lượt với 10 ml dung dịch 5% NaHSO_4 và dung dịch 5% NaHCO_3 . Lọc dung môi được loại bỏ bằng phương pháp cô quay dưới áp suất giảm thu được sản phẩm tinh khiết mà không cần tinh chế thêm. Các tác nhân bắt cặp được khảo sát bao gồm HATU, EDC.HCl, CDI (1,1'-Carbonyldiimidazol), HBTU (3-[Bis(dimethylamino)methyl]methyl]-3H-benzotriazol-1-oxide hexafluorophosphate), T3P (Propanephosphonic acid anhydride).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả

Trong nghiên cứu này, dạng muối *p*-aminophenol hydrochloride được sử dụng trực tiếp cùng với muối natri acetat trong hỗn hợp dung môi H_2O /acetonitril mà không phải trải qua quá trình acid hay base hoá nào (nhằm giải phóng dạng tự do). Các tác nhân bắt cặp được khảo sát với các tỷ lệ dung môi khác nhau, kết quả được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Khảo sát các điều kiện phản ứng tiêu biểu.

STT	Dung môi	Tác nhân bắt cặp	Hiệu suất (%)*
1	ACN/H ₂ O (5:1)	HATU	89,2
2	ACN/H ₂ O (3:1)	HATU	79,3
3	ACN/H ₂ O (1:1)	HATU	62,6
4	ACN	HATU	31,9
5	H ₂ O	HATU	44,2
6	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	87,1
7	ACN	EDC.HCl	55,4
8	H ₂ O	EDC.HCl	50,7
9	ACN	CDI**	30,4
10	ACN	HBTU	30,8
11	ACN/H ₂ O (1:2)	HBTU	10,0
12	ACN	T3P**	11,5
13	Aceton/H ₂ O (1:2)	EDC.HCl	51,3
14	DMSO/H ₂ O (1:2)	EDC.HCl	61,6
15	DMF/H ₂ O (1:2)	EDC.HCl	66,8

*: Hiệu suất trung bình của 3 lần thí nghiệm; **: Tác nhân bắt cặp không bền trong nước; ACN: Acetonitrile; DMSO: Dimethylsulfoxide; DMF: Dimethylformamide.

Bảng 2. Nâng quy mô tổng hợp acetaminophen.

Thí nghiệm	Quy mô (g)	Dung môi	Tác nhân bắt cặp	Hiệu suất (%)*
1	1	ACN/H ₂ O (1:5)	HATU	90,2
2	10	ACN/H ₂ O (1:5)	HATU	88,1
3	100	ACN/H ₂ O (1:5)	HATU	87,8
4	300	ACN/H ₂ O (1:5)	HATU	84,3
5	500	ACN/H ₂ O (1:5)	HATU	84,8
6	1	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	86,1
7	10	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	85,4
8	100	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	87,2
9	300	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	85,9
10	500	ACN/H ₂ O (1:1)	EDC.HCl	86,5

*: Hiệu suất trung bình của 3 lần thí nghiệm.

Xác định cấu trúc của thuốc acetaminophen tổng hợp được: tinh thể trắng, nhiệt độ nóng chảy 169,2-179,1°C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ=9,79 (s, 1H, NH), 9,25 (s, 1H, OH), 7,41-7,44 (m, 2H, H-Phenyl), 6,76-6,79 (m, 2H, H-Phenyl), 2,05 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ=168,3 (C=O); 153,8; 131,4; 121,7(2C); 115,6(2C); 24,1(CH₃). LCMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tìm thấy 152,0. HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ tính cho C₈H₁₀NO₂⁺ 152,0712, tìm thấy 152,0712.

3.2. Bàn luận

Kết quả cho thấy, điều kiện phản ứng sử dụng dung môi H₂O/ACN tỷ lệ 5:1 với tác nhân bắt cặp HATU cho kết quả ấn tượng với hiệu suất cao nhất 89,2% (hàng 1, bảng 1), bên cạnh đó dung môi H₂O/ACN tỷ lệ 1:1 với tác nhân bắt cặp EDC.HCl cho kết quả hiệu suất 87,1% (hàng 6, bảng 1). Chúng tôi quyết định lựa chọn điều kiện này cho tổng hợp quy mô lớn hơn của acetaminophen như trình bày ở bảng 2.

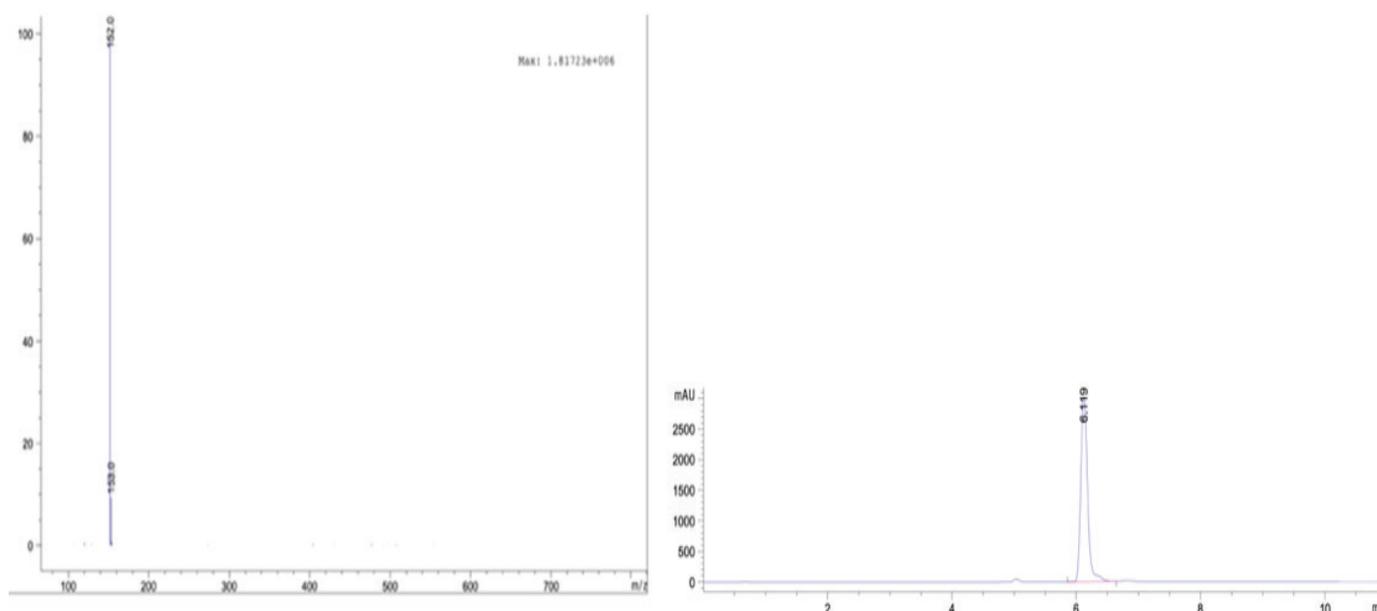
Acetaminophen tổng hợp được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ khối và phổ cộng hưởng từ được trình bày trên các hình 2 và 3.

Phản ứng tổng hợp acetaminophen đã được tiến hành thành công từ muối *p*-aminophenol hydrochloride và muối natri acetat với các tác nhân bắt cặp và dung môi khác nhau như liệt kê ở bảng 1. Phản ứng không cần sử dụng các muối base bậc 4 như trong các điều kiện phản ứng hình thành liên kết amid đã được biết tới [4]. Về mặt tác nhân bắt cặp, HATU và EDC.HCl cho hiệu suất cao nhất tương ứng là 89,2% (hàng 1, bảng 1) và 87,1% (hàng 6, bảng 1). Các tác nhân bắt cặp khác cho hiệu suất trung bình và thấp. Trong trường hợp của CDI (hàng 9, bảng 1) và T3P (hàng 12, bảng 1) là hai tác nhân bắt cặp kém bền trong nước, phản ứng phải tiến hành ở 100% ACN với hiệu suất thấp. Điều này có thể được giải thích bởi khả năng tan kém của hai chất đầu *p*-aminophenol hydrochloride và natri acetat dạng muối trong dung môi ACN. Mặc dù tính chất và cấu trúc của HATU và HBTU là tương tự nhau (hình 4), nhưng hiệu suất của việc sử dụng HBTU là thấp hơn nhiều so với HATU trong cả điều kiện có hoặc không có nước (hàng 10, 11, bảng 1).

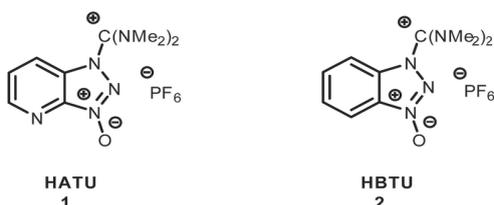
Về điều kiện dung môi, kết quả nghiên cứu cho thấy sự có mặt của nước đóng vai trò quan trọng cho hiệu suất của phản ứng. Tỷ lệ cao nhất của nước được sử dụng là 50% trong trường hợp của EDC.HCl. Điều này có thể được giải thích bởi các chất tham gia phản ứng là dạng muối, việc có mặt của nước hoà tan các chất là cần thiết để phản ứng diễn ra. Hỗn hợp dung môi acetonitril (ACN) và nước là tốt nhất cho phản ứng, các hỗn hợp dung môi khác với nước như DMSO, aceton, DMF đều cho hiệu suất thấp.

Do các chất tham gia phản ứng đều ở dạng muối không tan trong dung môi hữu cơ, nên quá trình tinh chế rất đơn giản chỉ cần sử dụng phương pháp chiết bằng dung môi hữu cơ thông dụng như ethyl acetat.

Thử nghiệm nâng quy mô tổng hợp với hai tác nhân bắt cặp tốt nhất HATU và EDC.HCl cho thấy, hiệu suất tương đối ổn định và tương đương nhau khi nâng quy mô từ 1 đến 500 g. Tuy nhiên, EDC.HCl cho hiệu suất ổn định hơn so với HATU trong các quy mô.



Hình 3. Phổ khối và sắc ký lỏng hiệu năng cao của acetaminophen tổng hợp được.



Hình 4. Cấu tạo của 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate và 3-[Bis(dimethylamino)methyliumyl]-3H-benzotriazol-1-oxide hexafluorophosphate.

Cụ thể, HATU cho hiệu suất có xu hướng giảm dần từ 90,2% (quy mô 1 g) xuống 84,8% (quy mô 500 g). Trong khi đó, hiệu suất gần như ổn định ở mức 85-86% khi sử dụng EDC.HCl. Tuy nhiên, sự khác biệt nhỏ về hiệu suất ở quy mô 300 và 500 g khi sử dụng HATU vẫn cho thấy tác nhân bất cập này có tiềm năng trong quy mô công nghiệp. Xét về mặt giá thành và độ bền, EDC.HCl là ứng viên tiềm năng hơn HATU cho áp dụng quy mô công nghiệp sản xuất nguyên liệu hoá dược.

4. Kết luận

Chúng tôi đã lần đầu tiên tổng hợp thành công acetaminophen trực tiếp từ muối *p*-aminophenol hydrochloride và muối natri acetat trong hỗn hợp dung môi nước và acetonitril. Hai tác nhân bất cập tìm được là HATU và EDC.HCl, trong đó, EDC.HCl cho hiệu suất ổn định hơn ở quy mô từ 1 đến 500 g. Phản ứng diễn ra một bước, trong môi trường nước và không sử dụng các amin bậc 4 trong quá trình phản ứng và chưa từng được công bố trước đây. Dù acetaminophen là đối tượng chính của nghiên cứu này, tuy nhiên phản ứng có thể được phát triển rộng hơn cho các

loại thuốc khác nhau chứa liên kết amid [5]. Tóm lại, kết quả của nghiên cứu mở ra một hướng tổng hợp công nghiệp mới cho acetaminophen trong môi trường hỗn hợp nước và acetonitril. Một số điều kiện của phản ứng cần nghiên cứu tối ưu hoá sâu hơn như: giảm tỷ lệ tác nhân bất cập, sử dụng hoàn toàn môi trường nước, thay thế HATU bằng các tác nhân thân thiện hơn, không chứa phospho... sẽ được tiến hành và công bố trong thời gian tới. Bên cạnh đó, phản ứng này sẽ là cơ sở để phát triển các phản ứng mới ứng dụng trong tổng hợp công nghiệp các thuốc chứa liên kết amid trong phân tử nhằm rút ngắn bước phản ứng.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Phenikaa, Đại học Phenikaa. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M.C. Bryan, P.J. Dunn, D. Entwistle, et al. (2018), "Key green chemistry research areas from a pharmaceutical manufacturers' perspective revisited", *Green Chem.*, **20**, pp.5082-5103, DOI: 10.1039/C8GC01276H.
- [2] R.A. Mitchell, S. Rathi, M. Dahiya, et al. (2020), "Public awareness of acetaminophen and risks of drug induced liver injury: Results of a large outpatient clinic survey", *PLOS ONE*, **15**(3), DOI: 10.1371/journal.pone.0229070.
- [3] C. Dias, E. Valente, L. Constantino (2016), "Synthesis of paracetamol by acetylation", *Comprehensive Organic Chemistry Experiments for The Laboratory Classroom*, Royal Society of Chemistry, pp.129-132, DOI: 10.1039/9781849739634-00129.
- [4] V.R. Pattabiraman, J.W. Bode (2011), "Rethinking amide bond synthesis", *Nature*, **480**(7378), pp.471-479, DOI: 10.1038/nature10702.
- [5] T.T. Tung, J. Nielsen (2021), "Amide bond formation in aqueous solution: Direct coupling of metal carboxylate salts with ammonium salts at room temperature", *Organic & Biomolecular Chemistry*, **19**(46), pp.10073-10080, DOI: 10.1039/D1OB02064A.