

2. Viện Dược liệu (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam, tập 1*, Nxb Khoa học và Kỹ thuật, trang 854-855.

3. Iliya I., Ali Z., Tanaka T. et al. (2002), "Stilbenoids from the stem of *Gnetum latifolium* (Gnetaceae)", *Phytochemistry*, vol. 61, page 959-961.

4. Lin M., Li J. B., Li. S. Z. et al (1992), "A dimeric stilbene from *Gnetum parvifolium*", *Phytochemistry*, vol. 31, No. 2, page 633-638.

5. Rochfort S. J., Towerzey L., Carroll A. et al (2005), "Latifolins A and B, novel JNK3 kinase inhibitors from the Papua New Guinean plant *Gnetum latifolium*", *J. Nat. Prod.*, vol. 68 (7), page 1080-1082.

6. Tran Minh Ngoc, Pham Thi Hong Minh, Tran Manh Hung et al (2008), "Lipoxygenase Inhibitory Constituents from Rhubarb", *Arch. Pharm. Res.*, vol. 31, No. 5, 598-605.

(Ngày nhận bài: 15/05/2014 - Ngày duyệt đăng: 10/07/2014)

✓ Nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol từ paracetamol

Nguyễn Văn Giang*, Đào Nguyệt Sương Huyền
Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Văn Hân
Trần Ngọc Bảo, Nguyễn Đình Luyện

Bộ môn Công nghiệp dược - Trường Đại học Dược Hà Nội

* E-mail: giangnguyendkh@gmail.com

Summary

With regard that as a water-soluble pro-drug form of paracetamol, propacetamol is preferred in post-operative care and is delivered by I.V for its ready conversion into paracetamol and diethylglycine in the blood by plasma esterases (1 g of propacetamol is equivalent to 0.5 g of paracetamol), and thereby, the analgesic onset of propacetamol is more rapid than paracetamol given orally, ... this study was aimed to improve the synthesis process of propacetamol from paracetamol. By using mixed anhydride prepared from monochloroacetic acid and acetic anhydride, the overall yield was 25.8%. The structures of all the compounds were determined by IR, MS, NMR. The content of 4-(acethylamino)phenyl (diethylamino) acetate hydrochloride of the synthesized propacetamol hydrochloride was 99.6% (calculated on the dried substance).

Keywords: Propacetamol; paracetamol; prodrug; mixed anhydride.

Đặt vấn đề

Hiện nay, paracetamol là thuốc giảm đau, hạ sốt được sử dụng phổ biến nhất do tính an toàn, hiệu quả và dung nạp tốt của thuốc đối với người bệnh^[1]. Trong một số trường hợp cần tác dụng nhanh: trẻ sốt cao, co giật, bệnh nhân hôn mê không uống được, giảm đau sau phẫu thuật... việc nhanh chóng đưa paracetamol vào cho bệnh nhân có ý nghĩa rất quan trọng để hạ sốt, giảm cơn đau^[2]. Tuy nhiên, paracetamol là chất ít tan và dễ bị thủy phân và oxy hóa trong nước nên bảo chế và bảo quản dạng thuốc tiêm gặp rất nhiều khó khăn. Trước yêu cầu này, tiền thuốc propacetamol đã được tổng hợp và đưa vào sử

dụng rộng rãi dưới dạng thuốc bột vô khuẩn để pha tiêm. Propacetamol là một tiền chất sinh học của paracetamol. Chất này được thủy phân nhanh chóng bởi các enzym esterase trong huyết tương và giải phóng paracetamol ngay sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp^[3]. Trong báo cáo này, chúng tôi đã nghiên cứu cải tiến quy trình tổng hợp propacetamol từ paracetamol có thể ứng dụng để sản xuất nguyên liệu này tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

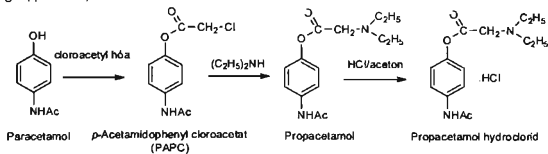
Paracetamol (đạt tiêu chuẩn USP 32)^[4] và các hóa chất cần thiết khác được nhập từ Công ty

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Merck hoặc Sigma-Aldrich. Phổ hồng ngoại (IR) được ghi trên máy Perkin-Elmer, phổ khối lượng (MS) được ghi trên máy Autospec Premier và Agilent 6310 và phổ phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ được đo trên máy Bruker AV500 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam. Sắc ký lớp mỏng tiến hành trên bản mỏng Kieselgel 60 F_{254} với hệ dung môi thích

hợp để theo dõi quá trình phản ứng và đánh giá độ tinh khiết của sản phẩm tổng hợp và nhiệt độ nóng chảy được đo trên máy EZ-Melt được thực hiện tại Bộ môn Công nghiệp dược, Trường Đại học Dược Hà Nội. Kiểm nghiệm hàm lượng propacetamol hydroclorid theo tiêu chuẩn BP 2010 (chuẩn độ trong môi trường khan) tại Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương ^[1].

Tổng hợp hóa học theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1: Các phản ứng tổng hợp propacetamol hydroclorid từ paracetamol ^[2, 6]

Thực nghiệm và kết quả

Tổng hợp *p*-acetamidophenyl monocloroacetat (PAPC)

Chúng tôi sử dụng 2 tác nhân: monocloroacetyl clorid (ClCH_2COCl) và anhydrid acetic monocloroacetic.

Với tác nhân *chloroacetyl clorid* ^[6]

Tổng hợp *chloroacetyl clorid*

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 10,0 g (0,106 mol) acid monocloroacetic với 11,0 ml SOCl_2 (0,148 mol) ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Kết thúc phản ứng, cất lấy sản phẩm ở phân đoạn $100-106^\circ\text{C}$. Thu được 7,33 g monocloroacetyl clorid (hiệu suất 61,2%). Sau đó, sản phẩm monocloroacetyl clorid được đem thực hiện ngay phản ứng tổng hợp PAPC.

Tổng hợp PAPC

Hòa tan 6,0 g paracetamol (0,04 mol) trong 10,0 ml tetrahydrofuran (THF), thêm 4,8 ml pyridin (0,06 mol), khuấy cho hỗn hợp tan hoàn toàn. Sau đó, khối phản ứng được làm lạnh xuống dưới 5°C và nhỏ từ từ cho đến hết 3,20 ml (0,04 mol) monocloroacetyl clorid. Sau quá trình nhỏ kết thúc, phản ứng được khuấy thêm 3 giờ nữa. Hỗn hợp khi phản ứng xong được cất để loại bớt THF, sau đó rót từ từ hỗn hợp vào 50,0 ml nước đá. Lọc tủa tạo thành, kết tinh lại bằng ethanol

96%. Sấy tủa ở 60°C trong 3 giờ, thu được 7,31 g PAPC chất rắn màu trắng, bông, xốp, $t_{\text{nc}}: 183-185^\circ\text{C}$ (tài liệu ^[6] $185-186^\circ\text{C}$), hiệu suất: 80,2%; $R_f = 0,56$ (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1); IR (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3272,08 (NH_{amid}), 1765,61 ($\text{C=O}_{\text{ester}}$), 1665,68 (C=O_{amid}); ESI-MS (m/z): 225,9([M-H]). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,04 (3H, s, $\text{CH}_3\text{C=O}$); 4,66 (2H, s; $-\text{CH}_2\text{CO}-$); 7,1 (2H, d; $J = 9$ Hz; H_2, H_6); 7,66 (2H, d; $J = 9$ Hz; H_3, H_5); 10,02 (1H, s; $-\text{NHCO}-$).

Với tác nhân *acyl hóa anhydrid acid hỗn tạp*

Tổng hợp anhydrid acid hỗn tạp

Đun hồi lưu hỗn hợp gồm 10,0 g acid monocloroacetic (0,11 mol) và 12,0 ml anhydrid acetic (0,13 mol) ở $138-140^\circ\text{C}$ trong 4,5 giờ. Sau đó để nguội và cất hỗn hợp ở 80°C dưới áp suất giảm để loại acid acetic cho tới khi thể tích còn khoảng 20,0 ml. Thu được dung dịch màu vàng nhạt được sử dụng ngay để tổng hợp PAPC.

Tổng hợp PAPC

Hòa tan 6,0 g paracetamol (0,04 mol) trong 10,0 ml THF, thêm 4,8 ml pyridin (0,06 mol), khuấy cho hỗn hợp tan hoàn toàn, rồi nhỏ từ từ 20,0 ml anhydrid acetic monocloroacetic vào dung dịch, đồng thời làm lạnh ở $0-5^\circ\text{C}$. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sau phản ứng đem cất để loại bớt THF, sau đó rót từ từ hỗn hợp vào 80,0 ml nước

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

đá. Lọc tủa tạo thành, kết tinh lại bằng ethanol 96%. Sấy tủa ở 60°C trong 3 giờ, thu được 5,47 g PACP chất rắn màu trắng, bóng, xốp, t_{nc} : 183-185°C (tài liệu [6] 185-186°C), hiệu suất: 60,1%; R_f : 0,56 (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1); IR (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3272,08 (NH_{amide}), 1765,61 ($C=O_{amide}$), 1665,68 ($C=O_{amide}$); ESI-MS (m/z): 225,9 ($[M-2H]$). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 2,04 (3H, s, $CH_3C=O$), 4,66(2H; s; $-CH_2CO-$); 7,1 (2H,

d, J = 9 Hz; H_2 , H_6); 7,66 (2H, d, J = 9 Hz, H_3 , H_5), 10,02 (1H; s; $-NHCO-$).

Nâng cấp quy mô tổng hợp PACP

Từ hai quy trình trên, chúng tôi thấy rằng việc sử dụng anhydrid hỗn tạp có nhiều ưu điểm do đó chúng tôi tiến hành tổng hợp PACP với quy mô 150 g/mẻ bằng tác nhân anhydrid hỗn tạp với quy trình như phần b.

Bảng 1. Kết quả tổng hợp PACP từ paracetamol với nhân anhydrid hỗn tạp

STT	Paracetamol (g)	Acid monocloroacetic (g)	Ac_2O (ml)	PACP (g)	Hiệu suất (%)	T_{nc} (°C)
1	165,0	255,0	330,0	152,5	60,8	183 - 185
2	165,0	255,0	330,0	150,9	60,3	183 - 185
3	165,0	255,0	330,0	148,9	59,5	183 - 185
TB	165,0	255,0	330,0	150,5	60,2	183 - 185

Nhận xét: Từ kết quả cho thấy, khi nâng cấp quy mô thì hiệu suất của quá trình tổng hợp PACP từ paracetamol cho hiệu suất ổn định 60,2% với tác nhân anhydrid hỗn tạp.

Tổng hợp propacetamol base

Phương pháp 1

Hòa tan 10,0 g PACP (0,044 mol) vào 100,0 ml acetone ở nhiệt độ 45-50°C, sau đó thêm 15,1 g K_2CO_3 (0,11 mol) khuấy liên tục để K_2CO_3 phản tán đều, thêm tiếp 0,5 g KI, khuấy trong 30 phút. Sau đó nhỏ từ từ 11,75 ml diethylamin (Et_2NH) (0,11 mol) vào hỗn hợp. Sau khi nhỏ xong, tiếp tục khuấy thêm 2 giờ ở nhiệt độ 50°C. Khi kết thúc phản ứng, để nguội, lọc thu lấy dịch, sau đó cất kiệt để loại acetone và diethylamin dư, thu được 7,83 g propacetamol base dạng dầu, màu nâu đỏ.

Phương pháp 2

Cho vào bình cầu một cổ (loại 500 ml) 17,5 ml (C_2H_5)₂NH (0,17 mol), sau đó dung dịch này được làm lạnh bằng nước đá bên ngoài bình cầu xuống < 15°C, sục khí N_2 . Tiếp đó, thêm lượng phần cho đến hết 10,0 g PACP (0,044 mol) vào bình cầu, khuấy đều liên tục, khống chế nhiệt độ nhỏ hơn 25°C. Sau khi quá trình thêm hoàn tất, khối phản ứng được khuấy thêm 2 giờ nữa để phản ứng kết thúc. Khối phản ứng sau đó được cất loại diethylamin dư, thu được 6,70 g propacetamol base thô dạng dầu, màu nâu đỏ.

Từ hai phương pháp tạo propacetamol base từ PACP, chúng tôi thấy phương pháp 1 cho hiệu suất cao hơn và thích hợp để nâng cấp quy trình ở quy mô lớn.

Acid hoá tạo propacetamol hydroclorid

Tiến hành theo 2 phương pháp:

Phương pháp 1

Dùng HCl khí: Nhỏ từ từ 26,5 ml H_2SO_4 (0,5 mol) đặc vào 58,5 g NaCl rắn (1 mol), khí HCl sinh ra được dẫn vào 1 bình cầu chứa khoảng 150,0 ml acetone đã được làm lạnh. Sau đó, hoà tan hoàn toàn 10,0 g propacetamol base trong 40,0 ml acetone, thêm từ từ dung dịch HCl/acetone (vừa điều chế ở trên) vào và khuấy liên tục đến khi pH = 2 thì ngừng cho acid, tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút cho phản ứng hoàn toàn. Tủa sau đó được lọc, rửa bằng acetone lạnh, sấy 60°C trong 3 giờ thu được 8,26 g propacetamol hydroclorid, t_{nc} 225-226°C, R_f = 0,43 (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1).

Phương pháp 2

Hòa tan 10,0 g propacetamol base vào 50,0 ml acetone. Sau đó dung dịch này được làm lạnh xuống khoảng 5°C, thêm từ từ dung dịch HCl_{đc} đã được trộn với acetone theo tỉ lệ 1:1 (v/v) tới khi pH = 3. Tiếp tục khuấy 30 phút, lọc hút chân không, rửa tủa bằng acetone lạnh, sấy tủa ở 60°C trong 3 giờ thu được 7,94 g propacetamol hydroclorid, t_{nc} 225-226°C, R_f = 0,43 (CH_2Cl_2 :MeOH = 20:1).

Tinh chế propacetamol hydroclorid đạt tiêu chuẩn hàm lượng theo BP 2010

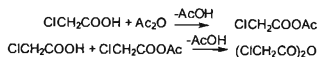
Hòa tan 40,5 g propacetamol hydroclorid thô 500,0 ml trong ethanol tuyệt đối, thêm 4,0 g than hoạt. Quá trình tẩy màu mất khoảng 30 phút, sau đó lọc nóng loại bỏ bã than. Dịch sau đó được làm lạnh xuống 10°C khoảng 2 h. Lọc tủa, rửa lại bằng EtOH lạnh thu được 36,5 g propacetamol hydroclorid. Hiệu suất tinh chế 90,0%; $t_m = 225-226^\circ\text{C}$; $R_f = 0,43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=20:1$). IR (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3235,0 (NH_{amide}), 1767,93 ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1682,58 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$); ESI-MS (m/z): 263,0 ($[\text{M}-\text{H}]^+$). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 1,26 (6H; t; J = 7 Hz; 2-CH₃-CH₂-); 2,05 (3H; s; CH₃CO-); 3,26 (4H; m; J = 5 Hz; 2-CH₂-CH₃); 4,45 (2H; s; -CH₂-CO-); 7,16 (2H; d; J = 9 Hz; H₃; H₅); 7,66 (2H; d; J = 9 Hz; H₄; H₆); 10,2 (1H; s; -NH); 10,35 (1H; s; -NH⁺). Kiểm nghiệm hàm lượng theo BP2010⁽¹⁾: Hàm lượng propacetamol hydroclorid đạt 99,6% tính theo chế phẩm khan (phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan). Tạp 4-aminophenol <25ppm: đạt (phương pháp SKLM).

Bàn luận

Về quá trình O-cloroacetyl hóa paracetamol

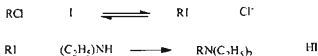
Quá trình O-cloroacetyl hóa paracetamol, chúng tôi đã sử dụng thành công anhydrid hỗn tạp được điều chế từ anhydrid acetic và acid monocloroacetic. Việc sử dụng tác nhân này thay thế cho tác nhân cloroacetyl clorid như các tài liệu tham khảo được^[6,7] tuy cho hiệu suất thấp hơn nhưng việc điều chế tác nhân này rất đơn giản, đi từ những nguyên liệu sẵn có. Còn tác nhân cloroacetyl clorid đắt tiền, không bền ở điều kiện độ ẩm cao. Đồng thời, việc điều chế và bảo quản tác nhân này cũng là vấn đề cần quan tâm do việc sử dụng tác nhân thionyl clorid đắt tiền và HCl khí, SO₂ sinh ra. Như vậy, ý tưởng sử dụng tác nhân anhydrid hỗn tạp thay thế cho tác nhân này sẽ rất thuận lợi khi nâng cấp quy trình tổng hợp PAPC từ paracetamol ở quy mô lớn hơn. Quá trình sử dụng tác nhân anhydrid hỗn tạp để thực hiện phản ứng acyl hóa. Theo nguyên tắc chung, nhóm acyl nào hoạt hóa hơn sẽ thế vào nguyên tử cần acyl hóa. Với tác nhân anhydrid acetic monocloroacetic thì nhóm cloroacetyl sẽ thay thế nguyên tử hydro của OH_{phenol} để tạo thành nhóm O-COCH₂Cl. Do hiệu ứng cảm ứng âm (-I) của nguyên tử Cl làm cho nhóm carbonyl của

nhóm acyl này sẽ phân cực hơn nhóm carbonyl của nhóm acyl acetyl (CH₃CO) do đó nó dễ dàng tấn công vào tác nhân nucleophil theo cơ chế ái điện tử. Trong quá trình điều chế tác nhân này cần chú ý giai đoạn cất loại anhydrid acetic dư. Vì anhydrid acetic sẽ phản ứng với OH của phân tử paracetamol tạo sản phẩm phụ (p-acetamidophenyl)acetat. Qua khảo sát chúng tôi nhận thấy tỉ lệ mol của acid monocloroacetic và anhydrid acetic là 1:1,2 là thích hợp nhất. Vì nếu sử dụng acid monocloroacetic dư nhiều thì phản ứng sẽ tạo ra sản phẩm chính anhydrid monocloroacetic gây tổn lượng acid monocloroacetic sử dụng.



Về quá trình N-alkyl hóa PAPC tạo propacetamol base

Trong quy trình tổng hợp của các quy trình tham khảo được^[2,8,9], các tác giả đều sử dụng lượng dư diethylamin để thực hiện phản ứng N-alkyl hóa PAPC (dư khoảng 4 lần). Quá trình này có nhược điểm tổn lượng diethylamin và phải cho PAPC từ từ vào phản ứng, gây trở ngại lớn trong quá trình nạp liệu để thực hiện phản ứng. Đồng thời, các tác giả vẫn sử dụng ether để chiết thu sản phẩm, sau đó cất loại để thu propacetamol base, đây là trở ngại lớn khi nâng cấp quy trình do dung môi này có nhiệt độ sôi thấp (35°C) dễ thất thoát trong quá trình chiết. Chúng tôi đã cải tiến phản ứng này với việc sử dụng lượng diethyl amin ít hơn (dư khoảng 2,5 lần), sử dụng K₂CO₃ và xúc tác KI làm giảm thời gian phản ứng. Quá trình nạp liệu cũng được đơn giản hóa khi nâng cấp quy mô của phản ứng này. Sự có mặt của KI làm tăng khả năng phản ứng, nâng cao hiệu suất của quá trình N-alkyl hóa.



Về quá trình tạo propacetamol hydroclorid

Do tính chất dễ bị thủy phân của propacetamol base trong môi trường acid, các tác giả trước chủ yếu sử dụng HCl khí để tránh phản ứng thủy phân

của propacetamol. Tác giả Wu Xiaoming đã cải tiến bằng cách sử dụng dung dịch HCl đặc để tổng hợp propacetamol hydroclorid từ propacetamol base. Để hạn chế sự thủy phân, tác giả đã dùng dung môi là acetone và pH của quá trình được điều chỉnh đến 3^[6]. Trong quá trình này, chúng tôi đã hạn chế quá trình thủy phân bằng cách: dung dịch HCl đặc được pha loãng trước bằng acetone, quá trình nhỏ được kiểm soát nhiệt độ thấp. Qua kết quả thực nghiệm cho thấy rằng, việc sử dụng dung dịch HCl đặc thay cho HCl khí (th) hiệu suất phản ứng tạo muối giảm không đáng kể. Điều này rất thuận lợi khi nâng cấp quy trình tổng hợp, giảm giá thành của sản phẩm tổng hợp.

Về cấu trúc của các chất tổng hợp được

Việc phân tích phổ hồng ngoại (IR); phổ khối lượng (MS); phổ cộng hưởng từ proton (¹H-NMR) để khẳng định cấu trúc của các chất chúng tôi tổng hợp được.

Về phổ hồng ngoại (IR)

Phổ đồ của PAPC đã xuất hiện đỉnh hấp thụ cực đại tương ứng với dao động hóa trị đặc trưng của nhóm C=O_{ester} ($\nu_{\max}$ 1765,61 cm⁻¹). Điều này chứng tỏ rằng đã phản ứng acyl hóa đã tạo thành liên kết ester ClCH₂COOAr. Ngoài ra trên phổ đồ còn xuất hiện các đỉnh hấp thụ cực đại đặc trưng của các nhóm chức khác trên phân tử PAPC $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3272,08 (NH_{amg}); 3060 (CH_N); 2961; 2812 (CH_{ankan}); 1665,68 (C=O_{amid}).

Về phổ khối lượng (MS)

Phổ ESI-MS của PAPC cho pic ion phân tử m/z 225,9 ([M-2H]⁻) tương ứng với khối lượng phân tử 228 phù hợp với khối lượng phân tử của PAPC.

Phổ ESI-MS của propacetamol cho pic ion phân tử m/z 263,0 ([M-H]⁻) tương ứng với khối lượng phân tử 264 phù hợp với khối lượng phân tử của propacetamol dạng base.

Về phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (¹H-NMR)

Phổ ¹H-NMR của PAPC cho thấy xuất hiện các proton phù hợp với các proton trong công thức cấu tạo. Đồng thời, trên phổ đồ cho các pic điển hình ứng với độ chuyển dịch hóa học δ (ppm). 2,04 (3H, s) đặc trưng cho 3 proton của nhóm $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$; 4,66 (2H; s) đặc trưng cho 2 proton của nhóm $-\text{CH}_2\text{CO}-$; 7,1 (2H, d, J=9 Hz) đặc trưng cho

2 proton của nhân thơm H₂; H₆; 7,66 (2H, d, J=9 Hz) đặc trưng cho 2 proton còn lại của nhân thơm H₃; H₅; 10,02 (1H; s) đặc trưng cho 1 proton của nhóm $-\text{NHCO}-$ ở vùng trường yếu.

Trên phổ đồ ¹H-NMR của propacetamol hydroclorid xuất hiện các pic điển hình tương ứng với độ chuyển dịch hóa học δ (ppm): 1,26 (6H; t; J= 7 Hz) và 3,26 (4H; m; J=5 Hz; 2-CH₂-CH₃) tương ứng với 10 proton của hai nhóm ethyl. Điều này chứng tỏ phản ứng N-alkyl hóa đã được hình thành giữa PAPC và diethylamin; 2,05 (3H; s) đặc trưng cho 3 proton của nhóm CH₃CO-; 4,45 (2H; s) đặc trưng cho 2 proton của nhóm $-\text{CH}_2\text{CO}-$; 7,16 (2H; d; J=9 Hz) đặc trưng cho 2 proton nhân thơm H₂; H₃; 7,66 (2H; d; J=9 Hz) đặc trưng cho 2 proton còn lại trên phân tử propacetamol là H₂; H₆; 10,2 (1H; s; -NH) đặc trưng cho 1 proton của nhóm $-\text{NHCO}-$ ở vùng trường yếu; 10,35 (1H; s; -NH⁺) đặc trưng cho proton của của nhóm NH⁺.

Như vậy, dựa trên các dữ liệu về phổ IR, MS, ¹H-NMR chúng tôi đã khẳng định được cấu trúc PAPC và propacetamol đúng như cấu trúc dự kiến.

Kết luận

Như vậy, chúng tôi đã cải tiến quy trình tổng hợp được propacetamol hydroclorid từ paracetamol bằng cách sử dụng tác nhân anhydrid acid hỗn tạp với hiệu suất toàn bộ quá trình 25,8%. Sản phẩm propacetamol hydroclorid tổng hợp được có hàm lượng 99,6% (tính theo chế phẩm khan).

Tài liệu tham khảo

1. British Pharmacopoeia 2010.
2. Cognacq J. C. et al. (1978), "P-acetamido phenyl diethyl amino acetate", US 4127671.
3. Flouval B. et al. (2004), "Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects", *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 42 (1), pp. 50–57.
4. McNicol E. D., Tzortzopoulou A., Cepeda M. S. et al. (2011), "Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis", *British Journal of Anaesthesia*, 106(6), pp. 764-775.
5. Phạm Thiệp, Vũ Ngọc Thúy (2004), *Thuốc biệt dược & cách sử dụng*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, tr. 783.

6. Wu Xiaoming et al. (2007), "Preparation of propacetamol hydrochloride", *CN 200710025377*.

7. Dittert L. W. et al. (1968), "Acetaminophen prodrugs I Synthesis, physicochemical properties, and analgesic activity", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57(5), pp. 774-780.

8. Trương Phương, Huỳnh Thị Hải Vân, Trinh Mỹ

Hoàng (2009), "Nghiên cứu điều chế một số dẫn chất của paracetamol", *Tạp chí Dược học* - 9/2009, số 401, tr. 50-55.

9. Lei M. (2009), "Synthesis of Amphibian Alkaloids and Development of Acetaminophen Analogue", *University of Science & Technology of China, China*.

(Ngày nhận bài: 28/04/2014 - Ngày duyệt đăng: 10/07/2014)

Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của chế phẩm OS 90 chiết xuất từ quả xà sàng (*Cnidium monnieri*) trên chuột cống trắng thực nghiệm

Lê Minh Hà¹, Đỗ Thị Nguyệt Quế², Nguyễn Thu Hằng^{2*}
Ngô Thị Phương¹, Nguyễn Thị Hải Yến¹, Ngô Thanh Hoa²

¹ Viện Hóa học các Hợp chất thiên nhiên,

Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ quốc gia

² Trường Đại học Dược Hà Nội

* E-mail: hangpcd@yahoo.com

Summary

In continuation of our extraction of osthole from Xa Sang (*Cnidium monnieri* (L.) Cuss. (*Selinum monnieri* L.), Umbelliferae, as the main bioactive principle of the plant (for anti-viral, skin rashes, breakouts, pro-erectile agents (in men) and gynecoprotective (in women), anti-osteoporotic, anti-diabetic and sometimes anti-inflammatory), with purify 90% (OS 90), in this study, OS 90 was investigated for acute and sub-acute toxicity. OS 90 showed no noticeable signs of subacute toxicity after 28 days, and no acute toxicity even at the highest dose of 5 g/kg.

Keywords: *Cnidium monnieri*, *Selinum monnieri*, Umbelliferae, OS 90, acute toxicity, sub-acute toxicity.

Đặt vấn đề

Cây xà sàng có tên khoa học là *Cnidium monnieri* (L.) Cuss. thuộc họ hoa tán (Umbelliferae) từ lâu đã được sử dụng trong dân gian với tác dụng cường dương, dùng chữa liệt dương, bộ phận sinh dục ảm ngứa, khí hư, xích bạch đới^[1]. Thành phần chính trong quả xà sàng là hợp chất osthol. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy osthol là hợp chất thiên nhiên có tác

dụng tương tự testosterone (kích thích tổ sinh dục nam) - và được coi là một trong những chất điều khiển thụ thể hormon sinh dục nam chọn lọc có nguồn gốc từ thực vật khá tốt trên thị trường hiện nay. Hợp chất này và dịch chiết quả xà sàng đã được sử dụng từ rất lâu trong y học cổ truyền Trung Quốc để chữa các bệnh liệt dương, yếu sinh lý cho cả nam và nữ. Gần đây nhóm nghiên cứu đã chiết xuất thành công hoạt chất osthol với độ tinh khiết 90% (chế phẩm OS 90) ở qui