



PGS. TS. MAI NGỌC CHÚC
PGS. TS. NGÔ ĐẠI QUANG
GS. TSKH. MAI TUYỀN (CHỦ BIÊN)

Những vấn đề hoá dược ứng dụng



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

PGS.TS. MAI NGỌC CHÚC

PGS.TS. NGÔ ĐẠI QUANG

GS.TSKH. MAI TUYÊN (chủ biên)

**NHỮNG VẤN ĐỀ
HOÁ DƯỢC ÚNG DỤNG**



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

Hà Nội 2007

LỜI NÓI ĐẦU

Hoá dược là một lĩnh vực quan trọng trong công nghiệp hoá chất, gắn liền với nhu cầu cuộc sống của hàng triệu người. Hoá dược cũng được quan tâm thường xuyên trong những công trình nghiên cứu khoa học công nghệ của Viện Hoá học công nghiệp, một cơ quan nghiên cứu khoa học công nghệ hoá học trong công nghiệp hoá chất. Trong 50 năm tồn tại và phát triển của mình, cùng với việc quan tâm nghiên cứu ứng dụng theo yêu cầu của nhiều lĩnh vực khác nhau của công nghiệp và đời sống, Viện đã có những nghiên cứu về công nghệ hoá dược nhằm đáp ứng nhu cầu thuốc chữa bệnh ngày càng cấp bách của nhân dân ta. Tuy nhiên, những nỗ lực nghiên cứu tập trung và mạnh mẽ hơn về hoá dược đã được bắt đầu từ năm 1986, khi tại Viện, một đơn vị thuộc chuyên ngành Hóa dược chính thức được xây dựng với tư cách là một tổ chức khoa học công nghệ đầu tiên và duy nhất chuyên về hoá dược trong công nghiệp hoá chất.

Từ khi được xây dựng vào năm 1986 cho đến ngày nay, năm 2006, liên tục trong 20 năm đầu tiên trong tiến trình nỗ lực của Viện Hoá học công nghiệp, chuyên ngành Hoá dược đã tích cực tham gia thực hiện nhiều nội dung về công nghệ hoá dược thuộc các chương trình khoa học công nghệ cấp Nhà nước 64C và KY-02 về tạo nguồn nguyên liệu cho công nghiệp dược, cũng như các chương trình khoa học công nghệ cấp Bộ và Tổng công ty, theo hai hướng lớn là khai thác các hoạt chất dược dụng từ nguồn nguyên liệu thiên nhiên và bán tổng hợp và tổng hợp hoá học các hoá dược có nhu cầu sử dụng trong điều trị ở nước ta.

Trong 20 năm qua, nghiên cứu về các nguồn nguyên liệu thiên nhiên và bán tổng hợp, trước hết phải kể đến việc tách chiết artemisinin từ cây thanh hoa hoa vàng Việt Nam và bán tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin dạng ete và este, và dẫn xuất chứa flo. Với những nghiên cứu này, Viện Hoá học công nghiệp đã được nhận Giải thưởng Hồ Chí Minh về khoa học theo Quyết định số 105/2003/QĐ/CTN của Chủ tịch nước Cộng hòa Xã hội Chủ nghĩa Việt Nam ngày 28 tháng 02 năm 2003. Cũng theo hướng khai thác hoạt chất thiên nhiên, tại Viện đã nghiên cứu nhiều vấn đề

tách chiết và bán tổng hợp trên cơ sở eugenol từ cây hương nhu, mentol tinh thể từ cây bạc hà, rotundin và các dẫn xuất từ củ bình vôi, polyphenol từ chè xanh Việt Nam, phytin và inositol từ cám gạo, cellulose vi tinh thể từ bông và bột giấy v.v.

Theo hướng tổng hợp hoá học, đã thực hiện thành công các đề tài trong các chương trình 64C và KY-02, như tổng hợp axit salicylic và các hợp chất liên quan, như aspirin trung tính, metyl salicylat, axit closunfonic, sunfaguanidin và sunfadimidin. Axit salicylic đã được sản xuất thử tại Công ty Phân đạm và Hoá chất Hà Bắc với quy mô 50 tấn/năm, axit closunfonic đã được sản xuất thử tại Công ty Supephosphat và Hoá chất Lâm Thao với quy mô 3 tấn/năm, sunfaguanidin đã được sản xuất thử tại Công ty Vật tư và Thiết bị Y tế Vĩnh Phú với quy mô 3 tấn/năm. Đã thực hiện thành công đề tài độc lập cấp Nhà nước về công nghệ sản xuất axit tricloisoxianuric (TCCA). Đây là sản phẩm được sử dụng rộng rãi trong việc khử trùng các nguồn nước, để phòng dịch bệnh và nhất là xử lý các hồ nuôi trồng thuỷ sản. Để chuẩn bị cho việc phát triển công nghiệp kháng sinh (ampixillin, amoxyillin, cephalexin, cefadroxil), tại Viện cũng đã nghiên cứu công nghệ tổng hợp các tác nhân axyl hoá, như phenylglyxin và hydroxyphenylglyxin.

Những nội dung nghiên cứu khoa học công nghệ hoá được theo hai hướng lớn nói trên phù hợp với nội dung khoa học công nghệ do các chương trình khoa học công nghệ các cấp quy định đều đã được nghiệm thu với những đánh giá tốt và kết quả đã được lần lượt công bố trên các tạp chí khoa học và tuyển tập công trình khoa học công nghệ.

Nhân dịp, tròn 20 năm chuyên ngành Hoá được được xây dựng và hoạt động tại Viện Hoá học công nghiệp, trên cơ sở các báo cáo nghiệm thu và các bài báo đã công bố, chúng tôi tiến hành hệ thống hoá và tập trung giới thiệu những thành tựu bước đầu trong nghiên cứu khoa học công nghệ về hoá được tại Viện, từ đó nhìn lại, rút ra những bài học kinh nghiệm, định hướng hoạt động cho thời gian năm tới.

Vừa qua, Viện Hoá học công nghiệp chủ trì đã cùng với một số cơ quan liên quan xây dựng và đề xuất Chương trình khoa học công nghệ và phát triển nguyên liệu hoá được cho đến 2010 và định hướng đến năm 2020. Chương trình này đã được Chính phủ phê duyệt. Với việc thực hiện

chương trình này, chắc chắn cần sự hợp tác của nhiều viện khoa học và trường đại học, cũng như các doanh nghiệp hoá dược.

Hy vọng rằng, chuyên khảo này có thể trở thành tài liệu tham khảo bổ ích không những cho các nhà khoa học công nghệ hiện đang làm việc tại Viện Hoá học công nghiệp, mà cả đối với những nhà khoa học liên quan trong quá trình hợp tác với Viện Hoá học công nghiệp. Tài liệu này cũng có thể là tài liệu tham khảo cho các thầy cô giáo, các sinh viên những năm cuối theo chuyên ngành công nghệ hoá học và các nhà quản lý liên quan.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Hoá học công nghiệp đã động viên và hỗ trợ cho việc biên soạn chuyên khảo này, cảm ơn các nhà khoa học công nghệ của Viện đã đóng góp vào hoạt động sôi động về nghiên cứu khoa học công nghệ hoá dược trong 20 năm qua, cũng như các nhà khoa học công nghệ của nhiều cơ quan bạn đã hợp tác và chia sẻ thông tin hữu ích. Hy vọng rằng trong 20 năm tới, những hoạt động khoa học công nghệ về hoá dược tại Viện Hoá học công nghiệp nói riêng và của cả nước ta nói chung sẽ có những bước phát triển mạnh mẽ hơn và hiệu quả hơn.

Các tác giả

MỤC LỤC

	Trang
<i>Lời nói đầu</i>	3
Phần thứ nhất	
HOÁ DƯỢC NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN VÀ BÁN TỔNG HỢP	
<i>Chương 1. Artemisinin và các dẫn xuất</i>	
1.1. Artemisinin từ cây thanh hao hoa vàng	13
1.2. Bán tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin	20
1.2.1. Những dẫn xuất ete và este của artemisinin	20
1.2.2. Dẫn xuất của artemisinin chứa flo	26
Tài liệu tham khảo	37
<i>Chương 2. Bán tổng hợp trên cơ sở eugenol</i>	
2.1. Tổng hợp các dẫn xuất di-(2-cloetyl)amino của eugenol và nghiên cứu hoạt tính chống ung thư	40
2.2. Tổng hợp và nghiên cứu tính chất hạ nhiệt của các bazơ Manich từ eugenol và isoeugenol	48
2.3. Nghiên cứu tổng hợp methyl eugenol làm chất hấp dẫn ruồi đục quả	54
Tài liệu tham khảo	57
<i>Chương 3. Mentol từ bạc hà</i>	
3.1. Tính chất của tinh dầu bạc hà và mentol	59
3.2. Công nghệ sản xuất mentol tinh thể	63
3.3. Nghiên cứu kết tinh mentol từ tinh dầu bạc hà Hưng Yên	64
Tài liệu tham khảo	72
<i>Chương 4. Rotundin từ củ bình vôi</i>	
4.1. Giới thiệu chung về rotundin	74

4.2. Tách chiết và tinh chế rotundin từ củ bình vôi	76
4.3. Rotundin hydro clorua và rotundin sunfat	79
4.3.1. <i>L</i> -Tetrahydropalmatin hydro clorua	79
4.3.2. Rotundin sunfat	82
Tài liệu tham khảo	84

Chương 5. Polyphenol từ lá chè xanh

5.1. Polyphenol chè xanh	86
5.2. Tác dụng sinh học của polyphenol chè	89
5.3. Chiết tách polyphenol từ lá chè xanh	90
Tài liệu tham khảo	97

Chương 6. Phytin và inositol từ cám gạo Việt Nam

6.1. Phytin và inositol	98
6.1.1. Nguồn và tính chất chung	98
6.1.2. Tính chất dược dụng	104
6.1.3. Công nghệ sản xuất phytin và inositol	107
6.1.4. Chất lượng phytin và inositol	113
6.2. Nghiên cứu chiết tách phytin từ cám gạo Việt Nam	116
6.2.1. Nghiên cứu tách chiết phytin từ cám gạo chưa tách dầu	116
6.2.2. Nghiên cứu tách chiết phytin từ cám gạo đã tách dầu	120
6.2.3. Đánh giá chất lượng sản phẩm	122
6.3. Thuỷ phân phytin thành inositol	124
6.4. Bán tổng hợp inositol nicotinat	132
Tài liệu tham khảo	137

Chương 7. Cellulose vi tinh thể

7.1. Cellulose và cellulose vi tinh thể	139
7.2. Các phương pháp chế tạo cellulose vi tinh thể	142
7.3. Nghiên cứu chế tạo cellulose vi tinh thể từ nguyên liệu trong nước	143
Tài liệu tham khảo	150

Phần thứ hai
HOÁ DƯỢC TỔNG HỢP HOÁ HỌC

Chương 8. Những hợp chất salicylat

8.1. Axit salicylic	153
8.1.1. Các phương pháp tổng hợp axit salicylic	153
8.1.2. Tổng hợp axit salicylic theo phản ứng Kolbe-Schmitt	157
8.1.3. Xác định điều kiện công nghệ tổng hợp axit salicylic	161
8.1.4. Sản xuất thử nghiệm axit salicylic trên dây chuyền thiết bị công suất 10 tấn/năm	162
8.2. Metyl salicylat	171
8.3. Tổng hợp aspirin	173
8.4. Tổng hợp aspirin trung tính	176
8.4.1. Tổng hợp hợp chất phức giữa aspirin và kali cacbonat	176
8.4.2. Điều chế aspirin trung tính theo hướng phôi chế giữa aspirin và muối xitrat	180
8.5. Aspirin bền hoá bằng polyphenol chè xanh	182
Tài liệu tham khảo	186

Chương 9. Nghiên cứu công nghệ sản xuất axit closunfonic

9.1. Mở đầu	189
9.2. Các phương pháp tổng hợp axit closunfonic	189
9.2.1. Các phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong pha lỏng	190
9.2.2. Các phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong pha hơi	193
9.3. Nghiên cứu tổng hợp axit closunfonic	193
9.4. Sản xuất thử nghiệm trên dây chuyền sản xuất thử tại Lâm Thao	196
Tài liệu tham khảo	198

Chương 10. Công nghệ sản xuất sunfaguanidin

10.1. Mở đầu	199
10.2. Tính chất của sunfaguanidin	199

10.3. Tổng hợp sunfaguanidin	200
10.4. Nghiên cứu tổng hợp sunfaguanidin	203
10.4.1. Tổng hợp sunfoclorua	203
10.4.2. Tổng hợp sunfocanxi từ sunfoclorua và ung dịch thủy phân canxi xianamit	209
10.4.3. Chuyển đổi ion canxi bằng ion amoni	212
10.4.4. Chuyển vị nội phân tử	213
10.4.5. Thủy phân	215
10.5. Sản xuất thử nghiệm sunfaguanidin	217
10.5.1. Nghiên cứu hoàn thiện công nghệ trong phòng thí nghiệm	217
10.5.2. Nghiên cứu hoàn thiện công nghệ sản xuất sunfaguanidin trên dây chuyền thiết bị pilot	226
Tài liệu tham khảo	232

Chương 11. Tổng hợp sunfadimidin

11.1. Mở đầu	234
11.2. Giới thiệu chung về sunfadimidin	235
11.2.1. Thành phần hóa học	235
11.2.2. Tính chất vật lý	235
11.2.3. Độc tính	236
11.2.4. Xác định sunfadimidin	236
11.3. Các phương pháp tổng hợp sunfadimidin	238
11.3.1. Hướng thứ nhất	238
11.3.2. Hướng thứ hai	239
11.4. Nghiên cứu tổng hợp sunfadimidin	239
11.4.1. Phản ứng không cần dung môi	239
11.4.2. Phản ứng trong etanol	242
11.4.3. Phản ứng khi thêm nước	242
11.4.4. Phản ứng trong dung dịch axit	244
11.4.5. Phản ứng trong dung dịch có pH khác nhau	245
Tài liệu tham khảo	250

Chương 12. Tổng hợp axit tricloisoxianuric

12.1. Tính chất và khả năng ứng dụng	251
12.2. Phương pháp tổng hợp	253
12.3. Nghiên cứu xây dựng quy trình tổng hợp axit tricloisoxianuric	255
12.3.1. Tổng hợp axit xianuric	255
12.3.2. Tổng hợp axit dicloisoxianuric từ axit xianuric	259
12.3.3. Tổng hợp axit tricloisoxianuric	261
Tài liệu tham khảo	264

Chương 13. Phenylglyxin và p-hydroxyphenylglyxin

13.1. Tính chất chung	266
13.2. Nguyên tắc tổng hợp	267
13.2.1. Nguyên tắc tổng hợp phenylglyxin	267
13.2.2. Nguyên tắc tổng hợp p-hydroxyphenylglyxin	270
13.3. Nghiên cứu bước đầu khả năng tổng hợp phenylglyxin và p-hydroxyphenylglyxin	274
13.3.1. Tổng hợp phenylglyxin	274
13.3.2. Tổng hợp p-hydroxyphenylglyxin	278
Tài liệu tham khảo	282

Chương 14. Tiếp tục phát triển hóa dược ứng dụng

14.1. Phát triển hóa dược là nhiệm vụ cấp bách	283
14.2. Cần chú ý cơ cấu bệnh tật ở nước ta	284
14.3. Những ưu thế của ngành dược nước ta	285
14.4. Mấu chốt là nguyên liệu hóa dược	286
14.5. Công nghệ bào chế cần được đặc biệt chú ý	292
14.6. Không thể xem nhẹ nghiên cứu khoa học trong hóa dược	292
Tài liệu tham khảo	295

Phần thứ nhất

**HOÁ DƯỢC NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN
VÀ BÁN TỔNG HỢP**

Chương 1

ARTEMISININ VÀ CÁC DẪN XUẤT

Chương này trình bày những nội dung về artemisinin từ cây thanh hao hoa vàng và bán tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin dạng ete và este, cũng như dẫn xuất của artemisinin chứa flo. Những nội dung này được thực hiện trong khuôn khổ các đề tài cấp Nhà nước (KY-02), đề tài độc lập cấp Nhà nước, đề tài cấp Bộ và Tổng công ty.

1.1. ARTEMISININ TỪ CÂY THANH HAO HOA VÀNG

Artemisinin thu hút sự chú ý đặc biệt trong mấy chục năm gần đây cả ở trên Thế giới và ở nước ta. Sở dĩ như vậy là do sự xuất hiện của nó hứa hẹn nhiều triển vọng trở thành một vũ khí sắc bén trong cuộc đấu tranh với bệnh sốt rét, một căn bệnh hiểm nghèo đe doạ sự sống của nhân loại [1]. Có tới 40% cư dân trên Thế giới bị đe doạ mắc bệnh sốt rét, và mỗi năm có tới 500 triệu người bị nhiễm bệnh sốt rét, trong đó số tử vong do sốt rét lên tới từ 2 đến 2,7 triệu người, nhất là ở những nước kém phát triển thuộc các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Nước ta thuộc vùng nhiệt đới bị đe doạ về sốt rét cũng khá nghiêm trọng, hơn nữa lại mới trải qua chiến tranh lâu dài gian khổ, đời sống còn nhiều khó khăn.

Artemisinin là hoạt chất chủ yếu trong cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua L.*) [2]. Năm 1972, các nhà khoa học Trung Quốc đã chiết được artemisinin từ lá khô của cây thanh hao hoa vàng bằng dung môi hexan và gọi là qinghaosu (QHS). Năm 1992, ở Việt Nam, nhiều cơ sở cũng chiết được artemisinin từ thanh hao hoa vàng Việt Nam với hiệu suất khoảng 45-50% hàm lượng artemisinin có trong lá khô. Với hàm lượng artemisinin trong lá khô 0,06%, thì có thể thu được khoảng 3 kg artemisinin từ một tấn lá khô thanh hao hoa vàng.

Artemisinin có hiệu quả cao (đến 97%) trong điều trị bệnh sốt rét do ký sinh trùng *Plasmodium falciparum* gây ra. Tháng 5 năm 2004 Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) đã công nhận

artemisinin là loại thuốc kỳ diệu thay thế được nhiều loại thuốc sốt rét không còn tác dụng trong chữa trị bệnh sốt rét ác tính và ngày nay artemisinin được sử dụng trên toàn Thế giới, nhất là ở Châu Phi, nơi cứ 30 giây lại có một trẻ em bị chết do sốt rét.

Từ artemisinin đã bán tổng hợp được một số dẫn xuất có hiệu quả cao hơn, giảm được tỉ lệ tái phát. Nghiên cứu và sản xuất artemisinin và các dẫn xuất cũng được tiến hành khá sôi động ở Việt Nam từ những năm 1990 và mang lại hiệu quả cao trong việc chữa trị bệnh sốt rét ở nước ta. Những kết quả đó đã được đánh giá bằng Giải thưởng Hồ Chí Minh về khoa học năm 2000 cho tập thể các cơ quan và các nhà khoa học tham gia, trong đó có các nhà khoa học thuộc Viện Hoá học công nghiệp.

Cây thanh hao hoa vàng vốn mọc hoang ở miền Nam Trung Quốc và ở miền Bắc Việt Nam. Những năm gần đây, cây thanh hao hoa vàng được trồng tại nhiều địa phương nước ta, như Hà Tây, Hoà Bình, Bắc Giang, Thanh Hoá... Cây thanh hao hoa vàng là cây thân thảo, sống trong vòng 1 năm, cao 1-3 m (hình 1.1). Lá mọc so le, phiến lá nhẵn, dọc gân chính và thân non có lông thưa, ngắn. Cụm hoa là những đầu nhỏ, tụ lại ở ngọn thân và cành. Có hai loại hoa: hoa cái ở vòng ngoài có 4 thuỳ; hoa lưỡng tính ở trong có 5 thuỳ, cánh hoa màu vàng nhạt. Quả hình trứng, dài 0,5-0,7 mm. Mùa hoa vào tháng 8-9, quả già vào tháng 10-11. Lá và hoa có mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng. Cây thanh hao hoa vàng là một cây ngắn ngày, có thể trồng và thu hái trong năm. Thường trồng bằng hạt vào tháng 12 và tháng 1 hàng năm, khi bắt đầu có mưa phun. Có thể gieo thẳng hoặc tạo giống cây trước, khi cây con cao độ 15-20 cm, đem trồng với khoảng cách trung bình 40x50 cm. Cây ưa ẩm, ưa sáng, không chịu được ngập úng. Khi cây được khoảng 7 tháng tuổi, thì phân cành nhiều, lá ngọn nhỏ dần và bắt đầu có nụ non, lúc này có thể thu hoạch. Chọn ngày nắng, chặt cả cây, t�i phơi ngoài nắng một hai ngày, đập cho lá rụng khỏi cành. Lá còn được phơi tiếp cho đến khi độ ẩm còn dưới 14,3%. Lá khô được bảo quản nơi khô mát.

Việc phát hiện ra tác dụng chữa sốt rét của thanh hao hoa vàng là rất tình cờ. Trong cuộc khai quật khảo cổ ở miền Nam Trung Quốc, khi đào một ngôi mộ cổ, đã phát hiện bản ghi đã mờ về một công thức trà được thảo thời cổ từ năm 168 trước Công nguyên. Ngay từ thời đó, người Trung Quốc đã chiết được từ lá cây *Artemesia annua* L. một dịch chiết để pha chế thành phương thuốc chữa bệnh sốt nóng. Có thông tin [3] cho biết rằng

công thức pha chế mới phát hiện đó từ Trung Quốc được chuyển cho phía Việt Nam ngay từ trong những năm chiến tranh chống Mỹ để phân phát cho bộ đội bị sốt rét. Điều kỳ diệu là sau khi sử dụng công thức trà được này, bộ đội Việt Nam nhanh chóng lấy lại sức khoẻ và góp phần đưa đến thắng lợi lịch sử vang dội trên toàn thế giới. Phải chăng chính Việt Nam ta là nơi đầu tiên thử lâm sàng đại trà tác dụng chống sốt rét của dịch chiết từ cây thanh hao hoa vàng?



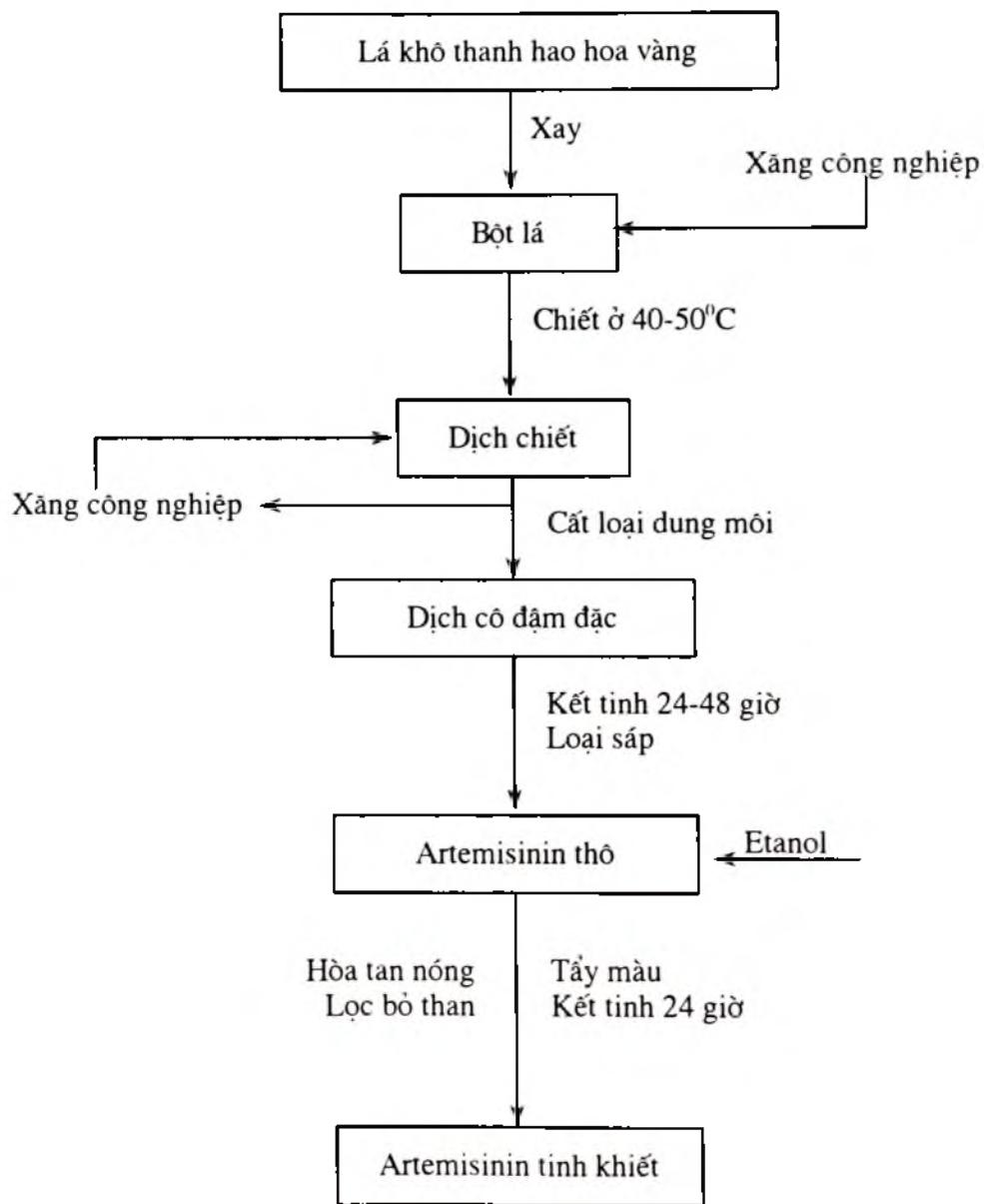
Hình 1.1. Cây thanh hao hoa vàng *Artemisia annua* L.

Cây thanh hao hoa vàng được trồng nhiều ở Việt Nam vào những năm 1990 và việc chiết artemisinin được thực hiện ở nhiều cơ sở, kể cả ở Viện Hoá học công nghiệp.

Artemisinin được dung là chất rắn tinh thể hình kim, màu trắng, không mùi, vị hơi đắng, ít tan trong nước, tan được trong cloroform, ete dầu hoả, và axeton. Có thể tách chiết artemisinin bằng dung môi hexan, như đã thực hiện lần đầu tiên ở Trung Quốc hay bằng công nghiệp để

giảm giá thành. Muốn đạt hàm lượng artemisinin cao thường phải thu hoạch lá ngay trước khi ra hoa. Lá cây thanh hao hoa vàng chiếm 89% toàn bộ hàm lượng artemisinin.

Quy trình chiết được áp dụng tại nhiều cơ sở ở nước ta, kể cả ở Viện Hoá học công nghiệp, được trình bày sơ đồ như trong hình 1.2.

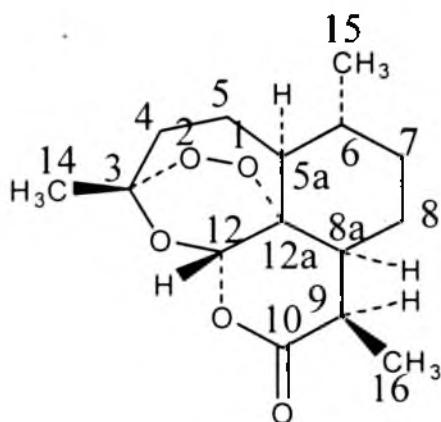


• **Hình 1.2. Sơ đồ khái quát quá trình chiết tách artemisinin**

Artemisinin có tên hoá học là (*3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR*)-octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*J*]-1,2-benzodioxepin-10(*3H*)-one.

Công thức phân tử: C₁₅H₂₂O₅. Trọng lượng phân tử: 282,332.

Công thức cấu tạo:

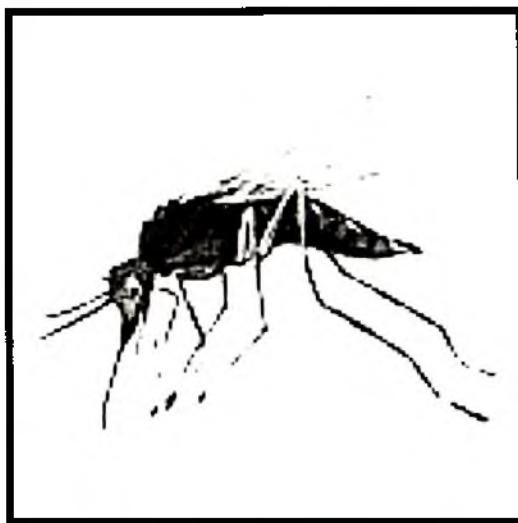


Trong phân tử artemisinin có 5 nguyên tử oxi, trong đó, 2 oxi tạo thành cầu peroxit trên vòng 7 thành phần, còn 2 oxi khác tham gia vào cấu trúc vòng lacton. Cấu hình không gian của artemisinin cho thấy có tới 8 trung tâm bất đối xứng.

Artemisinin là một sesquiterpen lacton có cầu peroxit nội, nhiệt độ nóng chảy 156-157°C, tỉ trọng $d=1,24\pm0,1$ g/cm³, năng suất quay cực $[\alpha]_D^{17} = +66,3^\circ$ ($c=1,64$ trong CHCl₃). Phổ hồng ngoại của artemisinin cho các đỉnh 2957 cm⁻¹, 2881 cm⁻¹ (CH₃, CH₂); 1736 cm⁻¹ (C=O) và 882 cm⁻¹, 830 cm⁻¹ (-O-O-).

Artemisinin có tác dụng chống lại ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium*. Ký sinh trùng *Plasmodium* có bốn loại là *P.falciparum*, *P.malariae*, *P.ovale* và *P. vivax*, trong đó nguy hiểm nhất là *P.falciparum*, đã kháng được cloroquin và mefloquin. Thủ phạm truyền bệnh là muỗi anopheles (hình 1.3), một loại muỗi sống và sinh sản nhanh ở những vùng nước tù, kẽ cỏ chum vại trữ nước trong các gia đình.

Muỗi anopheles hút máu người mang ký sinh trùng sốt rét, rồi đem chích truyền vào máu của người khác, từ đó làm cho bệnh sốt rét lây lan nhanh chóng, nếu không có biện pháp phòng bệnh hữu hiệu.



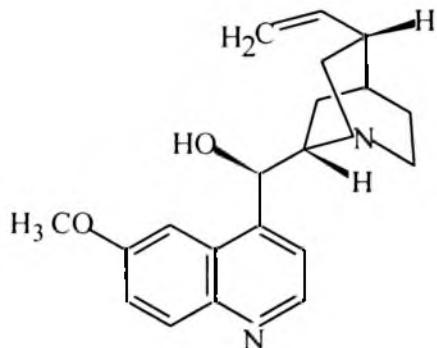
Hình 1.3. Muỗi anopheles

Như vậy là, artemisinin mở ra triển vọng rất lạc quan trong việc điều trị bệnh sốt rét, nhất là trong những trường hợp sốt rét ác tính đe doạ đến sinh mạng của con người trên Thế giới, cũng như ở Việt Nam.

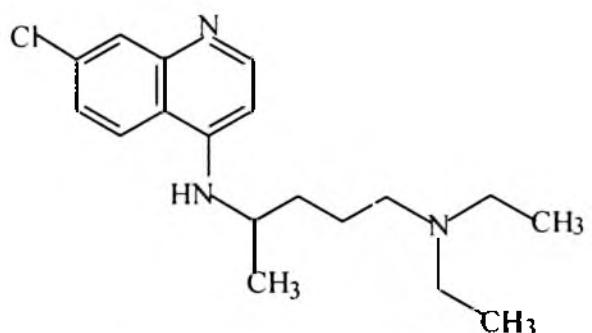
Artemisinin có độ độc cấp tính thấp và hầu như không có tác dụng phụ, chưa thấy tác dụng có hại đối với tim, gan, thận.

Về cơ chế tác dụng của artemisinin và các dẫn xuất của nó cho đến nay vẫn chưa hoàn toàn hiểu rõ. Có đề xuất cho rằng khi ký sinh trùng gây nhiễm bệnh sốt rét, thì xâm nhập vào tế bào hồng cầu, tiêu thụ hemoglobin và giải phóng phức chất sắt-porphyrin. Phức chất này của sắt khử liên kết peroxit trong phân tử artemisinin và sinh ra dạng sắt ở trạng thái hoá trị cao, từ đó dẫn đến xảy ra ào ạt những phản ứng tạo thành các gốc oxi hoạt động có khả năng phản ứng cao làm hư hại ký sinh trùng cho đến giết chết nó [4].

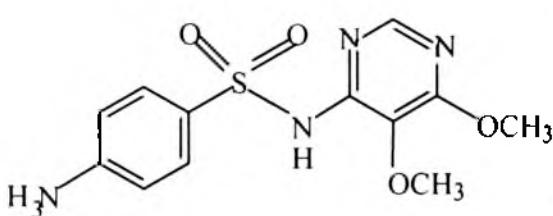
Sở dĩ artemisinin được xem là thuốc kỳ diệu, vì bệnh sốt rét rất nguy hiểm, khó chữa hay tái phát và đã kháng được rất nhiều loại thuốc khác nhau, từ quinin (1820) đến cloroquin (những năm 1960), sunfadoxin-pyrimethamin (những năm 1970), rồi mefloquin (những năm 1990).



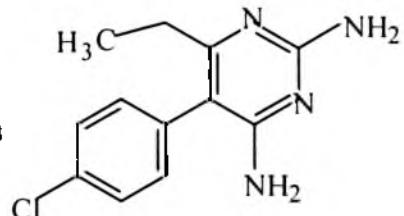
Quinin (1820)



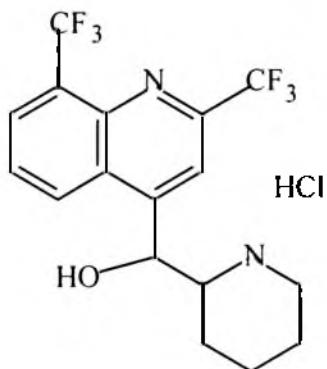
Cloroquin (những năm 1960)



Sunfadoxin



Pyrimethamin
(những năm 1970)



Mefloquin hydro clorua (những năm 1990)

Tuy nhiên, bản thân artemisinin có những hạn chế trong thực tế sử dụng, chẳng hạn độ tan thấp và bệnh dễ bị tái phát. Chính vì thế, hiện nay có xu hướng sử dụng các dẫn xuất của artemisinin.

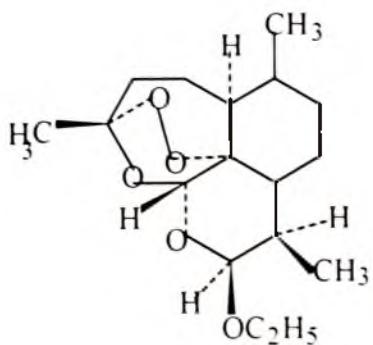
1.2. BÁN TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT CỦA ARTEMISININ

Như trên đã nói, tuy artemisinin có hiệu quả cao trong điều trị sốt rét ác tính, nhưng bản thân artemisinin vẫn còn có nhược điểm là kém tan trong nước và trong dầu, khả năng hấp thu thấp trong đường tiêu hoá, nên khó sử dụng. Các nhà khoa học Trung Quốc lần đầu tiên đã phát hiện được rằng nhiều dẫn chất dạng este và ete của artemisinin có tác dụng chống sốt rét cao hơn. Đó là artesunat, artemete, arteete và artelinat.

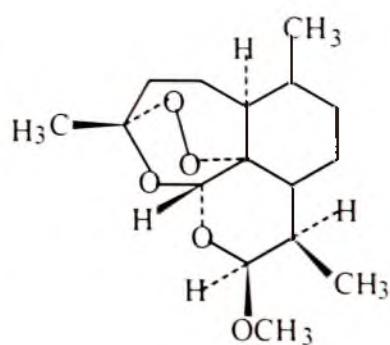
Một hướng phát triển khác là bán tổng hợp các dẫn xuất chứa flo của artemisinin, là một hướng đang thu hút sự chú ý mạnh mẽ, vì hứa hẹn những khả năng tăng hoạt tính tốt hơn.

1.2.1. Những dẫn xuất ete và este của artemisinin

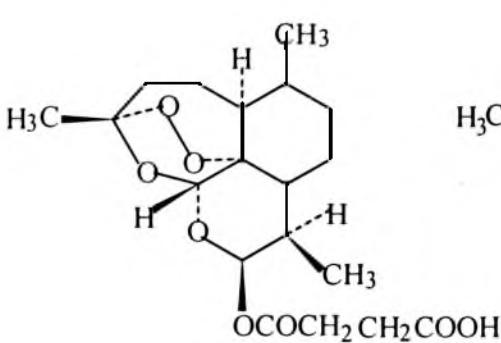
Những dẫn xuất ete, như artemete và arteete, hay dẫn xuất este như artesunat vẫn giữ được nhóm peroxit nội trong phân tử, là nhóm chủ yếu tạo nên hoạt tính kháng ký sinh trùng sốt rét, các dẫn chất đó dễ tan được trong dầu (aretemete và arteete) hay tan được trong nước (artesunat), nên có thể bào chế thành dạng thuốc tiêm hay thuốc uống để dễ sử dụng, nhất là đối với các bệnh nhân hôn mê. Công thức cấu tạo của các dẫn xuất đó như sau:



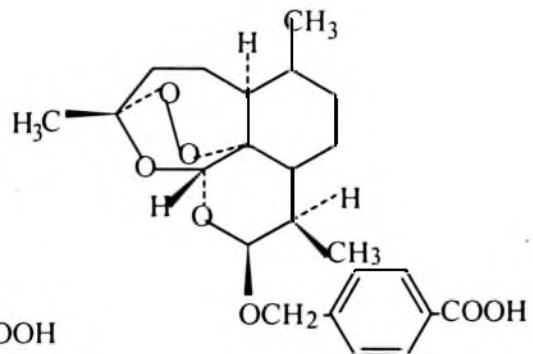
Arteete



Artemete



Axit artesunic



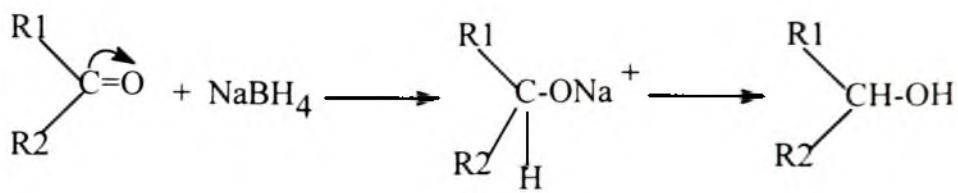
Axit artelinic

Hiện nay, các hợp chất nói trên đang được sử dụng rộng rãi trong thực tế lâm sàng.

Để đáp ứng nhu cầu cấp bách trong việc điều trị bệnh sốt rét ở nước ta, Chương trình khoa học công nghệ cấp Nhà nước KY-02 đã đặt ra nội dung nghiên cứu công nghệ sản xuất artemisinin và bán tổng hợp các dẫn xuất của nó thành đê tài mang mã số KY-02-01. Công trình khoa học [5] báo cáo những kết quả đã đạt được trong quá trình thực hiện những nội dung của đê tài nói trên.

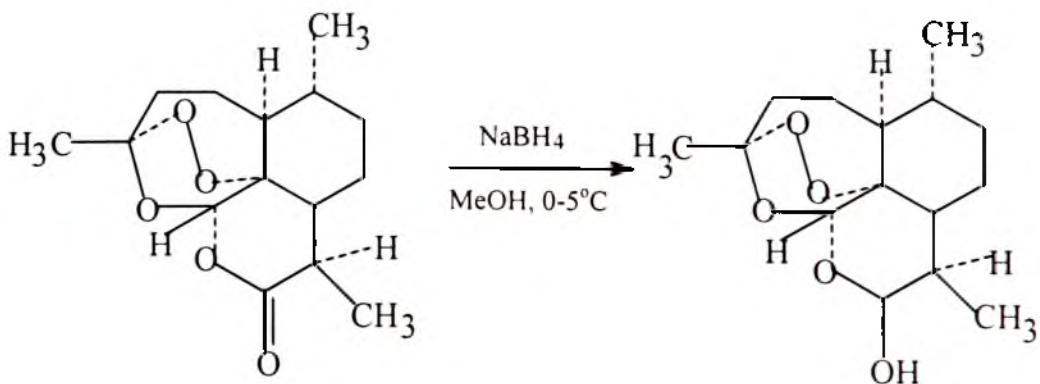
Để tổng hợp các dẫn xuất dạng ete và este, cần chuyển nhóm carbonyl thành nhóm hydroxyl. Từ artemisinin, tiến hành phản ứng hydro hóa để thu nhận dihydroartemisinin (DHA) và khi có nhóm hydroxyl ở vị trí C₁₀, thì có thể ete hóa với metanol hay etanol để thành artemete hay arteete hoặc este hóa với anhydrit succinic để thành artesunat. Nhờ có độ tan cao trong dầu của các dẫn chất artemete và arteete, hay tan được trong nước (artesunat), tác dụng của chúng tăng gấp 5-6 lần so với qinghaosu (QHS).

Phản ứng chuyển hoá nhóm carbonyl thành nhóm hydroxyl thường được tiến hành bằng NaBH₄ trong dung môi metanol [6]. Đây là một phản ứng cộng nucleofil, trong đó ion phức BH₄⁻ đóng vai trò chất nhường ion hydrua và là tác nhân nucleofil.

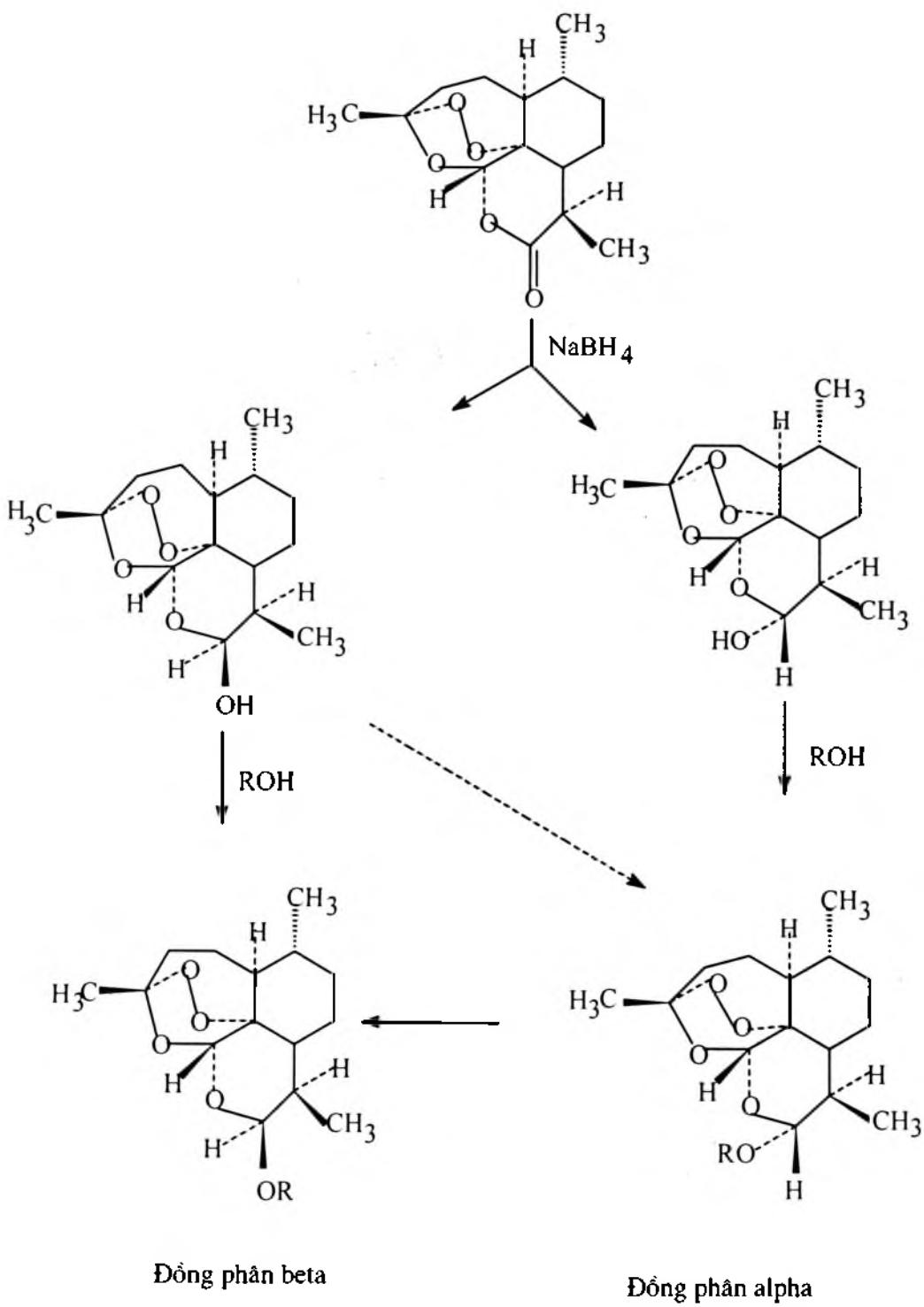


Để tiến hành phản ứng hydro hóa artemisinin chuyển hoá nhóm xeton thành nhóm hydroxyl ancôl, cần dùng số lượng mol của NaBH_4 nhiều hơn artemisinin. Lượng dung môi metanol cũng khá lớn. Phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ $0-5^\circ\text{C}$ trong điều kiện có khuấy liên tục, có thêm một số phụ gia để bảo vệ nhóm peroxit nội. Kết quả thực nghiệm cho thấy sau 120-180 phút thì phản ứng hydro hóa kết thúc. Khi thay đổi tỷ lệ mol NaBH_4 / QHS từ 1,0-1,5 qua kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM) đã nhận thấy rằng ở tỷ lệ 1,2-1,3 quá trình khử đã hoàn thành, không thấy vết artemisinin và hiệu suất dihydro-artemisinin (DHA) thu được từ 98-99%. Để chủ động về nguồn tác nhân khử hóa các tác giả đã khảo sát thêm tác dụng của LiAlH_4 , kết quả cho thấy hiệu suất DHA thu được ở mức 65%. Trong trường hợp sử dụng nhôm isopropylat có thể đạt hiệu suất 95-97%.

Khi khử QHS trong dung môi metanol có thể thu được dihydro-artemisinin (DHA) dưới dạng hỗn hợp của đồng phân alpha và đồng phân beta:



Khi chuyển hoá thành dạng ete, thì có thể thu được hai đồng phân, sau đó phải đồng phân hoá để chuyển dạng alpha thành dạng beta:



Đồng phân beta

Đồng phân alpha

Sản phẩm của phản ứng hydro hóa là một hỗn hợp các đồng phân α -và β -DHA khi chúng ở trong dung dịch; còn sau khi kết tinh, chủ yếu thu được dạng β có nhiệt độ nóng chảy $149\text{-}153^\circ\text{C}$.

Phổ IR (KBr) trên máy SHIMADZU cho thấy biến mất nhóm C=O và xuất hiện nhóm OH:

$$\nu_{\text{OH}} : 3380 \text{ cm}^{-1}; \nu_{\text{SC}_\text{H}} : 2950 \text{ cm}^{-1}; \nu_{\text{SC}_\text{H}} : 2850 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_{\text{o-o}} : 825 \text{ cm}^{-1}; 880 \text{ cm}^{-1}; 1125 \text{ cm}^{-1}$$

$$\{\alpha\}_D^{22} = +129 (\text{C}=0,9; \text{CHCl}_3)$$

Phổ cộng hưởng từ nhân $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ; 100 MHz; ppm) cho những giá trị đối với các đồng phân α và β như sau:

$\delta_{\text{H-C}5}$	$\delta_{\text{H-C}12}$		$\delta_{\text{H-C}11}$		$3J_{\text{H-12}} (\text{Hz})$	
α	α	β	α	β	α	β
5,34	5,56		4,71	5,26	2,31	2,56

Với các điều kiện ở trên, các tác giả đã tiến hành hydro hóa với các mẻ từ 0,5; 2,5 kg artemisinin, thu được hiệu suất ổn định cao 92-95%. Đã đưa vào sản xuất ổn định.

Từ DHA đã tiến hành tổng hợp artemete và arteete qua phản ứng ete hoá. Phản ứng ete hóa DHA bằng metanol và etanol xảy ra với sự có mặt của xúc tác axit [bo triflorua eterat $\text{BF}_3(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, HCl, axit *p*-toluen-sunfonic]. Tỷ lệ mol của xúc tác với DHA là 0,05-0,2. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện hồi lưu của dung môi trong khí quyển trơ (N_2). Kết thúc phản ứng sau 5-10 giờ, trung hòa, kết tinh thu được khoảng 70% dạng β của artemete. Còn đối với 30% dạng α cần tiến hành phản ứng isome hóa trong dung môi và xúc tác axit thu được khoảng 70% dạng β . Hiệu suất tổng cộng của artemete đạt được 80% so với artemisinin ban đầu. β -Artemete kết tinh trắng, không mùi, có điểm chảy $86\text{-}87^\circ\text{C}$.

$$\{\alpha\}_D^{25} = +163^\circ (\text{C}=2,56; \text{CHCl}_3)$$

Phổ IR (KBr) ghi trên máy SHIMADZU có các đỉnh:

$\nu_{\text{o-o}} : 825 \text{ cm}^{-1}; 875 \text{ cm}^{-1}; 1105 \text{ cm}^{-1}$ và mất dao động của nhóm OH ở 3380 cm^{-1} .

Phổ cộng hưởng từ nhân ^1H - NMR (CDCl_3 ; 100 MHz; ppm) cho kết quả như sau:

$\delta_{\text{H-CS}}$	$\delta_{\text{H-Cl2}}$	$\delta_{\text{H-Cl1}}$	$3J_{\text{H-H}} \text{ (Hz)}$
5,35	4,65	2,57	3,4

Phương pháp tổng hợp arteete tương tự như đối với artemete, khi thay metanol bằng etanol. Kết quả thu được β -arteete dạng kết tinh, không màu, không mùi, có điểm chảy $80-82^\circ\text{C}$.

$$[\alpha]_D^{25} = +129^\circ (\text{C}=0,9; \text{CHCl}_3)$$

Phổ IR (KBr) ghi trên máy SHIMAZDU có các đỉnh:

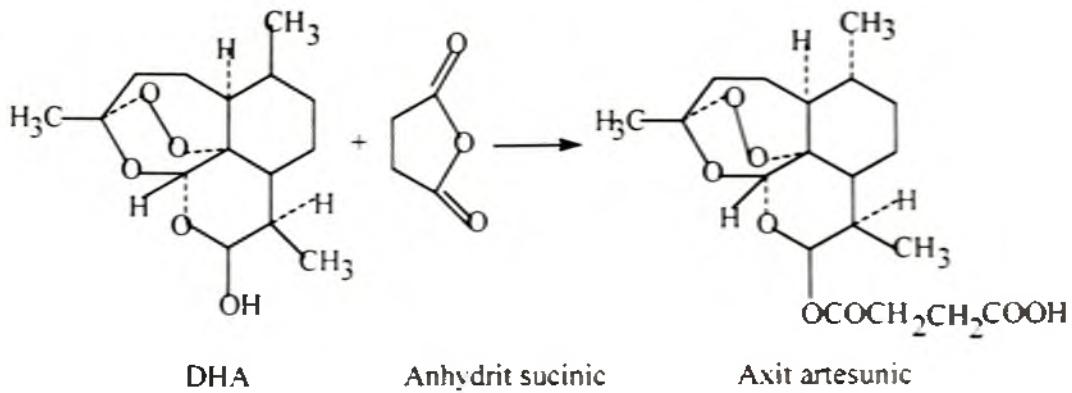
$$\nu_{\text{o-o}}: 823 \text{ cm}^{-1}; 873 \text{ cm}^{-1}; 1100 \text{ cm}^{-1}$$

Như vậy là đã biến mất dao động của nhóm OH ở 3380 cm^{-1} .

Trong nghiên cứu đã sử dụng HPLC để xác định định lượng artemete và arteete. Ghi trên máy Spectra Physic UV (210 NM) cột RC -18 -12,5 x 2,5. Hàm lượng sản phẩm đạt 99,6 đến 99,8%.

Có thể tiến hành epime hoá hỗn hợp α - và β đồng phân để thu thêm dạng β [6]. Trong trường hợp này, có thể sử dụng hỗn hợp dung môi là xiclohexan và etanol và $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, đun hồi lưu ở 50°C trong khoảng 3 giờ trong khí quyển nitơ. Sau đó, cho thêm dung dịch natri axetat bão hòa và để nguội đến nhiệt độ phòng. Có hai lớp được tách ra, tách riêng lớp nước và đem chiết bằng xiclohexan. Gộp chung các lớp hữu cơ, rồi đem rửa bằng nước cất, làm khô trên MgSO_4 và cho bay hơi. Phần còn lại ở dạng dầu, trong đó tỉ số dạng β và dạng α tăng lên bằng 2/1. Hoà tan hỗn hợp đó trong hexan và giữ trong 60 giờ ở -20°C . Kết tinh dạng β được tách ra, rồi dịch lọc lại được lặp lại quy trình làm lạnh để kết tinh thêm dạng β . Phần còn lại chủ yếu là dạng α đem gộp với hỗn hợp dạng α và dạng β khác và lặp lại quy trình epime hoá.

Trong trường hợp tổng hợp artesunat, thì cho DHA tác dụng với anhyđrit succinic hay axit closuccinic trong dung môi với sự có mặt của hỗn hợp xúc tác pyridin và 4-dimethylaminopyridin (4-DMAP) ở nhiệt độ $30-40^\circ\text{C}$ với thời gian là 5-8 giờ trong dung môi *n*-hexan.



Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl loãng, cho kết tinh và thu được sản phẩm là axit artesunic với hiệu suất 91-92%. Artesunat là một chất không màu, không mùi, có nhiệt độ chảy 144-145°C.

$$[\alpha]_D^{25} = +10-14^\circ \text{ (C=0.45 : CHCl₃)}$$

Phổ IR (KBr) ghi trên máy SHIMADZU có các định:

$\nu_{\text{C-OH}}$: 3380 cm⁻¹ (OH); $\nu_{\text{C=O}}$: 1750cm⁻¹ (C=O este); 1717 cm⁻¹,

1668 cm⁻¹ (C=O axit); $\nu_{\text{O-O}}$: 835cm⁻¹; 875cm⁻¹; 1150cm⁻¹ (-O-O-peroxit)

Phổ cộng hưởng từ nhân ¹H – NMR (CDCl₃ : 100Mhz; ppm) cho kết quả như sau:

$\delta_{\text{H-C5}}$	$\delta_{\text{H-C12}}$	$\delta_{\text{H-C11}}$	$3J_{\text{H-12}}$ {Hz}
5.4	5.77	2.56	9.8

Như vậy là, từ artemisinin đã tiến hành bán tổng hợp các dẫn xuất có tính chất dược dụng. Artesunat tan được trong nước, artemete và arteete tan trong dầu. Những dẫn xuất này có hoạt tính cao hơn artemisinin, và là những dẫn xuất đầy triển vọng để chống bệnh sốt rét ở nước ta.

1.2.2. Dẫn xuất của artemisinin chứa flo

Artemisinin và các dẫn xuất của nó, như artemete, arteete, artesunat đã đóng góp đáng kể vào điều trị bệnh sốt rét. Tuy nhiên, artemisinin và các dẫn xuất đó vẫn còn có một số nhược điểm cơ bản:

- Tính chất sinh học sẵn có khi uống rất kém ngay cả với artesunat.

bởi vì thời gian bán phân hủy trong dung dịch tương đối ngắn [7]; mặt khác, khi sử dụng liều cao vẫn chưa biết rõ độ độc về lâu dài có ảnh hưởng ra sao và một nhược điểm lớn nữa là tỷ lệ tái phát vẫn cao [8].

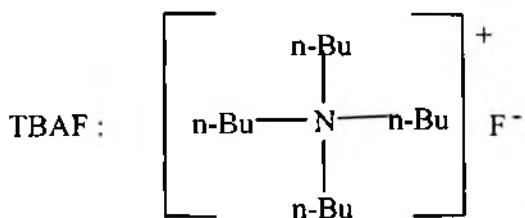
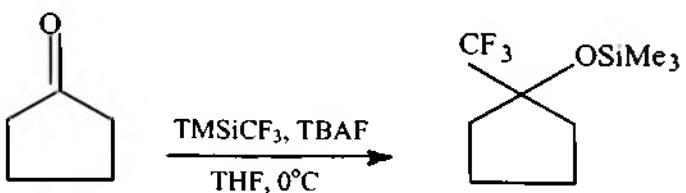
- Các tác dụng oxi hóa và thủy phân làm cho chúng trở nên kém hoạt tính. Vì lẽ đó, cần tìm phương pháp tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin có tính chất bền đổi với quá trình chuyển hóa thành dihydroartemisinin (DHA) ở gan, có độ tan tốt và bền vững khi uống.

Thời gian gần đây, các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất mới có thể hạn chế được nhược điểm trên đây, trong đó, hướng nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất chứa flo của artemisinin bước đầu thu được những kết quả khả quan [9-12].

Nhiều dẫn xuất hữu cơ chứa flo đang được thăm dò sử dụng nghiên cứu hoạt tính sinh học. Những nghiên cứu đó xuất phát từ việc đưa nguyên tử flo vào phân tử làm thay đổi rất lớn tính chất hoá lý và sinh học của hợp chất. Nguyên tử F và H có bán kính Van der Waal tương ứng là 1,35 và 1,1 Å, nên phân tử chứa flo có tính chất rất khác so với phân tử không chứa flo. Năng lượng liên kết C-F vào khoảng 116 kcal/mol, nên flo làm tăng độ bền nhiệt của hợp chất. Flo lại có độ âm điện cao, nên phân tử chứa flo cũng thay đổi tính chất hoá học. Khi thế flo vào phân tử, phân tử trở nên ái mỡ, tức là dễ tan trong dầu hơn và tăng tốc độ vận chuyển hợp chất có hoạt tính sinh học qua màng mỡ. Các hợp chất pefloankyl, nhất là nhóm triflometyl có khả năng tăng tốc độ vận chuyển *in vivo*.

Nhiều hợp chất chứa nhóm triflometyl có hoạt tính sinh học có thể làm thuốc. Đáng chú ý nghiên cứu phản ứng cộng ái nhân vào nhóm carbonyl bằng triflometyltrimethylsilan. Hợp chất trimetilsilyl có các nhóm hút điện tử, như CN, I, Cl, Br, NCO... được sử dụng làm tác nhân phản ứng vào các trung tâm thiếu điện tử. Nói chung, phản ứng của các tác nhân đó đều dựa trên hoạt tính “cứng-mềm” (hardsoft reactivity), silic tác dụng như axit cứng và nhóm thế hút điện tử là một bazơ mềm.

Khi thực hiện phản ứng giữa xiclohexanon với trimetilsilyltrimethyl (TMSCF₃) khi có mặt axit Lewis, như BF₃Et₂O, ZnCl₂, SnCl₄..., không phát hiện được sản phẩm triflometyl hoá. Như đã biết, silic tạo được liên kết rất bền với oxi và flo. Như vậy, có thể xảy ra phản ứng cộng của carbonyl với triflometyltrimethylsilan, khi có mặt ion flo. Khi xiclopentanon tác dụng với TMSCF₃ trong dung môi tetrahydrofuran (THF) khi có mặt tetra-*n*-butylamoniflorua chứa 3 phân tử nước (TBAF) ở 0°C, phản ứng đã xảy ra theo sơ đồ sau:



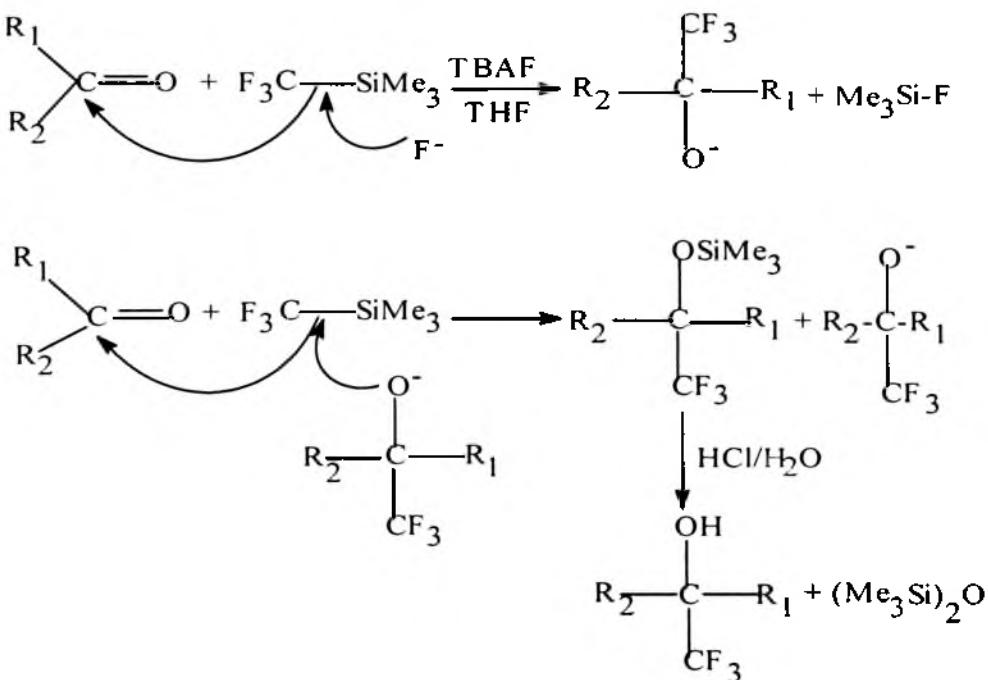
Khi tiến hành phản ứng trên đối với những hợp chất carbonyl khác, cũng có thể xảy ra quá trình tương tự. Trong bảng 1.1 nêu những kết quả thực hiện phản ứng đối với các hợp chất carbonyl khác nhau và thu được những sản phẩm tương ứng.

Trong trường hợp artemisinin, nhóm lacton bị ám ngũ không gian, nên thời gian phản ứng kéo dài tới 25-30 giờ. Tuy nhiên, việc ám ngũ đó không ảnh hưởng nhiều lắm đến chiều hướng phản ứng.

Bảng 1.1. Hiệu suất sản phẩm chứa flo xuất phát từ các chất khác nhau

Hợp chất carbonyl	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
		73-75
		70-72
		85-86

Có thể hình dung quá trình phản ứng xảy ra như sau:



Giai đoạn đầu tiên, dưới tác dụng của ion F^- , quá trình xảy ra với sự tạo thành anion triflometyl, rồi chính anion này lại tác dụng làm cho phản ứng tiếp diễn để tạo thành sản phẩm triflometyl hoá mong muốn.

Những nghiên cứu ban đầu [13,14] đã được thực hiện nhằm tiếp cận hướng khoa học đang được quan tâm này trên Thế giới.

Các hoá chất TFMSiMe₃, TBAF và THF do Hãng Merck cung cấp.

Phổ IR chụp đối với viên nén KBr trên máy Shimazu.

Điểm chảy và điểm sôi do trên máy Buchi B540.

Tổng hợp tiến hành đối với các hỗn hợp các hợp chất chứa nhóm cacbonyl và lacton đã nêu trong bảng 1.1 (10 mmol) và TFMSiMe₃ (12 mmol) trong 15 ml THF được khuấy và làm lạnh đến 0°C. Sau đó, xử lý với xúc tác TBAF (25 mg) trong bình cầu có dòng khí N₂. Phản ứng tạo anion xảy ra ngay lập tức và có khí FSiMe₃ thoát ra. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký khí cho đến khi phản ứng kết thúc. Dùng HCl loãng để thuỷ phân hợp chất siloxi, chiết sản phẩm bằng ete 3 lần, làm khan, loại bớt dung môi và kết tinh sản phẩm. Đã thu được những kết quả như sau:

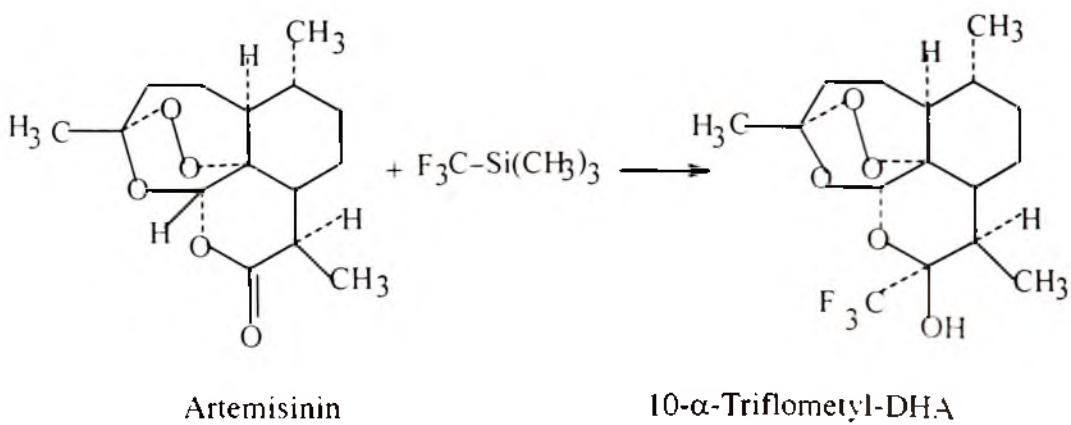
1) 1-(Triflometyl)-1-xiclohexanol là chất rắn như sáp không màu, hiệu suất 73-75%. Phổ ^1H NMR δ 1,00-1,19 (m,10H); 1,93 (s,1H.OH); ^{13}C NMR δ 20,2; 25,1; 29,8; 72,6 (q, $^2J_{\text{CF}}=28,2\text{Hz}$); 126,4 q, $^1J_{\text{CF}}=284,4\text{ Hz}$, CF_3); ^{19}F NMR δ 86,0; IR(KBr) 336 (s); 1255(s); 1146(s) cm^{-1} . Tính toán $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$: C 50,0; H 6,59. Thực nghiệm: C 49,69; H 6,51.

2) 1-Metyl-1-phenyl-2,2,2-trifloetanol, hiệu suất 75%, chất dạng dầu không màu, nhiệt độ sôi 69-71°C (5 mmHg). Phổ ^1H NMR δ 1,78 (s, 3H, CH_3); 2,59 (s, 1H, OH); 7,20-7,80 (m, 5H, Ph). ^{13}C NMR δ 23,7; 74,9 (q, $^2J_{\text{CF}}=28,9$ Hz); 125,6 (q, $^1J_{\text{CF}}=285,2$ Hz, CF_3); 126,0; 128,3; 128,5; 138,5. ^{19}F NMR δ=81,8.

IR(KBr) 3460(s); 1287(s); 1164-1074 (s) cm^{-1} . Tính toán C₉H₉F₃O; C 56,84; H 4,77. Thực nghiệm: C 56,42; H 4,84.

3) 10- α -Triflometyl hydroartemisinin, hiệu suất 87%, tinh thể không màu, điểm chảy 117-118°C; $[\alpha]_D^{25} = +69,5$ ($c=2$, CH_2Cl_2). Hợp chất này được thử hoạt tính diệt ký sinh trùng sốt rét, cho thấy có hoạt tính tốt ngay cả đối với ký sinh trùng đã kháng với cloroquin.

Có thể nhận thấy rằng phản ứng giữa nhóm carbonyl $>\text{C}=\text{O}$ của artemisinin với triflometylsilan (TMSCF_3) khi có mặt axit Lewis xảy ra kém, tuy nhiên, khi được hoạt hóa bằng những tác nhân ái nhau, thì phản ứng xảy ra với hiệu suất gần toàn lượng.



Khi cho artemisinin tác dụng với 1,08 đương lượng TMSiCF₃ trong THF với sự có mặt của tetrabutylamoniflorua (TBAF) ở nhiệt độ phòng trong 10 giờ, phản ứng triflometyl hoá xảy ra với độ chọn lọc khá cao. Hiệu suất thu được 85- 87%.

Điều đó cho thấy vai trò hoạt hoá liên kết Si-C bằng những tác nhân ái nhán F⁻ là vô cùng quan trọng.

Về ảnh hưởng của các dung môi khác nhau (bảng 1.2) đến hiệu suất phản ứng có thể nhận thấy khi tiến hành phản ứng trong những điều kiện như sau:

Artemisinin 282 mg (1 mmol); TMSCF₃ 140 mg (1,08 mmol); TBAF·3H₂O 4 mg. Nhiệt độ 25-30°C trong khoảng thời gian 10 giờ.

Bảng 1.2. Ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất

STT	Dung môi	Thể tích (ml)	Sản phẩm (mg)	Hiệu suất (%)
1	CH ₂ Cl ₂	5	246,8	70,1
2	CH ₃ OH	5	142,5	40,5
3	CH ₃ Cl	5	241,1	68,5

Như vậy, dung môi thích hợp hơn cả là điclometan. Sự khác nhau về hiệu suất khi thay đổi các dung môi khác nhau là do ảnh hưởng của hiện tượng solvat hoá đối với tác nhân ái nhán.

Nhiệt độ là một thông số đáng chú ý trong quá trình thực hiện phản ứng. Khi các điều kiện khác vẫn giữ nguyên như trên, chỉ thay đổi nhiệt độ trong khoảng 20- 50°C đã thu được những kết quả như trong bảng 1.3.

Bảng 1.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất phản ứng

Nhiệt độ (°C)	Sản phẩm (mg)	Hiệu suất (%)
20	281,6	80,0
25	299,2	85,0
30	306,9	87,2
40	212,9	60,5
50	72,2	20,5

Như vậy, nhiệt độ 25-30°C là thích hợp. Có thể nhận thấy rằng khi nhiệt độ đạt tới điểm sôi của tác nhân phản ứng TMSCF₃, hiệu suất thu được khá thấp, có nhiều sản phẩm phụ.

Khi thay đổi tỷ lệ mol của các chất tham gia phản ứng trong khoảng

đương lượng từ 10^{-3} mol đến $1,1 \cdot 10^{-3}$ mol TMSCF₃, hiệu suất sản phẩm phản ứng không thay đổi bao nhiêu.

Tóm lại, sau khi nghiên cứu ảnh hưởng của các điều kiện đến quá trình phản ứng nhằm thu được hiệu suất của 10-triflometyl-DHA cao nhất, các tác giả đã thực hiện lặp lại 3 mẻ phản ứng đạt hiệu suất 87-87,5%.

Sản phẩm được phân tích bằng phổ hồng ngoại, phân tích nguyên tố, đo nhiệt độ nóng chảy.

- Phân tích bằng IR trên máy SHIMADZU dưới dạng viên với KBr; xuất hiện các dính đặc trưng sau:

$\nu_{OH} = 3500 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{O-O} = 827,6; 875,8; 1064,8 \text{ cm}^{-1}$ $\nu_{CF_3} = 1323,3; 1176,7 \text{ cm}^{-1}$.

- Phân tích nguyên tố:

+ Tính toán: C,54,54; H,6,58; O,22,73; F16,20;

+ Thực nghiệm: C,53,69; H,6,69; O, 22,99; F,16,58.

- Nhiệt độ nóng chảy $117-118^{\circ}\text{C}$, $\alpha_{D}^{25} = 69,5^{\circ}$ ($C= 2,\text{CH}_2\text{Cl}_2$).

- Phân tích ¹HNMR và ¹³C NMR, ¹⁹F NMR bằng máy HMQC, HMBC và thực hiện với COSY (do phòng thí nghiệm của J.P.Begue thực hiện).

$J_{H-3ax,H-2ax}=13,3\text{Hz}$, $J_{H-3ax,H-2eq}=4,07 \text{ Hz}, 1\text{H}, H_{3ax}), 2,77 \text{ (d, } J_{OH,H-11} = 2,2\text{Hz}, 1\text{H}, 1\text{OH}), 2,84 \text{ (qdd, } J_{H-11ax,H-13} = 7,15\text{Hz}, J_{H-11ax,H-7} = 5,3\text{Hz}, J_{H-11ax,OH} = 2,2\text{Hz}, 1\text{H}, H_{-11ax}), 5,55 \text{ (s, 1H, H-5}; ¹³CNMR (CDCl₃) δ 12.4 (C-13), 20.1 (C-12), 23.19 (C-8), 24.6 (C-2), 25.5 (C-15), 28.2 (C-11), 34.4 (C-9), 36.95 (C-3), 37.4 (C-10), 45.8 (C-7), 51.74 (C-C), 88.8 (C-5), 96.9 (q, ²J_{CF} = 31,0JHz, C-12) 104.37 (C-4), 122.6 (q, ¹J_{CF} = 282Hz, CF₃; ¹⁹FNMR (CDCl₃, CFCl₃)-84.5 (q, J_{H-F} = 1,5Hz, CF₃).$

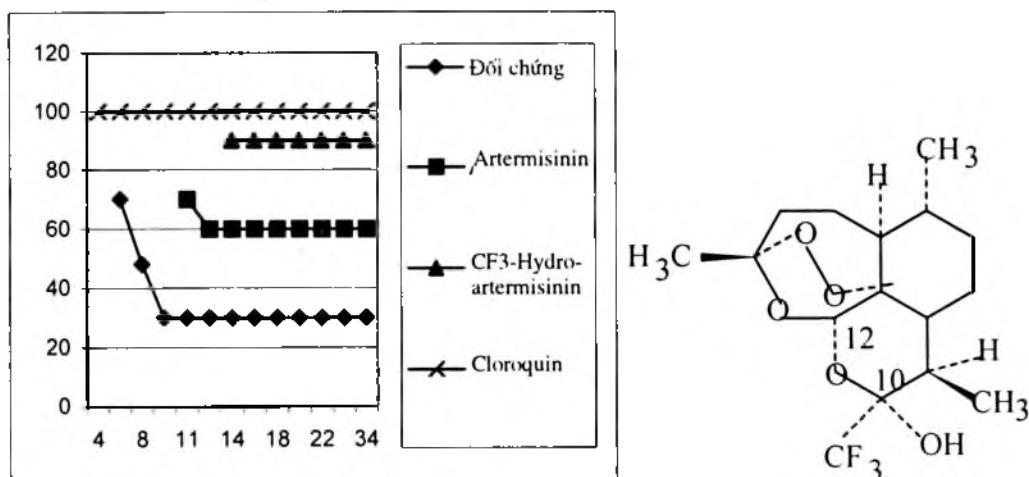
Trên cơ sở phân tích cấu hình ở C₁₀, suy ra từ các số liệu thực nghiệm NMR: sự có mặt đồng phân giữa proton O-H₁₂ và H₅ trong phổ NOE chỉ ra vị trí axial của chúng, chúng gần kề về không gian. Vị trí nhóm hydroxyl là axial. Vì có nhóm dị tố ¹⁹F, H làm tăng giá trị của hai tín hiệu H₁₁ và CH₁₁. Số liệu thực nghiệm NOE khẳng định nhóm CF₃ ở vị trí equatorial và là *trans* đối với nhóm CH₃. Từ những dữ liệu hóa học lập thể này tại vị trí C₁₀, nhóm hydroxyl được xác định là β -OH.

Các tác giả đã tiến hành bán tổng hợp hợp chất mang nhóm CF_3 ở vị trí C_{10} .

Thử *in vitro* (W-2) hợp chất đó có tính chống sốt rét cao ($2,6 \text{ mM}$) hơn nhiều so với artemete (10 mM) là hợp chất có tác dụng chống sốt rét cao trong số các dẫn xuất của artemisinin bán tổng hợp.

Điểm đáng chú ý là thử *in vitro* hoạt tính chống sốt rét cao, lại không thấy hiện tượng tái phát của ký sinh trùng so với artemisinin khi tiến hành thử nghiệm *in vitro* trên chuột được cấy P.Vinkei (chủng 279 BY).

Hoạt tính sinh học *in vitro* trên chủng ký sinh trùng kháng cloroquin *P.falciparum* (D-6 và W-2) được nhóm TS. Pradines B. (Viện Y học nhiệt đới, Macxây) thử trên chủng đã giảm độ nhạy so với artemisinin nhằm so sánh với hoạt tính lớn của dẫn xuất chứa flo(hình 1.4).



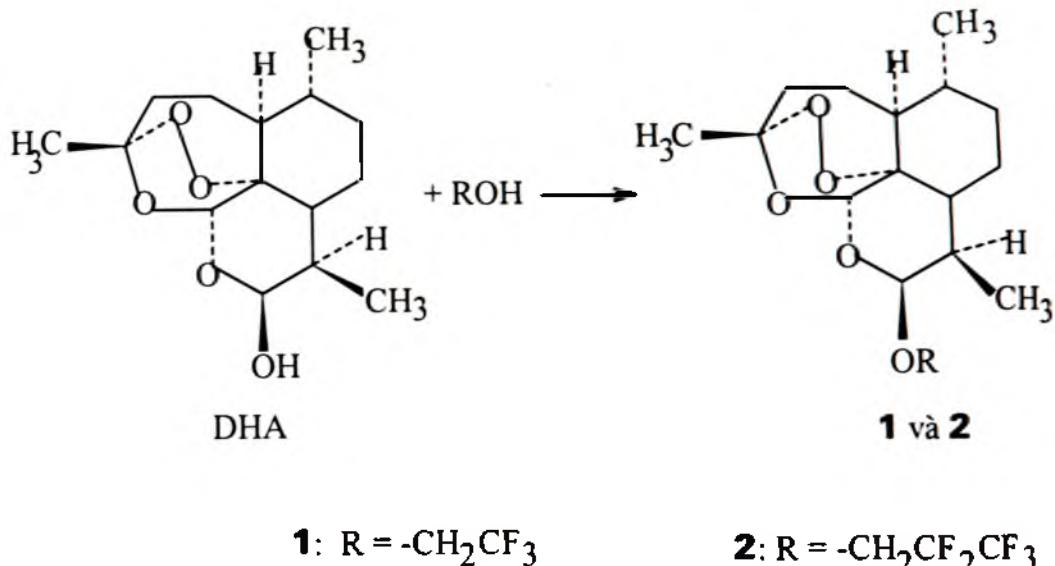
Hình 1.4

Khi sử dụng artemisinin chữa bệnh sốt rét có ưu điểm là cắt cơn sốt nhanh, thời gian sạch ký sinh trùng ngắn, nhưng tỷ lệ tái phát cao nên mục đích của đề tài là tìm kiếm những nhóm chức khác nhau để bán tổng hợp hợp chất mới nhằm làm chậm cơ chế chuyển hoá do oxi hoá và ổn định được bán xetal của DHA làm tăng tính ái mõ và diệt ký sinh trùng. Các tác giả đã nghiên cứu để tổng hợp các dẫn xuất 10α -triflometyldihydroartemisinin với hiệu suất khá cao 87,2%, tiến hành phân tích sản phẩm trên các máy móc hiện đại.

Bước đầu thử nghiệm lâm sàng cho những kết quả bất ngờ.

Sản phẩm TFMDHA có tính tương hợp *in vitro* tốt hơn artemesete. Tính chống bệnh tật tốt hơn rất nhiều so với các dẫn xuất hiện có.

Trong trường hợp xuất phát từ dihydro-DHA có thể thu được các dẫn xuất chứa flo dạng ete:



Trong số các dẫn xuất chứa flo của artemisinin, các dẫn xuất ete 10- β -(trifloetoxy)dihydroartemisinin **1** và 10- β -(pentaflopropoxy)-dihydroartemisinin **2** có hoạt tính *in vitro*, cũng như *in vivo* rất đáng quan tâm. Đặc biệt, khi thử nghiệm trên chuột không thấy ký sinh trùng sốt rét sau 42 giờ kể từ khi bắt đầu đợt điều trị kéo dài 4 ngày [12]. Kết quả này tốt hơn so với khi dùng artemisinin và arteete. Tuy nhiên, các phương pháp tổng hợp mô tả trong tài liệu còn có nhược điểm là hiệu suất chưa cao và quy trình phức tạp.

Trong khuôn khổ đề tài cấp Nhà nước mã số KC-10-17: "Nghiên cứu quy trình bán tổng hợp dẫn xuất chứa flo của artemisinin làm thuốc chữa sốt rét", đã tiến hành nghiên cứu cải tiến phương pháp tổng hợp các hợp chất 1 và 2 bằng cách sử dụng xúc tác $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ trong dung môi ete etylic, dùng xúc tác $(\text{CF}_3)_2\text{SiCl}$ trong dung môi dichlometan và dùng xúc tác dietyl azodicacboxylat (DEAD) và Ph_3P trong dung môi toluen khan. Tuy nhiên, kết quả tốt nhất đạt được trên cơ sở phương pháp dùng xúc tác $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$

với sự thay đổi dung môi thích hợp, như được trình bày dưới đây. Phương pháp mới cho phép điều chế được một lượng sản phẩm đạt yêu cầu về chất lượng, cũng như số lượng cung cấp cho Viện Sốt rét - Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương để thử nghiệm hoạt tính.

Các dẫn xuất **1** và **2** mới được nghiên cứu tổng hợp gần đây, Tuy nhiên, phương pháp tổng hợp chúng chưa được hoàn thiện. Các quy trình có trong tài liệu bao gồm [12]:

- a) Dùng xúc tác $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ trong dung môi ete etylic;
- b) Dùng xúc tác $(\text{CF}_3)_3\text{SiCl}$ trong dung môi diclometan;
- c) Dùng xúc tác dietyl azodicacboxylat (DEAD) và Ph_3P trong dung môi toluen khan.

Tuy nhiên, phương pháp *a* và *b* có hiệu quả chưa cao (dưới 70% tính cho sản phẩm đồng phân beta). Phương pháp *c* phức tạp và phải dùng các xúc tác độc hại và giá thành cao. Ngoài ra, đối với cả ba phương pháp, việc tạo thành đáng kể các sản phẩm phụ khiến việc tinh chế sản phẩm gặp khó khăn, nhất là khi tổng hợp lượng lớn.

Để hoàn thiện phương pháp tổng hợp, đã khảo sát phản ứng dùng xúc tác Lewis, khi tiến hành thử các xúc tác khác nhau trong những dung môi và điều kiện phản ứng thay đổi. Kết quả tốt nhất đạt được khi dùng $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ trong dung môi là *n*-hexan. Trong điều kiện êm dịu (khuấy ở nhiệt độ phòng) phản ứng xảy ra nhanh (trong vòng 1-2 giờ), sạch (ít sản phẩm phụ và đồng phân α), hiệu suất cao (>83%), tiêu tốn ít tác nhân phản ứng đắt tiền. Không những thế, sản phẩm phản ứng rất dễ tinh chế, chỉ cần kết tinh thay cho việc tiến hành siccation.

Cải tiến quy trình tổng hợp các dẫn xuất ete chứa flo của artemisinin **1** và **2** đáp ứng việc điều chế một lượng lớn các hoạt chất phục vụ nghiên cứu thử nghiệm sinh học và tiến tới xây dựng công nghệ sản xuất quy mô pilot.

Trong thực nghiệm đã sử dụng các hoá chất như sau:

- Dihydroartemisinin đạt tiêu chuẩn Dược điển;
- Dung môi *n*-hexan tinh khiết PA của Trung Quốc;
- Xúc tác $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ của Hãng Merck;
- Các hoá chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích.

Đánh giá các tính chất:

- Đo điểm chảy trên máy Electrothermal IA 9200;
- Các phổ cộng hưởng từ hạt nhân đo trên máy Bruker Avance 500.

1. Tổng hợp 10β -(trifluoroetoxy)dihydroartemisinin I

10 ml $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ được cho vào hỗn hợp 100 g DHA và 70 ml pentafluopropanol, khuấy trong 1000 ml *n*-hexan ở nhiệt độ phòng (khoảng 20°C). Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng. Phản ứng kết thúc sau 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bicacbonat 10% và nước muối. Lớp dung môi hữu cơ được làm khan bằng Na_2SO_4 và cô quay dưới áp suất thấp.

Hiệu suất 87%.

Các hằng số vật lý của sản phẩm như sau:

Điểm chảy: 115-116°C (*n*-hexan).

Độ quay cực $[\alpha]_D = 71^\circ$ ($c=1,75$; MeOH).

Phân tích nguyên tố: tính theo $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_5$: C 55,73; H 6,88. Thực nghiệm: C 55,80; H 6,77.

Dữ kiện phổ cộng hưởng từ trùng khớp với tài liệu [12]:

^1H NMR δ 0,85 (d, $^3J=6$ Hz, 3H, CH_3 -15); 0,9 (d, $^3J=7,5$ Hz, #H, CH_3 =16); 1,2 (m, 1H, H-5a); 1,25 (m, 1H, H_A -5); 1,3 (m, 1H, H-6); 1,35 (s, 3H, CH_3 -14); 1,45 (m, H-8a); 1,65 (m, 2H, CH_2 -7); 1,7-1,9 (m, 3H); 2,05 (ddd, $^2J=14,5$ Hz, $^3J=4,7$ Hz, $^3J=3,2$ Hz, 1H, H_A -4); 2,3 (ddd, $^2J=14,5$ Hz, $^3J=13,3$ Hz, $^3J=3,9$ Hz, 1H, H_B -4); 2,65 (ddd, $^2J=7,5$ Hz, $^3J=4,5$ Hz, $^3J=3,6$ Hz, 1H, H-9); 3,9 (dq, $J_{AB}=12,3$ Hz, $^3J_{PH}=8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{-CF}_3$); 4,06 (dq, $J_{AB}=12,3$ Hz, $^3J_{FH}=8,8$ Hz, 1H, $\text{CHH}_B\text{-CF}_3$); 4,8 (d, $^3J=3,6$ Hz, 1H, H-10); 5,34 (s, 1H, H-12); ^{13}C NMR δ 12,4 (C-16); 20,0 (C-15); 24,0 (C-8); 24,4 (C-5); 25,8 (C-14); 30,4 (C-9); 34,3 (C-7); 36,1 (C-4); 37,1 (C-6); 44,0 (C-8a); 52,3 (C-5a); 64,8 (q, $^2J_{CF}=34$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CF}_3$); 80,7 (C-12a); 87,9 (C-12); 102,4 (C-10); 104,0 (C-3); 123,7 (q, $^1J_{CF}=278$ Hz, CF_3).

2. Tổng hợp 10β -(pentafluopropoxy)dihydroartemisinin 2

Phản ứng tương tự như trên theo cùng tỉ lệ mol của xúc tác và các chất tham gia phản ứng. Sản phẩm được kết tinh và rửa trong *n*-hexan lạnh (-10°C). Thu được 121 g sản phẩm tinh khiết, hiệu suất 83%.

Các hằng số vật lý của sản phẩm như sau:

Điểm chảy 57-58°C (*n*-hexan).

Độ quay cực $[\alpha]_D^{20} +133^\circ$ (c=2,0; CH₃OH).

Phân tích nguyên tố: tính theo C₁₈H₂₅F₅O₅: C 51,92; H 6,05. Thực nghiệm: C 51,98; H 6,17.

Dữ kiện NMR trùng khớp với tài liệu [11]:

¹H NMR δ 0,9 (m, 1H), 0,92 (d, ³J=7,2 Hz, 3H, 16-CH₃), 0,95 (d, ³J=6 Hz, 3H, 15-CH₃); 1,2 (m, 2H); 1,45 (s, 3H, 14-CH₃); 1,7 (m, 5H); 1,9 (m, 2H); 1,7 (m, 5H); 2,30 (ddd, ²J=15 Hz, ³J=13 Hz, ³J=4,2 Hz, 1H, H_B-4); 3,90 (dtq, J_{AB}=13 Hz, ³J_{HF}=12,7 Hz, ⁴J_{HF}=0,7 Hz, 1H, CHH_A-CF₂) và 4,20 (dtq, J_{AB}=13 Hz, ³J_{HF}=12,7 Hz, ⁴J_{PH}=0,7 Hz, 1H, CHH_B-CF₂=); 4,85 (d, ³J=3,5 Hz, 1H, H-10); 5,35 (s, 1H, H-12); ¹³C NMR δ 12,4 (C-16); 20,0 (C-15); 24,0 (C-8); 24,3 (C-5); 26,0 (C-14); 30,6 (C-9); 34,5 (C-7); 36,2 (C-4); 37,4 (C-6); 44,0 (C-8a); 52,5 (C-5a); 64,4 (t, ²J_{CF}=27 Hz, CH₂-CF₃); 80,9 (C-12a); 88,1 (C-12); 102,8 (-10); 104,7 (C-3); 119,4 (q, ¹J_{CF}=229 Hz, CF₃=).

Theo các quy trình trên, đã tổng hợp được 100 g chất 1 và 500 g chất 2 đạt yêu cầu chất lượng để thử hoạt tính chống sốt rét. Có thể tiến hành tổng hợp ở quy mô 100 g/mẻ.

Như vậy, ở Viện Hoá học công nghiệp đã làm chủ được các công nghệ tách chiết artemisinin từ cây thanh hao hoa vàng, bán tổng hợp dihydroartemisinin (DHA), arteete, artemete, artesunat và các dẫn xuất của artemisinin chứa flo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. D.L Klaymann. Science. 31, May (1985) Vol 228, P.1049.
2. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, in lần thứ 9. NXB Y học, 2000, tr.642.
3. www.cpmedia.com: Artemisinin: Malaria's Magic Bullet?
4. S.Tonmunphean, S.Irle, S.Kokpol, V.Parasuk, P.Wolschann. J.Mol. Structure (Theochem), vol.454, 87-90 (1998): Ab initio and density functional study on singlet and triplet states of artemisinin.

5. Mai Tuyên, Phạm Ngọc Hà, Lê Cảnh Hòa, Nguyễn Văn Chính, Trương Đình Thạc. *Tuyển tập Công trình khoa học công nghệ 50 năm Viện Hoá học công nghiệp*, Hà Nội, 2005, tr.588-591.
6. P.Buchs, A.Brossi. EP 0330520 A1 (Feb.27, 1989): *Synthesis of artemisininelactol derivatives*.
7. Z.Y.Song, K.C.Zhao. *Proc.Chin.Acad.Med.Sci.*, Peking Union Med. Coll., 4, pp.229-234 (1989): *Studies of qinghaosu and its active derivatives in biological materials and their pharmacokinetics*.
8. I.S .Lee, C.D. Huffort. *Pharmacol. Ther.*, vol. 48, 345-355 (1990).
9. Yu Ming Pu, D.S.Torok and H.Ziffer. *J.Med.Chem.*, 38, 4120-4124 (1995): *Synthesis and antimalarial activities of several fluorinated artemisinin derivatives*.
10. X.D.Luo, C.C.Shen. *Med.Res.Rev.* 7, 29-52 (1987): *The chemistry, pharmacology and clinical application of qinghaosu (artemisinin) and its derivatives*.
11. F.Chorki, F.Grellepois, B.Crouse, D.H.Vu, V.H.Nguyen, D.Bonnet-Delpon and J.P.Bégué. *Org.Lett.*, 4(5), 757-759 (2002): *First Synthesis of 10 α -(trifluoromethyl)deoxoartemisinin*.
12. T.T.N.Truong, C.Menage, J.P.Bégué, D.Bonnet Delpon and J.C.Gantier. *J.Med.Chem.*, 41, 4101-4108 (1998): *Synthesis and antimalarial activities of fluoroalkyl derivatives of dihydroartemisinin*.
13. Trương Đình Thạc, Nguyễn Văn Chính, Đặng Thuý Hạnh, Trương Thanh Nga, J.P.Bégué. *Công trình khoa học công nghệ chuyên ngành hữu cơ-hoá dầu-xúc tác*. Báo cáo tại Hội nghị khoa học nhân dịp kỷ niệm 45 năm ngày thành lập Viện Hoá học công nghiệp, Hà Nội, 26/12/2000, tr.50-54.
14. Trương Đình Thạc, Trương Thanh Nga, Phạm Ngọc Hà, Nguyễn Văn Chính, Đặng Thuý Hạnh, J.P.Bégué. *Nghiên cứu tổng hợp hợp chất chứa flo của artemisinin làm thuốc chống sốt rét*. *Tuyển tập báo cáo Hội nghị Hoá học toàn quốc lần thứ ba “Hoá học vì sự nghiệp công nghiệp hoá, hiện đại hoá đất nước”, Tập 1, Hà Nội, 1-2/10/1998*, tr.168-171.
15. Võ Văn Chi. *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. NXB Y học, Hà Nội, 1997.

Chương 2

BÁN TỔNG HỢP TRÊN CƠ SỞ EUGENOL

Eugenol là thành phần chính trong tinh dầu hương nhu. Tinh dầu hương nhu được cất từ cây hương nhu quen thuộc ở nước ta. Trong tinh dầu hương nhu, hàm lượng eugenol đạt tới 80-85%[1].

Ở Việt Nam, cây hương nhu gồm hai loại là hương nhu tía và hương nhu trắng [2]. Cây hương nhu tía có tên khoa học là *Ocimum sanctum* L., là loại cây nhỏ, chiều cao có thể lên tới 1,5 m. Thân và cành thường có màu tía, có lông quặp, lá có cuống dài, thuôn hình mác hay hình trứng, dài 1-5 cm, mép có răng cưa, hai mặt đều có lông, hoa màu tím, mọc thành chùm, xếp thành từng vòng từ 6 đến 8 chiếc trên chùm, ít khi phân nhánh. Lá và hoa có mùi đinh hương (hình 2.1).



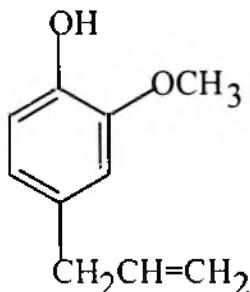
Hình 2.1. Cành cây hương nhu tía *Ocimum sanctum* L.

Cây hương nhu trắng (*Ocimum gratissimum* L.) là loại cây thường cao hơn loại hương nhu tía. Lá mọc đối, có cuống, phiến lá dài 5-10 cm, hình trứng nhọn, phía cuống thon, mép có khía thô. Trên gân chính của lá có lông.

Cây hương nhu tía thường được trồng để làm thuốc, còn hương nhu trắng mọc hoang, nhiều nhất ở các tỉnh Quảng Ninh, Hà Giang, Tuyên Quang, Hải Dương, Hưng Yên...

Cả hương nhu tía và hương nhu trắng đều có tinh dầu. Thành phần chính trong tinh dầu hương nhu là eugenol.

Eugenol có tên hoá học là 2-metoxy-4-(2-propenyl)phenol hay 4-allyl-2-methoxyphenol. Công thức phân tử $C_{10}H_{12}O_2$. Trọng lượng phân tử 164,20. Công thức cấu tạo như sau:



Eugenol có nhiệt độ nóng chảy -9,2 đến -9,1°C, còn nhiệt độ sôi là 255°C, chỉ số khúc xạ $n_D^{20} = 1,5410$. Ở nhiệt độ thường, eugenol là chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt. Tỉ khối ở 20°C là $d_4^{20} = 1,0644$. Để ngoài không khí và ánh sáng dần dần bị sẫm màu. Eugenol hầu như không tan trong nước, trộn lẫn được với etanol, cloroform và ete. Eugenol có thể dùng để dẫn dụ côn trùng và để sản xuất vanilin. Trong khoa răng, eugenol được dùng để giảm đau và sát trùng.

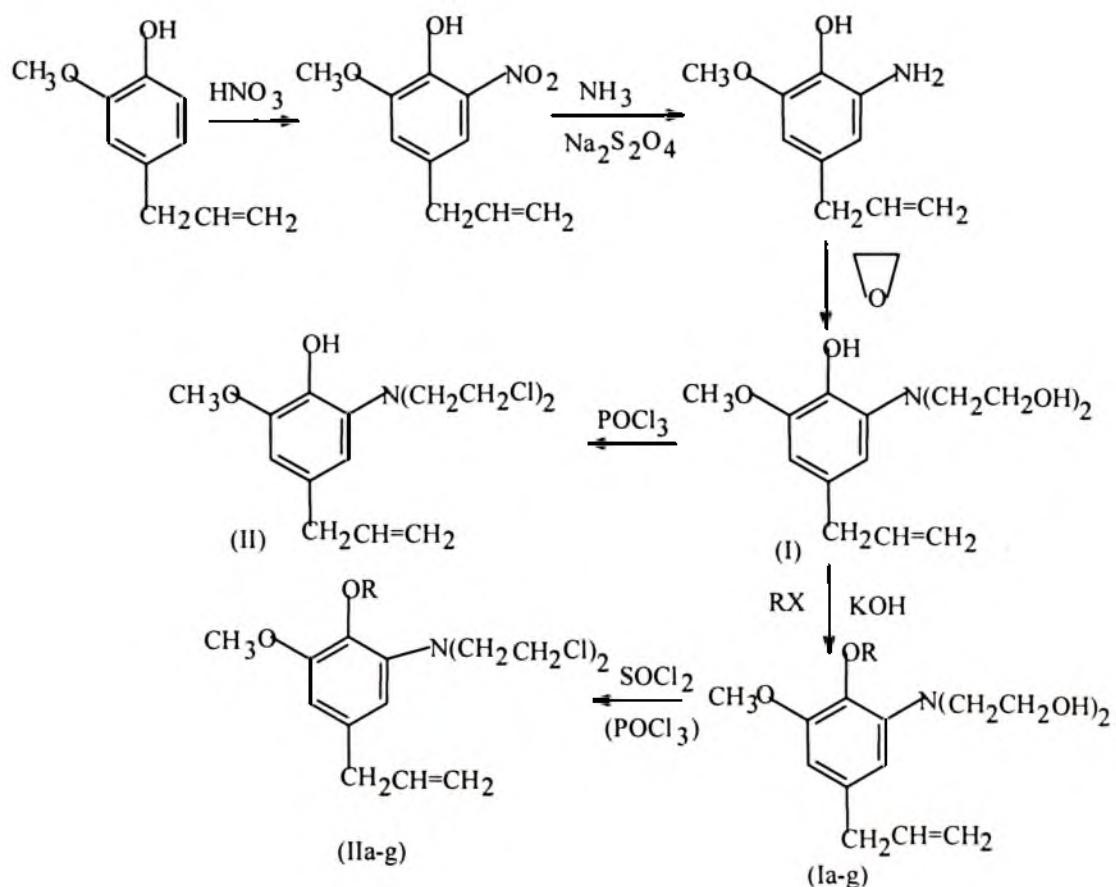
Ở Viện Hoá học công nghiệp đã có những nghiên cứu bán tổng hợp trên cơ sở eugenol theo hướng tìm dẫn xuất có khả năng hạ nhiệt cơ thể, có tác dụng chống ung thư và nhất là có khả năng dẫn dụ ruồi vàng hại cam.

2.1. TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT DI-(2-CLOETYL) AMINO CỦA EUGENOL VÀ NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH CHỐNG UNG THƯ

Công trình nghiên cứu này hướng đến việc tổng hợp một số dẫn xuất của eugenol có chứa nhóm chức N-bis-(2-cloetyl)amino- và nghiên cứu

hoạt tính chống ung thư, cụ thể là các dẫn xuất của 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminoeugenol và 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminometyleugenol [3]. Vì trong các loại thuốc chống ung thư có một nhóm chất chứa nhóm N-ipyrin hay N-bis-(cloetyl)amino, còn eugenol hay 2-methoxy-4-(2-propenyl)-phenol là thành phần chính của tinh dầu hương nhu, một nguyên liệu rất phổ biến ở nước ta.

Trong nghiên cứu đã tiến hành tổng hợp hai dãy hợp chất: hợp chất 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminoeugenol và các dẫn xuất được tổng hợp theo sơ đồ hình 2.2 và kết quả được trình bày trong bảng 2.1. Còn hợp chất 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminometyleugenol và các dẫn xuất được tổng hợp theo sơ đồ hình 2.3 và kết quả được trình bày trong bảng 2.2.



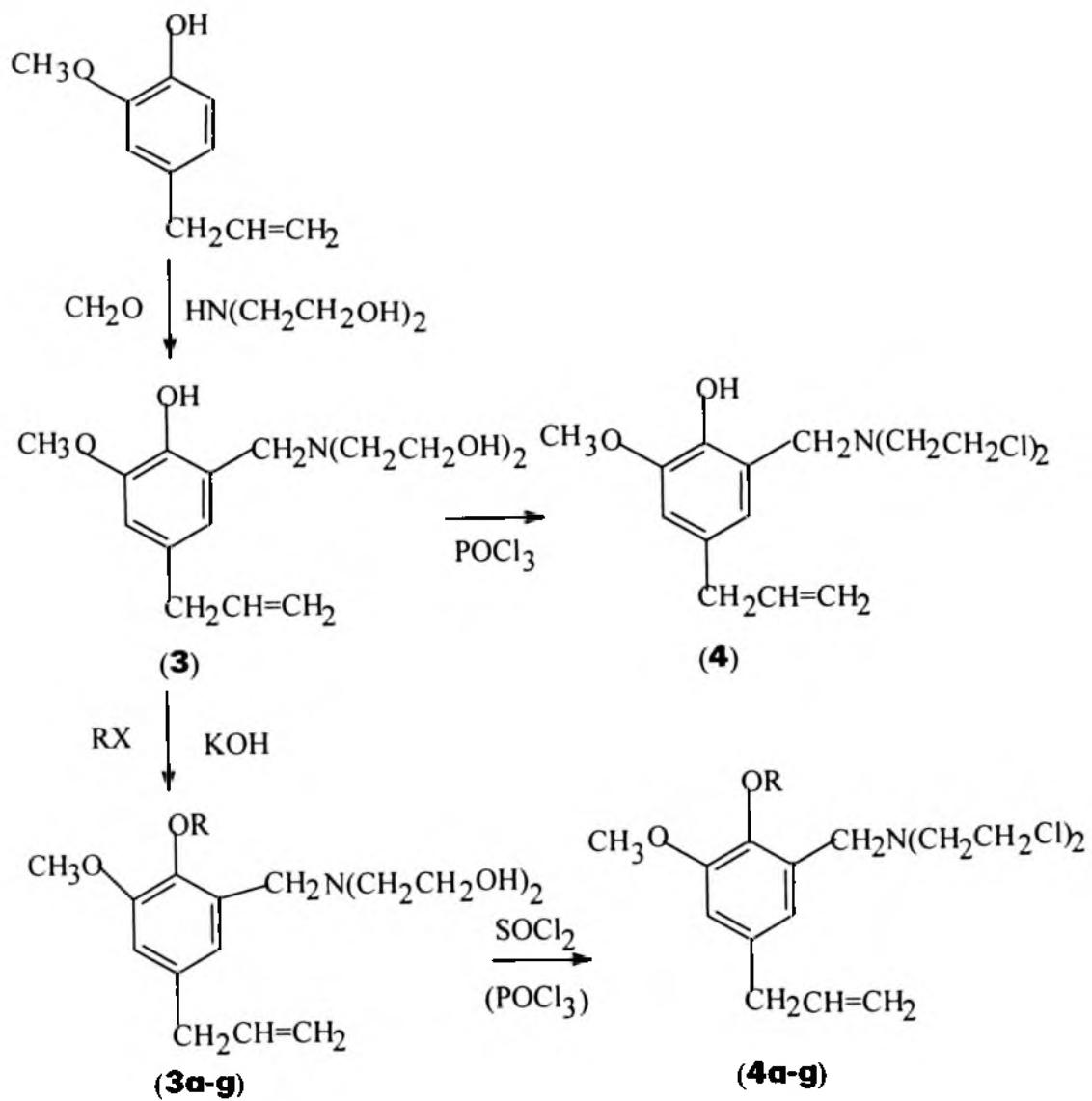
Hình 2.2. Tổng hợp 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminoeugenol và các dẫn xuất

Bảng 2.1. Các dẫn xuất dihydroxy và dicloetyl của eugenol

Hợp chất	R	Công thức	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)	R_f	TLC
1	-H	$C_{14}H_{22}NO_4$	10	77	0,42	C/M=9/1
1a	-CH ₃	$C_{15}H_{23}NO_4$	16	76	0,74	C/M=9/1
1b	-C ₂ H ₅	$C_{16}H_{25}NO_4$	24	80	0,76	C
1c	-nC ₃ H ₇	$C_{17}H_{27}NO_4$	24	81	0,66	C/M=17/1
1d	-CH ₂ C ₆ H ₅	$C_{21}H_{27}NO_4$	16	84	0,70	C/M=9/1
1e	-COCH ₃	$C_{16}H_{23}NO_5$	24	56	0,68	C/M=9/1
1f	-COC ₂ H ₅	$C_{17}H_{25}NO_5$	24	62	0,72	C/M=9/1
1g	-COC ₆ H ₅	$C_{21}H_{25}NO_5$	24	58	0,78	C/M=9/1
2	-H	$C_{14}H_{19}NO_2Cl_2$	1	56	0,90	C
2a	-CH ₃	$C_{15}H_{21}NO_2Cl_2$	6	74	0,83	C
2b	-C ₂ H ₅	$C_{16}H_{23}NO_2Cl_2$	5	57	0,65	C/E=1/1
2c	-nC ₃ H ₇	$C_{17}H_{25}NO_2Cl_2$	5	63	0,93	C/M=19/1
2d	-CH ₂ C ₆ H ₅	$C_{21}H_{25}NO_2Cl_2$	6	67	0,85	C
2e	-COCH ₃	$C_{16}H_{21}NO_2Cl_2$	24	60	0,82	C/M=19/1
2f	-COC ₂ H ₅	$C_{17}H_{23}NO_2Cl_2$	24	64	0,86	C/M=19/1
2g	-COC ₆ H ₅	$C_{21}H_{23}NO_2Cl_2$	24	55	0,80	C/M=19/1

Ghi chú: C- cloroform; M- metanol; E- etyl axetat;

TLC-thin layer chromatography : sắc ký bản mỏng.



R: -CH₃ (a); -C₂H₅ (b); -n-C₃H₇ (c); -CH₂C₆H₅ (d)

-COCH₃ (e); -COC₂H₅ (f); -COC₆H₅ (g)

Hình 2.3. Tổng hợp các dẫn xuất dihydroxy và dicloetyl của eugenol

Bảng 2.2. Tổng hợp các dẫn xuất dihydroxy và dictloetyl của eugenol

Hợp chất	R	Công thức	Thời gian (giờ)	Hiệu suất (%)	R_f	TLC
3	-H	$C_{15}H_{23}NO_4$	12	74	0,42	C/M=9/1
3a	-CH ₃	$C_{16}H_{25}NO_4$	16	61	0,71	C/M=9/1
3b	-C ₂ H ₅	$C_{17}H_{27}NO_4$	24	71	0,64	C/M=9/1
3c	-nC ₃ H ₇	$C_{18}H_{29}NO_4$	24	64	0,62	C/M=9/1
3d	-CH ₂ C ₆ H ₅	$C_{22}H_{29}NO_4$	16	53	0,66	C/M=15/1
3e	-COCH ₃	$C_{17}H_{25}NO_5$	24	52	0,65	C/M=9/1
3f	-COC ₂ H ₅	$C_{17}H_{25}NO_5$	24	66	0,68	C/M=9/1
3g	-COC ₆ H ₅	$C_{18}H_{27}NO_5$	24	65	0,73	C/M=9/1
4	-H	$C_{14}H_{19}NO_2Cl_2$	2	72	0,86	C
4a	-CH ₃	$C_{16}H_{23}NO_2Cl_2$	5	69	0,80	C
4b	-C ₂ H ₅	$C_{17}H_{25}NO_2Cl_2$	5	39	0,77	C
4c	-nC ₃ H ₇	$C_{18}H_{27}NO_2Cl_2$	5	61	0,74	C
4d	-CH ₂ C ₆ H ₅	$C_{22}H_{27}NO_2Cl_2$	5	66	0,82	C
4e	-COCH ₃	$C_{17}H_{24}NO_2Cl_2$	24	55	0,89	C
4f	-COC ₂ H ₅	$C_{18}H_{25}NO_2Cl_2$	24	51	0,85	C/M=19/1
4g	-COC ₆ H ₅	$C_{22}H_{25}NO_2Cl_2$	24	47	0,69	C/M=19/1

Ghi chú: C- cloroform; M- metanol.

Chi tiết quá trình tổng hợp được thực hiện theo trình tự như sau:

Điều chế 6-nitroeugenol [1]: Hoà tan 0,1 mol eugenol trong 250 ml dietyl ete, rồi thêm vào đó 5 ml axit HNO₃ đậm đặc ($d=1,48$), giữ hỗn hợp ở nhiệt độ phòng 24 giờ, rồi trung hoà bằng dung dịch KOH trong etanol. Kết tủa den KNO₃ được tách ra, lọc bỏ và tiếp tục trung hoà nước lọc, thu được kết tủa kali nitro eugenolat. Lọc, rửa kết tủa bằng ete, sấy ở nhiệt độ phòng, hòa tan trong 100 ml nước, rồi thêm axit H₂SO₄ loãng cho đến pH 4-5, thì thu được kết tủa vàng. Nhiệt độ nóng chảy 44-45°C. Hiệu suất 65%. $R_f = 0,72$ TLC (C/M = 9/1), (C-cloroform, M- metanol).

Điều chế 6-aminoeugenol: Hoà tan 0,05 mol nitroeugenol và 100 ml amoniac vào 200 ml nước, khuấy mạnh, rồi thêm từ từ dung dịch 105 g natri hyposulfit Na₂S₂O₃ trong 300 ml nước. Sau 10 phút, bắt đầu xuất hiện những tinh thể sáng của amino eugenol. Dung dịch được chiết bằng dietyl

ete mà không lọc, rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Cắt loại hết dung môi, thu được tinh thể, kết tinh lại trong metanol tuyệt đối. Hiệu suất 64%. Nhiệt độ nóng chảy 85-86°C. $R_f = 0,56$ TLC (C:M=9:1).

Điều chế 6-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)aminoeugenol (1): Hoà tan 0,02 mol aminoeugenol vào 50 ml metanol tuyệt đối, làm lạnh đến 0°C, rồi thêm 3 ml etylen oxit, khuấy mạnh trong 2 giờ ở 0°C, rồi nâng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ phòng. Cắt loại dung môi, thu được sản phẩm ở dạng dầu. Hiệu suất 77%. $R_f = 0,42$ TLC (C:M=9:1).

Điều chế các ete của 6-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)aminoeugenol (1a-d): Hoà tan 0,02 mol 1 trong 120 ml etanol, rồi trộn với dung dịch 0,02 mol KOH trong 80 ml nước. Khuấy mạnh và thêm 0,06 mol ankyl halogenua, rồi đun hồi lưu. Cắt loại etanol, rồi chiết bằng cloroform, rửa bằng dung dịch KOH 10% (3x50 ml). Làm khan bằng CaCl_2 , cắt loại hết dung môi, thu được sản phẩm (bảng 2.1).

Điều chế các este của 6-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)aminoeugenol (1e-g): Hoà tan 0,02 mol 1 vào dung dịch 0,02 mol KOH trong 50 ml etanol tuyệt đối. Khuấy hỗn hợp và cho thêm từng giọt, rồi khuấy tiếp trong 24 giờ. Cắt loại etanol, chiết bằng cloroform, rửa bằng dung dịch KOH 10% (3x 50 ml). Làm khan bằng CaCl_2 , cắt loại hết dung môi, thu được sản phẩm (bảng 2.1).

Điều chế 6-N,N-bis-(2-cloetyl)aminoeugenol (2a-g): 0,02 mol hợp chất bis-(2-hydroxyethyl) 1a-g được hòa tan trong 10 ml cloroform, khuấy đều, rồi thêm 4 ml etanol tuyệt đối và 1 ml tional clorua. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C, rồi cho thêm 7 ml tional clorua. Sau đó, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng 5-24 giờ, cắt loại hết dung môi. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel), dung môi cloroform (bảng 2.1).

Điều chế 6-N,N-bis-(2-hydroxyethyl)aminometyleugenol (3): 0,055 mol eugenol và 0,05 mol di(2-hydroxyethyl)amin được hòa tan trong 50 mltoluen, đun nhẹ đến 25-30°C, rồi vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 3,6 ml (0,05 mol) dung dịch formalin 36% trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được đun hồi lưu trong 12 giờ. Cắt loại hết toluen. Phần còn lại được xử lý bằng axit HCl loãng đến pH 3. Chiết bằng etyl axetat (3x 50 ml). Lớp nước được tách ra và trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 đến pH 9-10. Bazơ Manich được tách ra như một lớp dầu, chiết bằng 100 ml etyl axetat, rửa bằng nước, làm khan bằng Na_2SO_4 , cắt loại hết etyl axetat, thu được sản phẩm (bảng 2.2).

Điều chế các dẫn xuất còn lại 3a-g, 4, 4a-g: Những dẫn xuất này được điều chế tương tự như các dẫn xuất 1a-g, 2, 2a-g, như đã trình bày ở trên. Kết quả thí nghiệm được trình bày trong bảng 2.2.

Cấu trúc của các hợp chất được nghiên cứu bằng phổ hồng ngoại và phổ cộng hưởng từ nhân.

Trên phổ IR xuất hiện các đỉnh ở 1320 cm^{-1} đặc trưng cho liên kết C-N; 3400 cm^{-1} (γ_{OH}) và 1260 cm^{-1} (δ_{OH}) đặc trưng cho nhóm OH; 2800 cm^{-1} (γ_{CO}) và 1450 cm^{-1} (δ_{CO}) đặc trưng cho nhóm CH_3O ; $1150-1050\text{ cm}^{-1}$ (γ_{CO}) đặc trưng cho nhóm ete -C-O-C-; và $1740-1730\text{ cm}^{-1}$ ($\gamma_{C=O}$) đặc trưng cho nhóm este -O-CO- .

Trên phổ 1H -NMR có các đỉnh: singlet ở $3,70-4,00\text{ ppm}$ của 3 H trong nhóm $-CH_3O$; singlet rộng ở khoảng $4,00-4,20\text{ ppm}$ ứng với các proton trong nhóm -OH, biến mất khi đổi bằng D_2O ; multiplet ở $5,60-5,80\text{ ppm}$ ứng với 1H trong nhóm $-CH=$; hai singlet ở $6,50$ và $6,70\text{ ppm}$ ứng với 2 H trong nhân benzen. Các proton trong nhóm metylen trong $-CH_2Cl$ và $-N-CH_2$ cho các tín hiệu ở khoảng $3,20-3,80\text{ ppm}$.

Thử hoạt tính sinh học

Các dẫn xuất dicloetyl 2, 2a-g và 4a-g đã được thử nghiệm chống lại sự sinh trưởng của tế bào ung thư lympho dạng P3HR-1. Phương pháp thử nghiệm được dùng là MTT và được mô tả tóm tắt như sau: các tế bào được cấy trong môi trường RPMI-1640 (Flow) theo nồng độ 10^5 tế bào/ml và chia đều ra các ô nhỏ ($100\text{ }\mu l/ô$). Sau đó, ủ ở nhiệt độ $37^\circ C$ trong môi trường 5% CO_2 24 giờ. Các hợp chất nghiên cứu được cho vào với các nồng độ $0,0125$; $0,0125 \cdot 10^{-1}$; $0,0125 \cdot 10^{-2}$ và $0,0125 \cdot 10^{-3}\text{ mmol/ml}$. Ở nhóm đối chứng được cho thêm $10\text{ }\mu l$ môi trường vào mỗi ô. Sau đó, lại ủ ở nhiệt độ $37^\circ C$ trong môi trường 5% CO_2 24 giờ, rồi cho MTT [3-(4,5-dimethyltiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolyl bromua] vào $10\text{ }\mu l/ô$. Độ sinh trưởng của tế bào được đọc bằng máy quang phổ UNISCAN TITEREC với bước sóng 580 nm .

Hoạt tính sinh học được tính như sau:

$$T/C\% = \frac{OD_{dc} - OD_{kc}}{OD_{dc}} \times 100\%$$

trong đó, OD_{dc} - giá trị nồng độ quang học trung bình của các tế bào đối chứng;

OD_{ks} - giá trị nồng độ quang học trung bình của các tế bào khảo sát.

Kết quả thử nghiệm được trình bày trong bảng 2.3 với nồng độ khảo sát là 0,0125 mmol/ml.

Bảng 2.3. Hoạt tính chống ung thư của các dẫn xuất dicloetyl của eugenol

Hợp chất	R	Hoạt tính (T/C%)
2	-H	52,7
2a	-CH ₃	53,1
2b	-C ₂ H ₅	2,0
2c	-nC ₃ H ₇	10,0
2d	-CH ₂ C ₆ H ₅	3,0
2e	-COCH ₃	5,0
2f	-COC ₂ H ₅	50,1
2g	-COC ₆ H ₅	30,0
4	-H	24,0
4a	-CH ₃	63,0
4b	-C ₂ H ₅	7,0
4c	-nC ₃ H ₇	6,0
4d	-CH ₂ C ₆ H ₅	50,0
4e	-COCH ₃	58,0
4f	-COC ₂ H ₅	44,0
4g	-COC ₆ H ₅	48,0

Từ bảng 2.3 có thể nhận thấy rằng các dẫn xuất 6-N,N-bis-(2-cloetyl)amino-methyl-eugenol (2, 2a-g) có hoạt tính cao hơn so với các dẫn xuất 6-N,N-bis-(2-cloetyl)amino-eugenol (4,4a-g), có nghĩa là khi nhóm N-iperit cách xa nhân benzen bằng một nhóm CH₂, thì hoạt tính tăng lên. Mặt khác, hoạt tính của các hợp chất cũng phụ thuộc vào nhóm thế R ở nhóm OH. Khi R là methyl CH₃-, propionyl -COC₂H₅, hoặc benzyl -COC₆H₅, thì hợp chất tương ứng ở cả hai nhóm (2a, 2f, 2g) và (4a, 4f, 4g) đều có hoạt tính cao.

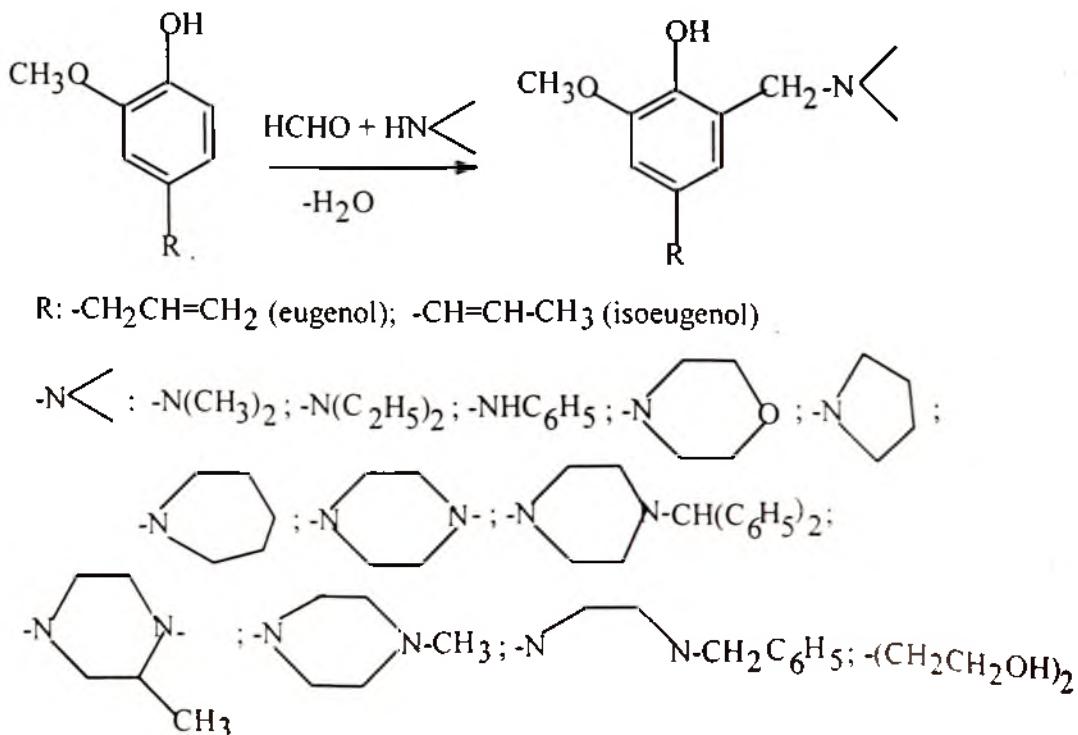
Như vậy là đã tổng hợp được 16 hợp chất mới từ eugenol có nhóm đ-(2-cloetyl)amino trong phân tử, bao gồm các dẫn xuất của 6-N,N-bis-(2-

cloethyl)amino-eugenol (nhóm 1) và các dẫn xuất của 6-N,N-bis-(2-cloethyl)amino-metyl-eugenol (nhóm 2). Cấu trúc của tất cả các hợp chất được chứng minh bằng phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ hạt nhân. Kết quả nghiên cứu hoạt tính sinh học cho thấy nhóm 2 có hoạt tính cao hơn nhóm 1. Ngoài ra, các dẫn xuất với các nhóm methyl, propionyl hay benzoyl đều cho những kết quả tốt hơn.

2.2. TỔNG HỢP VÀ NGHIÊN CỨU TÍNH CHẤT HẠ NHIỆT CỦA CÁC BAZƠ MANICH TỪ EUGENOL VÀ ISOEUGENOL

Một trong những dược tính quan trọng của eugenol là khả năng hạ nhiệt [1]. Để làm tăng khả năng ứng dụng của eugenol theo hướng này, có thể biến tính nó thành những bazơ Manich. Một công trình nghiên cứu đã được thực hiện nhằm tổng hợp các bazơ Manich từ eugenol và isoeugenol, đồng thời nghiên cứu hoạt tính của chúng đối với khả năng hạ nhiệt ở chuột [4].

Quá trình tổng hợp các bazơ Manich của eugenol và isoeugenol được thực hiện theo sơ đồ sau đây:



Phản ứng giữa eugenol (hay isoeugenol), formandehit và amin được thực hiện theo bốn cách khác nhau tuỳ thuộc vào cấu trúc và tính chất của amin tương ứng.

Cách A: 0,05 mol amin và 0,025 mol paraformandehit được hoà tan trong 50 ml etanol. Đun cách thuỷ nhẹ hỗn hợp cho đến khi hoà tan hoàn toàn, rồi làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Sau đó, cho thêm 20 ml dung dịch etanol có chứa 0,025 mol eugenol (hay isoeugenol) (0,05 mol cho các bazơ 7, 19, 21). Khuấy liên tục hỗn hợp trong 1 giờ, rồi đun hồi lưu trong 14 giờ. Sau khi làm lạnh bazơ tách ra ở dạng kết tủa trắng. Lọc, rửa bằng etanol lạnh và sấy khô ở nhiệt độ phòng.

Cách B: 0,055 mol eugenol (hay isoeugenol) và 0,05 mol amin được hoà tan trong 50 ml toluen. Dung dịch được đun nhẹ đến 25-30°C, rồi vừa khuấy vừa nhỏ từ từ 3,6 ml (0,05 mol) dung dịch formalin 36% trong khoảng 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được đun hồi lưu trong 10-12 giờ. Cắt loại hết toluen. Phần còn lại được xử lý bằng axit HCl loãng đến pH 3. Chiết bằng etyl axetat (3x50 ml). Lớp nước được tách ra và trung hoà bằng dung dịch Na₂CO₃, đến pH 9-10. Bazơ Manich được tách ra dưới dạng lớp dầu, chiết bằng 100 ml etyl axetat, rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄ khan. Chung cất hết etyl axetat. Thu được bazơ.

Cách C: Điều chế 1,4-bis-(6-eugenyl-metyl)-2-metyl-piperazin (bazơ 9): hỗn hợp 0,06 mol eugenol và 0,03 mol 2-metyl-piperazin được làm lạnh đến 0°C, rồi vừa khuấy vừa nhỏ giọt từ từ 4,6 ml dung dịch formalin 36% trong vòng 20 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, rồi đun hồi lưu liên tục trong 2 giờ. Cho thêm axit HCl loãng cho đến khi đạt pH 2-3. Muối hydro clorua được tách ra dưới dạng kết tủa. Lọc, rửa bằng etanol, rồi hoà tan kết tủa bằng nước, trung hoà dung dịch bằng Na₂CO₃, đến pH 9-10. Chiết bằng 100 ml etyl axetat, làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Chung cất đến khô dung môi. Thu được sản phẩm.

Cách D: Điều chế bazơ Manich với anilin (các bazơ 3 và 15): hoà tan 0,1 mol eugenol (hay isoeugenol) và 0,1 mol anilin trong 40 ml heptan. Đun dung dịch đến 95-100°C và cho thêm vào đó 7,2 ml (0,1 mol) formalin 36%. Đun sôi hỗn hợp trong khoảng 2 giờ. Rửa dung dịch thu được bằng nước nóng (4x50 ml), rồi làm lạnh. Kết tủa thu được được kết tinh trong metanol.

Quá trình diễn ra các phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Kết quả tổng hợp được trình bày trong các bảng 2.4 và 2.5.

Bảng 2.4. Tổng hợp bazơ Manich của eugenol

STT	-N	Cách	Hiệu suất(%)	T_{nc}/n_D^{20}	R, TLC
1	-N(CH ₃) ₂	B	54	1,5361	0,38-a
2	-N(C ₂ H ₅)	B	67	1,511	0,30-c
3	-NH(C ₆ H ₅) ₂	D	55	132-5°C	0,89-b
4		B	81	1,5448	0,60-d
5		B	82	1,5448	0,30-a
6		B	60	1,5415	0,34-d
7		A	94	149-50°C	0,89-a
8		A	66	159-60°C	0,90-d
9		C	70	1,558	0,80-a
10		A	62	86-87°C	0,45-a
11		A	67	84-85°C	0,78-b
12	-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	B	74	1,5311	0,59-b

Hệ dung môi TLC: a- cloroform/metanol=9/1;

b- butanol/axit axetic/nước=5:4:1;

c- cloroform/metanol/benzen=9/1/5;

d- cloroform/metanol/toluene=9/1/5.

Bảng 2.5. Tổng hợp bazơ Manich của isoeugenol

STT	-N	Cách	Hiệu suất (%)	T_{nc}/n_D^{20}	R_i TLC
13	-N(CH ₃) ₂	B	68	1,554	0,40-a
14	-N(C ₂ H ₅)	B	70	1,53	0,34-a
15	-NH(C ₆ H ₅) ₂	D	60	135-6°C	0,91-b
16		B	53	1,556	0,63-d
17		B	58	1,5658	0,38-a
18		B	54	1,56	0,68-a
19		A	64	180-2°C	0,91-a
20		B	79	1,575	0,87-a
21		A	60	170-1°C	0,88-d
22		B	75	1,5518	0,53-a
23		A	85	212-5°C	0,77-b
24		B	74	1,5565	0,69-b

Hệ dung môi TLC: a- cloroform/metanol=9/1;
 b- butanol/axit axetic/ nước=5/4/1;
 c- cloroform/metanol/benzen=9/1/5;
 d- cloroform/metanol/toluene=9/1/5.

Cấu trúc của các hợp chất được nghiên cứu bằng phổ IR và phổ NMR.

Phổ hồng ngoại cho thấy có nhóm $-OH$ hấp thụ với một đỉnh rộng $3400-3600\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động hoá trị γ_{O-H} ; nhóm $-OCH_3$ cho γ_{C-O} ở 2800 cm^{-1} và δ_{C-O} ở 1450 cm^{-1} . Các đỉnh ở $\gamma_{C=C}=3100\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho $CH_2=CH-$ của eugenol và $\gamma_{C=C}=1700-1650\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho $-CH=CH-$ của isoeugenol. Các đỉnh ở $\gamma_{C=C}=1600\text{ cm}^{-1}$ và $\delta_{C-H}=1100-700\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho nhân thơm và các đỉnh ở $\gamma_{C-N}=1580\text{ cm}^{-1}$, cũng như $\delta_{C-N}=1360-1250\text{ cm}^{-1}$ chứng minh cho sự hiện diện của liên kết C-N, tức nhóm amin trong phân tử.

Trên phổ 1H NMR của các hợp chất thu được có các đỉnh: singlet ở $3,70-4,00\text{ ppm}$ của $3H$ nhóm $-CH_3O$, multiplet ở $5,60-5,80$ của $1H$ ở $-CH=$ (eugenol) hoặc $2H$ ở nhóm $-CH=CH-$ (iseugenol), hai singlet đều nhau ở $6,20$ và $6,40$ là của $2H$ nhân benzen. Singlet rộng ở khoảng $9,80-10,00\text{ ppm}$ là của proton H nhóm $-OH$, biến mất khi đổi bằng D_2O . Các proton của piperazin xuất hiện với một singlet rộng vào khoảng $2,20-2,80\text{ ppm}$, còn các amin mạch vòng khác xuất hiện ở $1,70-3,50\text{ ppm}$.

Thử hoạt tính hạ nhiệt

Eugenol, isoeugenol và phần lớn các bazơ Manich điều chế được ở trên đều được thử nghiệm tính giảm nhiệt trên chuột đực giống H với trọng lượng trung bình $22-25\text{ g}$. Nhiệt độ cơ thể của chuột được tăng lên bằng cách tiêm dung dịch 15% men bia vào hai bên hông. Nhóm đối chứng còn được tiêm dung môi (nước hoặc $0,9\%$ NaCl+Tween 80). Các hợp chất được hòa tan trong dung môi, rồi tiêm vào cơ thể con chuột với các liều lượng $1/10 LD_{50}$ của chuột 2 giờ sau khi tiêm men. Nhiệt độ cơ thể được đo ở hậu môn vào các giờ thứ nhất, hai, ba, tư sau khi tiêm men cho nhóm đối chứng và các giờ thứ nhất, hai, ba, tư sau khi tiêm chất cho nhóm khảo sát. Độ giảm nhiệt độ chính là sự chênh lệch nhiệt độ giữa hai nhóm đối chứng và khảo sát ở những thời điểm tương ứng. Do độ chênh lệch này lớn nhất ở giờ thứ ba, nên trong bảng 2.6 nêu kết quả thu được sau 3 giờ. Các số liệu được xử lý theo phương pháp Student-Fischer bằng cách tính yếu tố t-factor.

Từ những kết quả trên có thể nhận thấy rằng eugenol và isoeugenol đều có khả năng hạ nhiệt tương đương nhau. Phần lớn các bazơ Manich, trừ **1, 5, 14** và **22**, đều làm giảm nhiệt độ cơ thể chuột. Hoạt tính mạnh nhất thể hiện ở các hợp chất số **7** và **9** với độ giảm nhiệt độ $2,5^\circ C$. Có lẽ là do trong cấu trúc của hai hợp chất này đều có chứa hai phân tử eugenol.

Bảng 2.6. Thủ nghiệm tính hạ nhiệt của các bazơ Manich

STT hợp chất	Số chuột thí nghiệm	Liều lượng (mg/kg, i.p.)	Độ giảm nhiệt, °C (m±SD)
1	7	5	0,62±0,26
3	6	200	0,96±0,21
5	10	4	0,48±0,09
6	8	25	1,11±0,36
7	9	200	2,85±0,41
8	10	120	1,51±0,59
9	10	93	2,36±0,63
10	8	23	1,11±0,36
11	6	36	0,68±0,15
13	-	-	-
14	7	17	0,58±0,21
16	8	102	0,95±0,39
17	9	10	1,02±0,34
18	10	19	1,13±0,37
19	8	83	1,56±0,47
20	-	-	-
21	10	150	1,63±0,55
22	8	6	0,51±0,19
23	8	34	0,97±0,29
Eugenol	8	53	1,72±0,45
Isoeugenol	8	52	1,62±0,44

Hai hợp chất 7 và 9 được thử nghiệm thêm về tính hạ nhiệt ở các liều lượng thấp hơn, như 1/20; 1/40; 1/60 và 1/100 LD₅₀. Kết quả được nêu trong bảng 2.7.

Từ bảng 2.7 có thể thấy rằng hợp chất 7, tức là 1,4-bis(6-eugenol-metyl)-piperazin, có hoạt tính cao hơn bazơ 9, vì ngay ở liều lượng thấp 1/60 LD₅₀, nó cũng đã làm hạ nhiệt độ khoảng 1°C. Có lẽ đây là một hợp chất có triển vọng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Như vậy là đã tổng hợp được 24 bazơ Manich từ eugenol và isoeugenol theo bốn phương pháp khác nhau. Cấu trúc của các chất được

chứng minh bằng phổ hồng ngoại và cộng hưởng từ nhân. Thủ nghiệm hoạt tính sinh học cho thấy các chất 1,4-bis-(6-eugenylmetyl)-piperazin và 1,4-bis-(6-eugenylmetyl)-2-metylpirerazin có hoạt tính hạ nhiệt cao, hạ thấp nhiệt độ cơ thể chuột khoảng 2-3 °C.

Bảng 2.7. Tính hạ nhiệt của hai hợp chất 7 và 9

Hợp chất	Liều dùng LD ₅₀ (mg/kg)		Độ giảm nhiệt độ FC (m±SD)
7	1/20	100	2,31±0,36
	1/40	50	1,52±0,21
	1/60	33	0,75±0,24
	1/100	10	0,31±0,11
9	1/20	46	1,82±0,25
	1/40	23	1,01±0,33
	1/60	15	0,48±0,16
	1/100	9,3	0,26±0,09

2.3. NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP METYL EUGENOL LÀM CHẤT HẤP DẪN RUỒI ĐỤC QUẢ

Ruồi đục quả là loại côn trùng gây tổn thất lớn cho ngành trồng cam và nhiều loại cây ăn quả khác. Ở nước ta, tỷ lệ cam quả bị ruồi này làm hại có thể lên tới 10% [5].

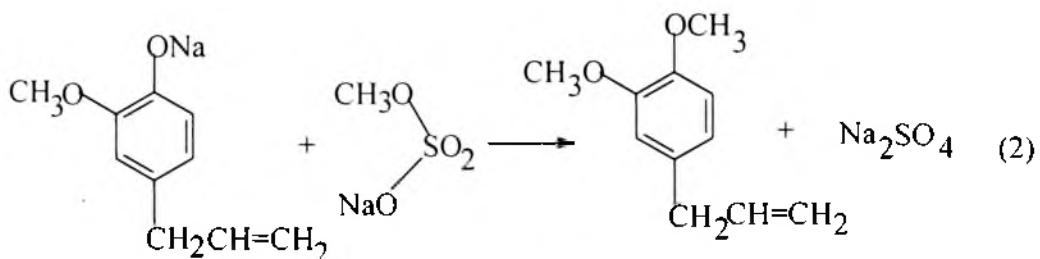
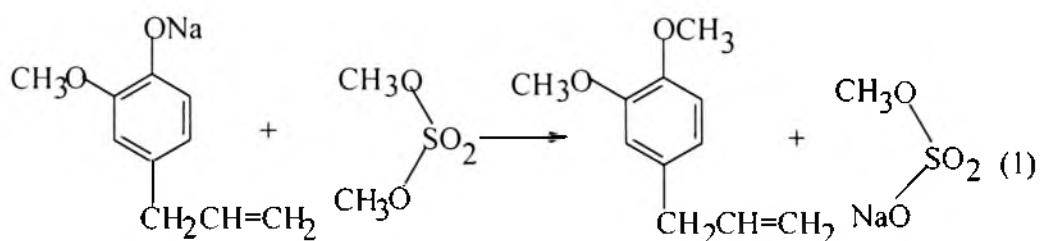
Metyl eugenol là chất có đặc tính dẫn dụ rất mạnh đối với ruồi đục quả. Nhiều nước trên Thế giới đã dùng rộng rãi methyl eugenol phối hợp với thuốc trừ sâu làm mồi bả để diệt loài ruồi này và đã đạt được nhiều kết quả rất tốt.

Một công trình nhằm nghiên cứu tổng hợp methyl eugenol phục vụ cho yêu cầu diệt ruồi đục quả của ngành trồng cam ở nước ta đã được thực hiện tại Viện Hoá học công nghiệp [6].

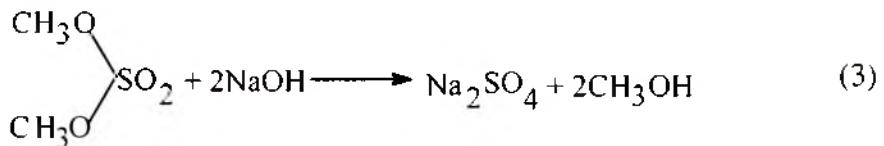
Metyl eugenol có trong thành phần một số tinh dầu thực vật. Người ta có thể khai thác methyl eugenol từ tinh dầu có chứa nó hoặc điều chế bằng phương pháp hoá học. Thường điều chế bằng cách methyl hoá eugenol với các tác nhân methyl hoá thông dụng như methyl halogenua (CH₃X), dimetyl sunfat (DMS) v.v. Eugenol cũng là một hợp chất có sẵn trong thiên nhiên và cũng được khai thác từ một số tinh dầu dinh hương, dầu hương nhu v.v.

Trong quá trình nghiên cứu, đã dùng các tác nhân methyl hoá là CH₃I, DMS và chủ yếu tập trung khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng methyl hoá eugenol bằng DMS. Khả năng methyl hoá của DMS tuỳ thuộc một phần vào tác nhân phản ứng với nó. Thường thường nhóm methyl thứ nhất tham gia phản ứng khá dễ dàng. Sau khi tách nhóm thứ nhất, khả năng methyl hoá của monometyl sunfat thấp hơn nhiều, thường phải cần nhiệt độ cao, tác nhân phản ứng với nó phải có nhóm –OH có nguyên tử hydro hoạt động mạnh.

Do đó, một cách chi tiết có thể viết phản ứng xảy ra theo hai giai đoạn:



Ngoài ra, còn xảy ra phản ứng thuỷ phân DMS bằng kiềm:



Các tác giả đã tiến hành khảo sát tỷ lệ mol DMS/eugenol để xem phản ứng (2) có xảy ra không và xảy ra ở mức độ nào, xác định lượng NaOH phải dùng để hạn chế mức độ cạnh tranh của phản ứng (3) với phản ứng (1), lựa chọn nồng độ dung dịch NaOH thích hợp đảm bảo độ loãng cần thiết cho chất phản ứng và cuối cùng là xác định một khoảng nhiệt độ thích hợp nhất cho quá trình methyl hoá.

Khi tiến hành methyl hoá bằng DMS, nhận thấy rằng:

- DMS chỉ methyl hoá eugenol ở nồng độ thấp nhất. Phản ứng (2) hầu như xảy ra rất chậm, vì ở các tỷ lệ mol DMS/eugenol nhỏ hơn 1, hiệu suất (tính theo lượng eugenol đã dùng) rất thấp.

- Tỷ lệ mol NaOH/eugenol phải lớn hơn 1 để đảm bảo môi trường phản ứng luôn luôn kiềm. Nếu tỷ lệ này nhỏ hơn 1, ở giai đoạn cuối pH của môi trường phản ứng giảm xuống đến trung tính, eugenol chuyển sang trạng thái tự do không tan trong dung dịch nước và không tham gia phản ứng được nữa. Nhưng khi tỷ lệ mol NaOH/eugenol tăng tới 2/1 thì phản ứng (3) xảy ra và hiệu suất methyl eugenol giảm xuống. Tỷ lệ mol NaOH/eugenol thích hợp vào khoảng 1,1/1 đến 1,5/1. Nồng độ dung dịch NaOH thích hợp là 10%.

- Kết quả thí nghiệm cho thấy phản ứng methyl hoá eugenol xảy ra ngay ở nhiệt độ thường, vì DMS có khả năng phản ứng cao và trong khoảng nhiệt độ từ 20°C đến 60°C hiệu suất methyl eugenol thay đổi không đáng kể.

Nhận xét trực quan cho thấy ở nhiệt độ dưới 25°C, phản ứng methyl hoá eugenol bằng DMS diễn ra rất êm dịu, dung dịch khói phản ứng luôn luôn trắng, sản phẩm khô gần như trong suốt, không màu, mùi thơm dịu. Ở nhiệt độ trên 50°C dung dịch khói phản ứng bị hoá nâu, sản phẩm khô có màu nâu sẫm và có mùi hắc. Do đó, nên tiến hành phản ứng ở khoảng 30°C. Sau khi đã methyl hoá xong phải đun nóng trên bếp cách thuỷ ít nhất đến trên 95°C để phân huỷ hết DMS.

Sau khi xác định các điều kiện phản ứng thích hợp, công trình đã được tiếp tục tiến hành sản xuất thử với lượng chất phản ứng lớn gấp nhiều lần. Với trên 50 lần thí nghiệm, hiệu suất methyl eugenol dao động trong khoảng 90 – 96%. Sở dĩ trong thí nghiệm cỡ lớn hiệu suất đạt cao hơn trong thí nghiệm nhỏ vì sự mất methyl eugenol trong các khâu chiết, tách, rửa, làm khô và chưng cất được giảm bớt.

Những kết quả thí nghiệm lớn xác định các điều kiện phản ứng đã chọn là ổn định.

Cũng đã tiến hành methyl hoá eugenol bằng các tác nhân khác như sau:

Metyl halogenua là tác nhân methyl hoá thường dùng, nhưng sử dụng

metyl halogenua để điều chế methyl eugenol không có giá trị kinh tế bằng sử dụng DMS do các quá trình phản ứng và tinh chế sản phẩm phức tạp hơn. Trong công trình này, đã methyl hoá eugenol bằng methyl iodua. Các thí nghiệm methyl hoá bằng CH₃I đạt hiệu suất 70-72%.

Để chủ động trong thực hiện tổng hợp methyl eugenol, đã tách eugenol từ dầu hương nhu. Từ thực nghiệm đã tìm thấy khi thay đổi tỷ lệ eugenol/NaOH từ 1/1 đến 1/2 đều không ảnh hưởng đến hiệu suất tách. Do đó, đã chọn tỷ lệ mol eugenol/NaOH = 4/5. Trong sản xuất tỷ lệ này cho phép giảm tiêu hao NaOH và axit.

Đã tiến hành methyl hoá trực tiếp eugenol thô, kết quả cho thấy sản phẩm thu được không tinh khiết, việc tinh chế rất khó khăn, hoạt tính hấp dẫn của sản phẩm này không bằng hoạt tính hấp dẫn ruồi đục quả của sản phẩm điều chế từ eugenol đã tinh chế. Do đó không thể điều chế methyl eugenol bằng cách methyl hoá trực tiếp eugenol chưa tinh chế.

Như vậy là đã xây dựng được quy trình tổng hợp methyl eugenol gồm các công đoạn sau:

- Tách eugenol từ dầu hương nhu, tinh chế để được eugenol tinh khiết.
- Methyl hoá bằng DMS trong các điều kiện đã chọn, đạt hiệu suất 92-96%. Tinh chế methyl eugenol bằng các biện pháp chiết, tách, rửa và chưng cất chân không.

Không thể dùng cách methyl hoá trực tiếp eugenol thô để sản xuất methyl eugenol làm chất dẫn dụ ruồi đục quả.

Áp dụng quy trình này Viện Hoá học công nghiệp đã sản xuất methyl eugenol cung cấp cho các nông trường cam dùng làm chất dẫn dụ phối hợp với thuốc trừ sâu để diệt ruồi đục quả đạt kết quả rất tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Tất Lợi. Tinh dầu Việt Nam, NXB Y học, 1985.
2. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, NXB Y học, 2000, tr. 662.

3. Nguyễn Trung Thắng, Liliana Natova. Công trình khoa học công nghệ chuyên ngành hữu cơ-hoá dầu-xúc tác. Báo cáo Hội nghị khoa học nhân dịp kỷ niệm 45 năm ngày thành lập Viện Hoá học công nghiệp, Hà Nội, 26/12/2000, tr.72-78.
4. Nguyễn Trung Thắng, Liliana Natova. Công trình khoa học công nghệ chuyên ngành hữu cơ-hoá dầu-xúc tác. Báo cáo Hội nghị khoa học nhân dịp kỷ niệm 45 năm ngày thành lập Viện Hoá học công nghiệp, Hà Nội, 26/12/2000, tr. 79-84.
5. Tạ Hồng và đồng tác giả. Khoa học kỹ thuật nông nghiệp, Số 5, 342-343 (1972).
6. Nguyễn Mạnh Tuyên, Nguyễn Thanh Trúc, Nguyễn Luật. Tuyển tập công trình khoa học công nghệ 50 năm thành lập Viện Hoá học công nghiệp, Hà Nội, 2005, tr. 167-170.

Chương 3

MENTOL TỪ BẠC HÀ

3.1. TÍNH CHẤT CỦA TINH DẦU BẠC HÀ VÀ MENTOL

Cây bạc hà (*Mentha arvensis L.*) là loài cây cho tinh dầu có giá trị kinh tế cao được trồng ở nhiều địa phương như Hải Phòng, Hải Dương, Hưng Yên, Thái Bình, Hà Nam, Quảng Nam, Đà Nẵng, Tiền Giang... Cây bạc hà mọc quanh năm. Metol là thành phần chính trong tinh dầu bạc hà được sử dụng rộng rãi trên thế giới làm hương liệu tạo vị the mát trong nhiều loại thực phẩm, nước giải khát và mỹ phẩm. Trên Thế giới nhiều nước sản xuất được mentol.

Cây bạc hà được trồng ở Việt Nam là bạc hà *Mentha arvensis L.* (hình 3.1), là loài bạc hà cho nhiều tinh dầu nhất. Cây bạc hà loại này được đưa trồng tại nước ta từ năm 1972 [1]. Năm 1998, trong tổng sản lượng 11.800 tấn các sản phẩm tinh dầu bạc hà trên Thế giới, thì tinh dầu từ loài *Mentha arvensis L.* chiếm tới 9.400 tấn [2].

Cây bạc hà *Mentha arvensis L.* là loại cây thân thảo thuộc họ hoa môi. Các giống bạc hà *Herba menthae* và *Folium menthae* cũng được xếp vào loại này [3].

Tinh dầu bạc hà được sản xuất bằng cách chưng cất lôi cuốn hơi nước từ nguyên liệu tươi hoặc khô. Hàm lượng tinh dầu thường chiếm khoảng 0,5-1,5% khối lượng nguyên liệu khô. Hàm lượng metol đạt khoảng 52% trong tinh dầu. Riêng tinh dầu bạc hà *mentha arvensis L.* có thể cho hàm lượng mentol trong tinh dầu lên tới 70-90%.

Các tính chất vật lý của tinh dầu bạc hà là:

- Không màu hoặc hơi vàng;
- Vị cay, the mát, sau nóng rất, không độc;
- Mùi thơm nồng;
- Tan hoàn toàn trong etanol, ete etylic và axit axetic;
- Tỉ trọng $d^{20} = 0,890-910$;
- Chiết suất $\eta_0^{20} = 1,458-1,71$.



Tinh dầu bạc hà vị cay, mát, không độc, có tác dụng tán phong nhiệt, ra mồ hôi, giảm uất, thanh nhiệt, chữa cảm nắng và đau bụng [4]. Bạc hà cũng được dùng như vị thuốc chữa loét dạ dày, làm giảm tiết dịch vị và giảm đau [3]. Trong dược phẩm, bạc hà còn được sử dụng tạo mùi thơm, tạo vị dễ uống. Bạc hà gây ra mồ hôi, hạ sốt, có thể sử dụng phối hợp với các thành phần khác trong thuốc chữa cảm sốt, nhức đầu, giảm đau [5]. Từ tinh dầu bạc hà và mentol đã sản xuất nhiều loại thuốc thông dụng, như dầu xoa phong cảm lạnh, xoa bóp, kẹo ngậm trị ho, thuốc xịt chữa viêm và đau thần kinh, cũng như các loại thuốc trị nấm và các bệnh ngoài da. Ngoài ra, tinh dầu bạc hà và mentol còn được dùng nhiều trong công nghiệp thực phẩm và thuốc lá...

Trong tinh dầu bạc hà mentol tồn tại chủ yếu ở dạng (-)-mentol tự do (hay *L*-mentol) và một phần nhỏ dưới dạng este axetat. Tinh dầu bạc hà Việt Nam có khoảng 65-72% mentol toàn phần, và 10-20% dưới dạng dẫn xuất xeton (-)-menton.

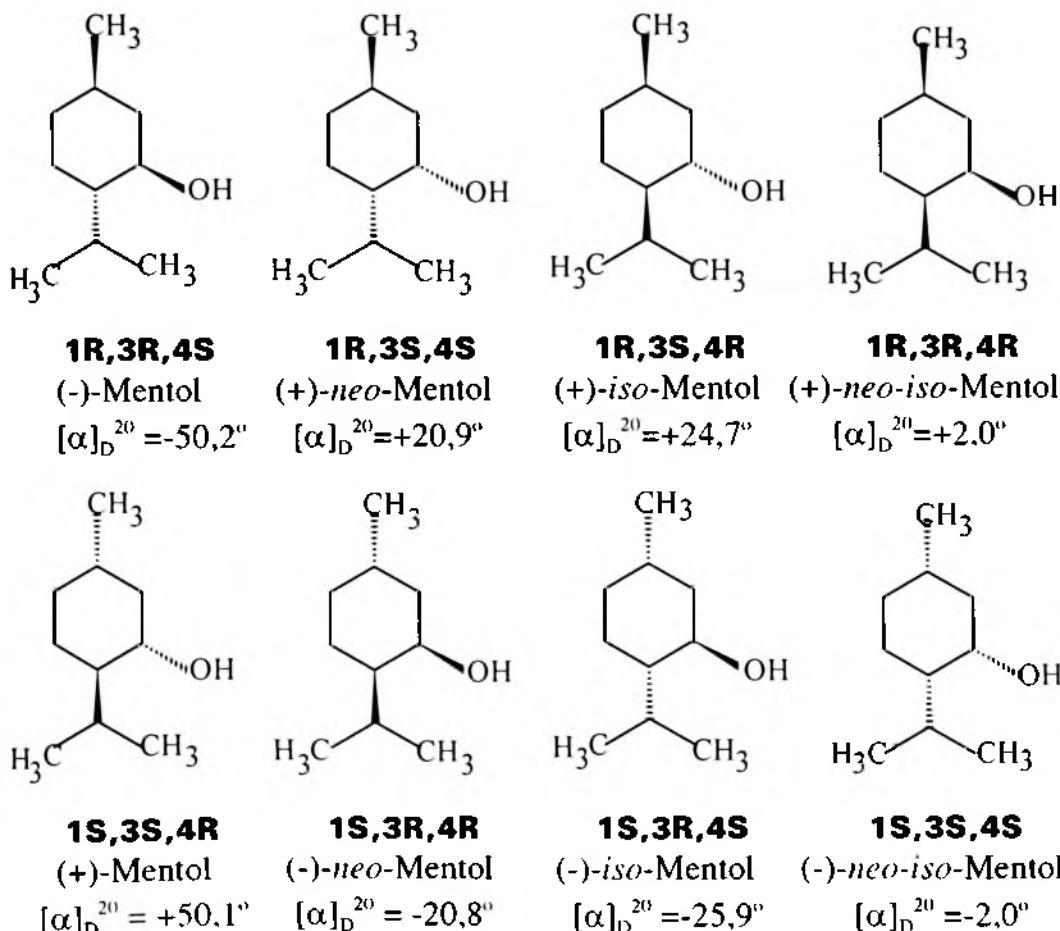
Tổng sản lượng mentol tinh thể có độ tinh khiết cao trên Thế giới đạt

khoảng 6.300 tấn/năm [6].

Hiện nay Việt Nam xuất khẩu hàng năm khoảng 100 tấn tinh dầu bạc hà thô và nhập khẩu gần 100 tấn mentol để đáp ứng nhu cầu trong nước.

Mentol có công thức là $C_{10}H_{20}O$, trọng lượng phân tử 156,26, nhiệt độ nóng chảy $41-43^{\circ}C$, nhiệt độ sôi $212^{\circ}C$, tỉ trọng 0,890, chỉ số khúc xạ $\eta_D^{25}=1,458$, độ quay cực $[\alpha]_D^{18}=-50^{\circ}$ (dung dịch 10% trong ancol), độ độc theo đường uống ở chuột $LD_{50}=3180\text{ mg/kg}$. Mentol ở dạng tinh thể, ít tan trong nước, tan nhiều trong ancol, cloroform, ete, ete dầu hoả, axit axetic.

Mentol là một monoterpen ancol có ba cacbon bất đối xứng trong phân tử, nên có thể có 8 đồng phân quang học khác nhau với các giá trị góc quay cực tương ứng:



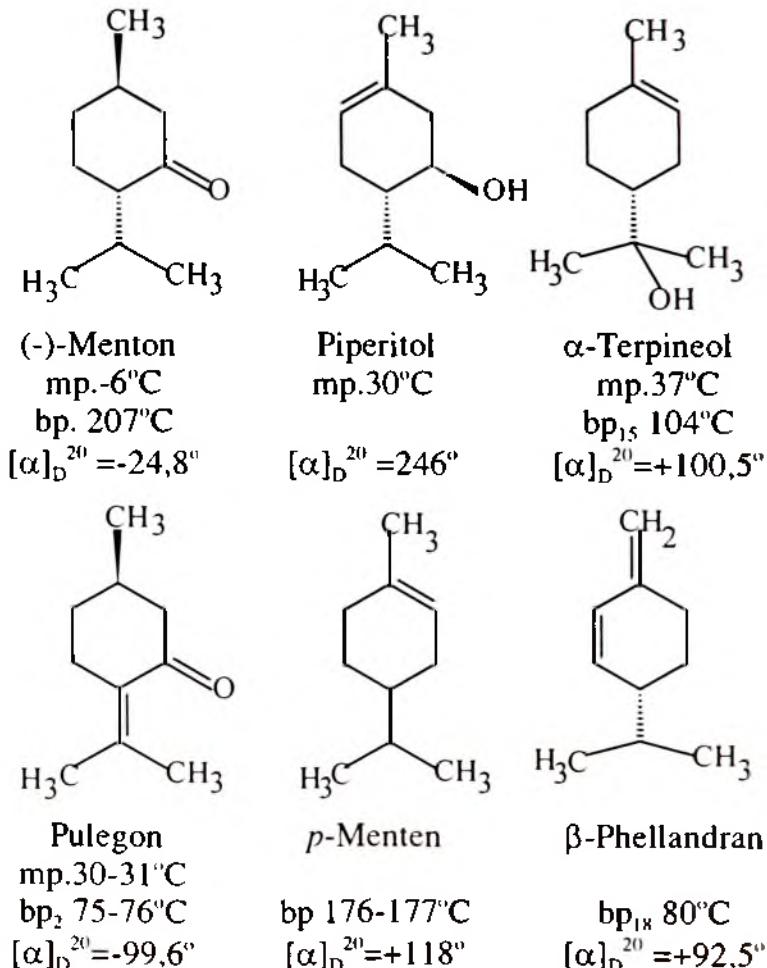
Những đồng phân nói trên có tính chất hóa học giống nhau, nhưng khả năng tạo vị ngọt, vị mát, mùi thơm bạc hà tự nhiên và hoạt tính

sinh học thì lại khác nhau khá xa. Trong thiên nhiên, mentol tồn tại chủ yếu ở dạng (-)-mentol hay L-mentol, đó là dạng có hoạt tính mạnh nhất. Chính vì lý do này, góc quay cực được xem là một trong những chỉ tiêu đánh giá chất lượng tinh dầu bạc hà và mentol tinh thể thương phẩm [7].

Trên thị trường, mentol được bán dưới dạng tinh thể hình lăng trụ sáu cạnh dài, mỏng, mùi bạc hà mát; nhiệt độ nóng chảy 42-44°C, nhiệt độ sôi 216-217°C ở áp suất thường, góc quay cực của dung dịch mentol 10% trong cồn là -48° đến 50°.

Mentol hầu như không tan trong nước, tan hoàn toàn trong etanol, ete etylic, axit axetic.

Trong tinh dầu bạc hà, ngoài mentol và các dẫn xuất, còn có các thành phần terpen khác và các flavonoid. Dưới đây nêu một số hợp chất tiêu biểu:



Các phản ứng hóa học của mentol đều có liên quan đến nhóm hydroxyl. Mentol dễ dàng bị dehydrat hóa bằng $ZnCl_2$ hay H_3PO_4 khan để tạo thành các menten. Phản ứng este hóa mentol bằng các axit vô cơ như axit boric hay axit phosphoric cũng được áp dụng trong công nghiệp để tinh thu mentol trong nước ót bạc hà sau khi kết tinh mentol. Khi oxi hóa, mentol chuyển thành các menton tương ứng. Các phản ứng hydro hóa menton và plulegon thường được ứng dụng để tăng thêm hàm lượng mentol trong tinh dầu bạc hà [8-10]. Tác nhân hydro hóa có thể là Na/C_2H_5OH , $LiAlH_4$ hay $NaBH_4$ [11].

3.2. CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT MENTOL TINH THỂ

Để sản xuất mentol, tinh dầu bạc hà có hàm lượng mentol hơn 80% được làm lạnh xuống nhiệt độ từ -20°C đến -5°C để kết tinh phần lớn mentol thô, lọc ly tâm thu tinh thể mentol khô. Nước ót và tinh dầu hàm lượng thấp được chưng cất phân đoạn để thu nhận phân đoạn giàu mentol, có thể thêm 2-4% KOH vào dịch nước ót và dầu nặng để xà phòng hoá các hợp chất este của mentol. Các monoterpen ở phân đoạn dầu có nhiệt độ sôi thấp được tái sử dụng làm dung môi kết tinh mentol. Quá trình cất phân đoạn và kết tinh lại mentol được thực hiện vài lần cho đến khi hàm lượng mentol còn lại trong nước ót quá thấp không tiếp tục kết tinh mentol được nữa. Nước ót và tinh dầu hàm lượng mentol thấp được este hóa bằng axit boric (5-8%), rồi chưng cất phân đoạn để loại nước, terpen nhiệt độ sôi thấp. Phần còn lại giàu mentyl borat được thuỷ phân để nhận lại mentol. Mentol thô được kết tinh lại trong dầu terpen nhẹ (thu được từ mẻ chưng cất ban đầu). Quá trình kết tinh được thực hiện trên các khay mỏng ở nhiệt độ -10°C đến -20°C. Tinh thể sạch được vắt ly tâm để loại dầu, rồi làm khô bằng cách thổi gió nóng nhẹ khoảng 25-30°C trên mặt thoáng của khay đựng tinh thể mentol.

Chưng cất phân đoạn dưới áp suất thấp là giai đoạn quan trọng nhằm loại bỏ các thành phần terpen nhẹ ra khỏi tinh dầu bạc hà có hàm lượng mentol thấp. Sau khi chiết tách bỏ phần nhũ nước, tinh dầu được chưng cất trên cột Vigreux, áp suất cột 16 mmHg. Có thể có các phân đoạn sau:

- Phân đoạn 1: gồm nước và phần dầu nhẹ có nhiệt độ sôi thấp, gồm ancol amylic, hydrocacbon, một số terpen, mentofuran và một phần mentol;

- Phân đoạn 2: đây là phân đoạn chính, chiếm 70-80% khối lượng tinh dầu. Thành phần chính của phân đoạn này là mentol đạt hàm lượng

đến 80%, ngoài ra còn có mentofuran, mentyl axetat, cineol và menton;

- Phân đoạn 3: phần dầu nặng có nhiệt độ sôi cao, bao gồm mentol, mentyl axetat và một số sesquiterpen;

- Phân đoạn 4: là phân keo còn lại trong bình cất chiếm khoảng 1,5-2% khối lượng tinh dầu, chủ yếu là các polyme, một lượng nhỏ các sesquiterpen, mentol và các chất màu.

Từ phân đoạn chính (phân đoạn 2), sau khi rửa lại bằng dung dịch NaOH loãng để loại bỏ axit tự do và các hợp chất phenol, hàm lượng mentol lên trên 80%, tiến hành kết tinh, có thể đạt hiệu suất cao. Các phân đoạn 1 và 3 được tận dụng trong quá trình sản xuất. Phân đoạn 1 được dùng làm dung môi để kết tinh lại mentol. Để tận thu mentol từ mentyl axetat và các hợp chất este khác, các phân đoạn nặng được xà phòng hoá bằng 2-4% KOH rồi chưng cất lại.

Kết tinh mentol từ tinh dầu bạc hà được thực hiện ở nhiệt độ thấp [5]. Tinh dầu bạc hà có hàm lượng mentol cao (80%) được làm lạnh từ từ xuống ba cấp nhiệt độ: -5°C; -10°C và -20°C trong 48 giờ trên khay nhôm mỏng. Tinh thể mentol sau khi kết tinh được vắt khô trên máy lọc ly tâm, rồi sấy bằng không khí khô, ấm, nhiệt độ khoảng 25-30°C. Nước ốt được làm lạnh để kết tinh thêm hoặc este hoá bằng axit boric, rồi chưng cất để làm giàu mentol. Nói chung từ tinh dầu bạc hà có hàm lượng mentol trên 80%, thì sau khi kết tinh một lần đã có thể thu được tinh thể mentol hình lăng trụ sáu cạnh đạt tiêu chuẩn chất lượng với hàm lượng trên 99% mentol.

Đối với loại tinh dầu bạc hà có hàm lượng mentol thấp (khoảng 55%), ví dụ, tinh dầu của loài *Mentha piperita* L., thường phải kết tinh vài lần hoặc cần chưng cất lại trước khi kết tinh mới thu được tinh thể mentol đạt hàm lượng 99%.

3.3. NGHIÊN CỨU KẾT TINH MENTOL TỪ TINH DẦU BẠC HÀ HƯNG YÊN

Trong khuôn khổ đề tài cấp Tổng công ty, đã nghiên cứu kết tinh mentol từ tinh dầu bạc hà Hưng Yên, nhằm tạo điều kiện công nghệ cho việc nâng cao hiệu quả sản xuất tinh dầu bạc hà trong nước.

Đối với tinh dầu bạc hà Hưng Yên, mặc dù, hàm lượng mentol không cao (65%), nhưng đã cố gắng áp dụng quá trình kết tinh mentol trước khi

chung cất, nhằm giảm chi phí năng lượng [12]. Quy trình kết tinh như sau:

Đổ tinh dầu bạc hà Hưng Yên lên các khay nhôm thành lớp mỏng 2-3 cm, rồi làm lạnh từ từ trong 48 giờ qua các nấc nhiệt độ -5°C, -10°C và -20°C. Mentol kết tinh được lấy ra khỏi các khay, đem ly tâm loại hết tinh dầu dư, rồi đưa lên khay sấy. Dùng quạt gió thổi không khí khô ở nhiệt độ khoảng 25-30°C cho đến khi tinh thể khô. Mentol thu được có độ tinh khiết 99%, nhiệt độ nóng chảy 41-43°C. Từ nước ót, lặp lại quá trình kết tinh theo quy trình tương tự. Kết quả qua hai lần kết tinh từ 200 g tinh dầu bạc hà Hưng Yên với hàm lượng mentol 65% đã thu được 70 g mentol tinh thể với độ tinh khiết 99%, bằng 35% khối lượng tinh dầu và hiệu suất 53,3% so với hàm lượng mentol toàn phần trong tinh dầu. Khối lượng nước ót còn lại là 130 g, chiếm 65% khối lượng tinh dầu ban đầu, hàm lượng mentol còn lại trong nước ót là 30,4%.

Quá trình kết tinh lại mentol nói trên được khảo sát với các dung môi khác nhau: phân đoạn dầu nhẹ (phân đoạn chưng cất dầu tiên từ tinh dầu bạc hà (gọi là terpen), metanol và etanol. Điều kiện kết tinh và các kết quả thu được như trong bảng 3.1.

Từ những kết quả thu được như trong bảng 3.1 có thể nhận thấy rằng, bằng cả ba loại dung môi đều có thể thu được tinh thể mentol đạt độ tinh khiết trên 99%, tuy nhiên, từ dung môi là phân đoạn nhẹ chưng cất được từ dầu bạc hà có thể thu được tinh thể mentol có kích thước lớn, hình lăng trụ sáu cạnh bóng đẹp, đạt chất lượng cảm quan cho xuất khẩu. Tinh thể mentol kết tinh từ etanol và metanol có dạng hình kim dẽ gãy vụn và bết lại khi ra ngoài không khí, đồng thời thời gian kết tinh kéo dài.

Bảng 3.1. Ảnh hưởng của bản chất dung môi lên quá trình kết tinh lại mentol [12]

Dung môi	Tỉ lệ dung môi/mentol	Nhiệt độ kết tinh (°C)	Thời gian kết tinh (giờ)	Hiệu suất mentol (%)	Hàm lượng mentol (%)	Dạng tinh thể
Terpen	1/3	-20	48	91	>99	Tinh thể lăng trụ 6 cạnh dài, bóng
	1/5	-20	46	93	>99	
Etanol	1/3	0	65	93	>99	Tinh thể nhỏ, dẽ gãy
	1/5	0	60	90	>99	
Metanol	1/3	-4	75	90	>99	Tinh thể hình kim dài, dẽ gãy
	1/5	-4	75	88	>99	

Để xác định lượng dung môi terpen cần thiết cho kết tinh, các tác giả đã khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ dung môi terpen/mentol đến hiệu suất kết tinh (bảng 3.2).

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của tỉ lệ dung môi/mentol lên hiệu suất kết tinh [12]

STT	Tỉ lệ terpen/mentol	Hiệu suất (%)	Hàm lượng mentol (%)	Dạng tinh thể
1	1/2	90,0	>99,5	Tinh thể lăng trụ 6 cạnh dài
2	1/4	95,0	>99,5	Tinh thể lăng trụ 6 cạnh dài
3	1/6	89,0	99,2	Tinh thể nhỏ, hình kim
4	1/8	86,0	99,0	Chưa tan hết mentol thô

Từ kết quả trong bảng 3.2, nhận thấy rằng tỉ lệ dầu terpen/mentol phù hợp cho việc kết tinh đạt tinh thể lớn hiệu suất cao là 1/4 theo khối lượng. Khi dùng các tỉ lệ nhỏ hơn, mentol chưa tan hết. Còn ở tỉ lệ 1/2, hiệu suất không cao, có lẽ một phần mentol tan còn lại trong nước ót sau kết tinh, vì nồng độ mentol trong dung dịch thấp hơn.

Từ những thông số của quá trình kết tinh nói trên, các tác giả đã tiến hành kết tinh lượng lớn hơn, từ 500 g tinh dầu bạc hà Hưng Yên có hàm lượng mentol 65% [12]. Kết quả thu được như sau:

- Kết tinh mentol thô từ tinh dầu: thời gian hạ nhiệt độ và kết tinh là 48 giờ; nhiệt độ kết tinh là -20°C; nhiệt độ sấy khô 25-30°C và đã thu được 174,2 g mentol thô, tinh thể hình kim, độ tinh khiết 99%, đạt hiệu suất 53,1% so với hàm lượng mentol có trong tinh dầu ban đầu.

- Kết tinh lại: đem mentol thô kết tinh lại trong phân đoạn dầu nhẹ chưng cất được từ tinh dầu bạc hà. Thời gian làm lạnh và kết tinh là 48 giờ; nhiệt độ kết tinh là -20°C, tỉ lệ khối lượng dầu terpen/mentol là 1/4; nhiệt độ sấy khô là 25-30°C. Kết quả thu được 163,5 g mentol tinh thể hình lăng trụ sáu cạnh dài, độ tinh khiết 99,61%, đạt hiệu suất thu hồi 94.8% so với mentol thô ban đầu.

Tổng cộng hiệu suất thu nhận tinh thể mentol từ tinh dầu bạc hà Hưng Yên đạt 50,3% tính theo hàm lượng mentol có trong tinh dầu ban đầu, chiếm 32,7% khối lượng tinh dầu được dùng để kết tinh. Những kết quả này cho thấy có thể thu được mentol từ tinh dầu bạc hà Hưng Yên với hiệu quả có thể chấp nhận được.

Phần nước ót còn lại sau khi thực hiện quá trình kết tinh trên dây đã được tiến hành chưng cất phân đoạn để nâng cao hàm lượng mentol [12]. Quá trình chưng cất phân đoạn được thực hiện trên thiết bị chưng cất phân đoạn Fischer Technology-GmbH. Tháp chưng cất của hệ thống thiết bị này cao 1 m được gia nhiệt dọc theo chiều cao của tháp bằng dầu silicon. Thiết bị tạo chân không có cài đặt chương trình điều khiển tự động. Hệ thống chia tách và thu nhận phân đoạn chưng cất được làm kín hoàn toàn, không ảnh hưởng đến quá trình chưng cất. Đây là hệ thống mô phỏng gần với các hệ thống chưng cất công nghiệp. Các thông số quá trình chưng cất thực tế như sau: lượng nước ót 100 g có hàm lượng mentol 30,4% được đưa vào chưng cất ở áp suất 16 mmHg. Tăng dần nhiệt độ lên 150°C trong 30 phút và giữ nhiệt độ đó không đổi cho đến khi kết thúc quá trình chưng cất. Nhiệt độ sinh hàn là 15°C. Các phân đoạn thu được ứng với nhiệt độ đỉnh tháp như sau:

- Phân đoạn 1: 80°C;
- Phân đoạn 2: 102°C;
- Phân đoạn 3: 110°C.

Hàm lượng mentol trong các phân đoạn thu được như trong bảng 3.3.

Bảng 3.3. Hàm lượng mentol trong các phân đoạn chưng cất nước ót

Phân đoạn	Nhiệt độ sôi (°C)	Sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	Hàm lượng mentol (%)
1	50-85	12,5	12,5	10,5
2	85-100	28,0	28,0	75,5
3	100-110	14,0	14,0	25,0
Cặn		45,5	45,5	

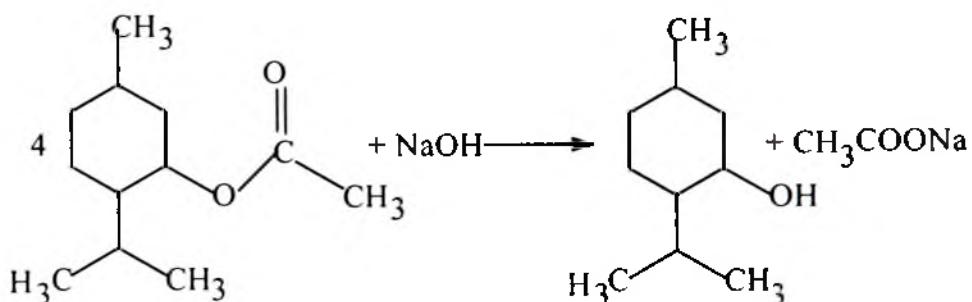
Theo kết quả thu được, phân đoạn 2 có hàm lượng mentol cao nhất 75,5%. Đây là hàm lượng có thể tiến hành kết tinh mentol. Phân đoạn 1 là phần dầu nhẹ được dùng làm dung môi kết tinh mentol thô. Phân đoạn dầu nặng gồm mentyl axetat và các este khác của mentol có thể được xà phòng hoá bằng KOH để tận thu mentol.

Từ lượng sản phẩm thu được ở phân đoạn 2 (28 g), khi thực hiện quá trình kết tinh như đã mô tả ở trên, đã thu được 20,9 g mentol tinh thể với

độ tinh khiết 99,6% và hiệu suất thu nhận mentol từ nước ót đạt 68,5%. Đây là kết quả cao đối với việc chưng cất thu nhận mentol từ nước ót có hàm lượng mentol thấp (30,4%).

Thuỷ phân mentyl axetat trong phần dầu nặng có nhiệt độ sôi cao được tiến hành với phân nước ót cuối cùng sau các công đoạn xử lý chung cát và kết tinh cùng với phân đoạn dầu nặng (phân đoạn 3), trong đó có hàm lượng mentyl axetat đáng kể. Các phân này được gộp lại, thuỷ phân bằng dung dịch NaOH 10%, sau đó tách loại nước, rồi chưng cất phân đoạn thu lại phân dầu có hàm lượng mentol cao [13].

Phản ứng thuỷ phân xảy ra theo phương trình như sau:



Như kết quả nêu trong bảng 3.3, hàm lượng mentol toàn phần trong phân đoạn 3 lên tới 25% (nhiệt độ sôi 100-110°C/16 mmHg). Phân đoạn 3 chiếm 14% lượng nước ót, gần tương đương 9,5% lượng tinh dầu ban đầu với hàm lượng mentol toàn phần là 65%. Như vậy, trong phân đoạn 3 còn lại $9,5\% \times 0,25 : 0,65 = 3,6\%$ tổng lượng mentol có trong tinh dầu ban đầu. Lượng mentol đó là đáng kể, cần được thu nhận thêm để tăng giá trị kinh tế của công nghệ.

Các tác giả [12] đã tiến hành thuỷ phân phân đoạn 3 bằng NaOH theo các thông số như sau: dung dịch NaOH trong cồn 96°, theo tỉ lệ trọng lượng NaOH/dầu = 0,096/1, tương ứng tỉ lệ mol NaOH/mentol = 1,5/1. Phản ứng thuỷ phân được thực hiện trong điều kiện đun hồi lưu và khuấy trộn trong thời gian 1 giờ. Lượng cồn sử dụng cho phản ứng được thay đổi theo tỉ lệ khối lượng cồn/dầu từ 0,5/1,0 đến 2/1. Hiệu suất thuỷ phân được kiểm tra bằng cách chuẩn độ xác định chỉ số este so sánh với chỉ số este của dầu ban đầu. Kết quả thu được về ảnh hưởng của lượng cồn lên hiệu suất thuỷ phân được nêu trong bảng 3.4.

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của tỉ lệ cồn/dầu lên hiệu suất thuỷ phân este

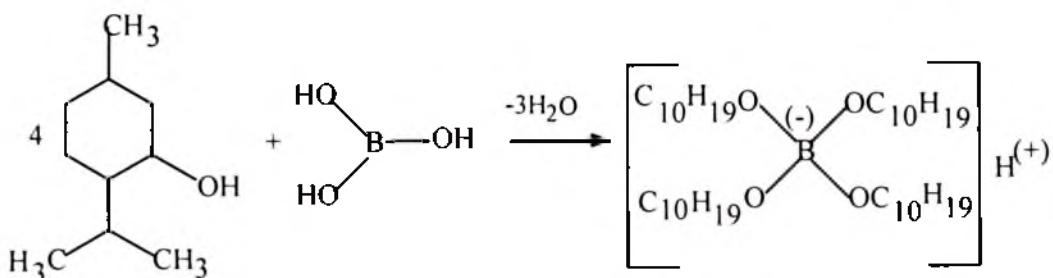
Tỉ lệ cồn/dầu	0,5/1,0	0,6/1,0	1,0/1,0	1,2/1,0	1,5/1,0	2,0/1,0
Hiệu suất thuỷ phân (%)	95,0	95,5	97,0	97,5	98,8	99,0

Từ kết quả trên nhận thấy rằng khi lượng cồn gấp hai lần lượng dầu, thì hiệu suất thuỷ phân mentyl axetat trong phân đoạn dầu nặng đạt tới 99%, tức là gần như đã thuỷ phân được hoàn toàn lượng mentyl axetat trong phân đoạn dầu nặng.

Hỗn hợp sau khi thuỷ phân được cất loại cồn, rửa bằng nước muối cho đến trung tính, làm khan, rồi gộp vào phần nước ót để đưa vào chưng cất phân đoạn.

Như đã trình bày trên đây, nước ót sau khi kết tinh mentol cần chưng cất phân đoạn để lấy phân đoạn giàu mentol cho việc kết tinh tiếp theo. Thế nhưng sau nhiều lần xử lý như vậy, các thành phần còn lại trong dầu cùng với mentol có thể bị keo hoá do tác dụng của nhiệt độ và ánh sáng. Dịch nước ót lúc này thường có màu vàng đỏ, độ nhớt cao và khó có thể áp dụng phương pháp chưng cất phân đoạn để làm giàu mentol. Để thu nhận mentol từ dịch này, thường dùng biện pháp este hoá phân ancol trong dầu bằng axit boric. Nói chung, biện pháp este hoá này được áp dụng cho nước ót có hàm lượng mentol thấp hơn 40%.

Phản ứng este hoá được tiến hành trực tiếp với axit boric 5-8% trong bình phản ứng có khuấy kín, có lắp bộ tách loại nước, đun nóng và hút chân không ở 30 mmHg. Khi kết thúc phản ứng, phần mentyl borat còn lại trong bình được thuỷ phân bằng NaOH hay KOH 10%, tách nước và chưng cất để thu nhận mentol. Phản ứng este hoá như sau:



Phản nước ót dầu bạc hà sau khi xử lý este hoá và thuỷ phân như trên có thể đạt hàm lượng mentol 80-85% với hiệu suất trên 80%.

Các tác giả [12] đã tiến hành thực nghiệm khảo sát phản ứng este hoá bằng axit boric đối với nước ót có hàm lượng mentol 30,4%. Tỉ lệ khói lượng axit boric/dầu là 1/10 (20 g axit boric cho 200 g dầu). Phản ứng este hoá được tiến hành trong bình phản ứng kín có khuấy, có lắp bộ cát loại nước và hút chân không đến 30 mmHg. Phản ứng este hoá được tiến hành trong 4 giờ ở nhiệt độ 90-100°C. Nước và phần terpen được tách loại ngay trong quá trình xử lý este hoá như trên. Phần còn lại được xử lý tiếp với KOH 10% để thuỷ phân este giải phóng trở lại mentol, tách loại nước, làm khô và đem chưng cất phân đoạn. Từ 200 g nước ót bạc hà được dùng trong quá trình este hoá, sau khi chưng cất phân đoạn, thu được 32 g dầu chứa mentol ở phân đoạn chưng cất 85-100°C/16 mmHg với hàm lượng mentol 79,5%. Hiệu suất phản ứng chuyển hoá đạt 84%.

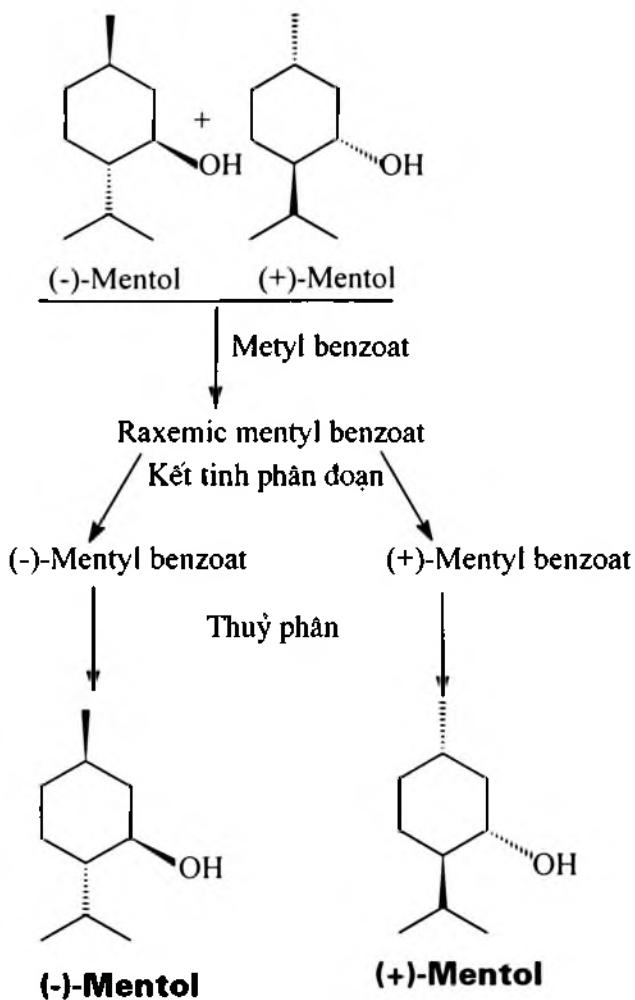
Đồng phân hoá (\pm)-mentol trong phần dầu este hoá thành (-)-mentol được thực hiện sau khi thuỷ phân sản phẩm este hoá và thuỷ phân, vì lúc này mentol ở dạng raxemic. Để thu được *L*-mentol với hiệu suất cao, cần trao đổi este với methyl benzoat có mặt xúc tác KOH. Hỗn hợp raxemic (\pm)-mentyl benzoat dễ dàng tách ra khỏi nhau khi cất phân đoạn hoặc kết tinh phân đoạn. Phần (+)-mentyl benzoat loại ra được thuỷ phân rồi quay trở lại tiếp tục trao đổi este với methyl benzoat, rồi lại tách đồng phân, lặp lại cho đến khi lượng (+)-mentol còn lại không đáng kể [14]. Quá trình đó được trình bày theo sơ đồ hình 3.2.

Như vậy, quá trình thu nhận mentol từ tinh dầu bạc hà Hưng Yên được thực hiện theo các giai đoạn sau đây:

- Kết tinh mentol từ tinh dầu ở -20°C, trong thời gian 48 giờ, hiệu suất thu nhận mentol đạt 53,3% so với lượng mentol toàn phần và 35,0% so với lượng tinh dầu.

- Chưng cất phân đoạn nước ót bạc hà có hàm lượng mentol 30,4% ở áp suất 16 mmHg. Thu nhận phân đoạn trong khoảng nhiệt độ 85-100°C với hàm lượng mentol 75,5%. Hiệu suất chưng cất và kết tinh mentol từ nước ót là 10,2% so với tinh dầu ($100\% \times 0,685 \times 0,755 \times 0,304 \times 0,65 = 10,2\%$).

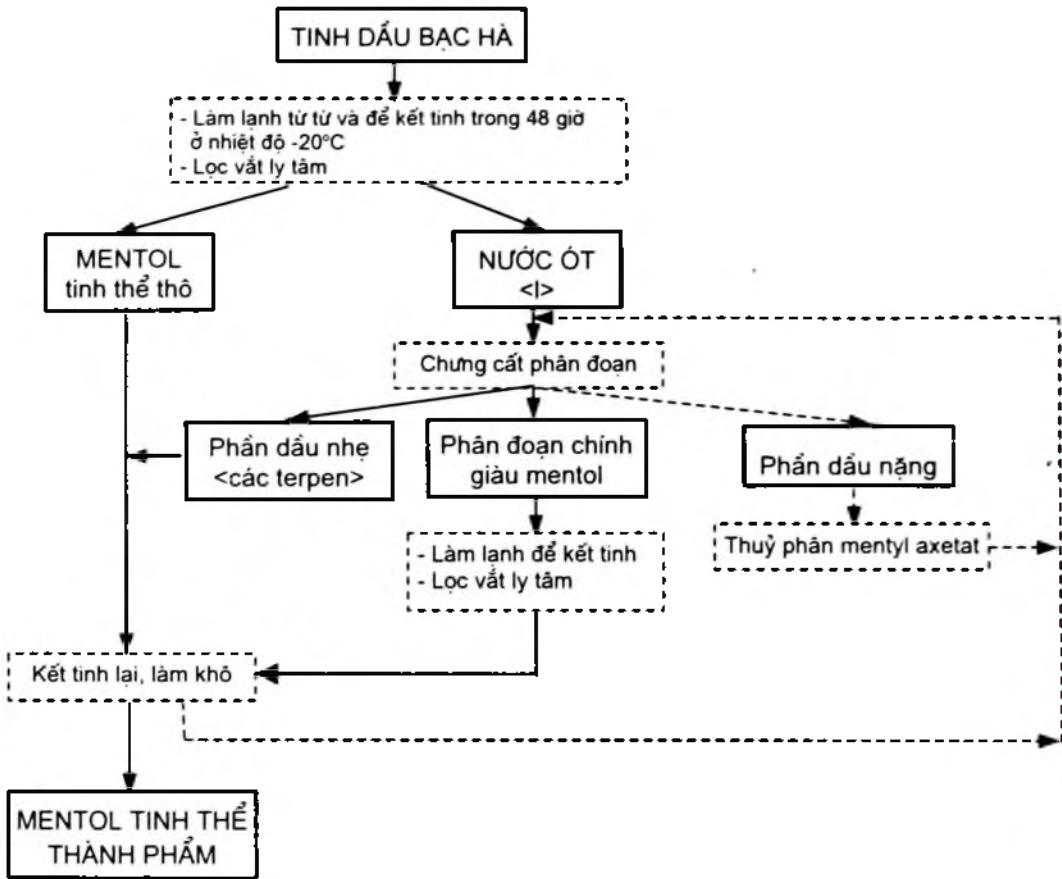
- Kết tinh thu nhận mentol tinh thể ở nhiệt độ -20°C trong 48 giờ với tỉ lệ khói lượng dầu terpen/mentol=1/4, độ tinh khiết của mentol đạt 99,61%. Hiệu suất thu nhận mentol là 50,3% so với lượng mentol toàn phần và 32,7% so với lượng tinh dầu đưa vào kết tinh.



Hình 3.2. Quá trình đồng phân hóa (\pm) -mentol

Sơ đồ khái của quá trình thu nhận mentol tinh thể từ tinh dầu bạc hà được nêu trên hình 3.3.

Trên cơ sở những thông số nói trên đã tiến hành thí nghiệm trên thiết bị phản ứng và chưng cất pilot dung tích 120 lít và thiết bị kết tinh lạnh sâu dung tích 75 lít. Nguyên liệu sử dụng cho thí nghiệm pilot gồm: 50 kg tinh dầu Hưng Yên có hàm lượng mentol 65%, 10 kg etanol 96%, 5 kg NaOH công nghiệp và 10 kg NaCl. Kết quả thu được 21,4 kg mentol tinh thể hình lăng trụ 6 cạnh dài, không màu, bóng, độ tinh khiết 99,78%, nhiệt độ nóng chảy $42-43^\circ\text{C}$, góc quay cực $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ (10% etanol).



Hình 3.3. Sơ đồ khái của quá trình thu nhận mentol tinh thể

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Bình, Đỗ Tất Lợi. Sự thay đổi hàm lượng mentol và tinh dầu trong loài bạc hà *Mentha arvensis* L. ở Việt Nam, Tuyển tập báo cáo Hội nghị hoá học toàn quốc lần thứ ba, Tập 1, tr.403-405. Hà Nội, 1-2/10/1998.
2. R. Enberger, R. Hopp. Synthesis and sensory characteristics on menthol enantiomers and their derivatives for the use of nature-identical peppermint oils. Topics in Flavor Research, Editors R.G. Berger, S. Nitz, P. Schrier, H. Eichorn. Published by Marzling, Germany, pp.201-218 (1988).

3. Võ Văn Chi. Từ điển cây thuốc Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội, 1997.
4. Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội, 2000, tr.595.
5. E.B. Георгиев. Технология на естествените и синтетичните ароматични продукти, Земиздат, София, 1995.
6. G.S.Clark. Menthol, Perfumer & Flavorist, vol.23(5), 33-46 (1998).
7. J.C.Leffingwell, R.E.Shackelford. Laevo-Menthol-Syntheses and organoleptic properties, Cosmetics and Perfumery, vol.89(6), 69-89 (1974).
8. G.Ohloff. Tetrahedron Letters, p.10 (1960).
9. R.L.Webb. US.Pat.No.3,218,361 (1965).
10. H.Yoji, I.Takeshi, O.Yoshiki. EP.No.1225163 (2002).
11. Trần Văn Bình. Nâng cao hiệu suất chiết mentol từ tinh dầu bạc hà, Tuyển tập báo cáo Hội nghị hoá học toàn quốc lần thứ ba, Tập 1, tr.398-399, Hà Nội, 1-2/10/1998.
12. Nguyễn Thu Hương và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Tổng công ty: Nghiên cứu hoàn thiện công nghệ tách mentol từ tinh dầu bạc hà Việt Nam phục vụ ngành dược và mỹ phẩm, Hà Nội, tháng 5 năm 2006.
13. R.Enberger, R.Hopp. Synthesis and sensory characteristics on menthol enantiomers and their derivatives for the use of nature-identical peppermint oils, Topics in Flavor Research.
14. R.Hopp. Menthol: its origins, chemistry, physiology and toxicological properties, Rec.Adv.Tobacco Science, vol.19, 3-46 (1993).

Chương 4

ROTUNDIN TỪ CỦ BÌNH VÔI

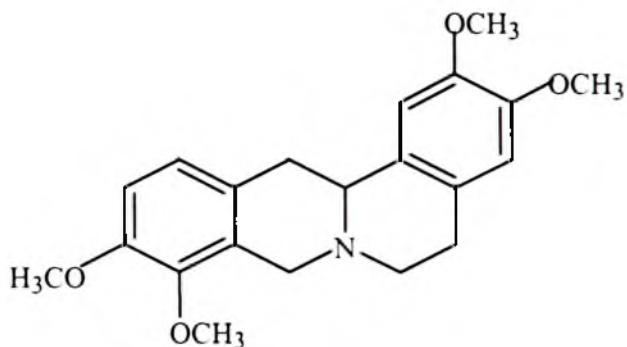
4.1. GIỚI THIỆU CHUNG VỀ ROTUNDIN

Tên hoá học: Rotundin có các tên hoá học là *L*-tetrahydropalmatin; 5,8,13,13a-tetrahydro-2,3,9,10-tetrametoxy-6H-dibenzo[a,g]quinolizin; 2,3,9,10-tetrametoxyberbine; 2,3,9,10-tetramethoxydibenzo[a,g]quinolizin; hyndarin.

Công thức thực nghiệm $C_{21}H_{25}NO_4$.

Trọng lượng phân tử 355,43.

Công thức cấu tạo:



Tính chất: Rotundin là chất rắn tinh thể hình kim, màu trắng hay vàng nhạt, dễ chuyển màu khi để ngoài ánh sáng hay khi đun nóng. Nhiệt độ nóng chảy 140-143°C. Góc quay cực $[\alpha]_D^{20} = -291^\circ$ ($c= 0,8$ trong etanol 95%). Dễ tan trong cloroform, metanol, etanol, hầu như không tan trong nước.

Phổ tử ngoại: dung dịch trong metanol có cực đại $\lambda_{max} = 282$ nm.

Phổ hồng ngoại: có các vùng hấp thụ mạnh ở 1612,7; 1525; 1500,8; 1360 và 1340,7 cm^{-1} .

Rotundin iođat ngậm 2 phân tử nước ($C_{21}H_{25}NO_4J \cdot 2H_2O$) kết tinh tinh thể hình kim, màu vàng, tan ít trong nước nóng và cồn.

Rotundin nitrat ngậm 2 phân tử nước ($C_{21}H_{23}NO_4$) $NO_3 \cdot 2H_2O$ tinh thể hình kim, màu vàng, tan hoàn toàn trong hầu hết các dung môi.

Rotundin clorua ngậm 3 phân tử nước ($C_{21}H_{23}NO_4$) $Cl \cdot 3H_2O$ dạng tinh thể hình kim, màu xanh hơi vàng, tan hoàn toàn trong nước nóng và cồn.

Rotundin sunfat ngậm 5 phân tử nước ($C_{21}H_{23}NO_4$) $_2SO_4 \cdot 5H_2O$ tinh thể hình kim màu vàng, rất dễ tan trong cồn, tan trong nước.

Rotundin có thể được tách chiết từ củ của cây bình vôi (tên khoa học là *Stephania rotunda* Lour.). Cây bình vôi là loại cây mọc leo, phần dưới thân phát triển thành củ bám vào đá, củ to, có thể đến vài chục kilogam. Da thân củ màu nâu đen, xù xì giống như hòn đá, hình dáng thay đổi. Từ thân củ mọc lên thân cây màu xanh, nhõn, mềm. Lá hình khiên mọc so le, hình bầu dục hoặc hình tim hoặc tròn. Hoa nhỏ mọc thành tán. Hoa cái có cuống tán ngắn, còn hoa đực có cuống tán dài. Quả chín hình cầu màu đỏ tươi, trong chứa một hạt hình móng ngựa (hình 4.1). Cây bình vôi thường mọc nhiều ở các vùng có núi đá, như Hà Tây, Hoà Bình, Hà Giang, Tuyên Quang, Ninh Bình, Nghệ An, Thái Nguyên, Cao Bằng, Bắc Kạn, Thanh Hoá, Quảng Ninh... Hàm lượng rotundin trong củ tươi đạt từ 0,12 đến 0,3%.



Hình 4.1. Cây bình vôi *Stephania rotunda*

Củ bình vôi có thể thu hái quanh năm. Từ củ bình vôi có thể tách ra rotundin theo một cách đơn giản [1]. Thái lát và nghiền nhỏ củ bình vôi, ép lấy nước. Bã còn lại được thêm nước, khuấy đều, rồi lại ép, lặp lại việc ép và thêm nước cho đến khi bã hết đắng (ancaloit đã được tách hết). Để lắng nước ép, rồi thêm nước vôi hay dung dịch natri cacbonat để kết tủa rotundin thô. Lọc hay gạn lấy kết tủa, đem phơi khô hay sấy khô. Từ rotundin thô, muốn có rotundin tinh khiết, thì dùng cồn hay dung dịch axit sunfuric 5-10% để chiết nóng. Lọc rồi kết tinh.

Rotundin có tác dụng an thần gây ngủ với liều thấp [1.2]. Khi dùng rotundin, giấc ngủ êm dịu như giấc ngủ sinh lý, 10-20 phút sau khi uống thuốc, giấc ngủ đến và kéo dài 4-6 giờ, hoặc lâu hơn tùy theo liều lượng. Sau khi thức dậy không có cảm giác mệt mỏi hay nhức đầu. Với liều cao, thường gấp đôi liều an thần, rotundin có tác dụng giảm đau, hạ sốt rõ rệt, có thể dùng giảm đau trong các bệnh đường tiêu hoá, đau đầu sốt cao.

Rotundin còn có tác dụng điều hoà nhịp tim, hạ huyết áp, điều hoà hô hấp, được dùng trong điều trị huyết áp cao, chữa hen, chữa nắc.

Rotundin cũng được chỉ định trong điều trị cắt cơn nghiện ma tuý.

Rotundin nguồn gốc tự nhiên có độc tính thấp, dung nạp tốt.

Ở Trung Quốc, rotundin được bào chế dạng viên 30 mg và 60 mg. Dạng tiêm là rotundin sunfat, mỗi ống 2 ml (60 mg) làm thuốc giảm đau, an thần, gây ngủ trong điều trị loét dạ dày, hành tá tràng, đau dây thần kinh, mất ngủ do lo lắng, căng thẳng thần kinh, hen co thắt phế quản.

4.2.TÁCH CHIẾT VÀ TINH CHẾ ROTUNDIN TỪ CỦ BÌNH VÔI

Phương pháp tách chiết rotundin được khảo sát trong [3]. Đã tiến hành chiết liên tục, tuần hoàn dung môi, nhằm tiết kiệm năng lượng, dung môi và tận dụng nguyên liệu, chiết triệt để.

Củ bình vôi tươi được rửa sạch, gọt bỏ vỏ ngoài, rồi xát nhão, ngâm trong bể có chứa dung dịch chiết gồm nước và chất đệm chỉnh pH thích hợp. Sản phẩm chiết tách gồm các ancaloit hòa tan và chiết ra khỏi nguyên liệu. Lặp lại quá trình 2-3 lần, rồi ép kiệt bỏ bã, để lắng dịch chiết, lọc và trung hoà đến pH có thể kết tủa. Lọc kết tủa, phơi khô và sấy trong không khí, thu được sản phẩm thô, hàm lượng rotundin trong sản phẩm khô đạt 27-32%.

Hàm lượng rotundin trong nguyên liệu tươi từ một số vùng nước ta như trong bảng 4.1.

Bảng 4.1. Hàm lượng rotundin trong nguyên liệu tươi từ các vùng khác nhau

STT	Vùng	Đường kính trung bình (cm)	Hàm lượng (%)	Màu sắc củ tươi
1	Bắc Kạn	30	0,16	Vỏ nâu, lõi vàng
2	Cao Bằng	30	0,10	Vỏ nâu, lõi vàng nhạt
3	Hoà Bình	30	0,13	Vỏ nâu, lõi vàng nhạt
4	Nghệ An	30	0,09	Vỏ nâu đen, lõi trắng
5	Thái Nguyên	30	0,19	Vỏ nâu, lõi vàng

Từ kết quả phân tích trên thấy rằng củ bình vôi từ Bắc Kạn và Thái Nguyên có hàm lượng rotundin cao nhất, có thể khai thác làm nguyên liệu tách chiết rotundin.

Khi dùng 30 lít nước và 0,6 lít dung dịch đậm cho 100 kg nguyên liệu đã thu được kết quả chiết như trong bảng 4.2.

Bảng 4.2. Hiệu suất chiết rotundin từ nguyên liệu thuộc các vùng khác nhau

STT	Vùng	Củ tươi		Sản phẩm thô		Hiệu suất (%)
		khối lượng (kg)	hàm lượng (%)	khối lượng (kg)	hàm lượng (%)	
1	Thái Nguyên	100	0,19	0,40	31,2	65,7
2	Bắc Kạn	100	0,16	0,37	30,0	69,4
3	Hoà Bình	100	0,15	0,40	27,0	72,0
4	Cao Bằng	100	0,10	0,27	25,0	67,5
5	Nghệ An	100	0,09	0,25	23,0	63,9

Đã triển khai sản xuất tại Võ Nhai (Thái Nguyên) đến quy mô 3 tấn/mé.

Quá trình lắng tách phụ thuộc vào pH như trong bảng 4.3.

**Bảng 4.3. Xác định pH kết tủa sản phẩm chiết
(thí nghiệm với 100 kg củ tươi có hàm lượng rotundin 0,21%)**

STT	pH dịch lắng tách	Sản phẩm thô		Hiệu suất (%)
		khối lượng (kg)	hàm lượng (%)	
1	5	3,0	32	45,7
2	6	4,1	32	62,5
3	7	4,6	33	72,3
4	7,5	4,8	33	75,4
5	8	5,8	27	74,6

Như vậy, pH thích hợp nhất để kết tủa sản phẩm thô là 7,5. Ở pH thấp, sản phẩm chưa kết tủa hết, khi pH quá cao, kết tủa thêm sản phẩm phụ khác, gây khó khăn cho việc tinh chế rotundin về sau.

Tinh chế: từ sản phẩm thô với hàm lượng rotundin khoảng 30% cần tinh chế để đạt tiêu chuẩn được diễn với hàm lượng rotundin không nhỏ hơn 98,2% (theo Dược điển Trung Quốc).

Quá trình tinh chế gồm ba giai đoạn: giai đoạn 1 tiến hành loại bỏ muối vô cơ, cellulose, tinh bột bằng các dung môi khác nhau hay hỗn hợp dung môi thích hợp. Kết tủa sản phẩm ở pH 5. Sản phẩm của giai đoạn này còn có màu sẫm. Giai đoạn 2 tiếp tục tinh chế trong các dung môi hòa tan được các ancaloit, muối vô cơ, các chất hữu cơ mạch dài, như cellulose, tinh bột, đường khử. Cân gia nhiệt nhẹ để tăng quá trình tan. Sản phẩm của giai đoạn này có hàm lượng rotundin hơn 90%. Giai đoạn 3 là tẩy màu và tinh chế tiếp. Tạo muối sunfat hay clorua để hòa tan, lọc hút chân không, tẩy màu, kết tinh lại ở nhiệt độ thấp qua đêm, thu được tinh thể hình kim, màu trắng ngà. Hiệu suất tinh chế đạt 88,2%.

Kiểm tra sản phẩm rotundin bằng các chỉ tiêu chất lượng tương ứng:

- Nhiệt độ nóng chảy 142°C;
- Góc quay cực $[\alpha]_D^{20} = -292^\circ$ (dung dịch trong etanol nồng độ 0,8 mol/l);
- Xác định khả năng tạo muối trong môi trường axit;
- Sắc ký bản mỏng trên silicagel GF 254 với hệ dung môi toluen/axeton/etanol/amoniacyl = 45/45/7/3 và thuốc thử Dragendorff để nhận biết 2-tetrahydropalmatin và các ancaloit lạ.

Quá trình tinh chế lại sản phẩm để nâng cao hàm lượng rotundin từ 90% lên 98,2% (theo tiêu chuẩn Dược điển Trung Quốc) là giai đoạn quan trọng. Đã tiến hành tinh chế trong dung môi hỗn hợp khi dung 5 kg sản phẩm chiết có hàm lượng rotundin 90%, tinh chế ở 50°C trong thời gian 45 giờ. Đã xác định thể tích dung môi cần thiết cho giai đoạn tinh chế đạt chất lượng cao. Kết quả tinh chế như trình bày trong bảng 4.4.

Bảng 4.4. Kết quả tinh chế rotundin

STT	Thể tích dung môi (lit)	Sản phẩm (kg)	Độ tinh khiết (%)	Hiệu suất (%)
1	10	4,2	95,0	79,8
2	15	4,4	97,0	83,4
3	20	4,8	98,6	94,7
4	25	4,7	98,2	92,2
5	30	4,5	98,4	88,5
6	35	4,0	98,6	78,9

Như vậy là, nếu dùng tỉ lệ dung môi 4 lit cho 1 kg rotundin 90% thì sau khi tinh chế thu được độ tinh khiết 98,6% với hiệu suất 94,7% (thí nghiệm 3).

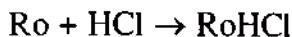
Sản phẩm sau khi tinh chế đã được kiểm tra chất lượng tại Viện Kiểm nghiệm (Bộ Y tế). Theo kết quả kiểm nghiệm, rotundin thu được đã đạt tiêu chuẩn Dược điển Trung Quốc 1988: hàm lượng rotundin 98,8%, dạng bột tinh thể trắng, không mùi, không vị, tan trong cloroform, có nhiệt độ nóng chảy 143°C, năng suất quay cực -290° -300° ở 25°C, độ ẩm 0,1%.

4.3. ROTUNDIN HYDRO CLORUA VÀ ROTUNDIN SUNFAT

4.3.1. *L*-Tetrahydropalmatin hydro clorua

Tổng hợp rotundin hydro clorua được nghiên cứu trong công trình [4].

Như đã trình bày trên đây, rotundin có thể được dùng làm thuốc với hiệu quả tốt, nhưng có nhược điểm là khó tan trong nước, nên khả năng hấp thụ kém. Tuy nhiên, rotundin (Ro) là một ancaloit nên có tính kiềm. Nhờ tính chất đó, Ro có thể tạo thành muối với các axit, như HCl, H₂SO₄...[2]. Trong trường hợp sử dụng axit clohydric, có thể thu được sản phẩm là *L*-tetrahydropalmatin hay rotundin hydro clorua C₂₁H₂₅NO₄.HCl (viết tắt là RoHCl). Quá trình tạo thành RoHCl xảy ra theo phương trình sau đây:



Rotundin hydro clorua C₂₁H₂₅NO₄.HCl, trọng lượng phân tử 391,90, là chất rắn tinh thể màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 201-203°C. Rotundin

hydro clorua được dùng làm thuốc trấn kinh trong các trường hợp mất ngủ, sốt nóng, nhức đầu, đau tim, đau dạ dày, hen.

Trong thực nghiệm, chuẩn bị dung dịch rotundin, rồi cho phản ứng với axit clohydric.

Đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất sản phẩm, như nhiệt độ, tỉ lệ Ro/dung môi, thời gian phản ứng và tỉ lệ HCl/Ro. Trong bảng 4.5 có nêu những kết quả thu được khi khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng khi sử dụng tỉ lệ mol HCl/Ro bằng 2/1 và thời gian phản ứng 60 phút.

Bảng 4.5.Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng

STT	Nhiệt độ (°C)	Lượng Ro (g)	Lượng RoHCl (g)	Hiệu suất (%)
1	30	2,0	1,8	82,0
2	40	4,0	3,75	85,0
3	50	8,0	7,9	89,5
4	60	16,0	16,2	92,0
5	70	25,0	26,4	96,0
6	75	28,0	29,4	96,0

Từ kết quả trên có thể nhận thấy rằng nhiệt độ phản ứng tạo thành RoHCl thích hợp là trong khoảng 70-75°C, tuy nhiên, ở nhiệt độ 75°C, sản phẩm bị vàng. Do đó, tốt nhất là tiến hành phản ứng ở 70°C.

Ảnh hưởng của tỉ lệ Ro/dung môi được khảo sát khi dùng 100 ml dung môi và thay đổi lượng rotundin và phản ứng được tiến hành ở 70°C trong thời gian 60 phút. Kết quả được trình bày trong bảng 4.6.

Bảng 4.6.Ảnh hưởng của tỉ lệ rotundin/dung môi

STT	1	2	3	4	5	6
Lượng Ro (g)	5	10	15	20	25	30
Hiệu suất (%)	85	90	92	95	96	95

Mặc dù, hiệu suất phản ứng không thay đổi nhiều, nhưng có thể xem tỉ lệ Ro/dung môi trong khoảng 20-30 g rotundin/100 ml dung môi là thích hợp hơn.

Ảnh hưởng của thời gian phản ứng được khảo sát khi dùng 25 g

rotundin, 100 ml dung môi, tỉ lệ HCl/Ro = 2/1 và tiến hành phản ứng ở 70°C . Kết quả được trình bày trong bảng 4.7.

Bảng 4.7.Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất

STT	1	2	3	4	5
Thời gian phản ứng (phút)	15	25	30	45	60
Hiệu suất (%)	87,0	90,0	92,5	96,0	96,0

Từ kết quả trên đây, nhận thấy ràng khi tiến hành phản ứng trong thời gian trên 45 phút, thì có thể thu được hiệu suất tốt.

Ảnh hưởng của tỉ lệ mol HCl/Ro được khảo sát khi dùng 25 g rotundin, 100 ml dung môi và tiến hành phản ứng trong thời gian 45 phút ở 70°C. Kết quả được trình bày trong bảng 4.8.

Bảng 4.8.Ảnh hưởng của vửa tỉ lệ mol HCl/Ro

STT	1	2	3	4	5
Tỉ lệ mol HCl/Ro	0,5/1	1/1	2/1	3/1	4/1
Hiệu suất (%)	25,0	68,0	96,2	96,0	93,0

Theo kết quả thực nghiệm trên đây, khi dùng tỉ lệ HCl/Ro = 2/1 có thể thu được hiệu suất tốt.

Đã tiến hành chuẩn độ xác định hàm lượng HCl trong sản phẩm. Kết quả thu được hàm lượng HCl trong sản phẩm là 9,12%. Theo lý thuyết hàm lượng HCl trong rotundin.HCl là 9,31%, sai số 9,31-9,12 = 0,09%.

Từ những kết quả thực nghiệm trình bày trong các bảng trên, có thể nêu những điều kiện thích hợp để thu được hiệu suất *L*-tetrahydropalmatin hydro clorua với hiệu suất cao là như sau:

- Tỉ lệ mol HCl/rotundin = 2/1;
- Tỉ lệ Ro (g)/dung môi (ml) = 25/100;
- Nhiệt độ phản ứng là 70°C;
- Thời gian phản ứng là 45 phút.

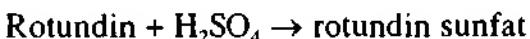
Khi sử dụng những điều kiện trên để tiến hành tổng hợp *L*-tetrahydropalmatin.HCl đã thu được hiệu suất trung bình từ 4 lần lặp lại là 94,6% với độ tinh khiết 98,8%.

4.3.2. Rotundin sunfat

Tương tự như trường hợp rotundin.HCl, dạng rotundin. H_2SO_4 , cũng được sử dụng nhiều trong thực tế điều trị, nhất là có thể được bào chế thành thuốc tiêm. Phương pháp điều chế hai sản phẩm này gần tương tự nhau. Những nghiên cứu phương pháp điều chế rotundin. H_2SO_4 đã được thực hiện trong [5].

Rotundin tan được trong một số dung môi, như metanol, etanol, cloroform..., nhưng để thuận lợi trong việc giải quyết vấn đề dung môi, ít độc, etanol đã được chọn sử dụng trong nghiên cứu này. Trong trường hợp sử dụng etanol 95% và tiến hành hòa tan rotundin ở 70°C, đã nhận được kết quả là có 28 g rotundin tan hoàn toàn trong 100 ml etanol. Nếu nồng độ etanol thấp hơn, độ tan giảm, và ở nhiệt độ thấp hơn, độ tan cũng giảm.

Quá trình phản ứng tạo thành rotundin sunfat xảy ra như sau:



Đã xác định ảnh hưởng của thời gian phản ứng khi dùng 25 g rotundin, 100 ml dung môi, tỉ lệ mol $H_2SO_4/Ro = 2/1$ và tiến hành phản ứng ở 70°C. Kết quả được nêu trong bảng 4.9.

Bảng 4.9. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng

STT	1	2	3	4	5	6
Thời gian (phút)	25	35	50	70	90	110
Hiệu suất (%)	60	65	70	80	85	85

Từ những kết quả trên đây có thể nhận thấy rằng khi thời gian phản ứng là 90 phút, có thể đạt hiệu suất tốt (85%).

Ảnh hưởng của tỉ lệ mol H_2SO_4 được khảo sát khi dùng 25 g rotundin, 100 ml dung môi và tiến hành phản ứng ở 70°C trong 90 phút. Kết quả được trình bày trong bảng 4.10.

Bảng 4.10. Ảnh hưởng của tỉ lệ H_2SO_4 đến hiệu suất rotundin sunfat

STT	1	2	3	4	5	6
Tỉ lệ mol H_2SO_4/Ro	0,2/1	0,5/1	1/1	1,5/1	2/1	4/1
Hiệu suất (%)	15	35	60	70	85	84

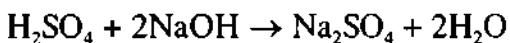
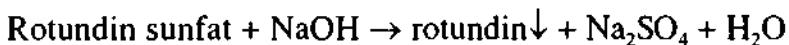
Những kết quả trên cho thấy rằng khi tiến hành phản ứng ở tỉ số mol $H_2SO_4/Ro = 2/1$ cho hiệu suất rotundin sunfat tốt (85%).

Như vậy, những điều kiện thích hợp để điều chế rotundin sunfat là như sau:

- Tỉ lệ mol rotundin (g)/dung môi (ml) là 25/100; tỉ lệ mol H_2SO_4/Ro là 2/1;
- Nhiệt độ phản ứng: 70°C;
- Thời gian phản ứng: 90 phút.

Sử dụng những điều kiện trên đây đã tiến hành tổng hợp rotundin sunfat đạt hiệu suất trung bình từ 4 lần lặp lại là 84,85%. Độ tinh khiết theo kết quả phân tích tại Trung tâm Phân tích (Viện Hoá học công nghiệp) là 99%.

Hàm lượng rotundin và axit sunfuric trong sản phẩm đã được đánh giá theo phương pháp trung hoà và chuẩn độ:



Khi phản ứng với NaOH, từ dung dịch rotundin sunfat tan hoàn toàn trong nước, rotundin được tách ra thành kết tủa lắng xuống. Kết quả được nêu trong bảng 4.11.

Bảng 4.11. Kết quả định lượng rotundin trong rotundin sunfat

STT	Lượng rotundin sunfat (g)	Kết tủa rotundin sau phản ứng (g)	Tỉ lệ tủa rotundin/rotundin sunfat (%)
1	2,0258	1,6168	79,81
2	1,9970	1,5695	78,59
3	2,0000	1,5692	78,46
4	2,0100	1,6110	80,14
Trung bình			79,25

Mẫu kết tủa rotundin đã được tiến hành xác định các thông số hoá lý như điểm chảy, phô hồng ngoại và so sánh với mẫu chuẩn. Kết quả xác định cho thấy đạt điểm chảy 142°C và có phô hồng ngoại trùng với phô của mẫu chuẩn.

Kết quả xác định tỉ lệ rotundin trong rotundin sunfat là 79,25%. Theo

kết quả tính theo công thức phân tử $C_{21}H_{25}NO_4 \cdot H_2SO_4$ thu được tỉ lệ tương ứng là 78,38%. Như vậy chênh lệch giữa thực nghiệm và lý thuyết là:

$$79,24\% - 78,38\% = 0,87\%$$

Kết quả đó hoàn toàn có thể chấp nhận.

Khi chuẩn độ H_2SO_4 trong rotundin sunfat đã thu được các kết quả như trong bảng 4.12.

Bảng 4.12. Kết quả định lượng H_2SO_4 trong rotundin sunfat

STT	Lượng rotundin sunfat (g)	Lượng H_2SO_4 (g)	Tỉ lệ H_2SO_4 /rotundin sunfat (%)
1	2,00	0,4251	21,25
2	2,00	0,4254	21,27
3	2,00	0,4231	21,15
4	2,00	0,4345	21,72
Trung bình			21,34

Theo kết quả chuẩn độ trên đây, trong rotundin sunfat có 21,34% H_2SO_4 . Khi tính toán theo công thức phân tử $C_{21}H_{25}NO_4 \cdot H_2SO_4$, nhận được tỉ lệ là 21,61%. Chênh lệch giữa thực nghiệm và tính lý thuyết là:

$$21,61\% - 21,34\% = 0,27\%$$

Kết quả đó là có thể chấp nhận được.

Từ những kết quả trên, sản phẩm thu được trong nghiên cứu này có công thức phân tử $C_{21}H_{25}NO_4 \cdot H_2SO_4$, tức là ở dạng khan.

Những kết quả nghiên cứu đã được trình bày trên đây hoàn toàn có thể sử dụng trong việc triển khai sản xuất tạo sản phẩm đáp ứng yêu cầu thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đỗ Tất Lợi. Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, NXB Y học, Hà Nội, 2000, tr.780.
- M.P.Cava et al. Alkaloids of stephanis glabra, J.Org.Chem., vol.33(7) (1968).

3. Ngô Đại Quang và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Tổng công ty: Nghiên cứu hoàn thiện quy trình chiết tách rotundin từ củ bình vôi làm thuốc, Hà Nội, 1999.
4. Trần Công Minh và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ: Nghiên cứu điều chế *L*-tetrahydropalmatin hydro clorua từ củ bình vôi làm thuốc an thần, Hà Nội, 2001.
5. Nguyễn Trung Thắng và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Tổng công ty: Nghiên cứu điều chế *L*-tetrahydropalmatin sunfat từ củ bình vôi làm thuốc an thần, Hà Nội, 2001.

Chương 5

POLYPHENOL TỪ LÁ CHÈ XANH

5.1. POLYPHENOL CHÈ XANH

Nước chè hiện nay là một trong những đồ uống phổ biến nhất trên thế giới và mức độ tiêu thụ nước chè tương đương tiêu thụ cà phê. Có ba loại chè là chè đen, chè Oolong và chè xanh. Cây chè thuộc họ *Camellia sinensis* (hình 5.1), về sau nó được phân chia thành hai loại là *assamica* (chè đen) và *sinensis* (chè Oolong và chè xanh) [1]. Đầu tiên, cây chè được trồng ở Trung Quốc, đến đầu thế kỷ thứ VIII, được chuyển sang Nhật Bản, và ở đây, nó được dùng như một thứ dược phẩm. Đến thế kỷ thứ XV, chè được dùng như thứ đồ uống trong các tầng lớp dân cư. Đến cuối thế kỷ XVI, nước chè được sử dụng rộng rãi trên Thế giới. Ở Nhật Bản, mọi người đều tâm niệm rằng nấu cơm và pha trà là những công việc hàng ngày. Chè cũng được trồng tại nhiều vùng ở nước ta và nhân dân cũng khá quen thuộc với chè. Hiện nay, nước ta cũng là một nước xuất khẩu chè, cả chè xanh và chè đen.

Cây chè là cây lưu niên, có



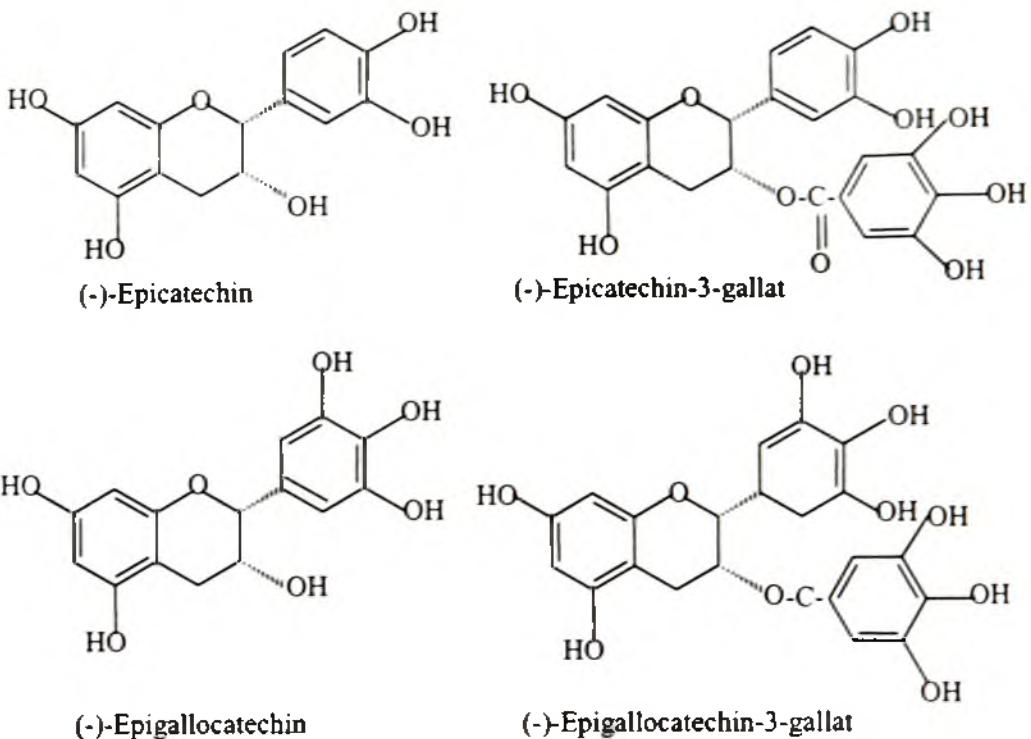
Hình 5.1. Chè *Camellia sinensis*

lá xanh quanh năm, hoa nhỏ giống như hoa hồng, nhưng màu trắng. Cây chè có thể trồng trong vườn nhà của mỗi gia đình hay trồng thành cánh đồng, trên đồi (hình 5.2). Cây chè phát triển tốt trên đất hơi chua có pH 4,5 đến 6,5 với độ ẩm 70-80% và độ ẩm không khí 70%.



Hình 5.2. Đồi chè

Khi lá chè tươi được sấy khô ở nhiệt độ cao ngay sau khi thu hái thì thu được chè xanh. Thành phần hoá học của chè xanh được giữ nguyên như thành phần hoá học của lá chè tươi. Trong chè xanh có thành phần chính là các polyphenol (flavanol, flavandiol, flavonoid và axit phenolic) chiếm tới 30% trọng lượng khô của lá chè. Polyphenol gồm có các hợp chất chính là các catechin: (-)-epicatechin (EC), (-)-epicatechin gallat (ECG), (-)-epigallocatechin (EGC) và (-)-epigallocatechin gallat (EGCG). Trong chè xanh còn có cafein, theobromin và theophylin chiếm tới 4% trọng lượng lá chè khô. Ngoài ra, trong chè xanh còn có các axit phenolic, như axit gallic và các axit amin đặc trưng. Một cốc nước chè xanh (200 ml) có thể chứa tới 252 mg polyphenol và 76 mg cafein. Tinh dầu trong chè tạo mùi thơm của nước chè. Tinh dầu có nhiều trong chè xanh. Các hợp chất catechin chủ yếu có công thức cấu tạo như sơ đồ hình 5.3.

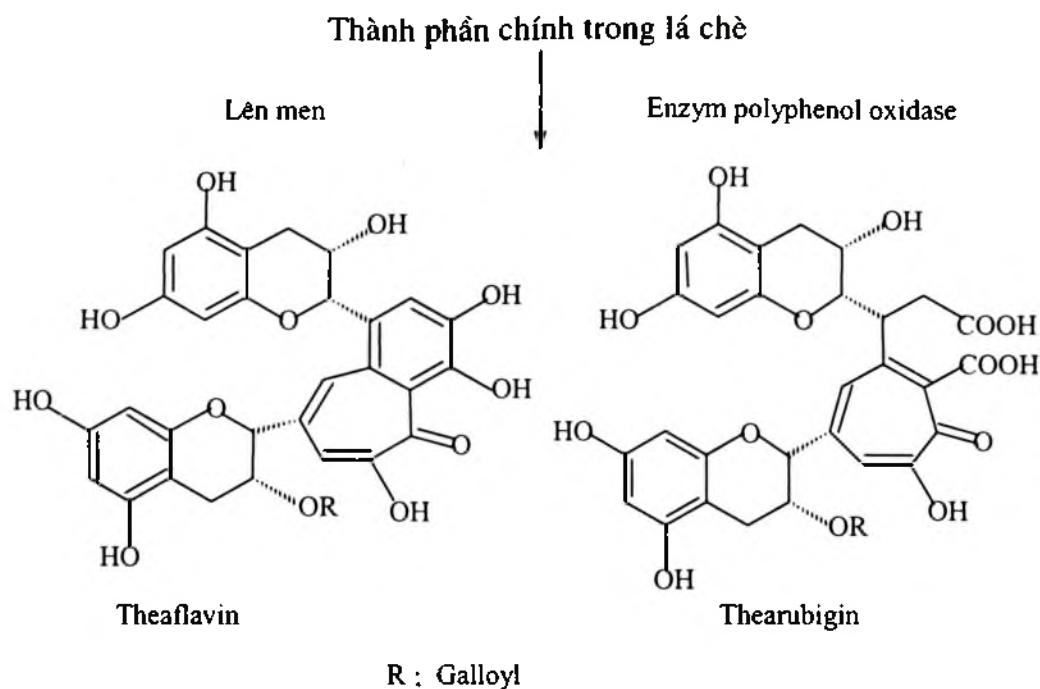


Hình 5.3. Những hợp phần chính trong chè xanh

Trong lá chè còn có các chất vô cơ chủ yếu ở dạng muối. Thành phần (%) trong lá chè khô như sau: kali 1.76; canxi 0,46; phospho 0,32; magie 0,22; sắt 0,15; mangan 0,12; lưu huỳnh 0,088; nhôm 0,069; natri 0,03; silic 0,024; kẽm 0,003; đồng 0,002. Nitơ toàn phần trong lá chè chiếm 4,5%. chủ yếu ở dạng các protein và axit amin tan được, một số không tan, cũng như trong cafein. Trong lá chè còn có cacbohyđrat (dưới dạng đường, tinh bột, pectin), và các enzym, các vitamin, các chất màu.

Sản xuất chè đen trong một quá trình oxi hoá (lên men), qua đó, các flavan-3-ol bị polyme hoá dưới tác dụng của enzym polyphenol oxidase dẫn đến tạo thành các bisflavanol, theaflavin, thearubigin và các oligome khác. Các theaflavin chiếm khoảng 1-2% trọng lượng chè đen và trong phân tử có vòng benzotropolon cùng với các nhóm thế dihydroxy hay trihydroxy, nhờ thế tạo nên màu và vị đặc trưng của chè đen.

Thành phần chính của chè đen gồm: các catechin, các theaflavin, các thearubigin, các flavanol, các axit amin. Các theaflavin và các thearubigin được tạo thành trong quá trình lên men do tác dụng của enzym polyphenol oxidase (hình 5.4).



Hình 5.4. Thành phần chính của chè đen

Chè Oolong là chè bị oxi hoá một phần, có chứa các catechin monome, theflavin và thearubigin. Trong chè Oolong cũng có một số thành phần đặc trưng, như epigallocatechin este, theasinensin và thearubigin, một số đime proanthocyanidin.

5.2. TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA POLYPHENOL CHÈ

Về tác dụng của nước chè đối với sức khoẻ con người, từ lâu ở Trung Quốc, dân gian đã công nhận rộng rãi rằng: uống một chén nước chè, mọi khó chịu đều được dịu bớt; uống hai chén mọi ưu phiền đều lảng đi, uống ba chén xương cốt mạnh thêm lên, uống bốn chén, con người trẻ mãi.

Ngày nay, trên cơ sở nghiên cứu khoa học đã có thể phân biệt tác dụng đối với sức khoẻ của các thành phần khác nhau trong lá chè.

Cafein có các tác dụng sau:

- Kích thích giảm mệt;
- Giảm đau đầu, căng thẳng thần kinh;
- Lợi tiểu, tăng cường chức năng của thận, giảm nguy cơ sỏi mật...

Các catechin có các tác dụng như sau:

- Làm giảm triglyxerit máu, cholesterol máu, ngăn ngừa các triệu chứng tim mạch;
- Giảm nguy cơ ung thư;
- Giảm khả năng oxi hoá của oxi hoạt động;
- Làm mạnh thành mạch máu, điều hoà tính thấm của mạch máu;
- Ức chế quá trình tăng đường huyết;
- Ức chế quá trình tăng huyết áp;
- Làm giảm khối u;
- Làm giảm hiện tượng đột biến;
- Ngăn ngừa sâu răng;
- Giết chết virus cúm;
- Hỗ trợ chữa bệnh lỵ.

Tác dụng sinh học của các polyphenol chè hay của dịch chiết lá chè xanh được giải thích là do chúng có tác dụng khử các gốc tự do, giống như tác dụng của các chất antioxidant [2,3]. Các gốc tự do được sinh ra và tích luỹ trong quá trình sống, chính là nguyên nhân dẫn đến bệnh tật và làm tăng tốc độ quá trình lão hoá cơ thể con người. Với hoạt tính chống oxi hoá đó, các polyphenol chè có thể loại trừ được các gốc tự do của oxi. Tác dụng chống oxi hoá được xếp theo thứ tự sau:

$$\text{EC} < \text{ECG} < \text{EGC} < \text{EGCG}$$

Trong những năm gần đây, polyphenol chè được quan tâm nhiều cả về công nghệ tách chiết và sử dụng.

5.3. CHIẾT TÁCH POLYPHENOL TỪ LÁ CHÈ XANH

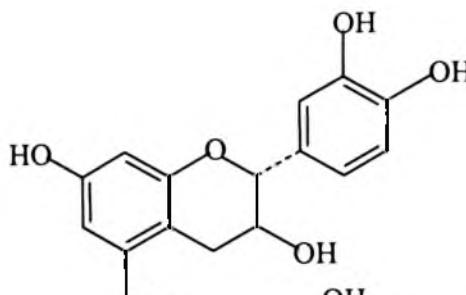
Một quy trình tách chiết, tinh chế và phân tích thành phần polyphenol được đề xuất trong [1]. Nguyên tắc tách chiết polyphenol từ lá chè là ngâm chiết lá chè khô nghiền vụn trong nước nóng ở 95°C có khuấy nhẹ. Hỗn hợp được ép thu lấy dịch chiết, cô đặc còn khoảng một phần ba thể tích, rồi đem dịch đó chiết lại vài lần với etyl axetat. Gộp dịch chiết etyl axetat, rồi cho cho etyl axetat bay hơi ở áp suất giảm, phần còn lại là polyphenol.

Phân riêng từng hợp phần catechin và tinh chế được thực hiện bằng phương pháp sắc ký. Trước hết, polyphenol thô được phân riêng thành ba phân đoạn trên sắc ký cột gel polystyren có độ xốp cao, kích thước hạt 25 x 1000 µm. Dung dịch của polyphenol trong nước được cho qua cột, rồi dây ra bằng hỗn hợp metanol/nước với tỉ lệ 1/5, sau đó bằng hỗn hợp

metanol/nước với tỉ lệ 2/5. Tốc độ dòng của dịch đẩy là 5 ml/phút.

Mỗi phân đoạn trên lại được tinh chế trên sắc ký lỏng tuần hoàn, cột $7,6 \times 500 \mu\text{m}$. Pha động gồm axetonitril/nước = 3/7 và đẩy ra với tốc độ 10 ml/phút. Thành phần của mỗi phân đoạn được phân tích bằng HPLC. Cột Develosil ODS-P-5, kích thước cột $4,6 \times 150 \text{ mm}$. Thể tích mẫu bơm là 5 μl và pha động gồm axit axetic/axetonitril/N,N-dimethylformic/H₂O = 3/1/15/81. Đẩy ra với tốc độ dòng 0,5 μl .

Một số tính chất hóa lý của các hợp phần polyphenol đã được xác định:

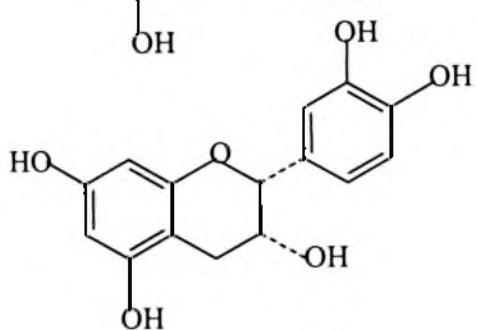


(+)-Catechin [(+)-C]

C₁₅H₁₄O₆, trọng lượng phân tử 290

Nhiệt độ nóng chảy 176°C

Góc quay cực +18°



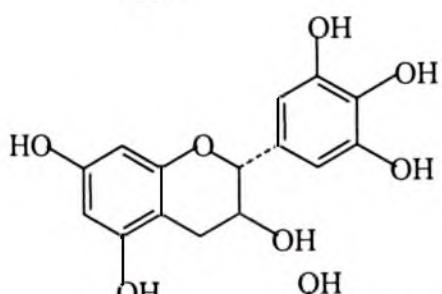
(-)-Epicatechin [(-)-EC]

C₁₅H₁₄O₆, trọng lượng phân tử 290

Nhiệt độ nóng chảy 242°C

Góc quay cực -69°

Bước sóng hấp thụ cực đại 280, E 3.300



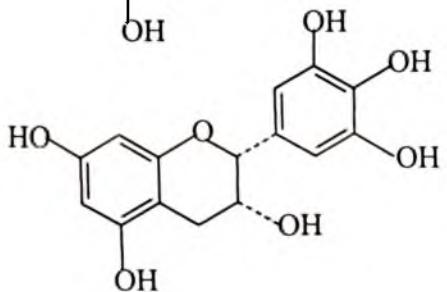
(+)-Gallocatechin [(+)-GC]

C₁₅H₁₄O₇, trọng lượng phân tử 306

Nhiệt độ nóng chảy 188°C

Góc quay cực +15°

Bước sóng hấp thụ cực đại 271, E cực đại 1.290

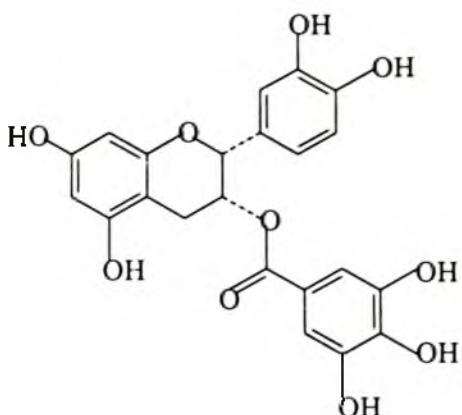


(-)-Epigallocatechin [(-)-EGC]

C₁₅H₁₄O₇, trọng lượng phân tử 306

Nhiệt độ nóng chảy 218°C

Góc quay cực -50°



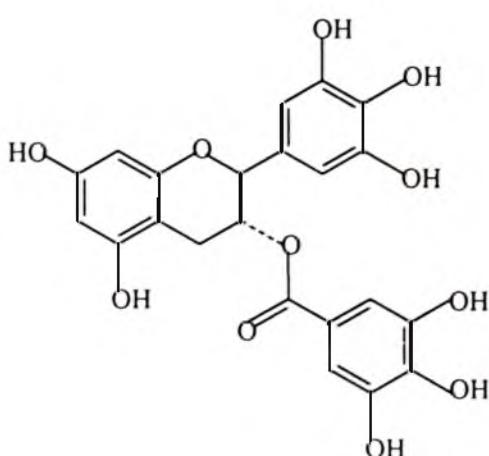
(-) Epicatechin gallat [(-)-EGC]

$C_{22}H_{18}O_{10}$, trọng lượng phân tử 442

Nhiệt độ nóng chảy $253^{\circ}C$

Góc quay cực $+177^{\circ}$

Bước sóng hấp thụ cực đại 280, E cực đại 13600



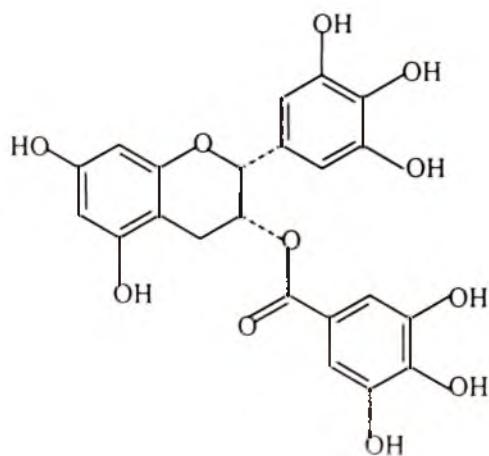
(+) Gallocatechin gallat [(+)-GCG]

$C_{22}H_{18}O_{11}$, trọng lượng phân tử 458

Nhiệt độ nóng chảy $216^{\circ}C$

Góc quay cực $+179^{\circ}$

Bước sóng hấp thụ cực đại 271, E cực đại 9500



(-) Epigallocatechin gallat

[(-)-EGCG]

$C_{22}H_{18}O_{11}$, trọng lượng phân tử 458

Nhiệt độ nóng chảy $254^{\circ}C$

Góc quay cực $+190^{\circ}$

Để tiếp cận hướng nghiên cứu về polyphenol từ chè xanh Việt Nam, lần đầu tiên đã tiến hành nghiên cứu tách chiết và tính chất chống oxi hoá của polyphenol đó trong quá trình bảo quản dầu thực vật [4].

Như đã nói trên, ở nước ta, có nhiều vùng trồng chè, như Thái Nguyên, Tuyên Quang, Yên Bái, Phú Thọ v.v. Tuy nhiên, để sản xuất chè khô cho tiêu dùng trong nước hay xuất khẩu, mới chỉ sử dụng chè búp và lá chè non. Còn lại lượng rất lớn lá chè già hơn hiện còn bị bỏ phí, làm cho hiệu quả canh tác cây chè vẫn còn thấp. Như vậy, ở đó tiềm tàng một nguồn lợi lớn, có thể từ đó tạo ra nguyên liệu làm thuốc chữa bệnh, bổ dưỡng và các chất phụ gia có giá trị cao trong công nghiệp thực phẩm. Nếu khai thác được nguồn polyphenol chè từ lượng lớn lá chè thứ phẩm và phế phẩm chắc chắn sẽ nâng cao đáng kể hiệu quả của các vùng trồng chè.

Những nghiên cứu ở đây bước đầu xác lập cơ sở khoa học cho việc định hướng khai thác nguồn polyphenol từ lá chè thứ phẩm như nói trên, bao gồm đánh giá khả năng phân lập và thử tác dụng kháng oxi hoá của polyphenol chè thu được.

Để làm đối tượng nghiên cứu, đã sử dụng lá chè xanh Việt Nam được lưu thông trên thị trường. Đó là lá chè xanh chưa lên men. Lá chè xanh được sấy khô và nghiền vụn. Hàm lượng chất khô được xác định bằng lượng cân còn lại sau khi sấy ở 100°C cho đến trọng lượng không đổi (bảng 5.1).

Bảng 5.1. Hàm lượng chất khô của chè xanh Việt Nam

STT	Mẫu chè	Mẫu tươi (g)	Mẫu khô (g)	Hàm lượng chất khô (%)
1	Lá chè non	700	131,9	18,84
2	Lá chè bánh tẻ	210	45,5	21,66
3	Lá chè già	100	24,9	24,9
4	Hỗn hợp	480	104	21,66
Trung bình				21,76

Nhìn chung, lá chè càng già, hàm lượng chất khô càng cao.

Việc chiết xuất polyphenol từ lá chè xanh thường được tiến hành trong dung môi nước ở nhiệt độ sôi [5], hỗn hợp nước-metanol [2] hay nước- etanol [5]. Sau khi xử lý lá chè bằng dung môi chiết, thì trong dịch chiết, ngoài polyphenol, còn có mặt cafein, pigment và polysacarit. Để tách cafein và các tạp chất, dịch chiết được xử lý với cloroform. Sau khi tách loại pha cloroform, thì trong dịch chiết còn lại polyphenol. Đem xử lý dịch chiết bằng dung môi hữu cơ, như etyl axetat, thì polyphenol chuyển vào pha etyl axetat. Tách lấy dịch chiết etyl axetat, đem cất loại etyl axetat, thu

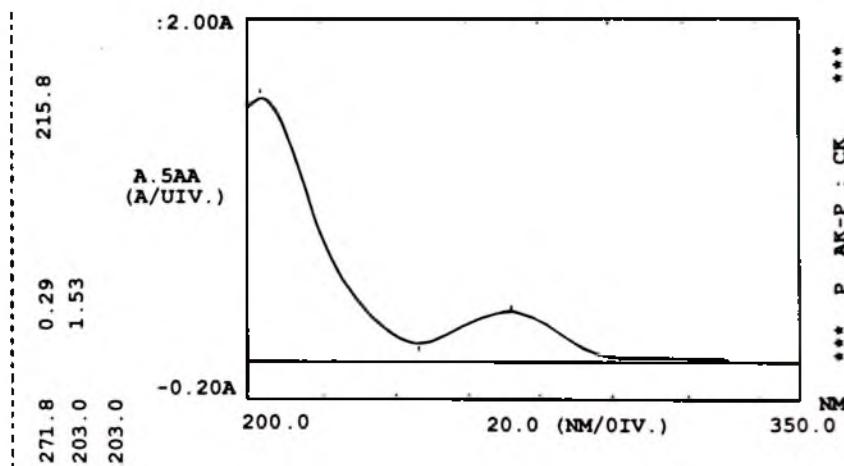
được polyphenol ở dạng rắn màu nâu sáng.

Từ dịch chiết clorofom đã xác định hàm lượng cafein thu được sau khi cất loại dung môi (bảng 5.2).

Bảng 5.2. Kết quả tách chiết cafein bằng clorofom

STT	Mẫu lá chè	Lượng lá chè khô (g)	Lượng cloroform (ml)	Cafein (g)
1	Lá chè bánh tẻ	50	130	1,096
2	Lá chè già	150	450	3,05

Cafein thu được là chất rắn tinh thể hình kim, màu trắng, có nhiệt độ nóng chảy 234°C (tài liệu 236°C [6]) và trên phổ tử ngoại đặc trưng bằng vạch 272 nm (hình 5.5). Kết quả cho thấy hàm lượng cafein có thể thu được từ lá chè Việt Nam dao động trong khoảng 2-2,1% so với lượng mẫu khô.



Hình 5.5. Phổ tử ngoại của mẫu chứa cafein từ chè xanh Việt Nam

Đã tiến hành chiết lá chè xanh khô bằng nước sôi (mẫu A) và bằng hỗn hợp nước-ethanol với tỉ lệ thể tích 50/50 (mẫu B). Sau khi tách cafein và các tạp chất khác, đã tiến hành chiết lỏng-lỏng bằng etyl axetat. Sau khi cất loại etyl axetat, đã thu được polyphenol kết tủa màu nâu sáng.

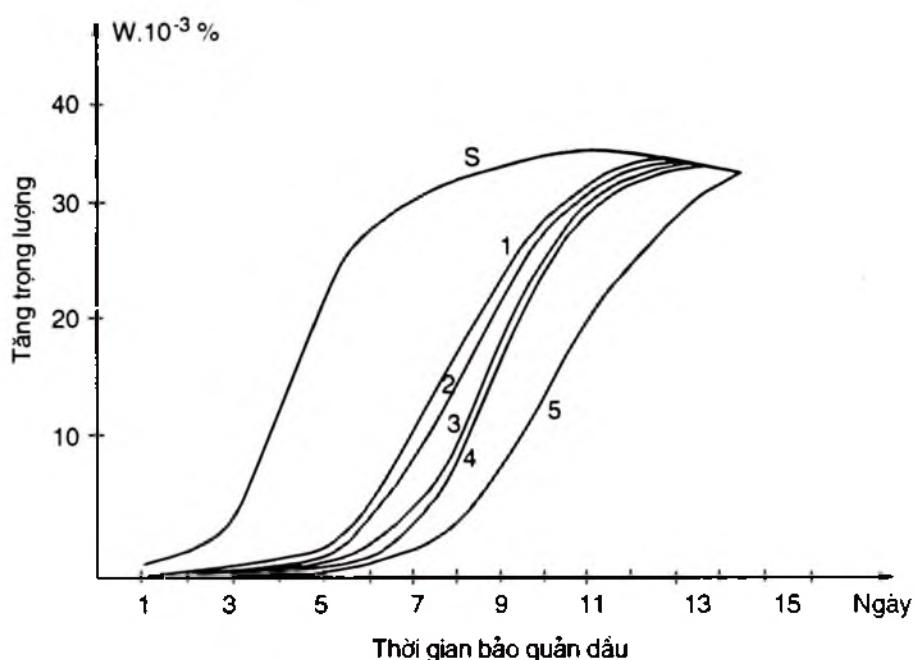
Đã xác định hàm lượng catechin theo phương pháp chuẩn tanin bằng

đung dịch kali permanganat [7]. Kết quả thu được nêu trong bảng 5.3.

Từ kết quả thu được có thể nhận thấy rằng khi dùng dung môi hỗn hợp nước-ethanol thì thu được hiệu suất cao hơn và hàm lượng catechin cũng lớn hơn.

Bảng 5.3. Kết quả chiết polyphenol từ 100 g lá chè xanh khô

STT	Mẫu thí nghiệm	Dung môi	Lượng polyphenol thu được (g)	Hàm lượng catechin(%)
1	Mẫu A	Nước	7,18	73
2	Mẫu B	Nước-ethanol	8,68	83

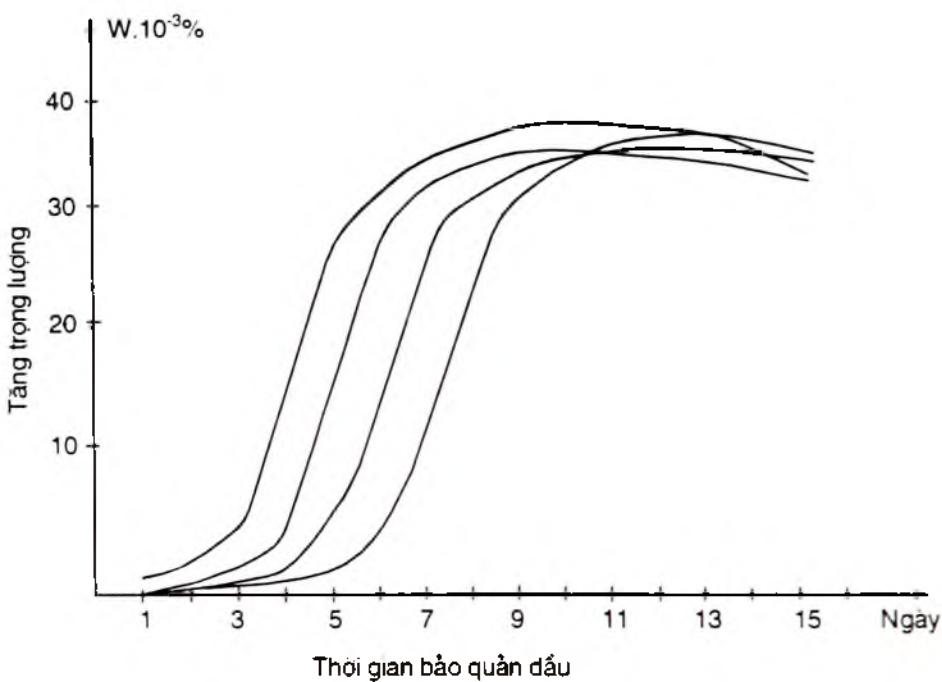


Hình 5.6. Ảnh hưởng của tỉ lệ polyphenol lên khả năng kháng oxi hóa
đường S: mẫu so sánh; 1- tỉ lệ polyphenol $1.10^{-3}\%$; 2- $2.10^{-3}\%$;
3- $4.10^{-3}\%$; 4- $5.10^{-3}\%$; 5- $1.10^{-2}\%$

Tác dụng kháng oxi hóa (antioxidation) của polyphenol thu được từ lá chè xanh Việt Nam đã được đánh giá theo khả năng bảo quản dầu hạt cải. Trong thời gian bảo quản, dầu tiếp xúc với không khí, bị oxi hóa và tăng trọng lượng. Khi có mặt chất kháng oxi hóa, thì quá trình oxi hóa của

dầu bị hạn chế. Tác dụng kháng oxi hoá của chất antioxidant càng mạnh, thì sự oxy hoá dầu càng chậm. Khả năng kháng oxi hoá của polyphenol được đánh giá khi tăng tỉ lệ polyphenol trong dầu và khi so sánh với các chất có tính chất kháng oxi hoá đã biết như axit ascorbic (vitamin C) và tocopherol (vitamin E). Các kết quả được trình bày trên hình 5.6 và hình 5.7.

Từ hình 5.6 nhận thấy rằng khi tăng tỉ lệ polyphenol trong dầu từ $1.10^{-3}\%$ đến $1.10^{-2}\%$, thì quá trình oxi hoá dầu chậm đi rất nhiều. Khả năng kháng oxi hoá của polyphenol càng thấy rõ khi so sánh với trường hợp không dùng polyphenol (dường S trên hình 5.7).



Hình 5.7. Khả năng kháng oxi hoá của polyphenol so sánh với vitamin C và vitamin E:

đường S- mẫu so sánh; đường E- $2.10^{-3}\%$ vitamin E;
đường C- $1.10^{-3}\%$ vitamin C; đường P- $1.10^{-2}\%$ polyphenol

Từ hình 5.7 thấy rằng tác dụng kháng oxi hoá của polyphenol so với axit ascorbic và tocopherol đều tốt hơn nhiều, mặc dù trong trường hợp tocopherol đã dùng tỉ lệ gấp đôi.

Như vậy là, từ những kết quả chiết xuất cafein và polyphenol từ lá chè xanh Việt Nam, có thể nhận thấy rằng có thể thu được cafein vào khoảng 2-2,1% và polyphenol vào khoảng 7-8% so với lượng mẫu lá chè khô. Polyphenol chiết xuất từ lá chè xanh thử phẩm có tác dụng kháng oxi hóa rõ rệt và mạnh hơn nhiều so với axit ascorbic và tocopherol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. T.Yamamoto, L.R.Juneja, D.C.Chu, M.Kim. Chemistry and Application of Green Tea, CRC Press, Boca Raton, New York, 1997.
2. S.S. Chang, Y.Bao. US.Pat., 5,043,100 (1991).
3. Z.Y. Chen, P.T. Chan, H.M.Ma, K.P. Fung& Wang, JAOCS, 73(3), 375(1996).
4. Mai Tuyên, Vũ Bích Lan, Ngô Đại Quang,. Nghiên cứu chiết xuất và xác định tác dụng kháng oxi hoá của Polyphenol từ lá chè xanh Việt Nam, Hoá học và công nghiệp hoá chất, Tạp chí của Hội Hoá học Việt Nam, số 6, 9-14 (1999).
5. Y.S Hara. US.Pat., 4,673,530 (1987).
6. Merck Index. 10th Edition, p.1606.
7. Vũ Công Thuyết, Trương Công Quyền chủ biên. Thực hành dược khoa, Tập I, NXB Y học, Hà Nội, 1971, tr.157.

Chương 6

PHYTIN VÀ INOSITOL TỪ CÁM GẠO VIỆT NAM

Phytin và inositol có nhiều ứng dụng làm thuốc chữa bệnh và bảo vệ sức khoẻ. Phytin có trong thành phần của nhiều loại nguyên liệu thực vật, nhất là cám gạo, một phụ phẩm của công nghiệp xay xát gạo xuất khẩu, đang có sản lượng lớn ở nước ta. Có thể thu được phytin bằng phương pháp tách chiết và từ phytin có thể chuyển thành inositol bằng phương pháp thuỷ phân, còn inositol cũng có thể được chuyển hoá thành các dược phẩm khác, ví dụ inositol nicotinat.

6.1. PHYTIN VÀ INOSITOL

6.1.1. Nguồn và tính chất chung

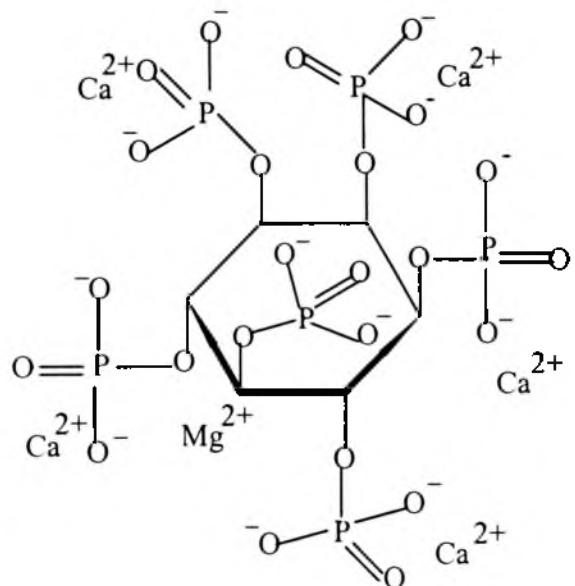
Phytin là muối của axit phytic. Ngay từ năm 1900, các nhà nghiên cứu đã thông báo về việc tìm ra hợp chất cơ-phospho trong thực vật. Đó là axit phytic, tức là 1,2,3,4,5,6-myo-inositol hexakis, còn được gọi là axit inositol hexaphosphoric (IP_6). Trong những loại cây khác nhau, hàm lượng axit phytic rất khác nhau. Trong các loại hạt, hàm lượng của axit phytic có thể đạt khoảng 0,5-2%. Gạo đã xát chỉ có 0,1%, trong khi gạo lật (chưa xát) có nhiều axit phytic, có thể đến 2,2%. Đậu có khoảng 0,4-2%. Cây có dầu có khoảng 2-5% và phấn hoa có gần 0,3-2%. Hàm lượng axit phytic trong cây còn thay đổi theo thời gian sinh trưởng và theo khí hậu của từng vùng.

Trong một số loại cây có thể tìm thấy inositol pentaphosphat (IP_5) và inositol tetraphosphat (IP_4). Về sau, đã biết được rằng các dẫn xuất phosphat thấp hơn IP_6 được hình thành trong quá trình mầm của hạt. Các sản phẩm cuối cùng trong quá trình này mầm là inositol và phosphat.

Phytin là muối hỗn hợp canxi magie của axit phytic [1,2], có trong hầu hết các bộ phận của tế bào thực vật, nhất là trong hạt. Trong cây cối, phytin giữ vai trò dự trữ phosphat cho nhu cầu sinh trưởng. Trong cây có

mặt enzym phytase thuộc nhóm enzym phosphatase. Enzym này tác dụng lên phytin, phá vỡ khung phân tử axit phytic thành *myo*-inositol có thể hấp thu được.

Đến 80% phosphat và những lượng khác nhau của các nguyên tố kali, canxi, magie, sắt và kẽm trong hạt ngũ cốc tồn tại dưới dạng hợp chất phytin [3]. Khi tách ra khỏi thực vật, phytin chủ yếu là muối canxi magie. Tổng số nguyên tử Ca + Mg trong phân tử phytin bằng 6. Phân tử phytin có thành phần gần đúng của các nguyên tố Ca 12%, Mg 1,5%, P 22% [2]. Phytin có chứa khoảng 36% axit phosphoric liên kết hữu cơ. Do đó, phytin được chấp nhận có công thức gần đúng $\text{Ca}_{6-x}\text{Mg}_x(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_{24}\text{P}_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O})_2$, thông thường $x = 1$, hay công thức gần đúng là $\text{C}_6\text{H}_6\text{Ca}_5\text{MgO}_{24}\text{P}_6$. Trong trường hợp này, phytin là canxi magie phytat. Trọng lượng phân tử của phytin là 872,64. Công thức cấu tạo của phytin như sau:



Phytin ở dạng bột vô định hình, không mùi, không vị, màu trắng, hầu như không tan trong nước, dễ tan trong axit vô cơ loãng và trong một số axit hữu cơ. Một phần phytin hòa tan trong 10 phần dung dịch axit clohydric 1 N và tạo thành dung dịch trong suốt.

Phytin còn là muối của axit phytic với các kim loại kiềm hay kim loại kiềm thổ khác, cũng như vết của các nguyên tố như sắt, mangan và các nguyên tố có ý nghĩa dinh dưỡng.

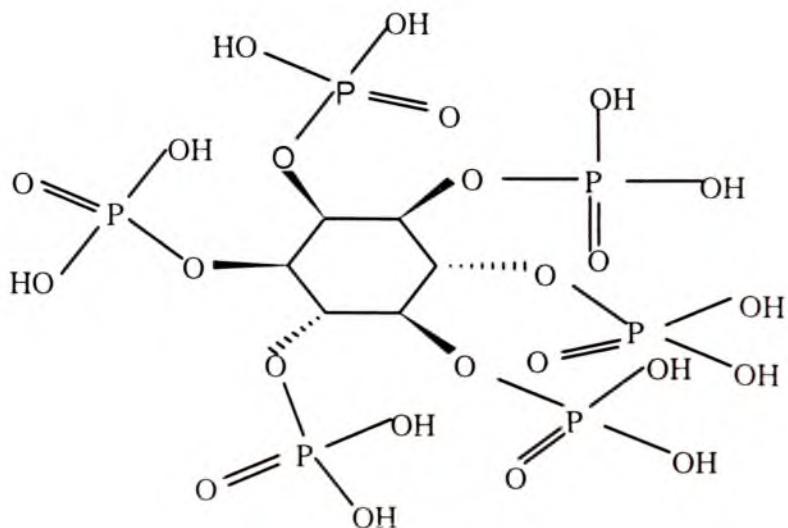
Phytin có thể được dùng làm thuốc bổ dưỡng, giúp cho người suy

nhuộm thần kinh ăn ngon miệng. Phytin cũng được dùng cho giai đoạn tiền lao, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, cho người thiếu máu, mới ốm dậy, trẻ em chậm lớn, chậm mọc răng, vì phytin có tác dụng kích thích tạo máu, tăng cường và phát triển tổ chức xương, tăng hoạt động của hệ thần kinh.

Tên gọi phytin lần đầu tiên được S.Posternak sử dụng vào đầu thế kỷ XX (1902) để chỉ những hợp chất có chứa phospho nhận được từ thực vật. Sở dĩ có tên phytin, vì cho rằng hợp chất này là trung gian trong quá trình tổng hợp clorophyll. Quan niệm này sau đó được xem là nhầm, nhưng vì ý nghĩa lịch sử nên tên gọi phytin vẫn được chấp nhận sử dụng. Ngày nay tên gọi này vẫn được dùng để chỉ các hợp chất cơ-phospho được phân lập từ các hạt ngũ cốc (lúa, ngô), hạt đậu (đậu tương, đậu Hà Lan, ...) và các cây có dầu (hoa hướng dương, vừng, cải dầu). Hàm lượng phytin ở vỏ ngoài hạt cao hơn so với bên trong hạt.

Trên cơ sở đó, phytin thường được dùng làm nguồn nguyên liệu quan trọng để sản xuất axit phytic và inositol.

Axit phytic còn có tên là: axit inositol-hexaphosphoric; *myo*-inositol hexaphosphate; *myo*-inositol hexakis (dihydrophosphate); inositol hexaphosphate; *myo*-inositol hexakisphosphate. Công thức tổng quát của axit phytic là $C_6H_{18}O_{24}P_6$. Trọng lượng phân tử 660,04. Thành phần nguyên tố gồm 10,92% C, 2,75% H, 58,18% O và 28,16% P. Công thức cấu tạo của axit phytic như sau:



Axit phytic là một este axit hexaphosphoric của inositol. Axit phytic ở dạng lỏng màu rơm, dính, có tỉ trọng 1,285, khi đun nóng có thể bị phân huỷ, có phản ứng axit. pH của dung dịch 10% axit phytic là 0,86. Axit phytic dễ trộn lẫn với nước, ancol 95%, glyxerol; tan trong hỗn hợp ancol-ete chứa nước, rất ít tan trong ancol tuyệt đối, metanol, thực tế không tan trong ete khan, benzen, cloroform.

Axit phytic có tác dụng tạo chelat nên có thể làm mất hoạt tính của các vết kim loại trong thực phẩm, ngăn cản phản ứng oxi hoá làm mất màu và hư hỏng của thực phẩm.

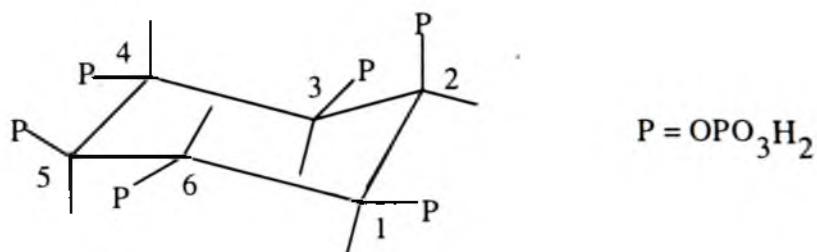
Độ độc của axit phytic được xác định là LD₅₀ > 4942 mg/kg theo đường uống đối với chuột. Axit phytic có chức năng quan trọng trong cơ thể, như chất ức chế sản sinh ra các gốc hydroxyl và có thể đóng vai trò chất chống oxi hoá có tác dụng điều hoà tế bào và có thể xem như tác nhân chống ung thư. Axit phytic có tác dụng làm giảm tạo cục máu và cholesterol, cũng như triglyxerit, tuần hoàn qua dòng máu để ngăn ngừa bệnh tim. Axit phytic IP₆ có tác dụng tăng cường tế bào lympho để tiêu diệt các tế bào u bướu và ngăn ngừa tạo thành sỏi thận. Axit phytic còn có tác dụng ngăn cản quá trình tạo thành amoniac, nhờ đó có tác dụng khử mùi của cơ thể, hơi thở có mùi khó chịu và mùi khai nước tiểu. Axit phytic có thể ngăn ngừa tình trạng nhiễm độc cồn cấp tính.

Trong công nghiệp thực phẩm, axit phytic được dùng để làm giảm thời gian lên men và ngăn ngừa sự thay đổi tính chất hay màu sắc, ngăn ngừa quá trình oxi hoá trong thực phẩm và trong rượu nhờ khả năng tạo chelat mạnh của nó.

Trong công nghiệp, axit phytic được dùng làm phụ gia phủ và làm sạch kim loại, như tác nhân ức chế ăn mòn đối với bề mặt kim loại, chất giảm nhạy cảm của mực in, tác nhân xử lý nước cứng, tập hợp nguyên tố hiếm và kim loại quý, tác nhân chống kích nổ, chất chống oxi hoá, chất bảo quản và chất ổn định.

Cấu trúc của axit phytic, và do đó, cấu trúc của phytin là vẫn đề không hoàn toàn được khẳng định chính xác trong một thời gian dài. Theo Neuberg (1908), axit phytic có ba nhóm pyrophosphat không đối xứng. Còn theo Anderson (1914), trong phân tử axit phytic có sáu nhóm octophosphat đối xứng. Smith và Clark [4] tìm thấy tính không đồng nhất của axit phytic trong trao đổi ion. Cosgrove [5] chứng minh axit phytic là

một hỗn hợp phức tạp của các polyphosphat bao gồm các este của inositol và *myo*-inositol. Tate [6] đã nghiên cứu axit phytic bằng các phương pháp điện di (electrophoresis) và cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và đi đến nhận xét rằng axit phytic là axit *myo*-inositol hexaphosphoric:



Axit *myo*-inositol phosphoric

Theo [7], vào năm 1969 đã khẳng định được công thức tổng quát của axit phytic là $\text{C}_6\text{H}_6[\text{OPO}(\text{OH})_2]_6$ trên cơ sở những nghiên cứu tổng hợp axit phytic, cũng như sử dụng các kỹ thuật quang phổ và sắc ký hiện đại.

Trong thực vật, axit phytic có chức năng dự trữ phosphat. Khi hạt này mầm, enzym phytase được tạo thành. Enzym này có khả năng làm phân huỷ phytin, giải phóng nhóm phosphat, làm cho nhóm phosphat và các nguyên tố liên kết trở nên hoạt động và tham gia vào quá trình này mầm của hạt. Trong các hạt khô, enzym phytase không được tạo thành. Do đó, nguồn phosphat và các nguyên tố vô cơ còn lại dưới dạng liên kết trong phân tử phytin. Khi sử dụng phytin theo đường uống, dưới tác dụng của enzym phytase thuộc nhóm các enzym phosphatase có sẵn trong dạ dày và đường ruột, axit phytic cũng bị phá vỡ thành *myo*-inositol để có thể được hấp thu.

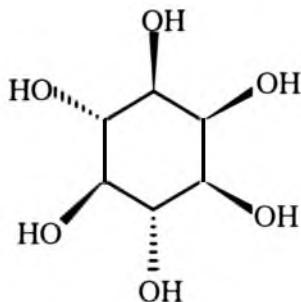
Gần đây, nhờ công nghệ gen, có thể tạo được enzym phytase và cho enzym đó vào hạt để tăng quá trình phân huỷ phytin. Enzym phytase có thể thu nhận từ nấm *Aspergillus*. Chuyển gen đó vào cây trồng, kết quả là hạt phát triển tốt hơn.

Phytin cũng có thể bị phân huỷ bằng các vi khuẩn trong đất, nhờ đó tăng nguồn phosphat trong đất [8].

Một sản phẩm quan trọng thu được khi thuỷ phân phytin là inositol.

Inositol có các tên gọi sau: *myo*-inositol; *1L-myoinositol*; hexahydroxy

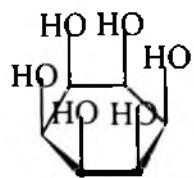
cyclohexan; 1,2,3,4,5,6-cyclohexanehexol; cyclohexiol; bios I; *1D-myoinositol*; *L-myoinositol*; 1,2,3,4,5,6-hexahydroxy cyclohexan. Công thức tổng quát $C_6H_{12}O_6$. Trọng lượng phân tử 180,16. Nhiệt độ nóng chảy 224-225°C. Công thức cấu tạo:



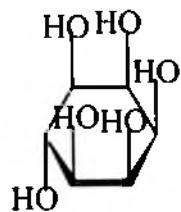
meso-Inositol

“Inositol” là tên tổng quát đối với họ các cyclohexanehexol (hexahydroxy- cyclohexane), có cấu trúc gần giống glucose. Inositol là thành phần cấu trúc của nhiều tế bào phosphoglycerit, *meso-* hay *myo*-inositol được đặt tên do sự có mặt của nó trong mô cơ bắp và là đồng phân có vai trò quan trọng về mặt sinh lý học. *myo*-Inositol là tiền chất trong chu trình phosphatidylinositol, nguồn gốc của những chất dẫn truyền thứ cấp (second messenger) như diacylglycerol và inositol triphosphat. Các đồng phân inositol và những phosphat của chúng thiếu mối liên kết không bền đối với tác dụng thuỷ phân và bền đối với các enzym phân huỷ trong cơ thể (*in vivo*). Chúng có thể được dùng trong các tác nhân trung chuyển (mediator), chất ức chế (inhibitor) và tác nhân điều biến (modulator) bền vững đối với insulin. Inositol có hiệu quả giảm nhẹ các triệu chứng suy nhược thần kinh. Mặc dù, inositol không được xem như chất dinh dưỡng quan trọng đối với người, nhưng chúng thường được xếp vào nhóm các vitamin B (thiamin, riboflavin, niacin, axit pantotenic, biotin, pyridoxin, axit folic, inositol và vitamin B₁₂). Inositol đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của một số loại men và nấm.

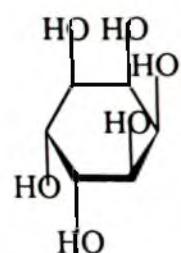
Có thể có 8 đồng phân hình học của inositol, trong đó có một đồng phân tồn tại cả ở hai dạng *dextro* và *levo*, tạo thành tổng cộng 9 đồng phân không gian (stereoisomer).



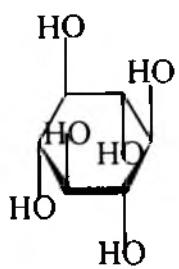
cis-Inositol



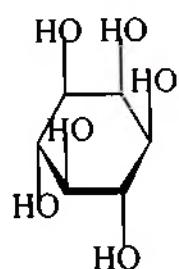
epi-Inositol



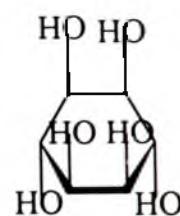
allo-Inositol



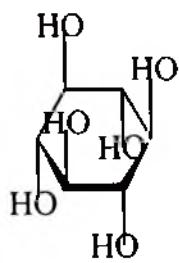
neo-Inositol



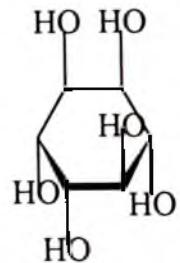
myo-Inositol



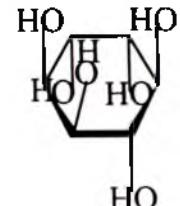
muco-Inositol



scylo-Inositol



L-(-)-*chiro*-Inositol *D*-(+)-*chiro*-Inositol



6.1.2. Tính chất dược dụng

Từ lâu, phytin được dùng như chất bổ sung vào thức ăn, cũng như được dùng làm thuốc chữa bệnh.

Phytin bổ sung vào thức ăn có tác dụng tốt trong các trường hợp hoạt động thể lực và thần kinh căng thẳng, làm tăng sức chịu đựng trong hoạt động thể thao.

Phytin được dùng làm thuốc chữa bệnh, vì có tác dụng kích thích cấu

tạo huyết, tăng cường và phát triển tổ chức xương, tăng cường hoạt động của hệ thần kinh. Phytin là thuốc bổ dưỡng, giúp ăn được ngon miệng đối với người suy nhược thần kinh, kém ăn, thời kỳ tiền lao, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, người thiếu máu mới ốm dậy, bệnh nhuyễn xương, giòn xương, trẻ em chậm lớn, chậm mọc răng. Phối hợp với sắt, phytin có lợi cho người lớn và trẻ em thiếu máu, khó ngủ.

Hoạt tính sinh học và khả năng sử dụng của axit phytic và phytin được nghiên cứu khai thác trên cơ sở xem chúng như nguồn dự trữ phospho, có tính chống oxi hoá và khả năng tạo hợp chất chelat với các cation đa hoá trị thường gây ra phản ứng oxi hoá làm mất màu và hư hỏng thực phẩm.

Gần đây, axit phytic còn được nghiên cứu sử dụng làm tác nhân kìm hãm phát triển virus HIV (virus làm giảm khả năng miễn dịch ở người), gây nên hội chứng giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Các nhà khoa học Nhật Bản đã thử trong ống nghiệm và tìm thấy rằng axit phytic ở nồng độ 1,67 mg/ml có khả năng kìm hãm virus làm giảm miễn dịch và thể hiện phản ứng kháng nguyên đặc biệt trong tế bào.

Nicoletti F. và cộng tác viên [9] đã chứng minh hiệu quả hoạt hoá trực tiếp của axit phytic và các muối của nó lên hoạt động chức năng của hệ thần kinh trung ương. Như vậy, axit phytic có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào.

Những nghiên cứu gần đây còn chứng tỏ axit phytic và các muối của nó có hiệu quả trong phòng chống ung thư [10,11]. Đã thu được những bằng chứng thực nghiệm đối với tác dụng của axit phytic lên các khối u đường tiêu hoá của chuột. Hiệu quả chống ung thư đã được thử trong môi trường pH sinh lý. Kết quả thu được chứng tỏ axit phytic làm giảm rõ rệt các khối u. Từ đó, đã đề nghị sử dụng axit phytic và các muối của nó vào việc đề phòng các khối u đường tiêu hoá và tuyếng tuy ở người.

Đã chứng tỏ rằng việc sử dụng phytin ở những liều lặp lại không làm thay đổi khối lượng cơ thể và cân bằng điện ly, cũng như không phát hiện thấy dấu hiệu ngộ độc đối với động vật thử nghiệm, ngay cả ở những liều cao.

Tác dụng chống ung thư của axit phytic đã được khẳng định trong những thí nghiệm mô hình trong ống nghiệm (*in vitro*), cũng như trong cơ thể (*in vivo*). Từ đó, đã đề nghị đưa axit phytic vào thành phần của thức ăn kiêng [12].

Tác dụng sinh học của axit phytic được giải thích trên cơ sở tính chất chống oxi hoá và tỏ ra có hiệu quả tốt trong việc phòng bệnh ung thư ruột già và trực tràng. Tác dụng chống oxi hoá cũng có tác dụng làm mất tác dụng xúc tác của ion Fe^{3+} đối với quá trình oxi hoá làm hư hỏng thực phẩm, do đó có thể sử dụng axit phytic làm chất bảo quản thực phẩm giàu sắt, như thịt [13].

Tính chất chống oxi hoá của axit phytic đã được nghiên cứu ở liều lượng 15 mg/100 g cơ thể chuột để đề phòng bệnh tim thiếu máu cục bộ, và nhận thấy máu được dẫn tốt đến khu vực tim thiếu máu [14].

Còn natri phytat lại được dùng để kết tủa canxi trong ruột thành canxi phytat không tan và được thải ra ngoài, làm giảm lượng canxi trong nước tiểu. Do đó, natri phytat được dùng để chữa bệnh tăng canxi niệu nguyên phát, bệnh sỏi vôi nhiễm trùng [1].

Axit phytic còn được đề nghị sử dụng trong một số bệnh, như để giảm tác dụng xấu của cadmi và nhôm trong cơ thể, nhờ đó làm giảm sự tạo thành các gốc tự do trong cơ thể, tạo nên khả năng phòng ngừa các bệnh lão hoá, tim mạch [15]. Cadmi vào cơ thể qua đường uống nước, sử dụng thực phẩm và hút thuốc lá. Cadmi ảnh hưởng xấu đến thận, phổi, thành mạch máu và hệ thần kinh trung ương. Cadmi cũng thúc đẩy việc tạo thành các gốc tự do trong cơ thể. Nhôm cũng là yếu tố có hại cho cơ thể, nó gây ra bệnh mất trí nhớ, bệnh Alzheimer, bệnh nhuyễn xương. Nhôm cũng làm tăng sự oxi hoá các chất béo trong màng tế bào và làm cho cấu trúc màng kém bền. Kết quả nghiên cứu sử dụng axit phytic cho thấy tác dụng tiêu cực của cadmi và nhôm đều giảm, giúp cơ thể chống đỡ các loại bệnh liên quan.

Bằng thực nghiệm đã chứng minh axit phytic có thể làm giảm hàm lượng glucose trong máu của chuột [16]. Khi tiêm alloxan với liều lượng 50 mg/kg thể trọng đã làm tăng hàm lượng đường từ 216 lên 864. Với mức tăng đường huyết như vậy, nếu sử dụng muối natri của *D-myo-inositol-1,2,6-triphosphat* với liều lượng 800 mg/kg thể trọng, thì có thể làm giảm lượng đường huyết từ 864 xuống 857, nếu tăng liều lượng lên 1600 mg/kg thì giảm xuống còn 677. Cadmi và nhôm cũng gây nên những biến chứng phức tạp trong bệnh tiểu đường. Sử dụng phytin hay axit phytic có thể hạn chế tác dụng tiêu cực đó, giúp cho việc ngăn ngừa những biến chứng phức tạp như vậy trong bệnh tiểu đường.

Các dẫn xuất của axit phytic, như *D-myo-inositol-1,2,6-triphosphat*,

L-myo-inositol-1,2,4-triphosphat và *myo*-inositol-1,2,3-triphosphat đã được chứng minh là có tác dụng loại trừ hoặc làm giảm nhẹ các rối loạn, làm giảm những khó chịu trong bệnh thận [17].

Những dẫn xuất nói trên cũng được dùng để làm giảm đau [18], nhất là trong cơn đau sau phẫu thuật, đau do chấn thương, do bỏng và viêm tấy. Liều lượng cho người có thể từ 0,1 đến 1000 mg cho 1 kg thể trọng trong một ngày.

Inositol có vai trò quan trọng trong màng tế bào, nhất là những tế bào trong não, tuỷ xương, mắt và đường ruột. Inositol có thể kích thích mọc tóc và khống chế mức độ hormon estrogen, cũng như có lợi cho việc giảm mức cholesterol trong máu. Những dấu hiệu cho thấy sự thiếu hụt inositol trong cơ thể là rụng tóc, eczema, táo bón và tăng cholesterol. Hiệu quả sử dụng inositol tăng lên khi phối hợp với cholin, vitamin nhóm B, vitamin C, vitamin E, axit folic và axit linoleic.

Thường dùng inositol trong các trường hợp suy nhược thần kinh, tiêu đường có biến chứng suy nhược thần kinh.

Trên thị trường, giá bán phytin và các dẫn xuất khác từ phytin rất khác nhau. Hàng dược phẩm của Bungari chào bán trên mạng loại phytin dạng viên, mỗi viên 250 mg, hộp 40 viên có giá bán lẻ là 24,95 đôla Mỹ, tức là gần 2,5 đôla Mỹ /g, còn bán buôn là 14,85 đôla Mỹ, cũng vào khoảng 1,5 đôla Mỹ /g, tức 1500 đôla Mỹ /kg. Một nguồn khác chào bán canxi phytat với giá 36,19 đôla Mỹ /500 g, tức vào khoảng 72 đôla Mỹ /kg.

6.1.3. Công nghệ sản xuất phytin và inositol

Nguyên liệu để sản xuất phytin thường là cám gạo, các hạt ngũ cốc khác (như ngô, đậu, đỗ), bã của các hạt có dầu thu được sau khi ép tách dầu. Trong quá trình xử lý nguyên liệu thực vật, trong đó có sẵn enzym phytase cùng với phytin trong môi trường nước, phytin có thể bị thuỷ phân hoàn toàn hay một phần thành các sản phẩm trung gian, như inositol mono-(IP), inositol di-(IP₂), và inositol trioctophosphat (IP₃).

Về nguyên tắc, công nghệ sản xuất phytin là chiết xuất bằng môi trường nước axit hoá [19]. Có thể dùng các axit hữu cơ, như axit formic, axit tricloaxetic, axit lactic, axit oxalic, axit xitic v.v. Cũng có thể sử dụng các axit vô cơ loãng, như axit clohydric, axit nitric, axit sunfuric v.v.

Trong dịch chiết nước-axit, ngoài sản phẩm chính, còn tách ra các

protein, muối vô cơ, đường v.v. Một số protein có thể bị kết tủa khi để lắng dịch chiết một thời gian, về sau có thể lọc tách riêng. Sau khi trung hoà và kiềm hoá nhẹ bằng dung dịch kiềm, nước vôi, nước amoniac, muối cacbonat kiềm hay axetat kiềm, phytin lắng xuống thành kết tủa vô định hình. Lọc lấy sản phẩm khô, rửa và tinh chế bằng cách hòa tan và kết tủa lại, tẩy trắng bằng than hoạt tính và các thao tác trung gian để loại bỏ các tạp chất đặc biệt.

Khi sử dụng ngô hạt làm nguyên liệu sản xuất phytin, thường đem ngâm để có dịch ngâm. Dịch ngâm ngô này thu được khi xay ướt ngô, trước khi xay, ngô được ngâm trong dung dịch nước của lưu huỳnh dioxit. Môi trường ngâm đó có thể chiết ra phần lớn muối phytat có trong hạt. Axit phytic hay muối của nó thường chiếm gần 2% lượng chất rắn của dịch ngâm.

Phytat trong dịch ngâm ngô được kết tủa bằng cách thêm nước vôi cho đến khi đạt pH 5-7. Lọc lấy kết tủa, rửa kết tủa bằng nước cho đến khi loại hết dịch nước ngâm. Sản phẩm khô là muối hỗn hợp canxi magie của axit phytic, tức là thu được phytin.

Cám gạo được dùng để sản xuất phytin ở những nước trồng nhiều lúa. Nước ta có sản lượng lúa hàng năm khá lớn, hiện là nước xuất khẩu gạo thứ hai trên Thế giới. Sản lượng cám gạo hàng năm của nước ta ước tính là trên 1 triệu tấn. Việc dùng cám gạo ở nước ta để sản xuất phytin, rồi từ đó, sản xuất inositol, là một việc làm chắc chắn có hiệu quả cao.

Cám gạo là phần giữa, mà phía ngoài hạt thóc là trấu, còn phần tinh bột bên trong là hạt gạo. Sau khi xay bóc bỏ vỏ trấu bên ngoài, còn lại lớp cám bọc lấy hạt gạo hay là phần nội nhũ [20]. Khi xát gạo, cám được tách ra khỏi hạt gạo. Khối lượng cám có thể vào khoảng 10-12% khối lượng hạt thóc.

Khi dùng cám gạo để sản xuất phytin, thì trước khi tiến hành công đoạn chiết bằng nước axit hoá, thường cần thực hiện công đoạn tách dầu cám. Trong cám gạo có khoảng 13% dầu béo. Để dễ dàng tách chiết phytin, hàm lượng dầu trong khô cám nên giảm xuống dưới 3%.

Sau khi tách dầu, thu được khô cám. Hàm lượng dầu còn lại trong khô cám càng thấp, thì công đoạn sản xuất phytin càng hiệu quả, vì khi đó phytin dễ tinh chế hơn.

Khô cám được xử lý với axit hữu cơ hay vô cơ để chiết phytin. Sau

đó, kết tủa phytin và tách ra khỏi dịch chiết bằng cách lọc để loại protein và cacbohydrat tạp. Kết tủa phytin được lọc, rửa và tinh chế. Khi trong khô cám có hàm lượng dầu cao, thì phytin thường kết tủa như chất keo nhão rất khó loại bỏ các tạp chất.

Phytin cũng có thể được kết tủa bằng hợp chất của canxi thành canxi phytat. Tuy nhiên, trong trường hợp này lượng lớn hợp chất protein đồng kết tủa rất khó tinh chế. Bản thân canxi phytat kết tủa thành khối tinh thể nhão. Điều đó thường gây ra những vấn đề như bịt kín các lỗ của ống ly tâm và lượng lớn canxi phytat tinh thể nhỏ tạo thành như sản phẩm phụ sau khi thuỷ phân phytin. Như vậy làm mất lượng đáng kể inositol trong quá trình tiếp theo tách inositol-canxi phytat làm cho việc thu nhận inositol giảm đi và không tránh khỏi bất lợi về kinh tế. Canxi phytat tách ra cũng không đạt mức tinh khiết cần thiết. Do đó, cần phải có phương pháp sản xuất phytin và các sản phẩm liên quan với hiệu suất cao và đạt độ tinh khiết mong muốn.

Để đạt mục tiêu đó, trước hết cho phytin hấp phụ trên nhựa trao đổi anion, sau đó nó được tách ra khỏi nhựa bằng dung dịch kiềm. Như vậy, không phải kết tủa phytin, giảm được tạp chất và đơn giản hóa quá trình sản xuất. Axit phytic tinh khiết cao có thể dễ dàng thu được từ phytin bằng phương pháp xử lý đã biết như khử muối. Sau đó có thể xử lý axit phytic để thu nhận inositol có độ tinh khiết cao bằng những phương pháp xử lý khác nhau, như thuỷ phân dưới áp suất, tách phosphat và tinh chế.

Phytin được chiết ra bằng axit hữu cơ hay vô cơ từ các nguyên liệu như cám gạo, cám lúa mạch hay ngô. Cám gạo đã khử chất béo là nguồn nguyên liệu tốt để sản xuất phytin và inositol, trong đó phytin được chiết bằng dung dịch axit sunfuric 1%. Như đã nói trên, ở nhiều nước dịch ngâm hạt ngô trong dung dịch nước lưu huỳnh dioxit bằng cách xay bột nước ngô là nguồn thực tế để sản xuất phytin và inositol. Từ nguồn nguyên liệu này có thể thu được khoảng 2% inositol (theo chất khô).

Đầu tiên, cho dung dịch chứa phytin nhận được như thế tiếp xúc với lớp nhựa trao đổi anion để hấp phụ phytin [21,22]. Nhựa trao đổi anion có thể dùng là các loại nhựa có các nhóm chức, như CO₂, CH₂COO, Cl, SO₃, OH v.v. Có thể sử dụng các loại nhựa bất kỳ tùy thuộc khả năng hấp phụ, độ lựa chọn, hiệu quả tách loại tạp chất và các tính chất khác. Loại nhựa SO₃ hay OH là thích hợp hơn. Đó là các loại nhựa như Amberlite IR-45, IRA-86, IRA-93, IRA-410, IRA-411 do các Hãng Orugano, Daiya-ion sản

xuất và SA20A, SA21A, WA30, WA40 và WA11 do Hãng Nihon Rensut sản xuất và Dowex MSA-1 và MSA-266 do Hãng Dowex sản xuất.

Điều kiện xử lý nhựa trao đổi ion thường được chọn như sau: Nhiệt độ từ 5 đến 20°C, pH 1-5, nồng độ dung dịch chứa phytin từ 1 đến 40% (w/v), tốc độ dòng hay tốc độ không gian (space velocity - SV) đối với nhựa trao đổi ion (lượng chất lỏng cho qua lớp nhựa trong một giờ/ thể tích nhựa) là 0,5 đến 20.

Sau khi phytin được hấp phụ trên nhựa trao đổi ion, đem nhựa đó rửa bằng nước nóng ($t = 30-85^\circ\text{C}$), sau đó tách phytin ra khỏi nhựa bằng dung dịch kiềm. Có thể dùng NaOH, KOH hay NH₄OH hay hỗn hợp của chúng. Điều kiện tách phytin phụ thuộc vào loại kiềm, nồng độ kiềm, loại nhựa và tính chất của dung dịch chứa phytin, v.v. Tuy nhiên, trong trường hợp dùng NaOH, thì thường dùng điều kiện như sau: nhiệt độ duy trì từ nhiệt độ phòng đến 70°C; SV = 0,5-10 và pH của dung dịch đi ra được giữ ở giữa 9 và 12.

Dung dịch bị đẩy ra theo phương pháp đó có chứa chủ yếu là muối của axit phytic. Những tạp chất như protein, cacbohydrat chỉ còn lượng rất nhỏ. Như vậy đã giảm nhẹ việc tinh chế.

Dung dịch phytin bị đẩy ra có thể được dùng để thu nhận axit phytic hay phytin, hoặc cũng có thể đưa vào công đoạn thuỷ phân thành inositol dưới áp suất, rồi tách loại phosphat, cô đặc, tinh chế và kết tinh inositol. Như vậy, có thể thu được sản phẩm inositol có độ tinh khiết cao và sản phẩm phụ là phosphat. Natri phosphat nhận được khi dùng NaOH để đẩy phytin ra khỏi nhựa. Còn khi đem dung dịch phytin đưa vào trao đổi ion để khử muối, thì nhận được axit phytic.

Nhờ quá trình nói trên có thể tách phytin bằng một quy trình hấp phụ đơn giản, hoàn toàn tránh được những phiền phức về việc xử lý keo thường gặp phải trong quy trình trước đây. Gần như toàn bộ tạp chất còn lại được tách ra. Như vậy, inositol và axit phytic được sản xuất rất dễ dàng và có ý nghĩa kinh tế.

Inositol tách ra được tính như sau: trước hết hàm lượng phospho hữu cơ có trong phytin được tính tương đương thành axit phytic ($\text{C}_6\text{H}_{18}\text{O}_{24}\text{P}_6$, trọng lượng phân tử 660), và sau đó hàm lượng axit phytic nhận được như vậy được tính tương đương thành inositol ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$, trọng lượng phân tử 180).

Khi dùng 20 lit dịch ngâm ngô hạt làm nguyên liệu, thì có thể so sánh hiệu quả của các quy trình như sau:

- Phương pháp 1: cho thêm dung dịch 15% Ca(OH)₂ vào dịch ngâm ngô, chỉnh pH đến 6,0 và kết tủa axit phytic dưới dạng muối canxi. Lọc để tách kết tủa. Rửa kết tủa bằng 1,5 lít nước ấm (nhiệt độ khoảng 50°C), nhận được 249 g phytin (muối canxi) tương đương với 34,1 g inositol. Đem lượng dịch ngâm ngô trên cho qua lớp nhựa trao đổi anion với SV = 4 để hấp phụ phytin. Nhựa được dùng là 1 lit IRA-411 loại OH được tái sinh trước khi dùng thành loại CO₃ (bảng 6.1).

Lớp nhựa hấp phụ phytin được rửa bằng 1,5 lít nước ấm (nhiệt độ khoảng 50°C). Sau đó đẩy phytin ra khỏi nhựa bằng dung dịch NaOH 7% với SV = 1. Thu được 115 g phytin dưới dạng muối natri, tương đương 115 g inositol (18,8 g cho mỗi lit nhựa).

Bảng 6.1. So sánh hiệu quả sử dụng nhựa trao đổi anion để tách phytin

Phương pháp	Hiệu suất inositol khô (%)	Hàm lượng protein (%)
Không dùng nhựa trao đổi ion	94,2	73,5
Phương pháp 1	51,9	1,7
Phương pháp 2	45,6	1,4
Phương pháp 3	96,1	0,8
Phương pháp 4	99,2	0,2
Phương pháp 5	47,8	2,1

$$\text{Hiệu suất inositol khô} = \frac{\text{Lượng inositol tính chuyển từ lượng phytin thu được}}{\text{Lượng inositol tìm thấy trong dịch ngâm ngô}} \times 100(%)$$

$$\text{Hàm lượng protein} = \frac{\text{Hàm lượng protein có trong phytin thu được}}{\text{Hàm lượng inositol tính chuyển từ phytin thu được}} \times 100(%)$$

- Phương pháp 2: cũng loại nhựa trên được tái sinh thành loại CH₃COO và xử lý với dịch ngâm ngô theo những điều kiện như trên. Thu được 92 g phytin tương đương với 16,5 g inositol cho mỗi lit nhựa.

- Phương pháp 3: nhựa IRA-68 được chuyển đổi thành loại Cl và xử lý với dịch ngâm ngô theo cùng những điều kiện như trên. Thu được 212 g phytin tương đương với 34,8 g inositol cho mỗi lit nhựa.

- Phương pháp 4: nhựa IRA-68 được chuyển đổi thành loại SO₄²⁻ và xử lý dịch ngâm theo những điều kiện như trên.

- Phương pháp 5: nhựa IRA-411 loại OH được dùng để thu phytin trong những điều kiện như trên. Thu được 106 g phytin tương đương với 17,3 g inositol cho mỗi lít nhựa.

Như đã thấy trong bảng 6.1, khi dùng nhựa trao đổi ion thì hàm lượng protein tạp trong phytin thấp hơn nhiều so với khi dùng phương pháp không dùng nhựa trao đổi ion. Nhựa trao đổi anion được tái sinh thành dạng Cl hay SO₄²⁻ rõ ràng cho hiệu suất đặc biệt cao của phytin.

Sau đây nêu một số phương án thực nghiệm:

1) 150 lít dịch ngâm ngô (3,5 "Be và pH 4,1) có chứa 2,0 kg/m³ inositol, được tính chuyển theo lượng phytin, cho đi qua lớp 7,5 lít nhựa trao đổi anion với SV = 4 để hấp phụ phytin. Nhựa IRA-68 đã tái sinh thành loại Cl bằng axit clohydric trước khi dùng. Nhựa hấp phụ phytin đem rửa ngược dòng bằng nước ấm, sau đó dùng dung dịch nước 15% NaOH cho qua cột với SV = 1. Thu được gần 12 lít dung dịch chứa phytin.

Dung dịch đẩy ra đó được cô đặc đến chừng 43-48% natri phytat tương đương 8,5 đến 9,5% inositol. Đem thuỷ phân dung dịch đã cô đặc đó dưới áp suất ở 180°C trong 3 giờ. Sản phẩm thuỷ phân được đem lọc để loại các muối không tan trong nước, như canxi phosphat, magie phosphat v.v. Nước lọc đem kết tinh để tách natri phosphat. Dung dịch chứa inositol còn lại được tẩy màu và khử muối bằng trao đổi ion và cô đặc đến hàm lượng inositol khoảng 25%. Inositol được kết tinh từ dung dịch được xử lý bằng than hoạt tính. Thu được khoảng 250 g inositol khan (hàm ẩm dưới 0,5%) sau khi sấy trong chân không.

Lượng tạp chất trong sản phẩm rất thấp.

Thu được gần 5,6 kg natri phosphat như sản phẩm phụ.

2) Đưa 10 kg cám gạo đã khử dầu vào chiết hai lần với dung dịch nước của axit sunfuric, lần đầu với dung dịch 1% và lần hai với dung dịch 0,3%. Toàn bộ thể tích dung dịch chiết là khoảng 100 lít được đem xử lý với nhựa trao đổi anion với SV = 2.

Nhựa hấp phụ phytin được đem rửa bằng nước ấm và đẩy ra bằng dung dịch NaOH 10% với SV = 1. Dung dịch natri phytat thu được là khoảng 15 lít và thu được gần 206 g inositol khan tinh khiết khi dùng cách xử lý như trên.

3) Đem xử lý chất lỏng có chứa 100 ml axit clohydric 35% trong 13 lít dịch ngâm ngô hạt với 1 lít nhựa trao đổi anion dạng OH (Amberlite IRA-93) với SV = 2, thu được gần 22 g inositol tinh khiết theo cách xử lý như trên.

4) Các dung dịch natri phytat nhận được như các thí nghiệm trên đem xử lý để khử muối với 4 lít chất trao đổi cation dạng OH (Amberlite IR-120B) với SV = 2. Dung dịch đem cô đặc đến khoảng 55% và khử màu bằng than hoạt tính, thu được 1340 g axit phytic 50% chất lượng cao.

Để đánh giá độ tinh khiết của *meso*-inositol thường xác định điểm chảy, độ tan, hàm lượng hydroxyl, độ ám, hàm lượng tro và màu sắc.

Để xác định inositol có thể dùng phương pháp hoá học hay vi sinh. Về phương pháp hoá học, thích hợp nhất là oxi hoá bằng axit peiodic. Phương pháp vi sinh dựa vào sự phát triển của vi sinh vật khi có mặt inositol.

Sản phẩm inositol tinh khiết có hàm lượng 99,0%, đạt nhiệt độ nóng chảy 224-227°C. Mất khi sấy khô là 0,5%. Tro còn lại sau khi đốt cháy là 0,1%. Hàm lượng clo phải bằng hay nhỏ hơn 0,005%. Hàm lượng sunfat hay bari phải bằng hay nhỏ hơn 0,006%. Hàm lượng kim loại nặng (chì) phải bằng hay nhỏ hơn 0,0005%.

Ngày nay, ít khi sản xuất công nghiệp dừng lại ở giai đoạn chỉ sản xuất phytin hay axit phytic, mà thường là một công nghệ liên hoàn gồm các công đoạn từ tách dầu đến sản xuất inositol tinh khiết.

Theo một công nghệ do phía Trung Quốc giới thiệu, một cơ sở sản xuất mỗi năm chế biến 4500 tấn cám, thu được các sản phẩm sau:

Dầu cám : 540 tấn

Inositol : 30 tấn (từ thuỷ phân phytin)

Canxi phosphat : 300 tấn

Thức ăn gia súc : 7200 tấn

Không có phế thải.

6.1.4. Chất lượng phytin và inositol

Chất lượng phytin có thể được kiểm tra theo Dược điển Việt Nam I [23] như sau:

Tính chất: Bột vô định hình, không mùi, gần như không tan trong nước.

6.1.4.1. Thủ định tính

- Lắc 0,50 g chế phẩm với 20 ml axit axetic loãng (TT) và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc thu được, thêm 1 ml dung dịch amoni oxalat (TT); sẽ thể hiện tủa trắng, không tan trong axit axetic (TT), tan trong axit clohydric (TT).

- Hoà 0,10 g chế phẩm vào 1,5 ml axit nitric (TT), thêm 1 g amoni nitrat và 3 ml dung dịch amoni molipđat (TT); sẽ thể hiện tủa trắng.

6.1.4.2. Thủ tinh khiết

Độ đục và màu của dung dịch: Hoà 0,50 g chế phẩm vào 5 ml axit clohydric 10 % (TT) rồi thêm 5 ml nước. Dung dịch thu được không được thể hiện màu và vẫn đục nhiều hơn dung dịch mẫu gồm 1,5 ml dung dịch mẫu A, 1 ml dung dịch mẫu B...

Clorua: Hoà tan 2 g chế phẩm vào 5 ml axit nitric (TT) bằng cách đun cách thuỷ, thêm 0,2 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N và lọc. Nhỏ vào dịch lọc 1 giọt dung dịch axit clohydric 0,1 N; dung dịch phải thể hiện đục.

Phosphat: Thấm ướt 0,10 g chế phẩm bằng 2-3 giọt dung dịch bạc nitrat 2% (TT); chế phẩm không được hiện màu vàng ngay.

Anbumin: Hoà 10 g chế phẩm vào 100 ml axit clohydric loãng (TT), lọc qua giấy lọc. Rửa tủa bằng nước lạnh cho đến khi hết phản ứng của clorua; sau đó cho tủa và giấy lọc vào một cốc. Thêm 5 ml dung dịch natri hydroxit (TT) 40%, trộn đều, rồi đổ từ từ dung dịch vào một ống nghiệm. Nhỏ vào đó 5 giọt dung dịch đồng sunfat (TT) 0,2%. Dung dịch không được hiện màu tím xanh.

Kim loại nặng: Tro sunfat của 0,50 g chế phẩm không được chứa kim loại nặng nhiều hơn 10 ml dung dịch mẫu; nghĩa là không quá 0,001% trong chế phẩm.

Asen: 0,50 g chế phẩm không được cho phản ứng của arsen nhiều hơn 2 ml dung dịch mẫu; nghĩa là không quá 0,004% trong chế phẩm.

Giảm khối lượng do sấy khô: Sấy khô khoảng 0,50 g chế phẩm (cân chính xác), ở 100-105°C tới khối lượng không đổi. Khối lượng mất đi không được quá 10%.

6.1.4.3. Thủ định lượng

Cân chính xác khoảng 0,40 g chế phẩm, hoà tan vào 4 ml dung dịch axit clohydric 1 N. Đổ dung dịch thu được vào một bình định mức 200 ml rồi pha loãng với nước cho đến khoảng 120 ml. Thêm chính xác 25 ml dung dịch đồng sunfat (TT) 5%, 10 ml dung dịch natri axetat (TT) và thêm nước cho vừa đủ đến vạch rắc đều. Sau 5 phút, lọc qua phễu lọc khô vào trong một bình khô; bỏ 25 ml dịch lọc đầu. Lấy 10 ml dịch lọc cho vào một bình có nút mài, thêm 2 g kali iodua, rắc đều và để yên trong vòng 10 phút. Định lượng iot được giải phóng ra bằng dung dịch natri thiosunfat 0,1 N (chỉ thị là hồ tinh bột).

Song song định lượng một mẫu kiểm tra trắng trong cùng một điều kiện như trên.

Hiệu giữa hai lần định lượng biểu thị lượng anhidrit phosphoric của mẫu chế phẩm đem thử.

1 ml dung dịch natri thiosunfat 0,1 N tương ứng với 0,00782 g anhidrit phosphoric P_2O_5 .

Phytin phải chứa ít nhất 39% anhidrit phosphoric P_2O_5 .

6.1.4.4. Bảo quản

Trong chai lọ nút kín, ở chỗ khô ráo (theo TCVN 627-70)

Còn axit phytic có các chỉ tiêu chất lượng sau đây [4]:

Dạng bột ngoài: chất lỏng dính không màu

Hàm lượng axit phytic ($C_6H_{18}O_{24}P_6$): 50-80%

Phospho vô cơ (P): không lớn hơn 0,002%

Clorua (Cl^-): không lớn hơn 0,002%

Sunfat (SO_4^{2-}): không lớn hơn 0,002%

Canxi (Ca): không lớn hơn 0,002%

Arsen (As): không lớn hơn 0,0002%

Các kim loại nặng (Pb): không lớn hơn 0,001%

Khi đun nóng với dung dịch axit loãng hay dung dịch kiềm phytin bị thuỷ phân đến cuối cùng thành axit phosphoric và *myo*-inositol, nhưng trong thực tế, sản phẩm thu được có lẫn những sản phẩm thuỷ phân chưa hoàn toàn ở các mức độ khác nhau.

6.2. NGHIÊN CỨU CHIẾT TÁCH PHYTIN TỪ CÁM GẠO VIỆT NAM

Nội dung nghiên cứu tách chiết phytin và chuyển hoá phytin thành inositol được thực hiện theo đề tài độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu tách chiết inositol từ cám gạo Việt Nam” [24].

6.2.1. Nghiên cứu tách chiết phytin từ cám chưa tách dầu

Nguyên liệu được dùng trong nghiên cứu là cám gạo mua từ nơi xay xát thủ công hoặc được lưu hành trên thị trường chưa tách dầu.

Phương pháp chiết tách như sau:

Cám mới, không mốc, chưa tách dầu đem sàng lại để loại bỏ trấu và tấm. Cám thu được đem ngâm trong dung dịch axit HCl có nồng độ khác nhau và tỉ số cám/thể tích dung dịch ngâm chiết khác nhau. Thỉnh thoảng khuấy trong các khoảng thời gian khác nhau. Sau đó đem lọc thu dịch chiết. Điều chỉnh pH dịch chiết bằng dung dịch NaOH 15^oB đến pH 4,5-5 để loại bỏ albumin và chất béo. Lọc lại để bỏ kết tủa. Thu lấy dịch lọc và trung hoà dịch lọc bằng NaOH 15^oB cho đến pH 7. Khi đó phytin kết tủa. Lọc thu lấy kết tủa phytin. Rửa kết tủa bằng nước cất cho đến khi nước rửa hết màu, sau rửa bằng cồn, tẩy mỏng trên khay và sấy nhẹ ở 60-80^oC. Sản phẩm thu được là chất rắn màu trắng.

Những thông số đã khảo sát:

1. Thời gian ngâm chiết;
2. Nồng độ dung dịch axit HCl;
3. Tỉ số lượng cám/ thể tích dung dịch ngâm chiết;
4. Chất lượng nguyên liệu.

Tất cả các sản phẩm thu được từ những thí nghiệm tách chiết phytin như mô tả trên đây theo các thông số thời gian ngâm chiết, nồng độ dung dịch axit HCl và tỉ số cám/thể tích dung dịch ngâm chiết và sản phẩm phytin đều được xác định định lượng theo phương pháp định lượng nói trên.

Như đã trình bày trong phần trên, có thể tách chiết phytin bằng các dung môi axit hoá. Để chọn loại axit, trong trường hợp này đã khảo sát ảnh hưởng của bản chất axit đến mức độ tách chiết phytin. Thí nghiệm được tiến hành trong 2 giờ với 100 g cám chưa tách dầu. Kết quả được trình bày trong bảng 6.2.

Bảng 6.2. Ảnh hưởng của bain chât axit đến hiệu suất phytin

STT	Axit	Lượng phytin (g)	Hiệu suất (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	Xitric	6,90	98,0	41,5
2	Formic	6,92	98,3	40,8
3	Sulfuric	6,88	87,7	41,8
4	Clohydric	6,90	98,0	41,8

Từ những kết quả trên có thể nhận thấy rằng khi dùng HCl làm tác nhân axit hoá môi trường chiết phytin cho kết quả tốt, hơn nữa axit này dễ kiếm và giá rẻ.

6.2.1.1. Ảnh hưởng của thời gian ngâm chiết

Nghiên cứu thực nghiệm được tiến hành khi thay đổi thời gian ngâm chiết và theo các điều kiện sau đây:

- Lượng cám dùng thí nghiệm: 100 g;
- Lượng dung dịch ngâm chiết: 400 ml;
- Nồng độ dung dịch HCl: 1 N;
- Nhiệt độ phòng.

Kết quả từ những nghiên cứu nói trên được trình bày trong các bảng 6.3.

Bảng 6.3. Hiệu quả tách phytin theo thời gian ngâm chiết

STT	Thời gian ngâm (giờ)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất tách chiết (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	1	6,82	96,9	47,7
2	2	6,90	98,0	47,0
3	3	6,88	97,7	47,7
4	4	6,72	96,9	46,1
5	5	6,78	97,7	47,7
6	6	6,74	98,0	47,7
7	7	6,80	97,2	47,0
8	8	6,80	96,9	47,7
9	24	6,78	97,7	47,5

Từ những kết quả thí nghiệm nêu trong bảng 6.3 thấy rằng hiệu suất ngâm chiết và hàm lượng P₂O₅ ít phụ thuộc vào thời gian. Những thí nghiệm về sau đã được tiến hành trong thời gian 1 giờ.

6.2.1.2. Ảnh hưởng của nồng độ HCl

Nghiên cứu được tiến hành với nồng độ axit HCl khác nhau và theo những điều kiện thí nghiệm như sau:

- Thời gian ngâm chiết: 01 giờ;
- Lượng cám đem dùng: 100 g;
- Thể tích dung dịch ngâm chiết: 400 ml;
- Nhiệt độ phòng.

Kết quả được nêu trong bảng 6.4.

Từ những kết quả thu được trong bảng 6.4, nhận thấy rằng khi tăng nồng độ dung dịch HCl từ 0,5 N lên 1,25-1,5 N hiệu suất thu nhận phytin và hàm lượng P₂O₅ đều tốt hơn.

Bảng 6.4. Hiệu suất tách chiết phytin phụ thuộc nồng độ HCl

STT	Nồng độ HCl (N)	Lượng phytin(g)	Hiệu suất tách chiết (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	0,50	5,17	73,4	40,3
2	0,75	6,20	88,1	41,2
3	1,00	6,82	94,8	40,7
4	1,25	6,92	98,3	41,5
5	1,5	6,98	98,0	41,7
6	2,00	6,92	98,3	41,0
7	2,5	6,90	98,0	41,1

6.2.1.3. Ảnh hưởng của thể tích dung dịch ngâm chiết

Thực nghiệm được tiến hành theo những thể tích dung dịch ngâm chiết khác nhau và trong những điều kiện như sau:

- Nồng độ dung dịch HCl: 1 N;
- Thời gian ngâm chiết : 1 giờ;
- Lượng cám đem dùng: 100 g;
- Nhiệt độ phòng.

Kết quả được nêu trong bảng 6.5.

Bảng 6.5. Hiệu suất thu nhận phytin phụ thuộc thể tích dung dịch ngâm chiết

STT	Thể tích dung dịch ngâm (ml)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất chiết tách (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	300	5,96	84,7	40,0
2	400	6,82	98,3	41,7
3	500	6,94	98,6	41,5
4	700	6,68	94,8	41,7
5	1000	6,20	88,1	41,5

Từ những kết quả thu được trong bảng 6.5 thấy rằng thể tích dung dịch ngâm chiết có ảnh hưởng đến hiệu suất thu nhận phytin. Tăng thể tích từ 300 ml đến 500 ml thấy hiệu suất phytin và hàm lượng P₂O₅ tăng.

Khi áp dụng những điều kiện trên đây (nồng độ HCl 1÷ 1,25N, thời gian 2 giờ, nhiệt độ phòng) để tiến hành quá trình tách chiết với lượng cám tăng dần đã thu được các kết quả tương đối ổn định như được nêu trong bảng 6.6.

Như vậy là, khi công suất tăng lên, hiệu suất chiết phytin vẫn đạt tương đối ổn định không thấp hơn 95% và hàm lượng P₂O₅ đạt tiêu chuẩn Dược điển.

Từ những thí nghiệm trên nhận thấy rằng tuy khi sử dụng cám chưa loại bỏ trấu và tấm có dễ lọc sản phẩm hơn, nhưng lại cho hiệu suất phytin và hàm lượng P₂O₅ đều thấp hơn. Như vậy là, trước khi ngâm chiết, cám nên được loại bỏ trấu và tấm còn lẫn khi xay xát.

Bảng 6.6. Kết quả tách chiết phytin theo mức độ tăng công suất

STT	Lượng cám (kg)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	0,5	34,00	96,6	41,7
2	1	68,00	96,6	40,6
3	2	134,46	95,5	40,8
4	4	270,05	95,9	41,5
5	6	400,86	94,9	41,7
6	8	536,20	95,2	40,9
7	10	670,21	95,2	41,3

Như đã nói trên, những thí nghiệm trên đây được thực hiện với cám chưa được tách dầu trước. Tuy nhiên, từ những kết quả thu được có thể nhận định rằng đã có thể nắm bắt được về cơ bản những nội dung chính trong công nghệ tách chiết phytin từ cám và cám Việt Nam là nguồn nguyên liệu tốt để sản xuất có hiệu quả phytin cho các mục đích sử dụng khác nhau.

6.2.2. Nghiên cứu tách chiết phytin từ cám gạo đã tách dầu

Cám được tách dầu trước khi thực hiện chiết tách phytin. Việc tách dầu béo ra khỏi cám gạo được thực hiện bằng các loại dung môi như *n*-hexan, xăng công nghiệp, etanol 95%. Dùng dung môi là *n*-hexan, hiệu suất tách dầu béo đạt 8,5% trọng lượng, còn khi dùng dung môi là xăng trắng, hiệu suất tách dầu béo gần tương tự (8,6%), còn nếu dùng etanol 96%, thì hiệu suất tách dầu chỉ đạt 6,6%.

Cám sau khi đã tách dầu béo còn được phơi và sấy, độ ẩm còn lại thấp hơn 10%

Phương pháp chiết tách như sau:

Cám đã tách dầu, độ ẩm thấp hơn 10% được ngâm trong dung dịch axit HCl ở các nồng độ và tỷ lệ cám khác nhau với thời gian thay đổi. Sau đó hỗn hợp được lọc, chiết thu lấy dung dịch chiết. Điều chỉnh pH của dung dịch chiết được bằng dung dịch NaOH 12% tới pH 4,5-5 nhằm loại bỏ albumin và chất béo. Lọc bỏ kết tủa, thu lấy dịch lọc. Điều chỉnh dịch lọc tới pH 7, để phytin kết tủa. Tiến hành lọc thu sản phẩm, rửa sạch bằng nước cất tới hết màu, sau đó rửa lại bằng cồn. Sấy khô sản phẩm ở nhiệt độ 80 - 85 °C.

Các thông số đã khảo sát gồm:

- Thời gian ngâm chiết;
- Nồng độ HCl;
- Tỷ lệ nguyên liệu/ dung dịch ngâm chiết.

6.2.2.1. Khảo sát thời gian ngâm chiết

Chúng tôi đã tiến hành thí nghiệm với mỗi mẻ 8 kg cám đã tách dầu, độ ẩm 8% trong 32 lít dung dịch HCl 1N. Kết quả thí nghiệm thu được thể hiện trên bảng 6.7.

Bảng 6.7. Ảnh hưởng của thời gian ngâm chiết tới hiệu suất tách chiết

STT	Thời gian (giờ)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất tách chiết (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	1,0	520,0	92,3	40,3
2	1,5	528,0	93,8	41,2
3	2,0	540,0	95,9	41,7
4	2,5	537,6	95,5	41,7
5	3,0	534,4	94,9	41,7
6	3,5	536,0	95,2	41,9

Như vậy, hiệu suất cao nhất thu được là 95,9 % trong thời gian ngâm chiết 2 giờ, nếu thời gian ngâm dài hơn thì hiệu suất cũng không tăng.

6.2.2.2. Khảo sát nồng độ HCl

Nồng độ HCl ảnh hưởng khá lớn tới hiệu quả chiết tách phytin, những kết quả thí nghiệm thu được ở bảng 6.8 thể hiện rõ điều này. Thí nghiệm đã được tiến hành với 8 kg nguyên liệu trong 2 giờ.

Bảng 6.8. Ảnh hưởng của nồng độ HCl tới hiệu suất tách chiết

STT	Nồng độ HCl (N)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất chiết tách (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	0,50	435,2	77,3	40,1
2	0,75	496,0	88,1	41,5
3	1,00	540,0	95,9	41,7
4	1,25	538,4	95,6	41,7
5	1,50	534,4	94,9	41,7
6	2,0	529,6	94,0	41,8

Như vậy pH môi trường thích hợp sẽ làm tăng khả năng hòa tan phytin vào dung dịch nên hiệu suất chiết tách cao hơn.

Từ bảng 6.8 nhận thấy nồng độ HCl thích hợp nhất là 1-1.25 N cho hiệu suất thu nhận phytin tốt.

6.2.2.3. Khảo sát thể tích dung dịch ngâm chiết

Chúng tôi đã tiến hành một số thí nghiệm để xác định được thể tích dung dịch HCl 1N thích hợp nhất cho phép chiết suất phytin đạt hiệu suất tốt nhất. Thí nghiệm đã được thực hiện với 8 kg nguyên liệu trong thời gian 2 giờ. Kết quả thu được thể hiện trên bảng 6.9.

Bảng 6.9. Ảnh hưởng của thể tích dung dịch HCl 1N tới hiệu suất

STT	Thể tích HCl 1N (lit)	Lượng phytin (g)	Hiệu suất chiết tách (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	26	451,2	80,1	40,1
2	30	532,8	94,6	41,5
3	32	540,0	95,6	41,7
4	34	542,4	95,3	41,6
5	36	539,2	95,7	41,8
6	38	536,0	95,2	41,7

Từ kết quả trên thu được thể tích dung dịch HCl 1N thích hợp nhất là 32 - 34 lit cho 8 kg cám đã tách dầu. Ở thể tích thấp hơn hiệu suất giảm do hiệu quả hoà tan trong dung dịch giảm, còn nếu thể tích lớn hơn cho hiệu suất cao hơn một chút nhưng lãng phí dung dịch chiết tách.

Từ các kết quả trên chúng tôi nhận thấy nồng độ HCl 1-1.25 N, thể tích 32 lit, thời gian 2 giờ là thích hợp nhất để chiết tách 8 kg cám đã tách dầu.

Tuy nhiên, hiệu suất tách chiết phytin từ cám đã tách dầu không khác nhiều so với hiệu suất thu được khi nguyên liệu đem tách chiết là cám chưa tách dầu. Điều đó cho phép dự đoán rằng cám chưa được tách dầu đáng kể.

6.2.3. Đánh giá chất lượng sản phẩm

[Theo Dược điển Việt Nam I (xem mục 6.1.4)]

6.2.3.1. Đánh giá định tính

Phytin tan hoàn toàn trong dung dịch axit axetic, HCl và kết tủa trong amoni oxalat (tạo thành muối phytin oxalat).

Hoà tan hoàn toàn 1 g sản phẩm thu được trong 40 ml dung dịch axit

axetic sau đó lọc bỏ tạp chất. Lấy 10 ml dung dịch lọc thu được cho thêm 2 ml dung dịch amoni oxalat thu được kết tủa trắng của muối. Lọc thu kết tủa, chia thành hai phần. Phần 1 không tan trong axit axetic, phần 2 tan hoàn toàn trong HCl 1N.

Tất cả các sản phẩm các thí nghiệm thu được đã được chúng tôi kiểm tra định tính và đều cho kết quả đúng.

Tinh chế phytin

Cho phytin thô hoà tan hoàn toàn trong dung dịch HCl 1N, điều chỉnh pH thích hợp, rồi lọc bỏ phần cặn không tan. Dung dịch được tẩy màu, rồi lọc 2 lần, thu được dung dịch trong suốt, dùng dung dịch NaOH 12% trung hoà từ từ đến pH 7 để kết tủa phytin. Lọc lấy kết tủa phytin, rửa nhiều lần bằng nước cất, sấy ở 80°C. Quá trình lặp lại cho đến khi phytin đạt chất lượng mong muốn. Kết quả được trình bày trong bảng 6.10.

Bảng 6.10. Kết quả tinh chế phytin

STT	Phytin thô (kg)	Phytin tinh (kg)	Hiệu suất (%)	Hàm lượng P ₂ O ₅ (%)
1	0,1	0,09	90,0	41,7
2	0,5	0,46	91,5	40,9
3	1,0	0,88	88,0	41,7
4	3,0	2,76	92,0	41,0
5	5,0	4,59	91,7	41,5
6	10,0	9,14	95,2	41,7

6.2.3.2. Đánh giá định lượng

Cân chính xác 0,4 g sản phẩm, hoà tan hoàn toàn với 4 ml HCl 1N. Cho dung dịch trên vào bình định mức 200 ml, thêm 25 ml CuSO₄ 5 %, 10 ml Na COOCH₃, thêm nước cất cho tới vạch sau đó lắc đều. Sau 5 phút lọc qua phễu lọc khô vào một bình khô. Bỏ 25 ml dịch lọc đầu, lấy 100 ml dịch lọc sau đó cho vào bình có nút nhám sau đó thêm 2 g KI lắc đều, để yên trong 10 phút. Định lượng iot giải phóng ra bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N với chỉ thị là hồ tinh bột.

Tiến hành định lượng một mẫu trắng trong cùng điều kiện như trên để so sánh. Hiệu số giữa hai lần định lượng cho biết lượng anhydrit phosphoric trong mẫu phytin.

1 ml dung dịch natri thiosulfat tương đương với 0,00782 g anhydrit phosphoric.

Tất cả các mẫu đem thử định lượng đều đạt hàm lượng anhydrit phosphoric lớn hơn 39% như yêu cầu của Dược điển. Các tạp chất khác cũng rất nhỏ: hàm lượng clo không quá 50 ppm; hàm lượng kim loại nặng không quá 10 ppm; hàm lượng arsen không quá 4 ppm.

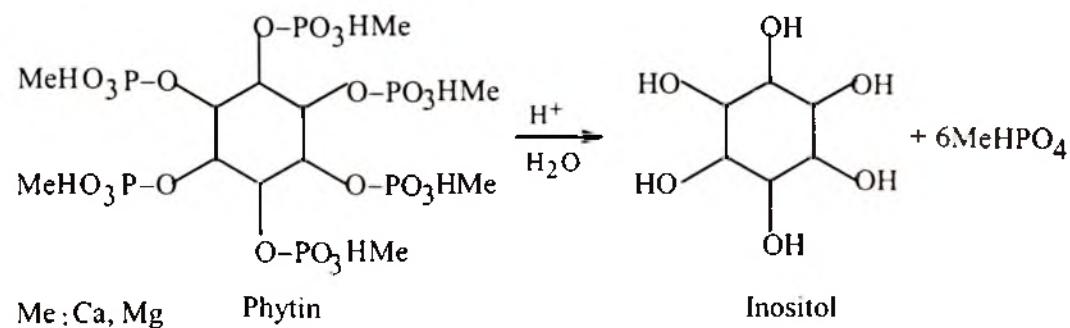
Tóm lại, đã nghiên cứu các thông số quá trình chiết khác nhau, như thời gian, nồng độ axit, thể tích dung dịch ngâm chiết. Kết quả cho thấy có thể đạt hiệu suất phytin tốt khi tiến hành chiết tách trong khoảng thời gian 2 giờ, với thể tích dung dịch chiết gấp 4 lần lượng cám nguyên liệu, nồng độ HCl khoảng 1–1,25 N.

Từ những thí nghiệm mě lớn với công suất đến 8 kg nguyên liệu mě, nhận thấy kết quả có độ lặp lại cao. Sau khi tinh chế, sản phẩm được kiểm tra tại phòng thí nghiệm cũng như đã được kiểm tra chất lượng tại Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế. Kết quả cho thấy sản phẩm đạt chất lượng theo yêu cầu các chỉ tiêu theo Dược điển Việt Nam II.

6.3. THUÝ PHÂN PHYTIN THÀNH INOSITOL

Thuỷ phân phytin thành inositol là một nội dung chính của đề tài trọng điểm cấp Nhà nước [24].

Axit phytic là este axit của axit phosphoric với inositol, nên có thể thu nhận inositol từ phytin bằng cách thuỷ phân cắt đứt liên kết este trong phân tử phytin. Xúc tác cho quá trình thuỷ phân có thể là các enzym, axit hoặc các polyancol [25], tuy nhiên, xúc tác phổ biến nhất vẫn là các axit, mặc dù, trong quá trình thuỷ phân bằng xúc tác axit, có thể còn lại một vài liên kết este trong phân tử phytin chưa bị cắt đứt. Quá trình thuỷ phân phytin xảy ra theo phương trình sau đây:



Hiện nay, Việt Nam vẫn phải nhập khẩu một lượng lớn inositol từ nhiều nguồn khác nhau mà chưa chủ động sản xuất được. Nghiên cứu quá trình điều chế inositol bằng thuỷ phân phytin đã được tiến hành theo phương pháp quy hoạch thực nghiệm [26].

Mẫu cám gạo đã tách dầu có độ ẩm thấp hơn 5 %, dư lượng dung môi thấp hơn 3 %; CO₂ 99,99 % từ Nhà máy khí hóa lỏng Yên Viên. Thiết bị phản ứng ở điều kiện áp suất cao Parr Intrusment Company-Moline (Mỹ) với dung tích bình phản ứng 3750 ml. Áp suất, nhiệt độ làm việc tối đa đến 140 bar và 350°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được trung hòa bằng Ca(OH)₂, kiềm dư được loại bỏ bằng cách sục khí CO₂, lọc sạch và tẩy màu dung dịch bằng than hoạt tính rồi cô đặc để kết tinh. Sản phẩm inositol thu được là tinh thể hình kim màu trắng.

Sản phẩm đã được phân tích nguyên tố tại Trung tâm Nghiên cứu Khoa học quốc gia (CNRS), Pháp. Phổ hồng ngoại IR được đo trên máy FT-IR IMPACT 410, Đức. Phổ khối lượng EI-MS được đo trên máy khối phổ MS 5989 B Hewlett Packard, Mỹ. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1D và 2D NMR được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân phân giải cao Brucker AVAN 500 MHz, Đức.

Inositol được đánh giá chất lượng tại Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế theo Tiêu chuẩn Dược điển Pháp xuất bản lần thứ 8.

Khi dùng các axit khác nhau làm xúc tác cho quá trình thuỷ phân phytin, đã tiến hành thuỷ phân ở 180°C, áp suất 18 atm trong thời gian 5 giờ. Hiệu suất inositol thu được như trong bảng 6.11.

Bảng 6.11. Ảnh hưởng bàn chát axit đến hiệu suất inositol

STT	Tác nhân	Hiệu suất inositol (%)
1	Axit formic	66
2	Axit sunfuric	60
3	Axit clohydric	58
4	Axit phosphoric	56
5	Nước	38

Từ những kết quả trên có thể nhận thấy rằng axit formic có khả năng thuỷ phân phytin thành inositol cao nhất, tiếp theo là các axit sunfuric, clohydric và phosphoric. Trong trường hợp vắng mặt axit, khả năng thuỷ phân phytin thấp nhất.

Tuy nhiên, về mặt thực nghiệm các axit formic và clohydric rất dễ

bay hơi, khó điều khiển khi tiến hành phản ứng. Axit formic giá đắt. Sau thuỷ phân, việc cô đúối các axit đó làm tiêu tốn năng lượng, dẫn đến tăng giá thành sản phẩm. Về hiệu quả thuỷ phân phytin, axit sunfuric chỉ đứng sau axit formic. Hiệu quả thuỷ phân của axit phosphoric không bằng các axit trên, nhưng về mặt thực nghiệm và hiệu quả kinh tế cho những triển vọng tốt hơn. Chính vì lý do đó, trong những nghiên cứu về sau đã khảo sát hiệu quả xúc tác của axit phosphoric và axit sunfuric.

Trong trường hợp axit phosphoric đã khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ thuỷ phân trong điều kiện tự áp suất và thu được các kết quả như trong bảng 6.12.

Bảng 6.12. Ảnh hưởng của nhiệt độ và áp suất thuỷ phân phytin đến hiệu suất inositol

STT	Nhiệt độ thuỷ phân (°C)	Áp suất (atm)	Hiệu suất (%)
1	150	4,86	68,6
2	155	5,58	73,5
3	160	6,30	77,3
4	165	6,69	80,0
5	170	7,08	81,7
6	175	8,65	82,3
7	180	10,23	82,2
8	185	11,51	82,2
9	190	12,80	82,7
10	195	14,19	82,7

Kết quả trên cho thấy với xúc tác là axit phosphoric, thì nhiệt độ thuỷ phân phytin cần cao hơn 175°C, ứng với áp suất trên 9 atm có thể cho hiệu suất inositol tốt.

Bảng 6.13. Ảnh hưởng của nồng độ axit phosphoric đến hiệu suất inositol thu được sau thuỷ phân phytin

STT	Nồng độ H_3PO_4 (%)	Hiệu suất inositol (%)
1	1	80,1
2	2	82,3
3	3	78,4
4	4	75,2
5	5	72,5
6	6	70,4
7	7	68,9
8	8	68,0
9	9	67,6

Về ảnh hưởng của nồng độ axit phosphoric trong môi trường thuỷ phân đã thu được các kết quả như trong bảng 6.13.

Như vậy, với nồng độ axit H_3PO_4 2% có thể thu được hiệu suất inositol cao nhất. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng được khảo sát khi dùng xúc tác là axit phosphoric ở nhiệt độ 175°C. Kết quả thu được như trong bảng 6.14.

Bảng 6.14. Ảnh hưởng của thời gian thuỷ phân hiệu suất inositol

STT	Thời gian thuỷ phân (giờ)	Hiệu suất inositol (%)
1	1	75,8
2	2	77,1
3	4	79,3
4	6	80,9
5	8	81,9
6	10	82,3

Như vậy, phản ứng thuỷ phân kéo dài từ 8 đến 10 giờ có thể thu được hiệu suất inositol tốt.

Từ những kết quả trình bày trong các bảng 6.12, 6.13 và 6.14 có thể nhận thấy rằng trong trường hợp sử dụng axit phosphoric làm xúc tác, thì phản ứng thuỷ phân nên thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng 175-195°C với nồng độ axit 2% trong khoảng thời gian 8-10 giờ.

Đối với trường hợp xúc tác là axit sunfuric, cũng đã thu được những kết quả tương ứng về ảnh hưởng của nhiệt độ thuỷ phân (bảng 6.15); thời gian thuỷ phân (bảng 6.16) và nồng độ axit (bảng 6.17).

Bảng 6.15. Ảnh hưởng của nhiệt độ thuỷ phân khi dùng xúc tác là H_2SO_4

STT	Nhiệt độ (°C)	Áp suất (atm)	Hiệu suất inositol (%)
1	160	6,3	35,0
2	180	10,2	80,0
3	200	15,8	78,0

Kết quả cho thấy ở nhiệt độ 180°C có thể thu được hiệu suất inositol cao nhất.

Bảng 6.16. Ảnh hưởng của thời gian thuỷ phân khi dùng xúc tác là H_2SO_4

STT	Thời gian (giờ)	Hiệu suất inositol (%)
1	2	34,2
2	4	53,5
3	6	67,3
4	8	80,0
5	10	80,0

Với thời gian thuỷ phân 8-10 giờ có thể thu được hiệu suất inositol cao nhất.

Bảng 6.17. Ảnh hưởng của nồng độ H_2SO_4 đến hiệu suất inositol

STT	Nồng độ H_2SO_4 (%)	Hiệu suất inositol (%)
1	1	77,8
2	2	78,2
3	5	80,0
4	10	78,4
5	15	76,4

Hiệu suất inositol cao nhất (80%) thu được khi dùng nồng độ H_2SO_4 là 5%.

Như vậy, trong trường hợp dùng H_2SO_4 làm xúc tác, thì hiệu suất inositol tốt nhất thu được khi dùng nồng độ axit 5%, ở nhiệt độ 180°C và thời gian 8-10 giờ. Kết quả này phù hợp với [27] rằng phytin thuỷ phân tốt ở nhiệt độ và áp suất cao.

Để xác định chính xác hơn những điều kiện tối ưu của quá trình thuỷ phân phytin bằng xúc tác H_2SO_4 đã tiến hành nghiên cứu theo phương pháp kế hoạch hoá thực nghiệm [28], nhằm đáp ứng yêu cầu thiết lập công nghệ điều chế inositol với hiệu suất cao.

Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất thu nhận inositol đã được nghiên cứu là nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng và nồng độ H_2SO_4 . Kết quả thực nghiệm theo quy hoạch được thể hiện trong bảng 6.18.

Bảng 6.18. Hiệu suất thủy phân phytin theo kế hoạch hóa thực nghiệm

STT	Nhiệt độ t ($^{\circ}\text{C}$)	Thời gian T (giờ)	Nồng độ axít C (%)	Hiệu suất Y (%)
1	202	10	10	43,32
2	202	10	2	54,91
3	207	6	6	37,03
4	180	6	10,83	52,55
5	180	10,83	6	51,27
6	180	10	6	78,78
7	180	2	10	49,21
8	202	2	2	63,26
9	158	2	10	54,32
10	158	2	10	51,96
11	158	2	2	74,36
12	158	2	2	54,22
13	153	6	6	41,74
14	180	1,18	6	55,20
15	180	6	1,18	70,72

Từ các kết quả thí nghiệm theo quy hoạch, phương trình hồi quy tính toán mức độ ảnh hưởng của nhiệt độ, nồng độ axit và thời gian phản ứng tới hiệu suất thủy phân phytin đã được xây dựng dưới dạng hàm số bậc hai như sau:

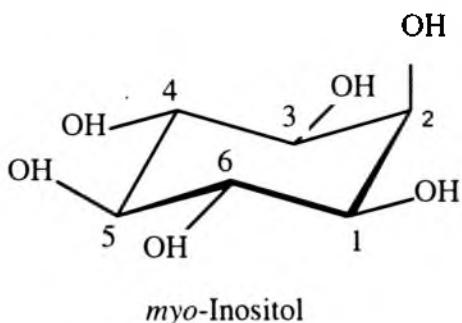
$$Y = -691,2 - 1,868C + 8,183T + 12,462t - 0,069Tt - 0,017TC - 0,511Ct + 0,278C^2 - 0,022T^2 + 0,007CTt$$

Chương trình tính gần đúng cực trị của hiệu suất thủy phân theo quy hoạch thực nghiệm được lập trình trên ngôn ngữ Pascal. Tương ứng với cực trị này, hiệu suất thủy phân cao nhất 82,16 % đạt được khi thực hiện phản ứng trong 10 giờ với H_2SO_4 2 % ở nhiệt độ $175,5^{\circ}\text{C}$. Thí nghiệm kiểm chứng lại điểm tối ưu cho thấy các điều kiện phản ứng tính toán từ quy hoạch thực nghiệm là phù hợp. Sản phẩm thủy phân đã được làm sạch và kết tinh lại. Inositol thu được là chất kết tinh hình kim, điểm nóng chảy 224°C , hiệu suất thu nhận đạt 82,16 %.

Cấu trúc của inositol đã được kiểm tra bằng các phương pháp phổ hồng ngoại, khối phổ, cộng hưởng từ nhân và phân tích nguyên tố.

Phổ hồng ngoại của sản phẩm thủy phân từ phytin chỉ ra sự có mặt của nhóm chức OH ở vị trí 2696 cm^{-1} .

Phổ khối lượng EI-MS xuất hiện các tín hiệu m/z 73 [base peak], 180 [M^+], 181 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Kết quả phân tích nguyên tố như sau: C 40,01 %, H 6,80 %, O 51,86 %. Các kết quả này đưa đến công thức phân tử của sản phẩm là $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.



Bảng 6.19. Độ dịch chuyển hóa học ^1H và ^{13}C NMR của inositol

STT	Proton (ppm)	Cacbon (ppm)
1	3,5 dd $J = 3; 10\text{ Hz}$	71,5 d
2	4,03 t $J = 3\text{ Hz}$	72,6 d
3	3,5 dd $J = 3; 10\text{ Hz}$	71,5 d
4	3,59 t $J = 10\text{ Hz}$	72,8 d
5	3,25 t $J = 10\text{ Hz}$	74,8 d
6	3,59 t $J = 10\text{ Hz}$	72,8 d

Ghi chú: dung môi - D_2O ; nội chuẩn - TMS.

Phổ ^{13}C NMR và phổ DEPT cho thấy 6 tín hiệu cacbon sp^3 CH liên kết OH với độ dịch chuyển hóa học δ 74,8; δ 72,8; δ 72,6; δ 71,5 ppm (bảng 6.19).

Trên phổ ^1H NMR, tín hiệu của proton số 2 là một triplet có độ dịch chuyển hóa học tại δ 4,03 ppm với hằng số tương tác $J = 3\text{ Hz}$, bên cạnh đó độ dịch chuyển hóa học của proton số 1 và 3 là δ 3,5 ppm (dd), có hằng số tương tác tương ứng $J = 3$ và $10,0\text{ Hz}$, điều đó cho thấy proton số 1 ở vị trí axial, proton số 2 ở vị trí equatorial và proton số 3 ở vị trí axial. Các tín hiệu của proton số 4, 5 và 6 đều là các triplet ở các độ dịch chuyển lần lượt

là δ 3,59; 3,25 và 3,59 ppm, hằng số tương tác $J = 10$ Hz. Điều này cho thấy các proton 4 và 6 tương đương nhau, cùng với proton 5 đều ở vị trí axial so với vòng cyclohexan. Kết quả phân tích nêu trên kết hợp với các khảo sát trên phổ HMQC và HMBC đã góp phần đưa đến cấu trúc $1\alpha,2\alpha,3\alpha,4\beta,5\alpha,6\beta$ -cyclohexan-1,2,3,4,5,6-hexanol; phù hợp với chất *myo*-inositol [29].

Khi so sánh phổ EI-MS của sản phẩm phản ứng với ngân hàng dữ liệu MS Wiley-275.L, các kết quả khẳng định lại một lần nữa rằng đó là *myo*-inositol.

Kết quả đánh giá chất lượng inositol theo Tiêu chuẩn Dược điển Pháp xuất bản lần thứ 8 tại Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế cho thấy inositol thu được đạt tiêu chuẩn.

Thử độc tính của inositol: để đánh giá độ độc, inositol được pha bão hòa trong nước cất hai lần nồng độ 0,14 g/ml. Đối tượng thử độc tính là 70 chuột nhắt trắng, trọng lượng trung bình 20 ± 2 g, được chia làm bảy nhóm, trong đó một nhóm đối chứng dùng nước cất. Dung dịch bão hòa inositol theo các liều thử nghiệm tương đương từ 3,5 g/kg tới 7 g/kg được đưa vào dạ dày chuột bằng cách cho uống một lần [30]. Sau đó, chuột được theo dõi 72 giờ.

Bố trí thí nghiệm và kết quả thử độc tính cấp của inositol được thể hiện trong bảng 6.20.

Bảng 6.20. Kết quả thử độc tính cấp của inositol trên chuột nhắt trắng

Nhóm	Thể tích cho uống (ml/10 g chuột)	Liều dùng (g/kg chuột)	Số chuột thí nghiệm	Số chuột chết
1	0,5 ml nước cất (đối chứng)	-	10	0
2	0,25 ml dung dịch thử	3,5	10	0
3	0,30 ml dung dịch thử	4,2	10	0
4	0,35 ml dung dịch thử	4,9	10	0
5	0,40 ml dung dịch thử	5,6	10	0
6	0,45 ml dung dịch thử	6,3	10	0
7	0,50 ml dung dịch thử	7,0	10	0

Kết quả thử nghiệm cho thấy, sau khi cho uống, chuột ở nhóm chứng và các nhóm thí nghiệm hoạt động và ăn uống bình thường. Không có chuột nào chết trong thời gian theo dõi. Từ kết quả này có thể kết luận inositol không độc đối với chuột nhắt trắng cho tới liều 7 g/kg chuột. Từ đó

cũng không xác định được liều gây chết 50 % động vật thí nghiệm (LD_{50}) vì không tìm được liều gây chết chuột.

Kết quả là đã nghiên cứu tối ưu hóa các điều kiện phản ứng thủy phân phytin theo quy hoạch hóa thực nghiệm, hiệu suất thu nhận inositol cao nhất 82,16 % đạt được khi thủy phân phytin ở nhiệt độ 175,5°C trong 10 giờ với nồng độ H_2SO_4 2 %.

Các phân tích phổ IR, MS, 1D và 2D NMR cho thấy cấu trúc của sản phẩm phù hợp với chất *myo*-inositol. Inositol có chất lượng đảm bảo các tiêu chuẩn của inositol trong Dược điển Pháp xuất bản lần thứ 8.

Việc thử độc tính cấp cho thấy inositol là một chất không độc tới liều 7 g/kg đối với chuột nhắt trắng.

6.4. BÁN TỔNG HỢP INOSITOL NICOTINAT

Inositol nicotinat được dùng rộng rãi trên thế giới để xử lý các triệu chứng tim mạch.

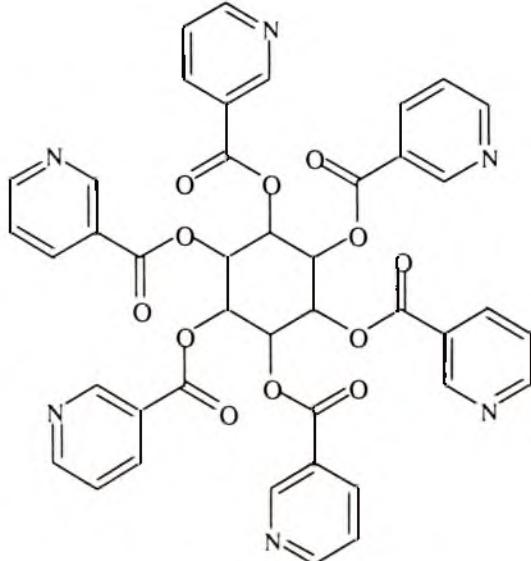
Tên hoá học:

Myo-inositol hexa-3-pyridinecacboxylat; hexanicotinoyl inositol; hexanicotinyl *cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-cyclohexan; inositol hexanicotinat; *meso*-inositol hexanicotinat.

Tên khác: inositol niacinat.

Tên thương mại: Dilcit; Dilexpal; Mesotal; Esantene' Hamovannid; Hexanicit; Hexapal; Linodil; Mesonex; Palohex.

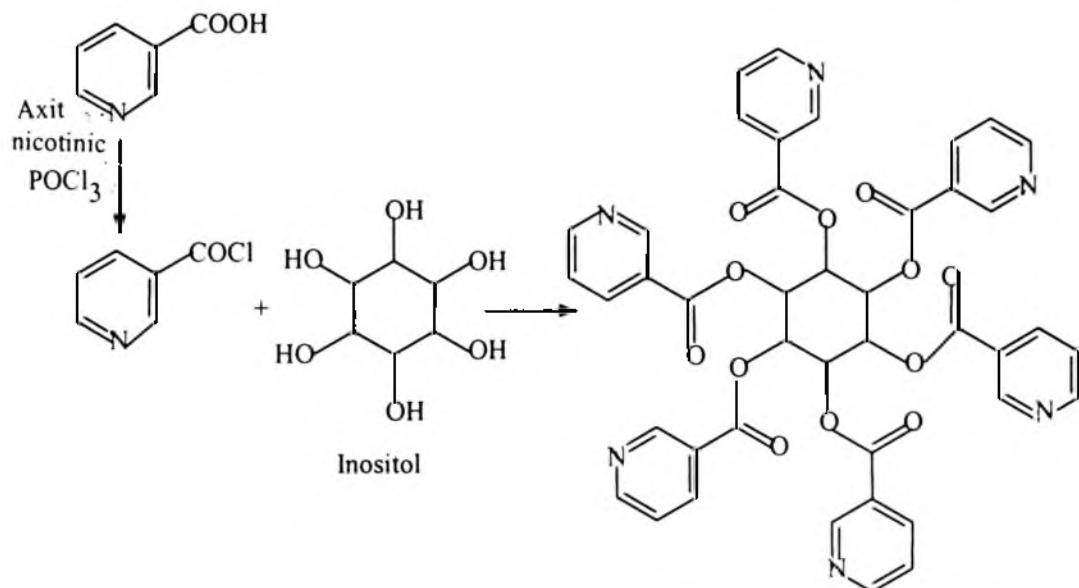
Công thức thực nghiệm : $C_{42}H_{36}N_6O_{12}$. Trọng lượng phân tử 810,72.
Công thức cấu tạo:



Inositol nicotinat ở dạng bột tinh thể, nóng chảy ở 254,3-254,9°C. Thực tế không tan trong nước, tan được trong axit loãng.

Inositol nicotinat có tác dụng giãn mạch, nhất là đối với mạch vành và mạch ngoại vi [1]. Nó cũng có tác dụng hạ cholesterol-máu và hạ huyết áp, không ảnh hưởng lên hệ thần kinh thực vật. Inositol nicotinat được dùng trong các rối loạn tuần hoàn ngoại vi (xơ vữa mạch, đái tháo, lạnh cổng, viêm nghẽn mạch, bệnh Burger, hội chứng Raynaud, chứng xanh tím đầu chi), trạng thái sau đột quy, thiếu máu cơ tim. Không dùng trong các trường hợp mới xuất huyết não, nhồi máu cơ tim cấp, loét dạ dày-tá tràng tiến triển, phụ nữ có thai.

Bán tổng hợp inositol nicotinat thường xuất phát từ axit nicotinic và inositol. Sơ đồ quá trình bán tổng hợp inositol nicotinat gồm hai giai đoạn:



Giai đoạn đầu là chuyển axit thành dạng clorua của axit, còn giai đoạn hai là phản ứng este hoá inositol. Tuy quá trình bán tổng hợp xảy ra theo hai giai đoạn, nhưng trong thực nghiệm có thể tiến hành trong cùng một thiết bị phản ứng.

Quá trình bán tổng hợp có thể được tiến hành trong bình cầu ba cổ có lắp sinh hàn, máy khuấy, ống nhỏ giọt, nhiệt kế. Cho vào bình cầu đó pyridin làm tác nhân nhận HCl sinh ra trong quá trình phản ứng. Tiếp theo cho vào bình axit nicotinic, rồi POCl₃. Nâng nhiệt độ của hỗn hợp trong bình phản ứng lên 60°C và duy trì nhiệt độ đó trong 1 giờ. Sau thời gian đó, cho dần dần myo-inositol vào hỗn hợp trên và nâng nhiệt độ lên 80°C. Duy

trì nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau khi kết thúc quá trình trên, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, khuấy đều. Inositol nicotinat kết tinh, lọc lấy tinh thể tách ra. Rửa bằng nước đá và axeton. Kết tinh lại trong hỗn hợp cloroform/ete. Sấy sản phẩm ở 110°C.

Đã khảo sát một số thông số quan trọng [31].

Ảnh hưởng của lượng pyridin đến hiệu suất inositol nicotinat được xác định khi dùng 5 g axit nicotinic, 3,4 g POCl₃, và 1,25 g inositol để tiến hành phản ứng giai đoạn thứ nhất ở 60°C trong 1 giờ và phản ứng thứ hai ở 80°C trong 2 giờ. Kết quả được trình bày trong bảng 6.21.

Bảng 6.21.Ảnh hưởng của lượng pyridin đến hiệu suất inositol nicotinat

STT	Lượng pyridin (ml)	Lượng sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)
1	11,0	0	0
2	13,5	4,48	81,7
3	15,0	4,55	83,0
4	20,0	4,6	83,9
5	23,0	4,6	83,9

Từ những kết quả trên, nhận thấy rằng khi sử dụng 20 ml pyridin cho 5 g axit nicotinic là thích hợp.

Ảnh hưởng của thời gian tiến hành phản ứng clo hoá axit nicotinic (T_1) (giai đoạn thứ nhất) trong quá trình bán tổng hợp inositol nicotinat được khảo sát khi sử dụng 5 g axit nicotinic, 3,4 g POCl₃, 1,25 g inositol và 20 ml pyridin, trong khi phản ứng este hoá (giai đoạn thứ hai) xảy ra ở 80°C trong 2 giờ. Kết quả thu được như trong bảng 6.22.

Bảng 6.22.Ảnh hưởng của thời gian clo hoá axit nicotinic đến hiệu suất bán tổng hợp inositol nicotinat

STT	Thời gian T_1 (phút)	Inositol nicotinat (g)	Hiệu suất (%)
1	60	4,6	83,9
2	90	4,7	85,7
3	110	4,7	85,7

Từ những kết quả trên nhận thấy rằng thời gian thực hiện phản ứng clo hoá axit nicotinic trong 90 phút là thích hợp.

Lượng POCl₃ trong phản ứng clo hoá axit nicotinic có ảnh hưởng đến

hiệu suất tạo thành clorua của axit nicotinic và từ đó ảnh hưởng đến hiệu suất sản phẩm inositol nicotinat. Ảnh hưởng của lượng POCl_3 được khảo sát khi dùng 20 ml pyridin, 5 g axit nicotinic, 1,25 g inositol và tiến hành phản ứng clo hoá axit nicotinic ở 60°C trong 90 phút, còn phản ứng este hoá được thực hiện ở 80°C trong 2 giờ. Kết quả thu được như trong bảng 6.23.

Bảng 6.23. Ảnh hưởng của lượng POCl_3 đến hiệu suất inositol nicotinat

STT	Lượng POCl_3 (g)	Inositol nicotinat (g)	Hiệu suất (%)
1	2,7	4,0	73,0
2	3,1	4,4	80,3
3	3,4	4,7	85,7
4	4,1	4,75	86,7
5	4,5	4,75	86,7

Kết quả thực nghiệm cho thấy rằng khi sử dụng 5 g axit nicotinic thì lượng POCl_3 thích hợp là 4,1 g, tức là tỉ số mol POCl_3 /axit nicotinic = 0,66.

Đối với lượng inositol đưa vào phản ứng este hoá đã khảo sát khi sử dụng 20 ml pyridin, 5 g axit nicotinic, 4,1 g POCl_3 , và phản ứng este hoá được thực hiện ở 80°C trong 2 giờ. Kết quả thu được như trong bảng 6.24.

Bảng 6.24. Ảnh hưởng của lượng inositol đến hiệu suất inositol nicotinat

STT	Lượng inositol (g)	Lượng sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)
1	1,0	3,71	6,7
2	1,15	4,40	80,3
3	1,25	4,75	86,7
4	1,35	4,75	86,7
5	1,50	4,74	86,7

Kết quả thu được cho thấy rằng khi sử dụng 5 g axit nicotinic, thì lượng inositol thích hợp là 1,25 g, tức là tỉ lệ mol inositol/axit nicotinic = 0,17.

Khi khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng este hoá (T_2) đã sử dụng 20 ml pyridin, 5 g axit nicotinic, 4,1 g POCl_3 , 1,25 g inositol và thực hiện phản ứng clo hoá axit nicotinic ở 60°C trong 90 phú, còn phản ứng este hoá được tiến hành trong 2 giờ. Kết quả thu được như trong bảng 6.25.

Bảng 6.25. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng este hoá đến hiệu suất inositol nicotinat

STT	Thời gian este hoá (g)	Inositol nicotinat (g)	Hiệu suất (%)
1	2	4,75	86,7
2	2,5	4,81	87,7
3	3	4,88	89,0
4	3,5	4,88	89,0

Những kết quả trong bảng cho thấy phản ứng este hoá thực hiện trong 3 giờ có thể thu được hiệu suất inositol nicotinat tốt.

Khi sử dụng các thông số về nhiệt độ và thời gian của phản ứng clo hoá axit nicotinic (60°C và 90 phút) và của phản ứng este hoá (80°C và 3 giờ) đã tiến hành quá trình bán tổng hợp inositol nicotinat theo lượng tăng dần của các chất tham gia phản ứng để xác định độ ổn định của quy trình thực nghiệm. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 6.26.

Bảng 6.26. Kết quả xác định độ ổn định của quy trình bán tổng hợp inositol nicotinat

STT	Các chất tham gia phản ứng				Inositol nicotinat thu được	
	pyridin (ml)	axit nicotinic (g)	POCl ₃ (g)	inositol (g)	lượng sản phẩm (g)	hiệu suất (%)
1	20	5	4,1	1,25	4,88	89,0
2	30	7,5	6,1	1,87	7,32	89,0
3	40	10	8,2	2,5	9,76	89,0
4	50	12,5	10,2	3,12	12,2	89,0

Kết quả trong bảng 6.26 chứng tỏ rằng quy trình bán tổng hợp inositol nicotinat như đã trình bày trên đây đã đạt mức độ ổn định có thể sử dụng đưa vào triển khai công nghệ.

Chất lượng của inositol nicotinat đã được kiểm tra tại Viện Kiểm nghiệm Bộ Y tế theo tiêu chuẩn của Dược điển Anh 1993. Theo phiếu kiểm nghiệm, chất lượng của sản phẩm inositol nicotinat thu được theo quy trình bán tổng hợp đã trình bày ở trên như sau:

- Về cảm quan: sản phẩm là bột kết tinh màu trắng, không mùi, không tan trong nước, tan nhẹ trong cloroform, không tan trong etanol 96% và ete, tan được trong axit loãng;

- Đun nóng với Na_2CO_3 , với tỉ lệ trọng lượng gấp 4 lần chất thử, thấy có mùi pyridin toả ra;

- Phổ hồng ngoại trùng với phổ hồng ngoại của inositol nicotinat đã được công bố;

- Các tạp chất: kim loại nặng không quá 10 ppm; hàm lượng clo không quá 350 ppm; hàm lượng tro sau khi đốt cháy ở 800°C là 0,04%.

- Hàm lượng dư của axit nicotinic đáp ứng yêu cầu của Dược điển Anh 1993;

- Hàm lượng ẩm: sau khi sấy ở 105°C cho đến khi trọng lượng không đổi. Nhận được mức độ mất khối lượng là 0,2%.

- Độ tinh khiết của inositol nicotinat đạt 99,1%.

Như vậy, chất lượng inositol nicotinat thu được hoàn toàn tương ứng với tiêu chuẩn ghi trong Dược điển Anh 1993.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Duy Cương và Nguyễn Hữu Quỳnh chủ biên. Từ điển Bách khoá Dược học. NXB Từ điển Bách khoa, Hà Nội, 1999.
2. The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drug and Biologicals, Tenth Edition, Martha Windholz editor, Merck & Co.,Inc, Rahway, N.Y.,USA, 1983, p.1065.
3. E.Graf. Free Radic.Biol.Med.,8(1) 61 (1990).
4. D.H. Smith, E.S.Clark. Soil. Sci., 72, 353 (1951).
5. D.Cosgrove. J.Rev.Pure and Appl. Chem.33,1075 (1966).
6. M.E.Tate. Anal.Biochem., 23, 141 (1968).
7. A.Ullah. A.M.Shamsuddin. Carcinogenesis, 11(12) 2219 (1990).
8. D.H. Smith, E.S.Clark. Soil. Sci., 72, 353 (1951).
9. F.Nicoletti, L.Flore, S.Caballaro, P.L.Canonico. J.Nerurochem. 53(4), 1026 (1989).
10. A.M.Shamsuddin, G.Y.Yang, I.Vucenik, Anticancer Ré. 16(6A) 3287 (1996).
11. A.M.Shamsuddin, A.Ullah. Carcinogenesis, 10(8) 1461 (1989).

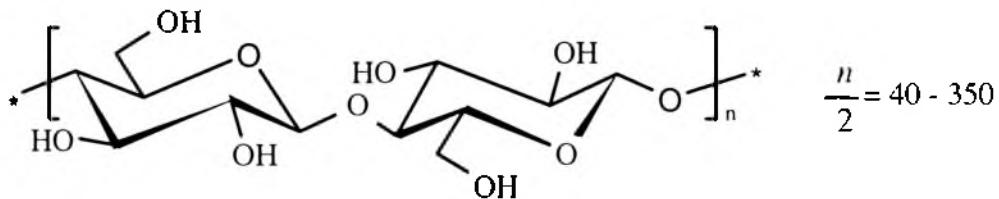
12. E.Graf, J.W.Eaton. Nutr.Cancer, 19(1)11 (1993).
13. B.J.Lee, D.G.Hendricks. J.Food Science, vol.62, No.5, 935-939 (1997); Metal-catalyzed Oxidation of Ascorbate, Deoxyribose and Linoleic Acid as Affected by Phytic acid in Model System.
14. P.S.Rao, X.K.Liu et al. Ann.Thorac.Surg, 52(4) 908 (1991)
15. M.Siren. US Pat.4,797,390 (1989).
16. M.Siren. US Pat.5,023,28 (1991).
17. M.Siren. US Pat.5,330,979 (1994).
18. M.Siren. US Pat.5,407,924 (1995).
- 19.T.Posternak. The Cyclitols, Paris,1965.
20. Lê Ngọc Tú chủ biên. Hoá học thực phẩm. NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 2001,tr.152.
21. H.Ogawa, T.Kanno.US Pat. 4,668,813 (1987).
22. D.McQuigg, C.Marston,G.Fitzpatrick,E.Crowe, S.Vorhies, R.Murugan, T.Bailey. US Pat.5,574,180 (1996).
23. Dược điển Việt Nam I. NXB Y học, Hà Nội,1966.
24. Mai Ngọc Chúc và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài độc lập cấp Nhà nước. Nghiên cứu công nghệ điều chế inositol và các chế phẩm khác từ cám gạo Việt Nam, Hà Nội, 2003.
25. T.N.B. Kaimal. J. of oil tech. assoc. India, 30, 183-185, (1998).
26. Mai Ngọc Chúc, Lưu Hoàng Ngọc, Ngô Đại Quang, Nguyễn Ngọc Thanh, Lê Đăng Quang, Lê Thị Kim Liên, Nguyễn Thị Hoài Anh. Điều chế inositol từ cám gạo Việt Nam, Tuyển tập công trình nghiên cứu khoa học công nghệ 50 năm Viện Hoá học Công nghiệp, Hà Nội, 2005, tr.575-579.
27. J. Kovac. Prum. Potravin. 22, 30-32, (1971).
28. Kattanek. Aehnlichkeistheorie, Leipzig, (1967).
29. M.E. Tate. Anal. Biochem., 23, 141 (1968).
30. A.W. Hayer. Principle and Methods and Toxicology, (1994).
31. Trần Thị Minh Yến và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ: Nghiên cứu bán tổng hợp inositol nicotinat làm thuốc, Hà Nội, 12/2004.

Chương 7

CELLULOSE VI TINH THỂ

7.1. CELLULOSE VÀ CELLULOSE VI TINH THỂ

Cellulose vi tinh thể (microcrystalline cellulose - MCC) là cellulose xuất phát từ cellulose thiên nhiên có chất lượng cao. Trong khi cellulose là vật liệu hữu cơ dồi dào nhất, thì cellulose vi tinh thể chỉ có thể có được từ α -cellulose. Trong thiên nhiên, cellulose bao gồm các đơn vị glucose nối với nhau bằng liên kết β -1,4-glucosid. Các mạch thẳng đó của cellulose cuộn lại với nhau thành sợi nhỏ quấn vào nhau trên thành của tế bào thực vật. Cellulose vi tinh thể là phần cellulose có mức độ kết tinh cao thu được bằng cách thủy phân cắt mạch và loại bỏ phần vô định hình của cellulose tự nhiên. Kích thước hạt MCC trung bình vào khoảng 15 đến 40 μm , cấu trúc chứa khoảng 40 đến 350 đơn vị glucose.



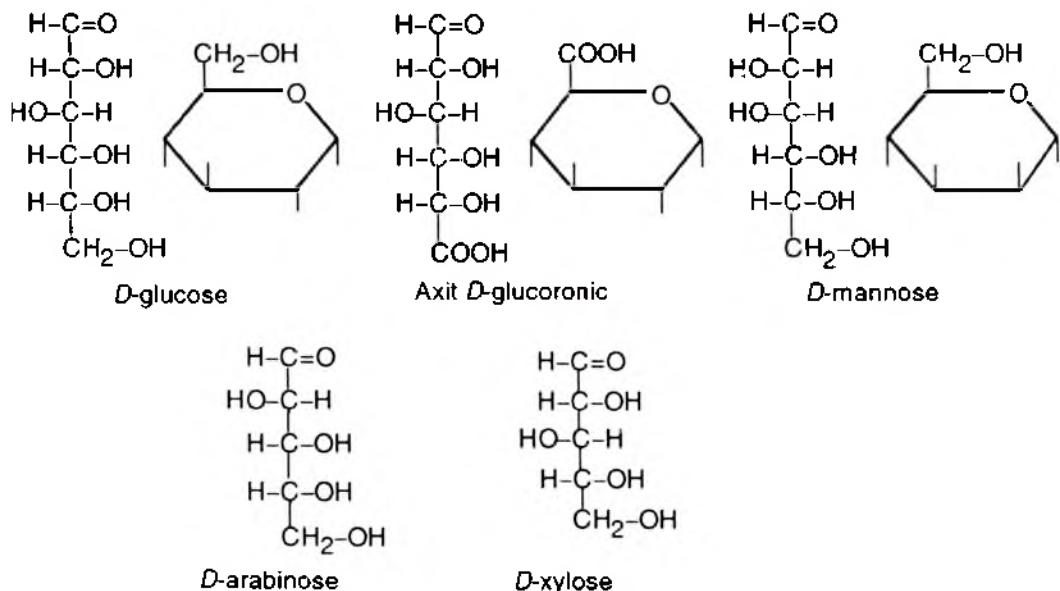
Nguyên liệu cellulose tự nhiên thường gồm có cellulose, hemicellulose và lignocellulose. Cellulose hay α -cellulose là polysacarit mạch thẳng có các đơn vị (monome) gồm 6 nguyên tử cacbon, tức là các đơn vị D-glucose liên kết β -1,4. Hemicellulose hay còn gọi là β - và γ -cellulose là polysacarit, trong đó có các đơn vị gồm 5 nguyên tử cacbon (xylose). Mạch của hemicellulose nói chung ngắn hơn so với α -cellulose. Lignin là polyme có các nhân thơm hay phenol. Lignin là chất kết dính tự nhiên cho các mạch cellulose trong nguyên liệu cellulose tự nhiên.

Các phân tử cellulose mạch thẳng bó lại với nhau thành các vi sợi có dạng xoắn trong vỏ tế bào thực vật. Mỗi một vi sợi này có mức độ liên kết

nội ba chiều rất cao và nhờ thế tạo ra một cấu trúc tinh thể của cellulose làm cho chúng không tan trong nước và bền vững với các chất hoá học. Cellulose tinh thể có mức độ polyme hoá (degree of polymerization-DP) khác nhau phụ thuộc vào nguồn nguyên liệu. DP là số đơn vị monome trong phân tử polyme. Độ lớn của DP thường gấp là khoáng từ 1500 đến 2000 đối với cellulose từ gỗ và 3000 đối với cellulose từ bông.

Cellulose là vật liệu dạng sợi màu trắng, độ dài sợi là 40-50 mm, trọng lượng riêng 1,52-1,54 g/cm³, không tan trong nước và dung môi hữu cơ, tan được trong dung dịch nước của một số muối phức của kim loại đa hoá trị, như Cu(II), Co(II) với NH₃. Các đơn vị glucosit dưới tác dụng của axit có thể thuỷ phân, và quá trình thuỷ phân đến cùng tạo thành D-glucose.

Cao phân tử của hemicellulose có phân nhánh và được xây dựng từ nhiều loại đơn vị: pentose (xylose, arabinose) hay hexose (mannose, galactose, fructose) (hình 7.1).

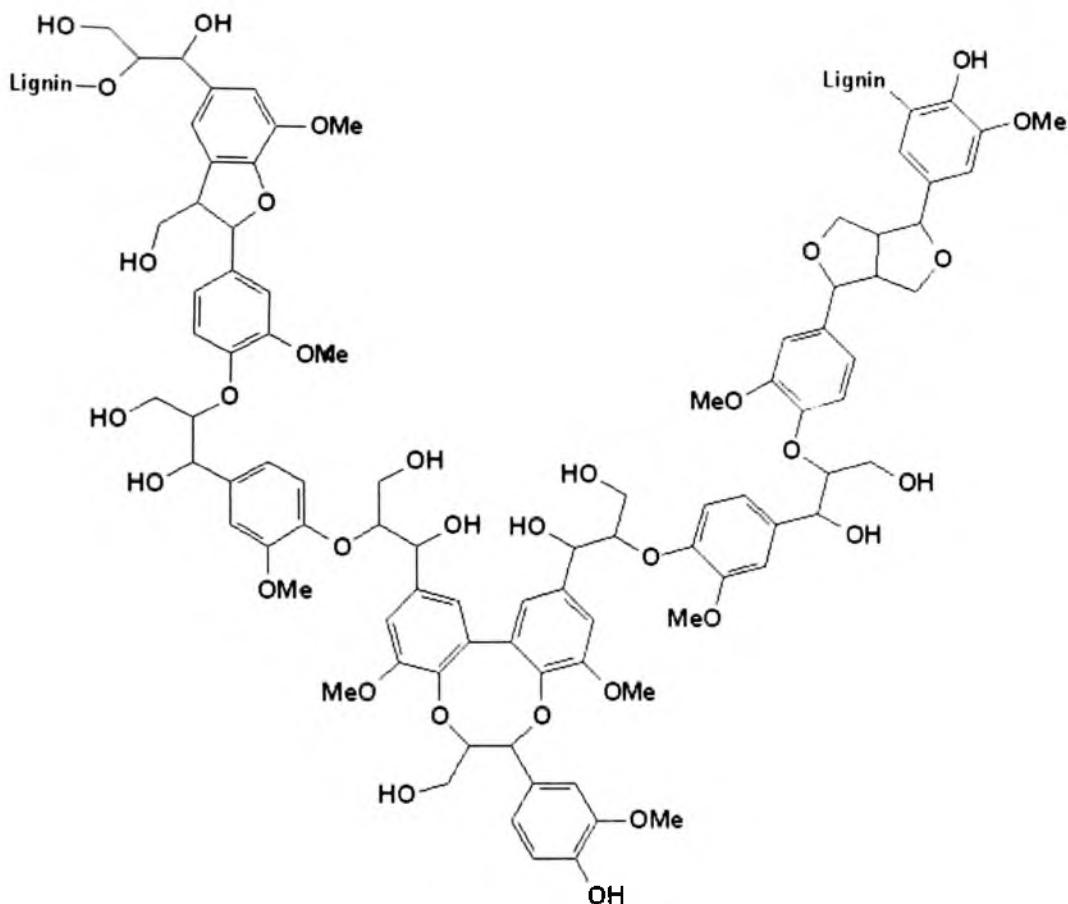


Hình 7.1. Các đơn vị tạo thành phân tử hemicellulose

Mức độ polyme hoá (DP) của hemicellulose vào khoảng 50-300. Hemicellulose là chất vô định hình, tan được trong các dung dịch kiềm và dễ dàng bị thuỷ phân bằng axit đến mức độ cao hơn so với cellulose.

Lignin là chất vô định hình màu vàng nâu, trọng lượng phân tử từ vài

trăm đến một triệu. Lignin là cao phân tử không điều hoà có phân nhánh, được cấu tạo nên từ các đơn vị phenol thế (hình 7.2). Tuy nhiên, cấu trúc của lignin vẫn chưa được xác định rõ ràng.



Hình 7.2. Phân tử lignin

Vai trò của lignin trong thành tế bào thực vật là lấp đầy khoảng trống giữa cellulose, hemicellulose và pectin, nó tạo nên độ bền của thành tế bào và do đó của thực vật. Lignin đóng vai trò quan trọng trong việc dẫn nước trong thân cây. Lignin còn có tác dụng giúp cây chống lại các tác nhân gây bệnh.

Như vậy, trong nguyên liệu cellulose tự nhiên có những đoạn (segment) của vi sợi mà liên kết nội yếu hơn và được gọi là vùng vô định hình, bao gồm hemicellulose và lignocellulose. Khi thuỷ phân,

phần vô định hình bị tách ra, để lại phần cellulose tinh thể. Từ phần tinh thể của vi sợi cellulose có thể chế tạo được cellulose vi tinh thể (MCC) [1].

7.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẾ TẠO CELLULOSE VI TINH THỂ

Cho đến nay, đã đề xuất bốn phương pháp chính để chế tạo cellulose vi tinh thể. Phương pháp thuỷ phân bằng axit clohyđric [2], hay bằng axit sunfuric [3]. Khi thuỷ phân bằng axit để chế tạo cellulose vi tinh thể, thì nguyên liệu nên có hàm lượng α -cellulose không thấp hơn 92%. Nếu nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose thấp, thì phải tiến hành trước quá trình tinh chế nâng cao hàm lượng α -cellulose [4]. Phương pháp thuỷ phân bằng hơi nước được thực hiện ở áp suất cao [5]. Hướng thứ ba là thuỷ phân bằng enzym [6]. Cuối cùng là phương pháp thuỷ phân bằng H_2O_2 [7]. Theo phương pháp này có thể sử dụng nhiều loại nguyên liệu, như bông, bột gỗ, lõi ngô, thân cây ngô, bã mía, rơm rạ, tráu, vỏ đỗ [8].

Mỗi phương pháp đều có ưu điểm và nhược điểm. Phương pháp thuỷ phân bằng axit có khả năng thuỷ phân lựa chọn và đơn giản về kết cấu thiết bị, nhưng nhược điểm là có lượng chất thải lớn và ăn mòn thiết bị cao. Phương pháp thuỷ phân bằng hơi nước ở áp suất cao có thể khắc phục nhược điểm về ăn mòn thiết bị và giảm lượng chất thải, nhưng phức tạp về thiết bị và phải bảo đảm an toàn ở áp suất và nhiệt độ cao. Phương pháp thuỷ phân bằng enzym đảm bảo thuỷ phân lựa chọn, giảm chất thải và khắc phục hiện tượng ăn mòn, nhưng về nguồn enzym cũng là vấn đề cần lưu ý, nhất là trong điều kiện nước ta. Phương pháp thuỷ phân bằng H_2O_2 khắc phục được nhiều nhược điểm của các phương pháp trên, nhưng hiệu suất còn là vấn đề khó đạt đến mức độ cao.

Cho đến nay, trong công nghiệp phần lớn cellulose vi tinh thể vẫn được điều chế bằng phương pháp thuỷ phân bằng axit, khi dùng nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose cao ($> 92\%$). Quá trình thuỷ phân được kiểm soát và dừng lại khi độ polyme hoá (DP) của sản phẩm thu được phù hợp. Sản phẩm thuỷ phân được lọc, rửa, tẩy màu, xử lý và sấy khô.

Tùy theo loại nguyên liệu cellulose được sử dụng cũng như phương pháp điều chế người ta thu được MCC có kích thước hạt, tỷ trọng... khác nhau và được sử dụng vào những mục đích khác nhau, như trong công nghiệp dược phẩm, mỹ phẩm, thực phẩm, sản xuất giấy v.v.

Trên Thế giới, MCC được đưa vào hầu hết các dược điển làm tá dược trong sản xuất thuốc viên, chất pha loãng... Lượng tiêu thụ MCC hàng năm trên Thế giới vào khoảng 50.000 tấn, trong đó lượng tiêu thụ riêng cho bào chế dược phẩm là 30.000 tấn. Nhu cầu tiêu thụ ở Bắc Mỹ chiếm 50%, Châu Âu là 25%, Nhật Bản là 7% và theo dự báo nhu cầu tiêu thụ ở các nước Châu Á sẽ tăng mạnh trong thời gian tới.

Ở Việt Nam, phần lớn thuốc viên còn được sản xuất theo công nghệ cũ sử dụng tinh bột (amidon) hoặc lactose làm tá dược, cho nên thuốc viên thường không đạt yêu cầu về độ rã (thời gian rã của viên nén) theo quy định của Dược điển Việt Nam III. Vì vậy, những năm gần đây nhiều cơ sở sản xuất dược phẩm đã nhập cellulose vi tinh thể (avicel) về làm tá dược dập viên, nhằm nâng cao chất lượng thuốc sản xuất trong nước.

Vì những lý do nêu trên, việc nghiên cứu điều chế cellulose vi tinh thể từ nguồn nguyên liệu cellulose sẵn có trong nước và dễ tái tạo trên cơ sở công nghệ tự nghiên cứu là hết sức cần thiết và cấp bách.

7.3. NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO CELLULOSE VI TINH THỂ TỪ NGUYÊN LIỆU TRONG NƯỚC

Trong công trình nghiên cứu chế tạo MCC bằng nguyên liệu trong nước [10] đã sử dụng phương pháp thuỷ phân cellulose bằng axit HCl và nguồn nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose cao ($> 93\%$). Quá trình thuỷ phân được kiểm soát và dừng lại khi độ polyme hoá của sản phẩm đạt giá trị thích hợp. Sản phẩm được lọc, rửa, tinh chế, xử lý và sấy khô.

Trong quá trình nghiên cứu, các tác giả đã khảo sát các thông số tối ưu về nồng độ axit, nhiệt độ, thời gian phản ứng ảnh hưởng đến hiệu suất và chất lượng của MCC thu được. Axit HCl được sử dụng làm tác nhân thủy phân cắt mạch theo phương pháp của O. A. Battista [2]. Theo [2], axit HCl phù hợp hơn cả, vì nó vừa cho hiệu suất MCC cao, vừa thủy phân khai thác lọc liên kết mạch nhánh trong vùng vô định hình của vi sợi cellulose.

Nguyên liệu được lựa chọn để khảo sát các thông số công nghệ trước hết là bông, vì đây là loại nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose cao mà không cần phải qua một giai đoạn xử lý nào khác trước khi thủy phân.

Tiếp đến nghiên cứu điều chế MCC từ nguồn nguyên liệu bột giấy nhập khẩu và sản xuất trong nước.

Việc lựa chọn những nguyên liệu trên để nghiên cứu điều chế MCC cho phép thu được sản phẩm được dụng, nguyên liệu được sử dụng ban đầu càng tinh khiết càng tốt. Hơn nữa, sử dụng nguyên liệu càng tinh thì sẽ càng giảm được chi phí tinh chế, cũng như đảm bảo yêu cầu chất lượng sản phẩm.

Độ polyme hóa trung bình DP được xác định theo phương pháp đo độ nhớt của MCC trong dung dịch 1M như quy định trong Dược điển Châu Âu [11]. Cấu trúc vi tinh thể của MCC được nghiên cứu qua nhiễu xạ tia X. Tỷ trọng khối được xác định bằng cách rót MCC vào dụng cụ đo thể tích chuẩn 20 cm³, cồn và xác định theo Dược điển Mỹ [12]. Hiệu suất sản phẩm MCC được tính dựa trên khối lượng sản phẩm thu được so với khối lượng cellulose nguyên liệu ban đầu.

Quy trình thực nghiệm

Phân tán 1 phần khối lượng cellulose vào khoảng 10 phần khối lượng nước cất bằng máy khuấy trong bình phản ứng có lắp sinh hàn hồi lưu. Nâng nhiệt độ hỗn dịch lên đến nhiệt độ tương ứng, bỏ sung lượng axit HCl 37% theo nồng độ cần nghiên cứu. Thời gian phản ứng được tính từ khi bỏ sung axit vào hỗn dịch phản ứng. Kết thúc giai đoạn thủy phân, hỗn hợp phản ứng được pha loãng gấp đôi bằng nước cất lạnh. Lọc, rửa axit đến trung tính.

Phân tán sản phẩm thu được vào một lượng nước gấp khoảng 5 lần lượng sản phẩm thu được và cho qua rây kích thước 0.2 mm để tách phần cellulose chưa bị thủy phân. Lọc phần bột mịn qua rây, sấy khô ở nhiệt độ 60-80 °C trong 24 giờ. Đem nghiên sản phẩm và cho qua rây kích thước lỗ 100 µm.

Nguyên liệu và sản phẩm trước khi được phân tích bằng phương pháp khối lượng đều được sấy 3 giờ ở 105 °C.

Khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng

Để khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng thủy phân đến hiệu suất và chất lượng MCC thu được, đã sử dụng nguyên liệu là bông thương phẩm.

Nhiệt độ phản ứng là 105 °C, nồng độ axit HCl 10%.

Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 7.1.

Bảng 7.1. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất và màu sắc sản phẩm MCC

STT	Thời gian phản ứng (phút)	Hiệu suất MCC (%)	Cellulose chưa thủy phân (%)	DP	Màu sắc sản phẩm
1	5	52,5	45	-	Trắng
2	10	63,0	33,5	675	Trắng
3	15	78,2	18	375	Trắng
4	20	84,1	11,8	290	Trắng
5	25	86,3	9,4	254	Trắng
6	30	91,7	4,07	221	Trắng
7	35	85,3	3,5	78	Trắng ngà
8	40	81,0	2,5	55	Nâu sáng
9	45	78,6	1,9	41	Nâu

Từ kết quả thực nghiệm trong bảng 7.1 có thể nhận thấy, thời gian tiến hành phản ứng thủy phân ảnh hưởng nhiều tới hiệu suất và màu sắc của sản phẩm MCC. Khi thời gian thủy phân nhỏ hơn 15 phút, thì hiệu suất MCC thu được thấp do một phần cellulose nguyên liệu chưa bị thủy phân. Ngược lại, khi thời gian duy trì phản ứng lớn hơn 30 phút, thì hiệu suất sản phẩm MCC có xu hướng giảm và màu sắc sản phẩm cũng sẫm màu hơn. Thực nghiệm cho thấy, ở nhiệt độ 105 °C, hỗn hợp phản ứng bắt đầu chuyển dần sang sẫm màu sau khoảng 35 phút và trở nên tối màu sau 40 phút. Nếu thời gian thủy phân dài hơn 30 phút, thì cần phải có thêm công đoạn tẩy màu sản phẩm. DP của sản phẩm đạt tiêu chuẩn quy định của Dược điển sau khoảng 30- 35 phút tiến hành phản ứng.

Tóm lại, để điều chế được sản phẩm MCC có chất lượng đảm bảo yêu cầu, thì thời gian tiến hành phản ứng thủy phân thích hợp là 30 đến 35 phút.

Ảnh hưởng của nồng độ axit

Để khảo sát ảnh hưởng của nồng độ axit đến hiệu suất và chất lượng sản phẩm MCC, đã tiến hành các thí nghiệm trong khoảng nồng độ HCl từ 4 đến 18%. Thời gian thực hiện phản ứng là 30 phút. Nhiệt độ phản ứng là nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 7.2.

Bảng 7.2.Ảnh hưởng của nồng độ axit đến hiệu suất và màu sắc sản phẩm MCC

STT	Nồng độ HCl (%)	Hiệu suất MCC (%)	Cellulose chưa thủy phân (%)	DP	Màu sắc sản phẩm
10	4	50,8	47,7	-	Trắng
11	6	70,5	36,5	338	Trắng
12	8	86,0	9,5	275	Trắng
13	10	91,7	4,07	221	Trắng
14	12	85,5	3,8	138	Trắng ngà
15	14	77,5	3,1	75	Vàng
16	16	74,2	2,2	41	Nâu
17	18	61,1	1,1	-	Nâu sầm

Từ kết quả thực nghiệm trong bảng 7.2 có thể nhận thấy rằng khi thực hiện phản ứng thủy phân ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng, màu sắc của sản phẩm càng đậm khi nồng độ axit càng tăng. Ở nồng độ không quá 10%, bảng cầm quan thấy rằng màu sắc sản phẩm trắng có thể chấp nhận được. Ở nồng độ cao hơn 10% sản phẩm thu được cần phải thêm công đoạn tẩy màu. Hiệu suất sản phẩm thu được tăng theo chiều tăng nồng độ axit, đạt hiệu suất cao nhất ở nồng độ 10% sau 30 phút tiến hành phản ứng. Ở nồng độ axit cao hơn 10%, hiệu suất MCC thu được có xu hướng giảm do một phần cellulose bị thủy phân thành các sản phẩm tan trong hỗn dịch phản ứng. Khi nồng độ thấp hơn 10%, vẫn còn một lượng lớn cellulose nguyên liệu chưa bị thủy phân.

Tóm lại, điều kiện tốt nhất để thực hiện phản ứng ở nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng là ở nồng độ axit HCl khoảng 10% trong thời gian khoảng 30 phút.

Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng

Nhiệt độ phản ứng thùy phân được khảo sát trong khoảng nhiệt độ từ 50 đến 105 °C. Nồng độ axit HCl là 10%. Thời gian phản ứng là 30 phút. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 7.3.

Bảng 7.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất và chất lượng sản phẩm MCC

STT	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Hiệu suất MCC (%)	DP	Màu sắc sản phẩm
18	60	-	-	-
19	70	5,0	-	-
20	80	39,6	-	-
21	90	65,3	-	Trắng
22	100	71,8	257	Trắng
23	105	91,7	221	Trắng

Từ kết quả thực nghiệm (bảng 7.3) có thể nhận thấy rằng, khi nhiệt độ tiến hành phản ứng thùy phân thấp hơn hoặc bằng 100°C, sau 30 phút tiến hành phản ứng, hiệu suất sản phẩm thu được khá thấp, do còn một lượng lớn cellulose nguyên liệu chưa bị thùy phân. Ở 105 °C (nhiệt độ sôi của hỗn hợp phản ứng), sau 30 phút, hiệu suất sản phẩm MCC thu được cao nhất.

Tóm lại, điều kiện thích hợp để điều chế MCC từ bông là:

- Phản ứng thùy phân được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 105 °C;
- Nồng độ axit 10 %;
- Thời gian thùy phân 30 đến 35 phút;
- Tỷ lệ cellulose/dung dịch axit = 1/10.

Nghiên cứu điều chế MCC từ bông và bột giấy

Điều chế MCC từ bông

Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu thu được ở trên, các tác giả đã

tiến hành điều chế MCC từ bông với các điều kiện thực nghiệm như sau: lượng bông nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose là 94%; 250 g; nồng độ axit HCl: 10%; nhiệt độ: 105 °C; thời gian thủy phân: 30 phút. Thu được 223,4 g sản phẩm, đạt hiệu suất 89,36%. DP = 217. Tỷ trọng khói 0,36 - 0,38 g/ml (bảng 7.4).

Điều chế MCC từ bột giấy

Kế thừa các kết quả nghiên cứu ở trên, các tác giả đã tiến hành điều chế MCC từ bột giấy, sau khi đã tách loại β - và γ -cellulose và pentosan từ bột giấy thương phẩm trong dung dịch kiềm theo phương pháp [4] với các điều kiện thực nghiệm dưới đây:

Giai đoạn xử lý kiềm

Phân tán 500 g bột giấy nguyên liệu có hàm lượng α -cellulose 73% vào 4,5 lít nước cất bằng máy khuấy cơ học, trong bình phản ứng ba cỗ có lắp sinh hàn hồi lưu. Bổ sung 22,5 g NaOH vào hỗn hợp phản ứng. Nâng nhiệt độ khói hỗn hợp phản ứng lên 60°C. Duy trì ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Lọc, rửa đến trung tính. Sấy khô ở 105 °C trong 10 giờ. Thu được 375 g cellulose (75%). Phân tích hàm lượng α -cellulose bằng phương pháp hòa tan β - và γ -cellulose trong dung dịch KOH 17,5 % [6]. Hàm lượng α -cellulose của mẫu thu được là 98%.

Giai đoạn thủy phân điều chế MCC

Bột giấy thu được từ giai đoạn xử lý kiềm: 250 g. Các điều kiện thực nghiệm giống như đã nêu ở trên. Thu được 202,5 g (81% tính theo cellulose đã xử lý kiềm). DP = 198. Hiệu suất MCC tính theo bột giấy thương phẩm là 60,75% (bảng 7.4).

Các tác giả đã tiến hành điều chế MCC từ bột giấy Bãi Bằng có hàm lượng α -cellulose 72%. Quy trình thực nghiệm tương tự như đã trình bày ở trên. Hiệu suất MCC thu được là 80,4% (tính theo mẫu cellulose đã xử lý kiềm), 60,0% tính theo bột giấy thương phẩm. DP của sản phẩm là 202. Tỷ trọng khói là 0,34 - 0,36 g/ml (bảng 7.4).

Bảng 7.4. Kết quả điều chế cellulose vi tinh thể từ bông và bột giấy

STT	Loại nguyên liệu	Hiệu suất MCC (%)		DP
		tính theo nguyên liệu trước khi xử lý kiềm	tính theo nguyên liệu sau khi xử lý kiềm	
24	Bông	89,36		217
25	Bột giấy Indonesia	60,75	81,0	198
26	Bột giấy Bãi Bằng	60,0	80,4	202

Kiểm nghiệm sản phẩm MCC

Sản phẩm MCC đã được kiểm nghiệm tại Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế cho kết quả mẫu MCC thu được theo những kết quả nghiên cứu trên đây hoàn toàn đạt yêu cầu của Dược điển BP 2000 và Dược điển Trung Quốc 2000. Cụ thể: pH 6,8; chất tan trong nước: 0,06%; tạp chất tan trong ete: 0,05%; mất khối lượng do sấy: 1,3%; tro sunfat: 0,06%; kim loại nặng: < 0,001%; hàm lượng cellulose: 97,4%.

Phò IR và phò nhiễu xạ tia X của mẫu MCC từ kết quả nghiên cứu điều chế hoàn toàn trùng khớp với phò chụp mẫu cellulose vi tinh thể Avicel PH 102.

Thử nghiệm tính chất của sản phẩm MCC

Cellulose vi tinh thể (MCC) có thể đóng nhiều vai trò khác nhau trong tá dược dập viên, nhưng quan trọng là khả năng rã của sản phẩm vừa điều chế được.

Thời gian rã của viên nén được xác định cho 10 viên mẫu, sử dụng máy đo độ rã Erweka của Đức trong nước cất ở $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Công thức bào chế và tạo viên mẫu như sau: cho 150 g MCC và 600 g lactose vào túi PE rồi lắc, trộn đều trong 5 phút. Sau đó, cho thêm 3,75 g magie stearat và lắc trộn thêm trong 3 phút. Hỗn hợp sau khi xử lý như vậy được dập viên bằng máy dập viên Erweka với chày, cối đường kính 8 mm, trọng lượng mỗi viên mẫu 200 mg. Kết quả được trình bày trong bảng 7.5.

Bảng 7.5. Thời gian rã và độ cứng của viên nén khi nén ở các lực nén khác nhau

STT	Mẫu	Lực nén (kg/cm ²)	Lực bẻ vỡ (kg/cm ²)	Thời gian rã (giây)
1	M_1	500	4,1	19
		1000	8,4	27
		1500	11,3	57
2	M_2	500	3,2	10
		1000	7,2	25
		1500	10,2	46
3	Avicel PH 102	500	4,1	21
		1000	7,8	25
		1500	10,1	62

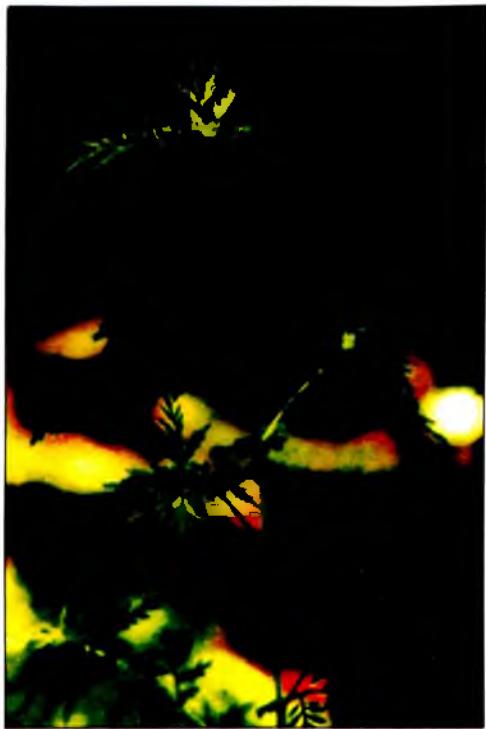
Ghi chú: M_1 có DP = 221; M_2 có DP = 138; Avicel PH102 có DP = 205; M_1 và M_2 là mẫu MCC điều chế được.

Kết quả thử nghiệm cho thấy viên nén sử dụng sản phẩm MCC điều chế được có thời gian rã, độ cứng của viên nén tương đương với sử dụng Avicel PH102 và có thể ứng dụng trong sản xuất thuốc viên.

Từ những kết quả được trình bày trên đây, có thể khẳng định rằng từ những nguyên liệu sẵn có trong nước có thể chế tạo cellulose vi tinh thể đạt những chỉ tiêu chất lượng, thay thế cho việc nhập ngoại để sản xuất được phẩm, cũng như đáp ứng nhiều nhu cầu khác ở nước ta. Trên cơ sở những dữ kiện thực nghiệm thu được có thể xây dựng phương án tổ chức sản xuất quy mô thương mại trong thời gian tới.當然, việc nghiên cứu hoàn thiện công nghệ luôn luôn là đòi hỏi thường xuyên để nâng cao hiệu quả và hạ giá thành, đảm bảo khả năng cạnh tranh trong điều kiện hội nhập Quốc tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

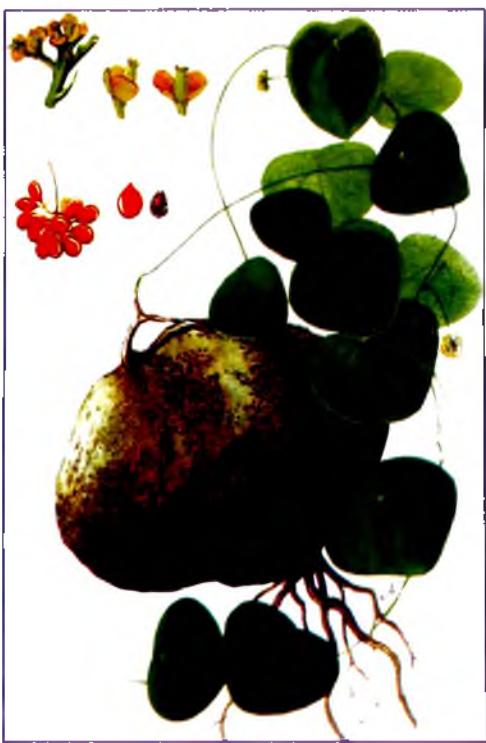
1. O. A. Battista, P. A. Smith. Microcrystalline Cellulose. Industrial and Engineering Chemistry, vol. 54, No. 9, p. 24 (1962).
2. O.A.Battista, P.A.Smith. US.Pat.No.2.978.446 (Apr.4, 1961); Level-off



Cành thanh hao



Cành bạc hà



Cù bình vôi



Cành che

D.P.Cellulose products.

3. T.Sokolov, N.R.Gospodinov, E.P.Vidimski. US.Pat.No.3,954,727 (May 4, 1976): Method of producing microcrystalline cellulose.
4. J.A.Hyatt, R.W.Fengt, K.J.Edgar, M.T.Alvarez-Wright. US.Pat. No.6,057,438 (May 2, 2000): Process for Co-production of dissolving-grade pulpand xylan.
5. M.J.Bergfeld. US.Pat. No.5,543,511 (Aug.6, 1996): Process for the Preparation of Level-off DP Cellulose.
6. D.W.Zabriskie. US.Pat. No.4,427,778 (Jan.24, 1984): Enzymatic preparation of particulate cellulose for tablet making.
7. S.Trusovs. US.Pat. No.6,392,034 B1 (May 21, 2002): Microcrystalline cellulose.
8. R.Kopesky, A.G.Tsai, T.A.Ruszkay. WO 2004/011501 A1 (February 5, 2004): Production of microcrystalline cellulose.
9. <http://www.asahi-kasei.co.jp/asahi/en/news/2002/e030213.html>
10. Nguyễn Văn Chính, Trần Công Minh, Nguyễn Bá Xuân, Trương Đình Thạc, Trần Văn Thành. Nghiên cứu điều chế cellulose vi tinh thể làm tá dược trong công nghệ bào chế dược phẩm, Tuyển tập công trình khoa học công nghệ 50 năm Viện Hóa học công nghiệp, Hà Nội, 2005, tr.598-605.
11. European Pharmacopoeia. 4th ed. Stuttgart, Germany: Deutscher Apotheker Verlag, 2002.
12. United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia 24-National Formulary 19. Rockville, MD: US Pharmacopoeia Convention, Inc; 2000: 2524-2525; USP 27 - NF 22 (2004).
13. Nguyễn Văn Chính, Nguyễn Bá Xuân và cộng tác viên. Nghiên cứu điều chế cellulose vi tinh thể làm tá dược cho công nghiệp dược phẩm. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ. Hà Nội, 3/2005.

Phần thứ hai

HOÁ DƯỢC TỔNG HỢP HOÁ HỌC

Chương 8

NHỮNG HỢP CHẤT SALICYLAT

Trong chương này trình bày những kết quả nghiên cứu công nghệ sản xuất một số sản phẩm salicylat, bao gồm axit salicylic và axit acetosalicylic (aspirin), aspirin trung tính và aspirin bền hoá. Axit salicylic và aspirin là những sản phẩm có nhiều ứng dụng trong hoá dược.

8.1. AXIT SALICYLIC

Đề tài: "Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu axit salicylic" thuộc chương trình tiến bộ khoa học kỹ thuật cấp Nhà nước, mã số 64C-0203, được thực hiện trong giai đoạn 1986-1990 [1].

Mục tiêu của đề tài là nghiên cứu xác định thông số kỹ thuật, lập quy trình công nghệ, thiết kế, chế tạo, lắp đặt dây chuyền thiết bị sản xuất thử axit salicylic quy mô 10 tấn/năm.

Nguyên liệu chính để sản xuất axit salicylic là phenol và khí CO₂. Trước mắt phenol còn phải nhập. Khi công nghiệp hoá dầu phát triển, phenol sẽ được sản xuất trong công nghiệp hoá dầu. Khí CO₂ hiện nay được sản xuất tại các nhà máy rượu, bia và nhất là ở Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc.

Đề tài được tiến hành theo các bước sau đây:

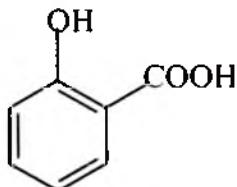
1. Kiểm tra các thông số kỹ thuật trong phòng thí nghiệm.
2. Lập phương án công nghệ cho việc triển khai sản xuất thử quy mô 10 tấn/năm. Thiết kế công nghệ và thiết kế kỹ thuật.
3. Chế tạo-lắp đặt, chạy thử không tải dây chuyền thiết bị.
4. Chạy thử có tải, thiết lập công nghệ.
5. Sản xuất thử nhằm ổn định trên dây chuyền thiết bị.

8.1.1 . Các phương pháp tổng hợp axit salicylic

Axit salicylic là sản phẩm của công nghiệp hóa chất, có ứng dụng lượng lớn nhất trong công nghiệp Dược. Nhiệm vụ đặt ra là tạo cơ sở khoa học kỹ thuật để tiến tới giải quyết vấn đề nguyên liệu cho việc sản xuất

thuốc hạ nhiệt giảm đau, trong đó chủ yếu aspirin (axit axetylsalicylic) và methyl salicylat.

Axit salicylic hay axit 2-hydroxybenzoic, trọng lượng phân tử 138,12, công thức phân tử C₇H₆O₂, và công thức cấu tạo:



Axit salicylic có nhiệt độ nóng chảy 158-161°C, ở dạng bột tinh thể hình kim, không màu, vị ngọt sau chua. Sản phẩm được dùng có hàm lượng axit salicylic 99,5% [2].

Bụi axit salicylic có thể bắt lửa, gây cháy nổ, khi có hàm lượng trong không khí quá cao và có nguồn tia lửa. Nồng độ giới hạn của axit salicylic trong không khí là 25,9 g/m³ [3].

Axit salicylic được Lerous phát hiện vào năm 1827 [4]. Lần đầu tiên, axit salicylic được Piria điều chế vào năm 1838, bằng cách xử lý kali hydroxit lên anđehit salicylic là chất được chiết ra từ lá cây Bulô [5].

Năm 1860 Kolbe [6,7] đề ra phương pháp tổng hợp axit salicylic bằng cách cho tác dụng khí cacbonic lên phenol dưới dạng natri phenolat. Nguyên tắc của phương pháp này còn được sử dụng cho đến ngày nay trong công nghiệp.

Tuy nhiên, khi đó Kolbe tiến hành phản ứng ở nhiệt độ 180°C và áp suất thường, nên hiệu suất sản phẩm chỉ đạt dưới 50% so với lý thuyết.

Năm 1885, Schmitt [8] đã hoàn thiện phương pháp Kolbe bằng cách tiến hành phản ứng giữa khí CO₂ và natri phenolat ở áp suất cao và nhiệt độ thấp hơn. Ở áp suất phản ứng 6-7 atm và nhiệt độ 130°C, hiệu suất axit salicylic tăng lên khoảng 80%. Từ đó về sau, phương pháp tổng hợp axit salicylic như trên được gọi là phương pháp Kolbe-Schmitt.

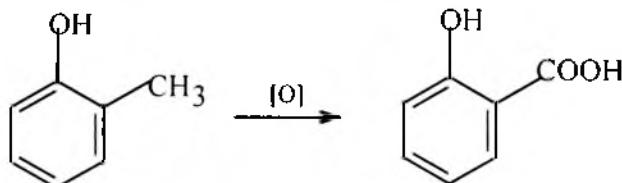
Để việc khuấy trộn được dễ dàng, nhiều tác giả đã đề nghị tiến hành phản ứng cacboxylat hoá trong dung dịch. Dung môi có thể là butanol, glycerin, glycol [7] và chính phenol dư [9] hay isoctanol [10].

Về sau, còn có một số cải tiến nữa. Ví dụ năm 1893 Marasse đề nghị tiến hành cacboxylat hoá phenol trong hỗn hợp gồm phenol và lượng dư kali cacbonat khan ở nhiệt độ cao [7]. Năm 1957 Joes [11] đề nghị phương pháp mới để tổng hợp axit salicylic, nội dung của phương pháp này là

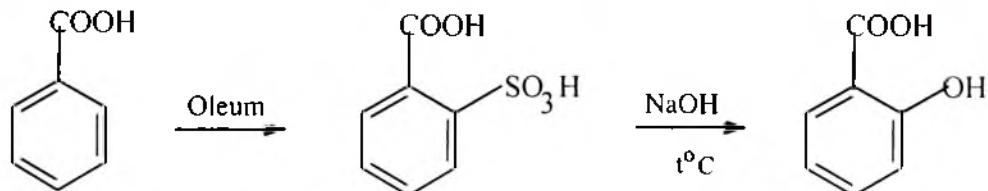
tương tác phenol với muối natri của axit methyl cacbonic (NaOCOOCH_3) hay etyl cacbonic ($\text{NaOCOOC}_2\text{H}_5$). Theo phương pháp này, việc dùng áp suất không còn cần thiết nữa.



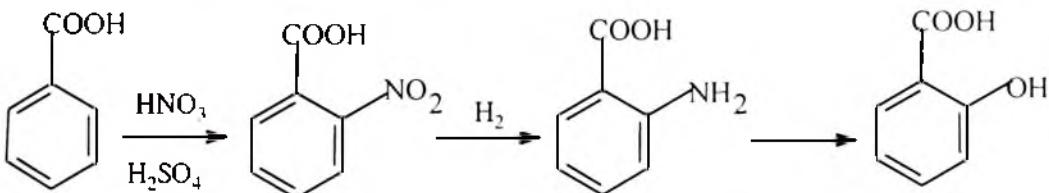
Cũng có thể tổng hợp axit salicylic theo các hướng khác [12]. Từ *o*-cresol qua oxi hoá chuyển nhóm methyl thành nhóm cacboxylic:



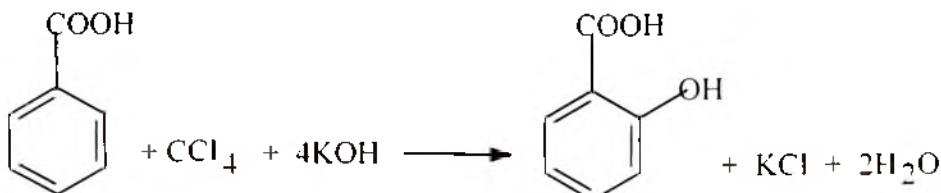
Cũng có thể đưa nhóm hydroxyl vào nhân thơm của axit benzoic bằng cách sunfo hoá, sau đó nấu chay kiềm:



hay qua các phản ứng nitro hoá, khử hoá và diazo hoá:

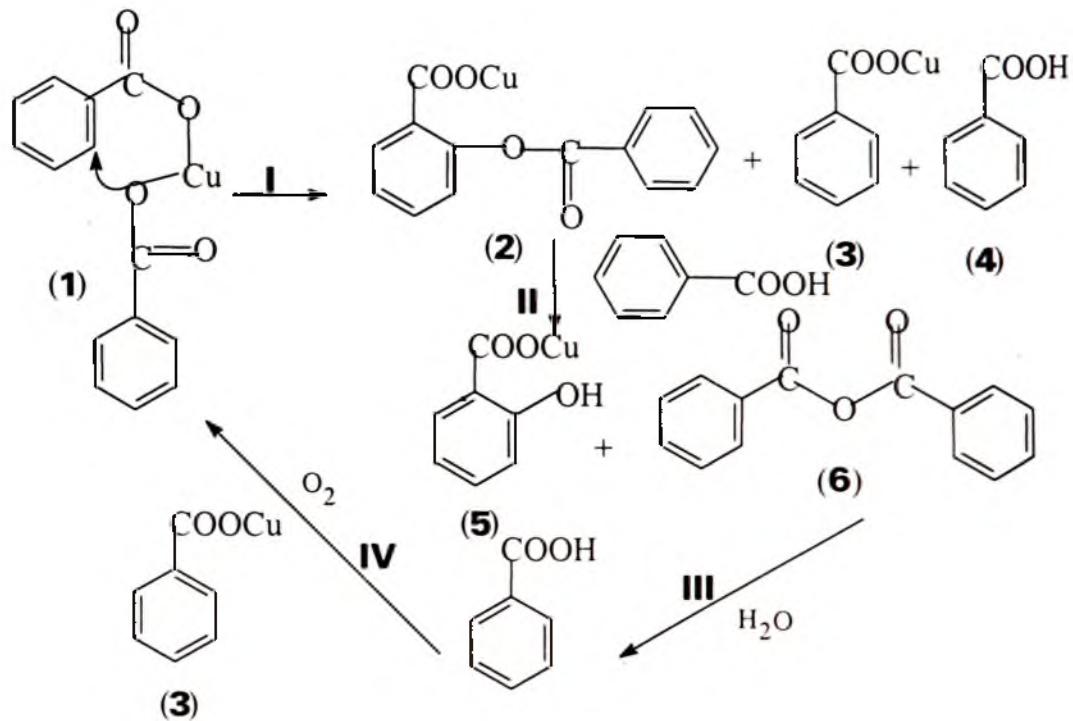


Cũng có thể xuất phát từ phenol, cacbon tetrachlorua và KOH:



Đầu những năm 1960 Kaeding và đồng tác giả [13,14] phát hiện khả năng tổng hợp axit salicylic đi từ axit benzoic. Theo các tác giả, con đường này có triển vọng, vì chính axit benzoic được điều chế từtoluen, một sản phẩm dư trong công nghiệp hoá dầu. Theo phương pháp này, trước hết cần điều chế đồng benzoat, sau đó xử lý nhiệt muối đó trong dung môi ở nhiệt độ 210-260°C và áp suất thường, đảo trộn hỗn hợp bằng dòng không khí. Quá trình phản ứng xảy ra như sau:

Trước hết, cần tạo thành muối benzoat đồng (1) bằng tác dụng của cacbonat đồng với axit benzoic. Trong điều kiện phản ứng, theo con đường phản ứng I, muối (1) chuyển thành hỗn hợp gồm muối đồng của axit benzoylsalicylic (2), muối đồng benzoat (3) và axit benzoic (4). Trong quá trình đó xảy ra sự khử Cu(II) thành Cu(I). Muối đồng của axit benzoylsalicylic (2) tác dụng với axit benzoic (4) theo con đường phản ứng II tạo thành hỗn hợp gồm muối đồng (I) của axit salicylic (5) và anhydrit benzoic (6). Để có axit salicylic, thì cho axit, ví dụ HCl, tác dụng với (5). Khi có mặt nước, (6) chuyển thành axit benzoic theo con đường phản ứng III. Axit benzoic này lại tác dụng với muối đồng (1) của axit benzoic (3) khi có mặt oxi của không khí theo con đường phản ứng IV chuyển về muối đồng (II) của axit benzoic (1). Ở đây, oxi có tác dụng chuyển Cu(I) thành Cu(II).



Nếu dùng dung môi là xiclohexan hiệu suất axit salicylic có thể đạt 40%.

Tuy nhiên, cho đến nay chỉ có phương pháp Kolbe-Schmitt được áp dụng vào sản xuất công nghiệp axit salicylic [15-17]

Ở nước ta, tại Trường đại học Dược Hà Nội đã tiến hành nghiên cứu áp dụng phương pháp Kolbe-Schmitt để tổng hợp axit salicylic trên thiết bị nhỏ [18]. Tuy nhiên, cho đến khi chúng tôi thực hiện công trình này, việc nghiên cứu triển khai sản xuất axit salicylic nhằm thiết lập công nghệ để giải quyết một nguồn nguyên liệu quan trọng cho công nghiệp Dược vẫn chưa được đặt ra một cách hệ thống ở nước ta.

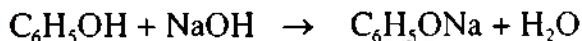
8.1.2. Tổng hợp axit salicylic theo phương pháp Kolbe-Schmitt

Sản xuất axit salicylic theo phương pháp Kolbe-Schmitt được tiến hành theo bốn giai đoạn:

- Tạo phenolat khan;
- Cacboxylat hoá;
- Axit hoá;
- Tinh chế.

8.1.2.1. Tạo phenolat khan

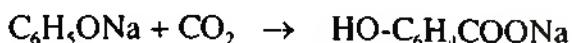
Phản ứng giữa phenol và natri hydroxit tạo thành phenolat:



Phenol được gia nhiệt để hoá lỏng, rồi trộn với dung dịch NaOH 40% khuấy để hoà tan, lượng NaOH được dùng dư khoảng 1% so với lượng tương đương phân tử. Sau đó, vừa khuấy liên tục vừa nâng nhiệt độ dần lên 180°C để loại nước, muốn loại hoàn toàn nước, cần sử dụng chân không ít nhất tới 200 mmHg. Cần chú ý sử dụng phương pháp khuấy trộn thích hợp để không dính vào thành nồi. Khi đã loại hết nước, thì hạ nhiệt độ xuống khoảng 110-120°C và ngừng hút chân không để chuyển sang giai đoạn tiếp theo.

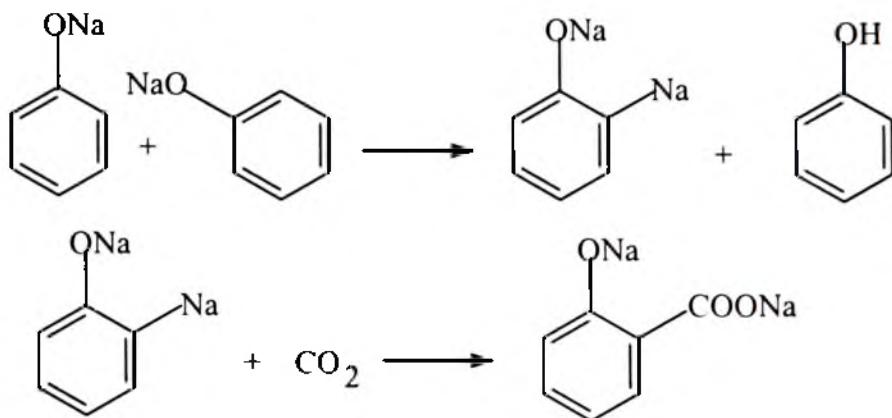
8.1.2.2. Phản ứng cacboxylat hoá

Phản ứng cacboxylat hoá xảy ra giữa khí CO₂ và natri phenolat dạng rắn khan:

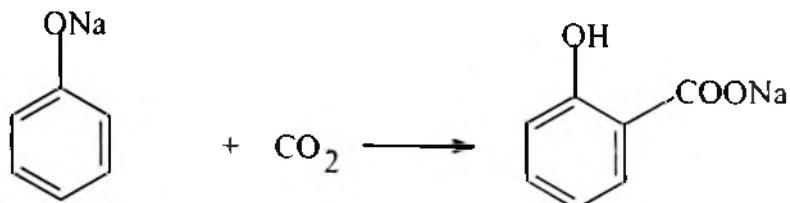


Một trong những yêu cầu để đạt hiệu suất cao của phản ứng này là môi trường phải tuyệt đối khan. Nếu có mặt nước, thì phenolat bị thuỷ phân thành phenol và xút, khi CO_2 được đưa vào hỗn hợp đó, chỉ tạo thành natri bicacbonat, còn phenol không tham gia phản ứng, ngoài ra, khi có mặt nước, phenol quánh lại, khi đó CO_2 chỉ có thể tác dụng ở bề mặt.

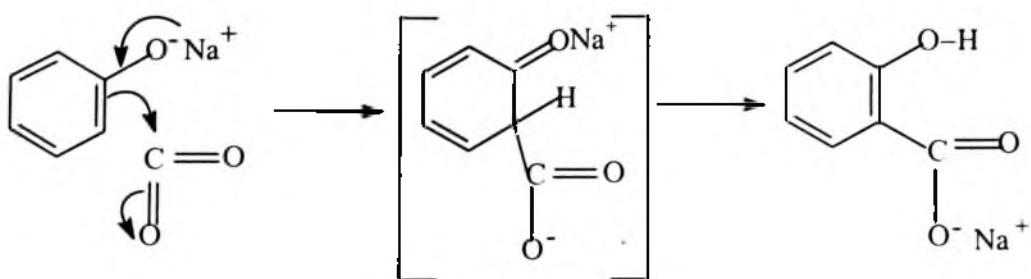
Như đã nói trên, khi Kolbe tiến hành phản ứng ở áp suất thường chỉ thu được hiệu suất khoảng 50% và giải phóng lượng lớn phenol tự do. Để giải thích hiện tượng đó, đã đưa ra giả thuyết là có thể xảy ra sự chuyển đổi giữa Na và hydro, nhờ đó phản ứng cộng CO_2 được thực hiện.



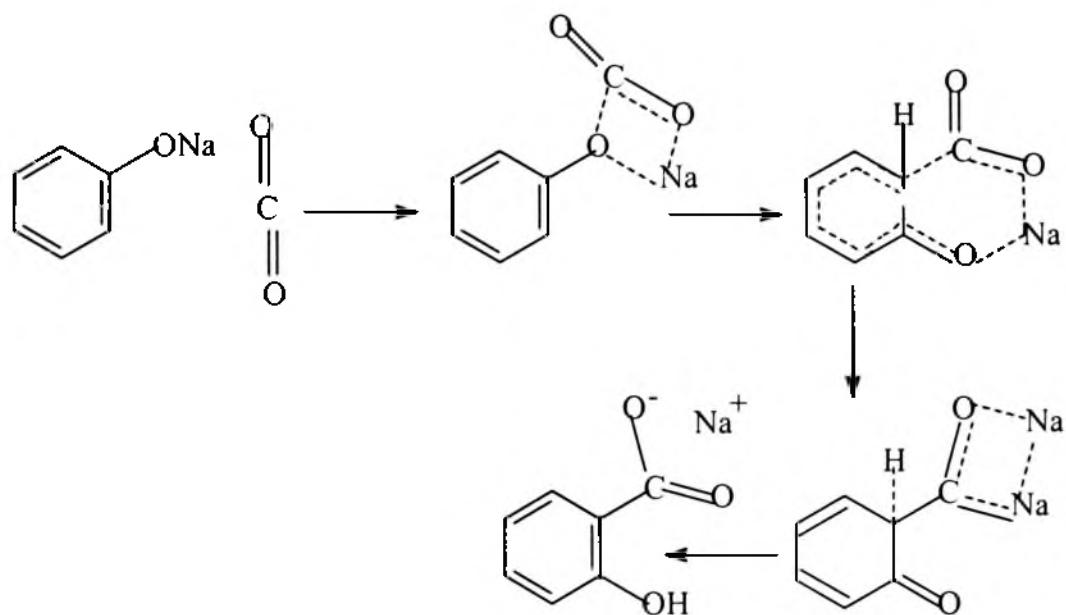
Khi Schmitt hoàn thiện phương pháp Kolbe, đã tiến hành phản ứng ở áp suất cao, có thể làm tăng hiệu suất sản phẩm. Như vậy, trong điều kiện áp suất cao, phải xảy ra phản ứng theo một con đường trực tiếp giữa phenolat và CO_2 :



Sự chuyển đổi vị trí của natri và hydro, theo Nesmeyanov [19] có thể xảy ra như sau:



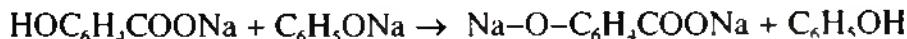
Theo kết quả nghiên cứu lý thuyết [20] đã tìm thấy liên kết O-Na phản ứng cực mạnh nên trước hết phân tử CO_2 tấn công vào liên kết này, sau đó mới di chuyển vào các vị trí trên vòng benzen theo sơ đồ sau đây:



Nhóm cacboxyl cũng có thể chuyển đến vị trí para trong nhân benzen. Tuy nhiên, tỉ lệ nhóm cacboxyl vào nhóm octo so với vào nhóm para là 3300/1, tức là khả năng tạo thành axit *p*-hydroxybenzoic là rất nhỏ. Kết quả đó phù hợp với thực nghiệm.

Trong thực tế, phản ứng cacboxylat hoá được tiến hành ở áp suất 5-7 atm. Lúc đầu, có thể để CO_2 hấp thụ ở nhiệt độ thấp hơn cho đến khi đạt áp suất ổn định. Sau khi đã đạt đến áp suất CO_2 cần thiết, thì nâng nhiệt độ lên khoảng 150-160°C để tiến hành phản ứng tạo thành natri salicylat. Yêu cầu ở đây là không được để áp suất giảm trong suốt quá trình phản

ứng. Thời gian để thực hiện giai đoạn này tùy thuộc vào công suất thiết bị. Trong [16] thông báo giai đoạn này phải kéo dài 36 giờ, nếu công suất là 3.000 kg axit salicylic/mẻ. Sau 36 giờ, cần dùng chân không để loại phenol dư. Trong điều kiện giảm áp suất, có thể xảy ra cân bằng tạo trở lại phenol:



Nếu giảm áp suất kèm theo nhiệt độ cao thì có thể xảy ra sự phân huỷ salicylat:

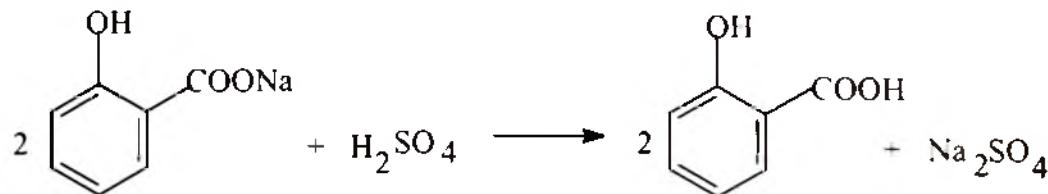


Tuy nhiên, để đảm bảo loại hết phenol dư cần tiếp tục tiến hành thêm một số thao tác. Dùng hút chân không và lại đưa khí CO_2 vào ở áp suất 4-5 atm, rồi nâng nhiệt độ lên 180°C. Khi nào áp suất CO_2 đạt giá trị ổn định, mới xem là phản ứng cacboxylat hoá kết thúc. Cuối cùng, phải dùng chân không cao hơn, đến 10-15 mmHg để loại hết các vết phenol. Khi đó dừng khuấy, để nguội bình phản ứng xuống nhiệt độ phòng.

8.1.2.3. Thu axit salicylic thu

Hoà tan sản phẩm phản ứng thu được ở giai đoạn trên bằng nước sạch. Lượng nước cần dùng để thu được dung dịch muối natri salicylat 50%. Sau đó cho thêm 2,5% than hoạt tính để tẩy màu. Lọc lấy dung dịch muối natri salicylat tan trong nước.

Dùng dung dịch axit sunfuric 40% để axit hoá dịch lọc. Khi đó tạo thành axit salicylic, đó là sản phẩm không tan trong nước và lắng xuống. Phản ứng axit hoá tiến hành ở 60°C:



Quá trình axit hoá được thực hiện trong điều kiện khuấy liên tục. Khi kết thúc axit hoá, thì để lắng và sau đó lọc ly tâm thu lấy kết tủa. Sản phẩm axit salicylic được sấy ở 60°C.

8.1.2.4. Tinh chế axit salicylic bằng thăng hoa

Để thu được axit salicylic đạt yêu cầu được dụng, cần tiến hành thăng hoa. Axit salicylic thăng hoa ở nhiệt độ dưới 150°C và tốt nhất là dùng áp suất giảm.

8.1.3. Xác định điều kiện công nghệ tổng hợp axit salicylic

Mục đích của phần này là kiểm tra các thông số kỹ thuật của quá trình tổng hợp axit salicylic đã được công bố trong các tài liệu, đồng thời nhận diện quá trình tiến hành nhằm đặt cơ sở cho việc thiết lập công nghệ và thiết kế, chế tạo thiết bị, lắp đặt và triển khai thực nghiệm sản xuất thử ở giai đoạn sau.

Như ta đã biết, kết quả của quá trình tổng hợp axit salicylic theo phương pháp Kolbe-Schmitt phụ thuộc nhiều vào kết cấu thiết bị phản ứng, đảm bảo được các yêu cầu kỹ thuật cao cho quá trình phản ứng dị thể giữa pha rắn và pha khí, cần sự tiếp xúc tối đa giữa hai pha rắn và khí trong điều kiện áp suất và nhiệt độ cao.

Trong phần thực nghiệm này, quá trình được thực hiện gián đoạn theo một số công đoạn.

Công đoạn tạo phenolat được tiến hành trong thiết bị có gia nhiệt, máy khuấy, sau đó phenolat được làm khô và nghiền mịn.

Công đoạn cacboxylat hoá được tiến hành trong autoclave chịu áp, có khuấy và điều chỉnh nhiệt độ. Khí cacbonic do Công ty Bia Hà Nội sản xuất, được làm khô trước khi đi vào không gian phản ứng. Sau khi natri phenolat được nạp vào autoclave, bắt đầu nâng nhiệt độ lên trên 100°C và dùng áp suất giảm để loại hết vết ẩm, dùng chân không và đưa khí CO_2 vào không gian phản ứng.

Sau khi áp suất CO_2 đạt giá trị 5 atm ổn định, thì nâng nhiệt độ lên $150\text{-}160^{\circ}\text{C}$. Phản ứng cacboxylat hoá kéo dài 8 giờ. Sau đó, dùng chân không để loại phenol dư. Dùng hút chân không và để nguội. Hoà tan sản phẩm phản ứng trong nước, tẩy màu, axit hoá, lọc và sấy.

Công đoạn thăng hoa được thực hiện trong bình thuỷ tinh làm phản ứng tụ, có nối với bộ phận gia nhiệt, làm giảm áp suất bằng tuye vòi nước.

Kết quả một số thí nghiệm tổng hợp axit salicylic từ phenol và xút kỵ thuỷ và CO_2 của Công ty Bia Hà Nội được nêu trong bảng 8.1.

Bảng 8.1. Kết quả thực nghiệm tổng hợp axit salicylic

Các thông số	Thí nghiệm 1	Thí nghiệm 2	Thí nghiệm 3	Thí nghiệm 4
Tỉ số NaOH/phenol	1,098	1,176	1,137	1,098
Thời gian tạo thành phenolat (giờ)	4	4	4	4
Nhiệt độ tạo phenolat (°C)	100	100	100	100
Thời gian làm khan ở áp suất giảm và nhiệt độ 120°C (giờ)	8	8	8	8
Cơ hạt nghiền	Nhỏ mịn	Nhỏ mịn	Nhỏ mịn	Nhỏ mịn
Lượng phenolat (giờ)	170	1200	1300	360
Thời gian làm khan trong autoclave ở 100°C và áp suất thấp (giờ)	1	1	1	1
Thời gian nâng nhiệt độ lên 150-160°C (giờ)	2	2	2	2
Thời gian phản ứng cacboxylat hoá (giờ)	8	8	8	8
Áp suất CO ₂ (atm)	1	5	5	5
Hiệu suất axit salicylic (%)	45	82	83	85

Một số thí nghiệm được tiến hành ở áp suất thường, hiệu suất axit salicylic sau khi axit hoá và làm khô sản phẩm trong không khí là 45%. Kết quả đó phù hợp với dự đoán lý thuyết là ở áp suất thường gần một nửa phenol tham gia phản ứng cacboxylat hoá theo phản ứng Kolbe.

Ba thí nghiệm được thực hiện ở áp suất 5 atm. Hiệu suất axit salicylic sau khi axit hoá và sấy khô, dao động trong giới hạn 82-85%.

Kết quả chứng tỏ áp suất CO₂ có vai trò quan trọng trong việc tăng hiệu suất sản phẩm.

Sản phẩm axit salicylic thô thu được có hàm lượng 95-98%. Sản phẩm thu được sau khi thăng hoa có hàm lượng axit salicylic 99.5%. Tuy nhiên, cần lưu ý là trong quá trình thăng hoa, khi nhiệt độ tăng cao, có thể làm cho sản phẩm bị cháy. Mặt khác, một lượng sản phẩm có thể bị bay theo dòng khí kéo theo ra khỏi vùng ngưng tụ.

8.1.4. Sản xuất thử nghiệm axit salicylic trên dây chuyền thiết bị công suất 10 tấn/năm

Dây chuyền thiết bị sản xuất thử nghiệm axit salicylic 10 tấn/năm

được chế tạo và lắp đặt tại Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc. Trong giai đoạn này đã tiến hành tổng hợp axit salicylic bằng khí CO₂ do Công ty này sản xuất.

Khí CO₂ của Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc có hàm lượng:

CO ₂	99%
O ₂	0,5%
Khí trơ	0,5%

Trong những thí nghiệm này, đã sử dụng các điều kiện phản ứng như sau:

- Tỉ lệ NaOH/phenol: 1,1/l
- Thời gian tạo phenolat: 5 giờ
- Nhiệt độ tạo phenolat: 140°C
- Nhiệt độ cacboxylat hoá: 160-170°C
- Áp suất CO₂: 5-6 atm

Kết quả thu được như trong bảng 8.2.

Từ kết quả đó thấy rằng hiệu suất sản phẩm trung bình là khoảng 80%. Như vậy, có thể dùng khí CO₂ của Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc vào việc tổng hợp axit salicylic.

Bảng 8.2. Tổng hợp axit salicylic bằng CO₂ của Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất	
		lượng sản phẩm (g)	%
1	9	547	75
2	10	569	78
3	11	591	81
4	12	584	81
5	13	576	79
6	14	583	80

Với hy vọng thay thế xút nhập bằng xút sản xuất trong nước, chúng tôi đã tiến hành một số thí nghiệm tổng hợp axit salicylic bằng xút do Công ty Hóa chất Việt Trì sản xuất.

Bảng 8.3. Kết quả thí nghiệm tổng hợp axit salicylic bằng xút của Công ty Hóa chất Việt Trì

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất axit salicylic	
		lượng sản phẩm (g)	%
Với CO ₂ của Công ty Bia Hà Nội			
1	10	218	30
2	-	-	-
3	12	225	31
4	11	-	-
5	12	240	33
6	13	-	-
7	14	185	25
Với CO ₂ của Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc			
8	10	-	-
9	10	220	30
10	10	225	35
11	12	-	-
12	11	185	25

Theo kết quả phân tích của Viện Hoá học công nghiệp, xút từ Công ty Hoá chất Việt Trì có thành phần như sau: NaOH 380 g/l, NaCl 67,2 g/l, Fe₂O₃ 0,05 g/l, và Pb 0,04 g/l.

Điều kiện thí nghiệm như ở phần trên. Kết quả thí nghiệm được nêu trong bảng 8.3.

Trong thí nghiệm đã tiến hành, có một số thí nghiệm bị hỏng, phản ứng không xảy ra, còn ở một số thí nghiệm khác, hiệu suất axit salicylic đạt thấp, trung bình là gần 30%. Nguyên nhân có lẽ do hàm lượng muối ăn NaCl cao làm trở ngại cho việc tạo phenolat, rất khó làm khan. Như vậy, không thể dùng xút do Công ty Hoá chất Việt Trì cung cấp vào việc tổng hợp axit salicylic.

8.1.4.1. Triển khai sản xuất thử

Nhiệm vụ của giai đoạn triển khai sản xuất thử là đánh giá khả năng thiết kế, chế tạo, lắp đặt, vận hành và tổ chức sản xuất ở quy mô bán công nghiệp, nhằm bổ sung các thông số kỹ thuật và hoàn thiện công nghệ làm cơ sở cho việc tổ chức sản xuất axit salicylic ở quy mô công nghiệp sau này.

Để thực hiện nhiệm vụ nói trên, chúng tôi đã lập phương án công nghệ, yêu cầu thiết kế và lắp đặt tại Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc một dây chuyền thiết bị sản xuất thử axit salicylic công suất 10 tấn/năm, tức là gấp 100 lần so với kết quả phòng thí nghiệm.

Chọn địa điểm triển khai tại Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc dựa trên các căn cứ sau đây:

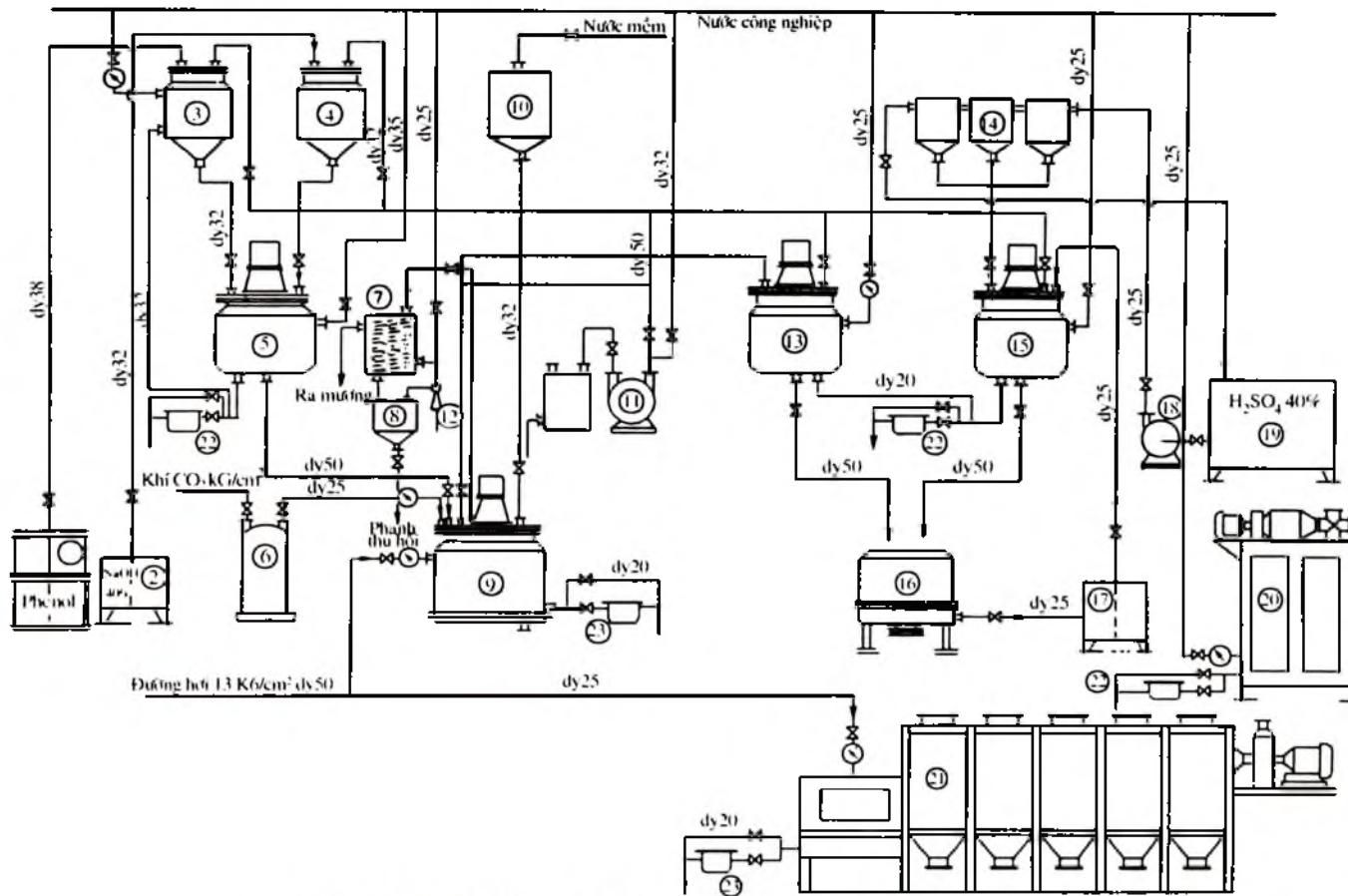
1. Có nguồn CO₂ ở áp suất và đủ yêu cầu chất lượng cho việc sản xuất axit salicylic được dùng.
2. Có khả năng chế tạo cơ khí, kể cả thiết bị chịu áp lực, có năng lực lắp đặt, vận hành, sửa chữa, hoàn chỉnh thiết bị.
3. Có cơ sở hạ tầng, đủ điều kiện cung cấp điện, nước, hơi.
4. Có đội ngũ cán bộ và công nhân kỹ thuật hóa chất để tiếp nhận công nghệ và tổ chức sản xuất sau này.

Dây chuyền thiết bị

Các thiết bị chính đều được chế tạo tại Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc. Sơ đồ dây chuyền thiết bị sản xuất thử axit salicylic được nêu trên hình 8.1.

Những thiết bị chính được chế tạo theo các yêu cầu sau đây:

1. Thiết bị tạo dung dịch phenolat được chế tạo bằng thép không gỉ, có máy khuấy, có vỏ gia nhiệt bằng hơi 5 kg/cm².
2. Thiết bị chịu áp lực để cô phenolat và tiến hành phản ứng cacboxylat hoá. Thiết bị này được chế tạo bằng thép không gỉ, có lấp hệ khuấy đặc biệt, có vỏ gia nhiệt bằng hơi 13 kg/cm². Nội phản ứng chịu áp suất của CO₂ 6-7 kg/cm² và có thể chịu chân không 160-200 mmHg.
3. Thiết bị khử màu được chế tạo bằng thép không gỉ, có khuấy, có vỏ gia nhiệt bằng hơi 5 kg/cm².
4. Thiết bị axit hoá có khuấy, có vỏ gia nhiệt.
5. Buồng sấy bằng không khí nóng, gia nhiệt bằng hơi 5 kg/cm².
6. Thiết bị thăng hoa được gia nhiệt bằng hơi 13 kg/cm².
7. Bơm chân không vòng nước để giảm áp vừa vận chuyển dung dịch trong dây chuyền.
8. Máy lọc ly tâm.



Hình 8.1. Sơ đồ dây chuyền thiết bị sản xuất thử axit salicylic

1-phuy đựng phenol có già nhiệt hoá lỏng phenol; 2-thùng đựng dung dịch NaOH 40%; 3-thùng cao vị đựng phenol lỏng; 4-thùng cao vị chứa dung dịch NaOH; 5-thiết bị tạo natri phenolat; 6-thiết bị làm khô khí CO₂; 7-thiết bị ngưng tụ nước và phenol; 8-bình chứa dịch ngưng tụ thu hồi; 9-thiết bị phản ứng chịu áp suất; 10-thùng đựng nước mềm; 11-bơm chân không; 12-tuy-e; 13-thiết bị tẩy màu; 14-các thùng cao vị đựng axit; 15-thiết bị axit hoá; 16-máy ly tâm; 17-thùng chứa dịch ly tâm; 18-bơm axit H₂SO₄ 40%; 19-thùng chứa axit H₂SO₄ 40%; 20-tủ sấy; 21-thiết bị thăng hoa; 22, 23-cốc tháo nước ngưng

9. Các bình lường cho:

- Phenol nóng chảy;
- Dung dịch NaOH;
- Nước mềm;
- Dung dịch axit sunfuric 40%.

10. Các thùng đựng:

- Dung dịch NaOH;
- Dung dịch axit sunfuric kèm bơm chịu axit;
- Dung dịch natri salicylat đã khử màu;

Dung dịch chứa natri sunfat thải.

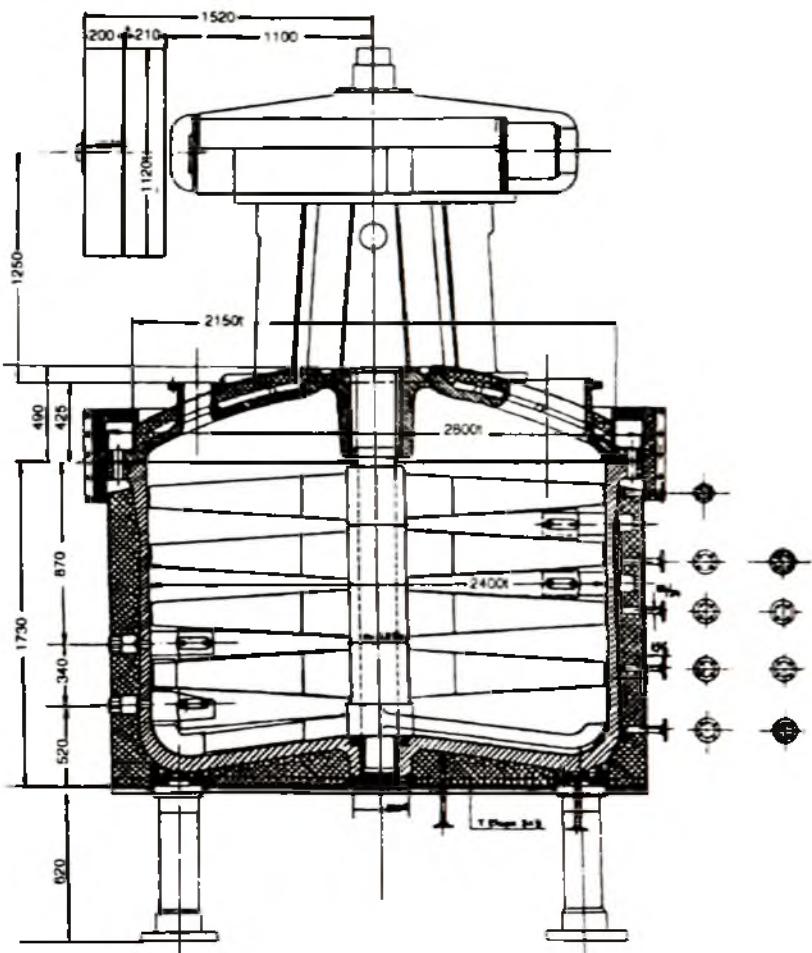
Thiết bị quan trọng nhất của dây chuyền thiết bị là nồi phản ứng cao áp có cánh khuấy đặc biệt (hình 8.2), vì phản ứng xảy ra giữa hai pha rắn và khí CO₂. Cánh khuấy có nhiệm vụ đảo đều chất rắn không để bám chặt vào thành bình và tạo sự tiếp xúc để giữa hai pha các chất tham gia phản ứng.

Chạy thử không tải

Sau khi lắp đặt các thiết bị vào vị trí, lắp đặt đường ống phôi thao, lắp đặt hệ thống cung cấp điện, nước, hơi, đã tiến hành các công việc kiểm tra và chạy thử không tải để điều chỉnh, bổ sung thiết bị trước khi chạy thử có tải.

- Kiểm tra lắp đặt thiết bị, đường ống, van và hệ thống cung cấp động lực (điện, nước, hơi).
- Tiến hành thổi rửa hệ thống và làm vệ sinh công nghiệp.
- Tiến hành thử kín hệ thống bằng cách đưa vào hệ thống khí CO₂ nén và bàng bột xà phòng.
- Thủ máy đơn động về cơ, điện, nhiệt và điều chỉnh đạt thông số thiết kế.
- Thủ máy liên động; kiểm tra sự làm việc phối hợp giữa các thiết bị về cơ, điện, nhiệt và sự ổn định các thông số kỹ thuật trong quá trình làm việc.

Sau khi tiến hành chạy thử không tải và bổ sung các thiếu sót, sửa chữa những chi tiết chưa đạt yêu cầu, mới chuyển sang chạy thử có tải.



Hình 8.2. Sơ đồ nồi phản ứng tổng hợp axit salicylic

Sản xuất thử có tải

1) Nguyên liệu

Đã dùng các nguyên liệu sau đây:

- Phenol rắn công nghiệp nhập ngoại.
- Xút rắn công nghiệp nhập ngoại.
- Khí cacbonic CO₂ do Công ty Phân đạm và Hoá chất Hà Bắc sản xuất, có thành phần: 99% CO₂, 0.5% oxi và phần còn lại là khí trơ.
- Axit sunfuric do Công ty Suprophosphat và Hoá chất Lâm Thao sản xuất, hàm lượng 98%.
- Than hoạt tính do Công ty Phân đạm và Hoá chất Hà Bắc sản xuất.

2) Diển biến quá trình chạy thử có tải

- Đã tiến hành ba đợt sản xuất thử bằng các nguyên liệu nói trên.
 - Trong quá trình chạy thử có tải lại phát hiện và xử lý các khuyết tật và nhược điểm của các thiết bị như thùng cao vị cho dung dịch xút, ống thoát nước, bảo ôn thiết bị phản ứng, hàn các chỗ rò rỉ trong hệ thống...
 - Đã tiến hành chạy thử có tải qua tất cả các công đoạn từ vận chuyển nguyên liệu, tạo dung dịch phenolat, cô phenolat, phản ứng cacboxylat hoá, khử màu, lọc, axit hoá, và thăng hoa.
 - Đã thu được sản phẩm khô có hàm lượng axit salicylic 95,6%.
- Sản phẩm thăng hoa ở mẻ đầu có hàm lượng axit salicylic 98,5% ở các mẻ sau thu được sản phẩm tinh thể hình kim, dài, xốp, không màu và có hàm lượng axit salicylic 99,5%
- Như vậy, việc chạy thử có tải toàn bộ hệ thống thiết bị sản xuất bán công nghiệp axit salicylic đã hoàn thành và thu được sản phẩm đạt yêu cầu chất lượng.

Về cơ bản, hệ thống thiết bị làm việc có kết quả, chứng tỏ chúng ta có khả năng thiết kế chế tạo, lắp đặt và vận hành một dây chuyền thiết bị sản xuất axit salicylic. Đã xác định các hướng bổ sung, hoàn chỉnh và mở rộng thiết bị đến công suất lớn hơn và đạt mức độ hoàn thiện cao hơn.

Nhận xét chung về hệ thống thiết bị là đã đảm bảo đạt phần lớn các thông số kỹ thuật như thiết kế. Một số thiết bị chưa đạt yêu cầu như các thùng lường thiếu ống thuỷ, buồng sấy phân bố nhiệt chưa đều, thiết bị thăng hoa chưa kín, thiết bị ngưng tụ công suất còn thấp, thời gian làm khan phenolat còn dài...

Trong giai đoạn tiếp theo, nên đầu tư cho việc hoàn thiện, sửa chữa và xử lý một số thiết bị để hệ thống làm việc tin cậy hơn như các thùng lường, máy lọc chân không, tủ sấy, buồng thăng hoa, thiết bị axit hoá cần được bọc lót caosu, nâng cao công suất thiết bị ngưng tụ, lắp các cốc thu nước ngưng... Cần nghiên cứu xử lý loại lượng oxi tạp trong khí CO₂, để nâng cao hiệu suất và nghiên cứu cải tiến một số thao tác nạp liệu, tháo sản phẩm...

8.1.4.2. Hoàn chỉnh bổ sung dây chuyền tại Hà Bắc đưa công suất lên 50 tấn/năm

Trên những kết quả sản xuất thử nghiệm axit salicylic trên dây chuyền thiết bị công suất 10 tấn/năm đã chuyển sang thực hiện Dự án sản xuất thử nghiệm (dự án P) theo hợp đồng số 13-92 HĐ-KHCN và được thực hiện trong năm 1993 cũng tại Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc với công suất 50 tấn/năm. Nội dung này do Công ty Phân đạm và Hóa chất Hà Bắc chủ trì, Viện Hoá học công nghiệp bảo đảm công nghệ.

Trên cơ sở những thông số công nghệ và sơ đồ vận hành đã được thiết lập trong các giai đoạn trước, giai đoạn này chủ yếu tiến hành chỉnh sửa thiết bị và bổ sung một số chi tiết trong giai đoạn trước chưa đủ điều kiện đầu tư.

Phản chỉnh sửa bao gồm:

- Bảo dưỡng, kiểm tra thiết bị tạo phenolat. Hàn kín chỗ rò rỉ. Tăng cường cánh khuấy, thay trực khuấy. Bảo dưỡng giảm tốc.
- Tháo kiểm tra thiết bị axit hoá, hàn rò, thay trực khuấy.
- Kiểm tra máy lọc ly tâm, cân chỉnh độ cân bằng, cơ cấu hầm.
- Sửa chữa van, đường gas nhiệt, bảo ôn đường hơi 13 kg, đưa hơi về dây chuyền theo yêu cầu.
- Kiểm tra bơm chân không, sửa guồng, phôi lại đường thông áp, cơ cấu bít kín.
- Thiết bị phản ứng: chữa lại cánh khuấy động và tĩnh.
- Hệ thống thăng hoa: làm lại buồng gas nhiệt bốc hơi, cải tạo khay đựng sản phẩm thô, cải tạo vách ngăn trong hệ thống, tao luồng hơi phù hợp. Bổ sung một thiết bị ngưng tụ có làm lạnh bằng nước.
- Bổ sung một số đồng hồ đo áp lực, đo nhiệt độ. Bổ sung hệ thống gas nhiệt hoá lỏng phenol, và bộ phận tinh chế axit salicylic thô.

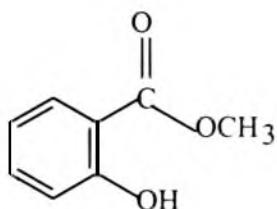
Nhờ những hoàn thiện và bổ sung dây chuyền thiết bị như trên, đã rút ngắn thời gian vận hành mỗi mẻ từ 68-72 giờ trước đây xuống còn 24 giờ, nâng công suất mỗi mẻ lên 40-50 kg, thiết bị chạy ổn định. Phản thăng hoa trước đây chỉ đạt 3-5 kg/ngày, sau cải tạo đã tăng lên 25 kg/ngày, hiệu suất thăng hoa tăng từ 50% trước đây lên 75-80% sau hoàn thiện. Công suất chung của dây chuyền thiết bị sản xuất axit salicylic đã đạt 50 tấn/năm, có thể sản xuất thường xuyên cung cấp theo yêu cầu tổng hợp các sản phẩm salicylat khác.

8.2. METYL SALICYLAT

Metyl salicylat có tên hoá học là methyl 2-hydroxybenzoat (metyl este của axit 2-hydroxybenzoic).

Công thức phân tử $C_8H_8O_3$. Trọng lượng phân tử 152,15.

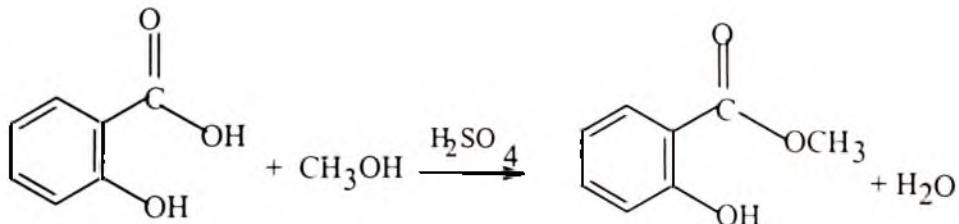
Công thức cấu tạo:



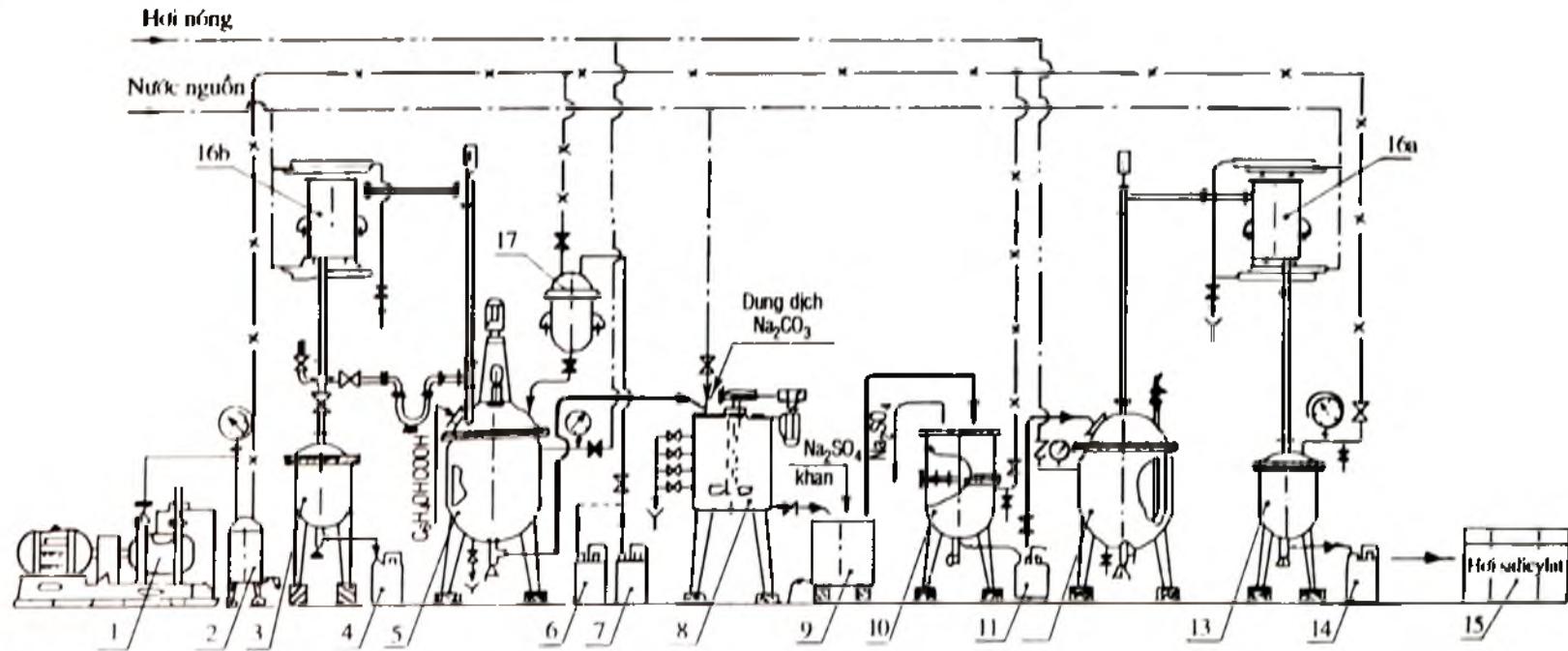
Metyl salicylat có trong lá của một số cây, như *Gaultheria procumbens* L., *Ericaceae*, trong vỏ các cây *Betula lenta* L., *Betulaceae*. Còn trong công nghiệp, methyl salicylat được tổng hợp bằng phản ứng este hoá axit salicylic với metanol được xúc tác bằng axit.

Metyl salicylat ở dạng chất lỏng, sánh như dầu, không màu hay màu hơi vàng, có mùi đặc biệt, không tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy - 8,6°C, nhiệt độ sôi 220-224°C, tỉ trọng $d_{25}^{25}=1,184$, chỉ số khúc xạ $\eta_D^{20}=1,535-1,538$. Sản phẩm đạt tiêu chuẩn dược dụng có hàm lượng methyl salicylat 99%.

Metyl salicylat có tác dụng giảm đau, chống thấp khớp, nên được dùng nhiều làm thuốc xoa bóp dưới dạng dịch hay mỡ xoa bóp. Có thể làm rộp da, nên không dùng methyl salicylat đậm đặc, mà thường được pha trong dầu, hay cồn, phối hợp với các hợp phần khác [21]. Tổng hợp methyl salicylat trong công nghiệp được tiến hành theo phản ứng este hoá axit salicylic bằng metanol:



Phản ứng được xúc tác bằng axit H_2SO_4 đậm đặc. Metanol vừa là tác nhân este hoá vừa là dung môi. Sơ đồ thiết bị sản xuất thử được nêu trên hình 8.3.



Hình 8.3. Sơ đồ dây chuyền sản xuất thử methyl salicylat

1- bơm chân không; 2- bình trung gian tách giọt; 3- bình hứng thu hồi metanol; 4- can chứa metanol; 5- thiết bị phản ứng và cát thu hồi metanol; 6- can đựng axit H₂SO₄; 7- can đựng metanol; 8- thùng rửa l้าง gan trung hoà; 9- thùng làm khan; 10- thiết bị lọc chân không; 11- can đựng methyl salicylat thô; 12- nồi cát hai vỏ tráng men; 13- bình hứng methyl salicylat tinh; 14- can chứa sản phẩm; 15- bao gói; 16a,b- sinh hàn ngưng tụ, hồi lưu sản phẩm; 17- thiết bị lường axit H₂SO₄ và metanol

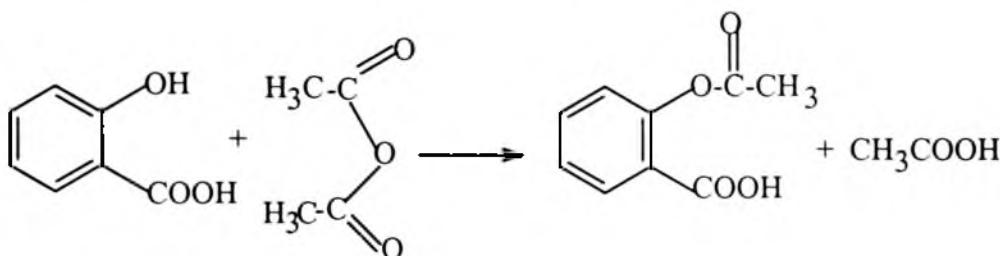
Phản ứng este hoá đó là một phản ứng thuận nghịch. Để tăng mức độ chuyển hoá cần sử dụng lượng metanol dư. Metanol vừa là tác nhân este hoá vừa là dung môi. Phản ứng được xúc tác bằng axit sunfuric H_2SO_4 với tỉ lệ 5-10% so với thể tích dung môi.

Phương pháp tiến hành phản ứng este hoá như sau: nạp vào bình phản ứng metanol và axit salicylic, khuấy cho đến tan hết axit salicylic. Cho thêm axit sunfuric vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy đều. Sau đó, gia nhiệt bằng hơi đến nhiệt độ 80-90°C trong thời gian 8-10 giờ. Sau thời gian phản ứng, để nguội và cất thu hồi lượng metanol dư. Tháo hỗn hợp phản ứng vào bình lắng gạn và tách bỏ phần nước axit. Trung hòa lớp este bằng dung dịch Na_2CO_3 10%, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, rồi đưa vào cột cất. Cắt ở 20 mmHg và thu sản phẩm ở phân đoạn 115-117°C.

8.3. TỔNG HỢP ASPIRIN

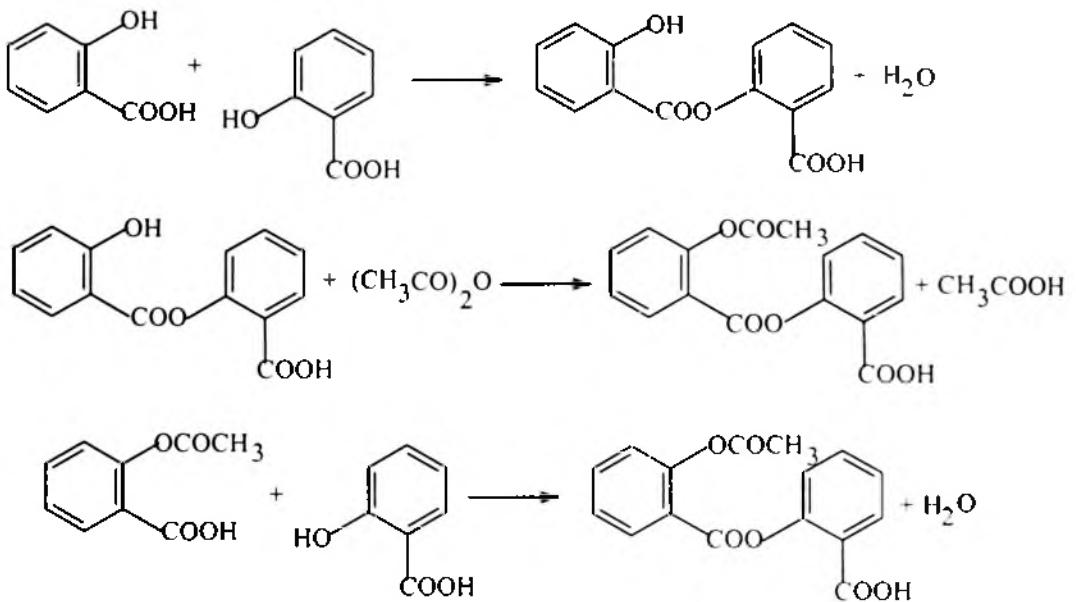
Aspirin hay axit axetylsalicylic, axit 2-axetoxibenzoic có tên thương mại là Acetosal hay Acetophen. Aspirin có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm, ngăn cản sự ngưng kết tiểu cầu. Aspirin còn được đề nghị sử dụng để phòng nhồi máu cơ tim [22].

Aspirin được tổng hợp theo phản ứng axyl hoá axit salicylic (SA) bằng anhydrit axetic (AA):



Axit salicylic được tổng hợp theo phương pháp Kolbe-Schmitt như đã trình bày ở phần trên, còn anhydrit axetic là một thương phẩm có trọng lượng phân tử 102,09, nhiệt độ nóng chảy -73°C, nhiệt độ sôi 139°C.

Phản ứng cacboxylat hoá được thực hiện trong môi trường anhydrit axetic dư. Lượng dư anhydrit axetic vừa là dung môi vừa có tác dụng tăng cường chuyển hoá axit salicylic về phía tạo thành axit axetylsalicylic. Phản ứng toả nhiệt, nên cần làm lạnh để tăng hiệu suất sản phẩm chính và hạn chế các phản ứng phụ. Trong điều kiện phản ứng có thể xảy ra các phản ứng phụ, ví dụ, các phản ứng sau:



Ngoài ra, trong điều kiện phản ứng axyl hoá trên, cũng có thể xảy ra thuỷ phân tách anhyđrit axetic thành axit axetic làm giảm lượng sản phẩm chính. Do đó, cần đảm bảo hạn chế tối đa các phản ứng phụ. Muốn vậy, cần xác định các thông số quan trọng như nhiệt độ, tỉ lệ các chất phản ứng, nồng độ xúc tác và độ tinh khiết của nguyên liệu.

Ngoài phương pháp trên, để tổng hợp aspirin còn có thể tiến hành axyl hoá axit salicylic bằng clorua của axit axetic. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi thiết bị chịu ăn mòn cao. Hiện nay, chủ yếu dùng phương pháp axyl hoá bằng anhyđrit axetic. Để tìm các điều kiện thích hợp tổng hợp aspirin, trong năm 1997, đã tiến hành đề tài cấp Bộ về nội dung này [23]. Đã khảo sát phản ứng trong các điều kiện sau:

Tỉ lệ mol giữa axit salicylic và anhyđrit axetic là 1/2;

Xúc tác là H_2SO_4 98%;

Nhiệt độ phản ứng $60^\circ C$;

Kết tinh sản phẩm ở $5^\circ C$ trong 15 giờ;

Kết tinh lại trong etanol;

Sấy sản phẩm ở $60^\circ C$.

Để xác định thời gian phản ứng đã tiến hành phản ứng giữa 25 g axit salicylic và 38 g anhyđrit axetic ở nhiệt độ $60^\circ C$, dùng 0.8 ml H_2SO_4 làm xúc tác và nạp xúc tác ở $30^\circ C$. Kết quả thu được như trong bảng 8.4.

Bảng 8.4. Xác định thời gian phản ứng axyl hoá SA: 25 g; AA: 38 g; H₂SO₄ 0,8 ml

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)
1	1,0	85
2	1,5	87
3	2,0	90
4	2,5	89

Như vậy, thời gian phản ứng 2 giờ là thích hợp.

Trong những thực nghiệm xác định lượng xúc tác H₂SO₄ đã tiến hành phản ứng giữa 25 g SA và 38 g AA ở 60°C trong 2 giờ. Kết quả thu được như trong bảng 8.5.

Bảng 8.5. Xác định lượng xúc tác H₂SO₄; SA: 25 g; AA: 38g; 60°C; 2 giờ

STT	Lượng H ₂ SO ₄ (ml)	Hiệu suất (%)
1	0,3	84
2	0,5	85
3	0,8	87
4	1,2	86
5	1,5	84,5

Như vậy, sử dụng 0,8 ml H₂SO₄ trong các thí nghiệm trên là thích hợp.

Khi xác định tỉ lệ mol các chất phản ứng, đã sử dụng 38 g anhydrit axetic (AA) và thay đổi lượng axit salicylic (SA). Lượng xúc tác là 1 ml H₂SO₄, nhiệt độ nạp xúc tác là 30°C và thời gian phản ứng 2 giờ. Những thực nghiệm này cho các kết quả như trong bảng 8.6.

Bảng 8.6. Xác định tỉ lệ mol các chất tham gia phản ứng

STT	Lượng SA (g)	Tỉ số mol SA/AA	Hiệu suất aspirin (%)
1	20	0,39	77,0
2	22	0,43	77,0
3	25	0,48	79,0
4	28	0,54	81,2
5	30	0,58	81,1
6	35	0,68	81,0

Như vậy, tỉ lệ mol SA/AA thích hợp là $0,54 \div 0,58$, tức là cần dùng lượng mol anhydrit axetic gấp hai lần so với axit salicylic.

Trong những điều kiện phản ứng trên dây, đã tìm thấy thời gian kết tinh 15 giờ và nhiệt độ kết tinh 5°C cho hiệu suất 91,2%. Khi tăng lượng các chất tham gia phản ứng lên 600 g SA và 900 g AA và tiến hành phản ứng trong những điều kiện trên cũng vẫn thu được hiệu suất sản phẩm 91,2%. Có thể xem những điều kiện đó là thích hợp cho việc triển khai mở rộng quy mô sản xuất.

8.4. TỔNG HỢP ASPIRIN TRUNG TÍNH

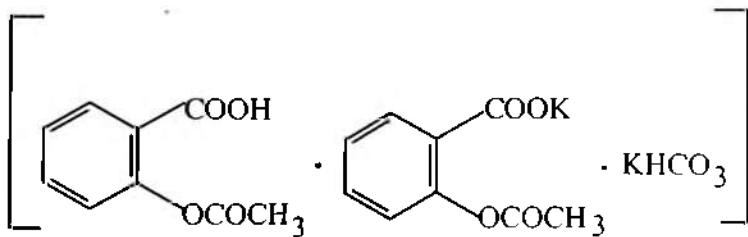
Như đã nêu trên, aspirin có nhiều tác dụng tốt trong điều trị, nhưng vì khó tan trong nước và dễ bị thuỷ phân thành axit axetic và axit salicylic, nên trong điều trị, aspirin thường gây ra biến chứng, nhất là tác dụng bất lợi lên niêm mạc dạ dày. Trong thời gian gần đây, aspirin được tìm thấy có tác dụng rất tốt để phòng tránh một số bệnh hiểm nghèo, như tai biến mạch máu não do huyết khối, nhồi máu cơ tim... [24]. Chính vì thế, việc nghiên cứu giảm các tác dụng phụ có hại của aspirin đang thu hút sự chú ý ở nhiều nơi trên thế giới, nhất là ở Pháp, Mỹ, Đức [25-27].

Để giảm axit và tăng tính tan, một số tác giả đã nghiên cứu chuyển aspirin thành muối, như natri axetyl salicylat [28,29]. Nhằm hạn chế khả năng thuỷ phân, đã áp dụng các biện pháp bọc viên aspirin nén trong các màng polyme [30]. Tuy nhiên, những biện pháp này có nhiều hạn chế.

Trong thời gian gần đây có hai hướng nghiên cứu theo chúng tôi là có nhiều triển vọng hơn. Một là tổng hợp hợp chất phức giữa axit axetyl salicylic và kali cacbonat [31] và hai là phôi hợp giữa aspirin với muối xitrat [32]. Trong quá trình thực hiện đề tài cấp Bộ năm 1991, đã nghiên cứu xác định các thông số điều chế aspirin trung tính theo hai hướng nói trên [33].

8.4.1. Tổng hợp hợp chất phức giữa aspirin và kali cacbonat

Phản ứng giữa aspirin và kali cacbonat tạo ra sản phẩm có dạng phức hợp sau đây:



Sản phẩm của phản ứng đó không phải là hỗn hợp cơ học đơn giản, mà là một hợp chất phức, không tan trong etanol như aspirin, bền vững với môi trường ẩm trong thời gian dài, tan được hoàn toàn trong nước và cho dung dịch có pH trung tính. Những thông số quan trọng của phản ứng tổng hợp phức chất là dung môi, thời gian phản ứng, tỷ lệ các chất phản ứng, nhiệt độ. Dưới đây là những kết quả thu được khi nghiên cứu các thông số đó.

Dung môi được lựa chọn để khảo sát là axeton và isopropanol. Khi dùng tỷ số mol giữa axit axetyl salicylic và kali cacbonat (SA/KC) = 2,017, phản ứng ở 15°C trong 1 giờ, thì thu được hiệu suất sản phẩm 80 % từ dung môi là axeton và 75 % từ dung môi isopropanol. Như vậy, dung môi axeton cho kết quả tốt hơn, lại là dung môi dễ kiểm hơn. Trong các thí nghiệm sau chúng tôi sử dụng axeton làm dung môi.

Tỷ số các chất phản ứng đã được khảo sát trong 4 thí nghiệm tại nhiệt độ phản ứng 15°C trong 2 giờ. Kết quả các thí nghiệm được trình bày trên bảng 8.7.

Bảng 8.7. Hiệu suất phản ứng tạo phức phụ thuộc tỷ số mol của các chất phản ứng

STT	Axit axetyl salicylic/kali cacbonat	Nước (ml)	Axeton (ml)	Hiệu suất (%)
1	3,147	4,25	75	83
2	2,421	4,25	75	85
3	2,017	4,25	75	87
4	1,775	4,25	75	84

Từ những dữ kiện trên có thể nhận thấy rằng trong những điều kiện thực nghiệm đã dùng của chúng tôi, thì với tỷ số axit axetyl salicylic / kali cacbonat = 2,017 cho kết quả tốt hơn cả.

Với tỉ số các chất phản ứng như thế, chúng tôi đã khảo sát ảnh hưởng

của thời gian phản ứng đến hiệu suất sản phẩm tổng hợp phức chất. Kết quả thí nghiệm tại nhiệt độ 15°C được trình bày trên bảng 8.8.

Bảng 8.8. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất hợp chất phức

STT	Nước (ml)	Axeton (ml)	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)
1	8,5	150	1,0	85,0
2	8,5	150	1,5	86,0
3	8,5	150	2,0	87,7
4	8,5	150	3,0	87,8

Từ những kết quả thu được đã nhận thấy rằng trong khoảng thời gian 2-3 giờ phản ứng cho hiệu suất tốt hơn cả.

Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất sản phẩm phản ứng tạo phức đã được khảo sát trong điều kiện khi sử dụng tỉ số mol Axit axetyl salicylic/kali cacbonat = 2,017, trong thời gian 2 giờ. Kết quả thí nghiệm được trình bày trên bảng 8.9.

Bảng 8.9. Hiệu suất sản phẩm tạo phức phụ thuộc nhiệt độ phản ứng

STT	Nước (ml)	Axeton (ml)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	8,5	150	25	82
2	8,5	150	20	84
3	8,5	150	17	87
4	8,5	150	15	88
5	8,5	150	13	88

Kết quả thực nghiệm cho thấy rằng ở nhiệt độ phản ứng 13-15°C phản ứng cho hiệu suất tốt hơn cả.

Một thông số có ảnh hưởng đến hiệu suất sản phẩm tạo phức khác là lượng nước trong hỗn hợp dung môi. Chúng tôi đã khảo sát ảnh hưởng của thông số này khi sử dụng tỉ số mol Axit axetyl salicylic/kali cacbonat = 2,017 trong thời gian phản ứng là 2 giờ tại nhiệt độ 15°C. Kết quả thực nghiệm được trình bày trên bảng 8.10. Kết quả cho thấy với những thông số khác đã sử dụng, thì lượng nước thêm vào là 8,5 ml là thích hợp, tức là tỉ số thể tích nước/axeton = 1/17,6.

Bảng 8.10. Hiệu suất sản phẩm tạo phức phụ thuộc vào lượng nước trong hỗn hợp dung môi

STT	Axeton (ml)	Nước (ml)	Hiệu suất (%)
1	150	12,0	82,0
2	150	10,0	85,0
3	150	8,5	87,5
4	150	7,5	86,0
5	150	6,5	84,0

Từ những thí nghiệm trên đây có thể rút ra điều kiện thích hợp để tổng hợp sản phẩm aspirin trung tính là như sau:

- Tỷ lệ mol axit axetyl salicylic/kali cacbonat ~ 2;
- Nhiệt độ phản ứng: 13-15 °C;
- Thời gian phản ứng 2-3 giờ;
- Tỉ lệ thể tích nước/axeton = 1/17,6.

Sử dụng những điều kiện trên đây chúng tôi đã tiến hành các thí nghiệm với lượng chất phản ứng tăng dần. Các thí nghiệm đều được thực hiện tại nhiệt độ 15°C và trong thời gian 2 giờ. Kết quả thực nghiệm được trình bày trên bảng 8.11.

Bảng 8.11. Kết quả tổng hợp aspirin trung tính khi tăng lượng chất phản ứng

STT	Aspirin (g)	K ₂ CO ₃ (g)	Hiệu suất (%)
1	50	19	87,5
2	100	38	87,5
3	200	72	87,1
4	300	114	87,8
5	350	133	87,6
6	400	152	88,0

Như vậy, những điều kiện đã lựa chọn cho những kết quả hoàn toàn lặp lại và khá phù hợp với tài liệu (88%).

Sản phẩm thu được là chất rắn dạng bột màu trắng, bền vững trong môi trường ẩm 80-85%. Sản phẩm đã được để ngoài không khí hàng tháng không bị chảy rữa. Khi hòa tan trong nước, thấy có sủi bọt, tan hoàn toàn

và dung dịch có pH 7-8. Hàm lượng aspirin trong sản phẩm trung bình là 71% (theo lý thuyết là 72%). Theo kết quả kiểm nghiệm của Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế sản phẩm đạt những chỉ tiêu chất lượng được dụng.

8.4.2. Điều chế aspirin trung tính theo hướng phối chế giữa aspirin và muối xitrat

Phối chế giữa aspirin và muối xitrat cho sản phẩm có vị ngọt hơn. Muối xitrat được dùng có thể là muối natri hay kali. Đối với những bệnh nhân cao tuổi có bệnh thường phải kiêng muối ăn, như bệnh thận, thì dùng muối kali thích hợp hơn. Phương pháp phối chế có thể không dùng dung môi hoặc có dùng dung môi.

Khi không dùng dung môi, các thí nghiệm được tiến hành với natri xitrat hay kali xitrat. Sản phẩm phối chế được sấy trong tủ sấy chân không ở nhiệt độ 50-55°C. Các thí nghiệm được thực hiện khi sử dụng 20 mg chất hoạt động bề mặt. Kết quả thí nghiệm được trình bày trên bảng 8.12.

Bảng 8.12. Kết quả phối chế aspirin với xitrat không dùng dung môi

STT	Aspirin (mol)	Natri xitrat (mol)	Kali xitrat (mol)	pH ⁽¹⁾
1	1	2,27		4,5
2	1		2,27	5,0
3	1		3,94	7,0
4	1	4,5		5,59
5	1	5,0		6,08
6	1	7,0		6,27
7	1	9,0		6,53
8	1	10,0		6,63
9	1	11,0		6,80

Ghi chú: 1- giá trị pH của dung dịch hòa tan sản phẩm.

Từ kết quả nhận thấy rằng aspirin trung tính có thể thu được khi phối chế aspirin với natri xitrat theo tỷ số mol aspirin/natri xitrat=1/11 hay aspirin với kali xitrat theo tỷ số mol aspirin/kali xitrat= 1/3,94. Sản phẩm thu được tan hoàn toàn trong nước và cho môi trường trung tính.

Trong trường hợp có sử dụng dung môi, ví dụ, axeton, để hỗ trợ cho

việc phân bố đồng đều giữa các cầu từ, chúng tôi đã thu được sản phẩm có chất lượng tương tự. Thí nghiệm được tiến hành trong bình cầu có lấp sinh hàn và làm lạnh bên ngoài. Kết quả thí nghiệm được trình bày trên bảng 8.13.

Bảng 8.13. Phối chế aspirin trung tính có sử dụng dung môi

STT	Aspirin (mol)	Natri xitrat (mol)	Axeton (ml)	Hiệu suất (%)	pH
1	1	11	50	94,7	7,38
2	1	10	50	92,8	7,20
3	1	9	50	89,4	7,04
4	1	11	50 ⁽¹⁾	91,8	7,15

Ghi chú: Axeton thu hồi từ thí nghiệm 1, sau đó bổ sung axeton mới cho đủ 50 ml.

Những thí nghiệm trên cho thấy khi dùng dung môi, thì thu được sản phẩm có chất lượng ổn định hơn. Tuy nhiên trong thực tế còn phải tính đến hiệu quả kinh tế.

Những sản phẩm aspirin trung tính thu được từ hai phương pháp trên đã được xác định độ bền trong điều kiện bảo quản dài ngày. Nếu aspirin bị phân huỷ, thì axit salicylic được tạo thành, và khi thử với dung dịch FeCl₃ sẽ xuất hiện màu hồng. Kết quả xác định độ bền của aspirin trung tính được trình bày trên bảng 8.14.

Bảng 8.14. Độ bền của aspirin trung tính theo thời gian bảo quản

Mẫu	5 ngày	10 ngày	15 ngày	25 ngày	35 ngày	45 ngày
Aspirin	Phân huỷ	Phân huỷ	-	-	-	-
Aspirin-cacbonat	Bền	Bền	Bền	Bền	Bền	Bền
Aspirin-xitrat	Bền	Bền	Bền	Bền	Bền	Bền

Qua kết quả xác định độ bền trong điều kiện bảo quản có thể thấy rằng sản phẩm phối chế không phải là hỗn hợp cơ học đơn giản, mà có thể là giữa các phân tử đã tạo thành liên kết nào đó làm hạn chế tác dụng của nước lên phân tử axit axetyl salicylic.

Các sản phẩm aspirin trung tính đã được kiểm nghiệm chất lượng tại Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế cho thấy hàm lượng axit salicylic tự do không quá 0,1% như quy định trong Dược điển Anh [34]. Độ độc cấp tính của sản

phẩm đã được xác định tại Học viện Quân y 103 trên chuột trắng qua đường uống, cho kết quả sản phẩm có giá trị LD₅₀ = 1175±482,53 mg/kg.

8.5. ASPIRIN BỀN HOÁ BẰNG POLYPHENOL CHÈ XANH

Trong phần trên, chúng tôi đã trình bày kết quả nghiên cứu chiết xuất polyphenol từ lá chè xanh Việt Nam và đánh giá hoạt tính sinh học theo khả năng chống oxy hoá trong điều kiện bảo quản dầu thực vật. Khả năng chống oxi hoá của catechin chè tốt hơn so với axit ascorbic và tocopherol là do tác dụng mạnh làm mất các gốc tự do sinh ra do phản ứng oxi hoá. Chính gốc tự do trong cơ thể gây nên nhiều bệnh tật hiểm nghèo. Giá trị cao của polyphenol chè đối với cơ thể con người chính là bắt nguồn từ đó [35]. Tuy nhiên khả năng sử dụng của polyphenol chè còn được mở rộng hơn. Trong [36] thông báo có thể sử dụng polyphenol chè để làm cho aspirin trở nên bền trước tác dụng thuỷ phân của hơi nước ở điều kiện bảo quản. Đây là vấn đề lớn đang được quan tâm nhiều do những tác dụng quý giá của aspirin đối với nhiều bệnh hiểm nghèo, như thấp khớp, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim...[24,37]. Tuy nhiên, do aspirin khó tan trong nước và dễ bị thuỷ phân khi tiếp xúc với ẩm trong không khí và khi đã bị thuỷ phân dù là một phần, cũng gây ra những phản ứng phụ có hại. Đã có nhiều phương pháp được đề xuất để tăng tính tan [38,39] và hạn chế nhược điểm dễ bị thuỷ phân của aspirin [40]. Tuy nhiên nếu sử dụng polyphenol chè dưới dạng dịch chiết mà có tác dụng làm tăng tính tan của aspirin, đồng thời aspirin trở nên bền hơn, thì rõ ràng lợi ích tăng lên nhiều lần, vì chính catechin chè hoàn toàn không độc hại mà lại có tác dụng tốt đối với nhiều bệnh tật, kể cả với các bệnh tim mạch.

Chính vì lý do đó, trong công trình này chúng tôi nghiên cứu khả năng của dịch chiết từ lá chè xanh Việt Nam đối với tính bền của aspirin, từ đó định hướng cho việc nghiên cứu triển khai sau này [41].

Điều chế dung dịch polyphenol từ lá chè xanh được tiến hành theo phương pháp như sau: cân 25 g lá chè khô, cho vào 250 ml nước cất, vừa khuấy vừa đun sôi cách thuỷ trong 15 phút. Sau đó đem lọc nóng và thu được dịch chiết chè. Bã chè được thêm nước và lại đun sôi và xử lý tương tự như trên hai lần. Gộp toàn bộ dịch chiết chè, khoảng 500 ml.

Dung dịch natri axetyl salicylat (dung dịch A): lấy 220 ml nước cất đem làm lạnh đến 10°C, rồi cho từ từ vào đó 8,65 g Na₂CO₃, khuấy cho tan,

tiếp theo, vừa khuấy vừa cho từng phần nhỏ 25 g aspirin, cho đến khi thu được dung dịch tan hoàn toàn.

Điều chế đồng kết tủa:

* Quy trình I: Toàn bộ dịch chiết chè nói trên được làm lạnh xuống 5°C, rồi cho toàn bộ dung dịch A vào dịch chiết chè, khuấy đều và giữ nhiệt độ 5°C, cho vào đó 13 ml axit axetic băng, khuấy tiếp ở nhiệt độ đó trong 1 giờ. Tiếp đó, cho thêm axit axetic băng mỗi lần 3 ml, cả thảy 13 lần, mỗi lần cách nhau 15 phút. Tổng lượng axit axetic băng cho vào là 52 ml. Để lắng, gạn phần nước phía trên, lọc, rửa chất rắn bằng dung dịch đậm glyxin có pH 2,6. Sấy trong không khí ở 60°C trong 2 giờ. Sản phẩm thu được có màu nâu nhạt.

* Quy trình II: Toàn bộ dịch chiết chè như trên được làm lạnh xuống 5°C, rồi cho toàn bộ dung dịch A vào dịch chiết chè, khuấy và giữ nhiệt độ ở 5°C. Cho vào đó 18 ml axit axetic băng. Khuấy trong 1 giờ. Tiếp theo cho vào thêm 6 lần axit axetic băng, mỗi lần 5 ml, cách nhau 15 phút. Tổng lượng axit axetic băng cho vào là 48 ml. Sau đó để lắng, gạn phần nước ở trên, lọc và rửa bằng dung dịch đậm glyxin pH 2,6. Sấy như quy trình I.

* Dung dịch đậm glyxin H_2NCH_2CN : Dung dịch này có pH 2,6 được dùng để rửa đồng kết tủa như trên đây. Dung dịch được điều chế như sau: lấy 22,5 g glyxin và 17,55 g NaCl đem hoà tan trong 2989 ml nước cất. Dung dịch axit HCl được chuẩn bị từ 8,2 ml HCl đậm đặc đem pha với nước cất thành 1,0 lít. Trộn 70,2 ml dung dịch glyxin-NaCl trên với 29,8 ml dung dịch HCl vừa pha, từ đó thu được 100 ml dung dịch đậm có pH 2,6.

Thực nghiệm so sánh hai quy trình chế tạo đồng kết tủa cho phép thu được kết quả như trong bảng 8.15.

Bảng 8.15. Kết quả thu được đồng kết tủa

	Thí nghiệm 1	Thí nghiệm 2	Thí nghiệm 3	Trung bình
Quy trình I	15,69	15,24	15,84	15,59
Quy trình II	15,80	15,24	15,65	15,56

Từ bảng 8.15 thấy rằng cả hai quy trình cho kết quả gần như nhau. Tuy nhiên, theo quy trình II dễ thao tác hơn và tốn ít axit axetic hơn. Về sau trong các thí nghiệm chúng tôi tiến hành theo quy trình II.

Tỉ số lượng dịch chiết chè và aspirin được nghiên cứu khi thay đổi thể tích dịch chiết và giữ nguyên lượng aspirin như để điều chế dung dịch A nói trên. Kết quả thu được như nêu trong bảng 8.16.

Bảng 8.16.Ảnh hưởng của lượng dịch chiết chè đến hiệu suất

Dịch chiết chè (ml)	300	400	500	1.000
Đồng kết tủa (g)	15,88	16,27	15,56	10,75

Từ kết quả trên thấy rằng khi dùng 400 ml dịch chiết chè có thể thu được lượng đồng kết tủa cao nhất.

Ảnh hưởng của nhiệt độ đến quá trình đồng kết tủa được nghiên cứu trong khoảng nhiệt độ từ 2°C đến 15°C và kết quả thu được như trong bảng 8.17.

Bảng 8.17. Sự phụ thuộc của hiệu suất đồng kết tủa vào nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	2	5	10	15
Đồng kết tủa (g)	15,81	15,56	13,88	9,49

Những kết quả trên cho thấy nhiệt độ càng thấp càng có lợi. Tuy nhiên, vì lý do thuận tiện trong thao tác và tiết kiệm năng lượng, chúng tôi chọn nhiệt độ 5°C là điều kiện thích hợp.

Về độ bền của đồng kết tủa aspirin-chè được khảo sát khi so sánh với aspirin đầu. Đánh giá độ bền theo hàm lượng aspirin được định lượng theo phương pháp chuẩn độ với chỉ thị là phenolptalein. Phương pháp tiến hành như sau: cân chính xác khoảng 0,5 g aspirin, hòa tan trong 10 ml etanol trung tính. Làm lạnh đến 8-10°C. Chuẩn độ bằng dung dịch NaOH 0,1 N cho đến khi xuất hiện màu hồng của phenoptalein, trong đó 1 ml dung dịch NaOH tương đương 0,01802 g aspirin ($C_9H_8O_4$). Kết quả khảo sát độ bền của aspirin đầu được nêu trong bảng 8.18.

Bảng 8.18. Độ bền của aspirin theo thời gian bảo quản

	Aspirin mới	Sau 1 tháng	Sau 2 tháng
Lượng mẫu (g)	0,5130	0,4950	0,4421
Lượng NaOH (ml)	28,4	27,0	23,3
Hàm lượng aspirin (%)	99,7	98,3	95,0

Từ kết quả trên thấy rằng từ aspirin tinh khiết, sau 1 tháng bảo quản trong điều kiện phòng, thì hàm lượng giảm 1,4%, còn sau 2 tháng, giảm 4,7%, tức là chất lượng aspirin đã giảm.

Kết quả khảo sát độ bền của aspirin trong đồng kết tủa được nêu trong bảng 8.19. Định lượng aspirin trong đồng kết tủa được thực hiện 3 lần lặp lại.

Bảng 8.19. Độ bền của aspirin trong đồng kết tủa

	Đồng kết tủa mới	Sau 2 tháng bảo quản			
		1	2	3	trung bình
Lượng mẫu (g)	0,5208	0,5209	0,5172	0,4223	
Lượng NaOH (ml)	27,4	27,4	27,2	22,2	
Aspirin (%)	94,8	94,8	94,8	94,7	94,67

Từ kết quả trên thấy rằng aspirin trong đồng kết tủa với polyphenol sau hai tháng bảo quản trong điều kiện giống như đã bảo quản aspirin tinh khiết chỉ giảm 0,035%, tức là đã tăng độ bền lên 134 lần. Kết quả này rất đáng kể và đáng được quan tâm nghiên cứu tiếp, nhằm tạo ra sản phẩm đáp ứng nhu cầu chữa bệnh.

Như đã biết độ tan là một tính chất rất quan trọng của aspirin. Aspirin kém tan trong dạ dày, nên gây tác dụng phụ, như làm chảy máu dạ dày. Do đó cần tăng độ tan của nó. Về độ tan của đồng kết tủa được khảo sát ở nhiệt độ phòng (30°C) với lượng mẫu 0,1 g và xét theo kết quả trong bảng 8.20.

Bảng 8.20. Độ tan của đồng kết tủa aspirin-chè

Lượng nước (ml)	Tan một phần	Tan hoàn toàn
70	+	
72	+	
74	+	
75		+
80		+

Như vậy là ở nhiệt độ phòng với một lượng 0,1 g, tức là tương đương 1 viên thuốc cho việc uống hàng ngày đối với những người cần sử dụng để phòng các biến chứng của bệnh tim mạch, thì với một lượng nước 75 ml có thể hoàn toàn an tâm. Tất nhiên khi bào chế còn có thể phối hợp với các phụ gia và tá dược khác để có thể hoàn toàn khắc phục được những nhược điểm của aspirin để có thể sử dụng nó an toàn và hữu hiệu hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Tuyên và các cộng tác viên. Báo cáo nghiên cứu thu đề tài: Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu axit salicylic, mã số 64C-03, Hà Nội, 1991].
2. Dược điển Việt nam. Tập I, NXB Y học, Hà Nội, 1971.
3. Химический Энциклопедический Словарь. Москва, 1983, стр.515.
4. А.Н.Бакулев. Большая медицинская энциклопедия. т.29, Москва, 1963, стр.78.
5. Encyclopedia Britamica. vol.19, 1962, p.887.
6. А.Серрей. Справочник по органическим реакциям, Госхимиздат, Москва, 1962, стр.155.
7. A.S.Lindsey. Chem.Rev., 57(4) 583 (1957).
8. Н.Дональсон. Химия и технология соединений нафталинового ряда, Москва, 1963.
9. Brit. Pat. 949,988 (1961).
10. L.B.Barkley. US.Pat.No.2,824.892 (1958).
11. J.I.Jones. Chem.and Ind., (London), 889 (1957).
12. A.Willemart, R.Chaux. Les Grandes Fontion de la chimie organique et Leurs Principles applications, Paris, Đano, 1952. p.764.
13. W.W.Kaedings, A.T.Shulgin. J. Org. Chem.. 27(10). 3551 (1962).
14. W.W. Kaedings, G.R.Collins. J. Org.Chem.. 30(11). 3750 (1965).
15. Kirk-Othmer. Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd ed., vol.17, p.720 (1968).

16. W.L.Faith, P.B.Keyes, R.L.Clark. Industrial Chemical, 2nd ed. London, 1957, p.646.
17. W.Bith. Salicylic Acid, 1946.
18. Lê Quang Toàn. Kỹ thuật Hoá dược, Tập 1, NXB Y học, Hà Nội, 1971, tr.241.
19. A.H.Несмейнов, H.A.Несмейнов. Начала органической химии, т.2, Москва, 1970, стр.182.
20. Z.Markovic, J.P.Engelbrecht, S.Markovic. Z.Naturforsch. 57a, 812-818 (2002): Theoretical Study of the Kolbe-Schmitt Reaction Mechanism.
21. Từ điển Bách khoa Dược học. NXB Từ điển Bách khoa, Hà Nội, 1999, tr.400.
22. Từ điển Bách khoa Dược học. NXB Từ điển Bách khoa, Hà Nội, 1999, tr.34.
23. Mai Tuyên và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Bộ: Nghiên cứu công nghệ sản xuất aspirin trung tính, Hà Nội, 1997.
24. Phạm Thiệp, Vũ Ngọc Thúy, Nguyễn Hữu Lộc. Thuốc biệt dược và cách sử dụng, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1992, tr.17.
25. S.Lagger. Fr.2 589 358(1985).
26. F.P.Ducatman, J.D.Flanagan. US Pat.4,686,212(1987).
27. German Pat.DE 29 44 485 A1(1980).
28. P.Shlosser. US.Pat.3,109,019(1963).
29. E.C.Adams Jr. US.Pat.3,064,038(1962).
30. C.H.Hsiao. US Pat.4,555,399(1985).
31. A.Galat. WO 87/07264(1987).
32. A.Galat. US.Pat.5,776,431(1997).
33. Mai Tuyên, Trần Công Minh, Ngô Đại Quang, Trần Minh Yên, Hoàng Việt Thắng, Vũ Bích Lan, Trương Tố Chinh, Đỗ Thanh Hà. Công trình khoa học-công nghệ chuyên ngành hữu cơ-Hoá dầu-xúc tác, kỷ niệm 45 năm Viện Hoá học công nghiệp, Hà Nội, 12-2000, tr.13.
34. British Pharmacopeia 1988, vol.I, London, 1988.
35. Z.Y.Chen, P.T.Bao, H.M.Ma, K.P.Fung, J.Wang. JAOCs, 73(3), 375(1996).

36. R.A.Lybrand, L.G.Bell. US.Pat.4,003,999(1977).
37. Từ điển Bách khoa Dược học, NXB Từ điển Bách khoa, Hà Nội, 1999, tr.34.
38. P.Shlosser. US Pat.3,109,019 (1963).
39. E.C.Adams Jr. US Pat.3,064,038 (1962).
40. C.H.Hsiao. US Pat.4,555,399 (1985).
41. Mai Tuyên, Vũ Thị Bích Lan, Ngô Đại Quang. Hoá học và công nghiệp hoá chất, Số 6, tr.9 (1999).

Chương 9

CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT AXIT CLOSUNFONIC

Những kết quả nghiên cứu công nghệ được trình bày trong chương này thu được trong thời gian thực hiện đề tài nghiên cứu trong chương trình khoa học công nghệ cấp Nhà nước 64C tạo nguồn nguyên liệu cho công nghiệp được [1].

9.1. MỞ ĐẦU

Axit closunfonic HSO_3Cl là sản phẩm của công nghiệp hóa chất, được dùng trong nhiều lĩnh vực, trong đó có công nghiệp sản xuất hóa dược. Hiện nay, nước ta chưa có cơ sở sản xuất công nghiệp axit closunfonic, còn việc nhập ngoại nguyên liệu này có nhiều trở ngại, do đó, để tạo tiền đề cho việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất sunfamit kháng khuẩn, cũng như sunfamit chống tiểu đường và các hợp chất cloramin khử trùng, cần thiết phải nghiên cứu thiết lập công nghệ thích hợp tiến tới xây dựng cơ sở tự sản xuất axit closunfonic.

9.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP AXIT CLOSUNFONIC

Axit closunfonic HSO_3Cl có trọng lượng phân tử 116,5 là một chất lỏng không màu, linh động, tỉ trọng $d^{18}_{4} = 1,75$, nhiệt độ nóng chảy -80°C , nhiệt độ sôi 115°C , phân huỷ ở $180\text{-}200^{\circ}\text{C}$. Axit closunfonic có thể gây bong và làm hỏng đường hô hấp. Nồng độ cho phép trong không khí là 1 mg/m^3 . Khi tác dụng với nước (hơi ẩm) phát ra lượng nhiệt lớn và giải phóng khí HCl .

Axit closunfonic là tác nhân sunfoclo hoá trong sản xuất sunfamit để đưa nhóm sunfoclo vào nhân thơm của axetanilit và để làm dung môi.

Có những phản ứng khác nhau dẫn đến tạo thành axit closunfonic.

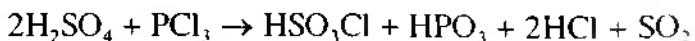
- Đi từ axit sunfuric, phospho pentaoxit và hydro clorua:



- Đi từ axit sunfuric và phospho pentaclorua:



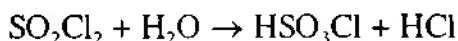
- Đi từ axit sunfuric và phospho triclorua:



- Đi từ axit sunfuric và phospho oxyclorua:



- Đi từ sunfuryl clorua và nước:



Những phản ứng trên đây không được sử dụng trong công nghiệp, vì hiệu suất không cao, nguyên liệu hiếm, hiệu quả kinh tế thấp. Trong công nghiệp hiện nay sử dụng các phương pháp tổng hợp axit closunfonic đi từ anhydrit sunfuric SO_3 và khí hydro clorua HCl:



Có hai phương pháp công nghệ chính để sản xuất axit closunfonic theo hướng nói trên. Đó là các phương pháp tiến hành phản ứng trong pha lỏng và trong pha hơi.

9.2.1. Các phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong pha lỏng

Có hai loại dung môi được dùng là oleum và chính là axit closunfonic.

9.2.1.1. Phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong oleum

Nguyên tắc của phương pháp là tiến hành phản ứng giữa khí hydro clorua khô với anhydrit sunfuric trong oleum [2,3]. tốt nhất là dùng oleum có nồng độ khoảng 40%

Cho oleum vào bình phản ứng và làm lạnh. Khí hydro clorua được làm khô và dẫn qua oleum cho đến khi ngừng hấp thụ hydro clorua. Trong thời gian đó xảy ra phản ứng giữa SO_3 và HCl tạo thành axit closunfonic.

Đem hỗn hợp phản ứng cát ở nhiệt độ 145-155°C. Sản phẩm chung cát có màu vàng nhạt. Tinh chế axit closunfonic bằng cách chưng cất lại và thu lấy phân đoạn có nhiệt độ sôi ở 149-151°C.

Hiệu suất sản phẩm thu được trong khoảng 95-98% lý thuyết.

Nguồn khí hydro clorua HCl có thể là từ phản ứng giữa axit sunfuric đậm đặc với muối ăn NaCl hay dùng axit sunfuric đậm đặc đẩy HCl ra khỏi dung dịch axit clohydric đậm đặc. Cũng có thể tạo được HCl bằng cách cho axit sunfuric đậm đặc vào hỗn hợp axit HCl và muối ăn NaCl hay bằng một cách thuận tiện nào đó.

Phương pháp này cho sản phẩm đảm bảo chất lượng, nhưng mới chỉ được sản xuất lượng nhỏ axit closunfonic và có thể làm tăng giá thành của sản phẩm. Tuy nhiên, phương pháp này có thể phù hợp với thực tế nước ta.

9.2.1.2. Phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong môi trường axit closunfonic

Theo phương pháp này, dung môi chính là axit closunfonic. Khi đó phải tạo thành dung dịch của anhydrit sunfuric SO₃ trong axit closunfonic trước. Sau đó, cho khí hydro clorua khô đi qua dung dịch đó để thực hiện phản ứng tạo thành axit closunfonic. Về nguyên tắc, bằng phương pháp này có thể bỏ qua giai đoạn chưng cất tinh chế sản phẩm, nếu dùng axit closunfonic sạch làm dung môi. Tuy nhiên, phương pháp này đòi hỏi các thiết bị phải đáp ứng được những yêu cầu kỹ thuật cao hơn, chịu ăn mòn mạnh hơn, phải tuyệt đối kín. Trong thực tế, để có axit closunfonic sạch vẫn phải cất lại.

Về kỹ thuật, có một số biến dạng của sơ đồ thiết bị trong đó thực hiện phản ứng theo phương pháp này.

N.A Laury và đồng tác giả [4] đề nghị thực hiện quá trình theo hai giai đoạn. Giai đoạn một là tạo thành dung dịch SO₃ trong axit closunfonic. Khí SO₃ có thể lấy ngay từ dòng khí ra khỏi lò phản ứng tiếp xúc oxi hoá SO₂, chứa 9% SO₃. Axit closunfonic được hạ nhiệt độ xuống đến 20-30°C, rồi dẫn dòng khí SO₃ 9% đi qua dung dịch đó cho đến khi đạt nồng độ SO₃ 30-40%.

Ở giai đoạn hai, dung dịch SO₃ trong axit closunfonic đó được đun nóng lên khoảng 98°C. Tại nhiệt độ đó, cho dòng khí hydro clorua khô đi qua dung dịch nói trên. Trong điều kiện đó, phản ứng giữa SO₃ và HCl xảy ra nhanh chóng. Phải duy trì nhiệt độ dưới 100°C bằng cách làm lạnh bên ngoài, vì phản ứng phát nhiệt. Khí SO₃ dư được thu hồi bằng axit sunfuric đậm đặc dưới dạng oleum, còn hydro clorua HCl dư được hấp thụ trong nước để dùng lại. Theo công nghệ nói trên, phản ứng giữa SO₃ và HCl xảy ra hoàn toàn hơn và hiệu suất cao hơn, đồng thời giảm được mất mát sản phẩm.

Năm 1957, A.C. Lenxki và đồng tác giả [5] đã tiến hành quá trình tổng hợp axit closunfonic trong dung dịch axit closunfonic trên hệ thống thiết bị gồm 3, 4 tháp, nhằm giảm tổn thất các chất phản ứng. Ở tháp thứ nhất, nhiệt độ giữ ở 70-100°C, để cho phản ứng giữa HCl và SO₂ xảy ra hoàn toàn và lựa chọn hơn, giảm sự tạo thành pyrosulfuryl clorua. Vì ở nhiệt độ thấp hơn 70°C xảy ra phản ứng giữa axit closunfonic và anhydrit sunfuri tạo thành pyrosulfuryl clorua:



Pyrosulfuryl clorua tạo ra từ phản ứng đó dễ bay hơi, có thể bị cuốn theo dòng khí, đi ra khỏi khu vực ngưng tụ axit closunfonic.

Ở tháp thứ hai, khí SO₂ được hấp thụ vào dung dịch axit closunfonic. Quá trình hấp thụ tiếp tục cho đến khi nồng độ SO₂ trong axit closunfonic đạt được 10%. Dung dịch này được bơm tươi lên đỉnh tháp thứ nhất để phản ứng với khí SO₂ đi từ dưới lên. Các khí phản ứng dư đi ra khỏi tháp thứ nhất và thứ hai được dẫn đi qua tháp thứ ba và thứ tư để tiếp tục phản ứng hoặc thu hồi.

Công nghệ này đã được thử nghiệm trên hệ thống thiết bị pilot với các thông số như sau:

Khí ban đầu gồm:

5300 nm³/giờ khí chứa 7,3% SO₂, hay 1382,2 kg SO₂/giờ;

1270 nm³/giờ khí chứa 30,2% HCl, hay 624 kg HCl/h và 5800 nm³ khí trơ;

Tỉ lệ mol SO₂: HCl = 1.0088.

Tổn thất trong quá trình phản ứng:

HCl 0,26% thể tích hay 24,5 kg/giờ;

SO₂ 0,08% thể tích hay 16,6 kg/giờ;

Hiệu suất đạt được là 96,1% theo HCl, và 98,8% theo SO₂.

Thành phẩm thu được 1970 kg/h với hàm lượng HSO₃Cl là 97,7%, H₂SO₄ 2,3% và không có S₂O₅Cl₂.

Bằng phương pháp dùng axit closunfonic làm dung môi có thể tổ chức sản xuất lớn và đạt năng suất cao. Tuy nhiên cần phải có thiết bị đạt yêu cầu kỹ thuật cao, phải dùng nhiều bơm chịu axit ăn mòn mạnh.

9.2.2. Phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong pha hơi

R.B Mooney và đồng tác giả đề nghị tiến hành phản ứng giữa SO₂ và HCl trong pha hơi [6]. Theo phương pháp này, dòng khí chứa SO₂ được trộn với dòng khí HCl ở điều kiện nhiệt độ trong khoảng 70°C và dưới 100°C. Axit closunfonic tạo thành trong điều kiện đó được ngưng tụ. Khí SO₂ dư, trước hết, được hấp thụ trong chính axit closunfonic ngưng tụ đó, tạo thành dung dịch của SO₂ trong axit closunfonic, tiếp theo khí SO₂ dư đi vào hấp thụ trong axit sunfuric đậm đặc 95-98% để thu hồi dưới dạng oleum. Dòng khí chứa HCl trước khi đi vào không gian phản ứng với dòng khí chứa SO₂, cần đi qua dung dịch vừa tạo thành của SO₂ trong axit closunfonic ngưng tụ. Bằng cách đó, và bằng cách dùng dư SO₂, theo phương pháp này, khí HCl có thể tham gia phản ứng đến mức tối đa và dư thừa ít hơn, còn SO₂ dư được thu hồi dễ dàng hơn. Hàm lượng SO₂ trong dòng khí có thể dao động từ 2-95%, còn hàm lượng HCl trong dòng khí là 15-96%

Không gian phản ứng là các ống nằm ngang, hơi nghiêng, có tỉ lệ đường kính so với độ dài thế nào để các khí di chuyển theo chế độ dòng xoáy (chảy rối).

9.3. NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP AXIT CLOSUNFONIC

Như đã nêu ở trên, ở nước ta, phương pháp thuận tiện để tổng hợp axit closunfonic là đi từ oleum và khí HCl. Oleum được sản xuất tại Công ty Supephosphat và Hoá chất Lâm Thao, còn HCl được sản xuất tại Công ty Hoá chất Việt Trì. Chính vì thế, phương pháp này đã được lựa chọn để nghiên cứu thiết lập các thông số công nghệ.

Việc tiến hành nghiên cứu thực nghiệm quá trình tổng hợp axit closunfonic đòi hỏi mức độ thận trọng cao để đảm bảo an toàn lao động. Thiết bị phải kín, tuyệt đối khô và phải xử lý khí dư. Nếu không, có thể có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và gây nổ vỡ, tai nạn lao động. Trong phòng thí nghiệm, đã tiến hành khảo sát phương pháp tổng hợp axit closunfonic bằng phản ứng SO₂ và HCl trong oleum.

Bình phản ứng là một bình cầu dung tích 100 ml, có lấp sinh hàn ngược. Trong bình cầu chứa oleum. Oleum do Công ty Supephosphat và Hoá chất Lâm Thao sản xuất, có hàm lượng SO₃ 19%. Dòng khí HCl khô được đưa vào bình cầu bằng một ống thuỷ tinh lấp đến gần đáy bình. Khí

HCl được tạo thành bằng cách dùng axit sunfuric đậm đặc đẩy HCl ra khỏi dung dịch axit clohydric đậm đặc (35%). Để đảm bảo giải phóng HCl đến mức tối đa, cần cho từ từ dung dịch axit clohydric vào dung dịch axit sunfuric đậm đặc. Khí HCl thoát ra như thế đã được làm khô. Để làm khô triệt để khí HCl trước khi đi vào bình phản ứng, nó còn phải đi qua một bình làm khô bằng axit sunfuric đậm đặc nữa. Khí HCl đi qua sinh hàn để đi vào hệ thống xử lý. Trong điều kiện đó, phản ứng giữa SO₃ và HCl tạo thành axit closunfonic xảy ra ngay trong môi trường oleum, tức là luôn có mật lượng dư SO₃ trong axit sunfuric đậm đặc. Trong điều kiện đó, phản ứng phụ tạo thành pyrosunfuryl clorua:



không xảy ra.

Axit closunfonic bị kéo theo khí HCl dư được giữ lại khi dòng khí đó đi qua sinh hàn. Hệ thống xử lý HCl dư là một số bình đựng dung dịch nước vôi. Động lực chuyển dòng khí HCl đi qua hệ thống phản ứng là sự giảm áp suất ra nhờ một tuy-e nước.

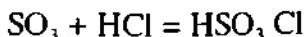
Sau phản ứng, khối sản phẩm được chưng cất trên bếp cách cát ở 150°C. Hàm lượng axit closunfonic được xác định theo FOCT 2124-73. Kết quả khảo sát phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong oleum được trình bày trong bảng 9.1.

Bảng 9.1. Kết quả tổng hợp axit closunfonic trong oleum

STT	Tỉ số mol SO ₃ /HCl	Thời gian phản ứng (giờ)	Lượng HSO ₃ Cl thu được (g)	Hàm lượng HSO ₃ Cl (%)	Tỉ trọng	Hiệu suất (%)	
						theo SO ₃	theo HCl
1	0,55	12	171	95	1,71	54,7	30,4
2	0,55	12	173	97	1,73	56,1	31,4
3	0,55	12	174	97	1,74	56,5	31,6
4	0,55	10	346	98	1,74	56,7	31,7
5	0,55	10	346	98	1,74	56,9	31,7
6	0,55	10	348	98	57,1	57,1	31,9

Sản phẩm thu được sau khi chưng cất đạt tiêu chuẩn sản phẩm kỹ thuật (96-98%). Đó là một chất lỏng sánh, trong hơi ngả vàng. Sản phẩm này đủ tiêu chuẩn dùng ngay cho giai đoạn sunfoclo hoá trong quá trình tổng hợp sunfamit, không phải tinh chế thêm.

Theo phương trình phản ứng hợp thức:



để thực hiện phản ứng chỉ cần tỉ lệ mol $\text{SO}_3/\text{HCl} = 1/1$.

Tuy nhiên, trong thực nghiệm, đã dùng tỉ lệ mol trong đó lượng HCl gần gấp đôi so với SO_3 . Trong điều kiện đó, hiệu suất axit closunfonic tính theo SO_3 là 56-57%, còn theo HCl là 31%. Như vậy, còn một lượng dư HCl khá lớn chưa thu hồi được.

Từ kết quả thu được, đã tính tiêu hao nguyên liệu cho 1kg axit closunfonic là: 6,2 kg oleum, 1,55 kg H_2SO_4 và 2,72 kg axit HCl đậm đặc.

Ngoài ra, để so sánh, còn khảo sát sơ bộ phương pháp tổng hợp axit closunfonic khi dùng chính axit closunfonic làm dung môi. Trong trường hợp này, trước hết, cho SO_3 hấp thụ vào axit closunfonic, sau đó cho dòng khí HCl khô đi qua dung dịch đó. Một số kết quả thu được trong những thí nghiệm này có ý nghĩa định tính (bảng 9.2).

Bảng 9.2. Kết quả tổng hợp axit closunfonic trong môi trường axit closunfonic

STT	Tỉ số mol SO_3/HCl	Thời gian phản ứng (giờ)	Lượng HSO_3Cl thu được (g)	Hàm lượng $\text{HSO}_3\text{Cl} (\%)$	Hiệu suất (%)	
					theo SO_3	theo HCl
1	0,469	6	10,0	96,6	19,5	9,1
2	0,717	4	26,6	96,6	13,6	9,7
3	0,717	6	40,1	96,6	21,0	15,0

Trong quá trình này, có thể xảy ra phản ứng tạo thành pyrosulfuryl clorua. Hợp chất này dễ bay hơi, nên bị kéo theo dòng HCl, hay bị giải thoát ra khỏi khối phản ứng khi chưng cất mà không ngưng tụ được. Chính vì vậy, hiệu suất axit closunfonic tính theo SO_3 mới đạt 21% còn theo HCl là 15%.

Khi tiến hành phản ứng giữa SO_3 và HCl trong pha hơi, kết quả thu được cũng mới có ý nghĩa tương tự trường hợp trên, là chỉ có ý nghĩa định tính để nhận biết liệu phản ứng có xảy ra hay không (bảng 9.3).

Bảng 9.3. Kết quả tổng hợp axit closunfonic trong tương hơi

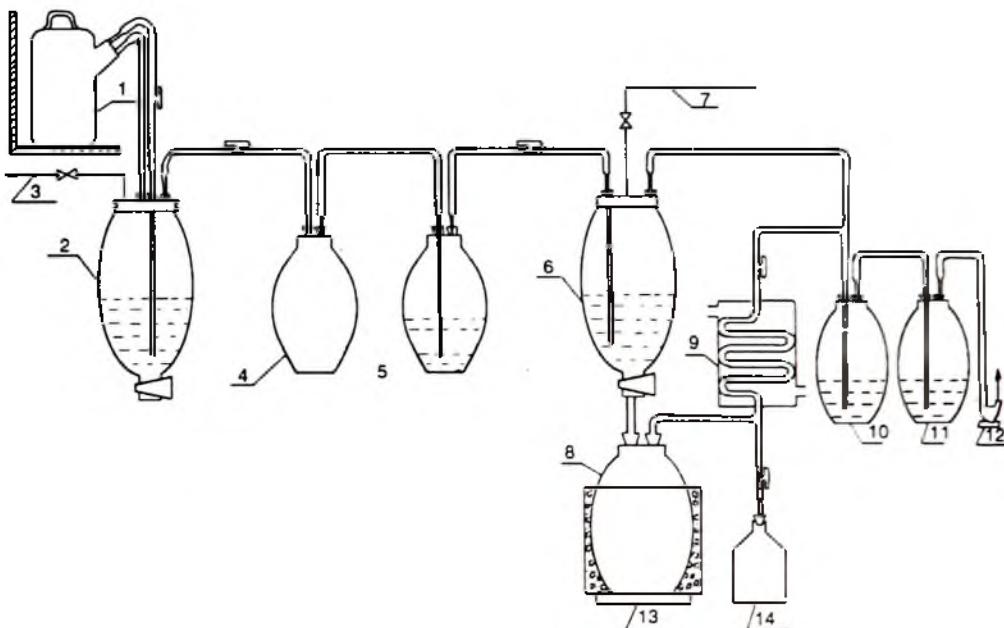
STT	Tỉ số mol SO_3/HCl	Thời gian phản ứng (giờ)	Lượng HSO_3Cl thu được (g)	Hàm lượng $\text{HSO}_3\text{Cl} (\%)$	Hiệu suất (%)	
					theo SO_3	theo HCl
1	0,88	6	16,8	78	10,5	9,3
2	0,88	6	27,4	78	17,1	15,3
3	0,88	6	34,2	78	21,5	19,0

Trên cơ sở những kết quả thực nghiệm thu được, chúng tôi cho rằng trong điều kiện hiện nay, ở giai đoạn triển khai sản xuất thử nghiệm, có lợi nhất là sử dụng phương pháp tổng hợp axit closunfonic trong oleum.

9.4. SẢN XUẤT THỬ NGHIỆM TRÊN DÂY CHUYỀN SẢN XUẤT THỬ TẠI LÂM THAO

Trên cơ sở những kết quả thực nghiệm trong phòng thí nghiệm và nhằm chuẩn bị điều kiện công nghệ cho việc triển khai sản xuất, để thực hiện nhiệm vụ sản xuất thử nghiệm, đã tiến hành lắp đặt dây chuyền sản xuất thử axit HSO_3Cl tại phân xưởng axit 1 của Công ty Supephosphat và Hóa chất Lâm Thao.

Sơ đồ lắp đặt dây chuyền mô tả trong hình 9.1.



Hình 9.1. Sơ đồ dây chuyền công nghệ sản xuất axit closunfonic

1- bình đựng dung dịch HCl; 2- bình tạo khí HCl; 3- đường dẫn H_2SO_4 từ nhà máy; 4,5,10,11- hệ thống sấy khô và rửa khí; 6- bình phản ứng; 7- đường dẫn oleum; 8- bình cất; hệ thống làm lạnh; 12- bơm chân không; 13- nguồn 加热 (nguồn 加热); 14- bình chứa sản phẩm

Việc lắp đặt dây chuyền đã được tiến hành từ tháng 2/1990 và đến tháng 5/1990 thì sơ bộ đã hoàn chỉnh. Sau đó, đến tháng 7/1990 chúng tôi

tiến hành chạy thử đợt I. Những bước chạy thử theo trình tự sau:

1. Rửa sạch và làm khô toàn bộ dây chuyền thiết bị.
2. Tiến hành chạy thử không tải để kiểm tra khả năng làm việc của máy bơm và sự chính xác trong lắp đặt toàn bộ dây chuyền.
3. Tiến hành chạy thử phần tạo khí HCl để kiểm tra lưu lượng nạp axit HCl và các thiết bị liên quan.
4. Tiến hành chạy thử toàn bộ dây chuyền thiết bị vào tháng 7/1990, chúng tôi đã tiến hành chạy thử đợt I nhưng chưa đạt yêu cầu, vì thiết bị gia nhiệt không nâng nhiệt độ đến giá trị mong muốn. Sản phẩm tạo ra còn ít và đen vì nhiệt độ cất chỉ đạt gần 50°C.

Đến tháng 9/1990, thì việc chỉnh lý và sửa chữa thiết bị kết thúc. Nhưng vì trong giai đoạn này nhà máy phải tiến hành đại tu nên việc chạy thử phải tạm hoãn.

Từ tháng 10/1990 đến tháng 12/1990 chúng tôi tiến hành chạy thử 3 đợt. Kết quả thu được rất khả quan.

Trong bảng 9.4 nêu kết quả chính trong ba đợt chạy thử.

Bảng 9.4. Kết quả thu được trên dây chuyền sản xuất thử tại Công ty Superephosphat và Hóa chất Lâm thao

Ngày chạy thử	Thể tích		Thời gian sục (giờ)	Thời gian cấp (giờ)	Tỷ trọng HSO_3Cl (kg/m^3)	Hàm lượng HSO_3Cl (%)	Hiệu suất (%)	
	oleum (lit)	HCl (lit)					theo SO_3	theo HCl
29 và 30/10/1990	25	18	6	8	1,72	89,7	72	43
25 và 26/11/1990	25	18	6	8	1,73	95,8	74,6	45
13 và 14/12/1990	25	18	6	8	1,73	96,7	74,8	45

Những kết quả trong bảng trên cho thấy rằng:

- Axit HSO_3Cl thu được có thể sử dụng cho phản ứng sunfoclo hoá axetanilit để sản xuất sunfamit, hai mẫu sau đạt tiêu chuẩn sản phẩm kỹ thuật theo quy định của ГОСТ 2124-73 (Liên Xô cũ).

- Những thông số chính so với kết quả trong phòng thí nghiệm tỏ ra tốt hơn.

- Dây chuyền chạy ổn định không xảy ra sự cố trong suốt 3 đợt thí nghiệm.

Qua các đợt chạy thử này chúng tôi có những nhận xét sau:

- Phản sinh khí ổn định và làm việc tốt, có thể nâng công suất phản tạo khí và phản ứng lên 8-9 tấn/năm và phản cát lên 4-4,5 tấn/năm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Tuyên, Nguyễn Văn Bá, Nguyễn Thị Kim Liên và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài: Nghiên cứu công nghệ sản xuất axit closunfonic, Hà Nội, 1991.
2. Препартивная химия, М., 1964, стр.168.
3. I.V.Kariakin, I.I.Angelov. Thuốc thử hoá học tinh khiết, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1969, tr.135.
4. N.A.Laury, B.Brook. US.Pat.No.2,311,619 (Feb.16,1943): Preparation of chlorsulphonic acid.
5. А.С.Ленский, А.Ю.Марковский, М.И.Могиленец. Описание изобретения к авторскому свидетельству №.113664 (1957).
6. R.B.Mooney et al. US.Pat.No.2,377,642 (1945).
7. Ullmanns Encyklopädie der Technischen Chemie, 15 Bnd, 1964, s.488.

Chương 10

CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT SUNFAGUANIDIN

10.1. MỞ ĐẦU

Trong phần này, những nội dung được trình bày chủ yếu là kết quả của nhiệm vụ khoa học công nghệ cấp Nhà nước: "*Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu sunfaguanidin*" được thực hiện từ giai đoạn đề tài nghiên cứu (R-D) mã số 64C-0204 [1] trong chương trình khoa học kỹ thuật cấp Nhà nước "Tạo nguồn nguyên liệu để sản xuất thuốc" giai đoạn 1986-1990, chuyển qua giai đoạn nghiên cứu sản xuất thử nghiệm 1991-1992.

Những kết quả thu được trong giai đoạn nghiên cứu R-D được trình bày một cách hệ thống trong báo cáo khoa học mang tựa đề "Nghiên cứu công nghệ sản xuất axit closunfonic và sunfaguanidin" hiện đang được lưu giữ tại Kho tư liệu thông tin Khoa học và Công nghệ quốc gia, 24 Ngõ Quyền, Hà Nội, số hiệu 1343/1992.

Trong báo cáo đó, chúng tôi đã trình bày tổng quan tình hình nghiên cứu tổng hợp sunfaguanidin trên Thế giới và những kết quả thực nghiệm trong phòng thí nghiệm. Những kết quả này đã được Hội đồng khoa học-kỹ thuật cấp Nhà nước họp ngày 8/5/1991 nghiệm thu. Hội đồng cũng đã kiến nghị đề tài được chuyển sang giai đoạn nghiên cứu sản xuất thử nghiệm. Những kết quả thu được trong giai đoạn này được trình bày trong báo cáo: "Nghiên cứu công nghệ sản xuất sunfaguanidin" [2].

Ở giai đoạn nghiên cứu công nghệ (sản xuất thử nghiệm), nội dung chủ yếu là xây dựng dây chuyền thiết bị sản xuất bán công nghiệp, hoàn thiện quy trình công nghệ tổng hợp, đảm bảo các điều kiện kỹ thuật để thu được sunfaguanidin đạt chất lượng được dụng, thu thập các thông số đáp ứng yêu cầu lập luận chứng kinh tế-kỹ thuật cho sản xuất công nghiệp.

10.2. TÍNH CHẤT CỦA SUNFAGUANIDIN

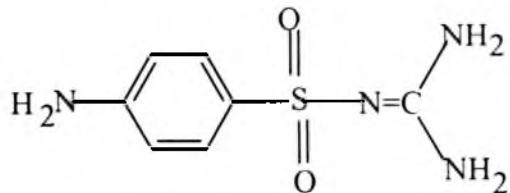
Sunfaguanidin có các tên hoá học là :

4-Amino-N-(aminoiminometyl)benzenesulfonamit;
 4-Amino-N-(diaminometylen)benzenesulfonamit;
p-Aminobenzenesulfonylguanidine;
 Sunfamlylguanidine

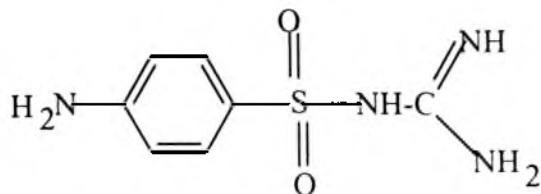
Sunfaguanidin có công thức phân tử: C₇H₁₀N₄O₂S.

Trọng lượng phân tử: 214,25.

Công thức cấu tạo:



Hoặc còn có dạng sau:



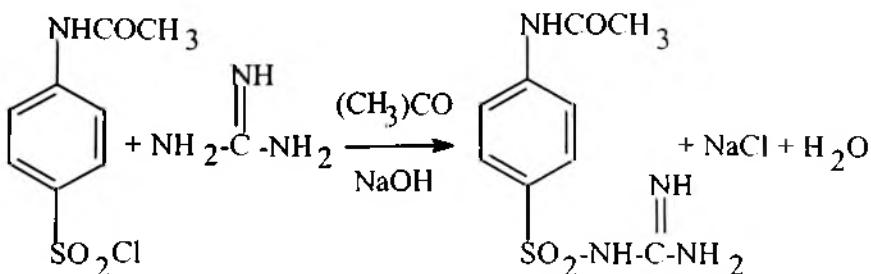
Sunfaguanidin ở dạng bột tinh thể hình kim. Trong điều kiện thường ngâm một phân tử nước. Nhiệt độ nóng chảy ở trạng thái khan là 190-193°C. Một gam sunfaguanidin tan được trong khoảng 1000 ml nước ở 25°C và gần 10 ml ở 100°C, ít tan trong ancol hay axeton. Tan được trong axit, không tan trong NaOH ở nhiệt độ phòng.

Theo [3] sunfaguanidin rất ít bị hấp thu khi dùng theo đường uống. Sunfaguanidin có thể được sử dụng trong điều trị các bệnh đường ruột, như viêm ruột non, tiêu chảy, viêm ruột kết cấp, các bệnh trực khuẩn coliform, lỵ trực khuẩn..., còn được dùng để sát trùng đường ruột [4]. Để sát trùng đường ruột, sunfaguanidin có thể phối hợp với salicylat hay dihydrostreptomycin.

10.3. TỔNG HỢP SUNFAGUANIDIN

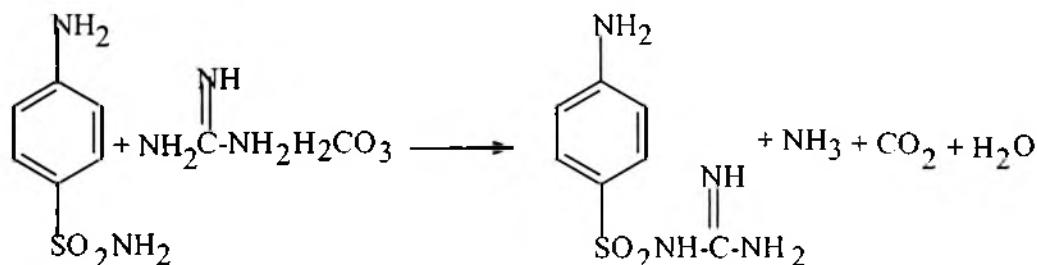
Tổng hợp sunfaguanidin có thể được thực hiện theo các phương pháp khác nhau:

- Cho axetylaminobenzensunfonylclorua phản ứng với guanidin trong dung môi axeton đã được kiềm hoá:



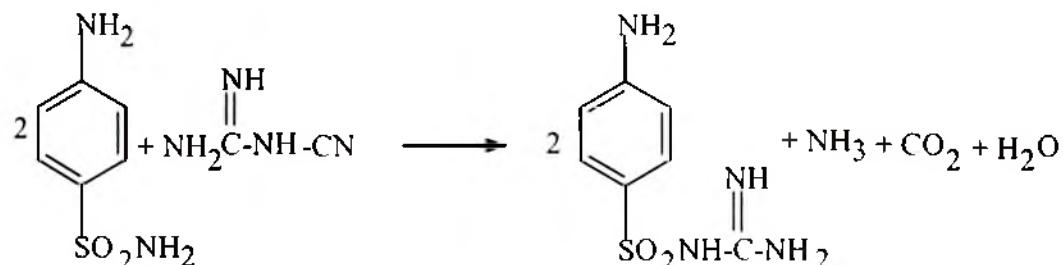
Sau khi tách nhóm axetyl, thì thu được sunfaguanidin với hiệu suất 60% so với sunfoclorua.

- Sunfanilamit phản ứng với guanidin cacbonat trong điều kiện nấu chảy ở 150-200°C:

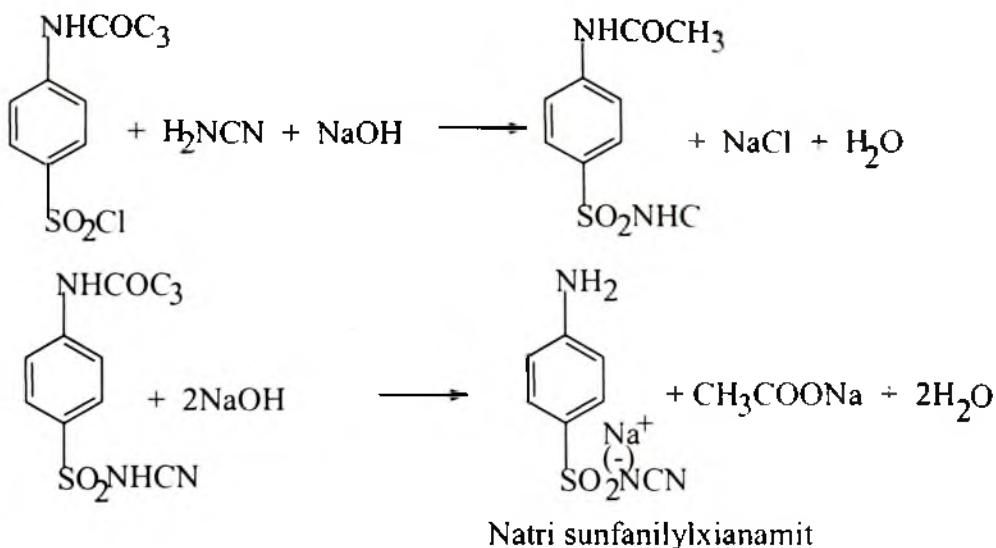


Hiệu suất quá trình này đạt 70% so với sunfanilamit.

Sunfanilamit nấu chảy với đixiandiamit cho hiệu suất 35%:

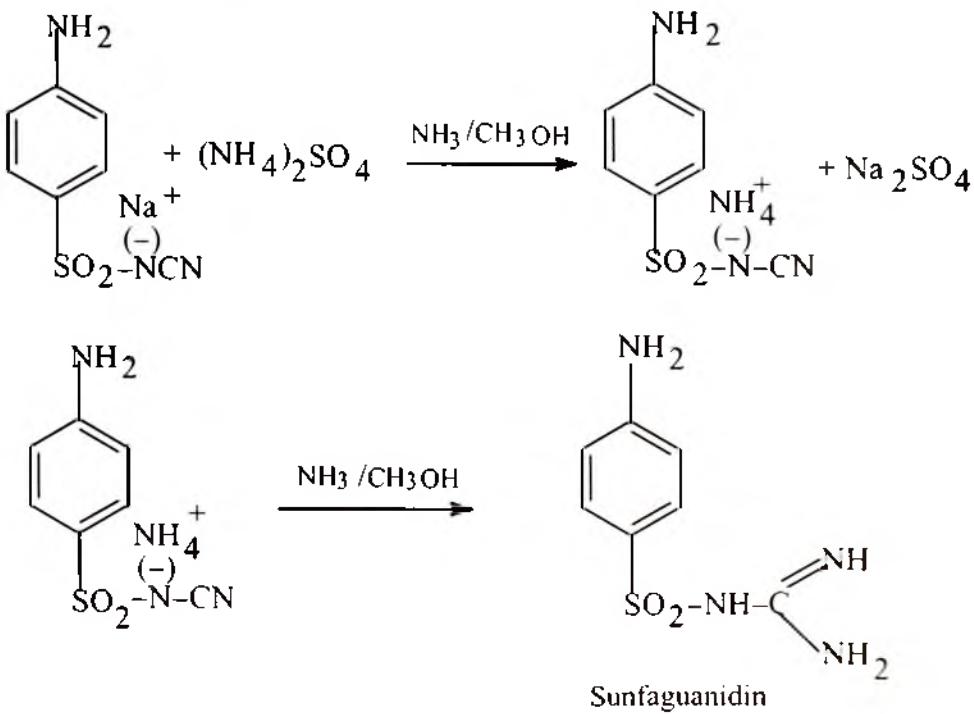


- Tổng hợp sunfaguanidin theo hai giai đoạn trong hai thiết bị phản ứng [4a]. Giai đoạn thứ nhất được tiến hành trong thiết bị phản ứng thứ nhất, trong đó, axetyl sunfanilylclorua phản ứng với xianamit khi có mặt NaOH như sau:



Natri sunfaniylxianamit là chất rắn kết tủa, tách ra khỏi dung dịch khi làm lạnh. Trong giai đoạn này, cũng xảy ra sự thuỷ phân tách nhóm axetyl.

Giai đoạn thứ hai xảy ra trong thiết bị phản ứng thứ hai, ở đây xảy ra phản ứng giữa natri sunfaniylxianamit với amoni sunfat trong dung dịch metanol chứa amoniac:



Hiệu suất sunfaguanidin đạt 80% so với sunfoclorua. Điều quan trọng là thiết bị thứ hai phải chịu áp suất.

- Tổng hợp sunfaguanidin đi qua sản phẩm trung gian canxi axetylaminobenzensunfonylxianamit. Đây là phương pháp hiện được sử dụng trong công nghiệp [5]. Quá trình này gồm các giai đoạn: tổng hợp sunfoclorua, tổng hợp sunfocanxi, chuyển hoá sunfocanxi thành sunfoamon, chuyển vị nội phân tử sunfoamon thành axetysunfaguanidin và thuỷ phân tách nhóm axetyl thu được sunfaguanidin. Trong phần sau, các giai đoạn nói trên được trình bày một cách hệ thống cùng với những số liệu thực nghiệm thu được.

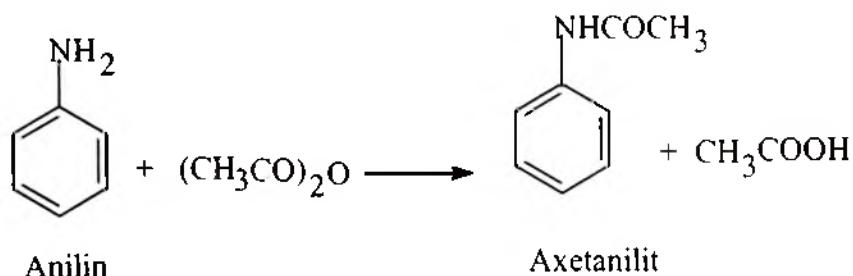
10.4. NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP SUNFAGUANIDIN

Quá trình tổng hợp sunfaguanidin gồm năm giai đoạn được trình bày chi tiết dưới đây.

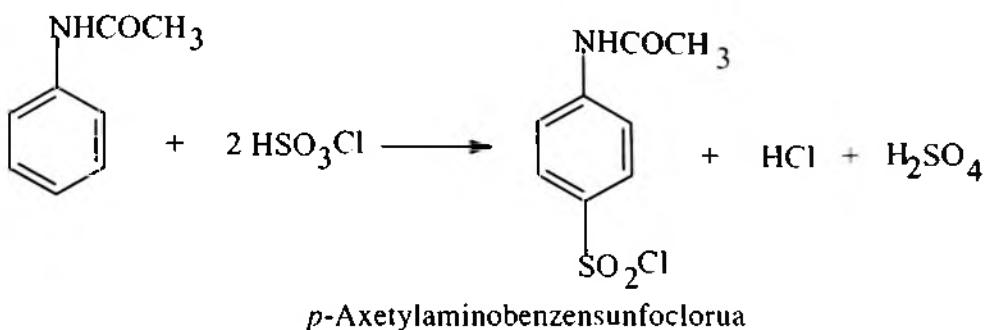
10.4.1. Tổng hợp sunfoclorua

Sunfoclorua được tổng hợp bằng phản ứng giữa axit closunfonic và axetanilit để thu được *p*-aminobenzensunfoclorua và thường được gọi tắt là sunfoclorua.

Axetanilit là axetylaminobenzen hay N-phenylacetamit có trọng lượng phân tử 135,16, là chất rắn, một sản phẩm của quá trình axetyl hoá anilin:

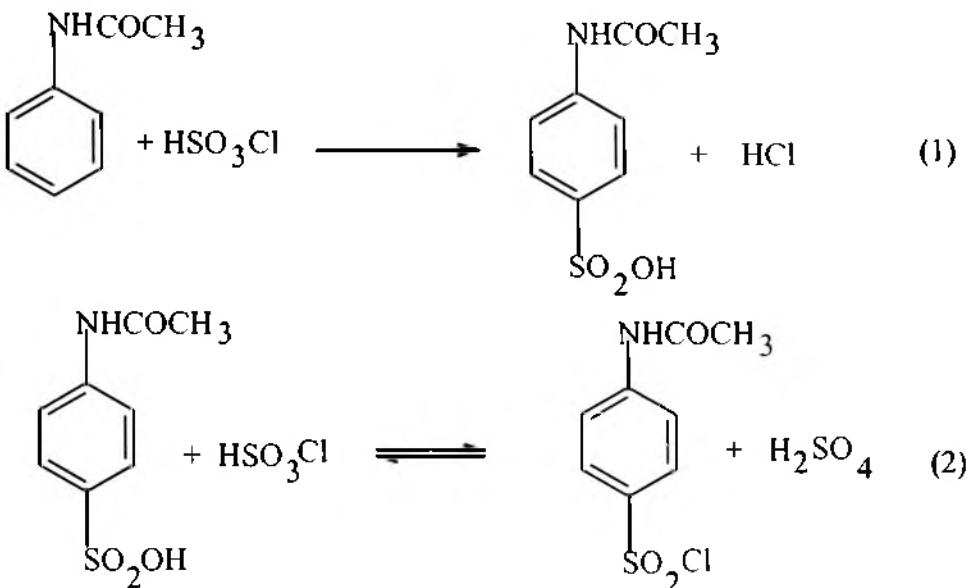


Phản ứng sunfoclo hoá axetanilit là phản ứng quan trọng đầu tiên trong tất cả các công nghệ sản xuất sunfamit và cloramin. Phản ứng này đưa nhóm sunfoclo vào nhân benzen:



Axit closunfonic dư được phân huỷ ở nhiệt độ 0÷5°C. Kết tủa sulfoclo được lọc rửa.

Một số tác giả [6,7] trình bày phản ứng gồm hai giai đoạn:

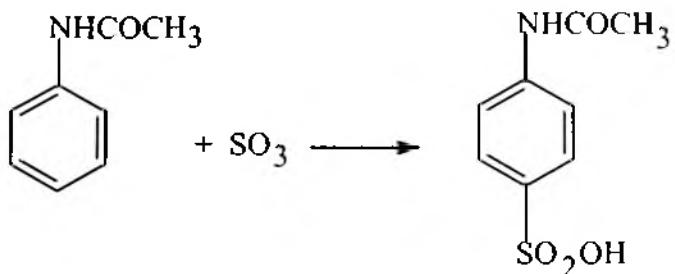


Phản ứng (1) có thể xảy ra đến cùng và tỏa nhiệt, còn phản ứng (2) là thuận nghịch và thu nhiệt. Hiệu ứng nhiệt chung của quá trình sulfoclo hoá axetanilit là 28,4 kcal/mol.

Theo phương trình tỉ lượng, để phản ứng với 1 mol axetanilit, chỉ cần 2 mol axit closunfonic, nhưng vì phản ứng (2) là thuận nghịch, nên để đưa phản ứng đó về phía phải, cần tăng lượng axit closunfonic. Ngoài ra, axit closunfonic còn được dùng như dung môi, nên tỉ lệ mol giữa axit closunfonic và axetanilit có ảnh hưởng đến hiệu suất của quá trình sulfoclo hoá. Theo công trình [8] nếu tỉ số mol $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3 = 5$ thì hiệu suất sulfoclo hoá đạt 76%. Khi đó, sau phản ứng, lượng axit

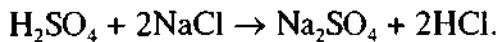
closunfonic dư phải phân huỷ loại bỏ. Tuy nhiên, nếu dùng axit closunfonic quá nhiều dẫn đến làm tăng giá thành.

Trong công trình [9] có đề nghị dùng hỗn hợp axit closunfonic và anhydrit sunfuric để tăng tốc độ phản ứng và giảm lượng axit closunfonic. Tác dụng của SO_3 được giải thích là do SO_3 có thể tác dụng tạo thành axit sunfonilic [10] như trong phản ứng sau đây:



Nếu dùng oleum 60-65% cùng với axit closunfonic, thì có thể nâng hiệu suất phản ứng sunfoclo hoá lên 97%.

Một số phụ gia cũng được đề nghị đưa thêm vào hỗn hợp phản ứng sunfoclo hoá, như muối ăn NaCl , CCl_4 , tonylclorua SOCl_2 . Tác dụng của muối ăn được giải thích là do khả năng loại H_2SO_4 được tạo thành từ phản ứng giữa axit closunfonic với axetanilit [11]:

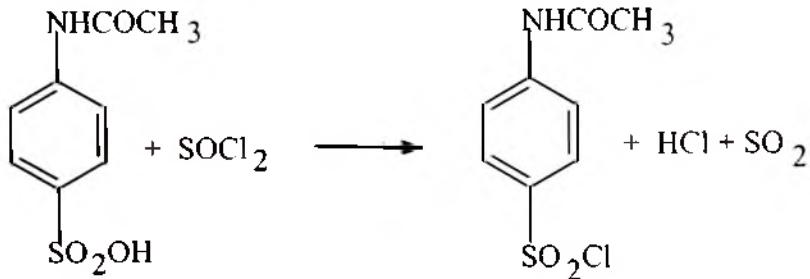


Còn tác dụng của CCl_4 được giải thích là do khả năng làm tăng lượng axit closunfonic:



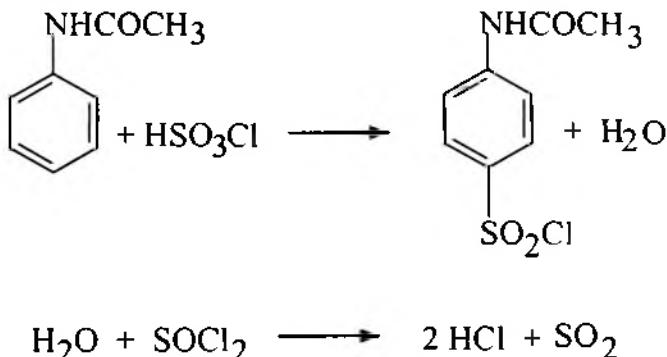
Đối với phản ứng sunfoclo hoá benzen, đã thu được tỉ số thích hợp của các hợp phần phản ứng là ở benzen/ $\text{NaCl}/\text{HSO}_3\text{Cl} = 2/2,1/6$, khi có thêm CCl_4 , thì hiệu suất sunfoclo hoá đạt 90%.

Theo [12] có thể giải thích tác dụng của SOCl_2 theo phản ứng sau đây:



Phản ứng tạo ra hai hợp chất dễ bay hơi (HCl và SO_2), có thể thoát ra khỏi hỗn hợp phản ứng, nên phản ứng có thể xảy ra đến cùng.

Cũng có khả năng là do SOCl_2 có thể tác dụng với nước sinh ra do phản ứng giữa axit closunfonic và axetanilit:



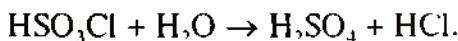
Mặc dù, có những đề nghị về việc sử dụng phụ gia như trên, nhưng trong thực tế đến nay, việc sử dụng phụ gia vẫn hạn chế, vì có thể làm phức tạp thêm các thao tác, hay làm tăng giá thành.

Phản ứng giữa axit closunfonic và axetanilit là phản ứng phát nhiệt và giải phóng HCl . Do đó, trong thao tác, phải khống chế tốc độ trộn lẫn hai chất đó, nếu không, nhiệt độ khối phản ứng tăng lên nhanh, làm tăng tốc độ phản ứng, giải phóng lượng lớn khí HCl , làm phut khối phản ứng ra ngoài, có thể gây tai nạn. Vì thế, việc nạp axetanilit vào axit closunfonic phải tiến hành từ từ, từng lượng nhỏ và phải duy trì nhiệt độ ở $5-15^\circ\text{C}$ bằng cách làm lạnh bên ngoài. Sau khi đã cho hết axetanilit vào hỗn hợp phản ứng, mới nâng nhiệt độ phản ứng lên khoảng $55-60^\circ\text{C}$.

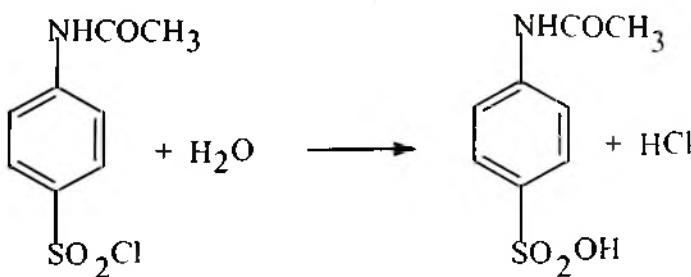
Phản ứng giữa axit closunfonic và axetanilit là phản ứng giữa pha lỏng và pha rắn, do đó, axetanilit phải được nghiền nhỏ trước và phải khuấy liên tục. Có như vậy mới tránh được hiện tượng quá nhiệt cục bộ hoặc chỉ xảy ra phản ứng ở mặt ngoài của hạt rắn.

Hỗn hợp phản ứng sunfoclo hoá thu được là một khối lỏng đặc, màu tối.

Sau khi kết thúc phản ứng sunfoclo hoá, lượng axit closunfonic dư được phân huỷ bằng nước:



Phản ứng này cũng là phản ứng toả nhiệt, có hiệu ứng nhiệt 45,9 kcal/mol. Do đó, việc phân huỷ phải được thực hiện từ từ và khống chế nhiệt độ. Nếu nhiệt độ cao, có thể làm phân huỷ cả sản phẩm sunfoclorua:



Nên khống chế nhiệt độ phản ứng ở 0-5°C. Trong thực tế, cần cho hỗn hợp phản ứng chảy thành dòng nhỏ xuống hỗn hợp gồm nước và nước đá tán nhỏ. Tỉ lệ thể tích của nước so với khối sản phẩm phản ứng là 10/1. Quá trình này cũng giải phóng lượng lớn khí HCl. Dung dịch axit sunfuric còn lại sau khi phản ứng axit closunfonic dư có thể có tì trọng 10-14° Be.

Trong [13] đề nghị trong dung dịch phản ứng axit closunfonic dư nên có thêm tác nhân có thể tác dụng với H_2SO_4 để giải phóng khí, dẫn đến hạ nhiệt độ phản ứng, giảm lượng nước đá cần dùng và giảm khả năng phản huỷ sản phẩm sunfoclorua, ví dụ sử dụng dung dịch axit HCl đậm đặc hay dung dịch NaCl bão hòa có thể có kết quả tốt. Khí HCl thoát ra có thể được hấp thụ để dùng lại vào mục đích thích hợp.

Trong quá trình phản ứng axit closunfonic dư, sản phẩm sunfoclorua kết tủa lắng xuống. Lọc lấy kết tủa bằng thiết bị lọc chân không hay lọc ly tâm. Rửa kết tủa bằng nước lạnh cho đến khi nước rửa có phản ứng trung hoà. Kết tủa thu được ở dạng bột nhão, màu trắng hay hơi có màu hồng. Kết tủa đó cần được làm khô ngay sau đó, để tránh bị phản huỷ.

Muốn thu được *p*-axetylaminobenzensunfonylchlorua (sunfoclorua) khô, có thể kết tủa lại trong các dung môi hữu cơ, như dicloetan, etyl axetat hay benzen. Cũng có thể tách sunfoclorua bằng cách tạo phức với nitrobenzen. Phức này kết tủa thành hạt tinh thể lớn, tách ra dễ dàng, lọc, sấy và sau đó đun nhẹ trong benzen hay ete dầu hoả, phức phản huỷ và thu được sunfoclorua khan. Có thể thổi một luồng không khí 60°C qua lớp sunfoclorua tái mỏng, khi đó, quá trình phản ứng xảy ra ở mức độ nhỏ, thu được sản phẩm có hàm lượng sunfoclorua đạt 89-93%.

Đã tiến hành thí nghiệm trong bình cầu ba cổ khô, có lắp máy khuấy, nhiệt kế, ống thoát khí, làm lạnh. Axit closunfonic được nạp trước vào bình cầu và giữ ở nhiệt độ 15-20°C. Cho máy khuấy chạy, rồi nạp từ từ từng lượng nhỏ axetanilit đã sấy khô với tốc độ sao cho nhiệt độ khối phản ứng

không vượt quá 20°C. Sau khi nạp hết axetanilit, thì nâng nhiệt độ lên 55÷60°C. Ở nhiệt độ này, tiếp tục khuấy trong 2÷4 giờ. Khi thấy không còn khí HCl thoát ra, thì coi như phản ứng kết thúc, ngừng khuấy, để nguội đến nhiệt độ phòng. Rót khói phản ứng thu được thành tia vào một cốc đựng nước đá vụn. Khi đó, kết tủa *p*-axetylaminobenzensulfonylchlorua tách ra. Lọc và rửa kết tủa bằng nước lạnh cho đến trung tính. Hút kiệt, thu được sản phẩm ở dạng bột nhão (khoảng 50% ẩm), đủ để sử dụng cho giai đoạn sau.

Khi xét ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng và tỉ lệ mol $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$ đến hiệu suất sunfoclorua đã nhận được các kết quả như trong bảng 10.1.

Bảng 10.1.Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng và tỉ lệ mol $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCOCH}_3$ đến hiệu suất sunfoclorua

STT	Tỉ số mol $\text{HSO}_3\text{Cl}/\text{axetanilit}$	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Hiệu suất (%)
1	10	4	70	30
2	10	4	55-60	65
3	10	4	55-60	70
4	7	4	55-60	82
5	6	4	55-60	80
6	5	4	55-60	78

Theo các kết quả trên đây, tỉ số mol giữa axit closunfonic và axetanilit trong khoảng 5-7 và nhiệt độ phản ứng khoảng 55-60°C là thích hợp.

Trong những điều kiện đó, đã tiến hành thí nghiệm với lượng chất phản ứng tăng dần. Kết quả thu được như trong bảng 10.2.

Bảng 10.2. Kết quả phản ứng sunfoclo hoá axetanilit khi tăng dần chất đầu

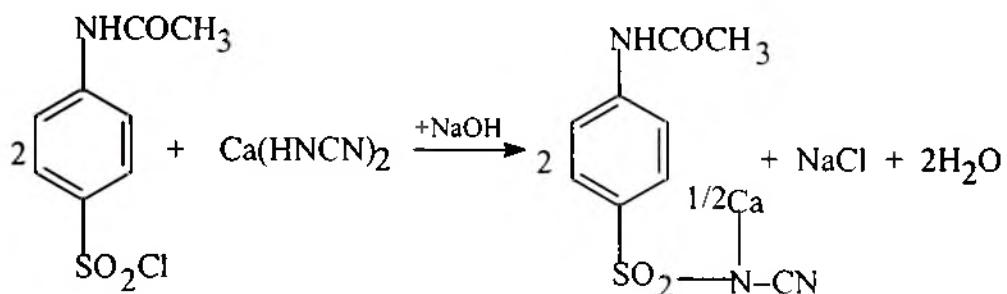
STT	HSO_3Cl (ml)	Axetanilit (g)	Thời gian phản ứng (giờ)	Lượng sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)
1	25	10	2	13,5	78
2	50	20	2	27,0	78
3	75	30	2	41,2	78
4	150	60	2	81,1	78

Từ bảng 10.2 có thể nhận thấy rằng khi tăng lượng các chất đầu lên 6 lần, hiệu suất sản phẩm vẫn ổn định.

p-Axetylaminobenzensunfonylchlorua (sunfoclorua) tinh khiết có nhiệt độ nóng chảy 149°C [14]. Tuy nhiên, trong thực tế, sunfoclorua có thể sử dụng trực tiếp cho giai đoạn tiếp theo mà không cần tinh chế.

10.4.2. Tổng hợp sunfocanxi từ sunfoclorua và dung dịch thủy phân canxi xianamit

Canxi *p*-axetylaminobenzensunfonylxianamit (sunfocanxi) được tổng hợp bằng phản ứng của sunfoclorua thu được từ giai đoạn trên với canxi hydroxianamit $\text{Ca}(\text{HNCN})_2$:

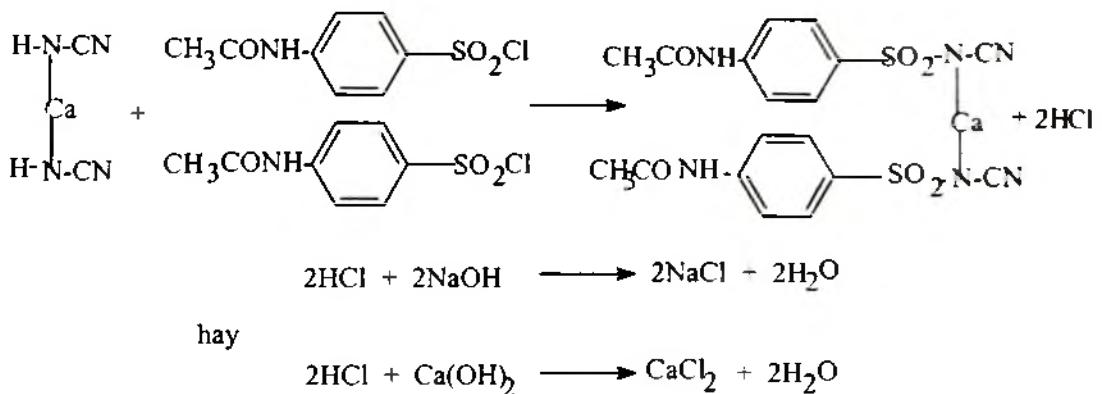


Canxi hydroxianamit thu được khi thuỷ phân canxi xianamit CaNCN . Canxi xianamit được dùng trong cho giai đoạn này là một sản phẩm thương mại, thường có hàm lượng 50-60%, các tạp chất gồm grafit, CaO , sunfua, florua, nitrua, các nguyên tố, như sắt, silic, nhôm. Canxi xianamit có tên thương mại là nitơ-vôi, được dùng làm phân bón, thuốc diệt cỏ, trừ sâu.

Để tham gia vào phản ứng cộng hợp, canxi xianamit cần thuỷ phân trước bằng nước:



Trong thực tế, thường chuẩn bị dung dịch 9-10% canxi xianamit ngay trước khi dùng vào phản ứng. Tuỳ hàm lượng canxi xianamit, cần dùng lượng gấp 3÷6 lần. Phản ứng thuỷ phân xảy ra ở 25-30°C, trong 2-3 giờ khuấy liên tục. Phản ứng giữa canxi hydroxianamit và sunfoclorua có thể xảy ra như sau:



Có thể sử dụng dung dịch ngay sau khi thuỷ phân canxi xianamit, không cần lọc bỏ tạp chất. Trong trường hợp này, chính canxi hydroxit trung hoà HCl. Còn trong trường hợp sau khi thuỷ phân canxi xianamit, tiến hành lọc bỏ tạp chất và Ca(OH)₂, thì phải dùng dung dịch NaOH 40-50% để duy trì pH của dung dịch và trung hoà HCl. Sunfocanxi kết tủa khi để nguội dung dịch xuống 15-20°C. Có thể cho thêm muối ăn NaCl để tăng cường quá trình kết tủa.

Quy trình tổng hợp sunfocanxi được nêu trong [15]. Canxi xianamit thương phẩm được khuấy với nước theo tỉ lệ 220 g CaCN₂ trong 1300 ml nước ở 25-30°C trong 3 giờ. Lọc hỗn hợp đó, thu được dung dịch khoảng 10% Ca(HNCN)₂. Vừa khuấy vừa cho từ từ vào dung dịch đó trong thời gian 45 phút 200 g (~0,855 mol) axetylsunfonylclorua ở nhiệt độ 25-30°C. Nếu nhiệt độ tăng, thì phải làm lạnh, giữ môi trường kiềm bằng cách cho thêm dung dịch NaOH 40%. Tiếp tục khuấy thêm 2 giờ và trong thời gian đó, kết tủa tách ra. Làm lạnh hỗn hợp và lọc, rửa kết tủa bằng nước lạnh, sau đó, rửa bằng axeton. Thu được canxi axetylaminobenzen-sunfonylxianamit với hiệu suất 73% (162 g). Khi dùng dung dịch canxi hydroxianamit 9% và phản ứng thực hiện ở 60°C, khi kết tủa có thêm muối ăn, thì hiệu suất sunfocanxi tăng lên 80% [7]. Tuy nhiên, khi dư kiềm và ở nhiệt độ cao, có thể xảy ra phản ứng tách nhóm axetyl [16].

Đã khảo sát quá trình thuỷ phân canxi xianamit trước khi tiến hành tổng hợp sunfocanxi. Canxi xianamit kỹ thuật có hàm lượng CaCN₂ khoảng 60% được thuỷ phân ở nhiệt độ phòng có khuấy liên tục trong 1 đến 3 giờ.

Hỗn hợp được lọc trên phễu Buchner, dịch lọc có chứa $\text{Ca}(\text{HNCN})_2$. Cặn còn lại gồm than và canxi hydroxit được sấy khô và xác định trọng lượng. Trọng lượng cặn không thay đổi cho biết canxi xianamit đã thuỷ phân hoàn toàn. Khi dùng 4 g canxi xianamit, cồn lượng nước thay đổi từ 25 đến 35 ml và thời gian thay đổi từ 1 đến 2,5 giờ, thu được các kết quả như trong bảng 10.3.

Khi thay đổi lượng nước từ 25 đến 35 ml và khuấy trong 1,5 giờ, thu được các kết quả giống nhau (các thí nghiệm 2, 6 và 8), chứng tỏ canxi xianamit đã thuỷ phân hoàn toàn. Khi thay đổi thời gian thuỷ phân từ 1,0 đến 1,5 giờ (các thí nghiệm 1, 2, 7 và 8) nhận thấy ảnh hưởng của thời gian lớn hơn. Tuy nhiên, nếu kéo dài thời gian thuỷ phân hơn 1,5 giờ, kết quả thu được không thay đổi. Như vậy, thời gian 1,5 giờ là đủ để thuỷ phân hết CaCN_2 .

Bảng 10.3. Ảnh hưởng của lượng nước và thời gian đến mức độ thuỷ phân CaCN_2

STT	Lượng nước (ml)	Thời gian thuỷ phân (giờ)	Cặn còn lại (g)
1	25	1,0	3,3
2	25	1,5	2,8
3	25	2,0	2,8
4	25	2,5	2,8
5	25	3,0	2,8
6	30	1,5	2,8
7	35	1,0	3,3
8	35	1,5	2,8
9	35	2,0	2,8
10	35	2,5	2,8

Phản ứng giữa sunfoclorua và canxi hydroxianamit (dung dịch thuỷ phân CaCN_2) để thu nhận sunfocanxi được thực hiện trong bình cầu ba cổ có lắp máy khuấy, nhiệt kế, sinh hàn, làm lạnh bên ngoài bằng nước. Nạp dịch lọc $\text{Ca}(\text{HNCN})_2$ đã được chuẩn bị theo thí nghiệm trên ngay trước khi dùng. Các thí nghiệm đã được tiến hành với 11 g sunfoclorua được làm huyền phù trong 9 ml nước và dịch lọc thuỷ phân 4 g CaCN_2 và ở pH hỗn hợp là 9, thu được các kết quả như trong bảng 10.4.

Bảng 10.4. Kết quả tổng hợp sunfocanxi

STT	Dịch thuỷ phân CaCN ₂ (ml)	Thời gian phản ứng (giờ)	Sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)
1 ⁽¹⁾	25	6	0	0
2	25	6	4,3	60
3	30	6	5,0	69
4	35	6	5,8	80
5	40	6	5,8	80
6	35	4	5,6	77
7	35	5	5,8	80
8	35	6	5,8	80
9	35	7	6,5	90
10	35	8	6,8	94
11	35	9	5,7	79
12	35	10	5,6	77
13 ⁽²⁾	290	6	47	80

Ghi chú: 1- pH dung dịch phản ứng ở 3-4, không dùng dung dịch NaOH 40% để duy trì pH; 2- tăng lượng sunfoclorua lên 90 g, lượng nước 72 ml và lượng CaCN₂ 33 g.

Từ những kết quả trong bảng 10.4 có thể có những nhận xét sau đây:

- Nếu không dùng dung dịch NaOH 40% để điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng, thì khi đó pH có thể giảm xuống 3-4, và như vậy không thu được sản phẩm mong muốn. Điều đó chứng tỏ rằng việc dùng dung dịch NaOH để giữ pH 9-10 là rất cần thiết.

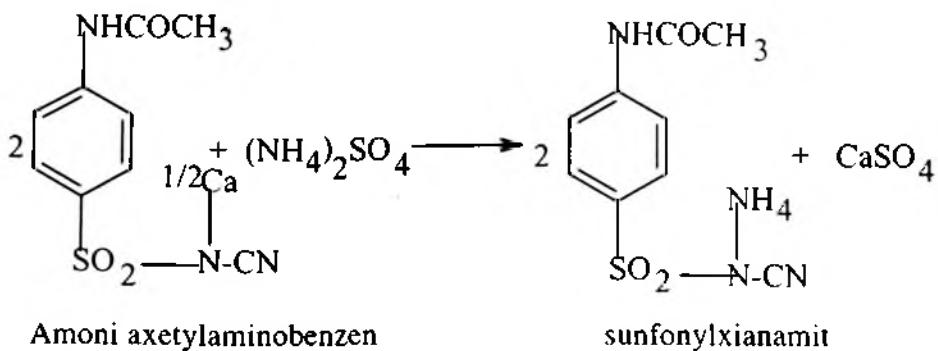
- Lượng nước dùng để thuỷ phân CaCN₂ không ảnh hưởng đến mức độ thuỷ phân, nhưng lại ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng (các thí nghiệm 2, 3, 4 và 5).

- Thời gian cần thiết cho phản ứng là 8 giờ, với thời gian này hiệu suất sản phẩm đạt 94%.

- Tăng lượng các chất đầu lên 8 lần vẫn thu được hiệu suất ổn định (so sánh thí nghiệm 8 với thí nghiệm 13).

10.4.3. Chuyển đổi ion canxi bằng ion amoni

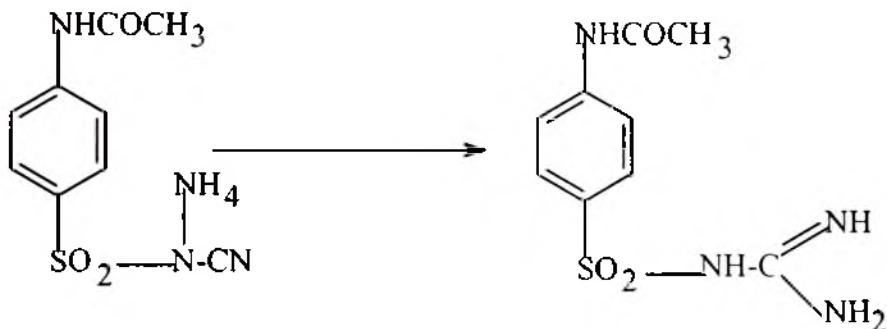
Chuyển đổi ion canxi thành ion amoni bằng tác dụng của amoni sunfat:



Để tiến hành giai đoạn chuyển đổi ion, sunfocanxi được trộn với amoni sunfat và một lượng nước gấp đôi, lượng amoni sunfat gấp rưỡi lượng sunfocanxi. Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 65°C. Lọc bỏ canxi sunfat cũng ở nhiệt độ này. Có thể dùng amoni cacbonat thay amoni sunfat, trong trường hợp này lọc bỏ amoni cacbonat. Tiến hành cô nước lọc để nâng hàm lượng amoni axetylaminobenzensunfonylxianamit (sunfoamon) lên khoảng 50%. Sau đó, làm lạnh để kết tủa amoni sunfaniylxianamit. Kết tủa này được dùng vào phản ứng đồng phân hóa nội phân tử (hay chuyển vị nội phân tử) để thu được axetysunfaguanidin.

10.4.4. Chuyển vị nội phân tử

Khi tiến hành phản ứng chuyển vị nội phân tử, muối amoni axetylamino benzensunfonylxianamit được nấu chảy ở nhiệt độ 150-170°C, sau đó, để nguội, thu được khối rắn. Trong quá trình đó, xảy ra chuyển vị nội phân tử để tạo thành *p*-axetylaminobenzensunfonylguanidin:



Đem nghiên khối chất rắn thu được trong quá trình trên, trộn với cùng lượng nước, rồi lọc, rửa và sấy khô, thu được hiệu suất định lượng *p*-axetyl aminobenzensunfonylguanidin có nhiệt độ nóng chảy 268-270°C.

Trong thực nghiệm, hai giai đoạn 3 và 4 được thực hiện liên tiếp

trong cùng một bình phản ứng. Bình phản ứng là một bình cầu ba cổ có lắp máy khuấy, sinh hàn, nhiệt kế. Nạp vào bình cầu đó hỗn hợp gồm sunfocanxi thu được theo phương pháp ở trên và lượng nước gấp ba lần. Khuấy đều, rồi cho từ từ amoni sunfat và duy trì nhiệt độ ở 65°C trong các khoảng thời gian khác nhau. Cuối phản ứng, lọc nóng hỗn hợp phản ứng để loại bỏ CaSO₄. Cho dịch lọc bay hơi đến hết nước, thu được các tinh thể sunfoammon. Thêm vào đó một lượng glyxerin đủ để dễ khuấy (khoảng 7 ml cho các thí nghiệm ở bảng 10.5), rồi nâng nhiệt độ lên 160-165°C để tiến hành phản ứng chuyển vị nội phân tử. Phản ứng được tiến hành trong 2 giờ. Sau đó, để nguội hỗn hợp phản ứng và hòa tan trong một lượng nước gấp 10 lần so với lượng sunfocanxi được dùng vào giai đoạn này. Làm lạnh và lọc trên phễu Buchner để thu được axetylsunfaguanidin khô. Sản phẩm này có nhiệt độ nóng chảy 248-252°C. Sau khi tinh chế, nhiệt độ nóng chảy của nó tăng lên 256-260°C, thực tế là trùng với dữ kiện tài liệu (256-258°C). Cách tinh chế như sau: khuấy 2,2 g axetylsunfaguanidin khô trong 60 ml nước, đun sôi cho tan. Cho vào đó 0,1 g than hoạt tính và đun sôi tiếp thêm 3 phút nữa. Lọc nóng trên phễu Buchner, làm lạnh dịch lọc bằng nước đá, khi đó axetylsunfaguanidin tinh khiết kết tủa. Tuy nhiên, có thể sử dụng axetyl sunfaguanidin khô vào giai đoạn thuỷ phân tiếp theo, không cần tinh chế. Kết quả thực nghiệm tổng hợp axetylsunfaguanidin khi dùng 5,2 g sunfocanxi, 3,7 g amoni sunfat và 18 ml nước và phản ứng ở 65°C được nêu trong bảng 10.5.

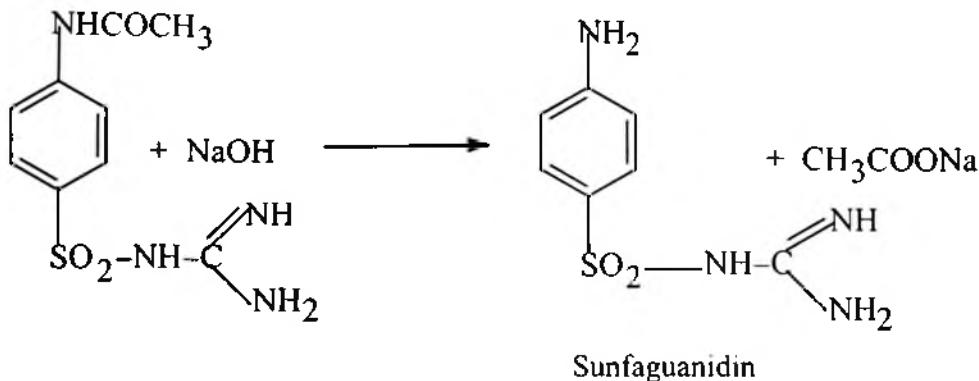
Bảng 10.5. Kết quả tổng hợp axetylsunfaguanidin

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Lượng sản phẩm khô (g)	Hiệu suất (%)
1	0,25	2,0	39
2	0,50	2,5	49
3	1,0	2,2	43
4	1,5	2,2	43
5	2,0	1,9	37
6	2,5	1,8	35
7	3,0	1,6	31

Như vậy, thời gian cần thiết để thu được axetylsunfaguanidin cao nhất (49%) là 0,5 giờ.

10.4.5. Thuỷ phân

Thuỷ phân để tách nhóm axetyl bảo vệ nhóm amin trong phân tử axetanilit và thu được sunfaguanidin. Phản ứng thuỷ phân được thực hiện ở 70°C bằng dung dịch NaOH 12%:



Sunfaguanidin không tan trong kiềm, nên khi thuỷ phân, thu được sản phẩm sunfaguanidin kết tủa.

Cũng có thể thu được sunfaguanidin từ sunfocanxi ở áp suất cao [17]. Theo phương pháp này, phải dùng dư canxi xianamit 100-140%. Cho axetylsunfonilylclorua tác dụng với dung dịch canxi hydroxianamit, sau đó, đưa hỗn hợp vào autoclave, nâng nhiệt độ lên 175-185°C trong 6 giờ cho đến khi đạt áp suất 9-11 atm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến 20°C. Kết tủa được tách ra, trong đó gồm sản phẩm sunfaguanidin có lẫn canxi cacbonat. Kết tinh lại thu được sản phẩm sunfaguanidin với hiệu suất 60-70%.

Một hướng khác tổng hợp sunfaguanidin là nấu chảy sunfocanxi ở nhiệt độ 200°C cùng với một hợp chất cho amoniacy, như muối amoni clorua hay amoni sunfat. Theo hướng này, thu được sunfaguanidin với hiệu suất 50% [18]. Nếu dùng thêm chất trợ, như canxi clorua, natri clorua, axetamit hay ure, có thể nâng cao hơn hiệu suất sản phẩm lên 72% [19]. Thực nghiệm phản ứng thuỷ phân axetylsunfaguanidin thành sunfaguanidin được tiến hành trong bình cầu dung tích 1000 ml khi dùng 2,3 g axetylsunfaguanidin và 20 ml dung dịch NaOH 10%. Dun cách thuỷ ở các nhiệt độ 40-90°C. Sau khi kết thúc phản ứng thuỷ phân (mẫu lấy từ hỗn hợp phản ứng phải tan hoàn toàn trong axit HCl 5%), làm lạnh, lọc lấy tinh thể, rửa sạch kiềm, thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm bằng cách hòa tan trong 40 ml nước cất, đun sôi, sau đó cho thêm 0,1 g than hoạt tính và

tiếp tục đun sôi trong 3 phút. Lọc nóng trên phễu Buchner. Làm lạnh dịch lọc bằng nước đá. Sunfaguanidin kết tinh. Lọc trên phễu Buchner, sấy khô, thu được sunfaguanidin có nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm dược dụng (bảng 10.6).

Bảng 10.6. Kết quả thuỷ phân axetylsunfaguanidin

STT	Nhiệt độ thuỷ phân (°C)	Thời gian (giờ)	Sản phẩm (g)		Hiệu suất (%)	Điểm chảy (°C)
			thô	tinh		
1	40	17	1,7	1,2	63	189-190
2	50	8	1,7	1,2	63	189-190
3	60	2	1,6	1,1	58	189-190
4	70	2	1,4	1,0	52	189-190
5	80	0,1	1,3	0,9	47	189-190
6	90	(*)	0,9	0,6	31	189-190

Ghi chú: *- phản ứng xảy ra rất nhanh.

Như vậy, nếu thuỷ phân ở nhiệt độ thấp hơn 60°C, thu được hiệu suất tương đối cao, nhưng thời gian kéo dài. Nếu thuỷ phân ở những nhiệt độ từ 70°C trở lên, thì tốc độ thuỷ phân tăng, nhưng hiệu suất lại giảm. Có thể là ở nhiệt độ cao, một phần sản phẩm bị kiềm phân huỷ. Ở 60°C, hiệu suất đạt được tương đối tốt, mà thời gian chỉ cần 2 giờ, sản phẩm thu được có điểm chảy 189-190°C. Theo phiếu kiểm nghiệm của Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế, sản phẩm sunfaguanidin thu được có hàm lượng C₇H₁₁O₂N₄S 98,5% và đạt tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam I.

Những kết quả chính chúng tôi thu được khi nghiên cứu quá trình tổng hợp sunfaguanidin là như sau:

- Ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2 kết quả thực nghiệm thu được tương đương với các số liệu kỹ thuật được dùng trong sản xuất công nghiệp. Hiệu suất sản phẩm phản ứng của các giai đoạn này đạt được trong giới hạn 90-94%.

- Ở giai đoạn 3, phản ứng xảy ra gần toàn lượng. Hai giai đoạn 3 và 4 được tiến hành liên tiếp nhau trong cùng một thiết bị phản ứng. Hiệu suất sản phẩm axetylsunfaguanidin thu được so với lượng sunfocanxi là vào khoảng 58%.

- Giai đoạn thuỷ phân (giai đoạn 5) được tiến hành ở nhiệt độ 60°C trong hai giờ. Hiệu suất của phản ứng này là 55-60%.

Trên cơ sở những kết quả thực nghiệm thu được và dây chuyền thiết bị giàn đoạn, đã tiến hành sản xuất thử và thu được sunfaguanidin đạt tiêu chuẩn chất lượng quy định trong Dược điển Việt Nam I (phiếu kiểm nghiệm số 172 ngày 9-5-1990 và phiếu kiểm nghiệm số 235 ngày 19-4-1991 của Viện kiểm nghiệm, Bộ Y tế [1]).

10.5. SẢN XUẤT THỬ NGHIỆM SUNFAGUANIDIN

Để chuẩn bị cho việc tổ chức sản xuất thử, đã tiến hành nghiên cứu bổ sung một số thông số công nghệ tổng hợp sunfaguanidin. Những nội dung nghiên cứu này được tiến hành song song cả trong phòng thí nghiệm và trên dây chuyền thiết bị pilot. Những kết quả tốt hơn nhận được trong phòng thí nghiệm được đưa áp dụng ngay vào việc vận hành trên dây chuyền thiết bị pilot. Ngược lại, những kết quả chưa thỏa đáng trong sản xuất thử được quay lại khảo sát thêm trong phòng thí nghiệm.

10.5.1. Nghiên cứu hoàn thiện công nghệ trong phòng thí nghiệm

10.5.1.1. Xác định điều kiện phản ứng axit closunfonic dư

Trong sản xuất, thường dùng nước đá để phân huỷ axit closunfonic dư, nhằm duy trì nhiệt độ phản ứng ở $0 \div 5^{\circ}\text{C}$. Tuy nhiên, trong điều kiện chưa đủ khả năng trang bị thiết bị lạnh, việc cung cấp nước đá có thể gặp khó khăn, hoặc phải chịu giá cao, hoặc phải chuyên chở nước đá từ xa đến (ví dụ từ Hà Nội đi Việt Trì), nhất là khi tiến hành sản xuất vào mùa đông. Do đó, chúng tôi khảo sát giai đoạn này để dự phòng phương án thay thế một phần nước đá.

Trong một số patent [13,20] có đề xuất việc thay thế một phần hay toàn bộ nước đá bằng các môi trường khác, như axit clohydric đậm đặc, dung dịch axit sunfuric 50% hay dung dịch NaCl bão hòa.

Trong mỗi thí nghiệm đã sử dụng 100 ml axit closunfonic. Sau khi nạp axit closunfonic vào bình phản ứng, làm lạnh xuống 15°C , rồi nạp axetanilit từng lượng nhỏ. Khi nạp xong axetanilit, nhiệt độ phản ứng được nâng lên $35 \div 50^{\circ}\text{C}$ và duy trì nhiệt độ đó trong 2 giờ, khuấy liên tục. Sau

khi kết thúc phản ứng sunfoclo hoá, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó, axit closunfonic dư được phân huỷ trong các môi trường khác nhau. Kết tủa sunfoclorua được lọc, rửa cho đến hết axit và hút kiệt đến độ ẩm 50%. Kết quả thu được như trong bảng 10.7.

Bảng 10.7. Ảnh hưởng của môi trường phân huỷ axit closunfonic dư đến hiệu suất sunfoclorua

STT	Môi trường phân huỷ HSO_3Cl dư	Lượng sunfoclorua thu được (g)	Hiệu suất (%)
1	Nước đá (600 g)	65,0	94
2	NaCl bão hòa (700 ml)	41,5	80
3	HCl đậm đặc (600 ml)	40,8	59
4	HCl đậm đặc (500 ml)		
	Nước đá (500 g)	65,0	54
5	NaCl bão hòa (500 ml)		
	Nước đá (500 g)	65,0	54
6	H_2SO_4 50% (500 ml)		
	Nước đá (500 g)	12,0	17

Những dữ kiện trong bảng 10.7 cho thấy có thể thay thế một phần nước đá bằng axit clohydric đậm đặc hay dung dịch NaCl bão hòa. Như vậy, trong trường hợp có khó khăn về nước đá, có thể giảm lượng nước đá đó bằng các môi trường có sẵn khác.

10.5.1.2. Ảnh hưởng của thời gian và nhiệt độ đến hiệu suất phản ứng chuyển đổi ion và phản ứng chuyển vị

Trong những thí nghiệm này xét ảnh hưởng của các yếu tố thời gian và nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất axetylsunfaguanidin (ASG) trong điều kiện các phản ứng chuyển đổi ion và chuyển vị xảy ra liên tiếp trong cùng thiết bị phản ứng.

Xuất phát từ 21g sunfocanxi đã sấy khô, huyền phù được tạo thành với 72 ml nước cát. Phản ứng chuyển đổi ion được thực hiện với 13g $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$. Khuấy liên tục và cho từ từ $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ vào huyền phù sunfocanxi, sau đó nâng nhiệt độ lên 65°C . Duy trì nhiệt độ đó trong 30 phút. Kết tủa CaSO_4 tạo thành được lọc bỏ. Dịch lọc được cô cho đến hết nước. Khi nhiệt độ lên đến khoảng 110°C , cho thêm 15 ml glyxerin. khuấy và nâng nhiệt độ từ từ. Sau hai giờ, hỗn hợp phản ứng được để nguội, rồi

cho thêm 180 ml nước lạnh để kết tủa axetilsunfaguanidin. Lọc lấy sản phẩm này. Rửa bằng nước lạnh. Sấy ở 100-105°C sản phẩm thu được có điểm nóng chảy ở 250-256°C. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.8.

Bảng 10.8. Ảnh hưởng của thời gian và nhiệt độ phản ứng chuyển vị đến hiệu suất ASG

STT	Nhiệt độ chuyển vị (°C)	Thời gian chuyển vị (giờ)	Lượng ASG (g)	Hiệu suất (%)
1	130-135	2	11,2	34
2	160-165	2	12	58
3	170-175	2	10,2	49,2
4	160-165	1,5	11,5	55,6
5	160-165	2,5	9	48,5

Từ những kết quả trong bảng 10.8 thấy rằng: Nếu tiến hành chuyển vị ở 160-165°C trong hai giờ, hiệu suất ASG thu được là tốt hơn cả.

10.5.1.3. Khảo sát riêng rẽ phản ứng chuyển đổi ion và phản ứng chuyển vị

Để đánh giá riêng về vai trò của các phản ứng chuyển đổi ion và phản ứng chuyển vị, chúng tôi đã khảo sát việc điều chế trước sunfoamoni, sau đó đưa sunfoamoni thu được vào phản ứng chuyển vị.

Trình tự tiến hành từng phản ứng gần tương tự như trong mục 10.5.1.2. Hiệu suất sunfoamoni được trình bày trong bảng 10.9.

Bảng 10.9. Kết quả nghiên cứu phản ứng chuyển đổi ion

STT	Sunfocanxi (g)	(NH ₄)SO ₄ (g)	Sunfoamoni (g)	Hiệu suất (%)
1	21	15	20,2	97
2	21	15	20,4	98
3	21	15	20,4	98
4	21	15	20,5	98,5
Trung bình			20,38	98

Như đã thấy trong bảng 10.9, trong những điều kiện được sử dụng trong các thí nghiệm của chúng tôi, phản ứng chuyển đổi ion xảy ra gần như toàn lượng.

Những lượng sunfoamoni thu được trên đây được đưa vào phản ứng chuyển vị ở 160-165°C trong 2 giờ, có mặt 15 ml glyxerin. Sau khi để nguội, hỗn hợp phản ứng pha loãng bằng 180ml nước lạnh. Khuấy đều và lọc lấy tinh thể axetylsunfaguanidin. Tinh chế lại trong nước. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.10.

Bảng 10.10. Kết quả nghiên cứu phản ứng chuyển vị

STT	Sunfocanxi (g)	ASG (g)	Hiệu suất (%)
1	20,2	11,8	57,0
2	20,4	12,1	58,0
3	20,4	12,2	59,0
4	20,5	12,6	60,5
Trung bình			58,6

So sánh các kết quả thực nghiệm ở các bảng 10.8, 10.9 và 10.10 cho thấy rằng phản ứng chuyển vị ảnh hưởng nhiều hơn đến hiệu suất axetylsunfaguanidin. Trong thực tế chúng tôi nhận thấy amoniac được giải phóng trong điều kiện phản ứng chuyển vị. Như vậy, có thể là, sau khi tạo thành, nhóm guanidin bị phân huỷ và giải phóng amoniac, từ đó làm giảm hiệu suất ASG. Rõ ràng, muốn bảo đảm hiệu suất cao của phản ứng cần phải tiến hành phản ứng trong điều kiện bảo đảm cho nhóm guanidin được bảo vệ tối đa.

10.5.1.4. Nghiên cứu phản ứng chuyển vị trong hỗn hợp muối nóng chảy

Một số tác giả đề nghị tiến hành phản ứng chuyển vị trong hỗn hợp các chất nóng chảy [18,19,21]. Trong các hỗn hợp đó liên tiếp xảy ra các phản ứng chuyển đổi ion và chuyển vị. Mặt khác, các hỗn hợp đó là nguồn cung cấp ion amoni, giúp cho việc hạn chế phân huỷ nhóm guanidin.

Hỗn hợp các chất nóng chảy có thể là CaCl_2 , NaCl , NH_4Cl , ure, axetamin, hay hỗn hợp của một vài chất đó.

Trong thực nghiệm, chúng tôi đã sử dụng hỗn hợp gồm NaCl , NH_4Cl và ure là những hợp chất dễ kiếm và giá rẻ.

Hỗn hợp NaCl, NH₄Cl và ure được trộn đều và đun nóng chảy ở 120-140°C. Hỗn hợp sunfocanxi khô được trộn trước với một lượng nhỏ NaCl. Khuấy đều hỗn hợp nóng chảy và cho vào đó từng lượng nhỏ hỗn hợp sunfocanxi và NaCl. Sau đó, từ từ nâng nhiệt độ lên 190°C. Khuấy liên tục hỗn hợp đó ở nhiệt độ 190° trong 1 giờ.

Sau đó, ngừng gia nhiệt, để hỗn hợp nguội đến chừng 150°C, rồi cho vào đó một lượng nước sôi. Đun cho tan, làm lạnh. Lọc lấy kết tủa. Tinh chế axetysunfaguanidin trong nước. Kết quả thí nghiệm được trình bày trong bảng 10.11.

Bảng 10.11. Kết quả nghiên cứu chuyển vị trong hỗn hợp nóng chảy

STT	Sunfocanxi (g)	Hỗn hợp chất tự dung (g)			Nhiệt độ (°C)	Thời gian (giờ)	ASG (g)	Hiệu suất (%)
		NaCl	NH ₄ Cl	ure				
1	10	1	3,6	3,6	170-190	0,5	5,4	55
2	10	1	3,6	3,6	170-190	1	6,5	65,4
3	10	1	3,5	3,5	195-200	1	5,4	55
4	10	0,5	2,3	2,3	190	1	7,5	75,3
5	91	8,9	31	31	190	1	7,5	75,3
6	76	7,4	25,8	25,8	185-190	1	55	73

Những kết quả trong bảng 10.11 chứng tỏ rằng phương pháp chuyển vị trong hỗn hợp nóng chảy cho phép thu được hiệu suất axetyl-sunfaguanidin cao hơn 70% so với lượng sunfocanxi. Trong thực tế, nếu trong hỗn hợp nóng chảy, tỉ lệ NH₄Cl và ure cao, thì việc khuấy trộn trở lên dễ dàng hơn. Trong điều kiện đó, thời gian được rút ngắn và tránh được việc dùng glyxerin giá cao. Kết quả này chúng tôi đã áp dụng vào sản xuất thử trên dây chuyền thiết bị pilot. Như được trình bày trong phần sau, kết quả thu được trong điều kiện sản xuất thử tương đương như trong phòng thí nghiệm.

10.5.1.5. Nghiên cứu phản ứng chuyển vị dưới áp suất

Với mục đích nhằm hạn chế sự phân huỷ nhóm guanidin trong phân tử axetyl-sunfaguanidin, có đề nghị tiến hành phản ứng chuyển vị trong điều kiện áp suất [4a]. Theo phương pháp này, quá trình tổng hợp sunfaguanidin có thể rút ngắn đi nhiều. Vì trong điều kiện như vậy, có thể xảy ra các phản ứng chuyển đổi ion, chuyển vị và thủy phân. Chúng tôi đã

tiến hành phản ứng theo hướng này nhằm thăm dò khả năng hoàn thiện công nghệ.

a. Tiến hành phản ứng chuyển vị từ sunfocanxi

Dung dịch nước amoniac đậm đặc pha với etanol 96° và cho thêm $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$. Sau đó, tạo huyền phù sunfocanxi vào hỗn hợp nói trên. Cho hỗn hợp huyền phù vào autoclave, đun lên các nhiệt độ khác nhau trong điều kiện tự áp suất.

Bảng 10.12. Kết quả thực nghiệm khi tiến hành phản ứng chuyển vị từ sunfocanxi trong điều kiện tự áp suất

STT	Sunfocanxi (g)	Nước NH_3 (ml)	Cồn 96°	$(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ (g)	Thời gian (giờ)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất	
							%	g
1	50	80	25	15	2	190	8	3,3
2	50	80	25	15	4	130	17	7
3	126	150	65	38	6	130	20	21

Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ phòng, lọc lấy kết tủa sunfaguanidin. Tinh chế trong dung dịch nước. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.12.

Từ những kết quả cho thấy hiệu suất đạt được chưa cao.

b. Tiến hành phản ứng chuyển vị từ sunfoamoni

Etanol 96° được bão hòa NH_3 trước. Sau đó tạo huyền phù sunfoamoni trong hỗn hợp trên. Nạp hỗn hợp huyền phù vào autoclave và đun lên nhiệt độ phản ứng trong điều kiện tự áp suất. Để nguội và lọc lấy kết tủa sunfaguanidin. Tinh chế trong dung dịch nước. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.13.

Bảng 10.13. Kết quả tiến hành phản ứng chuyển vị từ sunfoamoni trong điều kiện tự áp suất

STT	Sunfocanxi (g)	Dung dịch nước $\text{NH}_3/\text{etanol}$ (ml)	Thời gian (giờ)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất	
					%	g
1	18	80	5	130	30	4.5
2	18	80	5	145	35	5.2

So sánh các kết quả trong bảng 10.12 và bảng 10.13, nhận thấy rằng, trong điều kiện của chúng tôi, khi tiến hành chuyển vị từ sunfoamoni kết quả thu được là tốt hơn so với khi chuyển vị từ sunfocanxi.

Tuy nhiên, những kết quả thu được từ những thí nghiệm tiến hành phản ứng chuyển vị dưới áp suất chưa cho khả năng rút ra những kết luận chắc chắn. Nguyên nhân là do chúng tôi chưa có được thiết bị phản ứng thích hợp để có thể điều chỉnh nhiệt độ đồng đều và kiểm soát được hỗn hợp phản ứng ở trạng thái huyền phù trong suốt quá trình thực nghiệm. Dẫu sao, hướng nghiên cứu này cũng nên được tiếp tục, vì có triển vọng hoàn thiện công nghệ nhiều hơn.

10.5.1.6. Nghiên cứu phản ứng thuỷ phân

Trong công nghiệp, dung dịch NaOH thường được dùng để thuỷ phân tách nhóm axetyl. Tuy nhiên, trong điều kiện nâng nhiệt độ, nhóm guanidin tạo thành dễ bị phân huỷ dưới tác dụng của môi trường kiềm. Trong những thí nghiệm này chúng tôi tìm điều kiện để hạn chế sự phân huỷ đó.

a. Thuỷ phân dung dịch NaOH nồng độ thấp

Trong mỗi thí nghiệm chúng tôi đã dùng 12g axetylsunfaguanidin. Nồng độ dung dịch NaOH là 5 hay 10%. Phản ứng thủy phân được thực hiện ở 60°C và 80°C và tiến hành phản ứng cho đến khi kết tủa tan hoàn toàn trong dung dịch HCl 5%, ở đó xem là toàn bộ axetylsunfaguanidin đã chuyển thành sunfaguanidin. Kết tủa sunfaguanidin được lọc và kết tinh lại. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.14.

Những kết quả trong bảng 10.14 chứng tỏ rằng việc thay đổi nồng độ dung dịch NaOH từ 5 đến 10% không ảnh hưởng đến hiệu suất sản phẩm cuối cùng. Tăng nhiệt độ từ 60 đến 80° có thể rút ngắn thời gian thủy phân, nhưng hiệu suất lại giảm đáng kể.

Bảng 10.14. Ảnh hưởng của nồng độ dung dịch NaOH đến hiệu suất thủy phân

STT	Nhiệt độ (°C)	Dung dịch NaOH		Thời gian (giờ)	Sunfaguanidin (g)	Hiệu suất (%)	Điểm chảy (°C)
		ml	%				
1	60	100	5	7	5,7	58	188-190
2	60	100	10	2	5,7	58	188-190
3	80	100	5	2	4,5	47	188-190
4	80	100/10		0,1	4,5	47	188-190

Tuy nhiên, có thể trong thời gian nâng nhiệt độ lên các nhiệt độ thuỷ phân (60°C hay 80°C), sunfaguanidin đã được tạo thành và trong điều kiện đó một phần nhóm guanidin đã bị phân huỷ. Có thể dự đoán rằng, nếu rút ngắn thời gian tiếp xúc giữa axetyl sunfaguanidin và xút ở nhiệt độ thuỷ phân, thì khả năng hạn chế sự phân huỷ nhóm guanidin lớn hơn.

b. Tiến hành thuỷ phân bằng dung dịch NaOH nồng độ cao

Từ nhận xét ở phần trên, chúng tôi đã tiến hành phản ứng thuỷ phân ở gần nhiệt độ sôi của dung dịch và dùng dung dịch NaOH có nồng độ 42%, huyền phù của axetyl sunfaguanidin trong nước được đun trước lên $95\text{-}98^{\circ}\text{C}$ và chỉ khi đạt đến nhiệt độ đó, dung dịch NaOH mới được nhanh chóng thêm vào, rồi duy trì điều kiện đó trong khoảng thời gian ngắn hơn. Sau đó hỗn hợp phản ứng được hạ nhiệt độ nhanh chóng bằng cách thêm nước đá, kết tủa được lọc, rửa và tinh chế lại. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.15.

Bảng 10.15. Kết quả tiến hành thuỷ phân bằng dung dịch NaOH nồng độ cao

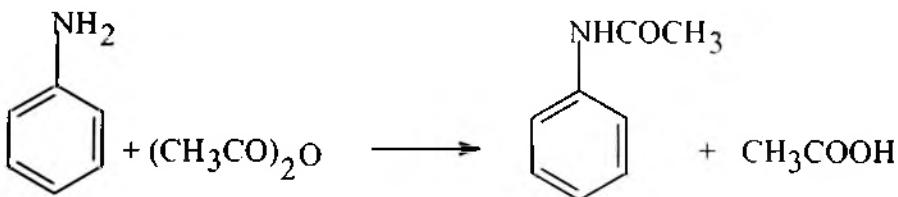
STT	ASG (g)	NaOH 42% (ml)	Thời gian (phút)	Sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)
1	2,2	5	30	1,2	45
2	3,0	12	20	3,4	67,3
3	4,7	10	15	3	76,4
4	4	10	10	2,0	83,7
5	34	100	10	30	81,3
6	42	73	10	30	83
7	63,3	118	10	46	97

Những kết quả trong bảng 10.14 và bảng 10.15 cho thấy rằng riêng một mình yếu tố nhiệt độ không gây ra sự phân huỷ mạnh nhóm guanidin. Tiếp xúc với xút trong thời gian kéo dài, thì ngay ở nhiệt độ thấp hơn cũng dẫn đến phân huỷ mạnh nhóm guanidin, làm giảm hiệu suất sản phẩm cuối cùng. Như vậy, nếu thay đổi trật tự thao tác, có thể thu được hiệu suất sản phẩm cao hơn 80%. Kết quả tương tự cũng đã đạt được khi thuỷ phân N- carbometoxysunfaguanidin.

10.5.1.7. Phản ứng tổng hợp axetanilit

Trên đây, các thí nghiệm được thực hiện khi xem nguyên liệu axetanilit là sản phẩm thương mại có sẵn. Tuy nhiên, trong thời gian qua việc cung cấp nguyên liệu này gặp trở ngại. Do đó, trong công trình của chúng tôi phải đưa vào một nội dung tổng hợp axetanilit và khi sản xuất thử, qui trình xem thử được bổ sung thêm một công đoạn.

Để tổng hợp axetanilit có thể dùng các phương pháp khác nhau. Trong công việc của chúng tôi, để sử dụng các nguyên liệu tìm được, phản ứng axetyl hoá anilin được thực hiện bằng anhydrit axetic:



Phản ứng được tiến hành trong thiết bị đun hồi lưu ở nhiệt độ sôi của anhydrit axetic (139-140°C) trong 3 giờ. Axit axetic tạo thành trong quá trình phản ứng làm xúc tác cho việc axetyl hoá. Kết tủa axetanilit được tinh chế bằng than hoạt tính trong dung dịch nước. Kết quả thực nghiệm được trình bày trong bảng 10.16.

Bảng 10.16. Kết quả thực nghiệm tổng hợp axetanilit

STT	Anilin (ml)	Anhydrit axetic (ml)	Axetanilit (g)	Hiệu suất (%)	Điểm chảy °C
1	37	42	30	55,5	114
2	74	84	66	61,0	114
3	37	45	38	68,0	114
4	820	850	866	70	113-114
5	820	850	989,7	80,0	114
6	820	850	1051,6	85,0	113-114
7	820	850	1051,5	85,0	114
8	820	850	1051,5	85,0	114

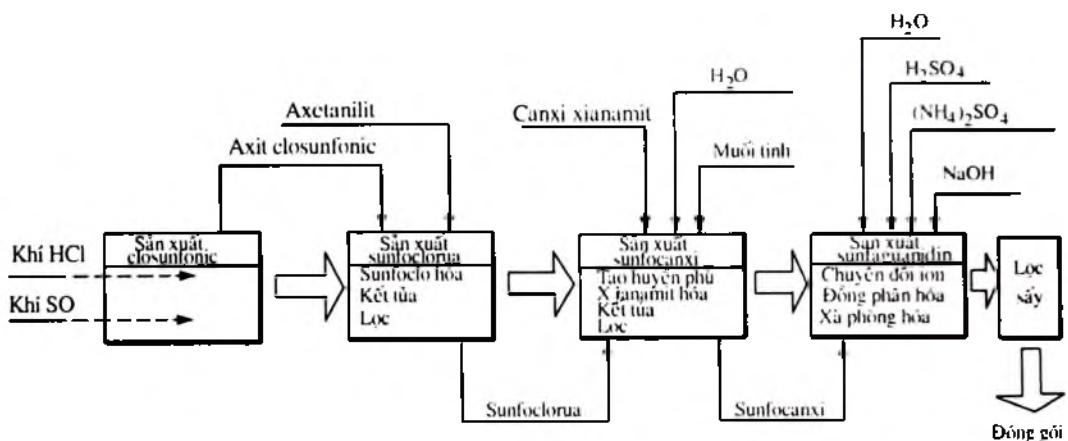
Vì một lượng axetanilit tan trong nước nên ở các thí nghiệm chúng tôi sử dụng lại dịch lọc sau khi tinh chế mè trước để hoà tan axetanilit trong mè sau. Nhờ thế, hiệu suất axetanilit tăng lên 80-85%.

Theo quy trình trên đây, chúng tôi đã sản xuất được khoảng 80kg axetanilit để dùng vào tổng hợp sunfaguanindin.

10.5.2. Nghiên cứu hoàn thiện công nghệ sản xuất sunfaguanidin trên dây chuyền thiết bị pilot

10.5.2.1. Dây chuyền thiết bị

Dây chuyền này được lắp đặt tại Công ty Vật tư và Thiết bị dược Vĩnh Phú. Sơ đồ khái của quá trình sản xuất sunfaguanidin bao gồm cả tổng hợp axit closunfonic được trình bày trên hình 10.1. Riêng công đoạn sản xuất axit closunfonic được lắp đặt tại Công ty Supephosphat và Hoá chất Lâm Thao, nơi có sẵn nguồn oleum cần thiết đáp ứng yêu cầu sản xuất.

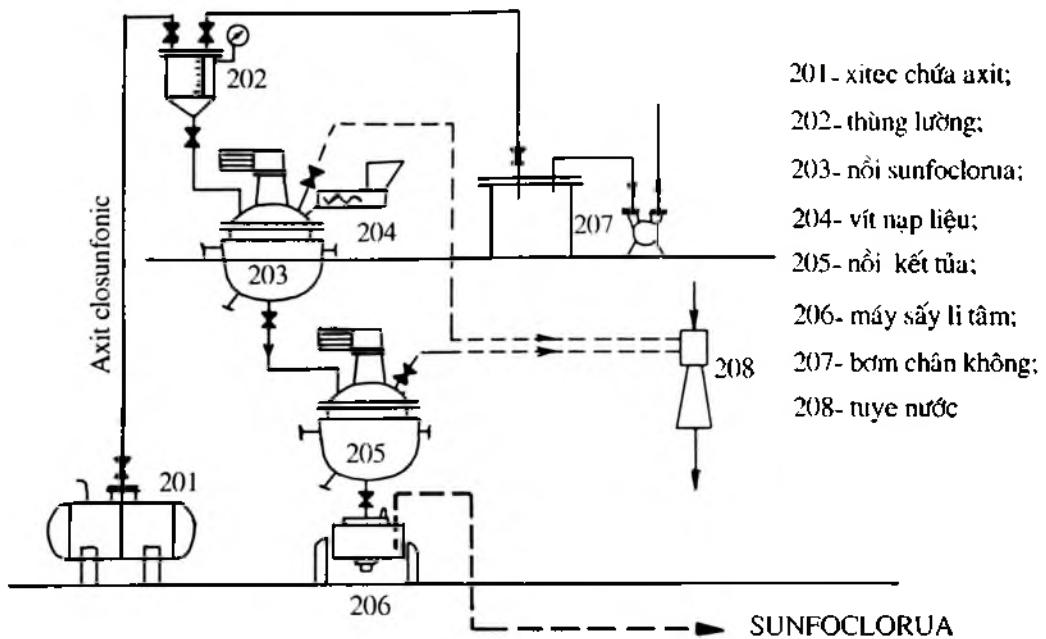


Hình 10.1. Sơ đồ dây chuyền công nghệ sản xuất sunfaguanidin

Công đoạn sản xuất sunfoclorua được nêu trên sơ đồ hình 10.2.

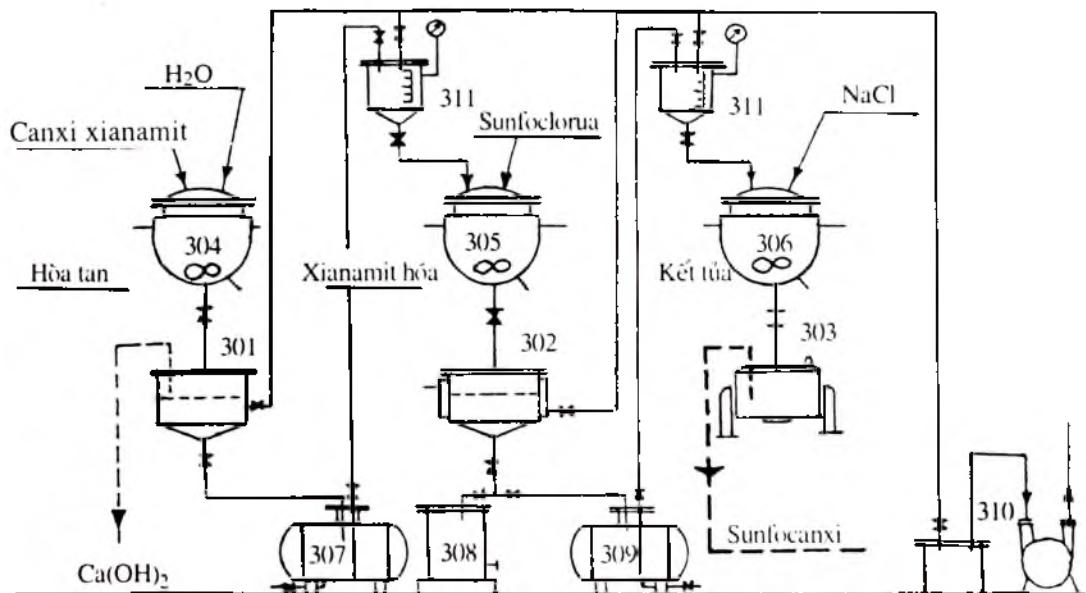
Lượng axit closunfonic cần thiết được chuyển bằng chân không từ xitec 201 lên thùng lường 202 và tháo xuống nồi sunfoclo hoá 203. Vít nạp liệu 204 nạp tiếp axetanilit vào nồi sunfoclo hoá, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 20°C-25°C. Vít nạp liệu 204 không chế tốc độ nạp axetanilit và khuấy liên tục để cho nhiệt độ trong nồi sunfoclo hoá không vượt quá 25°C. Sau khi nạp hết axetanilit, toàn bộ hỗn hợp được đun nóng lên 55-60°C trong khoảng thời gian 4-5 giờ.

Để nguội hỗn hợp và sau đó tháo từ từ xuống thiết bị kết tủa 205, trong đó có chứa hỗn hợp nước đá và giữ ở nhiệt độ 5°C. Sau khi phân huỷ hết axit closunfonic dư (không còn thấy HCl bay ra), thì tháo xuống máy vẩy ly tâm 206. Qua máy vẩy ly tâm thu được sunfoclorua ẩm. Kết tủa ở dạng này được dùng vào công đoạn tiếp theo để sản xuất sunfocanxi.



Hình 10.2. Sơ đồ công nghệ công đoạn sản xuất sunfoclorua

Công đoạn sản xuất sunfocanxi được trình bày trên hình 10.3.

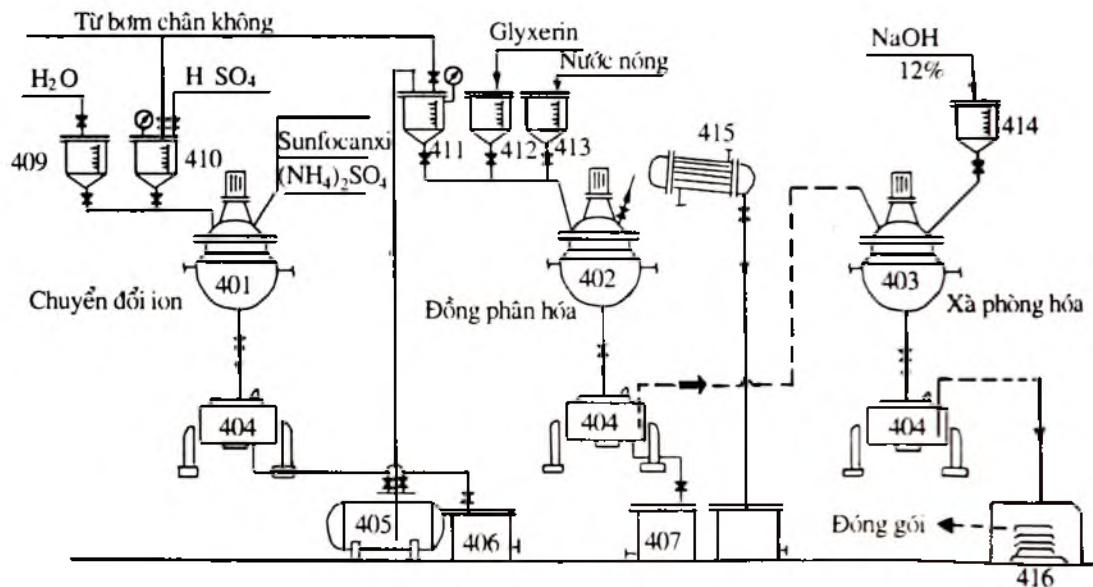


Hình 10.3. Sơ đồ dây chuyền công nghệ công đoạn sản xuất sunfocanxi

Cho canxi xianamit vào thiết bị hoà tan 304, trong đó có chứa nước lạnh, gia nhiệt nhẹ để hoà tan, thu được dung dịch canxi hydroxianamit 9-10%. Dung dịch này được lọc qua thiết bị lọc chân không 301, bỏ bã Ca(OH)₂, nước lọc đưa vào thiết bị chứa 307. Dùng chân không chuyển nước lọc này lên thùng lường 311 và tháo xuống nồi xianamit hoá (tạo sunfocanxi) 305, cho tiếp từ từ sunfoclorua ẩm vào nồi xianamit hoá với tốc độ để cho nhiệt độ trong nồi này không vượt quá 30°C. Dùng NaOH để điều chỉnh môi trường. Sau khi đã cho hết sunfoclorua cần thiết, thì đun nóng hỗn hợp lên 60°C và giữ ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Tháo dần dung dịch sunfocanxi xuống thiết bị lọc nóng 302. Nước lọc được đưa vào xitec 309, nước rửa đưa vào thùng 308 để dùng lại cho mẻ xianamit hoá tiếp theo.

Dùng chân không đưa dung dịch từ xitec 309 lên thùng lường 311, rồi tháo xuống nồi kết tủa 306 và cho vào một lượng NaCl tinh khiết. Hỗn hợp kết tủa được tháo xuống máy vẩy ly tâm 303. Nước rửa thải bỏ, sản phẩm sunfocanxi được dùng vào công đoạn tiếp theo

Công đoạn sản xuất sunfaguanidin từ sunfocanxi được nêu trên hình 10.4.



Hình 10.4. Sơ đồ dây chuyền công nghệ công đoạn sản xuất sunfaguanidin từ sunfocanxi

Nạp nước sạch vào nồi chuyển đổi ion 401. Nạp tiếp sunfocanxi, khuấy đều, trung hoà dung dịch sunfocanxi bằng axit sunfuric H₂SO₄ 65%. Sau đó, nạp tiếp (NH₄)₂SO₄.

Đun nóng hỗn hợp lên 55-60°C, lấy mẫu kiểm tra, khi quá trình chuyển đổi ion đã kết thúc, thì tháo xuống máy vẩy ly tâm 404. Lọc bỏ CaSO₄, nước cài được đưa vào xitec 405, nước rửa chứa vào thùng chứa 406 để dùng lại cho mẻ sau.

Dùng chân không chuyển nước cài từ xitec 405 lên thùng lường 411, rồi tháo xuống thiết bị đồng phân hoá 402. Đun cho bay hơi bớt nước, ngừng tụ qua thiết bị 415, chứa vào thùng 408 để dùng lại. Nâng nhiệt độ hỗn hợp trong thiết bị đồng phân hoá 402 lên 110°C, cho thêm glyxerin từ thùng lường 412. Nâng nhanh nhiệt độ lên 155-160°C. Khi hỗn hợp trong thiết bị đồng phân hoá quánh lại, thì ngừng gia nhiệt, cho thêm nước nóng, rồi làm nguội xuống 50-60°C. Sau đó, tháo xuống lọc ly tâm 404. Nước cài và nước rửa được chứa vào thùng 407 để dùng lại.

Trong nồi xà phòng hoá 403 điều chế dung dịch 12-12,5% NaOH, khuấy đều, giữ nhiệt độ ở 68-70°C. Dùng NaOH 50-60% để điều chỉnh môi trường phản ứng, sau đó để nguội và giữ ở nhiệt độ 20°C. Tháo dần xuống máy vẩy ly tâm. Nước cài cho vào thùng chứa để dùng lại. Rửa sản phẩm bằng etanol, sấy khô và đóng gói.

10.5.2.2. Sản xuất thử theo công nghệ năm công đoạn

Quy trình tổng hợp sunfaguanidin 5 công đoạn đã được mô tả trong phần 10.4, gồm sunfoclo hoá, tổng hợp sunfocanxi, chuyển đổi ion, chuyển vị và thuỷ phân.

Theo công nghệ này, chúng tôi đã tiến hành hai đợt sản xuất thử. Đợt 1 từ 8/12/1991 đến 22/12/1991. Đợt 2 từ 20/4/1992 đến 4/5/1992. Mỗi đợt tiến hành 2 mẻ thí nghiệm.

Kết quả nghiên cứu sản xuất thử trên dây chuyên thiết bị pilot theo công nghệ gồm năm công đoạn được trình bày trong bảng 10.17.

Bảng 10.17. Kết quả sản xuất thử sunfaguanidin trên dây truyền thiết bị pilot theo công nghệ năm công đoạn

Thông số Số thứ tự mẻ	1	2	3	4
Axetanilit (kg)	8	9	8	8,5
HSO ₃ Cl (lit)	30	31	30	30
Sunfoclorua (kg)	15	18	14	18
Canxi xiananit (kg)	7	8	7	8
NaOH 40% (lit)	3	3	3	3
NaCl (kg)	24	24	24	24
Sunfocanxi (kg)	10	11	10,5	11
(NH ₄)SO ₄ (kg)	6	7	6	7
Glyxerin (lit)	6,5	6,5	6,5	6,5
ASG (kg)	8	9	82	9
NaOH 10% (lit)	40	40	40	40
Than hoạt (kg)	0,15	0,15	0,15	0,15
Sunfaguanidin (kg)	2,0	2,2	1,9	2,6
Điểm chảy (°C)	189-191	188-190	188-190	188-190

Những kết quả trong bảng 10.17 chứng tỏ công nghệ năm công đoạn tuy bảo đảm thu được sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng (theo phiếu kiểm nghiệm số 615 của Viện kiểm nghiệm, Bộ Y tế) nhưng tiêu hao nguyên liệu quá cao.

10.5.2.3. Sản xuất thử theo công nghệ bốn công đoạn

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu trong phòng thí nghiệm như đã trình bày trên kia, đã áp dụng công nghệ hoàn thiện hơn gồm bốn công đoạn vào sản xuất thử trên dây chuyền thiết bị pilot. Đó là các công đoạn sunfoclo hoá, tổng hợp sunfocanxi, nấu chảy và thuỷ phân.

Theo công nghệ này chúng tôi đã tiến hành hai mẻ sản xuất thử trong đợt triển khai từ 20/8/1992 đến 31/8/1992. Kết quả sản xuất thử được trình bày trong bảng 10.18.

Bảng 10.18. Kết quả sản xuất thử sunfaguanidin trên dây chuyền thiết bị pilot theo công nghệ bốn công đoạn

Thông số	Số thứ tự mè	1	2
Axetanilit (kg)		8,7	8,7
HSO ₃ Cl (lít)		30	30
Nước đá (kg)		150	200
Sunfoclorua (kg)		12,5	12,3
CaCN ₂ (kg)		7,8	7
NaOH 40% (lít)		18	18
Sunfocanxi (kg)		10,5	9,5
NaCl (kg)		1	1
NH ₄ Cl (kg)		3,6	3,6
Ure (kg)		3,6	3,6
ASG (kg)		7,3	7
NaOH 42% (lít)		9	9
Than hoạt (kg)		0,15	0,15
Sunfaguanidin (kg)		4,8	4,5
Điểm chảy (°C)		188-189	188-189

Từ những kết quả nghiên cứu sản xuất thử theo công nghệ bốn công đoạn, đã tính mức tiêu hao các nguyên liệu chính và so sánh với các số liệu thiết kế theo công nghệ của Hunggari, các số liệu so sánh được nêu trong bảng 10.19.

Từ sự so sánh trên bảng 10.19, có thể nhận thấy rằng các kết quả thu được tương đương với các số liệu thiết kế theo công nghệ của Hunggari. Ngoài ra, trong công nghệ được sử dụng ở đây không tiêu hao glyxerin, (NH₄)₂SO₄ và etanol. Khác với công nghệ của Hunggari, trong công nghệ này có sử dụng NH₄Cl và ure. Tuy nhiên, những hợp chất đó dễ tìm trên thị trường trong nước với giá rẻ hơn nhiều so với glyxerin và (NH₄)₂SO₄.

Kết quả thu được khi tiến hành sản xuất thử trên dây chuyền thiết bị pilot tương đương với các kết quả trong phòng thí nghiệm. Như vậy hoàn toàn có thể khẳng định rằng những số liệu thu được là đủ để lập luận chứng kinh tế-kỹ thuật cho một dự án sản xuất công nghiệp.

Bảng 10.19. So sánh các kết quả nghiên cứu sản xuất thử với các số liệu thiết kế theo công nghệ của Hunggari
 (Tính theo đơn vị trọng lượng cho một đơn vị sản phẩm).

	Kết quả nghiên cứu	Số liệu Hunggari
Axetanilit	1,87	1,85
HSO ₃ Cl	10,96	9,10
CaCN ₂	1,59	2,01
NaCl	1,80	2,65
(NH ₄) ₂ SO ₄	-	0,56
NH ₄ Cl	0,77	-
Ure	0,77	-
Glyxerin	-	0,0158
Etanol 96%	-	0,00362
NaOH 96%	0,81	0,575

Như vậy là, đã nghiên cứu cải tiến công nghệ năm công đoạn thành công nghệ bốn công đoạn. Các kết quả thu được trong phòng thí nghiệm và trên dây chuyền thiết bị pilot theo công nghệ này có thể là tương đương với những số liệu thiết kế theo công nghệ của Hunggari.

Đã sản xuất được một lượng sản phẩm sunfaguanidin đạt tiêu chuẩn chất lượng như quy định trong Dược điển Việt Nam I (theo phiếu kiểm nghiệm của Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế).

Các sản phẩm khác như axetanilit và axit closunfonic đã được sản xuất chứng tỏ sự tương ứng về công suất của dây chuyền thiết bị sản xuất axit closunfonic và khả năng đáp ứng nhu cầu về axetanilit.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Tuyên và các cộng tác viên. Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu sunfaguanidin. Báo cáo nghiên cứu đề tài cấp nhà nước mã số 64C-0204, Hà Nội 1990.
2. Mai Tuyên và các cộng tác viên. Nghiên cứu công nghệ sản xuất sunfaguanidin. Báo cáo nghiên cứu giai đoạn sản xuất thử nghiệm tại Việt Trì, Hà Nội, 1992.

3. Bộ Y tế,Ban Tư vấn sử dụng kháng sinh. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, Hoàng Tích Huyền chủ biên, NXB Y học, Hà Nội, 2001, tr.20.
4. Từ điển bách khoa dược học. NXB Từ điển Bách khoa, Hà Nội, 1999, tr.579.
5. P.K.Nargund. US.Pat. No.3,461,143 (Aug.12, 1969): Production of Sulfaguanidine.
6. Препартивная хими.,Москва,1964. стр.168.
7. Unit Process in Organic Chemical Industry. P.Desikan and T.C.Sivakumar ed., 1981, pp.11-42.
8. Л.Павлов, С.Стаиев, В.Камедулески. Технология на химико-фармацевтичните производства, т.2,"Техника", София, 1969, стр.141.
9. E.Haach, R.Jacev. Deutsch Pat. No.752 572 (1949).
10. В. А.Пальм. Описание изобретения к авторскому свидетельству (СССР), No.116592 (1957).
11. Т.А.Коротенко и др.Описание изобретения к авторскому свидетельству (СССР), No.1268570 (1985).
12. Э.Е.Джильберт. Сульфирование органических соединений. "Химия", Москва, 1959,стр.87.
13. E.Haach, R.Jacev. Deutsch Pat., No.752572 (1940).
14. C.Knopp, E.Haach, C.Behrish. Deutsch Pat., No.3428 (1953).
15. A.I.Vogel. Elementary Prctical Organic Chemistry, Part 1, London, 1959, p.326.
16. P.S.Winnek, G.W.Anderson, H.W.Marson, H.E.Faith, R.O.Roblin Jr. J.Amer. Chem. Soc., 64, 1682 (1942).
17. W.Loop, E.Luhrs. Deutsch Pat., No.805515 (1951).
18. A.Rudnick et al. Pol.Pat.No.54533 (1968).
19. P.S,Winnek, H.E.Faith. US.Pat. No.2,380,006 (July 10, 1945).
20. W.Hennel. Pol.Pat. No.42934 (1960).
21. E.Haack, R.Jacob. Deutsch Pat.No.752372 (1949).
22. D.Nesteruk-Szbekompek. Prysemst.Chem., 40, 34 (1961) CA 55, 22204 (1961).

Chương 11

TỔNG HỢP SUNFADIMIDIN

11. I. MỞ ĐẦU

Sunfadimidin là một loại sunfamit hiện nay vẫn được dùng khá phổ biến, nhất là ở Việt Nam. Ngành y tế nước ta xem sunfadimidin là một trong những thứ thuốc thiết yếu, bởi vì nó có phổ kháng khuẩn khá rộng và lại ít độc hại hơn các sunfamit khác. Sunfadimidin có tác dụng trên cả vi khuẩn Gram âm, Gram dương, trực khuẩn hủi, sốt rét, vi khuẩn liên cầu, phế cầu, lậu cầu và *Escherichia coli*. Vì thế, sunfadimidin đã được dùng để chữa các bệnh nhiễm trùng đường ruột, đường tiết niệu, đường hô hấp, viêm da nhiễm trùng và cả bệnh viêm màng não. Gần đây, người ta còn có xu hướng thay thế sunfametoxazol trong bactrim bằng sunfadimidin, vì nó ít gây phản ứng phụ. Nhìn chung, sunfadimidin là một loại sunfamit có nhiều ưu việt hơn, nên có nhu cầu sử dụng trong thực tế lâm sàng [1].

Tuy vậy, sunfadimidin cũng như hầu hết các loại thuốc dược phẩm khác, Việt Nam đều phải nhập ngoại. Hàng năm có khoảng 80% tiền thuốc trong nước là để nhập dược phẩm, trong đó riêng ngoại tệ dùng nhập khẩu thuốc kháng sinh chiếm 40%. Vì vậy, nghiên cứu tổng hợp hóa dược trong nước chiếm một vị trí quan trọng trong chương trình nghiên cứu khoa học cấp quốc gia của ngành Y tế.

Tổng hợp sunfadimidin được thực hiện theo nội dung đề tài khoa học công nghệ cấp Nhà nước về tạo nguồn nguyên liệu hóa dược giai đoạn 1991-1994 [2].

Nhiệm vụ của đề tài này là nghiên cứu xác định các thông số kỹ thuật của quá trình tổng hợp hóa học sunfadimidin, làm cơ sở cho việc soạn thảo một công nghệ khả thi để triển khai sản xuất được loại thuốc này nhằm đáp ứng nhu cầu chữa bệnh của nhân dân.

11.2. GIỚI THIỆU CHUNG VỀ SUNFADIMIDIN

11.2.1. Thành phần hóa học

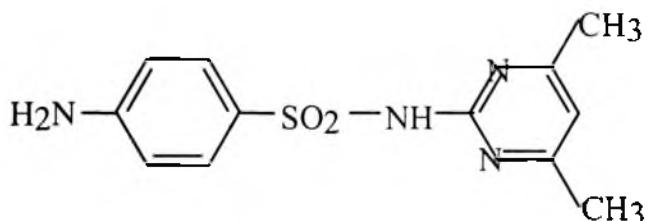
Tên hóa học: 4-amino-N-(4,6-dimetyl-2-pirimidinyl)-benzen-sunfanamit.

Các tên khác: sunfadimezin, sunfamethazin, mejenal, sunfadin, sunmet, sunfadimit, ...

Công thức phân tử: $C_{12}H_{12}N_4O_2S$.

Phân tử lượng: 278,34.

Công thức cấu tạo:



11.2.2. Tính chất vật lý

Sunfadimidin là chất bột trắng hay trắng ngà, không mùi, vị hơi đắng.

Nhiệt độ nóng chảy: 196-200°C (Dược điển Việt Nam I), cũng có tài liệu công bố nhiệt độ nóng chảy là 176 °C (The Merck Index), 178-9°C, 198-9°C, 205-7°C (English edition), hay 197-9°C (British Pharmaceutical codex, 1968).

Độ tan: rất khó tan trong nước và trong ete; khó tan trong cloroform; tan trong nước sôi, trong cồn và trong axeton; dễ tan trong các axit vô cơ loãng và trong các dung dịch hydroxit kiềm.

Độ tan trong nước ở pH 7 như sau:

Nhiệt độ (°C)	Độ tan (mg/100ml HOH)
29	150
37	193
100	Tan nhiều

Khi pH tăng lên, độ tan cũng tăng nhanh.

11.2.3. Độc tính

- Sunfaguanidin LD₅₀= 1000 mg/kg
- Sunfadimidin LD₅₀= 1700-1800 mg/kg

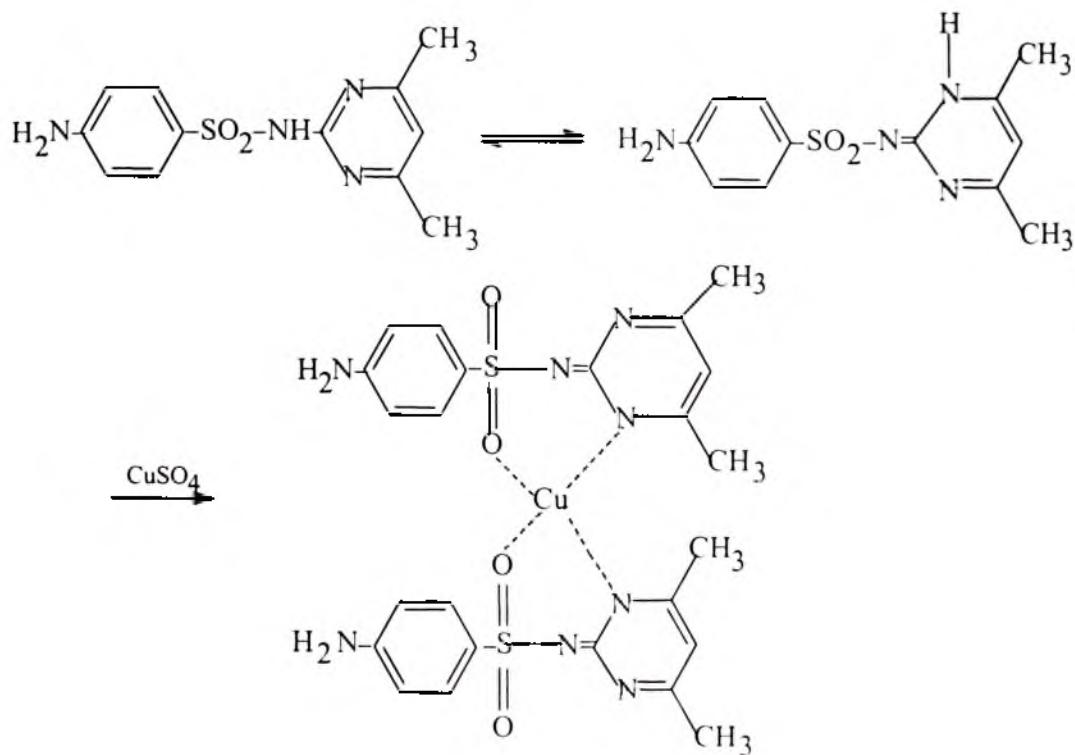
Như vậy, xét về tính độc đối với cơ thể thì sunfadimidin ít độc hơn so với sunfaguanidin.

11.2.4. Xác định sunfadimidin

11.2.4.1. Các phương pháp hóa học

Phân tích nguyên tố: C 51,78%; N 20,13%; S 11,52%; O 11,50%; H 5,07%.

Vì có cấu tạo chứa nhân dị vòng, sunfadimidin có khả năng tạo phức với các ion kim loại nặng như: Cu²⁺, Co²⁺, ... Các phân tử sunfadimidin sau khi tautome hóa có thể tham gia tạo phức theo phương trình sau:



Phức với đồng sunfat có màu vàng sau chuyển nhanh sang màu nâu; còn phức của CoCl_2 có màu tím hồng nhạt. Ngoài ra, khi oxi hóa sunfadimidin bằng H_2O_2 với sự có mặt của FeCl_3 , tạo thành màu nâu đặc trưng. Đó là những phương pháp hóa học thông dụng để định tính sunfadimidin.

11.2.4.2. Các phương pháp vật lý

a. Phổ tử ngoại

Các dữ kiện tử ngoại của sunfadimidin được ghi trong bảng 11.1.

Bảng 11.1. Các dữ kiện tử ngoại đối với sunfadimidin

STT	Dung môi	λ (nm) ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$)	λ' (nm) ($E^{1\%}_{1\text{cm}}$)
1	HOH	241 (670)	257 (776)
2	NaOH (0,01N)	243 (765)	257 (776)
3	HCl (0,01N)	241 (561)	297 (266)

b. Phổ hồng ngoại

Phổ chuẩn của sunfadimidin ghi ở dạng viên nén với KBr, trong vùng từ 400 cm^{-1} đến 2000 cm^{-1} có các đỉnh đặc trưng sau:

- 1645 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết C-N trong vòng pirimidin.
- $1590-1600 \text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động của nhân thơm.
- Ngoài ra cũng có các đỉnh đặc trưng cho liên kết của nhóm SO_2 , CH_3 , C-H, ...

Tiêu chuẩn Dược điển của sunfadimidin như sau:

Hàm lượng clorua không quá 0,02%;

Hàm lượng sunfat không quá 0,05%;

Hàm lượng arsen không quá 0,0002%;

Tro sunfat không quá 0,2%;

Kim loại nặng không quá 0,001%;

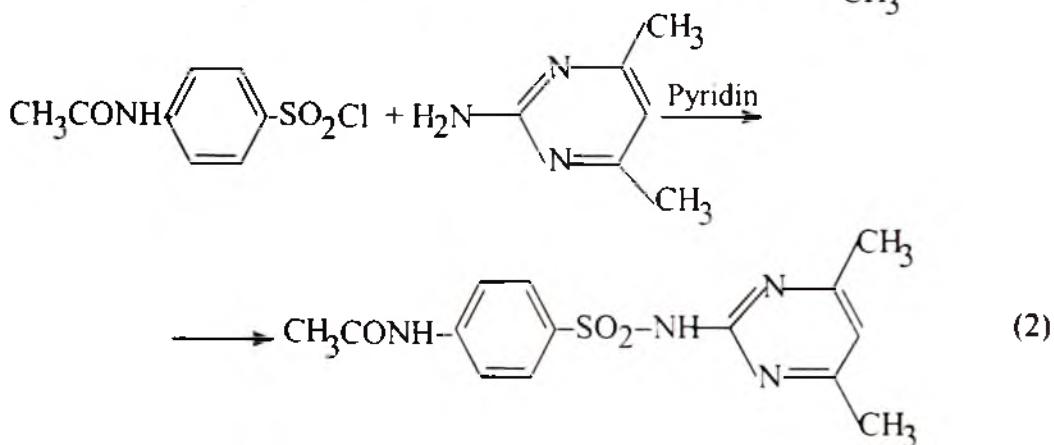
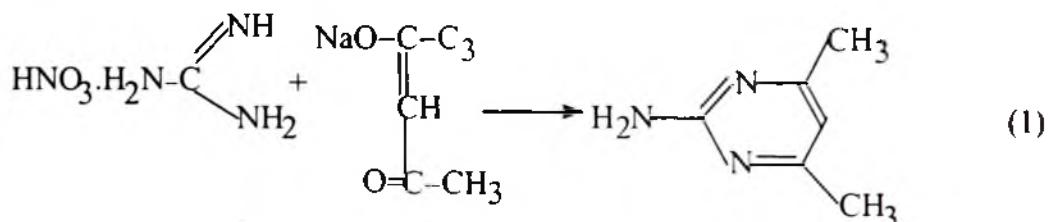
Hàm lượng $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ đạt 99,0%.

11.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP SUNFADIMIDIN

Trên Thế giới, việc tổng hợp sunfadimidin đã được thực hiện từ vài chục năm qua bằng nhiều phương pháp khác nhau, nhưng tựu trung lại đều theo hai hướng chính như sau.

11.3.1. Hướng thứ nhất

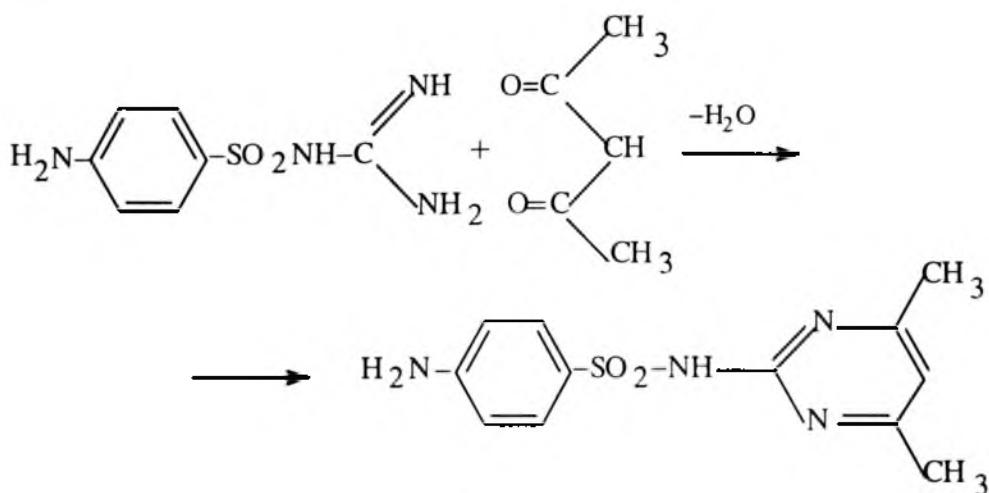
Đi từ guanidin tổng hợp nhân pyrimidin thế (2-amino-4,6-dimethylpyrimidin), sau đó tiến hành phản ứng axyl hóa 2-amino-4,6-dimethylpyrimidin bằng *p*-axetylaminobenzensulfoclorua, rồi thủy phân tạo thành sản phẩm:



Theo sơ đồ trên, giai đoạn cơ bản của quá trình tổng hợp là điều chế nhân pyrimidin bằng phản ứng ngưng tụ (1), phản ứng (2) phải thực hiện trong môi trường piridin khan, đây là những khó khăn đáng kể khi thực hiện trong công nghiệp.

11.3.2. Hướng thứ hai

Ngưng tụ trực tiếp sunfaguanidin với axetylaxeton và tách nước theo phương trình:



Chúng tôi đã chọn hướng tổng hợp thứ hai, vì đây là cách tổng hợp thuận tiện. Hơn nữa, trong giai đoạn nghiên cứu trước, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu triển khai công nghệ sản xuất sunfadimidin, đó là một điều kiện thuận lợi đáng kể để tổng hợp sunfadimidin phù hợp với thực tế nước ta. Còn axetylaxeton là thương phẩm có nhiệt độ sôi 139-141°C (760 mmHg), tỉ khối $d=0,9721$ (ở 25°C), chiết suất $\eta = 1,4541$.

11.4. NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP SUNFADIMIDIN

Phản ứng trực tiếp giữa sunfaguanidin với axetylaxeton thực chất là phản ứng ngưng tụ tách nước, đóng vòng. Phản ứng này thường xảy ra chậm và phụ thuộc nhiều vào xúc tác cũng như môi trường. Để xây dựng một quy trình công nghệ phù hợp và hiệu quả nhất đối với điều kiện nước ta, chúng tôi phải khảo sát và xác định các thông số tối ưu của phản ứng như: nhiệt độ, thời gian, dung môi, xúc tác, nhằm thu được hiệu suất cao nhất.

11.4.1. Phản ứng không cần dung môi

Axetylaxeton có thể hòa tan được một phần sunfaguanidin, cho nên chúng tôi dùng nó vừa làm tác nhân phản ứng vừa làm dung môi cho phản

ứng đóng vòng. Trong trường hợp này, chúng tôi đã xác định điều kiện tối ưu về tỷ lệ mol các chất phản ứng, nhiệt độ và thời gian phản ứng. Kết quả được ghi trong bảng 11.2.

Bảng 11.2. Ảnh hưởng của tỷ lệ mol giữa axetylaxeton (AA) và sunfaguanidin (SG)

STT	AA/SG (mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	0,8	15	140	198-9	55
2	0,9	15	140	197-8	66
3	1,0	15	140	197-8	78
4	1,1	15	140	197-8	78
5	1,5	15	140	197-8	77
6	2,0	15	140	198	78
7	2,5	15	140	197-8	74

Từ bảng 11.2 thấy rằng, tỷ lệ mol phù hợp nhất là AA/SG bằng 1,0 đến 1,1. Nếu tỷ lệ này thấp hơn 1, sunfaguanidin không phản ứng hết, còn nếu tỷ lệ này cao hơn 2,5 thì axetylaxeton dư quá nhiều, gây khó khăn khi xử lý sản phẩm và cũng làm hiệu suất giảm. Tuy nhiên, tỷ lệ AA/SG trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 hiệu suất thay đổi không đáng kể, có lẽ khi đó phản ứng đã đạt trạng thái cân bằng, vì thế tăng lượng axetylaxeton quá dư là không cần thiết.

Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đã được khảo sát trong giới hạn từ 8 giờ đến 72 giờ. Kết quả được trình bày ở bảng 11.3.

Bảng 11.3. Ảnh thời gian phản ứng đến hiệu suất

STT	AA/SG (mol/mol)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Thời gian phản ứng (giờ)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1	140	8	198	40
2	1,1	140	10	197-8	76
3	1,1	140	15	198	78
4	1,1	140	24	198-9	76
5	1,1	140	30	197-8	78
6	1,1	140	50	198	77
7	1,1	140	72	198-9	78

Qua bảng 11.3 có nhận thấy rằng khi thời gian phản ứng tăng đến 10 giờ thì hiệu suất tăng khá nhanh, nhưng khi thời gian tăng từ 10 giờ đến 15 giờ thì hiệu suất tăng chậm và đạt cực đại (78%), sau đó kéo dài thời gian tới 72 giờ hiệu suất hầu như không tăng. Như vậy, phản ứng chỉ nên thực hiện trong khoảng thời gian 15 giờ. Có thể là phản ứng chỉ thực hiện nhanh trong vài giờ đầu, sau đó do hình thành sunfadimidin, sản phẩm này lại ít tan trong axetylaxeton, tạo nên hỗn hợp rắn làm giảm tốc độ phản ứng.

Có lẽ vì muốn tăng tốc độ phản ứng, nhất là trong thời gian đầu nên nhiều tác giả đã thực hiện phản ứng trong điều kiện tăng nhiệt độ bên ngoài bình phản ứng [3, 5, 6]. Khi nghiên cứu vấn đề này chúng tôi thấy, nếu nhiệt độ bên ngoài bình phản ứng thấp dưới 100°C, thì hiệu suất phản ứng giảm rõ rệt (chỉ khoảng 30-40%), nhưng khi nhiệt độ tăng lên 170 °C hay 190 °C như một số tài liệu thì hiệu suất cũng không tăng. Theo kết quả thực nghiệm của chúng tôi (bảng 11.4), nhiệt độ chỉ cần đạt 140 °C là hiệu quả nhất, vì khi đó cũng vừa đạt nhiệt độ sôi của dung dịch trong bình phản ứng và cũng là nhiệt độ cao nhất mà dung dịch có thể đạt được. Khi nhiệt độ bên ngoài thấp hơn thì dung dịch chưa sôi, phản ứng diễn ra chậm, ngược lại khi tăng nhiệt độ bên ngoài trên 150 °C thì nhiệt độ bên trong của dung dịch phản ứng cũng không tăng hơn được (trừ phần thành bình) do đó hiệu suất không tăng.

Bảng 11.4. Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng

STT	AA/SG (mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1	10	80	198-9	20
2	1,1	10	100	197-8	42
3	1,1	10	140	198-9	76
4	1,1	10	150	197-8	76
5	1,1	10	170	197-8	75
6	1,1	10	190	197-8	76

Tóm lại, nếu thực hiện phản ứng không cần dung môi thì tỷ lệ AA/SG là 1/1; thời gian phản ứng là 15 giờ; nhiệt độ phản ứng là 140 °C. Đó là những điều kiện tối ưu của phản ứng tổng hợp sunfadimidin. Tuy vậy, nhìn chung hiệu suất chưa cao, nên chúng tôi đã dùng dung môi khác

cho phản ứng ngưng tụ như: etanol, nước, dung dịch axit axetic, và dung dịch đậm natri axetat. Sau đây là kết quả nghiên cứu đó.

11.4.2. Phản ứng trong etanol

Khi cho thêm etanol vào hỗn hợp phản ứng gồm sunfaguanidin và axetylaxeton với các tỉ số khác nhau, đã thu được các kết quả như trong bảng 11.5.

Bảng 11.5. Hiệu suất phản ứng trong etanol

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Thời gian phản ứng (giờ)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1/1,0/20	78-80	10	197-8	50
2	1,1/1,0/20	78-80	12	197-8	52
3	1,1/1,0/20	78-80	19	198	58
4	1,1/1,0/20	78-80	24	198	58
5	1,1/1,0/20	78-80	34	198-9	60
6	1,1/1,0/20	78-80	50	197-8	60

Như đã thấy, trong dung môi etanol hiệu suất phản ứng thấp hơn khi phản ứng trực tiếp vì nhiệt độ sôi của dung môi thấp. Mặt khác khả năng hòa tan sunfaguanidin của etanol cũng kém. Khi tăng thời gian phản ứng lên thì hiệu suất thay đổi không đáng kể.

11.4.3. Phản ứng khi thêm nước

Nước vừa có khả năng hòa tan sunfadimidin ở nhiệt độ sôi, đồng thời có tác dụng xúc tiến quá trình enol hoá axetylaxeton, cho nên tiến hành phản ứng ngưng tụ có thêm nước, chúng tôi thấy hiệu suất tăng lên và khá ổn định. Bảng 11.6 trình bày kết quả khảo sát tỷ lệ nước đưa vào hỗn hợp phản ứng.

Như vậy, nước vừa có tác dụng xúc tác vừa làm dung môi, mặt khác nước pha loãng hỗn hợp phản ứng và tốc độ phản ứng giảm đi. Một lượng nước thích hợp đủ để xúc tác phản ứng và chưa làm giảm đáng kể sự va chạm hiệu quả của các cấu tử tham gia phản ứng được xác định trong các thí nghiệm thứ 4 và 5 trong bảng 11.6.

Bảng II.6. Xác định lượng nước cần dùng trong phản ứng

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Thời gian phản ứng (giờ)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1/1,0/10	100	30	198	70
2	1,1/1,0/20	100	30	197-8	75
3	1,1/1,0/30	100	30	197-8	77
4	1,1/1,0/50	100	30	198-9	81
5	1,1/1,0/70	100	30	198	81
6	1,1/1,0/120	100	30	197-8	78
7	1,1/1,0/120	100	30	198	71

Thời gian thích hợp cho phản ứng được xác định bằng các thí nghiệm như được trình bày trong bảng 11.7.

Bảng II.7. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng trong nước

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1/1,0/50	8	100	198	63
2	1,1/1,0/50	10	100	197-8	74
3	1,1/1,0/50	20	100	198-9	75
4	1,1/1,0/50	30	100	197-8	81
5	1,1/1,0/50	40	100	198	79
6	1,1/1,0/50	55	100	197-8	82
7	1,1/1,0/50	72	100	198-9	82
8	1,1/1,0/50	75	100	198-9	82

Từ kết quả thí nghiệm có thể nhận xét rằng, ở giai đoạn đầu khi thời gian tăng, hiệu suất cũng tăng, từ 30 giờ trở lên hiệu suất tăng không đáng kể.

Như vậy, để có hiệu quả kinh tế nhất, chỉ nên thực hiện phản ứng trong khoảng 30 giờ.

So sánh hiệu suất phản ứng khi dùng dung môi nước với khi không dùng dung môi cho thấy rằng, nhìn chung phản ứng trong dung dịch nước cao hơn, mặc dù nhiệt độ phản ứng thấp hơn. Điều này chứng tỏ vai trò xúc tác của nước trong việc enol hoá nhóm xeton. So với etanol, thì khả năng này của nước cũng cao hơn, cho nên dùng etanol ít hiệu quả hơn.

11.4.4. Phản ứng trong dung dịch axit

Trong một số tài liệu tham khảo, người ta có sử dụng axit trong dung dịch nước để xúc tiến cho phản ứng ngưng tụ tạo thành sunfadimidin. Tuy nhiên, vì axit cũng có khả năng tác dụng với nhóm amin tạo thành muối, cho nên nếu nồng độ axit quá cao lại làm giảm hiệu suất phản ứng. Việc xác định nồng độ thích hợp cho phản ứng này được đưa ra ở bảng 11.8.

Bảng 11.8. Ảnh hưởng của nồng độ axit đến hiệu suất

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	AcOH (%)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	1,1/1,0/50	24	100	5	197-8	78
2	1,1/1,0/50	24	100	10	196-7	78
3	1,1/1,0/50	24	100	15	198	83
4	1,1/1,0/50	24	100	20	197-9	82
5	1,1/1,0/50	24	100	25	197-8	75
6	1,1/1,0/50	24	100	30	197	73

Nồng độ axit tối ưu là 15%. Ở nồng độ này, hiệu suất phản ứng trong thời gian 24 giờ là cao hơn hiệu suất khi không dùng axit trong những khoảng thời gian dài hơn. Như vậy, có thể thấy ra suy nghĩ rằng nếu tăng thời gian phản ứng ở nồng độ axit 15% thì hiệu suất sẽ tăng thêm nhiều nữa. Chúng tôi đã kiểm tra điều suy diễn này bằng cách tiến hành phản ứng ở cùng điều kiện trong thời gian 35 giờ và 70 giờ. Kết quả cho thấy khi tăng thời gian phản ứng hiệu suất thay đổi không đáng kể (84 và 83%).

Nghiên cứu kết quả các phản ứng trong dung dịch axit, trong nước, trong etanol và trong axetylaxeton cho phép nhận xét rằng: trong axit hiệu suất cao nhất, sau đó lần lượt là nước, axetylaxeton và etanol. Còn xét đến thời gian để đạt đến hiệu suất cực đại nhanh nhất là axetylaxeton, sau đến nước có axit và nước (15 giờ, 24 giờ và 30 giờ).

Xét về số mol axetylaxeton, số mol HOH và nồng độ axit cần dùng trong các trường hợp trên, nhận thấy có sự tương tự nhau: trong phản ứng trực tiếp, nếu tăng dần số mol AA, thì hiệu suất tăng dần đến cực đại rồi giảm dần; trong phản ứng với dung môi nước, nếu lượng nước tăng dần hiệu suất cũng biến đổi tương tự; khi phản ứng trong dung dịch axit, nồng độ axit tăng dần hiệu suất qua cực đại và giảm dần.

11.4.5. Phản ứng trong dung dịch có pH khác nhau

Về lý thuyết, proton H⁺ trong hỗn hợp có thể có tác dụng xúc tác đối với phản ứng ngưng tụ. Tuy nhiên trong quá trình phản ứng, nồng độ các chất tham gia phản ứng liên tục thay đổi, làm cho tỷ lệ giữa proton và chất phản ứng cũng bị thay đổi. Duy trì hỗn hợp phản ứng ở giá trị pH ít bị biến đổi trong suốt thời gian phản ứng có thể có ý nghĩa quyết định khả năng nâng cao hiệu suất phản ứng. Các dung dịch đậm có thể đáp ứng được phần nào yêu cầu nói trên. Một công trình nghiên cứu mới nhất về tổng hợp sunfadimidin cũng đã đề cập đến việc dùng dung dịch đậm natri axetat, và phản ứng thu được hiệu suất trên 90%. Theo hướng này chúng tôi chuẩn bị hai loại dung dịch đậm natri axetat có pH khác nhau: dung dịch thứ nhất có pH 1-2; dung dịch thứ hai có pH 4-5.

Đã tiến hành phản ứng ngưng tụ trong dung dịch đậm thứ nhất ở 100°C trong 17 giờ. Kết quả được nêu trong bảng 11.9.

Bảng 11.9. Chọn lượng dung dịch có pH bảng 1-2

STT	AA (mol)	SG (mol)	Dung dịch đậm I (ml)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	0,11	0,10	15	198-9	59
2	0,11	0,10	20	197-8	67
3	0,11	0,10	30	198	76
4	0,11	0,10	40	198-9	55

Lượng dung dịch đậm thích hợp là 30 ml cho hỗn hợp phản ứng gồm 0,11 mol AA và 0,10 mol SG. Sử dụng tỷ lệ này chúng tôi thực hiện một số phản ứng với thời gian dài hơn. Kết quả là khi kéo dài thời gian, hiệu suất tăng trong khoảng từ 17 giờ đến 50 giờ, sau đó không những không tăng mà còn hơi giảm (bảng 11.10).

Bảng 11.10. Sự phụ thuộc giữa hiệu suất và thời gian

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	0,11/0,10/30	17	100	198	76
2	0,11/0,10/30	30	100	197-8	83
3	0,11/0,10/30	34	100	197-8	84
4	0,11/0,10/30	50	100	198	80
5	0,11/0,10/30	72	100	198-9	74

Khảo sát khả năng phản ứng trong dung dịch đệm thứ hai, kết quả được trình bày trong bảng 11.11.

Bảng 11.11. Chọn lượng dung dịch có pH bằng 4-5

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Thời gian phản ứng (giờ)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	0,11/0,10/15	20	100	198	78
2	0,11/0,10/20	20	100	197-8	81
3	0,11/0,10/30	20	100	197-9	83
4	0,11/0,10/40	20	100	197-8	80

Chúng tôi đã chọn lượng dung dịch đệm II là 30 ml cho hỗn hợp phản ứng gồm 0,11 mol AA và 0,10 mol SG. Thời gian phản ứng được tiến hành khảo sát trong khoảng từ 12 giờ đến 72 giờ. Bảng 11.12 cho thấy, khi thời gian tăng thì hiệu suất cũng tăng nhưng so với các trường hợp khác hiệu suất tăng chậm hơn, từ 30 giờ trở lên hiệu suất gần như ổn định với mức 90%. Như vậy, đây là một dung môi đã cho hiệu suất cao và ổn định nhất.

Bảng 11.12. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất

STT	AA/SG/EtOH (mol/mol/mol)	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Thời gian phản ứng (giờ)	Điểm chảy (°C)	Hiệu suất (%)
1	0,11/0,10/30	100	12	198	64
2	0,11/0,10/30	100	17	197-8	70
3	0,11/0,10/30	100	20	198	83
4	0,11/0,10/30	100	30	197-8	90
5	0,11/0,10/30	100	34	198-9	91
6	0,11/0,10/30	100	50	198	90,3
7	0,11/0,10/30	100	72	197-8	91,7

Qua những kết quả thực nghiệm trên, chúng tôi đã chọn điều kiện tối ưu để tổng hợp sunfadimidin từ sunfaguanidin và axetylaxeton là:

- Tỷ lệ phân mol giữa sunfaguanidin và axetyl axeton là 1/1,1;
- Dùng dung môi là dung dịch đệm natri axetat có pH 4-5, lượng đệm cần dùng là 30 ml/ 0,10 mol SG;
- Thời gian phản ứng là 34 giờ;

- Nhiệt độ phản ứng là 140°C;
- Hiệu suất phản ứng đạt 90 -91%.

Với những thông số thu được như trên, chúng tôi tiến hành một loạt thực nghiệm với quy mô tăng dần và thấy hiệu suất hoàn toàn ổn định như trong bảng 11.13.

Bảng 11.13. Khảo sát phản ứng trong điều kiện đã xác định với quy mô tăng dần

STT	1	2	3	4	5	6
SG(g)	50	50	100	150	300	500
AA (ml)	13	26	52	78	156	260
Hiệu suất (%)	90	91	90,3	91,5	91,7	90

Để xây dựng được một quy trình công nghệ hoàn chỉnh và hạ giá thành sản phẩm, chúng tôi còn quan tâm đến việc tinh chế sản phẩm và thu hồi nguyên liệu làm giảm tối đa lượng nguyên liệu tiêu hao.

Sản phẩm được tinh chế trong hỗn hợp etanol - nước, kết quả tinh chế đạt 90 - 94% so với sản phẩm thô (bảng 11.14). Sản phẩm sau khi tinh chế đã được xác định bằng phương pháp hoá học và vật lý. Đặc biệt sau khi phân tích bằng phổ hồng ngoại, chúng tôi thấy có sự phù hợp với các phổ chuẩn trong các tài liệu tham khảo.

Trên phổ hồng ngoại có đầy đủ các pic đặc trưng cho các nhóm thế như sau:

Kiểu dao động	Số sóng (mm ⁻¹)	Kiểu dao động	Số sóng (cm ⁻¹)
γ NH ₂ - antisym	3440	γ SO ₂ - antisym	1295
- sym	3340	- sym	1140
γ CH - aromatic	3240	δ C- H thế 1,4	870
γ C= N ring	1645	δ C- H aromatic	780
γ C= C aromatic	1590		
γ CH ₃	1470, 1445		

Trên phổ tử ngoại cũng thấy các pic đặc trưng cho sự chuyển các mức năng lượng của phân tử sunfadimindin trong NaOH ở 243 nm và 257 nm; trong HCl có hai pic ở 240 nm và 300 nm.

Bằng các phương pháp hóa học và vật lý, đã xác định được sản phẩm tổng hợp đúng là sunfadimidin. Sau đó những sản phẩm này còn được Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế công nhận đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam I.

Bảng 11.14. Kết quả tinh chế sản phẩm

STT	Sản phẩm thô (g)	Sản phẩm tinh (g)	Dung môi (ml) EtOH - HOH	Hiệu suất (%)
1	10	9,4	100 - 30	94
2	50	46,5	500 - 150	93
3	100	90,0	1000 - 300	90
4	200	184,0	2000 - 600	92
5	500	468,0	5000 - 750	93

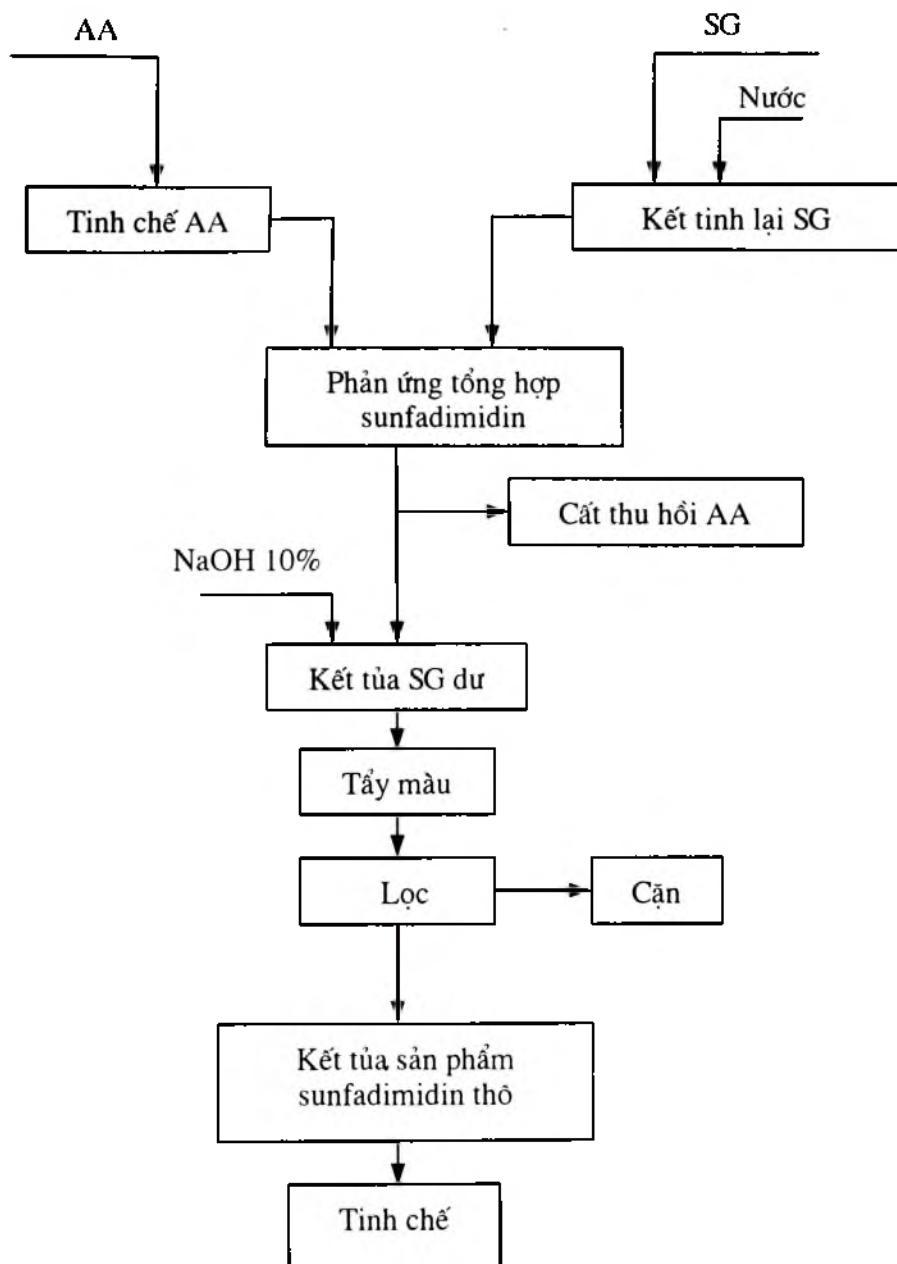
Sau phản ứng, axetylaxeton (AA) dư được cất thu hồi, còn sunfaguanidin (SG) không phản ứng được thu hồi bằng cách kết tủa. Kết quả thu được khi nghiên cứu thu hồi các chất phản ứng dư được trình bày trong bảng 11.15.

Bảng 11.15. Kết quả thu hồi nguyên liệu AA dư và SG chưa phản ứng hết

STT	Axetylaxeton			Sunfaguanidin		
	lượng sử dụng(ml)	lượng phản ứng (ml)	lượng thu hồi (ml)	lượng sử dụng (g)	lượng phản ứng (g)	lượng thu hồi (g)
1	26	23,7	1,5	50	45,5	2,5
2	52	45,5	3,5	100	91,0	5,7
3	156	140,5	7,2	300	270,2	15,0
4	260	236,5	17,2	500	455,0	33,4

Từ những nội dung và kết quả thử nghiệm thực tế, có thể đưa ra công nghệ sản xuất sunfadimidin trên cơ sở nguyên liệu chính là axetylaxeton (AA) và sunfaguanidin (SG). Nội dung chính của công nghệ là thực hiện phản ứng ngưng tụ trong thiết bị có gia nhiệt và hồi lưu dung môi. Các nguyên liệu được đưa vào thiết bị phản ứng cùng một lúc với dung môi. Dung môi là dung dịch natri axetat. Phản ứng xảy ra ở 100-105°C. Sau phản ứng, axetylaxeton dư được cất thu hồi, sunfaguanidin chưa phản ứng được kết tủa để dùng lại. Sản phẩm được tẩy màu, kết tinh và tinh chế. Số

đồ khôi của quá trình tổng hợp sunfadimidin từ sunfaguanidin và axetyl axeton được trình bày trên hình 11.1.



Hình 11.1. Sơ đồ khái quát quá trình điều chế sunfadimidin

Như vậy là, những kết quả nghiên cứu thực nghiệm trình bày trên đây có thể được xem là cơ sở khoa học, để xây dựng một dây chuyền công nghệ sản xuất thử thử nghiệm sunfadimidin với quy mô pilot.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hiệp, Vũ Ngọc Thúy, Nguyễn Hữu Lộc. Thuốc biệt dược và cách sử dụng, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, 1982, tr.790.
2. Mai Tuyên và các công tác viên. Báo cáo nghiên cứu thu để tài khoa học công nghệ cấp Nhà nước, mã số 64C-02-4: Nghiên cứu công nghệ sản xuất sunfadimidin, Hà Nội, 1994.
3. Lê Quang Toàn. Báo cáo Hội nghị hoá học toàn quốc lần thứ 2, Hà Nội 1993.
4. М.В.Рубцов, А.Г.Байчиков. Синтетическая химикофармацевтические препараты,"Медицина",Москва,1971
5. H. H. Richmond. US. Pat. 2, 521, 096 (1950).
6. Ж.Матье, Р.Панико. Курс теоретических основ органической химии,"Мир",Москва, 1975.
7. Р.Моррисон, Р.Байд.Органическая химия, "Мир", Москва, 1974.

Chương 12

TỔNG HỢP AXIT TRICLOISOXIANURIC

Axit tricloisoxianuric (TCCA) là một sản phẩm có ứng dụng rộng rãi trong việc khử trùng và tẩy trắng [1]. Trên Thế giới, TCCA được sản xuất công nghiệp ở quy mô lớn. Nước ta là một nước nhiệt đới, hay lụt bão, đang phát triển, hiện có nhu cầu sử dụng nhiều dạng sản phẩm chứa clo hoạt động. TCCA chính là một sản phẩm cung cấp clo hoạt động tốt và an toàn có thể thay thế tất cả các loại sản phẩm cung cấp clo hoạt động nhập ngoại và không an toàn, không những đáp ứng được nhu cầu cả nước, mà còn có thể xuất khẩu. Việc sản xuất TCCA hoàn toàn sử dụng nguyên liệu trong nước là ure và clo.

12.1. TÍNH CHẤT VÀ KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG

Axit tricloisoxianuric có tên khoa học là 1,3,5-tricloro-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion;

Axit tricloisoxianuric (TCCA);

Axit tricloiminoxianuric.

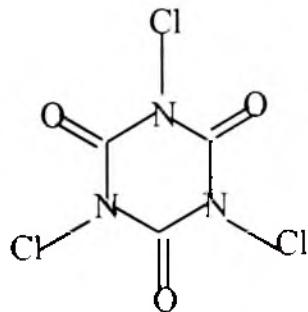
Hay còn được gọi là symclosene

Tên thương mại: Chloreal.

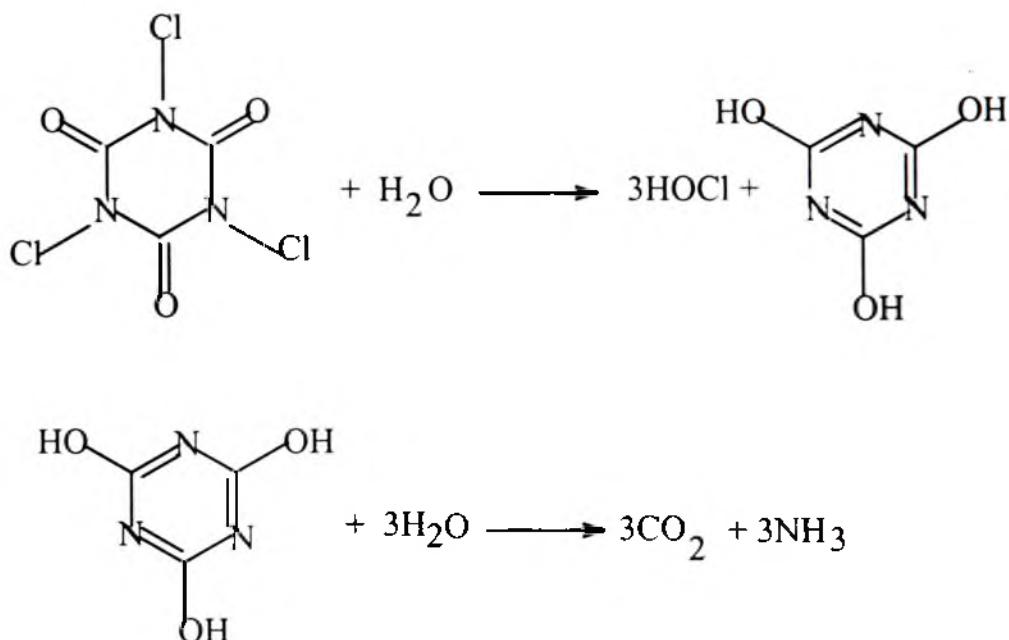
Công thức phân tử $C_3N_3O_3Cl_3$.

Trọng lượng phân tử: 232,41.

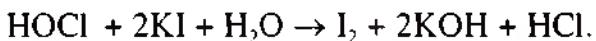
Công thức cấu tạo:



TCCA là chất rắn tinh thể hình kim màu trắng, có mùi clo hắc, nhiệt độ nóng chảy 246-247°C (có phân huỷ). Trọng lượng riêng 0,96 g/cm³. Ở trạng thái khô có thể bảo quản được một năm. Hàm lượng clo hoạt động ≥ 90%; độ ẩm < 0,5%. TCCA tan nhiều trong các dung môi phân cực và clo hoá. Có kích thích nhẹ lên mắt, da. Độ tan trong nước ở 25°C là 0,2%. Khi tan trong nước, giải phóng axit hypochloric (HOCl):



HOCl có tính oxi hoá khử trùng, CO₂ và NH₃ bay hơi và không để lại dư lượng trong nước. Tác dụng oxi hoá mạnh của HOCL là do clo chuyển vào trạng thái oxi hoá +1, chính vì vậy nó có tác dụng đẩy I⁻ ra khỏi KI thành iot nguyên tố [2]:



Dung dịch TCCA trong nước có tính axit, pH của dung dịch 1% TCCA là 2,7-3,0.

Phổ hồng ngoại của TCCA có các vạch hấp thụ đặc trưng như sau:

1740 cm⁻¹ và 1739 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết C=O;

800 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết N-Cl;

1335 cm⁻¹; 1360 cm⁻¹ và 1154 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết N-C trong

vòng 6 thành phần.

Chính nhờ khả năng oxi hoá mạnh, làm cho TCCA có tính khử trùng tốt. Lại là chất rắn nên dễ chuyên chở và bảo quản. Khi sử dụng không gây ô nhiễm môi trường. Có thể dùng TCCA tiêu diệt được 98-99% vi khuẩn có trong nước. Dung dịch của TCCA có hàm lượng clo hoạt động ổn định cao, chỉ cần 3 mg/lít là đủ duy trì hàm lượng clo hoạt động trong nước ở mức 1 mg/lít. TCCA không gây hại cho người và súc vật, không làm tăng độ cứng của nước.

Có thể dùng TCCA khử trùng nước uống, với 100 lít nước uống chỉ cần 0,4 g bột TCCA, sau khi khuấy đều, chờ sau 1 giờ có thể uống được an toàn.

Đối với bể bơi, TCCA là loại tác nhân khử trùng lý tưởng. Cứ mỗi mét khối chỉ cần dùng 3-5 g TCCA là đủ duy trì hàm lượng clo hoạt động 0,4 ppm, là mức an toàn đối với bể bơi.

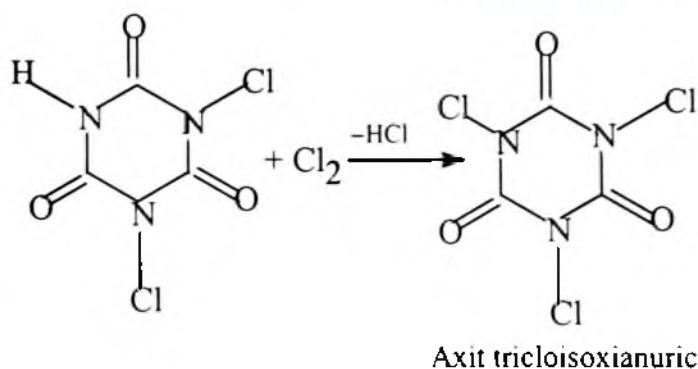
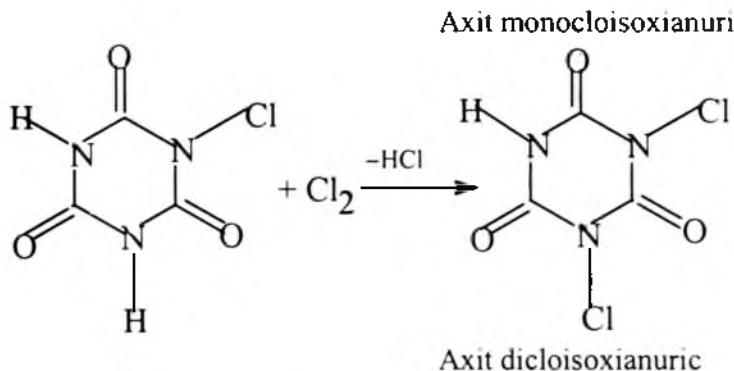
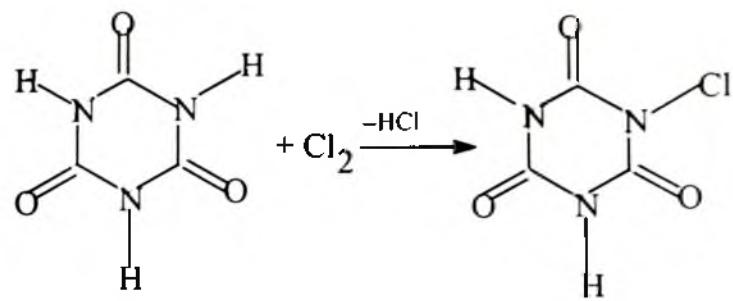
Việc khử trùng tẩy uế trong bệnh viện và các nơi vệ sinh công cộng có nhu cầu lượng lớn TCCA.

Đặc biệt trong nuôi dưỡng thuỷ sản nhu cầu khử trùng rất cao, hiện còn phải sử dụng các nguồn clo hoạt động như nước javen, cloramin. TCCA có thể thay thế tốt tất cả các loại tác nhân khử trùng trên. Ước tính nhu cầu mỗi năm nước ta sử dụng tới 700-800 tấn TCCA nhập ngoại. Trên Thế giới, TCCA được sản xuất lượng lớn ở Mỹ, Nhật Bản, Đức, Trung Quốc... Sản lượng TCCA của Trung Quốc năm 2000 là 2,5 triệu tấn, của Brazil là 1,5 triệu tấn.

12.2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

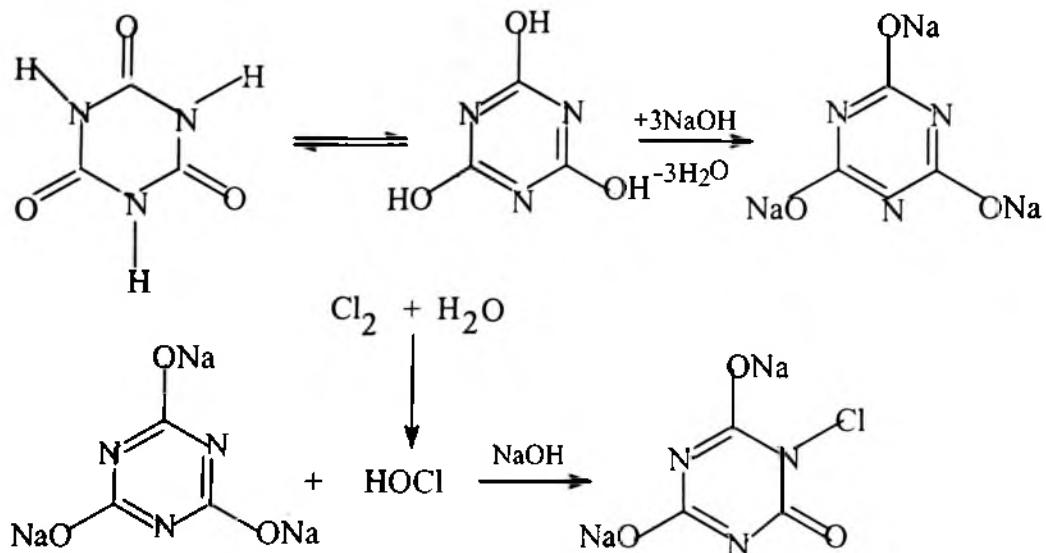
Có nhiều phương pháp tổng hợp TCCA, nhưng trong công nghiệp hiện nay chủ yếu sản xuất bằng phương pháp clo hoá axit xianuric (CA), còn CA lại được tổng hợp từ ure và khí clo, hai sản phẩm được sản xuất lượng lớn. Đối với nước ta, ure và clo là sản phẩm công nghiệp, nhất là clo đang là thứ dư thừa.

Quá trình tổng hợp TCCA từ axit xianuric xảy ra theo ba giai đoạn thế clo vào ba vị trí nitơ trong vòng 6 thành phần lần lượt tạo thành các axit monocloisoxianuric, rồi dicloisoxianuric và cuối cùng là tricloisoxianuric. Về hình thức có thể xem quá trình xảy ra theo ba bước như sau:



Hai sản phẩm axit di- và tricloisoxianuric đều là sản phẩm bền và có tác dụng oxi hoá và khử trùng, trong đó, sản phẩm axit dicloisoxianuric có thể chuyển thành dạng muối natri dễ tan trong nước. Đương nhiên, mỗi sản phẩm đó chỉ thu được trong những điều kiện công nghệ thích hợp.

Trong thực tế, axit xianuric phải ở dạng tan dưới dạng muối natri, do đó, có thể là quá trình xảy ra theo một dạng khác, tức là giữa muối natri của axit xianuric và HOCl hay NaOCl, tùy thuộc vào pH của môi trường phản ứng:



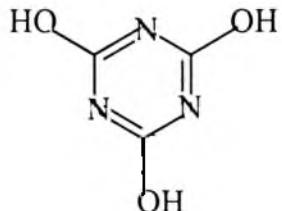
Quá trình tiếp diễn cho đến khi tạo thành các sản phẩm bền mong muốn.

12.3. NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH TỔNG HỢP AXIT TRICLOISOXIANURIC

Như vậy, một công nghệ sản xuất thực tế cần xuất phát từ ure và clo, trước hết, để tạo nguồn nguyên liệu axit xianuric cho các phản ứng clo hoá tiếp theo. Theo hướng đó, trong các năm 2003-2004 tại Viện Hoá học công nghiệp đã thực hiện đề tài độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu xây dựng quy trình công nghệ sản xuất axit tricloisoxianuric (TCCA)” [3].

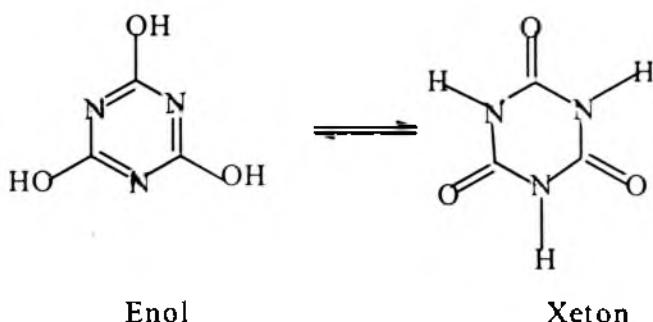
12.3.1.Tổng hợp axit xianuric

Axit xianuric có tên hoá học là 1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion, hay còn có tên khác là sym-triazinetriol; 2,4,6-trihydroxy-1,3,5-triazin; axit trixianic; trihydroxyxianidin. Công thức phân tử: C₄H₃N₃O₃. Trọng lượng phân tử: 129.07. Công thức cấu tạo:



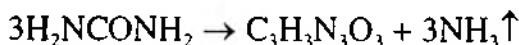
Axit xianuric là chất rắn tinh thể màu trắng, không nóng chảy cho đến nhiệt độ 330°C , nhiệt độ phân huỷ 360°C , thăng hoa và phân ly thành axit isoxiananic $\text{H}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, tan trong nước 0,2 g/lit nước ở 25°C , tỉ khối $d_{19} = 2,5$.

Phổ hồng ngoại xuất hiện các vạch hấp thụ 807 cm^{-1} ứng với dao động biến dạng của nhóm N-H và $2780,2\text{ cm}^{-1}$ chân rộng đặc trưng cho nhóm OH. Phổ hồng ngoại cũng có các vạch hấp thụ ở $1776,3\text{ cm}^{-1}$, $1753,2\text{cm}^{-1}$ và $1722,3\text{ cm}^{-1}$ ứng với các dao động của nhóm cacbonyl C=O. Điều này cho thấy khả năng tồn tại hỗn hợp hỗ biến của hai dạng enol và xeton [4].



Các vạch hấp thụ ở $1470,6\text{ cm}^{-1}$, $1399,3\text{ cm}^{-1}$ và 1051 cm^{-1} ứng với dao động biến dạng của C-N trong vòng [5].

Tổng hợp axit xianuric được tiến hành khi xuất phát từ ure [6]. Ure là một sản phẩm công nghiệp dạng hạt do Công ty Phân đạm và Hoá chất Hà Bắc cung cấp, màu trắng đục, hàm lượng nitơ 46%, nhiệt độ nóng chảy 133°C . Phản ứng tổng hợp axit xianuric từ ure xảy ra theo phương trình:



Trong thực tế có thể tổng hợp axit xianuric theo phương pháp dùng dung môi hay không dùng dung môi. Theo phương pháp dùng dung môi, trình tự thực hiện như sau: ure cùng với xúc tác trong dung môi cho vào bình phản ứng có khuấy, gia nhiệt đến 200°C trong 3,5 giờ. Sau đó, lọc rửa và tinh chế sản phẩm. Hiệu suất đạt trên 90%. Dung môi vừa là môi trường phân tán ure vừa có tác dụng hạn chế khả năng thăng hoa của ure. Dung môi thích hợp là các alkylpyrolidon.

Tổng hợp axit xianuric không dung môl được thực hiện như sau: ure và xúc tác cho vào bình phản ứng có khuấy, gia nhiệt đến 200°C trong 4 giờ, sau đó để nguội, nghiền nhỏ, tiếp tục gia nhiệt đến 260°C trong 5 giờ

nữa. Lọc, rửa và tinh chế sản phẩm. Ảnh hưởng của các loại xúc tác đến hiệu suất phản ứng được nghiên cứu ở nhiệt độ 250°C trong thời gian 4 giờ. Kết quả thí nghiệm được nêu trong bảng 12.1.

Từ bảng 12.1 nhận thấy rằng NaH có tác dụng xúc tác tốt hơn cả đối với quá trình tổng hợp axit xuanuric từ ure. Tuy nhiên, NaH là sản phẩm có giá đắt và khó bảo quản. Chính vì vậy, tuy Na_2SO_4 cho hiệu suất thấp hơn một chút so với NaH, nhưng lại có giá rẻ và dễ kiếm, nên nó được chọn làm xúc tác thích hợp cho những nghiên cứu xây dựng phương pháp công nghiệp.

Bảng 12.1. Ảnh hưởng của các loại xúc tác đến hiệu suất phản ứng

Xúc tác	Lượng ure (g)	Lượng xúc tác (g)	Hiệu suất (%)
NaH	3600	0,36	96
NH_4Cl	3600	0,36	83
ZnCl_2	3600	0,36	85
P_2O_5	3600	0,36	87
Na_2SO_4	3600	0,36	90

Với việc chọn xúc tác trên đây, đã nghiên cứu ảnh hưởng của tỉ lệ xúc tác đến hiệu suất cũng ở nhiệt độ 250°C trong 4 giờ. Kết quả thí nghiệm về ảnh hưởng của tỉ lệ xúc tác/ure tới hiệu suất được trình bày trên bảng 12.2.

Bảng 12.2. Ảnh hưởng của tỉ lệ xúc tác/ure tới hiệu suất

STT	Lượng ure (g)	Tỉ lệ xúc tác/ure (%)	Hiệu suất (%)
1	3600	1	84
2	3600	0,5	86
3	3600	0,1	90
4	3600	0,01	90
5	3600	0,005	91
6	3600	0,0025	83

Từ bảng 12.2 nhận thấy hiệu suất khá ổn định khi thay đổi tỉ lệ xúc tác/ure trong khoảng 0,005-0,01%. Như vậy có thể chọn tỉ lệ 0,005% để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

Nhiệt độ là một thông số quan trọng của quá trình tổng hợp axit xianuric, nhiệt độ cao có thể làm tăng tốc độ phản ứng, nhưng cũng gây ra sự thăng hoa ure làm giảm hiệu suất. Do đó, cần thiết phải xác định nhiệt độ phản ứng thích hợp. Đã tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất sản phẩm khi sử dụng tỉ lệ xúc tác/ure = 0,005% (bảng 12.3).

Bảng 12.3.Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất sản phẩm

STT	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%)
1	200	4	70
2	210	4	75
3	220	4	80
4	240	4	85
5	250	4	90
6	260	4	92
7	270	4	90
8	300	4	65

Từ bảng 12.3, có thể nhận thấy rằng ở 260°C, hiệu suất axit xianuric cao hơn cả. Trong thực tế có thể chọn nhiệt độ đầu là 210°C và nhiệt độ cuối là 260°C.

Một thông số khác cần được quan tâm là thời gian phản ứng. Để xác định thời gian cần thiết để đạt hiệu suất tốt, đã tiến hành nghiên cứu ở tỉ lệ xúc tác/ure là 0,005% (bảng 12.4).

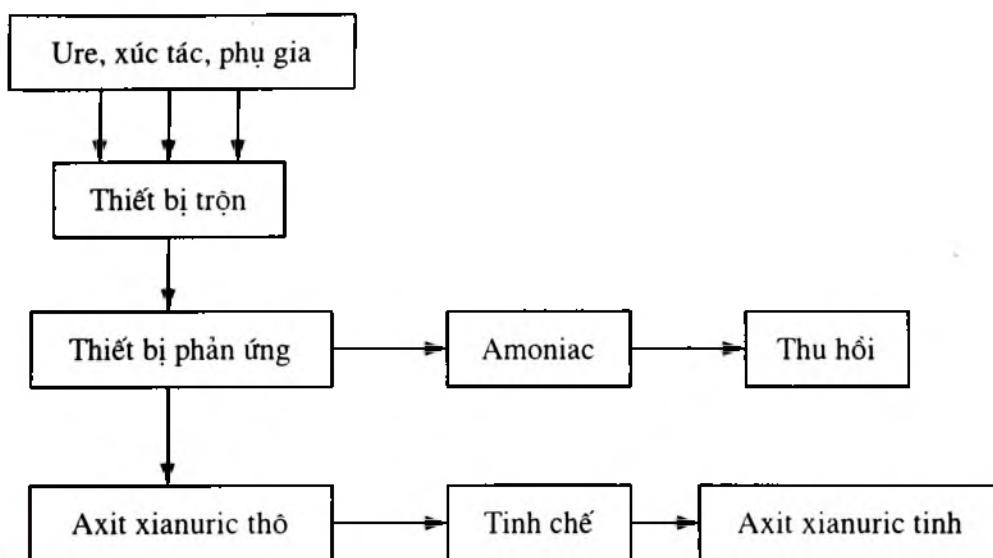
Bảng 12.4.Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất

STT	Thời gian (giờ)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	2	210-260	60
2	3	210-260	85
3	4	210-260	91
4	5	210-260	91
5	6	210-260	88
6	8	210-260	80
7	9		70

Từ bảng 12.4 có thể nhận thấy rằng khi kéo dài thời gian phản ứng đến 4 giờ đã đủ thu được hiệu suất tốt. Kéo dài thời gian phản ứng thêm nữa có lẽ dẫn đến tạo thành các sản phẩm phụ.

Việc tinh chế axit xianuric thô được tiến hành trong môi trường axit sunfuric 98% ở nhiệt độ 5°C trong thời gian khoảng 3 giờ có thể thu được hiệu suất 96%.

Hình 12.1 nêu sơ đồ khái của quá trình tổng hợp axit xianuric từ ure.

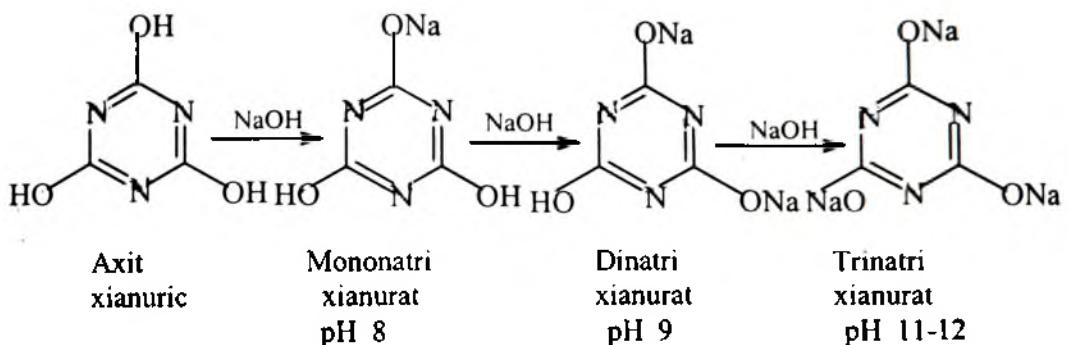


Hình 12.1. Sơ đồ khái của quá trình tổng hợp axit xianuric

12.3.2. Tổng hợp axit dicloisoxianuric từ axit xianuric

Axit dicloisoxianuric (DCCA) có công thức phân tử $\text{HC}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ là hợp chất hữu cơ có chứa hàm lượng clo cao, có tính oxi hoá mạnh. Khi hòa tan trong nước, hợp chất này giải phóng axit hypoclorit có khả năng tẩy trắng, diệt khuẩn mạnh, nên DCCA cũng được sử dụng trong thực tế.

Tổng hợp axit dicloisoxianuric theo sơ đồ chung tổng hợp axit tricloisoxianuric, nhưng điều khiển điều kiện thích hợp [7]. Quan trọng nhất là độ tan của axit xianuric. Độ tan của axit phụ thuộc vào pH của môi trường:



Trình tự thực hiện phản ứng như sau: hòa tan 30 g axit xianuric vào 530 ml dung dịch NaOH 40% trong bình phản ứng có cánh khuấy, tốc độ khuấy 500 vòng/phút. Sục khí clo vào dung dịch dinatri xiamuic với tốc độ 20 ml/giây ở nhiệt độ 25°C. Sau 35 phút phản ứng clo hoá bắt đầu tạo ra DCCA. Sau khoảng 1,5 giờ, phản ứng kết thúc. Lọc. Sấy khô và thu sản phẩm.

Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất phản ứng tạo thành DCCA được khảo sát trong thời gian 3 giờ (bảng 12.5).

Bảng 12.5.Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất DCCA

STT	Axit xianuric (g)	NaOH (g)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	20	3	10	40
2	20	3	15	55
3	20	3	20	76
4	20	3	25	75
5	20	3	30	53
6	20	3	35	42
7	20	3	40	30

Từ bảng 12.5 có thể nhận thấy rằng nhiệt độ thích hợp để tổng hợp DCCA là trong khoảng 20-25°C.

Trên cơ sở kết quả bảng 12.5, đã khảo sát ảnh hưởng của thời gian ở 25°C với các lượng chất phản ứng như đã nêu trong bảng 12.6.

Bảng 12.6. Ảnh hưởng của của thời gian đến hiệu suất

STT	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	0	0
2	45	42
3	60	53
4	80	70
5	90	75
6	100	76
7	120	67
8	130	60

Từ bảng 12.6 có thể nhận thấy rằng với thời gian phản ứng 90-100 phút, hiệu suất đạt tới 75-76%.

Như đã nói trên, pH có ảnh hưởng đáng kể tới quá trình tổng hợp dicloisoxianuric. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của pH đến hiệu suất được nêu trong bảng 12.7.

Bảng 12.7. Ảnh hưởng của pH đến hiệu suất DCCA

pH	7	8	9	10	11	12	13	14
Hiệu suất (%)	60	68	75	73	68	62	60	58

Từ bảng 12.7 có thể nhận thấy rằng ở pH 9 có thể nhận được hiệu suất axit dicloisoxianuric 75%.

Kiểm tra sản phẩm bằng ghi phổ hồng ngoại trên máy IR-Shimadzu 2000-91538. Kết quả thu được phổ trùng với mẫu chuẩn: vạch hấp thụ 1630 cm^{-1} cho đến 1740 cm^{-1} cường độ mạnh đặc trưng cho dao động hoá trị của nhóm C=O. Vạch $1422,4\text{ cm}^{-1}$; $1371,3\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động của liên kết C-N trong vòng. Các vạch hấp thụ ở 712 cm^{-1} và 784 cm^{-1} ứng với dao động của nhóm N-Cl.

Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 226°C . Hàm lượng clo hoạt tính 60%. Tỉ trọng $0,9\text{ g/cm}^3$, pH của dung dịch 1% là 6,5. Thành phần nguyên tố C 16,36%; N 30,20%; Cl 32,27%; O 10,90%; Na 10,45%.

12.3.3. Tổng hợp axit tricloisoxianuric

Quá trình tổng hợp axit tricloisoxianuric cũng xuất phát từ axit

xianuric và theo quy trình giống như tổng hợp axit dicloisoxianuric, nhưng khác về điều kiện pH [1].

Trình tự thực hiện như sau: hoà tan hoàn toàn 13 g CA 98% trong 350 ml NaOH 40% trong bình phản ứng có khuấy, nhiệt độ 25°C, sục khí clo với tốc độ 10 ml/phút. Sau 30 phút phản ứng clo hoá tạo thành TCCA, sau khoảng 1,5 giờ phản ứng kết thúc. Lọc. Sấy sản phẩm. Hiệu suất 90%. Kiểm tra sản phẩm bằng phổ IR trên máy Shimadzu 200-91538.

Sản phẩm có mùi clo hắc. Nhiệt độ nóng chảy 245-246°C. Hàm lượng clo hoạt tính không thấp hơn 90%. Tỉ trọng $d_{20} = 0,96$. pH của dung dịch 1% là 2,9. Thành phần nguyên tố C 15,48%; N 18,06%; Cl 45,82%.

Phổ IR cho các vạch hấp thụ $1743,5\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho liên kết C=O. 1422cm^{-1} ; $1371,3\text{ cm}^{-1}$ và $1158,2\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động biến dạng của liên kết C-N trong vòng. Không thấy vạch đặc trưng cho liên kết N-H. Các vạch hấp thụ $784,0$; $748,3$ và $712,6\text{ cm}^{-1}$ ứng với dao động của liên kết N-Cl đúng như tài liệu.

Điều chế muối trinatri xianurat: axit xianuric tạo được các muối $\text{C}_3\text{H}_2\text{NaO}_2\text{N}_3$, $\text{C}_3\text{HNa}_2\text{O}_2\text{N}_3$, và $\text{C}_3\text{NaO}_2\text{N}_3$, tùy thuộc vào nồng độ kiềm Qua thực tế nhận thấy tỉ lệ $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2\text{N}_3/\text{NaOH}/\text{nước thích hợp}$ là 1 kg/1,1 kg/ 3 lít. Nhiệt độ quá trình là 15°C trong 2 giờ.

Ảnh hưởng của nhiệt độ: yếu tố nhiệt độ có ảnh hưởng lớn đến hiệu suất phản ứng clo hoá. Nếu nhiệt độ quá cao, có thể làm giảm khả năng thế clo vào phân tử axit xianuric, đồng thời xảy ra quá trình phá vỡ vòng triazin tạo ra NCl_3 , gây nổ. Nếu nhiệt độ quá thấp, thì kéo dài thời gian phản ứng. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ lên hiệu suất phản ứng được tiến hành ở pH 12 trong thời gian 90 phút (bảng 12.8).

Bảng 12.8. Ảnh hưởng của nhiệt độ lên hiệu suất

Nhiệt độ (°C)	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Hiệu suất (%)	42	64	70	76	85	89	90	88	68	60

Từ kết quả trên có thể nhận thấy rằng nhiệt độ thích hợp nhất cho phản ứng là 25°C.

Ảnh hưởng của thời gian: phân tử trinatri xianurat có ba vị trí thế, hai vị trí đầu dễ thế hơn, còn vị trí thứ ba khó thế hơn. Sau khi thế vào vị trí thứ ba thì quá trình tạo thành TCCA mới kết thúc và hiệu suất mới đạt giá trị cao nhất. Khi đã kết thúc quá trình tạo thành TCCA, nếu kéo dài thêm thời gian, thì gây lãng phí clo. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất được thực hiện ở pH 12 tại nhiệt độ 25°C như trong bảng 12.9.

Bảng 12.9.Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất TCCA

Thời gian (phút)	20	45	60	80	90	100	120	135	160
Hiệu suất (%)	0	20	76	84	90	91	89	90	88

Từ bảng 12.9 có thể nhận thấy trong khoảng thời gian phản ứng từ 90 đến 100 phút, hiệu suất đạt giá trị cao nhất, không làm tăng thêm tiêu tốn clo.

Ảnh hưởng của pH [5,6,7]: ảnh hưởng của pH đến hiệu suất được khảo sát ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 90 phút. Kết quả thực nghiệm được nêu trong bảng 12.10.

Bảng 12.10.Ảnh hưởng của pH đến hiệu suất TCCA

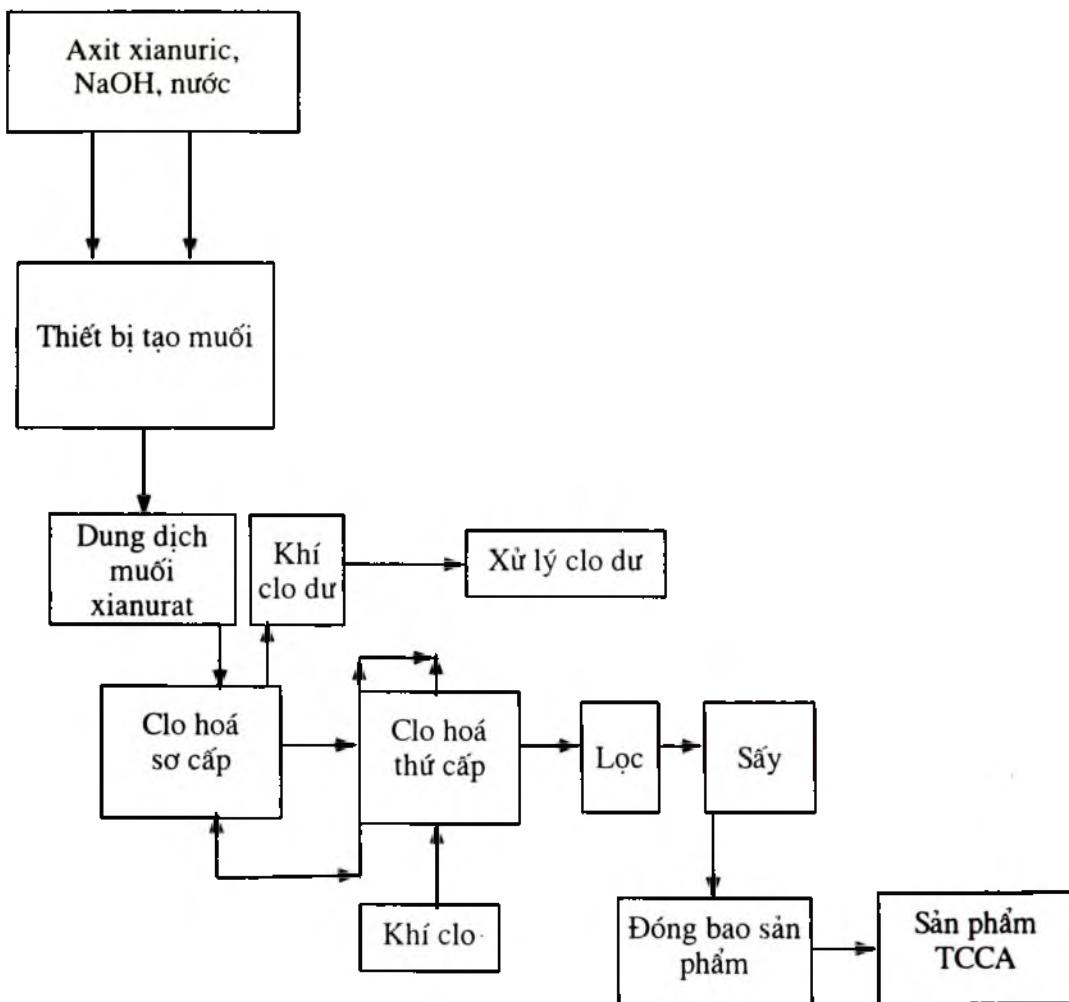
pH	7	8	9	10	11	12	13	14
Hiệu suất (%)	15	20	28	42	90	91	90	90

Từ bảng 12.10 có thể nhận thấy rằng ở pH 11-12 có thể thu được hiệu suất tốt, không tiêu tốn kiềm và clo.

Như vậy, trong những điều kiện phản ứng ở nhiệt độ 25°C, pH 11-12, trong 100 phút với tỉ lệ khối lượng axit xianuric/NaOH/nước = 1 kg/1,1 kg/3 lít có thể thu được TCCA với hiệu suất 90%.

Hình 12.2 nêu sơ đồ khái của quá trình tổng hợp axit tricloisoxianuric từ axit xianuric bằng phản ứng clo hoá.

Vấn đề quan trọng cần đặc biệt lưu ý trong việc xây dựng dây chuyền thiết bị là tính chất ăn mòn cao của clo. Còn đối với sản phẩm TCCA, cần lưu ý vấn đề bảo quản trong quá trình vận chuyển và bảo quản.



Hình 12.2. Sơ đồ khối của quá trình sản xuất axit tricloisoxianuric

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Đại Quang, Vũ Hoàng Duy và các cộng tác viên. Tạp chí Hóa học, T.43(5A), tr.21-23 (2005): Nghiên cứu tổng hợp axit tricloisoxianuric từ axit xianuric.
2. Chu Anh Đào, Nguyễn Xuân Lãng. Tạp chí Hóa học, T.43(5A), tr.141-143 (2005): Xác định clo hoạt động trong sản phẩm TCCA.
3. Ngô Đại Quang và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài độc

lập cấp Nhà nước Nghiên cứu xây dựng quy trình công nghệ sản xuất axit tricloisoxianuric, Hà Nội, 2004.

4. S.Sucharda, A.Rooz. J.Chem.Soc., 50, 243 (1976).
5. R.C.Peterson, C.Grzeskowink. J.Org.Chem., 24, 1414 (1950).
6. S.S.Shuzu, M.J.Nakagi. US.Pat.No.4,474,957 (Oct.2, 1984): Process for producing cyanuric acid from urea.
7. Ngô Đại Quang, Nguyễn Tuấn Hùng, Ngô Thành Hiếu và các cộng tác viên. Tạp chí Hoá học, T.43(5A), tr.40-42 (2005): Nghiên cứu tổng hợp axit dicloisoxianuric từ axit xianuric và clo.

Chương 13

PHENYLGlyxin VÀ *p*-HYDROXYPHENYLGlyxin

D-(*-*)- α -Phenylglyxin và *D*-(*-*)-*p*-hydroxyphenylglyxin là những tác nhân axyl hoá trong sản xuất một số kháng sinh β -lactam. *D*-(*-*)- α -Phenylglyxin được dùng trong sản xuất ampicillin và cephalexin, còn *D*-(*-*)-*p*-hydroxyphenylglyxin được dùng trong sản xuất amoxycillin và cefadroxil. Cả hai hợp chất này đều là những sản phẩm thương mại, hiện nay nước ta đang phải nhập để sản xuất ampicillin và amoxycillin, nên hiệu quả kinh tế không cao. Một trong những khả năng hoàn thiện các quá trình sản xuất kháng sinh là chủ động sản xuất các nguyên liệu trung gian từ những nguyên liệu đầu tương đối rẻ hơn.

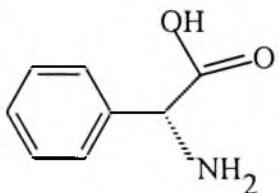
13.1. TÍNH CHẤT CHUNG

D-Phenylglyxin còn có các tên hoá học khác, như *D*-2-phenylglyxin; *D*- α -phenylglyxin; axit *D*-(*-*)- α -aminophenylaxetic; axit (*R*)- α -amino-phenylaxetic; (*R*)-2-phenylglyxin; axit (*R*)- α -amino-benzenaxetic.

Công thức phân tử: $C_8H_9CH(NH_2)COOH$.

Trọng lượng phân tử: 151,16

Công thức cấu tạo:



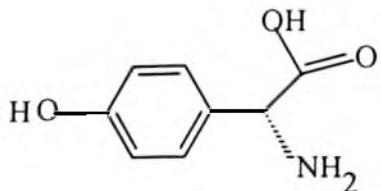
D- α -phenylglyxin là bột tinh thể màu trắng đến trắng ngà, có nhiệt độ nóng chảy $302^{\circ}C$, độ tan trong nước là $0,3\text{ g}/100\text{ ml}$. *D*- α -phenylglyxin bền ở điều kiện thường. Độ tinh khiết $99,0\%$. Góc quay riêng -161 đến -155° (tài liệu khác cho $[\alpha]_D^{20} -78^{\circ}$ đến -82°).

D-(*-*)-*p*-Hydroxyphenylglyxin chỉ khác *D*-phenylglyxin là có thêm nhóm hydroxy ở vị trí *para* trên vòng phenyl. Nó có thể có tên khác là: axit (*R*)- α -amino-4-hydroxybenzenaxetic; *D*-2-(4-hydroxyphenyl)glyxin.

Công thức phân tử: $\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$.

Trọng lượng phân tử: 167,16.

Công thức cấu tạo:

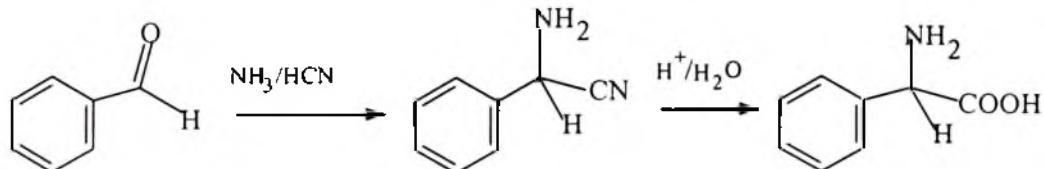


D-(-)-*p*-Hydroxyphenylglyxin là bột tinh thể màu trắng đến trắng ngà, nhiệt độ nóng chảy 240°C, bền trong những điều kiện thường. Độ tinh khiết 98,5%. Góc quay riêng: -156° đến -160°.

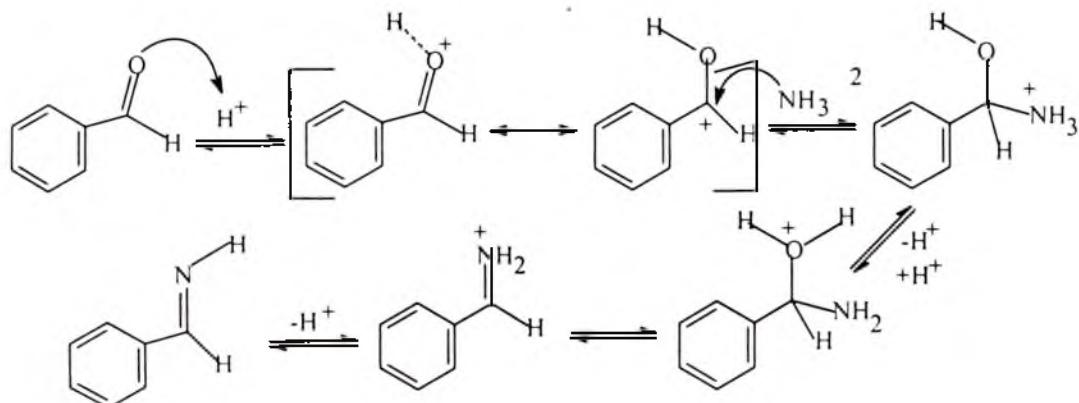
13.2. NGUYÊN TẮC TỔNG HỢP

13.2.1. Nguyên tắc tổng hợp phenylglyxin

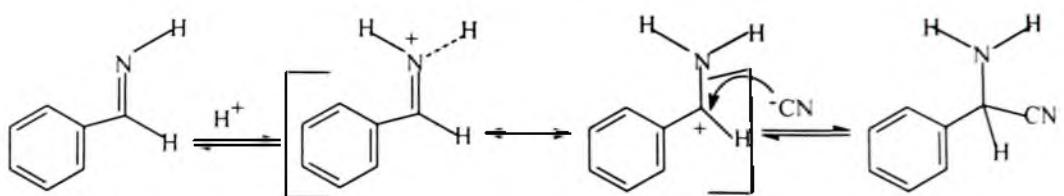
Phenylglyxin có thể được tổng hợp theo phản ứng Strecker xuất phát từ benzandehit [1]:



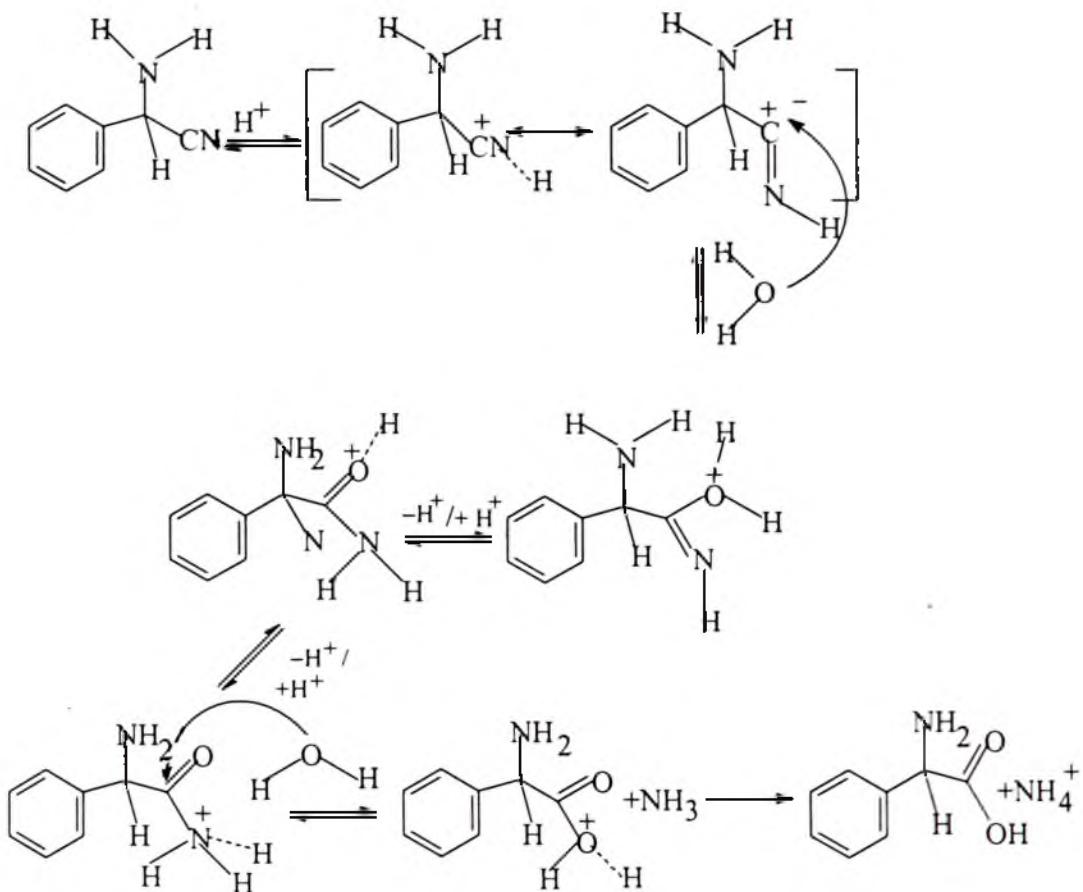
Phản ứng đi qua ba giai đoạn. Giai đoạn thứ nhất của phản ứng là ngưng tụ amoniac với benzandehit dưới tác dụng của axit để tạo thành một imin:



Giai đoạn tiếp theo là cộng ái nhân anion xianua CN^- vào nguyên tử cacbon của nhóm imin để tạo thành phenylglyxyl nitril:



Cuối cùng là giai đoạn thuỷ phân để tạo thành phenylglyxin:

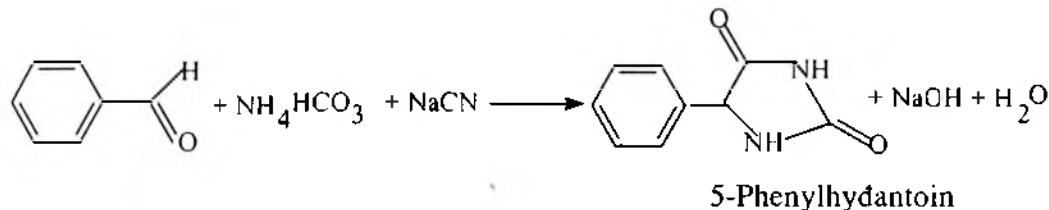


Trình tự thực hiện quá trình tổng hợp phenylglyxin theo phản ứng Strecker như sau: hoà tan amoni sunfat trong nước ở nhiệt độ phòng, cho thêm dung dịch amoniac 25%, sau đó, cho thêm dung dịch kali xianua KCN trong nước. Cho vào hỗn hợp đó từng giọt benzandehit, trong khi liên tục cho khí amoniac NH_3 đi qua và giữ cho nhiệt độ không tăng quá 40°C. Khuấy hỗn hợp để phản ứng Strecker xảy ra đến mức tối đa. Kiểm tra hàm

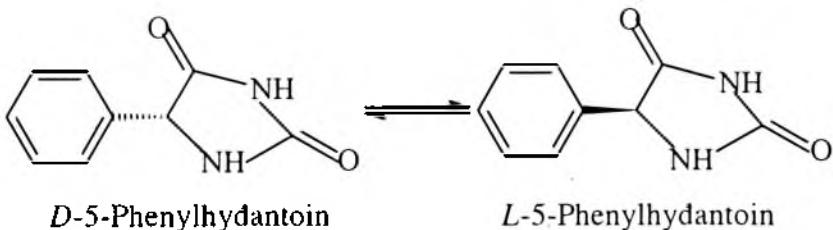
lượng *D,L*-phenylglyxyl nitril tạo thành bằng HPLC. Hiệu suất có thể đạt đến trên 90% theo lượng benzandehit ban đầu.

Để chuyển nhóm nitril thành nhóm amin, thì cho thêm hỗn hợp axeton/nước vào và chỉnh pH lên 13,3 bằng KOH, đồng thời nâng nhiệt độ lên khoảng 35-40°C. Duy trì nhiệt độ đó trong một thời gian và cho axit sunfuric đặc vào để trung hoà. Cất loại hỗn hợp nước/amoniac/axeton. Lọc bỏ kali sunfat và thu được *D,L*-phenylglyxin.

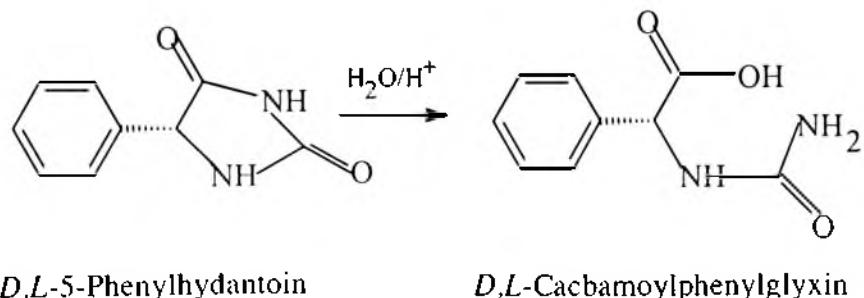
Phenylglyxin cũng có thể tổng hợp theo phương pháp Bucherer-Berg từ benzandehit qua bước trung gian tạo thành 5-phenylhyđantoin:



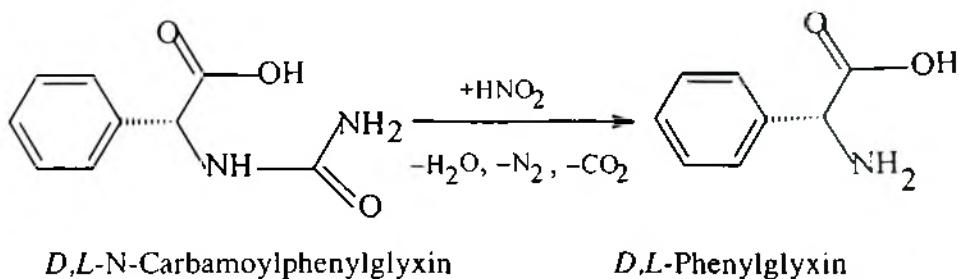
5-Phenylhydantoin là một hỗn hợp raxemic, trong đó giữa dạng *D* và dạng *L* có một cân bằng:



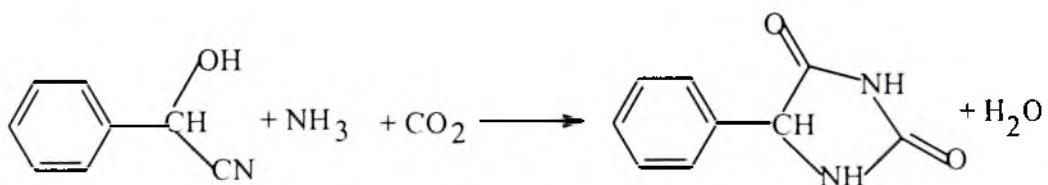
Khi tiến hành thuỷ phân hỗn hợp raxemic của 5-phenylhyđantoin, thì thu được hỗn hợp raxemic của cacbamoylphenylglyxin:



Từ *D,L*-cacbamoylphenylglyxin qua phản ứng diazo hoá có thể thu được *D,L*-phenylglyxin:

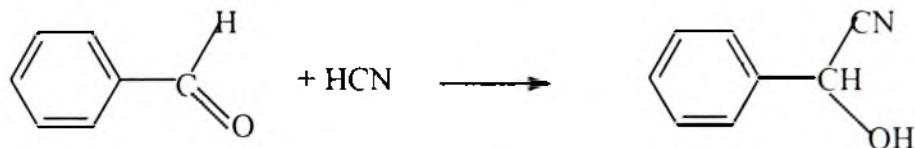


Phenylhydantoin còn có thể tổng hợp xuất phát từ benzandehit xianohyđrin khi phản ứng với amoniac và CO₂[2]:



Phản ứng được thực hiện ở áp suất thường và nhiệt độ 50°C. Sau khi tinh chế, hiệu suất đạt được 82%.

Benzandehit xianohyđrin được tạo thành khi cho benzandehit tác dụng với HCN:

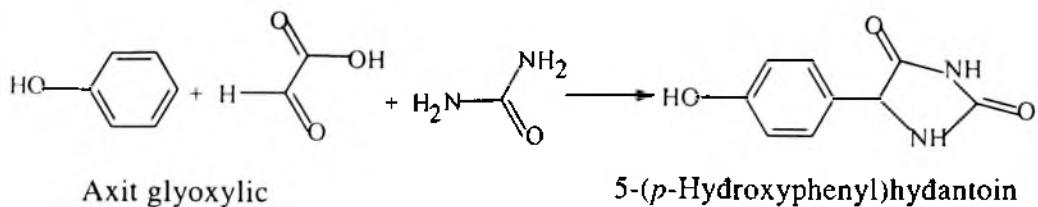


Trong giai đoạn diazo hoá, cần sử dụng dư NaNO₂, ví dụ 1,2 mol NaNO₂ cho 1 mol hydantoin, nhưng không quá dư, vì NaNO₂ dư quá có thể sinh ra sản phẩm phụ làm giảm hiệu suất.

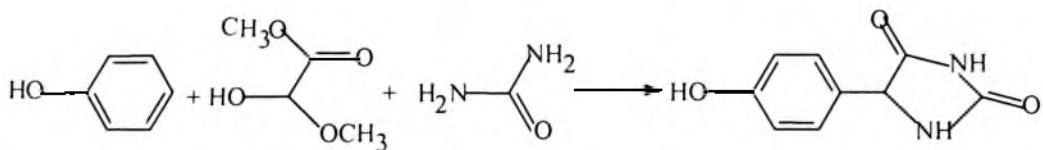
Trong giai đoạn này, cũng có thể sử dụng nhựa trao đổi ion Amberlite, cỡ hạt 120 Å, để loại muối và hấp phụ sản phẩm tạo thành. Cần sử dụng 6 lít Amberlite cho 1 mol hydantoin.

13.2.2. Nguyên tắc tổng hợp *p*-hydroxyphenylglyxin

Đối với việc tổng hợp *D,L*-(-)-*p*-hydroxyphenylglyxin, giai đoạn tổng hợp 5-(*p*-hydroxyphenyl)hydantoin có thể xuất phát từ phenol, axit glyoxylic và ure [3]:



Theo [4], có thể thay axit glyoxylic bằng một hợp chất rẻ hơn là methyl este của 2-hydroxy-2-metoxy axetat, một hợp chất có thể điều chế từ hợp chất khá rẻ là dimetyl maleat:

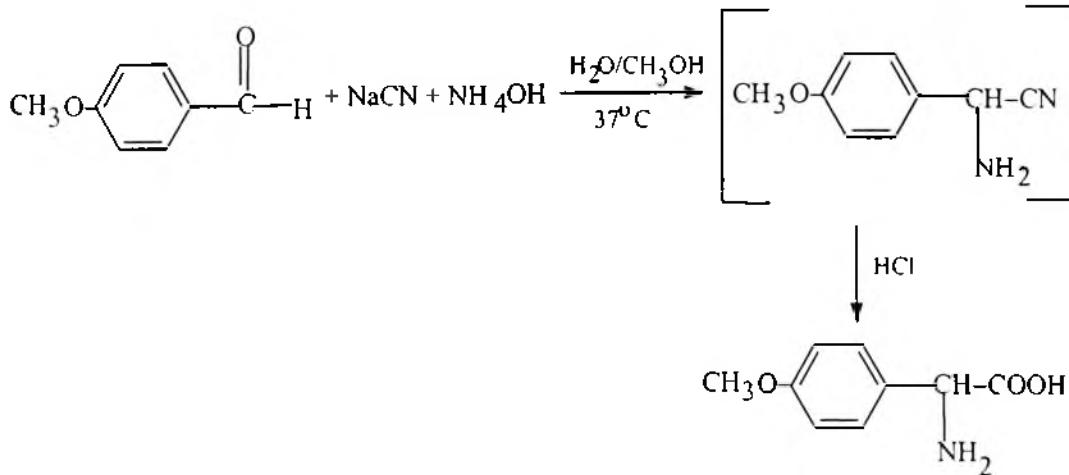


Quá trình diazo hoá cũng được tiến hành tương tự như trong trường hợp điều chế *D,L*-phenylglyxin nói trên.

Từ hỗn hợp raxemic của phenylglyxin và *p*-hydroxyphenylglyxin có thể nhận được *D*-phenylglyxin và *D-p*-hydroxyphenylglyxin bằng phương pháp hoá học hay phương pháp xúc tác sinh học (enzym).

Cũng có thể tổng hợp *D*-(-)-2-(*p*-hydroxyphenyl)-glyxin bằng cách sử dụng nguyên liệu đầu là anisandehit [5] qua những giai đoạn sau đây:

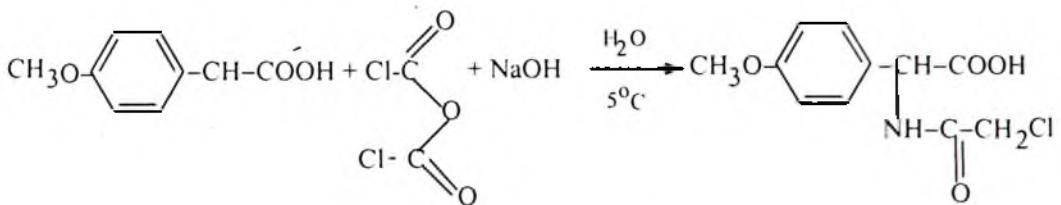
1) Tổng hợp *D,L*-2-(*p*-methoxyphenyl)-glyxin:



Phản ứng giữa anisandehit và NaCN có mặt NH₄OH và NH₄Cl trong môi trường nước/metanol ở 37°C. Sau khi cho bay hơi metanol, đem phản

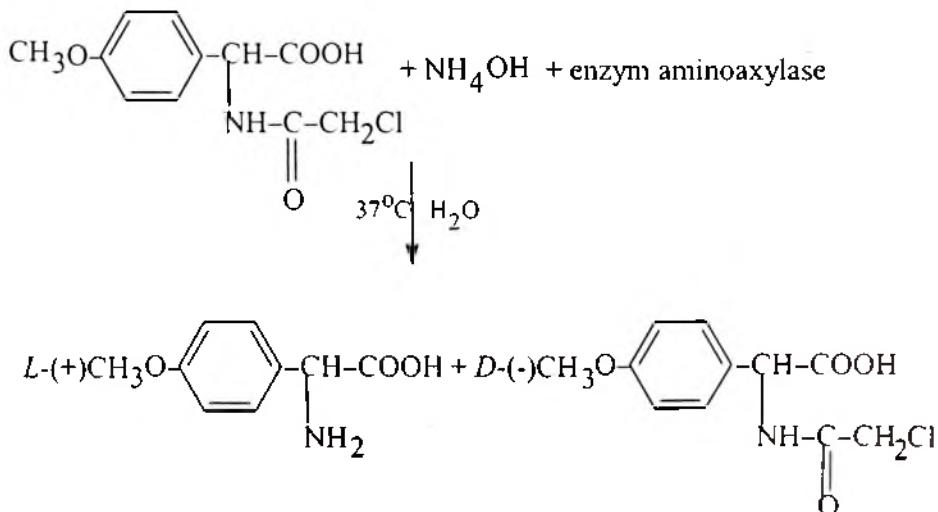
còn lại chiết bằng methyl isobutyl xeton (MIBK). Dịch chiết MIBK được rửa bằng nước và HCl 6N, rồi loại MIBK trong chân không. Phần còn lại đem dun hối lưu trong hai giờ. Thêm nước nóng và tẩy màu, lọc, rửa bằng nước nóng. Dịch lọc được xử lý với NH₄OH đặc cho đến pH 5-6. Làm lạnh xuống 5°C để kết tinh. Hoà tan trong NaOH 50%, rồi chiết bằng ete. Chỉnh pH đến 5,5 bằng HCl 6N khi làm lạnh. Lọc lấy sản phẩm, rửa và sấy trong không khí. Sản phẩm thăng hoa ở 230°C.

2) Tổng hợp *D,L*-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin:



Phản ứng giữa *D,L*-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin và anhydrit cloaxetic xảy ra khi có mặt NaOH trong môi trường nước ở 5°C. Giữ pH 9 trong 1,5 giờ, rồi chỉnh pH đến 2 bằng H₃PO₄ 40%. Sản phẩm kết tinh được lọc, rửa, rồi kết tinh lại trong hỗn hợp etanol/nước. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 182-183°C.

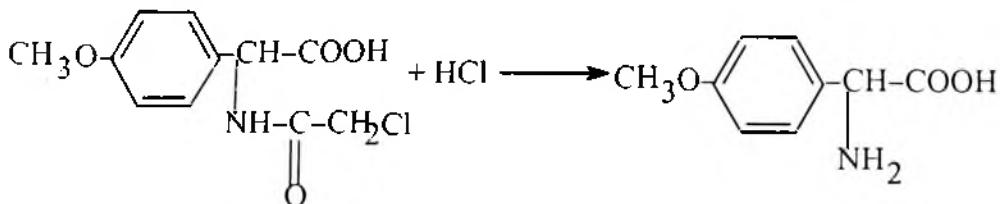
3) Tổng hợp *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin và *L*-(+)-2-(*p*-methoxyphenyl)-glyxin. Quá trình này có sử dụng xúc tác sinh học là enzym aminoaxylase:



Dưới tác dụng xúc tác của enzym axylase trong môi trường nước có mặt NH₄OH ở pH 7,8 và 37°C, *D,L*-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-

glyxin phân giải thành *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin và *L*-(+)-2-(*p*-methoxy-phenyl)-glyxin. *L*-(+)-2-(*p*-methoxy-phenyl)-glyxin ở dạng chất rắn được lọc ra và thu được dịch lọc. Chỉnh pH của dịch lọc đến 5 bằng axit axetic băng. Đun nóng và tẩy màu, rồi axit hoá bằng H_3PO_4 40% đến pH 2. Làm lạnh để kết tinh sản phẩm *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin với hiệu suất chung là 87%, có nhiệt độ nóng chảy 170-171°C.

4) Tổng hợp *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-glyxin:

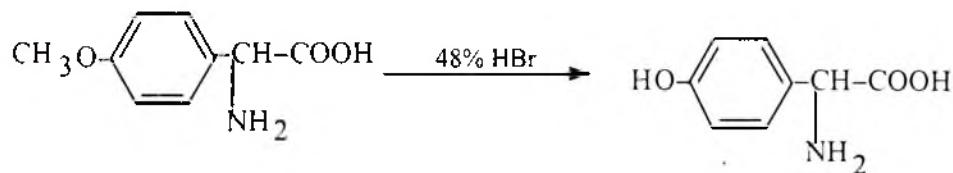


D-(-)-2-(*p*-Methoxyphenyl-N-
cloaxetyl)-glyxin

D-(-)-2-(*p*-Metoxyphenyl)glyxin

Đun hối lưu *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-N-(cloaxetyl)-glyxin trong dung dịch HCl 2N. Lọc lấy dung dịch trong suốt và làm lạnh xuống 5°C, chỉnh pH đến 5,5 bằng NH₄OH. Sau khi làm lạnh, thu được sản phẩm kết tủa. Lọc, rửa và sấy. Sản phẩm *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-glyxin với góc quay $[\alpha]_D^{25} = -149,9^\circ$ ($c=1\%$, HCl 1N).

5) Tổng hợp *D*-(-)-2-(*p*-hydroxyphenyl)-glyxin:



D-(-)-*p*-Metoxyphenylglyxin

D-(-)-*p*-Hydroxyphenylglyxin

Xử lý *D*-(-)-2-(*p*-methoxyphenyl)-glyxin với HBr 48% trong điều kiện đun hối lưu. Cò đặc dung dịch thu được ở áp suất giảm ở 30°C thu được chất rắn. Thêm nước để hòa tan muối bromua và làm lạnh, rồi chỉnh pH đến 5 bằng NH₄OH. Làm lạnh dung dịch xuống 0-5°C, thu được sản phẩm kết tinh *D*-(-)-2-(*p*-hydroxyphenyl)-glyxin có $[\alpha]_D^{25} = -161,2^\circ$ ($c=1\%$, HCl 1N).

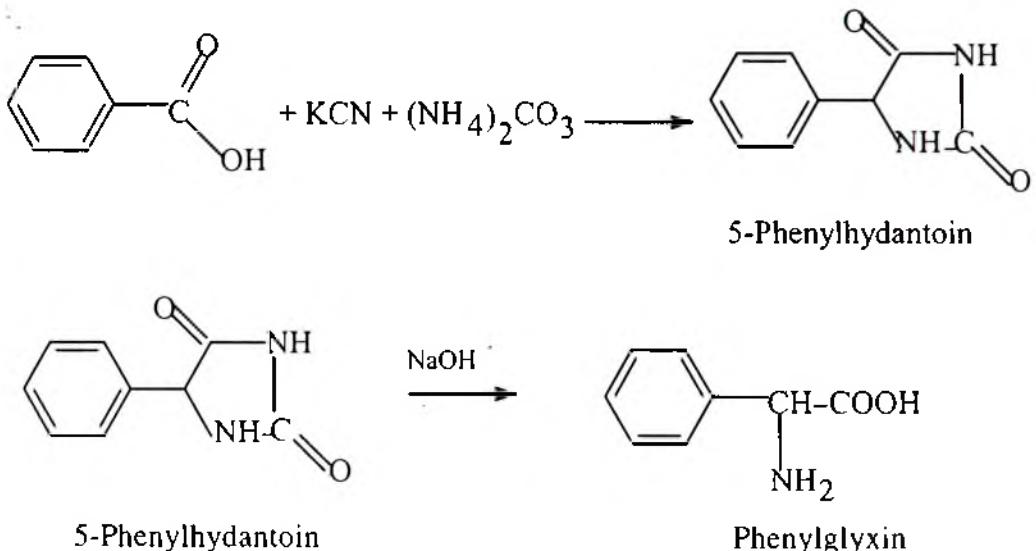
13.3. NGHIÊN CỨU BƯỚC ĐẦU KHẢ NĂNG TỔNG HỢP PHENYLGlyxin VÀ *p*-HYDROXYPHENYLGlyxin

Năm 2004, tại Viện Hoá học đã nghiên cứu bước đầu khả năng tổng hợp phenylglyxin và *p*-hydroxyphenylglyxin trong khuôn khổ một đề tài cấp Tổng công ty để góp phần khẳng định tính khả thi của dự án sản xuất kháng sinh ở nước ta [6].

Trong nghiên cứu này đã tiến hành quá trình tổng hợp đi qua phenylhydantoin.

13.3.1. Tổng hợp phenylglyxin

Quá trình tổng hợp được tiến hành theo hai giai đoạn: tổng hợp 5-phenylhydantoin và thuỷ phân 5-phenylhydantoin thành phenylglyxin:



Tổng hợp 5-phenylhydantoin được tiến hành như sau: cho etanol 60% vào hỗn hợp gồm C₆H₅CHO, (NH₄)₂CO₃ và KCN. Đun nóng trong thời gian 6 giờ, sau đó làm lạnh, lọc bỏ muối vô cơ, cất loại etanol. Pha loãng phần lỏng còn lại bằng thể tích nước gấp đôi. Chỉnh pH đến 2-3 bằng HCl 2N. Đun hối lưu trong 1 giờ. Lọc nóng thu dịch lọc. Làm lạnh dịch lọc để kết tủa 5-phenylhydantoin. Lọc lấy kết tủa và sấy khô.

Ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng ban đầu đến hiệu suất phenylhydantoin được khảo sát trong khoảng nhiệt độ từ 40°C đến 60°C, còn nhiệt độ kết thúc phản ứng là 70°C, khi sử dụng hỗn hợp phản ứng gồm 10,1 g

benzandehit, 44,6 g amoni cacbonat, 12,3 g KCN và 100 ml etanol 60% (bảng 13.1).

Bảng 13.1. Ánh hưởng của nhiệt độ phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin

STT	Nhiệt độ phản ứng (°C)	Phenylhydantoin (g)	Hiệu suất (%)
1	40	6,0	36,1
2	50	11	66,2
3	55	10,1	60,8
4	60	9,7	58,4

Từ những kết quả bảng 13.1 nhận thấy rằng ở nhiệt độ 50°C thu được hiệu suất cao nhất. Ở nhiệt độ thấp hơn, phản ứng xảy ra chậm, nên hiệu suất thấp, còn ở nhiệt độ cao hơn có thể xảy ra phân huỷ một phần KCN, nên hiệu suất cũng bị giảm.

Ánh hưởng của tỉ lệ các chất phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin được khảo sát khi thay đổi lượng KCN trong hỗn hợp cùng với 10,1 g benzandehit, 44,6 g amoni cacbonat và 100 ml etanol 60% và phản ứng được thực hiện ở 50°C và nhiệt độ kết thúc phản ứng là 70°C (bảng 13.2).

Bảng 13.2. Ánh hưởng của tỉ lệ các chất phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin

STT	KCN (g)	Phenylhydantoin (g)	Hiệu suất (%)
1	6,2	5,9	35,5
2	9,2	8,6	51,8
3	12,3	11,0	66,2
4	15,4	11,0	66,2

Từ bảng 13.2 có thể nhận thấy rằng khi tiến hành phản ứng với tỉ lệ mol benzandehit/KCN = 1/2 (hay 10,1 g benzandehit và 12,3 g KCN) là thích hợp nhất. Nếu giảm lượng KCN, thì benzandehit chưa phản ứng tối đa, còn tăng lượng KCN, thì cũng không làm tăng hiệu suất phenylhydantoin.

Ánh hưởng của nhiệt độ kết thúc phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin được khảo sát khi tiến hành phản ứng ở nhiệt độ ban đầu là 50°C và sử dụng hỗn hợp phản ứng gồm 10,1 g benzandehit, 44,6 g amoni cacbonat, 12,3 g KCN và 100 ml etanol 60% (bảng 13.3).

Bảng 13.3. Ảnh hưởng của nhiệt độ kết thúc phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin

STT	Nhiệt độ kết thúc phản ứng (°C)	Phenyl hydantoin (g)	Hiệu suất (%)
1	60	10	60,2
2	65	10,4	62,6
3	70	11	66,2
4	80	8,2	49,3

Từ bảng 13.3 có thể nhận thấy rằng ở nhiệt độ kết thúc phản ứng 70°C hiệu suất phenylhydantoin đạt mức độ cao nhất.

Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin được khảo sát trong khoảng thời gian từ 5,5 đến 6,5 giờ khi tiến hành phản ứng ở nhiệt độ đầu là 50°C và thời gian kết thúc phản ứng là 70°C đối với hỗn hợp phản ứng gồm 10,1 g benzandehit, 44,6 g amoni cacbonat, 12,3 g KCN và 100 ml etanol 60% (bảng 13.4).

Bảng 13.4. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất phenylhydantoin

STT	Thời gian phản ứng (giờ)	Phenylhydantoin (g)	Hiệu suất (%)
1	5,0	8	48,2
2	5,5	10	60,2
3	6,0	11	66,2
4	6,5	11	66,2

Từ bảng 13.4 có thể nhận thấy rằng thời gian phản ứng 6 giờ cho hiệu suất phenylhydantoin cao nhất (66,2%).

Khi tiến hành phản ứng theo quy hoạch thực nghiệm với ba yếu tố là tỉ số benzandehit/KCN, nhiệt độ đầu của phản ứng và thời gian phản ứng đã xác nhận các điều kiện phản ứng tối ưu là tỉ số mol benzandehit/KCN = 1/2; nhiệt độ đầu của phản ứng là 50°C và thời gian phản ứng là 6 giờ.

Phổ hồng ngoại của phenylhydantoin được đo trên máy Shimazhu FT-IR 8900 tại Trường Đại học Quốc gia Hà Nội cho các vạch hấp thu đặc trưng như sau:

3297,17 cm⁻¹ và 3162,53 cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hoá trị của liên kết N-H;

$3162,53\text{ cm}^{-1}$ và $3039,25\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho liên kết C-H trong nhân thơm;

$2816,48\text{ cm}^{-1}$ và $2754,50\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho liên kết C-H trong vòng hydantoin;

$1774,46\text{ cm}^{-1}$ và $1718,77\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho hai liên kết C=O;

$1603,08\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho liên kết C=C trong vòng benzen.

Giai đoạn thuỷ phân 5-phenylhydantoin được thực hiện dưới tác dụng của NaOH và thu được phenylglyxin thô. Phenylglyxin thô được tinh chế bằng cách hòa tan vào dung dịch NaOH 1N, tiếp theo cho thêm vào đó etanol, rồi lọc. Đun sôi dịch lọc, sau đó cho thêm HCl 5N, rồi để nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng, kết tủa tách ra. Lọc lấy kết tủa, rửa bằng etanol, rồi bằng nước. Thu được phenylglyxin tinh khiết.

Ảnh hưởng của pH phản ứng đến hiệu suất thuỷ phân ở các pH từ 8,0 đến 10 (bảng 13.5).

Bảng 13.5. Ảnh hưởng của pH phản ứng đến hiệu suất thuỷ phân

pH	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0
Hiệu suất (%)	85,3	96,0	97,2	96,2	85,5

Từ bảng 13.5 có thể nhận thấy rằng tiến hành phản ứng thuỷ phân ở pH 9,0 là thích hợp hơn cả.

Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất thuỷ phân được khảo sát trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 70 phút (bảng 13.6).

Bảng 13.6. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất thuỷ phân

Thời gian (phút)	30	40	50	60	70
Hiệu suất (%)	84,3	91,0	97,2	97,1	97,2

Từ bảng 13.6 có thể nhận thấy rằng thời gian thuỷ phân 50 phút là đủ để thu được hiệu suất cao hơn cả.

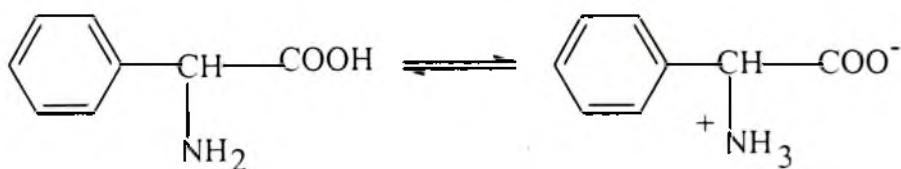
Phổ hồng ngoại của phenylglyxin có những vạch hấp thụ đặc trưng như sau:

2200 cm^{-1} (yếu) đặc trưng cho axit amin;

1700 cm^{-1} (vai) đặc trưng cho liên kết C=O;

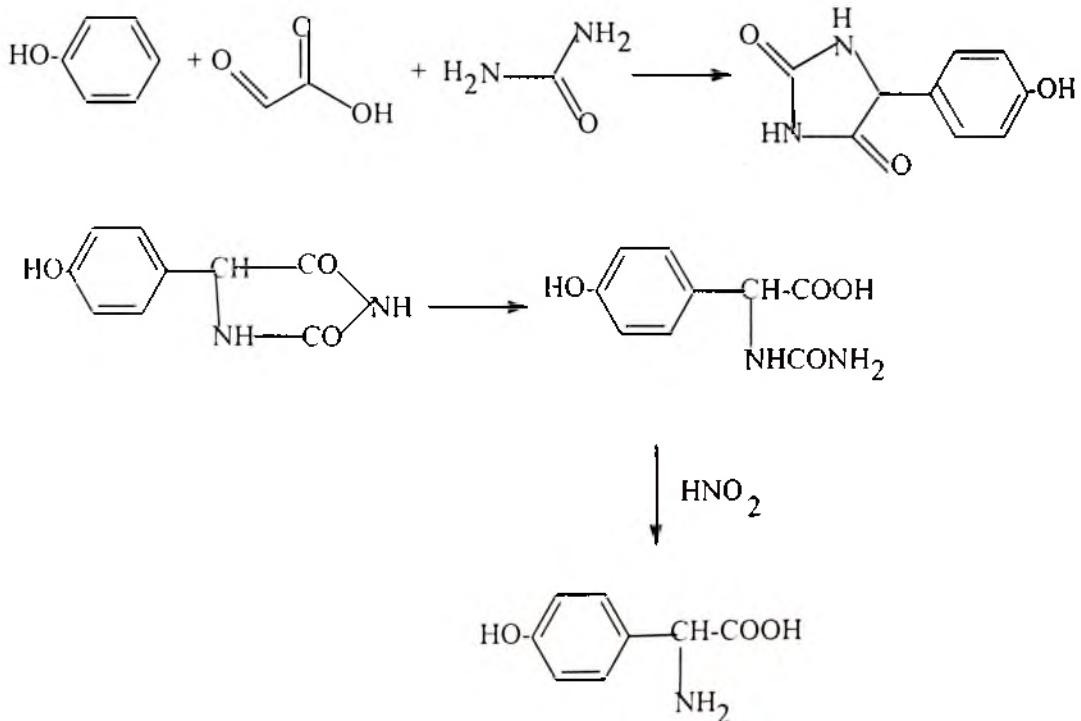
1650 cm⁻¹ (vai) đặc trưng cho liên kết C=C;
 694÷730 cm⁻¹ đặc trưng cho vòng benzen một nhóm thế;
 2932,21 cm⁻¹ và 2915,29 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C-H trong nhẫn thơm.

Trong phổ không xuất hiện vạch hấp thụ đặc trưng cho các nhóm NH₂ và OH, có thể là do tạo thành muối nội phân tử:



13.3.2. Tổng hợp *p*-hydroxyphenylglyxin

Quá trình tổng hợp *p*-hydroxyphenylglyxin được tiến hành qua giai đoạn tổng hợp *p*-hydroxyphenylhydantoin từ axit glyoxylic, phenol và ure. Tiếp theo, *p*-hydroxyphenylhydantoin được thuỷ phân dưới tác dụng của NaOH thành axit *p*-hydroxyphenylhydantoic và cuối cùng thành *p*-hydroxyphenylglyxin dưới tác dụng của axit nitric :



Giai đoạn tổng hợp *p*-hydroxyphenyl hydantoin được tiến hành từ hỗn hợp gồm 12 g ure, 14,1 g phenol và 40 g HCl 37% trong 59 ml nước. Khuấy và gia nhiệt lên 65°C. Giữ nhiệt độ này và cho từ từ từng giọt dung dịch của 9,2 g axit glyoxylic trong 9,4 ml nước vào hỗn hợp nói trên. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được cô đặc trên thiết bị cô quay để loại phenol dư. Thêm nước và để yên ở nhiệt độ phòng, kết tủa tách ra màu trắng. Lọc lấy kết tủa trắng đó, rửa bằng nước cất nhiều lần, rồi sấy khô. *p*-Hydroxyphenylhydantoin được tinh chế lại trong nước.

Ảnh hưởng của nồng độ HCl đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin (*p*-HPH) được khảo sát ở nhiệt độ 65°C (bảng 13.7).

Bảng 13.7. Ảnh hưởng của nồng độ HCl đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin

STT	Nồng độ HCl (N)	<i>p</i> -HPH (g)	Hiệu suất (%)
1	2,0	7,8	40,6
2	2,5	8,2	43,0
3	3,0	8,8	45,8
4	3,5	9,0	46,8
5	4,0	9,0	46,8
6	5,0	9,0	46,8

Từ bảng 13.7 có thể nhận thấy rằng ở nồng độ HCl 3,5N hiệu suất *p*-HPH đã đạt giá trị cao nhất, tăng thêm nồng độ HCl không ảnh hưởng đến hiệu suất.

Ảnh hưởng của tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin được khảo sát khi thay đổi số mol của ure ở nhiệt độ 65°C (bảng 13.8).

Bảng 13.8. Ảnh hưởng của tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin

STT	Tỉ lệ tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol	<i>p</i> -HPH (g)	Hiệu suất <i>p</i> -HPH (%)
1	1,0/1,0/1,5	6,4	33,3
2	1,0/1,5/1,5	7,9	41,3
3	1,0/2,0/1,5	8,8	45,8
4	1,0/2,5/1,5	8,8	45,8

Từ bảng 13.8 có thể nhận thấy rằng với tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol bằng 1,0/2,0/1,5 có thể đạt hiệu suất *p*-HPH cao nhất.

Bảng 13.9. Ảnh hưởng của thời gian nạp axit glyoxylic đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin

STT	Thời gian nạp axit glyoxylic (giờ)	<i>p</i> -HPH (g)	Hiệu suất (%)
1	4	4,80	25,0
2	5	6,30	33,0
3	6	8,80	45,8
4	7	8,86	46,2
5	10	8,86	46,2

Ảnh hưởng của thời gian nạp axit glyoxylic đến hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin được khảo sát ở tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol bằng 1,0/2,0/1,5 (bảng 13.9).

Từ bảng 13.9 có thể nhận thấy rằng với thời gian nạp axit glyoxylic 7 giờ có thể đạt hiệu suất *p*-HPH cao nhất.

Những kết quả thực nghiệm trên đây cho thấy điều kiện thích hợp nhất để thu được hiệu suất *p*-hydroxyphenylhydantoin là nồng độ HCl 3,5N; tỉ lệ mol axit glyoxylic/ure/phenol bằng 1,0/2,0/1,5 và thời gian nạp axit glyoxylic là 7 giờ ở nhiệt độ 65°C.

Phổ hồng ngoại của *p*-hydroxyphenylhydantoin có những vạch hấp thụ đặc trưng như sau:

3344,3 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết N–H;

3296,1 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH;

3159,2 cm⁻¹ và 3057,0 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C–H trong nhân thơm;

1710,7 cm⁻¹ và 1750,0 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C=O; và

1606,6 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C=C.

Quá trình chuyển hoá *p*-hydroxyphenylhydantoin thành axit *p*-hydroxyphenylhydantoic được tiến hành như sau: cho 8,56 g *p*-HPH vào bình cầu dung tích 100 ml có chứa 4,1 g hydroxylamin sunfat, 0,1 g Na₂S₂O₄, 6 g NaOH và 30 ml nước cất. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng

trong 1 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá. Cho thêm vào đó 12,5 g HCl đậm đặc lạnh, kết tủa tách ra. Lọc lấy kết tủa, rửa bằng nước cất, sấy ở 60°C trong chân không. Thu được 7,65 g, tương ứng với hiệu suất của axit *p*-hydroxyphenylhydantoic 81,7%.

Phổ hồng ngoại của axit *p*-hydroxyphenylhydantoic có những vạch hấp thụ đặc trưng như sau:

3583,5 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm N-H;

3400 cm⁻¹ đặc trưng cho nhóm OH;

1718 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C=O;

Và các vạch đặc trưng cho các liên kết C=C và C-N như các trường hợp trên.

Từ axit *p*-hydroxyphenylhydantoic đã tiến hành quá trình phản ứng thu nhận *p*-hydroxyphenylglyxin như sau: trong cốc thuỷ tinh dung tích 100 ml có chứa 1,9 g axit *p*-hydroxyphenylhydantoic trong 20 ml HCl đặc. Khuấy và làm lạnh hỗn hợp đó bằng nước đá. Thêm từ từ từng giọt dung dịch 0,65 g NaNO₂ trong 5,6 ml nước trong 45 phút. Trong suốt quá trình đó, nhiệt độ được duy trì trong khoảng từ -8°C đến 0°C. Khuấy thêm 2,5 giờ, rồi giữ ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hôm sau, chỉnh pH đến 5 bằng NH₄OH đặc. Sau đó, đem cô dung dịch đến thể tích 25 ml. Hỗn hợp trở thành dạng bột nhão. Làm lạnh bột nhão trong chậu nước đá, rồi lọc. Chất rắn kết tủa được rửa 2 lần mỗi lần bằng 25 ml nước đá, rồi cho vào bình cầu đáy tròn cùng với 70 ml nước cất và 0,1 g than hoạt tính. Khuấy hỗn hợp và đun hồi lưu trong 30 phút, rồi lọc nóng qua đệm selit. Dịch lọc được cô đặc đến thể tích 35 ml (xuất hiện điểm đặc), rồi làm lạnh trong chậu nước đá. Lọc lấy chất rắn màu trắng và rửa bằng 5 ml nước đá. Sấy kết tủa ở 60°C ở áp suất giảm, thu được 0,645 g *p*-hydroxyphenylglyxin, tương ứng với hiệu suất 42,7%.

Phổ hồng ngoại của *p*-hydroxyphenylglyxin cho các vạch hấp thụ đặc trưng như sau:

1587,3 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C=C của vòng thơm;

1720,4 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C=O;

2100,3 cm⁻¹, 2306,7 cm⁻¹ và 2366,5 cm⁻¹ đặc trưng cho axit amin;

2665,4 cm⁻¹ đặc trưng cho liên kết C-H của nhân thơm;

3300 cm^{-1} đặc trưng cho nhóm OH không có liên kết hydro và $2916,2\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho nhóm OH có liên kết hydro.

Từ phenylglyxin và *p*-hydroxyphenylglyxin tổng hợp được theo các quy trình với những thông số công nghệ đã được xác định trong những nghiên cứu trên đây có thể đưa vào các quá trình phân giải bằng phương pháp hoá học hay xúc tác sinh học để thu được *D*-(-)-phenylglyxin và *D*-(-)-*p*-hydroxyphenylglyxin làm tác nhân axyl hoá trong sản xuất kháng sinh bán tổng hợp.

Những kết quả nghiên cứu bước đầu trên đây cho phép khẳng định rằng có nhiều khả năng tổng hợp được những tác nhân axyl hoá cho quá trình tổng hợp các kháng sinh bán tổng hợp như ampicillin, amoxycillin, cephalexin và cefradoxil từ những nguyên liệu đầu rẻ hơn, tạo điều kiện cho việc chủ động sản xuất và hoàn thiện các chỉ tiêu kinh tế - kỹ thuật, nâng cao hiệu quả sản xuất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. R.C. Atkins, F.A. Carey. Organic Chemistry, McGraw-Hill Companies, 2002, p.440.
2. Brit. Pat. GB.936664 (Sept.11,1963): A process for the production of Hydantoins.
3. T.Ohashi et al. (*Agric.Biol.Chem*, 45(4), 841-838 (1981): Synthesis of D,L-5-(*p*-hydroxyphenyl)hydantoin.
4. M.Yamada và S.Takahashi. EP 0474112 A1, (Mar.11,1992): Process for preparing 5-arylhydantoin.
5. L.B. Crast,Jr. US.Pat.RE.29,164, Mar.29, 1977: 7-Aminocephalosporanic and decephalosporanic acid derivatives.
6. Ngô Đại Quang và các cộng tác viên. Báo cáo nghiệm thu đề tài cấp Tổng công ty, Hà Nội, 2004: Nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất phenylglyxin làm nguyên liệu sản xuất thuốc kháng sinh.

Chương 14

TIẾP TỤC PHÁT TRIỂN HOÁ DƯỢC ỨNG DỤNG

14.1. PHÁT TRIỂN CÔNG NGHIỆP HOÁ DƯỢC LÀ NHIỆM VỤ CẤP BÁCH

Thuốc chữa bệnh và bảo vệ sức khoẻ, kéo dài tuổi thọ là một nhu cầu cực kỳ lớn gắn liền với hạnh phúc của con người. Tất cả mọi sự phát triển và nỗ lực sáng tạo cuối cùng đều có cùng một mục đích là hoàn thiện và nâng cao hạnh phúc của nhân dân. Nhu cầu chữa bệnh và kéo dài tuổi thọ là một khát vọng của nhân loại. Chính vì vậy, hoá dược chỉ có tiếp tục phát triển ngày càng mạnh mẽ hơn, mới đáp ứng được những đòi hỏi như vậy. Nước ta là một nước đang phát triển, vừa trải qua chiến tranh lâu dài gian khổ, kinh tế kém phát triển, trình độ vệ sinh còn thấp, cơ cấu bệnh tật phức tạp. Do đó, yêu cầu phát triển Hoá dược ở nước ta càng bức xúc [1]. Chính vì nguyên nhân đó, ngày 15 tháng 8 năm 2002, Thủ tướng Chính phủ đã có Quyết định số 108/2002/QĐ-TTg về phát triển công nghiệp Dược như sau: “*Phát triển ngành dược thành một ngành kinh tế-kỹ thuật mũi nhọn theo hướng công nghiệp hoá-hiện đại hoá, chủ động hội nhập khu vực và Thế giới, nhằm bảo đảm cung cấp đủ thuốc thường xuyên và có chất lượng, bảo đảm sử dụng thuốc hợp lý và an toàn, phục vụ sự nghiệp chăm sóc và bảo vệ sức khoẻ nhân dân*”.

Theo sự chỉ đạo của Chính phủ trong Quyết định nói trên, trước hết, ngành dược có nhiệm vụ trở thành ngành công nghiệp sản xuất nhiều loại sản phẩm có chất lượng đáp ứng được phần lớn nhu cầu chữa bệnh thiết yếu của nhân dân cả nước, đạt doanh thu lớn, ổn định được thị trường thuốc trong nước. Đây là một thách thức rất to lớn. Theo báo cáo của Bộ Y tế, đến năm 2004, thuốc sản xuất trong nước mới đáp ứng được khoảng 35-40% giá trị sử dụng cả nước, trong đó, 90% nguyên liệu hoạt chất và tá dược phải nhập ngoại, doanh thu đạt thấp, chiếm tỉ lệ rất nhỏ trong nền kinh tế quốc dân. May mắn qua, thị trường thuốc cả nước nhiều phen chao đảo, tác động lớn đến đời sống nhân dân. Như vậy, không có cách nào

khác tốt hơn là phát triển ngành dược thành một ngành kinh tế-kỹ thuật mũi nhọn.

Muốn bảo đảm được ổn định thị trường thuốc, đáp ứng nhu cầu chữa bệnh và bảo vệ sức khỏe của nhân dân, ngành dược cần nhanh chóng trở thành ngành công nghiệp hiện đại. Hiện nay, ngành dược nước ta chủ yếu là bào chế những thuốc generic, tức là những thuốc đã hết thời gian bảo vệ bản quyền, chủ yếu bằng hoạt chất và tá được nhập ngoại, thuốc sản xuất trong nước chưa có uy tín cao, sức cạnh tranh thấp ngay tại thị trường nội địa. Lĩnh vực sản xuất nguyên liệu dược, tức là sản xuất các hoạt chất, tá dược và phụ gia hiện nay ở nước ta có thể xem là hết sức không đáng kể. Trong khi đó, trên Thế giới, hóa dược được kể vào những lĩnh vực công nghệ cao, được đầu tư nghiên cứu khoa học lớn, để thường xuyên đổi mới sản phẩm và nâng cao sức cạnh tranh. Trong tình hình so sánh như vậy, rõ ràng nước ta đang ở vào tình trạng lé thuộc và thua thiệt không tránh khỏi về thuốc chữa bệnh. Nhiệm vụ đặt ra một cách đúng đắn là phải nhanh chóng phát triển ngành dược đạt trình độ công nghệ cao, lựa chọn những mặt hàng có nhu cầu lớn và có thể mạnh để tiếp thu ngay công nghệ hiện đại.

Trong bối cảnh Việt Nam trở thành thành viên của Tổ chức Thương mại Thế giới (WTO), nếu không chuẩn bị tốt để hội nhập và cạnh tranh trên thị trường khu vực và Thế giới, thì chắc chắn phải chịu lấy nguy cơ phá sản thảm hại. Một mặt, phải sản xuất được sản phẩm đổi mới đa dạng với chất lượng và giá cả cạnh tranh, mặt khác phải triệt để khai thác thế mạnh về tài nguyên thiên nhiên. Không một nước nào trên thế giới có thể sản xuất được đủ chủng loại thuốc thiết yếu và có đủ nguồn hoạt chất và nguyên liệu, nhất là nguyên liệu thiên nhiên. Do đó, cần tạo ra khả năng xuất khẩu từ tiềm năng thiên nhiên đặc thù, để từ đó có thể có tư thế nhập khẩu một cách chủ động, không bị chèn ép quá đáng và mới có điều kiện ổn định thị trường thuốc trong nước, đảm bảo lợi ích của người dân.

14.2. CẨN CHÚ Ý CÓ CẤU BỆNH TẬT Ở NƯỚC TA

Từ vị trí địa lý và hoàn cảnh lịch sử nước ta, cơ cấu bệnh tật và tình hình sức khỏe của nhân dân ta có những đặc điểm không hoàn toàn giống như ở các nước khác, ngành dược nước ta cần phát triển thích ứng với những đặc thù đó.

Việt Nam là một nước ở vùng nhiệt đới, thời tiết bất thường, độ ẩm cao, nên con người dễ bị các bệnh cảm sốt, nhiễm trùng, ngoài da, phong thấp...

Vốn là một nước nghèo, mức sống thấp, trình độ vệ sinh kém, nước sạch thiếu, nên người dân dễ bị bệnh nhiễm trùng, bệnh đường tiêu hoá, đường hô hấp, lao, sốt rét, bệnh phụ khoa, suy dinh dưỡng cả ở trẻ em và người lớn, loãng xương, bướu cổ...

Trải qua hơn ba chục năm chiến tranh liên tiếp, hậu quả chiến tranh chưa khắc phục hết, ngoài những bệnh nói trên, còn có những bệnh do chiến tranh để lại, như tâm thần, huyết áp cao, tim mạch, ung thư, nhiễm chất độc hoá học...

Theo chiều hướng phát triển kinh tế, yêu cầu hội nhập Thế giới, giao lưu Quốc tế, tiếp cận hiện đại, toàn cầu hoá, ở nước ta ngày càng có xu hướng xuất hiện các bệnh của các nước công nghiệp, như béo phì, tiểu đường, bệnh ở người già, nghịen ma tuý, HIV/AIDS...

Theo tin tức cho biết, năm 2006, mức tiêu thụ thuốc bình quân ở nước ta đã đạt trên 11 đôla Mỹ/người và thị trường thuốc cả nước tăng lên gần 1 tỉ đôla Mỹ. Nếu khả năng đáp ứng của ngành dược nước ta nhỏ, thì đương nhiên thị phần do nước ngoài tràn vào chiếm giữ phần lớn hơn.

14.3. NHỮNG ƯU THẾ CỦA NGÀNH DƯỢC NƯỚC TA

Ngành dược nước ta vốn có những ưu thế cần được khai thác tốt.

Ngành dược có thị trường rộng lớn, đa dạng và sôi động cả ở trong nước và ngoài nước. Nếu năm 2004, mức tiêu thụ thuốc bình quân đầu người ở nước ta là 8,3 đôla Mỹ/người/năm, thì năm 2006 đã tăng lên 11,2 đôla Mỹ/người/năm. Với số dân hơn 80 triệu người, thị trường thuốc trong nước đã gần đạt tới 1 tỉ đôla Mỹ/năm. Trong vài năm tới, chắc chắn thị trường đó còn lớn hơn rất nhiều. Trên Thế giới, bình quân tiêu thụ thuốc theo đầu người là 40 đôla Mỹ/người/năm, còn ở các nước phát triển con số đó lên hàng trăm đôla Mỹ/người/năm. Càng giàu càng dùng nhiều thuốc, một phần là do có khả năng tài chính lớn hơn, nhưng còn lý do quan trọng nữa là các nước giàu có những bệnh do giàu có mà sinh ra, không kém phần nghiêm trọng.

Do bệnh tật rất đa dạng, nên thuốc cũng rất nhiều loại. Có tới hàng chục nghìn hợp chất hoá học từ nguồn nguyên liệu thiên nhiên và tổng hợp hoá học tham gia vào việc bào chế thành các loại thuốc khác nhau. Sản lượng mỗi loại không cao, nhưng giá trị lại rất lớn. Không nước nào có thể sản xuất được mọi loại thuốc thiết yếu. Mỗi nước căn cứ vào thế mạnh của mình, phát triển loại dược phẩm mình có thế mạnh với chất lượng cao và giá cả hợp lý, để từ đó trao đổi và hội nhập với bên ngoài.

Nguồn nguyên liệu quan trọng nhất cho hoá dược chính là hoá dầu và các hợp chất thiên nhiên, tức là hoá dược đóng vai trò nhà tiêu thụ sản phẩm của hoá dầu và các hợp chất hoá học từ thiên nhiên. Chính vì vậy, phát triển hoá dược cũng chính là góp phần thúc đẩy hoá dầu và hoá học các hợp chất thiên nhiên phát triển, làm cho việc phát triển hoá dầu và các vùng nguyên liệu thiên nhiên trở nên có hiệu quả hơn.

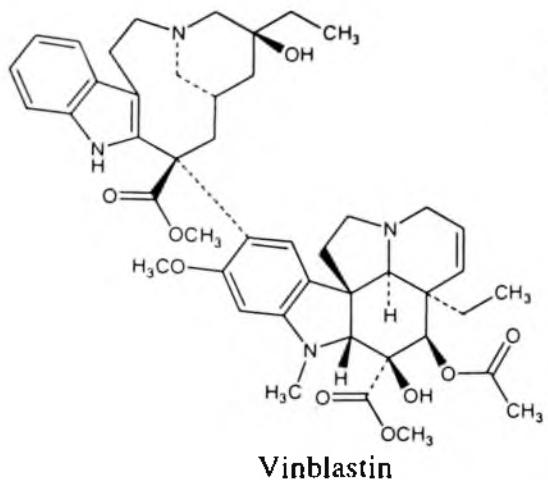
Công nghiệp dược đòi hỏi vốn đầu tư không lớn, nhưng thường xuyên phải nâng cao hàm lượng khoa học, cải tiến và đổi mới công nghệ. Chính ở đây có thể huy động tiềm lực khoa học công nghệ trong nước, tạo nên một tình huống kết hợp giữa nghiên cứu khoa học và phát triển sản xuất, theo hướng phát triển nền kinh tế trí thức, một xu hướng của thời đại.

14.4. MẪU CHỐT LÀ NGUYÊN LIỆU HOÁ DƯỢC

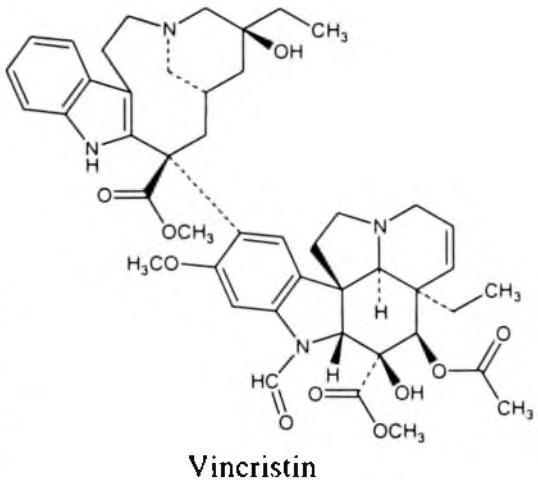
Vấn đề mẫu chốt là tăng cường sản xuất nguyên liệu dược [2]. Nguyên liệu ở đây cần hiểu là bao gồm cả hoạt chất, tá dược và phụ gia cần thiết để tạo nên một dạng thuốc có thể sử dụng theo đường uống, bôi, xoa, xịt... hay để tiêm ven, tiêm bắp hay tiêm truyền... một cách hiệu quả và an toàn với chất lượng đạt tiêu chuẩn dược điển và giá cả hợp lý.

Một trong những thế mạnh của nước ta là các *hợp chất thiên nhiên từ thực vật*. Vừa qua, ở nhiều cơ sở trong cả nước, đã làm được một số việc, như tách chiết artemisinin từ cây thanh hao hoa vàng và bán tổng hợp các dẫn xuất của artemisinin, tách chiết curcumin từ củ nghệ, rotundin từ củ bình vôi, mentol từ tinh dầu bạc hà, eugenol từ tinh dầu hương nhu, rutin từ hoa hoè, polyphenol từ lá chè xanh, phytin và inositol từ cám gạo và một số hợp chất khác.

Những hoạt chất từ cây dừa cạn có nhiều ứng dụng chữa khối u, như vinblastin, vincristin.



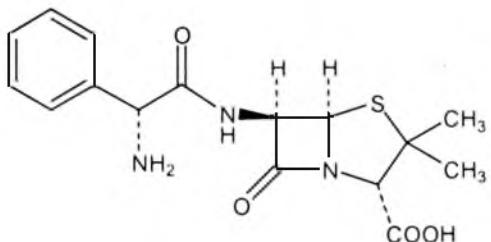
Vinblastin



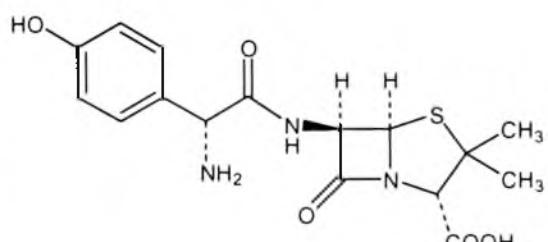
Vincristin

Nhưng rõ ràng, tiềm năng thiên nhiên của nước ta còn rất lớn, cần phát triển cả việc khai thác và quy hoạch vùng nguyên liệu.

Khang sinh có nhu cầu lớn ở nước ta, chiếm tới 35-40% tổng giá trị tiêu thụ thuốc hàng năm. Hiện nay, nước ta mới sản xuất được ampicillin và amoxycillin chủ yếu bằng các nguyên liệu nhập từ nước ngoài.

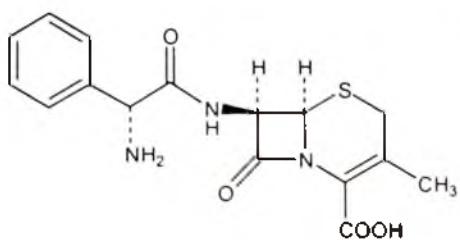


Ampicillin

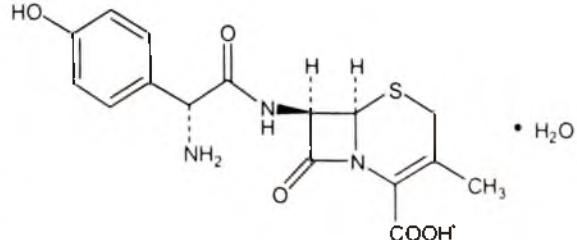


Amoxycillin

Xu hướng hiện nay hướng tới các kháng sinh cephalosporin bán tổng hợp dạng uống và dạng tiêm. Bước đầu có thể tiếp cận ngay với các kháng sinh tương đối đơn giản, như cephalexin, cefadroxil.



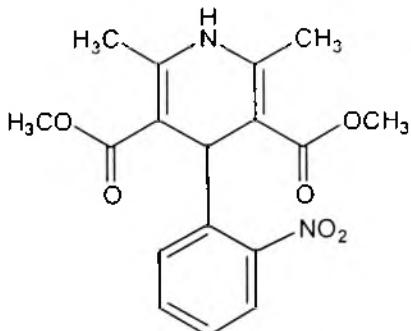
Cephalexin



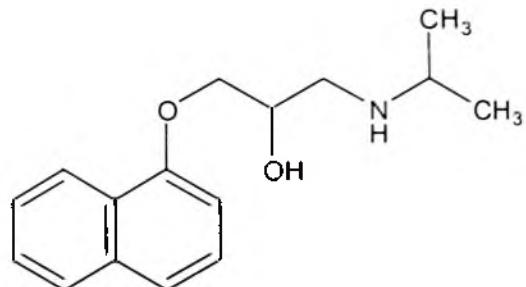
Cefadroxil

Với chiều hướng ngày càng tăng khả năng kháng thuốc của các loại vi khuẩn, chắc chắn phải nghĩ đến những kháng sinh có hoạt tính cao hơn và phổ rộng hơn.

Thuốc cho bệnh tim mạch và xơ vữa động mạch có nhu cầu ngày một tăng. Một số sản phẩm có nhu cầu và khả thi, như nifedipin điều trị huyết áp cao, propranolol chống đau thắt ngực.



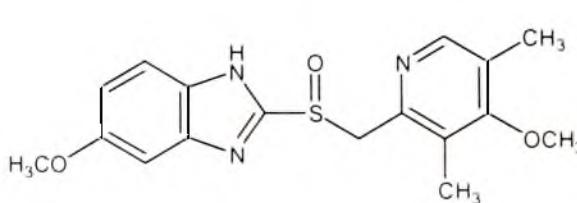
Nifedipin



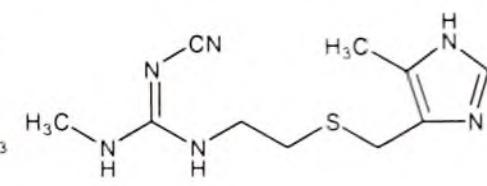
Propranolol

Những thuốc đã biết, như thuốc chặn beta (β -blocker) có thể khống chế cường độ đập của tim đang được thử nghiệm rộng rãi trên người. Thuốc khác cũng đang được nghiên cứu mạnh mẽ trên người để khống chế lipit máu. Có thể tin chắc rằng mức độ cholesterol máu cao gắn liền với khả năng tai biến bệnh mạch vành tim.

Viêm dạ dày - ruột dẫn đến tạo thành vết loét chiếm tỉ lệ khá cao. Những thử nghiệm hiện nay về gastrin, một hormon dạ dày, có thể dẫn đến những thuốc khống chế được sự tiết dịch và ngăn ngừa tạo thành vết loét. Trước mắt, một số hợp chất có tác dụng chống viêm như omeprazol và cimetidin.



Omeprazol

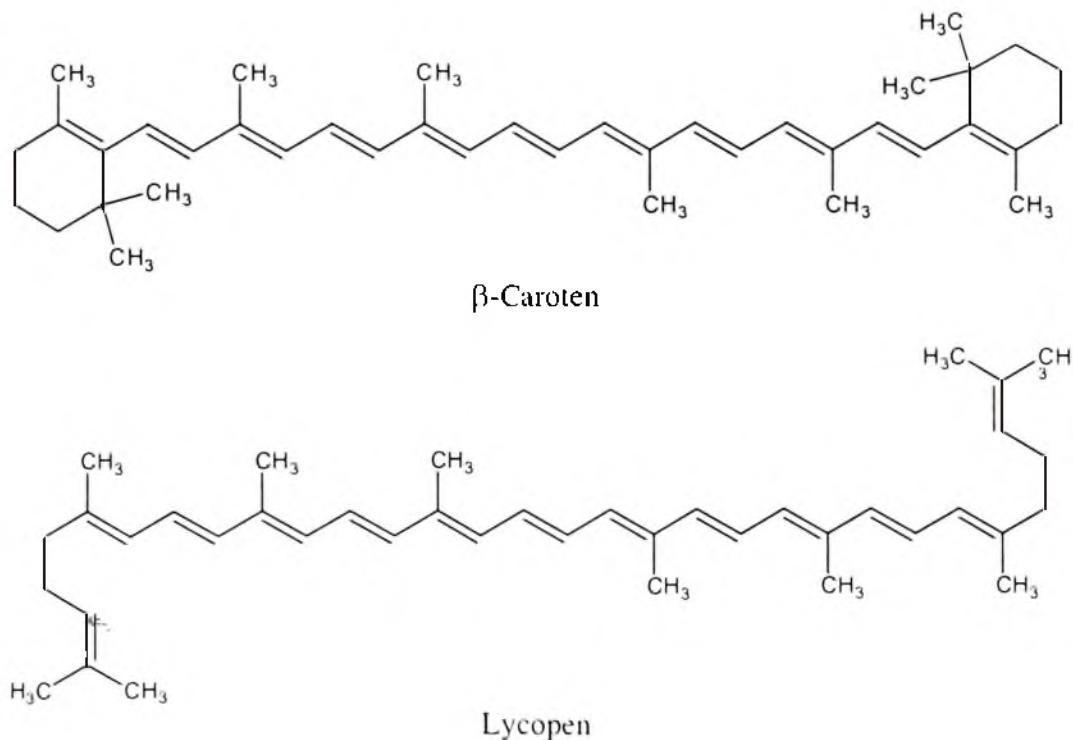


Cimetidin

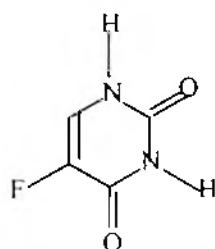
Thuốc giảm đau không có tác dụng phụ được dùng thường xuyên. Sự quan tâm của cả bệnh nhân và thầy thuốc là thuốc đạt gần đến hiệu lực

của morphin mà không gây nghiện và không có tính chất khó chịu ở những liều lượng lớn có thể gây chảy máu đường dạ dày ruột và những tác dụng đầu độc không mong muốn khác. Có thể tìm ra được một thuốc hay một loạt thuốc như vậy.

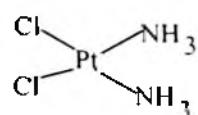
Lão hoá là xu hướng của giai đoạn hiện nay. Số người sống quá tuổi 70 sẽ tăng lên đáng kể do mức sống tăng lên và phương tiện điều trị được hoàn thiện. Có những chỉ dẫn rằng chúng ta có thể kìm hãm quá trình lão hoá của những cơ quan riêng biệt, như thận chẳng hạn. Người lớn tuổi nhạy cảm hơn đối với những bệnh kinh niên, như viêm phổi, ung thư, thấp khớp, bệnh tim và sa sút tinh thần. Bên cạnh những thuốc đặc trị các bệnh kinh niên, thì việc làm chậm hay ngăn ngừa thoái hoá động mạch là yếu tố quan trọng ngăn ngừa suy giảm tinh thần. Trong lĩnh vực này, những tác nhân chống oxi hoá có tác dụng đáng kể, chẳng hạn polyphenol, vitamin C và vitamin E. β -Caroten từ quả gấc và lycopene từ cà chua cũng có tác dụng ức chế lão hoá.



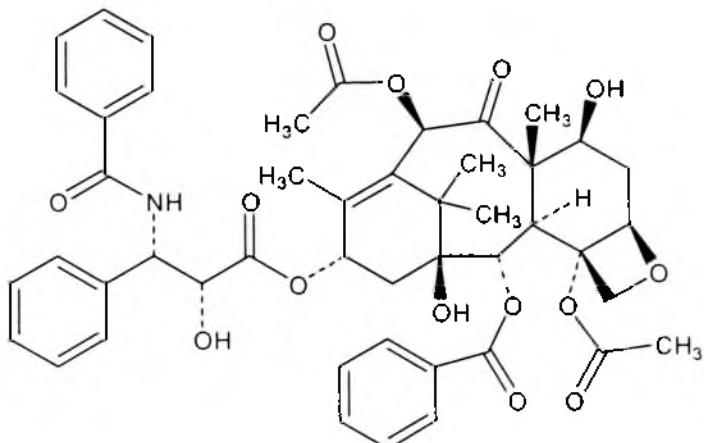
Thuốc chống ung thư cần được quan tâm. Trước tiên nên nghĩ đến các hợp chất 5-fluorouracil, cisplatin và taxol A.



5-Fluorouracil



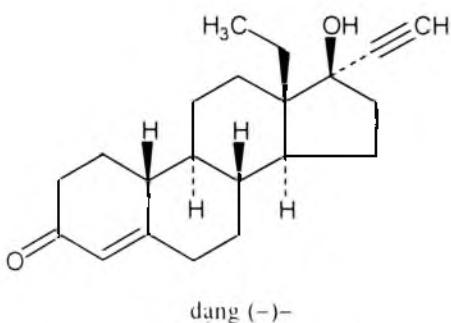
Cisplatin



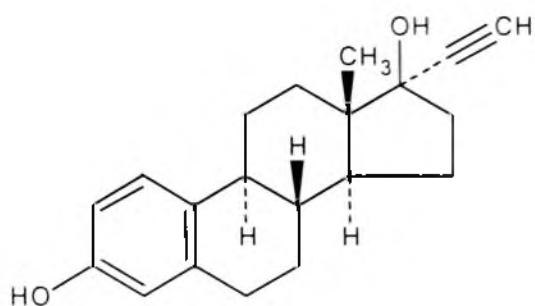
Taxol A

Kế hoạch hoá gia đình và kiểm soát sinh sản là vấn đề lớn ở nước ta.

Đối với nữ giới có thể các tác nhân như norgestrel và ethinyl estradiol.



Norgestrel

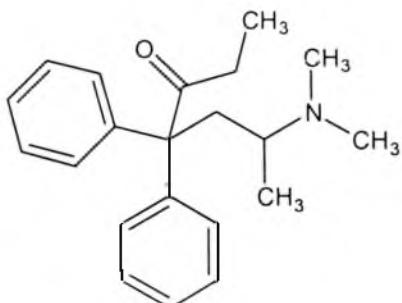


Ethinyl estradiol

Đối với nam giới, chế độ một liều duy nhất có hiệu quả chống sinh tinh cũng có thể có kết quả.

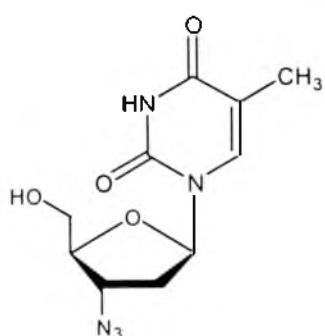
Có ba mươi giai đoạn chủ yếu đã được công nhận trong cơ chế sinh sản sinh lý học là đối tượng cần kiểm soát. Bao vây bất kỳ một giai đoạn nào cũng sẽ có hiệu quả ngăn ngừa sinh sản, vì mỗi một giai đoạn đều có ý nghĩa quan trọng.

Thuốc cai nghiện và chống HIV là vấn đề gay gắt. Hiện nay methadon có hiệu quả trong việc cai nghiện.

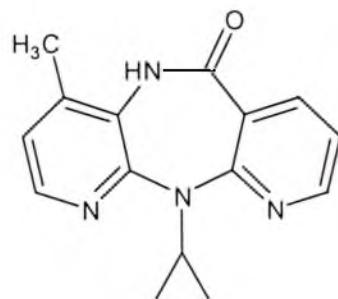


Methadon

Zidovudin và nevirapin hiện được sử dụng trong việc chữa HIV.

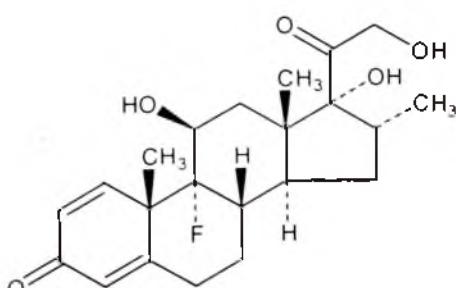


Zidovudin

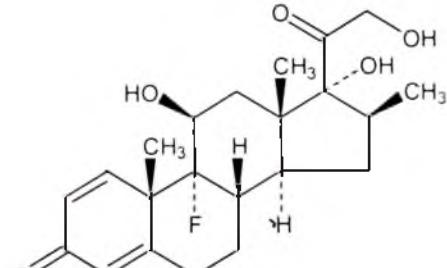


Nevirapin

Thuốc chống viêm được dùng trong nhiều trường hợp. Dexamethason và betamethason có tác dụng chống viêm.



Dexamethason



Betamethason

Các tá dược và phụ gia

Bột talc, magie stearat, amidon;

Tinh bột biến tính;

Cellulose vi tinh thể.

14.5. CÔNG NGHỆ BÀO CHẾ CẨN ĐẶC BIỆT CHÚ Ý

Liều lượng và dạng thuốc có tầm quan trọng lớn. Phản ứng của bệnh nhân đối với tác nhân điều trị có thể thay đổi giữa khó chịu hay hoàn toàn không có hiệu quả điều trị [3]. Khả năng hấp thụ, dạng bào chế có ảnh hưởng sâu sắc đến nồng độ thuốc trong máu và khả năng sử dụng thuốc. Ví dụ, trong trường hợp tetracyclin, khi dùng canxi diphosphat làm chất độn, thì khả năng hấp thụ bị giảm, trong khi axit xitic và glucosamin làm tăng khả năng đó. Tăng áp suất trong khi ép viên có thể làm tăng thời gian phân rã. Đối với các loại thuốc ở dạng dịch treo, việc lựa chọn tác nhân phân tán, như caboxymethyl cellulose, lecithin, polyvinylpyrrolidin... sẽ có ảnh hưởng khác nhau đến độ bền của dịch treo, độ đậm đặc, độ tạo bọt. Kích thước hạt có thể có ý nghĩa quan trọng; hạt rất nhỏ của erythromycin este là đối tượng tấn công của axit, hạt lớn bị hấp thụ chậm, trong khi hạt kích thước trung bình là thích hợp. Trong những trường hợp khác, hạt rất nhỏ có bề mặt lớn lại cho phép chi cần sử dụng liều lượng nhỏ cũng đủ đạt được mức độ cần thiết trong máu. Như vậy, bào chế thuốc thành những dạng có liều lượng khác nhau có thể làm thay đổi sâu sắc điểm bắt đầu phát huy hiệu quả, cường độ và thời gian đáp ứng sinh lý học, liều lượng chính xác đối với bệnh nhân, tai biến và cường độ của tác dụng phụ và độ bền của thuốc. Rõ ràng rằng trong một số trường hợp, việc lựa chọn dạng thuốc, liều lượng và thương hiệu của nhà sản xuất có thể là quan trọng như lựa chọn tác nhân điều trị cần thiết.

14.6. KHÔNG THỂ XEM NHE NGHIÊN CỨU KHOA HỌC TRONG HÓA DƯỢC

Tiền bộ trong công nghiệp dược được đặc trưng bằng hàng loạt những phát minh khoa học. Trước Chiến tranh Thế giới thứ hai, đó là các vitamin, sau đó là các sunfonamit và phương tiện chống sốt rét trong chiến tranh. Không chế các bệnh nhiễm trùng bằng sunfonamit đã kích thích tìm

tới những chất hiệu quả có hoạt tính sinh học theo các kiểu khác nhau. Thời đại kháng sinh xuất hiện vào thời gian cuối cuộc Chiến tranh (sau 1939). Từ đó trở đi có nhiều phát minh mới to lớn trong từng khoảng ba năm một. Đó là các tác nhân khống chế bệnh cao huyết áp, những thuốc tim mạch hiệu quả.

Những nỗ lực nghiên cứu khoa học trong lĩnh vực hoá dược vẫn tiếp tục phát triển, số lượng các thuốc có hiệu quả được sản xuất có thể ít hơn so với tỉ lệ tăng giá, vì có những phức tạp trong quá trình phát sinh bệnh tật, sự kiểm soát ngặt nghèo hơn về chất lượng và thời gian thử nghiệm trên lâm sàng dài hơn. Trong tương lai thuốc sẽ còn phức tạp hơn và tinh vi hơn.

Sinh tổng hợp bằng xúc tác enzym là một hướng quan trọng trong hoá dược [3]. Nhiều phòng thí nghiệm trên Thế giới đang nghiên cứu những tiềm năng của việc nuôi cấy tế bào động vật huyền phù hoá, nuôi cấy các mô thực vật và lên men vi sinh như là phương tiện sản xuất các chất hoạt động sinh học phức tạp. Những nỗ lực đó đi theo hai hướng lớn: (1) sản xuất sản phẩm tự nhiên và các hợp chất hoạt động sinh học đã biết và mới; (2) các sản phẩm thực phẩm, hoá chất và hợp chất trung gian cho công nghiệp hoá học và công nghiệp khác.

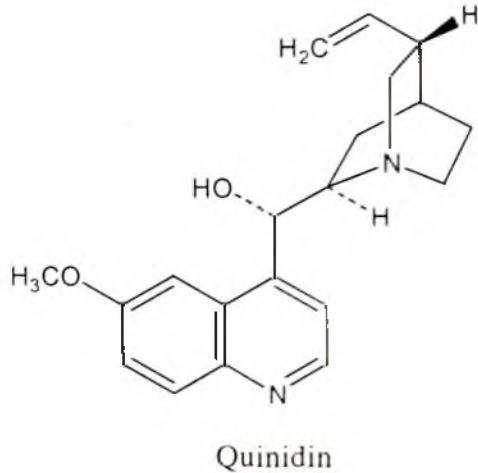
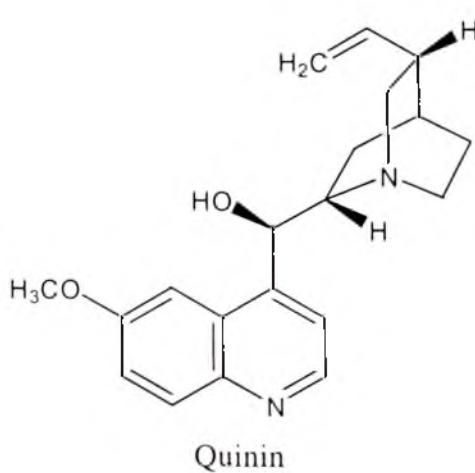
Theo hướng (1) được quan tâm ngày nay có nhiều triển vọng, như biến tính hoá học các hormon được tiết ra nhờ nuôi cấy tế bào và biến tính các ancaloit trong nuôi cấy tế bào thực vật khi đưa thêm các hợp chất trung gian vào cơ chất. Với đà phát triển ở mức độ hiện nay, có thể thu nhận được những sản phẩm phù hợp với yêu cầu đặc biệt. Nuôi cấy tế bào có thể là nguồn quý giá các polypeptit hoạt động sinh học đặc thù loại độc đáo.

Theo hướng (2) lĩnh vực cũng rộng rãi. Ví dụ, các cơ chất hydrocacbon từ dầu thô hay các phân đoạn lọc dầu có sẵn và có thể xác định chất lượng; ở đây các sản phẩm gồm từ axit amin và các sản phẩm chứa nitơ khác cho đến các ancol và axit dibasic.

Thành công trong việc xác lập các phương pháp lên men và nuôi cấy liên tục - ngược với các phương pháp gián đoạn - và các dòng tế bào liên tục kết hợp với sự phát triển các sinh vật có ích, các enzym và các cơ chất, sẽ mang lại lợi ích cả cho y tế và công nghiệp hoá học. Phát triển các tế bào trong môi trường có kiểm soát khác với phát triển tế bào trong động vật và việc bổ sung các tiền chất không tự nhiên vào cơ chất sẽ làm sản sinh ra những cơ chất hoàn toàn mới, đó là một thách đố đối với tổng hợp theo các phương pháp khác.

Điều khiển phân tử là một hướng trong hóa hữu cơ để tìm dạng hoạt chất mới có hoạt tính cao hơn, ít độc hơn. Cần có sự hiểu biết về mối quan hệ giữa cấu trúc hoá học và hoạt tính sinh học. Những thay đổi nhỏ trong cấu trúc không những có thể hoàn thiện các tính chất mong muốn của hợp chất ban đầu, mà còn dẫn đến hiệu quả điều trị hoàn toàn khác. Có nhiều ví dụ chỉ ra điều đó: sunfonamit là trường hợp kinh điển; biến tính hoá học không những đã dẫn đến tác dụng kháng khuẩn được hoàn thiện và khả năng dung nạp tốt hơn, mà còn thu được những dẫn xuất có hiệu quả hoàn toàn mới. Về sau là những dẫn chứng trong quá trình phát triển kháng sinh betalactam, quinolon...

Các steroid là ví dụ khác của những khác biệt sâu sắc về tác dụng sinh học từ kết quả điều khiển phân tử. Cho đến năm 1969, đã có khoảng 25.000 steroid đã được tổng hợp. Có rất nhiều những ứng dụng y học, chúng thay đổi từ khống chế sinh sản cho đến chống viêm và thấp khớp, thực sự có lợi về mặt điều trị. Rõ ràng rằng tác dụng sinh học của các hormon sinh dục nam và nữ có ít nhiều khác nhau. Quinin được dùng trong điều trị sốt rét, trong khi quinidin được dùng để khống chế chứng rung màng nhĩ tai (auricular fibrillation) và rung cơ (flutter) - một tác dụng không có ở quinin. Các công thức hoá học dưới đây minh họa hai cấu trúc đó. Sự khác nhau chỉ ở sự sắp xếp cùng một nhóm nguyên tử trong không gian, nhưng hoạt tính sinh học hoàn toàn khác nhau.



Như vậy, có thể nhận thấy trong hoá dược vai trò của nghiên cứu khoa học rất quan trọng.

Đối với nước ta, trong thời gian tới đây, chắc chắn cũng không thể

coi nhẹ công tác nghiên cứu khoa học và triển khai công nghệ trong hoá dược. Trước hết, cần chú trọng nghiên cứu ứng dụng những thành tựu tiên tiến của Thế giới góp phần phát triển các sản phẩm hoá dược có nhu cầu lớn và thiết yếu, có thế mạnh của nước ta, một mặt tạo thế chủ động về thuốc của nước ta, ổn định thị trường thuốc trong nước, mặt khác, tạo tư thế cho ngành dược hội nhập khu vực và Thế giới.

Viện Hoá học công nghiệp trong những năm tới kiên trì hướng hoạt động về hoá dược, cùng với các cơ quan liên quan trong nước thực hiện thành công Chương trình phát triển công nghiệp hoá dược Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Trọng Yêm. Một số vấn đề hoá học có liên quan đến sự phát triển kinh tế, Tuyển tập các báo cáo khoa học-Hội nghị khoa học lần thứ 20 Công nghệ hoá học 10/2006, NXB Bách khoa Hà Nội, 2006, tr.1-5.
2. Chương trình phát triển công nghiệp hoá dược Việt Nam giai đoạn 2006-2010, có tính đến giai đoạn đến 2020, Bộ Công nghiệp, Hà Nội, 2005.
3. J.Yule Bogue. Journal of Chemical Education, vol.46, No.8, 468-475 (August 1969): Drugs of Future.

**PGS.TS. MAI NGỌC CHÚC
PGS.TS. NGÔ ĐẠI QUANG
GS. TSKH. MAI TUYỀN (chủ biên)**

**NHỮNG VẤN ĐỀ
HÓA DƯỢC ỨNG DỤNG**

Chịu trách nhiệm xuất bản: **PGS.TS. Tô Đăng Hải**
Biên tập: **Nguyễn Kim Anh**
Vẽ bìa: **Hương Lan**

NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
70 Trần Hưng Đạo, Hà Nội

In 500 cuốn, khổ 16x24cm, tại Nhà in Hà Nội - Công ty Sách Hà Nội.
67 Phó Đức Chính - Ba Đình - Hà Nội. Quyết định xuất bản số: 409-
2006/CXB/33-33/KHKT ngày 23/5/2006. Số in: 75. In xong và nộp
lưu chiểu tháng 2 năm 2007.



*Cơ sở 2 của Viện Hóa học công nghiệp,
Km 10,5 Đường Hà Nội - Sơn Tây, Thị trấn Cầu Diễn, Từ Liêm, Hà Nội*



*Thiết bị phản ứng cao áp micropilot ba pha với lớp xúc tác tĩnh,
điều khiển hoàn toàn tự động bằng phần mềm*