

DOI: 10.58490/ctump.2025i84.3296

CẢI TIẾN QUY TRÌNH TỔNG HỢP 2-NITROMESITYLEN ĐẠT ĐỘ TINH KHIẾT CAO LÀM NGUYÊN LIỆU ĐIỀU CHẾ THUỐC RILPIVIRIN ĐIỀU TRỊ HIV

Lê Việt Đức^{1,2}, Nguyễn Văn Hải², Lê Thị Thảo^{2,3}, Nguyễn Phương Dung^{2,5},
Phan Minh Thảo², Lê Hương Lan², Trần Mạnh Linh⁴, Nguyễn Hòa Bình²,
Đào Nguyệt Sương Huyền², Nguyễn Văn Giang^{2*}

1. Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội

2. Trường Đại học Dược Hà Nội

3. Trường Đại học Đại Nam

4. Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

5. Học viện Y Dược học cổ truyền Việt Nam

*Email: giangnv@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 08/12/2024

Ngày phản biện: 05/02/2025

Ngày duyệt đăng: 25/02/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rilpivirin là thuốc điều trị HIV được chấp thuận sử dụng tại Hoa Kỳ từ tháng 5/2011 dưới tên Edurant. Trong quy trình tổng hợp rilpivirin, 2-nitromesitylen là một chất trung gian quan trọng, chưa được đánh giá về độ tinh chế do tính chọn lọc của phản ứng. Bên cạnh đó, việc kiểm tra chất lượng sản phẩm cũng như các nguyên liệu đầu vào cho các giai đoạn sản xuất là yêu cầu bắt buộc trong hồ sơ đăng ký nguyên liệu làm thuốc tại Việt Nam. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tổng hợp và tinh chế được 2-nitromesitylen đạt độ tinh khiết cao bằng phản ứng nitro hóa mesitylen với tác nhân mới. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tổng hợp 2-nitromesitylen bằng phản ứng nitro hóa mesitylen với tác nhân acetylnitrat (acetylnitrat), khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến sự chọn lọc của phản ứng. Xác định cấu trúc sản phẩm bằng phương pháp phổ IR, MS, ¹H-NMR và ¹³C-NMR; đánh giá độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng, nhiệt độ nóng chảy và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). **Kết quả:** Nitro hóa mesitylen bằng tác nhân mới acetylnitrat (hỗn hợp acid nitric 65% trong anhydrid acetic) ở quy mô 2 g/mẻ cho hiệu suất đạt 95,6%. Các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, MS, ¹H-NMR, và ¹³C-NMR đã khẳng định chính xác cấu trúc sản phẩm. Tối ưu hóa tỷ lệ mol acetylnitrat : mesitylen (1,4:1,0) và nhiệt độ phản ứng 5-15 °C để nâng quy mô tổng hợp, tinh chế 30 g/mẻ cho hiệu suất ổn định 93,9%. Thiết lập được các điều kiện mới cho phương pháp HPLC, khẳng định độ tinh khiết của sản phẩm đạt 99,37%. **Kết luận:** Đã tổng hợp và tinh chế được 2-nitromesitylen đạt độ tinh khiết 99,37% (HPLC) bằng phản ứng nitro hóa mesitylen với tác nhân mới là hỗn hợp acid nitric 65% trong anhydrid acetic ở quy mô 30 g/mẻ đạt hiệu suất 93,9%.

Từ khóa: mesitylen, acetylnitrat, 2-nitromesitylen, rilpivirin, HPLC.

ABSTRACT

AN IMPROVED METHOD FOR THE SYNTHESIS OF HIGH-PURITY 2-NITROMESITYLENE AS AN IMPORTANT INTERMEDIATE FOR THE PREPARATION OF THE HIV MEDICATION RILPIVIRINE

Le Viet Duc^{1,2}, Nguyen Van Hai², Le Thi Thao^{2,3}, Nguyen Phuong Dung^{2,5}, Phan Minh Thao², Le Huong Lan², Tran Manh Linh⁴, Nguyen Hoa Binh², Dao Nguyet Suong Huyen², Nguyen Van Giang^{2}*

1. Military institute of drug, medical equipment quality control and research

2. Hanoi University of Pharmacy

3. Dainam University

4. Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

5. Viet Nam University of Traditional Medicine

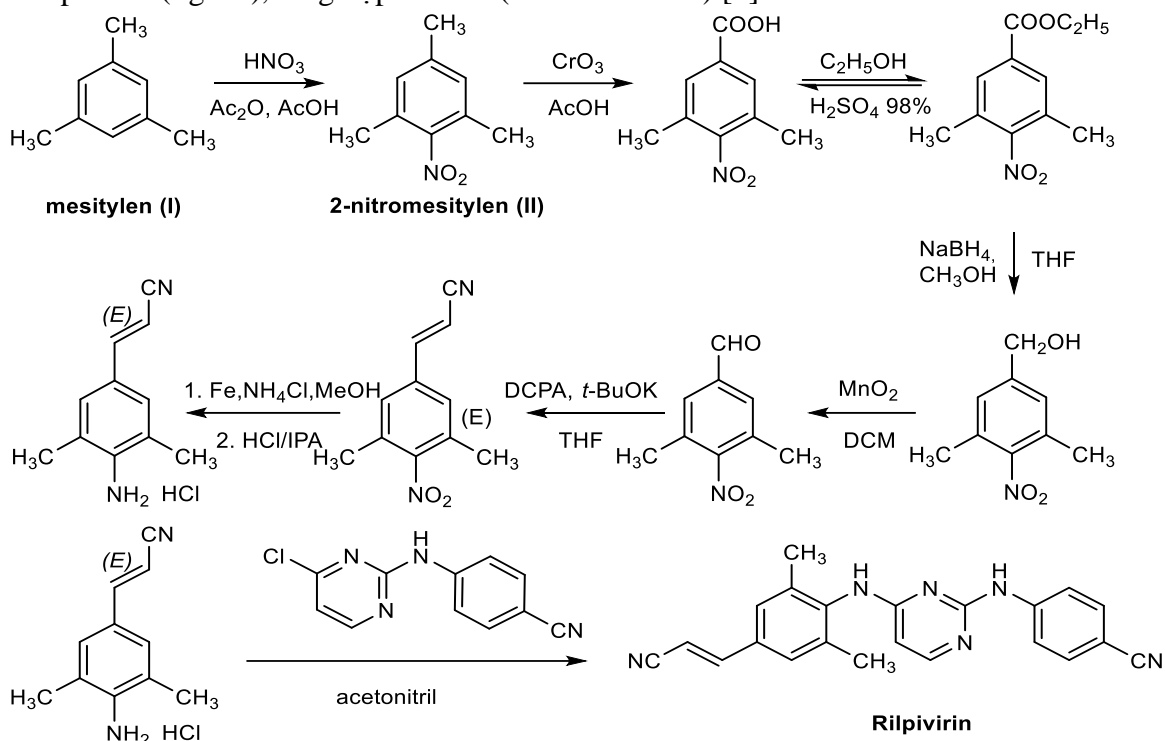
Background: Rilpivirine, an HIV treatment drug approved for use in the United States since May 2011 under the trade name Edurant, needs to be studied for synthesis using inexpensive and locally available materials to reduce dependence on imports. 2-Nitromesitylene, a key intermediate in many rilpivirine synthesis processes, currently faces challenges in synthesis and purification due to the selectivity of the reaction. Additionally, quality control of the product is a mandatory requirement in the registration of active pharmaceutical ingredients (API) in Vietnam. **Objectives:** The synthesis and purification of 2-nitromesitylene with high purity can be achieved through the nitration of mesitylene using a new nitrating agent. **Materials and Methods:** The synthesis of 2-nitromesitylene was carried out by nitration of mesitylene using acylnitrate (acetyl nitrate) as the reagent, with an investigation into factors affecting the reaction selectivity. The product structure was characterized using IR, MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR spectroscopy, while its purity was evaluated through thin-layer chromatography (TLC), melting point determination, and high-performance liquid chromatography (HPLC). **Results:** Nitration of mesitylene using a novel reagent, acetyl nitrate (comprising 65% nitric acid in acetic anhydride), at a scale of 2 g per batch achieved a yield of 95.6%. The structure of the product was accurately confirmed by melting point determination, IR, MS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR spectra. Optimization of the molar ratio of acetyl nitrate to mesitylene (1.4:1.0) and reaction temperature (5–15 °C) enabled upscaling of the synthesis and purification to 30 g per batch, with a stable yield of 93.9%. New conditions for the HPLC method were established, confirming the product's purity at 99.37%. **Conclusion:** 2-Nitromesitylene with a purity of 99.37% (HPLC) was successfully synthesized and purified through the nitration of mesitylene using a novel reagent, 65% nitric acid, at a scale of 30 g per batch, achieving a yield of 93.9%.

Keywords: Mesitylene, acetylnitrate, 2-nitromesitylene, rilpivirine, HPLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rilpivirin, hay 4-[(4-[(4-(E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl)amino]pyrimidinyl] - 2-yl)amino]benzonitril, là một thuốc ức chế sao chép ngược không nucleosid thế hệ thứ 2 (NNRTIs) thuộc nhóm diarylpyrimidin [1],[2]. Thuốc này ức chế không cạnh tranh với enzym sao chép ngược (RT) và đã được FDA phê duyệt vào tháng 5 năm 2011 để điều trị nhiễm HIV-1 [3]. Rilpivirin có nhiều ưu điểm như hiệu lực cao hơn, thời gian bán thải dài hơn và giảm tác dụng phụ so với các hợp chất NNRTIs thế hệ trước [4]. Theo các tài liệu đã công bố, rilpivirin có thể được tổng hợp từ một số nguyên liệu ban đầu, trong đó có mesitylen (I) (hình 1) [5]. Trong quy trình này, 2-nitromesitylen là hợp chất trung gian quan trọng để đảm bảo tính chọn lọc của các phản ứng. Ngoài ra, hợp chất này cũng là nguyên liệu để sản xuất 2-aminomesitylen (bằng phản ứng khử hóa nhóm nitro) – là hợp chất có

ứng dụng rộng rãi trong các lĩnh vực như tổng hợp thuốc Rilpivirin [6], sản xuất chất màu, làm phối tử (ligand), tổng hợp xúc tác (xúc tác Grubbs) [7].



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp rilpivirin từ mesitylen qua chất trung gian 2-nitromesitylen

Theo các nghiên cứu trước đây, 2-nitromesitylen chủ yếu được tổng hợp bằng phương pháp mono-nitro hóa mesitylen với tác nhân sulfonitric [8], hoặc hỗn hợp acid nitric đặc trong dung môi acid acetic và anhydrid acetic [9]. Tuy nhiên, phản ứng này sử dụng các tác nhân nguy hiểm như acid nitric bốc khói và acid sulfuric 98%, khó mở rộng quy mô, dễ tạo tạp polynitro, khó tinh chế, nên chưa đáp ứng yêu cầu GMP trong sản xuất dược phẩm [10]. Hiện nay, chưa có các nghiên cứu về đánh giá hàm lượng và chất lượng nguyên liệu 2-nitromesitylen. Vì vậy, bài báo được thực hiện với mục tiêu: tổng hợp và tinh chế được 2-nitromesitylen đạt độ tinh khiết cao bằng phản ứng mononitro hóa chọn lọc mesitylen với tác nhân mới.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

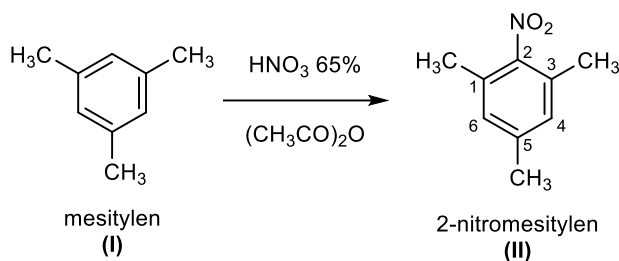
2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng: 2-nitromesitylen.

Nguyên liệu: Mesitylen (Aladin, CAS: 108-67-8; Lô: I2126496; 97% C_9H_{12} ; Shanghai Aladin Biochemical Technology Co., LTD); anhydrid acetic (CAS: 108-24-7; Lô: 19E074011; 99,7%; VWR international S.A.S, France); acid nitric (Lô Z0862556 315, 65% HNO_3 , Merck KGaA); acid *ortho*-phosphoric (Lô K53561173 129, 85% H_3PO_4 , Merck KGaA); các hóa chất khác có nguồn gốc Sigma và Trung Quốc đạt yêu cầu trong tổng hợp và phân tích được sử dụng trực tiếp không cần tinh chế.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Tổng hợp 2-nitromesitylen được thực hiện tại Bộ môn Kỹ thuật Hóa dược và Chiết xuất, Khoa Công nghệ Hóa dược – Trường Đại học Dược Hà Nội. Phản ứng nitro hóa mesitylen với tác nhân acid nitric 65% trong anhydrid acetic theo sơ đồ ở hình 2:



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp 2-nitromesitylen từ mesitylen

- Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (SKLM) trên bản mỏng silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), quan sát hình ảnh sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Độ tinh khiết sản phẩm được kiểm tra sơ bộ theo phương pháp SKLM và đo nhiệt độ nóng chảy trên thiết bị EZ-Melt (Mỹ).

- Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phân tích phổ: phổ hồng ngoại (IR), phổ khối (MS) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR, ¹³C-NMR). Các phổ được đo trên máy Bruker 500 MHz Ascend với chất chuẩn nội là tetramethylsilan (TMS) tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Độ tinh khiết của sản phẩm được đánh giá, khẳng định trên hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) Agilent HP1100 (Mỹ) và các thiết bị phân tích tại Viện Kiểm nghiệm, nghiên cứu dược và trang thiết bị y tế Quân đội.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu tổng hợp 2-nitromesitylen

Lấy 6,0 mL anhydrid acetic (63,0 mmol; 4,4 eq) cho vào bình cầu 3 cổ dung tích 100 mL và làm lạnh dưới 10 °C bằng nước đá. Khuấy và thêm từ từ 1,3 mL acid nitric 65% (20,3 mmol; 1,4 eq) bằng bình nhỏ giọt, duy trì nhiệt độ phản ứng 10-15 °C. Nhỏ giọt từ từ 2,0 mL mesitylen (14,4 mmol; 1 eq) vào hỗn hợp trong bình phản ứng và duy trì ở 10-15 °C. Sau khi nhỏ giọt nguyên liệu xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Theo dõi phản ứng bằng SKLM, hệ dung môi giải ly là *n*-hexan:ethyl acetat (8:2), quan sát hình ảnh sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Kết thúc phản ứng khi không còn chất đầu.

Xử lý: Hỗn hợp sau phản ứng được đổ vào 20 mL nước đá, thêm 1,0 g NaCl vào khuấy đều. Lọc, rửa rửa 3 lần, mỗi lần bằng 10 mL nước cất lạnh, sấy chân không ở 30 °C trong 5 giờ, thu được 2,27 g sản phẩm (hiệu suất 95,6%), là tinh thể màu vàng nhạt, có nhiệt độ nóng chảy (*t*_{nc}) 41,2-43,5 °C (tham khảo: 43,0-44,0 °C [11]), *R*_f 0,76 (*n*-hexan:ethylacetat, 8:2). **IR** (KBr), ν (cm⁻¹): 2925, 2866 (C-H no), 1602 (C=C), 1509, 1363 (NO₂). **MS** (ESI, MeOH), *m/z*: 166,1 [M+H]⁺; (Công thức phân tử 2-nitromesitylen: C₉H₁₁NO₂, [M+H]⁺ lý thuyết = 166,08). **¹H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 2,21 (s, 6H, H-1', H-3'); 2,29 (s, 3H, H-2'); 7,07 (s, 2H, H-4, H-6). **¹³C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ : 149,7 (C-2); 140,8 (C-5); 129,8 (C-1, C-3); 129,4 (C-4, C-6); 20,9 (C-3'); 17,2 (C-1', C-2').

a) Khảo sát ảnh hưởng nhiệt độ tới hiệu suất tổng hợp 2-nitromesitylen (chất II)

Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 5-25 °C tới hiệu suất tổng hợp chất **II**. Các phản ứng được thực hiện ở quy mô ~ 2 g/mẻ (tính theo sản phẩm tạo thành, tương ứng 2,0 mL nguyên liệu mesitylen), với tỉ lệ mol tác nhân acetylnitrat: mesitylen là 1,4:1 (tương ứng tỷ lệ acid nitric: anhydrid acetic: mesitylen = 1,4: 4,4: 1). Kết quả được thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất tổng hợp chất II

STT	Nhiệt độ (°C)	Hình ảnh SKLM	Khối lượng chất II (g)	Hiệu suất (%)
1	5-10	1 vết	2,20	92,7
2	10-15	1 vết	2,27	95,6
3	15-20	1 vết	1,97	83,1
4	20-25	2 vết	Không thu được sản phẩm	-

Nhận xét: Duy trì nhiệt độ phản ứng ở 15-20 °C, quan sát hình ảnh SKLM xuất hiện 1 vết sản phẩm và 1 vết tạp, cho thấy nhiệt độ cao làm ảnh hưởng tới quá trình tạo tác nhân acylnitrat (acetylnitrat) và nitro hóa mesitylen, dẫn đến tạo thành sản phẩm phụ. Khi duy trì nhiệt độ phản ứng từ 5-15 °C, quan sát hình ảnh SKLM chỉ xuất hiện 1 vết duy nhất và hiệu suất tạo sản phẩm cao (92,7-95,6%). Vì vậy, lựa chọn nhiệt độ từ 5-15 °C để khảo sát các phản ứng tiếp theo.

b) Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol giữa tác nhân acetylnitrat (acid nitric 65%/anhydric acetic) và mesitylen đến hiệu suất tổng hợp chất II

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol giữa tác nhân acetylnitrat (tính theo acid nitric) và mesitylen đến hiệu suất tổng hợp chất II. Các phản ứng được thực hiện ở quy mô 2 g/mẻ, duy trì nhiệt độ phản ứng từ 5-15 °C. Kết quả được thể hiện ở Bảng 2:

Bảng 2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ mol tới hiệu suất hiệu suất tổng hợp chất II

STT	Tỉ lệ mol (acetylnitrat:mesitylen)	Hình ảnh SKLM	Khối lượng chất II (g)	Hiệu suất (%)
1	1,0:1	2 vết	Không thu được sản phẩm	-
2	1,2:1	1 vết	1,82	76,6
3	1,4:1	1 vết	2,27	95,6
4	1,6:1	1 vết	2,25	94,8
5	1,8:1	2 vết	Không thu được sản phẩm	-

Nhận xét: Với tỉ lệ mol tác nhân acetylnitrat: mesitylen là 1:1, quan sát trên hình ảnh SKLM vẫn còn vết nguyên liệu mesitylen chưa phản ứng hết. Khi tăng tỉ lệ mol tác nhân acetylnitrat: mesitylen là 1,8:1, trên hình ảnh SKLM xuất hiện 2 vết (1 vết sản phẩm đậm và 1 vết mờ), chứng tỏ có sản phẩm phụ tạo thành. Khi lượng tác nhân dư nhiều, chất II tiếp tục phản ứng tạo sản phẩm polynitro, gây khó khăn cho quá trình tinh chế và làm giảm hiệu suất. Vì vậy, lựa chọn tỉ lệ mol giữa tác nhân acetylnitrat: mesitylen là 1,4:1 vừa đảm bảo nguyên liệu phản ứng hết, vừa thu được sản phẩm với hiệu suất và độ chọn lọc cao.

c) Nâng quy mô tổng hợp chất II

Chất II được tổng hợp từ mesitylen ở quy mô ~ 10 g/mẻ (10,0 mL mesitylen) và 30 g/mẻ (30,0 mL mesitylen) với các thông số đã khảo sát được: tỉ lệ mol giữa tác nhân acetylnitrat: mesitylen là 1,4:1, nhiệt độ phản ứng 5-15 °C. Kết quả được trình bày ở Bảng 3 và 4:

STT mẻ	Mesitylen (mL)	HNO ₃ (mL)	Chất II (g)	t ^o _{nc} (°C)	Hiệu suất (%)
1	10,0	6,5	10,95	42,5-43,5	92,1
2	10,0	6,5	10,87	43,0-43,5	91,4
3	10,0	6,5	11,12	42,5-44,0	93,5
Trung bình	10,0	6,5	10,98		92,3

Bảng 4. Kết quả tổng hợp chất II ở quy mô 30 g/mẻ

STT mẻ	Mesitylen (mL)	HNO ₃ (mL)	Chất II (g)	t _{nc} (°C)	Hiệu suất (%)
1	30,0	19,5	33,56	42,7-43,9	94,1
2	30,0	19,5	33,14	43,1-44,2	92,9
3	30,0	19,5	33,78	43,0-44,1	94,7
Trung bình	30	19,5	33,49		93,9

Nhận xét: Kết quả trên cho thấy, nâng quy mô tổng hợp chất II từ 2 g/mẻ lên 10 g/mẻ và 30 g/mẻ cho hiệu suất ổn định. Ở quy mô 30 g/mẻ, hiệu suất trung bình của 3 mẻ đạt 93,9%.

3.2. Đánh giá độ tinh khiết của chất II bằng phương pháp HPLC

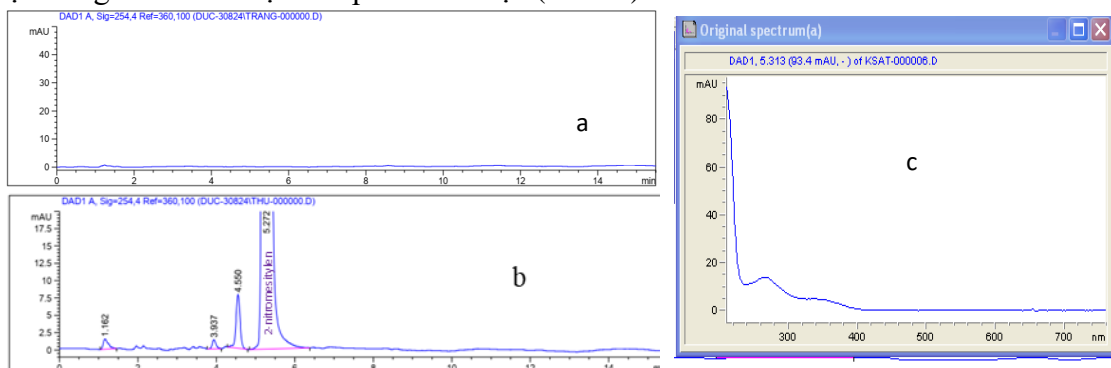
Phân tích độ tinh khiết chất II bằng phương pháp HPLC theo hướng dẫn của ICH [12], [13]. Qua khảo sát đã lựa chọn được phương pháp sắc ký lỏng như sau:

- **Điều kiện sắc ký:** Cột RP C18 (150 mm x 4,6 mm x 5µm); Detector UV: 254 nm; Tốc độ dòng: 1,0 mL/min; Thể tích tiêm: 20 µL; Pha động: acetonitril–dung dịch H₃PO₄ 0,1% (70–30);

- **Dung dịch thử:** Cân 56,24 mg chất II trong bình định mức 50 mL, hòa tan bằng 30 mL pha động, bổ sung vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm được dung dịch thử (nồng độ khoảng 1 mg/mL).

- **Mẫu trắng:** Pha động.

Tiêm mẫu trắng và dung dịch thử vào hệ thống sắc ký, quét phổ UV bằng detector DAD, ghi lại thời gian lưu và diện tích peak thu được (Hình 3).



Hình 3. Kết quả phân tích chất II bằng phương pháp HPLC.

(a): Sắc ký đồ mẫu trắng; (b) Sắc ký đồ mẫu thử; (c) Phổ DAD thu được.

Nhận xét: Phổ UV thu được của chất II là phù hợp với phổ của 2-nitromesitylen. Phân tích sản phẩm tổng hợp được bằng phương pháp HPLC cho thấy chất II có độ tinh khiết đạt 99,37%. Chứng tỏ, quy trình tổng hợp đã tạo ra nguyên liệu với độ tinh khiết cao, có thể nâng cấp quy mô để tổng hợp 2-nitromesitylen làm nguyên liệu cho các nghiên cứu tiếp theo.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tác nhân, điều kiện phản ứng và hiệu suất tổng hợp 2-nitromesitylen

Năm 1934, Powell và Johnson đề xuất quy trình tổng hợp 2-nitromesitylen từ mesitylen bằng hỗn hợp acid nitric bốc khói, acid acetic băng và anhydrid acetic, đạt hiệu suất 74-76% [11]. Phương pháp này sử dụng nhiều dung môi độc hại, thao tác phức tạp và khó mở rộng quy mô do tính không an toàn của acid nitric bốc khói.

Năm 2022, Nguyễn Văn Giang và cộng sự đã tổng hợp 2-nitromesitylen từ mesitylen bằng hỗn hợp acid nitric bốc khói (≥95%) và anhydrid acetic, đạt hiệu suất cao (94,5%) ở

quy mô 50 g/mẻ[14]. Tuy nhiên, acid nitric bốc khói không an toàn ở quy mô lớn và dễ phân hủy bởi ánh sáng và nhiệt độ cao. Nhóm tác giả chỉ dùng SKLM và đo nhiệt độ nóng chảy để đánh giá độ tinh khiết sản phẩm.

Trong nghiên cứu này, 2-nitromesitylen đã tổng hợp từ mesitylen bằng tác nhân mới acetylnitrat, được tạo ra từ hỗn hợp acid nitric 65% với anhydrid acetic. Sử dụng tác nhân này có ưu điểm là an toàn hơn, dễ cung ứng (đặc biệt trong vận chuyển, bảo quản), và dễ dàng thực hiện các thao tác trong phản ứng. Đặc biệt, quá trình tinh chế không sử dụng phương pháp chiết bằng dung môi hữu cơ như một số tài liệu đã công bố, mà vẫn đảm bảo độ tinh khiết và hiệu suất của sản phẩm. Tổng hợp 2-nitromesitylen ở quy mô 10 g/mẻ và 30 g/mẻ cho hiệu suất ổn định, tương ứng là 92,3% và 93,9%. Điều này cho thấy tiềm năng của phương pháp, có thể áp dụng để mở rộng quy mô lớn hơn. Cấu trúc của sản phẩm tổng hợp đã được xác định bằng phương pháp phổ IR, MS, $^1\text{H-NMR}$; $^{13}\text{C-NMR}$. Trong đó, phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ cho thấy có 2 proton trên nhân thơm, chứng tỏ phản ứng chọn lọc thế mono-nitro hóa với mesitylen.

4.2. Đánh giá độ tinh khiết của 2-nitromesitylen tổng hợp được

Theo Thông tư Số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 (Quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc), nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm đều cần phải kiểm tra chất lượng và tuân thủ các nguyên tắc của GMP [10].

Các nghiên cứu trước đây chỉ kiểm tra độ tinh khiết của 2-nitromesitylen đã tổng hợp bằng phương pháp SKLM và đo nhiệt độ nóng chảy. Trong nghiên cứu này, sử dụng phương pháp sắc HPLC để đánh giá độ tinh khiết của 2-nitromesitylen, cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết cao (99,37%). Đây là cơ sở để tiếp tục nghiên cứu tiêu chuẩn hóa 2-nitromesitylen làm nguyên liệu tổng hợp các thuốc hóa dược, đáp ứng nhu cầu phòng và chữa bệnh.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã tổng hợp được 2-nitromesitylen từ nguyên liệu mesitylen bằng phương pháp mới: Sử dụng tác nhân acetylnitrat mới (là hỗn hợp acid nitric 65% và anhydrid acetic) để mononitro hóa với ưu điểm sẵn có, an toàn hơn so với các tác nhân trước đây. Tiến trình thực hiện phản ứng nhẹ nhàng, sản phẩm thu được có độ chọn lọc cao và hiệu suất ổn định (đạt 93,9% ở quy mô 30 g/mẻ). Tinh chế sản phẩm dễ dàng, không sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại, thuận lợi cho việc nâng cấp quy mô lớn, an toàn với môi trường. Cấu trúc của sản phẩm đã được xác định bằng các phương pháp phổ: IR, MS, $^1\text{H-NMR}$; $^{13}\text{C-NMR}$. Độ tinh khiết được đánh giá bằng phương pháp HPLC, cho hàm lượng 2-nitromesitylen đạt 99,37%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pereira M.,Vale N. Evolution of Antiretroviral Drug Rilpivirine and Approach to Oncology. *Int J Mol Sci.* 2023.24(3), <https://doi.org/10.3390/ijms24032890>.
2. Sharma M.,Saravolatz L. D. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother.* 2013.68(2), 250-6, <https://doi.org/10.1093/jac/dks404>.
3. FDA (2011). EDURANT (rilpivirine, RPV) oral tablets.
4. Popović-Djordjević J., Quispe C., Giordo R., et al. Natural products and synthetic analogues against HIV: A perspective to develop new potential anti-HIV drugs. *Eur J Med Chem.* 2022. 233, 114217, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114217>.

5. Nguyễn Văn Giang, Nguyễn Đình Luyện, Nguyễn Văn Hải, Mai Văn Tiến, Đào Nguyệt Sương Huyền. Phương pháp điều chế rilpivirin từ mesitylen dùng làm thuốc điều trị HIV. Giải pháp hữu ích số VN 2-0003611. 2021.
 6. Liu Shengpeng, Xie Zhihan, Wu Xiaoyu, Xu Lili, Xiong Yun, Sun Guofeng, Ding Yigang,. Synthesis method of rilpivirine intermediate, CN Patent CN111333543A. 2020.
 7. Zhang Q., Wu Y., 2,4,6-trimethylaniline synthesis method, CN Patent CN1800143A.2006.
 8. Allen W. Graff M. Mononitration of 1, 3, 5-trialkylbenzene, US Patent US3078317A. 1963.
 9. Didier P. at all. Processes for the preparation of 4-[[4-[(2-cyanoethenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitrile, WO Patent WO2004016581A1. 2004.
 10. Bộ Y tế. Thông tư Số 35/2018/TT-BYT ngày 22 tháng 11 năm 2018 Quy định về thực hành tốt sản xuất thuốc, nguyên liệu làm thuốc.
 11. Powell G., Johnson F. R., Nitromesitylene. *Org. Synth.* 1934.14, 68, <https://doi.org/10.15227/orgsyn.014.0068>.
 12. EMEA. ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients - Scientific guideline. 2016
 13. Teasdale A., Elder, D., & Nims, R. W. (Eds.). ICH quality guidelines: An implementation guide. *John Wiley & Sons*. 2017.
 14. Nguyễn Văn Giang, Bùi Thị Phương Mai, Đặng Ngọc Dương, Nguyễn Văn Hải. Nghiên cứu cải tiến quá trình mononitro hóa mesitylen. *Hóa học và Ứng dụng*. 2022.1B(60B), (333).
-