BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, TINH CHẾ PRALIDOXIM LÀM NGUYÊN LIỆU BÀO CHẾ THUỐC TIÊM CẤP CỨU NHIỄM CHẤT ĐỘC THẦN KINH

Nguyễn Duy Chí[1], Lê Văn Hùng[2]

TÓM TẮT

Bằng phương pháp nghiên cứu thực nghiệm kết hợp tham khảo các tài liệu có liên quan, nghiên cứu đã bước đầu tổng hợp và tinh chế được pralidoxim clorid qua 3 giai đoạn tổng hợp pyridin 2-aldoxim, pralidoxim methylsulfat và pralidoxim clorid từ nguyên liệu ban đầu là 2- formyl pyridin, hydroxylamin hydroclorid, dimethylsulfat và acid hydrocloric. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất của phản ứng tổng hợp pyridin 2-aldoxim, pralidoxim methylsulfat và pralidoxim clorid tương ứng là 55,2%-73,4%; 84,9% và 86,4%. Quy trình tinh chế được xác định theo tỉ lệ sản phẩm thô và dung môi là 1 g/1 ml nước/10ml isopropanol. Sản phẩm tổng hợp cuối cùng đã được xác định cấu trúc và khẳng định là pralidoxim clorid dựa trên các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, phổ MS và phổ NMR. Đây là cơ sở để tổng hợp pralidoxim làm nguyên liệu bào chế thuốc tiêm cấp cứu nhiễm độc chất độc thần kinh.

INITIALLY RESEARCHED TO SYNTHESIZE AND PURIFY PRALIDOXIME AS A RAW MATERIAL FOR THE PREPARATION OF EMERGENCY INJECTIONS NEUROTOXICITY

SUMMARY

By the method of experimental research combined with reference to relevant documents, the study initially synthesized and purified pralidoxime chloride through 3 stages of pyridine 2-aldoxime synthesis, pralidoxim methylsulfate and pralidoxim

[1] Viện Kiểm nghiệm Nghiên cứu Dược và TTB Y tế Quân đội
[2] Bệnh viện Quân y 175
Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Duy Chí (forensic175@gmail.com)
Ngày nhận bài: 18/3/2021, ngày phản biện: 30/3/2021
Ngày bài báo được đăng: 30/6/2021

chloride from the primary materials 2-formyl pyridine, hydroxylamin hydrochloride, dimethylsulfate and hydrochloric acid. The study results showed that the efficiency of the reaction of the synthesis of pyridine 2-aldoxime, pralidoxim methylsulfate and pralidoxim chloride, respectively, was 55.2% - 73.4%; 84.9% and 86.4%. The purification process is determined by the ratio of crude product and solvent is 1 g / 1 ml water / 10 ml isopropanol. The final synthetic product was structured and confirmed to be pralidoxime chloride based on melting point, IR spectrum, MS spectrum and NMR spectrum. This is the basis for the synthesis of pralidoxime as a raw material for the preparation of emergency injections neurotoxicicity.

Keywords: pralidoxim chloride, neurotoxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, chất độc thần kinh là loại chất độc hoá học gây chết người nguy hiểm nhất trong các loại vũ khí hoá học, điển hình như sarin, soman, VX... Những ảnh hưởng của chất độc thần kinh rất nguy hiểm và tăng dần khi tiếp xúc lâu dài. Những người sống sót sau khi bị ngộ độc chất độc thần kinh sẽ bị tổn thương thần kinh mạn tính. Các tổn thương thần kinh này cũng sẽ tiếp tục dẫn đến ảnh hưởng tâm thần [1], [2].

Pralidoxim là một hợp chất oxim được sử dụng để chống ngộ độc lân hữu cơ như: diazinon, malathion, mevinphos, parathion và sarin hoặc chống lại thuốc ức chế acetylcholinesterase, thường được kết hợp với atropin và diazepam để tăng tác dụng [3]. Pralidoxim cũng được sử dụng để điều trị quá liều các thuốc điều trị bệnh nhược cơ do ngộ độc các chất hóa học như ambenonium, neostigmin, pyridostigmin…

Hiện nay nhu cầu về pralidoxim để dự trữ sẵn sàng chiến đấu nói chung và cơ số phòng hóa nói riêng; trong luyện tập và phòng chống địch khủng bố bằng chất độc thần kinh của bộ đội hóa học là rất cấp thiết. Vì vậy, việc nghiên cứu tổng hợp, tinh chế pralidoxim làm nguyên liệu bào chế thuốc tiêm (dạng tiêm hoặc bơm tự tiêm pralidoxim 600mg/2ml) trang bị trong cơ số phòng hóa của bộ đội để cấp cứu điều trị trong trường hợp bị nhiễm độc chất độc thần kinh là rất cần thiết.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất, thiết bị

- Hóa chất, dung môi: Aceton (Merck), Acetonitril HPLC (J.T. Baker - Mỹ), Acid hydrocloric (TQ), Isopropanol (TQ), 2-formyl pyridin (TQ), Dimethyl sulfat (TQ), Hydroxylamin hydroclorid (TQ), Kali carbonat (TQ) loại tinh khiết phân tích.

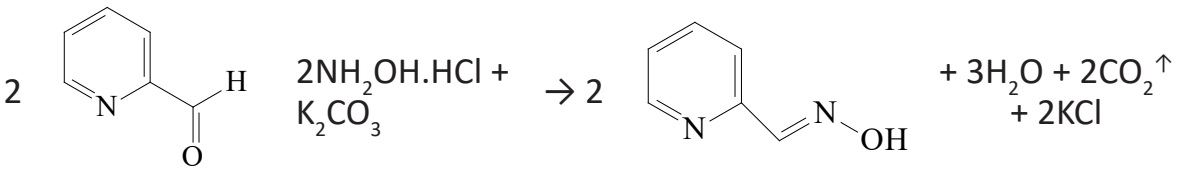
- Chất chuẩn: Pralidoxim clorid

(Hàm lượng: 100,0% - Sigma-Aldrich); Pyridin-2-aldoxim (Hàm lượng: 99,0% - Sigma-Aldrich)

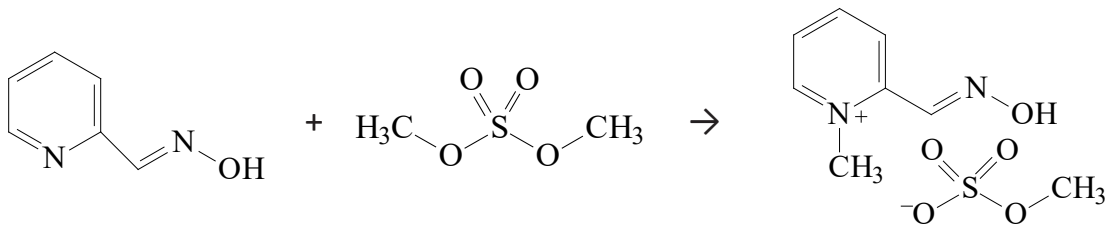
- Thiết bị: Máy sắc ký lỏng khối phổ UPLC ACQUITY I-CLASS /XEVO TQD (Waters, Mỹ); Cân phân tích AB 265S (Mettler - Toledo, Thụy Sĩ, độ chính xác 0,01 mg); Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao LC-40 với detector PDA (Shimadzu, Nhật); Máy đo pH Seven easy (Mettler - Toledo, Thụy Sĩ), Máy đo điểm chảy Buchi B540 – Thụy Sĩ; Máy quang phổ hồng ngoại IR Prestige 21 (Nhật); Tủ sấy UNB 400 (Memmert, Đức); Bể cách thủy ổn nhiệt WB 10 (Memmert, Đức); Bể siêu âm S120H (Elma, Đức); Máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân Bruker AM500 FT-NMR Spectrometer (Mỹ).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

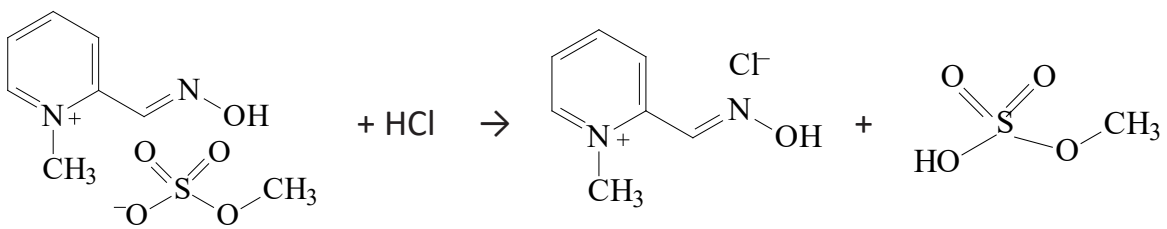
Phản ứng tổng hợp pralidoxim clorid dựa trên nguyên tắc cho 2-formyl pyridin tác dụng với hydroxylamin hydroclorid để tạo ra pyridin-2-aldoxim [7]:



Tiếp theo, cho pyridin-2-aldoxim tác dụng với dimethyl sulfat để thu được pralidoxim methylsulfat [4]:



Cuối cùng, cho pralidoxim methylsulfat tác dụng với acid hydrocloric để thu được pralidoxim clorid [6]:



2.2.1. Phương pháp tổng hợp và tinh chế pralidoxim clorid

- Tổng hợp pyridin-2-aldoxim

Tiến hành theo phương pháp của G.A. Petroianu [7] có thay đổi một số điều kiện phản ứng bằng thực nghiệm thông qua việc khảo sát ảnh hưởng của pH (điều chỉnh bằng K_2CO_3 20%), tỷ lệ hydroxylamin hydroclorid so với lượng 2-formyl pyridin cũng như nhiệt độ tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp.

- Tổng hợp pralidoxim methylsulfat

Cân khoảng 0,3 g pyridin-2-aldoxim vào bình nón nút mài, hòa tan trong 3 ml aceton, thêm chính xác lượng dimethyl sulfat (tỷ lệ khoảng 1:2; 1:3 và 1:4) và trộn đều hỗn hợp, đun cách thủy ở 50°C trong 2-3 giờ để phản ứng xảy ra. Lọc qua giấy lọc và rửa tủa bằng aceton, sấy khô ở 100°C đến khối lượng không đổi thu được pralidoxim methylsulfat.

- Tổng hợp pralidoxim clorid

Cân khoảng 0,5 g pralidoxim methylsulfat, thêm 0,5 ml HCl đậm đặc và 5 ml isopropanol hoặc aceton, khuấy đều. Để hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Lọc qua giấy lọc và rửa tủa tạo thành bằng isopropanol hoặc aceton, sấy khô ở 100°C đến khối lượng không đổi thu được pralidoxim clorid. Tiến hành lặp lại 3 lần, tính hiệu suất trung bình.

Sau khi lựa chọn được loại dung môi sử dụng, tiến hành khảo sát 3 tỷ lệ acid HCl đậm đặc tác dụng với pralidoxim methylsulfat (0,8 ml/ 1 g; 1 ml/1 g và 1,2 ml/1 g). Tiến hành lặp lại 3 lần, tính hiệu suất trung bình. Kiểm tra chất lượng của sản phẩm bằng phương pháp HPLC (USP 38) song song với chuẩn pralidoxim clorid để tìm điều kiện cho hiệu suất tổng hợp cao nhất, ít tạp chất nhất.

- Xây dựng quy trình tinh chế pralidoxim clorid

Dùng một lượng nước vừa đủ để hòa tan nguyên liệu cần tinh chế, sau đó dùng ethanol tuyệt đối hoặc isopropanol để kết tinh lại, làm lặp lại nhiều lần để làm sạch và thu được nguyên liệu pralidoxim clorid tinh khiết.

Sau khi tinh chế kiểm tra chất lượng sản phẩm theo các tiêu chí trong USP 38 [8]. Từ đó đề xuất quy trình tổng hợp và tinh chế pralidoxim clorid.

2.2.2. Phương pháp xác định cấu trúc của sản phẩm sau tổng hợp

Xác định cấu trúc của sản phẩm sau tinh chế dựa trên các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ hồng ngoại, phổ khối lượng và phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả khảo sát các điều kiện tổng hợp pyridin-2-aldoxim

3.1.1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của pH tới hiệu suất của phản ứng

Kết quả khảo sát ảnh hưởng của pH tới hiệu suất của phản ứng được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của pH tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim

TT	pH	Lượng 2-formyl pyridin (g)	Lượng Hydroxylamin HCl (g)	Tỷ lệ mol	Lượng Pyridin-2-aldoxim thu được (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	5,0	1,0323	2,0410	3,05	0,4583	38,94	38,45
2		1,0354	2,0514	3,05	0,4408	37,34	
3		1,0909	2,0786	2,94	0,4858	39,06	
4	6,0	1,0449	1,9994	2,95	0,6400	53,72	52,1
5		1,0789	2,0174	2,88	0,6523	53,03	
6		1,0740	2,0774	2,98	0,6052	49,42	
7	7,0	1,0500	1,9984	2,93	0,5913	49,39	49,5
8		1,0396	2,0110	2,98	0,5781	48,77	
9		1,0621	2,0344	2,95	0,6086	50,26	
10	8,0	1,0267	2,0627	3,10	0,4033	34,45	34,5
11		1,0863	2,0340	2,89	0,4408	35,59	
12		1,0662	2,0682	2,99	0,4083	33,59	

Kết quả cho thấy khi sử dụng lượng dư Hydroxylamin HCl thì ở pH 6,0 có hiệu suất phản ứng cao nhất. Do đó, pH 6,0 được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3.1.2. Kết quả khảo sát tỷ lệ hydroxylamin HCl tác dụng với 2-formyl pyridin

Kết quả khảo sát tỷ lệ hydroxylamin hydroclorid tác dụng với 2-formyl pyridin được trình bày trong Bảng 2.

Từ kết quả khảo sát, để đảm bảo lượng hydroxylamin HCl dư trong phản ứng và hiệu suất phản ứng cao nhất, tỷ lệ hydroxylamin HCl tác dụng với 2-formyl pyridin là 2:1 được lựa chọn cho khảo sát tiếp theo.

Bảng 2. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ hydroxylamin. HCl và 2-formyl pyridin tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim

TT	2-formyl pyridin (g)	Hydroxylamin HCl (g)	Tỷ lệ mol	Pyridin-2-aldoxim thu được (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	1,0612	0,7191	1,04	0,6403	52,92	50,9
2	1,0425	0,6974	1,03	0,5980	50,31	
3	1,0665	0,7006	1,01	0,6013	49,45	
4	1,0836	1,3873	1,97	0,6657	53,88	55,2
5	1,0755	1,4141	2,03	0,6915	56,39	
6	1,0850	1,4369	2,04	0,6833	55,24	
7	1,0449	1,9994	2,95	0,6400	53,72	52,1
8	1,0789	2,0174	2,88	0,6523	53,03	
9	1,0740	2,0774	2,98	0,6052	49,42	
10	1,0940	2,7818	3,92	0,6765	54,24	53,1
11	1,0516	2,9073	4,26	0,6460	53,88	
12	1,0651	2,8220	4,08	0,6222	51,24	

3.1.3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất của phản ứng

Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim

TT	Nhiệt độ	2-formyl pyridin (g)	Hydroxylamin HCl (g)	Tỷ lệ mol	Pyridin-2-aldoxim thu được (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	60°C	1,0489	1,4032	2,06	0,6340	53,01	51,5
2		1,0572	1,3814	2,01	0,6160	51,11	
3		1,0656	1,3790	1,99	0,6107	50,27	
4	70°C	1,0836	1,3873	1,97	0,6657	53,88	55,2
5		1,0755	1,4141	2,03	0,6915	56,39	
6		1,0850	1,4369	2,04	0,6833	55,24	
7	80°C	1,0525	1,3914	2,04	0,6652	55,43	55,7
8		1,0776	1,3911	1,99	0,6845	55,71	
9		1,0625	1,3917	2,02	0,6783	55,99	

Từ kết quả khảo sát cho thấy ở nhiệt độ 70°C hoặc 80°C thì hiệu suất của phản ứng khác nhau không đáng kể, nhưng cao hơn khi phản ứng xảy ra ở nhiệt độ 60°C. Do đó, nhiệt độ 70°C được lựa chọn cho phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim để đảm bảo hiệu suất phản ứng và giảm chi phí năng lượng.

Sau khi lựa chọn được các điều kiện cho phản ứng tổng hợp pyridin-2-aldoxim. Khi tiến hành tổng hợp với s[s lượng lớn hơn, kết quả cho thấy hiệu suất của phản ứng tổng hợp khoảng 73,4% (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả tổng hợp pyridin-2-aldoxim với mẻ 5 g 2-formyl pyridin

TT	2-formyl pyridin (g)	Hydroxylamin HCl (g)	Tỷ lệ mol	Pyridin-2-aldoxim thu được (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	5,3635	7,0957	2,04	4,4873	73,38	73,4
2	5,4660	7,3015	2,06	4,5321	72,72	
3	5,0508	7,1076	2,17	4,2724	74,19	

Kết quả cũng cho thấy khi tổng hợp với số lượng lớn thì hiệu suất cao hơn do pyridin-2-aldoxim là chất rất dễ tan trong nước nóng, tan ít hơn trong nước lạnh. Khi tổng hợp với số lượng nhỏ thì tỷ lệ pyridin-2-aldoxim hư hao cao vì tan nhiều trong nước nên hiệu suất tổng hợp thấp.

3.2. Kết quả tổng hợp pralidoxim methylsulfat

Đối với phản ứng tổng hợp pralidoxim methylsulfat, chúng tôi dựa trên phương pháp của Gordon S. Myers và cộng sự [4] nhưng thay thế dung môi toluen bằng aceton để giảm độc hại cho con người do dung môi gây ra. Kết quả khảo sát tỷ lệ dimethyl sulfat tác dụng với pyridin-2-aldoxim thu được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ dimethyl sulfat tác dụng với pyridin-2-aldoxim tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pralidoxim methylsulfat

STT	Pyridin-2-aldoxim (g)	Dimethyl sulfat (g)	Tỷ lệ mol	Pralidoxim methylsulfat (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	0,3021	0,6398	2,05	0,4244	69,12	69,4
2	0,3006	0,6496	2,09	0,4313	70,60	
3	0,3032	0,6466	2,06	0,4226	68,58	
4	0,3115	1,0303	3,20	0,5426	85,71	84,9
5	0,3143	1,0317	3,18	0,5390	84,38	
6	0,3089	1,0110	3,17	0,5319	84,72	
7	0,3012	1,2456	4,00	0,5299	86,54	84,6
8	0,3010	1,2726	4,09	0,4998	81,70	
9	0,3030	1,2634	4,04	0,5271	85,59	

Kết quả cho thấy khi sử dụng lượng dimethyl sulfat ở tỷ lệ mol khoảng 3:1 và 4:1 so với lượng pyridin-2-aldoxim thì hiệu suất của phản ứng khác nhau không đáng kể (dao động từ 84,6 đến 84,9%) nhưng cao hơn nhiều so với tỷ lệ khoảng 2:1. Do đó, nghiên cứu chọn tỷ lệ dimethyl sulfat tác dụng với pyridin-2-aldoxim là 3:1.

3.3. Kết quả tổng hợp pralidoxim clorid

3.3.1. Kết quả khảo sát loại dung môi dùng để tổng hợp pralidoxim clorid

Kết quả khảo sát loại dung môi sử dụng trong phản ứng được trình bày trong Bảng 6. Kết quả cho thấy khi sử dụng dung môi là isopropanol thì hiệu suất của phản ứng cao hơn nhiều so với dung môi là aceton (86,4 và 67,4%). Do đó, dung môi isopropanol được lựa chọn cho phản ứng tổng hợp pralidoxim clorid.

Bảng 6. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại dung môi sử dụng tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pralidoxim clorid

STT	Pralidoxim methylsulfat (g)	Dung môi	Pralidoxim clorid (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	0,4926	Aceton	0,2309	67,42	67,4
2	0,4882	Aceton	0,2280	67,17	
3	0,4998	Aceton	0,2344	67,45	
4	0,5426	Isopropanol	0,3289	87,18	86,4
5	0,5390	Isopropanol	0,3222	85,98	
6	0,5319	Isopropanol	0,3186	86,15	

3.3.2. Kết quả khảo sát tỷ lệ acid hydrocloric đậm đặc sử dụng

Kết quả khảo sát tỷ lệ acid hydrocloric đậm đặc sử dụng trong phản ứng được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ acid HCl đậm đặc tới hiệu suất của phản ứng tổng hợp pralidoxim clorid

STT	Pralidoxim methylsulfat (g)	V_{HCL} (ml)	Pralidoxim clorid (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)
1	0,5126	0,4	0,2708	75,98	76,5
2	0,5244	0,4	0,2811	77,10	
3	0,5313	0,4	0,2827	76,53	
4	0,5426	0,5	0,3289	87,18	86,4
5	0,5390	0,5	0,3222	85,98	
6	0,5319	0,5	0,3186	86,15	
7	0,4926	0,6	0,3002	87,65	87,1
8	0,5299	0,6	0,3156	85,66	
9	0,5271	0,6	0,3225	88,00	

Kết quả cho thấy khi sử dụng acid hydrocloric đậm đặc với tỷ lệ 1 ml hoặc 1,2 ml cho 1 gam pralidoxim methylsulfat thì hiệu suất của phản ứng khác nhau không đáng kể nhưng cao hơn nhiều so với sử dụng tỷ lệ 0,8 ml cho 1 gam pralidoxim methylsulfat (86,4 và 76,5%). Do đó, chúng tôi chọn tỷ lệ acid hydrocloric đậm đặc là 1,0 ml cho 1 gam pralidoxim methylsulfat.

3.4. Kết quả xây dựng quy trình tinh chế pralidoxim clorid

3.4.1. Kết quả khảo sát loại dung môi dùng tinh chế pralidoxim clorid

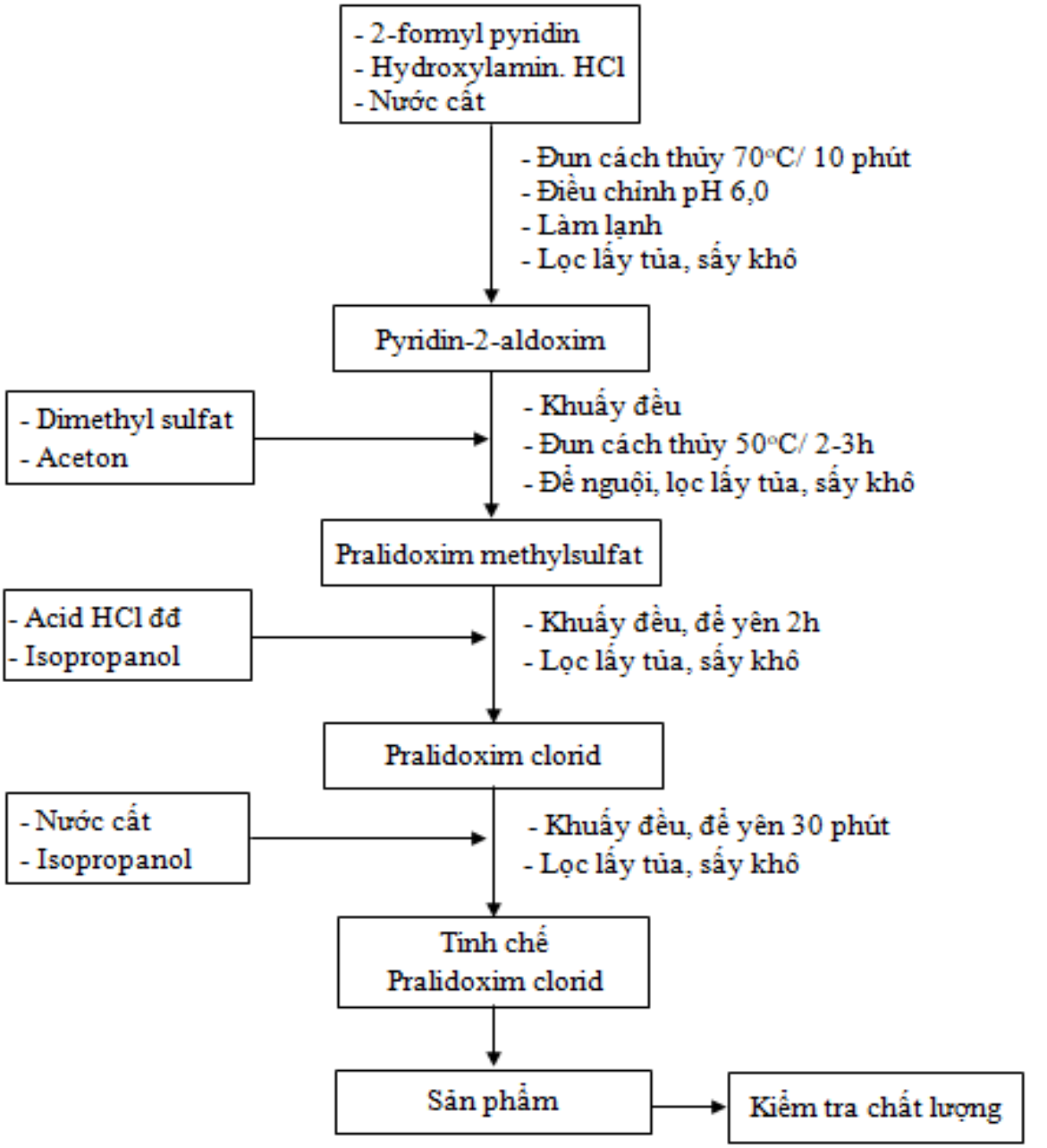
Cân chính xác khoảng 1,5 g pralidoxim clorid thô (hàm lượng 91,2%), hòa tan trong 1,5 ml nước cất. Thêm 15 ml isopropanol hoặc ethanol, khuấy đều, để yên khoảng 30 phút, lọc lấy tủa, rửa tủa 2 lần, mỗi lần bằng 5 ml isopropanol hoặc ethanol tương ứng, sấy khô thu được kết quả như trong Bảng 8. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ sản phẩm thô và dung môi được lựa chọn 1 g/1 ml nước/10ml isopropanol là tốt nhất.

Bảng 8. Kết quả khảo sát loại dung môi dùng tinh chế pralidoxim clorid

STT	Pralidoxim clorid trước tinh chế (g)	Dung môi	Pralidoxim clorid sau tinh chế (g)	Hiệu suất (%)	Hiệu suất TB (%)	Hàm lượng (%)
1	1,5106	Isopropanol	1,2985	85,96	86,23	100,8
2	1,5115	Isopropanol	1,3012	86,09		
3	1,5034	Isopropanol	1,3025	86,64		
4	1,5263	Ethanol	1,0992	72,02	72,06	98,8
5	1,5028	Ethanol	1,0916	72,64		
6	1,5138	Ethanol	1,0827	71,52		

3.4.2. Kết quả đề xuất quy trình tổng hợp và tinh chế pralidoxim clorid

Quy trình tổng hợp và tinh chế pralidoxim clorid được trình bày theo sơ đồ:



Hình 1. Sơ đồ quy trình tổng hợp và tinh chế nguyên liệu pralidoxim clorid

3.5. Kết quả xác định cấu trúc của chất tổng hợp được

Kết quả định tính bằng nhiệt độ nóng chảy cho thấy nhiệt độ nóng chảy của chế phẩm nằm trong khoảng nhiệt độ quy định của USP 38 (từ 215^0C-225^0C). Kết quả định tính bằng phương pháp quang phổ IR cho thấy phổ hồng ngoại của sản phẩm thu được trùng khớp với phổ của pralidoxim clorid chuẩn.

Kết quả phân tích phổ khối lượng (MS) của mẫu thử pralidoxim clorid cho thấy trên phổ ESI-MS positive xuất hiện pic ion giả phân tử có m/z = 136,93 $[M]^+$, tương ứng với hợp chất $C_7H_9N_2O^+$.

Trên phổ ^{1}H-NMR của mẫu thử pralidoxim clorid xuất hiện các tín hiệu đặc trưng của 1 nhóm methyl tại d_H 4,39 (3H, s, H-7) và 4 nhóm CH của nhân pyridin tại d_H 8,53 (1H, t, J = 7,8, H-3), d_H 8,37 (1H, dd, J = 1,0 và 1,5, H-5). d_H 8,06 (1H, m, H-4), d_H 8,67 (1H, s, H-6) và một nhóm methin tại d_H 9,08 (1H, d, J = 6,0, H-8).

Trên phổ ^{13}C-NMR và DEPT xuất hiện các tín hiệu của một carbon bậc 4 [d_C 147,54 (C-2)], 5 carbon methin [d_C 146,51 (C-8); 144,81 (C-3); 141,45 (C-6); 126,95 (C-4) và 124,70 (C-5)], và một carbon methyl [d_C 46,03 (C-7)]. Sự dịch chuyển khá mạnh về phía vùng trường thấp của tín hiệu carbon C-2 và C-6 cho phép dự đoán sự có mặt của nhân pyridin. Sự dịch chuyển khá mạnh về phía vùng trường thấp của tín hiệu carbon C-8 cho phép dự đoán sự có mặt của nhóm =N-OH tại carbon này. So sánh phổ của hợp chất phân tích với hợp chất pralidoxim clorid [5] cho thấy có sự tương đồng (Bảng 9).

Bảng 9. Dữ liệu phân tích phổ NMR của mẫu thử pralidoxim clorid

C	δ_C [5]	δ_C a,b	DEPT	δ_H a,c (mult, J in Hz)	HMBC (H→C)
2	147,52	147,54	C	-	
3	144,84	144,81	CH	8,53 (1H, t, J = 7,8)	2, 8
4	127,01	126,95	CH	8,06 (1H, m)	5
5	124,72	124,70	CH	8,37 (1H, dd, J = 1,0; 1,5)	2, 4
6	141,47	141,45	CH	8,67 (1H, s)	2, 5
7	46,05	46,03	CH3	4,39 (3H, s)	2, 8
8	146,53	146,51	CH	9,08 (1H, d, J = 6,0)	2, 3

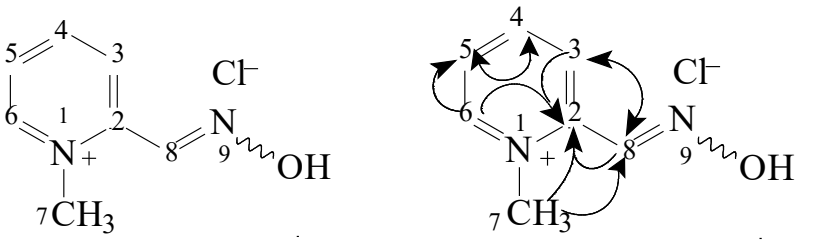
δ_C [5] của pralidoxim clorid đo trong DMSO-d_6, 75 MHz

[a]Đo trong DMSO-d_6, [b]500 MHz, [c]500 MHz

Để khẳng định chính xác cấu trúc hóa học của hợp chất chúng tôi tiến hành phân tích phổ 2 chiều HSQC và HMBC. Vị trí của 7 carbon được khẳng định lại bằng các dữ liệu phổ 2

chiều HSQC. Kết quả phân tích phổ 2 chiều HSQC cho phép gán các tín hiệu proton với các tín hiệu carbon tương ứng. Phổ HMBC cho thấy tương tác giữa các proton và các carbon tương ứng. Ngoài ra khi định tính sản phẩm cho thấy có phản ứng của ion clorid.

Từ các kết quả đo nhiệt độ nóng chảy, phổ khối, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, xác định sản phẩm có tên là Pyridin -2-(hydroxyimino)methyl-1-methyl clorid hay còn gọi là pralidoxim clorid, có công thức phân tử $C_7H_9ClN_2O$ (M = 172,61) và cấu trúc hóa học như hình 2.



Hình 2. Cấu trúc hóa học và tương tác HMBC của hợp chất pralidoxim clorid

4. KẾT LUẬN

Đã xây dựng được quy trình tổng hợp và tinh chế pralidoxim clorid qua 3 giai đoạn từ các nguyên liệu ban đầu hydroxylamin hydroclorid, 2-formyl pyridin, dimethyl sulfat và acid hydrocloric thông qua việc khảo sát tỷ lệ các chất tham gia phản ứng cũng như các điều kiện về nhiệt độ của phản ứng, pH môi trường, dung môi, điều kiện tinh chế. Sản phẩm cuối cùng của quá trình tổng hợp đã được khẳng định là pralidoxim clorid qua việc xác định cấu trúc bằng các dữ liệu về nhiệt độ nóng chảy, phổ IR, phổ MS và phổ NMR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Huy Bá (2008), Độc học môi trường cơ bản, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh, tr. 34.

2. Bộ môn Độc học và phóng xạ quân sự - Học viện Quân y (2002), Độc học và phóng xạ quân sự, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, tr. 57-98.

3. Vũ Tá Cúc và cộng sự (1987), Tổn thương do vũ khí hoá học cách phòng và điều trị, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, pp. 142-152.

4. Gordon S. Myers et al. (1969), Method of preparing 2-pyridinealdoxime

(Xem tiếp trang 95)

pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. Am J Hypertens; 23(8):829-837

10. Primatesta P, Poulter NR. (2004) Hypertension management and control among English adults aged 65 years and older in 2000 and 2001. J Hypertens; 22(6):1093-1098.

11. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, et al. (2000) Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities study. Am J Hypertens; 13(6 Pt 1):571-578.

(Tiếp theo trang 71)

BƯỚC ĐẦU NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP, TINH CHẾ PRALIDOXIM...

methochloride, Patent Sept. 23, 1969, US 3468896.

5. Lateef Unnisa et al. (2014), A simple process for the preparation of pralidoxime chloride, Indian journal of chemical, Vol. 53B, pp. 431-435.

6. Lillian P. Bloch et al. (1964), Method for producing 2-pyridinealdoxime methochloride, Patent Mar. 3, 1964, US 3123613.

7. Petroianu G.A. (2012), The history of cholinesterase reactivation: hydroxylamine and pyridinium aldoximes, Pharmazie 67, Department of Cellular Biology & Pharmacology, Herbert Wertheim College of Medicine, Florida International University, Miami, USA, pp. 874-879.

8. The United States Pharmacopeia 38 (2015), Vol. II, pp. 234-289.