

# NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ HOẠT CHẤT DIETHYLTOLUAMINDE ỨNG DỤNG CHỐNG MUỖI VÀ CÔN TRÙNG

Bùi Thùy Trang<sup>1,\*</sup>, Nguyễn Thành Vinh<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Khoa học Cơ bản, Học viện Hậu cần

<sup>2</sup>Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn

## Tóm tắt

Hoạt chất diethyltoluamide được đánh giá là hiệu quả trong xua đuổi côn trùng nói chung và được Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh khuyến khích sử dụng làm chất xua đuổi côn trùng, đặc biệt là chống muỗi trong nước cũng như trên thế giới. Trong bài báo này, nhóm tác giả trình bày phương pháp tổng hợp và xác định điều kiện tối ưu để điều chế hoạt chất diethyltoluamide từ axit 3-methyl benzoic. Sử dụng tác nhân clo hoá là  $\text{SOCl}_2$ , quy trình điều chế được thực hiện dễ dàng trong điều kiện phản ứng êm dịu và diethyltoluamide thu được với hiệu suất đạt 92%, quy mô đạt trên 500 gam/mẻ.

*Từ khóa:* Diethyltoluamide; axit 3-methyl benzoic; chất xua đuổi côn trùng.

## 1. Mở đầu

Muỗi là một loài sinh vật có sức sinh sôi mạnh mẽ trong nhiều môi trường sống khác nhau. Chúng xuất hiện phần lớn tại những quốc gia trên thế giới như châu Á, châu Phi... đặc biệt là những nơi có độ ẩm và nhiệt độ cao, trong đó có Việt Nam. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), muỗi là nguồn truyền nhiễm bệnh nguy hiểm nhất, lây nhiễm các loại bệnh cho hơn một tỉ người và làm chết hàng triệu người mỗi năm. Muỗi gây ra các dịch bệnh nguy hiểm như sốt rét, sốt xuất huyết, bệnh vàng da và gần đây năm 2015 là gây ra dịch virus Zika tại châu Mỹ, châu Phi và một số vùng khác trên thế giới [1, 2]. Một trong những loại thuốc chống muỗi hiệu quả nhất trên thị trường hiện nay là diethyltoluamide (DEET), là thành phần chính trong các sản phẩm chống muỗi và côn trùng. Cơ chế hoạt động của DEET là cách ngăn chặn các thụ thể khứu giác của côn trùng đối với 1-octen-3-ol, một chất dễ bay hơi có trong mồ hôi và hơi thở của con người. DEET gây ra "mù" hoặc "nhảm lẫn" các giác quan của côn trùng một cách hiệu quả để bản năng cần không bị kích hoạt bởi các hóa chất có trong mồ hôi và hơi thở của con người [3]. Ngoài ra, DEET có khả năng ức chế hoạt động của enzym dẫn truyền thần kinh acetylcholine khiến cho acetylcholine tích tụ quá nhiều ở các khe khớp thần kinh, gây nên tê liệt thần kinh của muỗi cũng như côn trùng [4]. Mặc dù được sử dụng rộng rãi nhưng cho đến nay chưa có nghiên cứu tổng hợp hoạt chất này trong nước và số lượng công bố về hoạt chất này trên thế giới rất hạn chế [5, 6]. Trong bài báo này, nhóm

tác giả trình bày phương pháp tổng hợp hoạt chất này từ 3-methylbenzoic bằng hai phương pháp khác nhau, nghiên cứu tìm điều kiện tối ưu phù hợp với điều kiện trong nước cũng như nghiên cứu khả năng nâng quy mô điều chế DEET.

## 2. Thực nghiệm

Tất cả các hóa chất sử dụng đều của hãng Sigma Aldrich có độ tinh khiết trên 98%. Các phản ứng được thực hiện ở điều kiện khan trong môi trường khí nitơ. Dung môi sử dụng khan, tinh khiết đều được cất mới. Các phản ứng được thực hiện trong các bình cầu nhám ở nhiệt độ xác định có sử dụng máy khuấy từ gia nhiệt. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng sử dụng dung dịch chất chỉ thị *p*-anisaldehyt hoặc đèn UV-CAMAG bước sóng 254 nm. Chất được tách và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột SiO<sub>2</sub> Across (0,040-0,063 mm). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR được đo trên máy Bruker Avance 500 MHz và sắc ký khí ghép khối phổ GC-MS chụp bằng thiết bị Spectrometter LTQ Orbitrap XL<sup>TM</sup> tại khoa Hoá, Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Phổ hồng ngoại được chụp bằng máy Spectrum Two (Perkin Elmer) tại bộ môn Phòng hóa, Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn.

### ***Tổng hợp hoạt chất DEET bằng phương pháp 2 giai đoạn***

Giai đoạn 1: 136 mg 3-methylbenzoic được hoà tan trong 40 mL ethanol khan. Làm lạnh hỗn hợp về 0°C rồi thêm từ từ 5 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc. Phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ này thêm 30 phút rồi nâng lên nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 12 giờ, thêm tiếp dung dịch Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bão hoà để trung hoà axit. Chiết với etylaxetat (20 mL x 3 lần), làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> rồi cất quay chân không thu được chất rắn khan. Tinh chế bằng sắc ký cột (hexan/ethylaxetat: 6/4) thu được 167 mg DEET (hiệu suất 92%).

Giai đoạn 2: Phản ứng amit hoá tạo DEET. Từ 167 mg este thu được ở giai đoạn 1 hoà tan trong *n*-hexan rồi thêm tiếp 60 mg diethylamine rồi khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 12 giờ cho đến khi hết các chất tham gia phản ứng (theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký bản mỏng). Sau phản ứng, phân lập hỗn hợp sản phẩm bằng sắc ký cột (hexan/ethyl axetat: 6/4) thu được sản phẩm DEET là chất rắn màu trắng (137 mg, 78%).

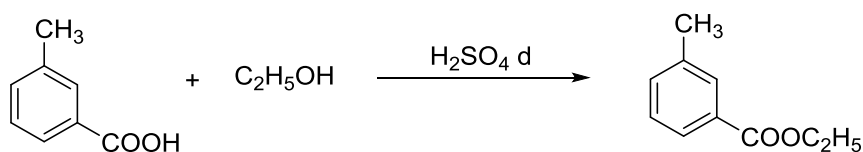
### ***Tổng hợp hoạt chất DEET bằng phương pháp 1 giai đoạn***

Cho 136 mg axit 3-methylbenzoic (1 mmol, 1 đl), 73 mg diethylamine (1 mmol, 1 đl), 390 mg triethylamine (3 mmol, 3 đl) trong dung môi phản ứng vào bình cầu đáy tròn có gia nhiệt. Dùng khuấy từ trộn đều hỗn hợp, thêm tiếp từ từ tác nhân clo hóa. Duy trì phản ứng ở nhiệt độ thời gian xác định, kiểm tra tiến trình phản ứng bằng sắc ký bản mỏng. Phản ứng kết thúc, cất quay bằng máy cất chân không, thêm dung dịch muối

NaHCO<sub>3</sub> bão hòa, rồi chiết tách bằng CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Pha hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cô quay rồi tách bằng sắc ký cột (n-hexane/EtOAc: 6/4) thu được 176 gam sản phẩm là DEET. R<sub>f</sub> = 0.35 (hexane/EtOAc: 4/1). Phổ IR ν(cm<sup>-1</sup>): 2972-2875, 1627, 1289, 1217. Phổ <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.21-7.06 (m, 4H, ArH), 3.63-3.43 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.47-3.18 (m, 4H, 2(NCH<sub>2</sub>)), 2.92 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>) 1.17-1.03 (m, 6H, 2(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)); Phổ <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 171.5; 138.2; 123.1; 43.2; 39.1; 21.3; 14.2; 12.9. MS (EI, 70 eV) m/z: 190, 119, 91, 65.

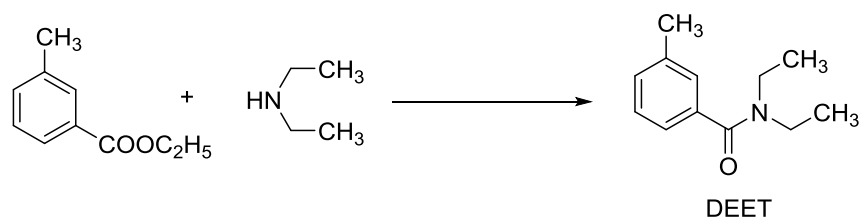
### 3. Kết quả và thảo luận

Đầu tiên, phương pháp tổng hợp hoạt chất DEET 2 giai đoạn được tiến hành nghiên cứu. Phản ứng este hoá được tiến hành giữa axit 3-methylbenzoic với ethanol, sử dụng ethanol vừa là tác nhân vừa là dung môi phản ứng. Sau khi đun hồi lưu với xúc tác axit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc trong 13 giờ, este thu được với hiệu suất 92%.



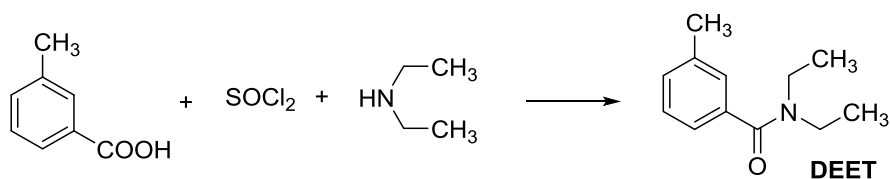
Sơ đồ 1. Phản ứng este hoá giữa axit 3-methylbenzoic với ethanol.

Tiếp theo, phản ứng giữa este ở trên với diethylamine tạo thành hoạt chất DEET, sản phẩm phân lập bằng sắc ký cột thu được hiệu suất 78%. Như vậy, với phương pháp 2 giai đoạn, hiệu suất tổng cộng tạo thành sản phẩm DEET là 71,8%.



Sơ đồ 2. Phản ứng amit hoá amin và este.

Phương pháp điều chế DEET một giai đoạn trực tiếp từ axit 3-methylbenzoic với tác nhân clo hóa là SOCl<sub>2</sub> và diethylamine trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> được tiến hành thử nghiệm. Chỉ sau thời gian 60 phút phản ứng, thu được sản phẩm mong muốn DEET với hiệu suất 80% (Sơ đồ 3).



Sơ đồ 3. Điều chế hoạt chất DEET bằng phương pháp một giai đoạn.

Kết quả thu được cho thấy cả hai phương pháp đều có khả năng điều chế hợp chất DEET với quy mô phòng thí nghiệm với hiệu suất tốt. Tuy nhiên, phương pháp 2 giai đoạn cần nhiều thời gian hơn, hiệu suất thấp hơn và phải thực hiện phân lập và tinh chế cả sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối do đó hiệu quả không cao. Vì vậy, trong khuôn khổ nghiên cứu, nhóm tác giả lựa chọn phương pháp 2 để điều chế hoạt chất DEET và tiếp tục nghiên cứu khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất để tìm điều kiện tối ưu tạo thành sản phẩm mong muốn.

Tác nhân clo hoá ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất tạo thành sản phẩm và hai tác nhân clo hoá là  $\text{SOCl}_2$  và  $(\text{COCl})_2$  được lựa chọn để khảo sát. Phản ứng đều được tiến hành trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ở nhiệt độ  $25^\circ\text{C}$ , thời gian phản ứng 60 phút với tỉ lệ mol giữa axit : tác nhân clo hoá: amine là 1:1:1. Kết quả thu được cho thấy cả hai tác nhân này đều rất hiệu quả cho phản ứng clo hoá, hiệu suất của phản ứng tương ứng là 80% và 83%. Tuy nhiên, tác nhân  $(\text{CO})_2$  tạo ra khí CO độc và tác nhân này khó bảo quản do dễ bị phân huỷ ngay ở điều kiện thường. Mặt khác,  $\text{SOCl}_2$  với giá thành rẻ hơn, dễ mua cũng như có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng nên hiệu quả hơn khi sử dụng. Vì vậy, tác nhân clo hóa  $\text{SOCl}_2$  được lựa chọn sử dụng để nghiên cứu tiếp theo.

Qua khảo sát, nhận thấy dung môi ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất tạo thành sản phẩm DEET. Phản ứng được tiến hành trong điều kiện tỉ lệ số mol giữa axit 3-methylbenzoic,  $\text{SOCl}_2$  và diethylamine là 1:1:1, thời gian 60 phút tại các nhiệt độ  $25^\circ\text{C}$  và trong các dung môi khác nhau thu được kết quả như trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả ảnh hưởng của dung môi đến hiệu suất tạo thành DEET

| Dung môi  | THF | $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ | EtOAc | $\text{CH}_3\text{OH}$ | Aceton | $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ |
|-----------|-----|---------------------------------|-------|------------------------|--------|--------------------------|
| Hiệu suất | 74% | 65%                             | 72%   | 61%                    | 76%    | 80%                      |

Đối với các dung môi phân cực như ethanol, methanol hiệu suất tạo thành sản phẩm đạt trung bình 61-65%. Điều này có thể giải thích do quá trình solvat hoá của các dung môi này với các chất phản ứng mạnh làm giảm khả năng tấn công của tác nhân phản ứng. Hơn nữa, các dung môi này có khả năng phản ứng với  $\text{SOCl}_2$ , làm giảm nồng độ của tác nhân clo hoá nên khi sử dụng các dung môi này hiệu suất tạo thành sản phẩm không cao. Ngược lại, trong các dung môi không phân cực như: THF, ethyl axetat, axeton,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  phản ứng xảy ra thuận lợi hơn, hiệu suất tạo thành sản phẩm đều trên 70% (72-80%) và đạt hiệu suất cao nhất 80% trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Do đó, dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  được lựa chọn để tiếp tục tiến hành nghiên cứu cho phản ứng điều chế DEET.

Nhiệt độ có ảnh hưởng lớn, trực tiếp đến hiệu suất của phản ứng. Phản ứng được tiến hành trong điều kiện: tỉ lệ số mol giữa axit 3-methylbenzoic,  $\text{SOCl}_2$  và diethylamine là 1:1:1 trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , thời gian 60 phút và tại các nhiệt độ khác nhau thu được kết quả như trong bảng 2.

Bảng 2. Kết quả ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất tạo thành DEET

| Nhiệt độ  | 0°C | 25°C | 50°C | 75°C | 100°C |
|-----------|-----|------|------|------|-------|
| Hiệu suất | 35% | 80%  | 88%  | 84%  | 55%   |

Hiệu suất thu được sản phẩm DEET ở các nhiệt độ 0°C, 25°C, 50°C, 70°C và 100°C lần lượt là 35%, 80%, 88%, 84% và 55%. Từ nhiệt độ 0°C hiệu suất phản ứng tạo thành DEET tăng dần đến cực đại tại 50°C và đạt 88%. Sau đó tiếp tục tăng nhiệt độ của phản ứng thì thấy hiệu suất không những không tăng mà còn giảm do hợp chất DEET không bền ở nhiệt độ cao, dễ bị phân huỷ. Như vậy, điều kiện tốt nhất cho phản ứng là tỉ lệ số mol giữa axit 3-metyl benzoic và diethyl amin là 1:1 trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, thời gian 60 phút và tại nhiệt độ 50°C.

Khảo sát về thời gian phản ứng khi các chất tham gia phản ứng có tỉ lệ số mol giữa axit 3-methylbenzoic, SOCl<sub>2</sub> và diethylamine là 1:1:1 trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nhiệt độ phản ứng 50°C theo các thời gian phản ứng là 30 phút, 60 phút, 120 phút và 180 phút. Kết quả thu được như trong bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của thời gian phản ứng đến hiệu suất tạo thành DEET

| Thời gian | 30 phút | 60 phút | 120 phút | 180 phút |
|-----------|---------|---------|----------|----------|
| Hiệu suất | 60%     | 88%     | 92%      | 85%      |

Nhận thấy, ban đầu khi tăng dần thời gian phản ứng thì hiệu suất phản ứng tăng đáng kể và tăng cực đại đạt 92% khi thực hiện phản ứng trong thời gian 120 phút. Tuy nhiên, nếu kéo dài thời gian phản ứng, hiệu suất tạo thành hoạt chất DEET giảm do sản phẩm tạo thành bị phân huỷ trong điều kiện phản ứng.

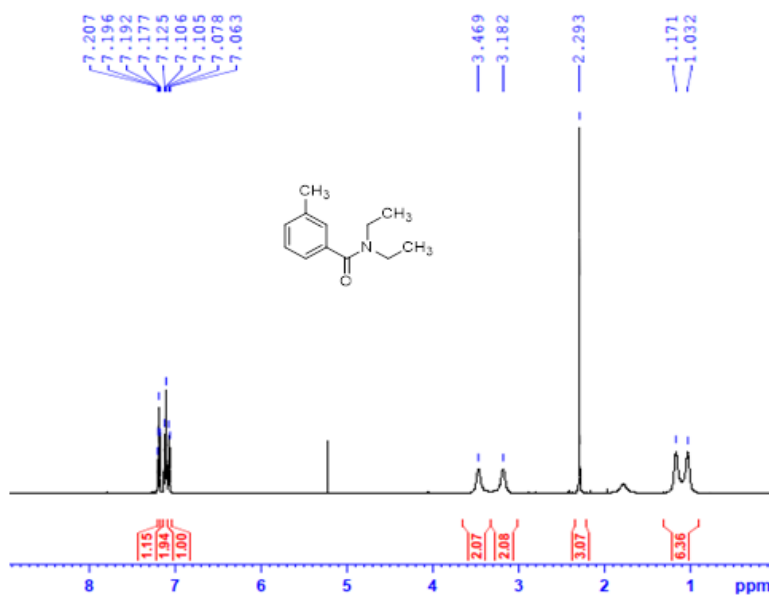
Như vậy, điều kiện tối ưu thực hiện phản ứng là: tỉ lệ số mol giữa axit 3-methylbenzoic, SOCl<sub>2</sub> và diethylamine là 1:1:1, thời gian phản ứng 120 phút và 50°C, trong dung môi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> thu được hoạt chất DEET với hiệu suất cao nhất đạt 92%.

Quy mô tổng hợp hoạt chất DEET được tiếp tục nghiên cứu tăng lên. Từ 408 gam axit ban đầu (3 mol) và điều kiện tối ưu ở trên được áp dụng, hoạt chất DEET thu được 527 gam với hiệu suất đạt 92%. Quy trình thí nghiệm được tiến hành lặp lại 3 lần đều cho kết quả ổn định với quy mô đạt trên 500 gam/mẻ và hoàn toàn có thể tiếp tục nâng cao hơn nữa.

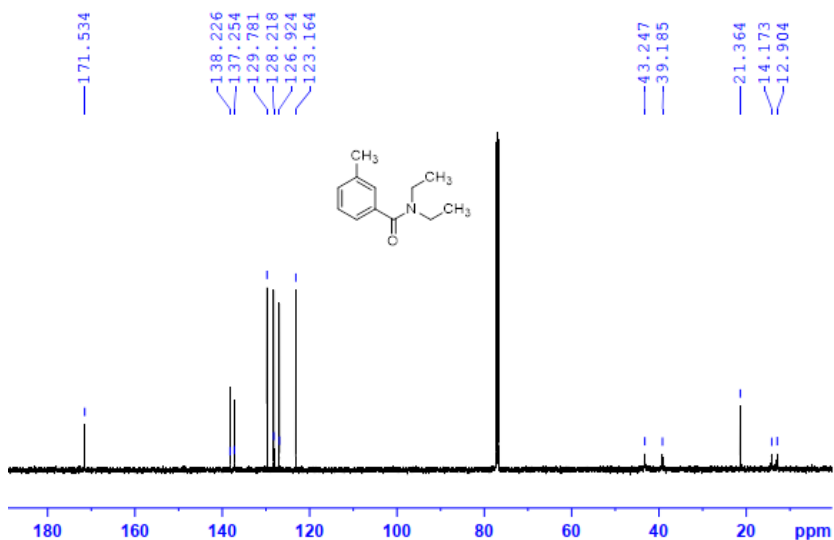
Phổ hồng ngoại của hoạt chất DEET được thể hiện như trong hình 1 với các pic đặc trưng như sau: Vị trí các pic ở 2972-2875 cm<sup>-1</sup> ứng với dao động hoá trị của liên kết C-H no (H liên kết với C lai hoá sp<sup>3</sup>), pic 1724 cm<sup>-1</sup> ứng với dao động hoá trị của liên kết C=O, pic 1627 cm<sup>-1</sup> ứng với dao động hoá trị liên kết đôi C=C trong nhân thơm, pic 1217 cm<sup>-1</sup> ứng với dao động hoá trị liên kết O=C-N, pic 1289 cm<sup>-1</sup> ứng với dao động

hoá trị liên kết H<sub>2</sub>C-N. Các vị trí pic trong phổ IR hoàn toàn phù hợp với công thức cấu tạo của hoạt chất DEET.

Các tín hiệu proton thu được trong phổ <sup>1</sup>H-NMR (Hình 1) như sau: Các pic từ 7.21-7.06 ppm ứng với 4 proton trong nhân thơm; 2 pic chứa 2 proton tại vị trí 3.46 và 3.18 ppm tương ứng với hai nhóm CH<sub>2</sub> (của CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) liên kết trực tiếp với N; nhóm 3 proton tại 2.92 ppm tương ứng với nhóm CH<sub>3</sub> gắn trực tiếp nhân thơm; và 6 proton của 2 pic tại 1.17 ppm và 1.03 ppm ứng với hai nhóm CH<sub>3</sub> (của CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).



Hình 1. Phổ cộng hưởng từ <sup>1</sup>H NMR của hoạt chất DEET.



Hình 2. Phổ cộng hưởng từ <sup>13</sup>C NMR của hoạt chất DEET.

Trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân  $^{13}\text{C}$ -NMR của hoạt chất (Hình 2) thu được các pic đặc trưng 171.5 ppm là của C trong nhóm C=O; nhóm các pic 138.2-123.1 ppm ứng với các C trong nhân thơm; 2 pic tại 43.2 ppm và 39.1 ppm ứng với hai nhóm  $\text{CH}_2$  (của  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ); pic 21.3 ppm ứng với C trong nhóm  $\text{CH}_3$  gắn trực tiếp nhân thơm và 2 pic tại 14.2 ppm và 12.9 ppm ứng với hai nhóm  $\text{CH}_3$  (của  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ).

Như vậy, phổ  $^1\text{H}$ -NMR và  $^{13}\text{C}$ -NMR của sản phẩm thu được hoàn toàn phù hợp với cấu trúc của hoạt chất DEET.

Phổ khối lượng của hoạt chất DEET điều chế được có các pic đặc trưng m/z tại 190, 119, 91, 65 hoàn toàn phù hợp với mảnh phân tử  $[\text{M-H}]$  cũng như các mảnh chứa nhân thơm của hoạt chất DEET. Hơn nữa, trên sắc ký đồ GC-MS có 1 pic chính tại thời gian lưu 11,71 phút ứng với hoạt chất DEET. Từ bảng số liệu tỉ lệ phần trăm các pic có trong hoạt chất cho thấy sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao đạt trên 99%.

Như vậy, bằng 3 phương pháp phổ hiện đại IR, NMR, GC-MS, chứng minh được công thức sản phẩm đề tài điều chế được là hoàn toàn phù hợp với công thức dự kiến. Hoạt chất DEET thu được với độ tinh khiết của sản phẩm trên 99%.

#### 4. Kết luận

Hoạt chất DEET được nghiên cứu tổng hợp trực tiếp từ axit 3-methylbenzoic bằng phương pháp một giai đoạn và được khảo sát xác định điều kiện tối ưu cũng như khả năng nâng cao công suất quy trình phản ứng. Tác nhân clo hoá  $\text{SOCl}_2$  cho thấy khả năng phù hợp cho phản ứng. Với tỉ lệ mol giữa axit 3-methylbenzoic :  $\text{SOCl}_2$  : diethylamine là 1:1:1, thời gian phản ứng 120 phút ở  $50^\circ\text{C}$ , trong dung môi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  thu được hoạt chất DEET với hiệu suất cao nhất đạt 92% với quy mô công suất trên 500 g/mẻ với độ tinh khiết trên 99%. Quy trình tổng hợp hoạt chất DEET có khả năng nâng công suất cao hơn nữa và nghiên cứu ứng dụng làm sản phẩm chống muỗi và côn trùng sẽ được tiến hành ở giai đoạn tiếp theo.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] Sluydts, V., Durnez, L., Heng, S., Gryseels, C., Canier, L., Kim, S., Coosemans, M. Efficacy of topical mosquito repellent (picaridin) plus long-lasting insecticidal nets versus long-lasting insecticidal nets alone for control of malaria: A cluster randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(10), 2016, pp. 1169-1177.
- [2] <https://www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html>
- [3] Swale, D. R., Sun, B., Tong, F., & Bloomquist, J. R. Neurotoxicity and Mode of Action of N, N-Diethyl-Meta-Toluamide (DEET). *PLoS ONE*, 9(8), 2014, e103713.

- [4] The Reregistration Eligibility Decision document (RED) for DEET was completed on April 13, 1998: Docket number EPA-HQ-OPP-2012-0162.
- [5] Leggio, A., Belsito, E. L., De Luca, G., Di Gioia, M. L., Leotta, V., Romio, E., ... Liguori, A., "One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride," *RSC Advances*, 6(41), 2016, pp. 34468-34475.
- [6] Habeck, J. C., Diop, L., & Dickman, M. "Synthesis of N,N-Diethyl-3-methylbenzamide (DEET): Two Ways to the Same Goal," *Journal of Chemical Education*, 87(5), 2010, pp. 528-529.

## STUDY ON THE SYNTHESIS OF DIETHYLTOLUAMIDE AS INSECT REPELLENTS

**Abstract:** *Diethyltoluamide is evaluated as effective insect repellents with no side effects and recommended by the Centers for Disease Control and Prevention, to be used as insect repellents, especially mosquitoes, in Vietnam as well as in the world. In this paper, we present a synthesis method including the optimal conditions to prepare the bioactive molecule diethyltoluamide from 3-methyl benzoic acid. Using SOCl<sub>2</sub> as a chlorinating agent, the procedure is simple, under mild reaction conditions, the desired diethyltoluamide is obtained in excellent yield up to 92% with the scale is over 500g/batch.*

**Keywords:** Diethyltoluamide; axit 3-methyl benzoic; insect repellents.

*Nhận bài: 15/12/2021; Hoàn thiện sau phản biện: 21/02/2022; Chấp nhận đăng: 14/04/2022*

