Tạp chí Hóa học, **55**(1): 96-99, 2017
DOI: 10.15625/0866-7144.2017-00424

Bước đầu nghiên cứu tổng hợp mafenit axetat qua trung gian phtalimit

Nguyễn Văn Giang*, Hoàng Xuân Nghĩa, Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Đình Luyện

Trường Đại học Dược Hà Nội

Đến Tòa soạn 6-10-2016; Chấp nhận đăng 6-02-2017

Abstract

Currently, topical antibacterial creams based on mafenide acetate are among the most common medicines used for the treatment of burns against approximately all pathogens colonized in burn wounds, including *Pseudomonas aeruginosa* and *Clostridia*. In this paper, mafenide acetate has been successfully synthesized through phthalimide intermediate. The structure of the intermediate derivatives and mafenide acetate were confirmed by IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spectroscopy and ESI-MS.

Keywords. Mafenide acetate, burn, phthalimide, *N*-benzylphthalimide, chlorosulfonation.

1. GIỚI THIỆU

Mafenit axetat (**1**) [4-(aminomethyl) benzensulfonamit axetat, biệt dược: Sulfamylon] là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng nhóm sulfonamit, có tác dụng trên cả vi khuẩn Gram(+) và Gram(-) như: *Clostradia, Acinetobacter baumannii*...đặc biệt trên trực khuẩn mủ xanh *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Mafenit axetat có khả năng thấm sâu vào tổ chức hoại tử và viêm nhiễm, do vậy rất phù hợp cho điều trị nhiễm khuẩn tại chỗ, đặc biệt là các vết thương do bỏng. Hiện nay, mafenit axetat được sử dụng để phòng và chống các trường hợp nhiễm trùng do trực khuẩn mủ xanh và các loài vi khuẩn đa kháng thuốc tại các trung tâm bỏng và chấn thương. Tại Việt Nam chưa có thuốc này, do vậy việc nghiên cứu tổng hợp mafenit và bào chế thành phẩm cung cấp thị trường Việt Nam là rất thiết thực.

Có nhiều phương pháp tạo mafenit từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau đã được công bố như *N*-benzylaxetamit [4-6], *N*-benzyl formamit [7], *N*-benzyluretan [5], metyl *N*-benzylcarbamat [2], *N*-benzylphtalimit [7], *p*-xianobenzenzensulfonamit [2], *N*-benzylsucxinimit [11]. Với mục tiêu tiếp tục tìm kiếm nguồn nguyên liệu thích hợp để tổng hợp được mafenit axetat phục vụ nhu cầu trong nước chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Nguyên liệu và thiết bị nghiên cứu

Tổng hợp hoá học được tiến hành theo sơ đồ 1 tại Bộ môn Công nghiệp dược – ĐH Dược Hà Nội. Các hoá chất và dung môi có nguồn gốc Trung Quốc và Merck. Sắc ký lớp mỏng (SKLM) được thực hiện trên bản mỏng silica gel F_{254} (Merck) với các hệ dung môi khai triển: *n*-butanol:axit axetic:nước = 9,0:2,0:2,5 (hệ A); $CHCl_3$:MeOH= 9:1 (hệ B), đèn tử ngoại λ 254 nm để quan sát vết. Nhiệt độ nóng chảy (T^{o}_{nc}) của các sản phẩm được đo trên máy EZ-Melt (Mỹ). Cấu trúc của sản phẩm và chất trung gian được xác định bằng các phương pháp phổ: hồng ngoại (IR), khối lượng (MS) và cộng hưởng từ hạt nhân (^{1}H-NMR và ^{13}C-NMR). Phổ IR được ghi trên máy Shimadzu và máy Perkin Elmer trong vùng 4000-400 cm^{-1}. Phổ ESI-MS được ghi trên máy LCMS/MS AGILENT 1290/6460, máy đo phổ khối lượng phân giải cao FT-ICR-MS-Varian 910MS và máy LC/MS/MS-Xevo TQMS (dung môi MeOH). Phổ NMR được ghi trên máy Bruker 500 MHz Ascend và Bruker AV-500. Các phổ được ghi tại Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội, tại Viện Công nghệ dược phẩm quốc gia – Đại học Dược Hà Nội và tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Tổng hợp hoá học

Tổng hợp phtalimit từ anhydrit phtalic: Trộn kĩ hỗn hợp gồm 16,0 g (0,27 mol) ure và 79,0 g (0,53 mol) anhydrit phtalic, cho hỗn hợp vào bình cầu thủy tinh 1 cổ dung tích 1 lít. Đun nóng bình cầu đến nhiệt độ khoảng 130-135 °C. Khi các thành phần bên trong chảy lỏng, có hiện tượng sủi bọt lên dần

dần và mạnh mẽ sau 10-20 phút. Khi hỗn hợp tăng thể tích lên gấp khoảng 3 lần thể tích ban đầu, ngừng đun và để nguội tới nhiệt độ phòng. Thêm 70,0 ml nước cất vào hỗn hợp trong bình. Lọc lấy chất rắn, rửa bằng nước. Kết tinh lại trong etanol thu được 30,0 g phtalimit, hiệu suất 76,53 %, T_{nc} 234-235 °C, tài liệu [9] 233-234 °C, R_f = 0,67 (hệ B).

*Tổng hợp N-benzylphtalimit (**2**):* Cân 14,3 g (0,10 mol) K_2CO_3 và 30,0 g (0,20 mol) phtalimit, trộn đều và cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 250 ml. Sau đó, thêm 29,5 ml (0,26 mol) benzyl clorit cho vào bình phản ứng. Đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng 5 giờ ở nhiệt độ 180-190 °C. Sau khi phản ứng xong, tiến hành cất loại benzyl clorit dư. Hỗn hợp này sau đó được thêm etanol và đun nóng đến 75-80 °C để hoà tan hết *N*-benzylphtalimit (**2**). Lọc nóng để loại bỏ muối vô cơ và chất rắn không tan. Dịch lọc được để trong tủ lạnh qua đêm. Lọc tủa, rửa tủa bằng etanol 30 %, sấy thu được 31,01 g chất **2** là chất rắn kết tinh màu trắng ánh vàng, hiệu suất 64,12 %, T_{nc} 104-106 ^oC (tài liệu [9] 100-110 ^oC. **IR** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3293 (N-H_{amid}); 3057 (C-$H_{thơm}$); 2915 (C-H_{no}); 1770 và 1702 (C=O_{imit}). **ESI-MS** (MeOH), *m/z*: 190,01 ($[M+H]^+$); 212,02 ($[M+Na]^+$). **^{1}H-NMR** (500 MHz, DMSO-d_6), *δ (ppm):* 4,77 (2H, s, H-1'); 7,26-7,34 (5H, m, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7'); 7,87-7,90 (2H, m, H-3, H-6); 7,82-7,86 (2H, m, H-4, H-5).

*Tổng hợp N-phtaloyl-4-homosulfanilamit **3**:* Cho vào bình cầu 2 cổ dung tích 100 ml 5,6 ml (0,08 mol) axit clorosulfonic đã được sục khí N_2 để đuổi hết hơi ẩm, làm lạnh bình cầu tới nhiệt độ khoảng 5-10 °C. Thêm dần vào bình phản ứng 5,0 g (0,02 mol) hợp chất imit **2**, đồng thời khuấy lạnh hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau đó đun nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ khoảng 60 °C trong 1 giờ để đuổi hết khí HCl. Khối phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ phòng và rót từ từ vào 50,0 g nước đá. Sản phẩm sulfoclorit sẽ lắng xuống ở dạng keo. Gạn hết lớp nước và rửa tiếp bằng nước cất lạnh đến pH 6-7 thì thu được sản phẩm màu trắng. Hòa tan toàn bộ lượng tủa sulfoclorit thu được trong 10,0 ml axeton và dung dịch này được thêm dần vào 15,0 ml (~ 0,20 mol) dung dịch NH_3 đặc (25 %). Hỗn hợp này sau đó được khuấy thêm 30 phút ở 40 °C. Sau đó làm lạnh khối phản ứng xuống 5 °C trong 1h thì xuất hiện tủa. Lọc tủa, rửa tủa bằng nước cất và kết tinh lại trong EtOH 96 % thu được 2,32 g sulfonamit **3**, hiệu suất 39,51 %, T_{nc} 221,5-223 °C (tài liệu [7] 222-223 °C, R_f = 0,86 (hệ A). **IR** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3558 và 3257 (NH_2); 3062 (C-$H_{thơm}$); 2929 (C-H_{no}); 1768 và 1705 (C=O_{imit}); 1313 và 1155 (O=S=O). **ESI-MS** (MeOH), *m/z*: 338,99 ($[M+Na]^+$). **^{1}H-NMR** (500 MHz, DMSO-d_6), *δ (ppm):* 4,07 (2H, s, SO_2NH_2); 4,84 (2H, s, 2H-1'); 7,48 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-3', H-7'); 7,77 (2H, d, *J* = 8,5 Hz, H-2', H-6'); 7,85-7,91 (4H, m, H-3, H-4, H-5, H-6).

*Tổng hợp sulfonamit **4***: Cho vào bình cầu 1 cổ 100 ml 1,0 g (3,2 mmol) hợp chất **3**, thêm vào 60,0 ml Na_2CO_3 20 %. Đun hồi lưu hỗn hợp trong 1 giờ. Sau khi phản ứng xong, lọc nóng hỗn hợp thu lấy dịch, dịch lọc được axit hóa bằng dung dịch HCl 20% về đến pH bằng 2. Lọc lấy tủa, sấy khô thu được 0,89 g chất **4**, hiệu suất (84,52 %), R_f = 0,76 (hệ A), T_{nc} 214-218 °C. **IR** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3527 và 3309 (NH_2); 3056 (C-$H_{thơm}$); 2921 và 2850 (C-H_{no}); 1706 (C=O_{axit}); 1648 (C=O_{amit}); 1085 (O=S=O).

ESI-MS (MeOH), *m/z*: 333,0 ($[M-H]^-$). **^{1}H-NMR** (500 MHz, DMSO-d_6), *δ (ppm):*4,49 (2H, 2H, d, *J* = 6,0 Hz, H-1'); 7,33 (2H, s, SO_2NH_2); 7,51-7,57 (5H, m, $H_{thơm}$); 7,75-7,78 (3H, m, $H_{thơm}$); 7,91 (1H, brs, NH); 9,10 (1H, brs, OH).

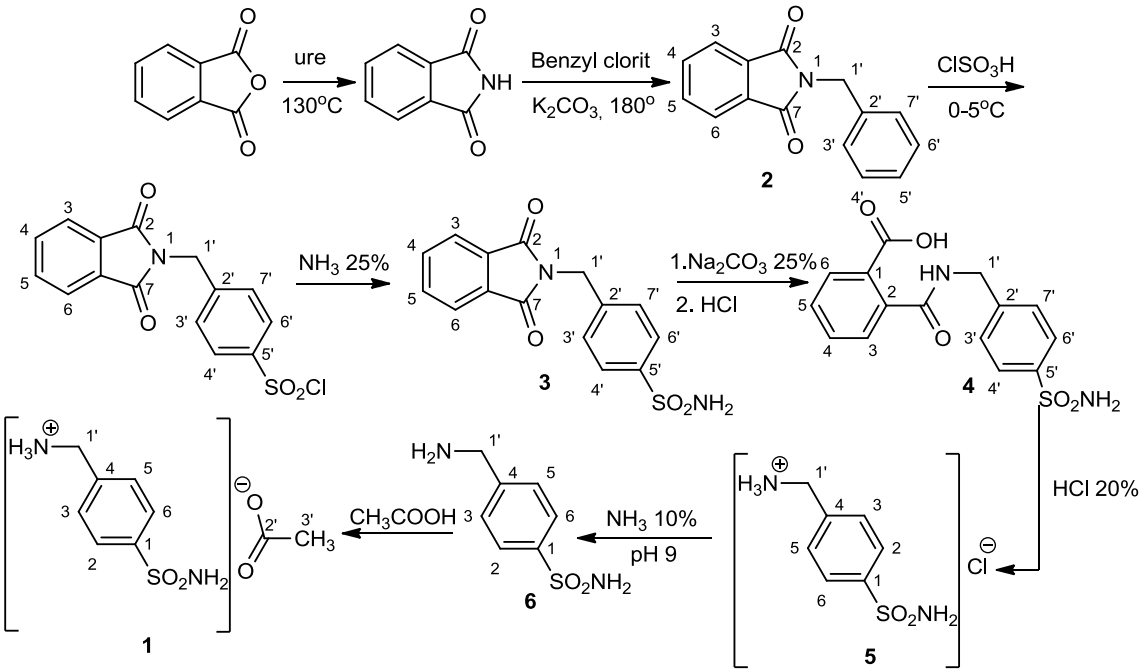
*Tổng hợp mafenit hydroclorit (**5**)*: Cho vào bình cầu 50,0 ml 1,10 g (3,29 mmol) hợp chất **4** và 9,0 ml dung dịch HCl 20 % (54,1 mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, tiến hành làm lạnh khối phản ứng xuống 5-10 °C, lọc loại axit phtalic không tan. Dịch lọc thu được được cô đến cắn và được hoà tan trong 7,0 ml EtOH 70 % ở 70 °C. Sau đó làm lạnh dung dịch này qua đêm, lọc tủa, sấy thu được 0,61 g mafenit hydroclorit tinh thể màu trắng, hơi vàng, hiệu suất 83,33 %. T_{nc} 254-256 °C (tài liệu [4] 256 °C), R_f = 0,27 (hệ A). **^{1}H-NMR** (500 MHz, DMSO-d_6), *δ (ppm)*: 4,10 (2H, s, H-1'); 7,44 (2H, s, $SO_2N\underline{H}_2$); 7,67 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-3, H-5); 7,85 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2, H-6); 8,54 (3H, s, $N\underline{H}_3$).

*Tổng hợp mafenit dạng base (**6**):* Hoà tan 1,0 g mafenit hydroclorit trong 6,0 ml nước, sau đó điều chỉnh pH đến 10 bằng dung dịch NH_3 10 %. Làm lạnh hỗn hợp này sẽ xuất hiện tủa mafenit dạng base tinh thể hình kim, màu trắng. Lọc tủa, rửa bằng nước lạnh, sấy chân không ở 70 °C 5 giờ thu được 0,63 g mafenit (75,45 %), T_{nc} 152-153 °C (tài liệu [5] 153 °C). R_f = 0,27 (hệ A).

IR (KBr, cm^{-1}, υ_{max}) 3373 và 3307 (NH_2); 3070 (C-$H_{thơm}$); 2895 và 2862 (C-H, CH_2); 1598, 1575 (C=$C_{thơm}$); 1314 và 1149 (O=S=O); **ESI-MS** (MeOH), *m/z*: 184,85 ($[M-H]^-$). **^{1}H-NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3,79 (s, 2H, H-1'); 7,50 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-3, H-5); 7,77 (2H, d, *J* = 8,0 Hz, H-2, H-6); **^{13}C-NMR** (125 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 45,55 (H-1');125,94 (C-3, C-5); 127,82 (C-2, C-6); 142,55 (C-1); 148,57 (C-4).

*Tổng hợp mafenit axetat (**1**)*: Hòa tan hoàn toàn 1,5 g (8,0 mmol) mafenit base vào 8,0 ml etanol 96 % trong bình cầu 1 cổ dung tích 100 ml ở 70 ^oC. Cho tiếp 0,48 ml (8,4 mmol) axit axetic vào khối phản ứng. Đun hồi lưu hỗn hợp trong 0,5 giờ. Sau đó, làm lạnh khối phản ứng về 0-5 ^oC trong 0,5 giờ để kết tinh. Lọc tủa và rửa bằng isopropanol lạnh, sấy chân

không thu được 1,78 g mafenit axetat (**1**) là tinh thể màu trắng hơi vàng, hiệu suất 90,1 %, T^o_{nc} 162,5-164 ^oC (tài liệu [10] 169-172 ^oC), R_f = 0,27 (hệ A). **IR** (KBr), ν_{max} (cm^{-1}): 3179 (N-$H_{sulfonamit}$); 2957 (C-H no); 2643 và 2101 (N^+-$H_{muối\ amin\ bậc\ 1}$); 1645 và 1606 (C=O_{axetat}); 1523 (C=$C_{thơm}$); 1144 (O=S=O). **ESI-MS** (MeOH), *m/z*: 187,0 ([M-CH_3COO]$^+$). **^{1}H-NMR** (500 MHz, D_2O), δ (ppm): 1,89 (3H, s, H-3'); 4,23 (2H, s, H-1'); 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-3, H-5); 7,97 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-2, H-6). **^{13}C-NMR** (125 MHz, D_2O), δ (ppm): 23,24 (C-3'); 42,43 (C-1'); 126,59 (C-3, C-5); 129,68 (C-2, C-6); 137,82 (C-1); 141,77 (C-4); 181,38 (C-2').



Sơ đồ 1: Sơ đồ quá trình tổng hợp mafenit axetat từ anhidrit phtalic

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Quá trình tổng hợp mafenit axetat qua trung gian phtalimit được tiến hành từ những nguyên liệu sẵn có, giá thành rẻ: benzyl clorit, anhidrit phtalic, ure…. Nguyên liệu phtalimit được tổng hợp bằng cách đun nóng chảy anhidrit phtalic và ure không cần sử dụng dung môi, phản ứng này dễ tiến hành, thời gian xảy ra phản ứng nhanh và cho hiệu suất khá tốt (76 %). Phản ứng *N*-benzyl hoá phtalimit với tác nhân benzyl clorit thì xảy ra ở điều kiện khó khăn hơn: nhiệt độ cao, tốn thời gian để tách loại benzyl clorit dư. Phương pháp sử dụng dung môi/tác nhân kiềm để *N*-benzyl hoá phtalimit thì lại cho hiệu suất thấp và phương pháp tinh chế cũng phức tạp.

Quá trình clorosulfo hoá *N*-benzylphtalimit với tác nhân axit clorosulfonic tạo trung gian sulfoclorit cho hiệu suất cao [4], tuy nhiên sản phẩm trung gian này thường lẫn tạp, đặc biệt là phtalimit [7] dẫn đến quá trình sulfoamit hoá với NH_4OH cho hiệu suất thấp. Trong quá trình này chúng tôi đã phải sử dụng aceton để hoà tan sản phẩm sulfoclorit rồi sau đó tiến hành phản ứng sulfoamit hoá với NH_4OH. Nếu không tinh chế sulfoclorit thì quá trình sulfoamit hoá tiếp theo với NH_3 sẽ xảy ra hiện tượng vón cục, gây khó khăn quá trình phản ứng và xử lí thu sản phẩm.

Phản ứng clorosulfo hoá nhân thơm với tác nhân axit clorosulfonic xảy ra theo cơ chế thế ái điện tử S_E. Trong điều kiện phản ứng thì quá trình thế chỉ xảy ra trên vòng benzyl và sản phẩm ưu tiên vào vị trí *para*- do hiệu ứng không gian lớn của nhóm thế phthaloyl.

Về quá trình thuỷ phân dẫn chất imit thu sản phẩm: đã tiến hành mở vòng imit để tạo axit **4**, sau đó mới tiến hành thuỷ phân axit **4** trong dung dịch HCl 20 % để thu mafenit hydroclorit. Cuối cùng chuyển dạng mafenit hydroclorit thành mafenit axetat qua mafenit base. Chúng tôi không tiến hành mở vòng trực tiếp imid bằng hydrazin hydrat như tài liệu [7] do tác nhân này độc hại. Nếu tiến hành thuỷ phân trực tiếp imit **3** bằng kiềm mạnh thì trong điều kiện phản ứng khắc nghiệt có thể ảnh hưởng đến nhóm sulfonamit hoặc nếu tiến hành thuỷ phân trực tiếp imit bằng HCl bốc khói thì phải tiến hành trong ống thép, nhiệt độ rất cao 200 °C, gây khó khăn khi thực hiện phản ứng này.

Cấu trúc của các sản phẩm trung gian và mafenit axetat đã được khẳng định bằng các phương pháp phân tích phổ IR, NMR và MS. Các tín hiệu phổ cho thấy cấu trúc đúng của các chất tổng hợp.

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công được mafenit axetat qua trung gian phtalimit. Cấu trúc của sản phẩm đã được khẳng định bằng các phương pháp phân tích phổ phổ IR, NMR và MS.

Lời cảm ơn. *Xin chân thành cảm ơn Chương trình Hoá dược Bộ Công thương đã tài trợ kinh phí để thực hiện đề tài này*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Herndon D. N. *Total Burn Care*, Fourth Edition (2012).
2. Nikulina T. N. et al. *Method for the synthesis of p-aminomethylbenzene sulfonamide salts*, Pharmaceutical Chemistry Journal, **10(6)**, 776-782 (1976).
3. Angyal S. J. and Jenken S. R. *Sulfonamide*, Aust. J. Sci. Re., **3A**, 461-465 (1950).
4. Bergeim F. H. et al. *Homosulfanilamides*, J. Am. Chem. Soc., **66(9)**, 1459-1460 (1944).
5. Klarer J., Wuppertal-Elberfeld. *Benzene sulphonamide Compounds*, **US 2288531A** (1942).
6. Miller E. et al. *The Preparation of some Amino Sulfonamides*, J. Am. Chem. Soc., **62**, 2099-2103 (1940).
7. Masao Kusami et al. J. Pharm. Soc. Japan, **64(9A)**, p.51 (1944).
8. Reed F. R., Paul Low Bee. *Process for the production of para-amino-methyl-benzene-sulphonamides*, **GB 595857A** (1947).
9. Vogel A. I. *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fourth Edition, p.572, p.828 (1978).
10. Nachod F. C. et al. *Salts of α-Amino-p-toluenesulfonamide*, J. Med. Chem., **10(2)**, 273-274 (1967).
11. Nguyễn Văn Giang, Nguyễn Văn Hải, Thái Nguyễn Ngọc Minh, Nguyễn Đình Luyện. *Phương pháp mới tổng hợp mafenid acetat từ N-benzylsuccinimid*, Tạp chí Dược học, **482(56)**, 69-72 (2016).

Liên hệ: **Nguyễn Văn Giang**
Bộ môn Công nghiệp Dược
Trường Đại học Dược Hà Nội
13-15, Lê Thánh Tông, Quận Hoàn Kiếm, Hà Nội
E-mail: giangnguyendkh@gmail.com; Điện thoại: 0979630372.