



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)

CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 

1-0019800

(51)⁷ C07C 303/00, 311/37

(13) B

(21) 1-2016-01744

(22) 16.05.2016

(45) 25.09.2018 366

(43) 25.08.2016 341

(73) NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN (VN)

Số 48, đường Cầu Giấy, phường Quan Hoa, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

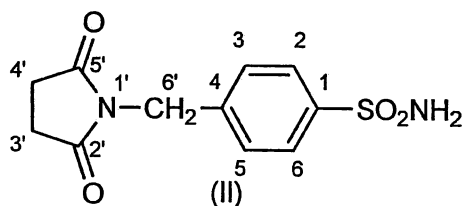
(72) Nguyễn Đình Luyện (VN), Nguyễn Văn Giang (VN), Nguyễn Văn Hải (VN),
Nguyễn Chính Khoa (VN)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Bình Minh (SUNRISE IP CO.,LTD.)

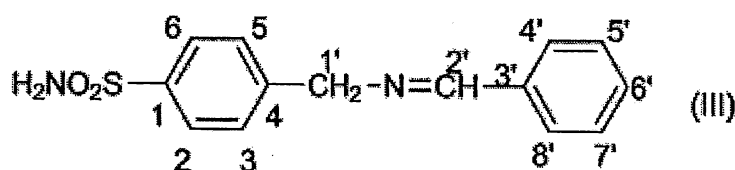
(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ 4-(AMINOMETYL)BENZENSULFONAMIT
AXETAT (MAFENIT AXETAT) TỪ N-BENZYL SUCXINIMIT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế mafenit axetat có công thức (I)
từ N-benzyl succinimit, phương pháp này bao gồm các bước:

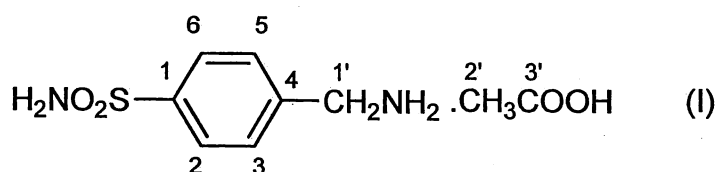
i) closulfo hóa và amit hóa N-benzyl succinimit để tạo ra N-(p-aminosulfonylbenzyl)succinimit có công thức (II);



ii) tổng hợp p-[(benzylidenamino)metyl]benzensulfonamit có công thức (III)
từ hợp chất có công thức (II):



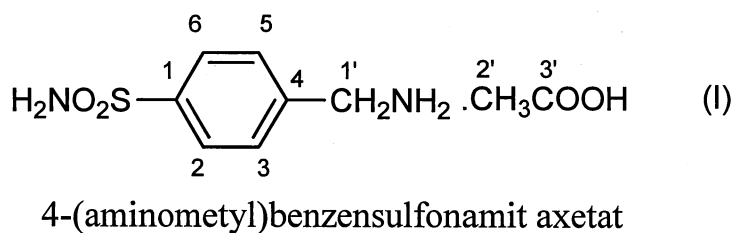
iii) thủy phân chất có công thức (III) bằng dung dịch axit axetic 15% thu
được mafenit axetat có công thức (I) mong muốn.



4-(aminometyl)benzensulfonamit axetat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

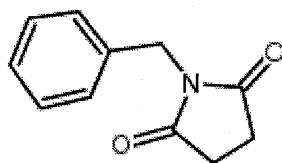
Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế mafenit axetat có công thức (I) từ *N*-benzyl succinimit.



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

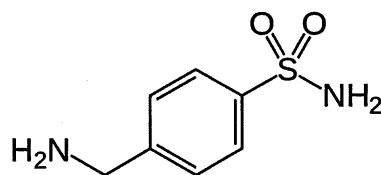
Mafenit axetat là một thuốc kháng khuẩn phổ rộng nhóm sulfonamit, nó có tác dụng đối với cả vi khuẩn Gram (+) (Gram dương) và Gram (-) (Gram âm) như *Clostridia*, *Acinetobacter baumannii*, v.v., đặc biệt có tác dụng đối với trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*). Ngoài ra, mafenit axetat còn có khả năng ngấm sâu vào phía dưới tổ chức hoại tử và viêm nhiễm, do vậy rất phù hợp để điều trị nhiễm khuẩn cục bộ. Hiện nay, mafenit axetat được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do trực khuẩn mủ xanh và các loài vi khuẩn đa kháng thuốc tại các trung tâm bỏng và chấn thương.

N-benzyl succinimit, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2$, có công thức như được mô tả dưới đây:



Hợp chất này là nguyên liệu thô dùng để tổng hợp các hóa chất quan trọng trong công nghiệp.

Mafenit, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, có công thức như được mô tả dưới đây:



Mafenit được điều chế đi từ nhiều nguyên liệu khác nhau như axetylbenzylamin, N-benzyluretan, etyl phenylaxetat, N-(4-metylbenzyliden)benzylamin, phenylnitrometan, 4-(bromometyl)benzensulfonamid, N-(4-aminobenzensulfonyl)axetamid bằng các phản ứng hữu cơ kinh điển như closulfo hóa, amit hóa, diazo hóa, khử, v.v., đã bộc lộ trong patent Mỹ số US 2,288,531A. Tuy nhiên, sáng chế này không đề cập đến hiệu suất đạt được của các quá trình phản ứng và quá trình tạo muối mafenit axetat.

Theo tạp chí J. Am. Chem. Soc, năm 1940, tập 62, các trang 2099-2103, mafenit hydroclorua được tổng hợp từ sulfanilamid qua trung gian 4-xyanobenzensulfonamid với hiệu suất 48,1%. Nhược điểm chính của phương pháp này là sử dụng các xyanua vô cơ rất độc.

Ngoài ra, theo tạp chí J. Am. Chem. Soc, năm 1944, 66 (9), các trang 1459–1460, mafenit hydroclorua được điều chế từ nguyên liệu N-benzylaxetamid (axetylbenzylamin) với hiệu suất 30,8%.

Patent Anh số GB 595,857A chỉ ra nhược điểm của phương pháp tổng hợp từ axetylbenzylamin và N-axylbenzylamin khác là giai đoạn closulfo hóa và amit hóa cho hiệu suất thấp (20-30%), trong khi đó formylbenzylamin cho hiệu suất cao hơn (50-60%). Đồng thời, quá trình loại nhóm bảo vệ cho hiệu suất tốt và tinh chế sản phẩm cuối cũng đơn giản hơn khi sử dụng nguyên liệu axetylbenzylamin.

Tạp chí chuyên ngành Pharm. Soc. Japan, năm 1944, 64(9A), trang 51 mô tả cách điều chế mafenit hydroclorua đi từ nguyên liệu sẵn có N-benzylphthalimit (chất này được điều chế từ hai nguyên liệu sẵn có là phthalimit và benzylclorua bằng phản ứng tổng hợp Gabriel).

Tạp chí chuyên ngành Yakugaku Zasshi, năm 1947, 67, trang 23 mô tả phương pháp tổng hợp mafenit qua trung gian 4-formylbenzensulfonamid: ôxy hóa *p*-toluensulfonamid bằng CrO_3 , sau đó thủy phân sản phẩm trong dung dịch H_2SO_4 loãng để thu được 4-formylbenzensulfonamid. Phản ứng của hợp chất này với hydroxylamin thu được hợp chất *p*-[(hydroxyimino)metyl]benzensulfonamid. Quá trình khử hợp chất imin này bằng các chất khử khác nhau như $\text{H}_2/\text{Pd-C}$; Zn/AcOH ; $\text{Na}(\text{Hg})$ để tạo ra mafenit.

Theo tạp chí Pharm. Chem. J, năm 1976, 10(6), các trang 776-782, mafenit được điều chế từ phenylaxetamid qua hai phản ứng chính là Hofmann và closulfo hóa. Ưu điểm nổi bật của phương pháp này là cả hai muối axetat và hydroclorua được điều chế qua trung gian imin với độ tinh khiết cao. Tuy nhiên, tiến trình phản ứng là khá phức tạp.

Patent Mỹ số US 3,497,599 A bộc lộ phương pháp điều chế mafenit axetat từ mafenit bằng phản ứng đơn giản với với axit axetic trong dung môi etanol 95% với hiệu suất là 90%.

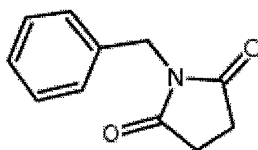
Tài liệu “Nghiên cứu tổng hợp mafenid acetat qua trung gian phthalimid và phthalamid”, Trường Đại học Dược Hà Nội, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ (2015) đã mô tả phương pháp tổng hợp mafenit axetat qua trung gian *N*-benzylphthalimit bằng các phản ứng clorosulfo hóa, sulfoamid hóa, mở vòng imit, thủy phân loại nhóm phthalyl tạo bazơ mafenit và cuối cùng là phản ứng giữa bazơ mafenit với axit axetic tạo mafenit axetat. Tuy nhiên, hiệu suất toàn quá trình tạo mafenit axetat đạt 10,1% (tính từ hợp chất *N*-benzylphthalimit).

Patent Mỹ số US 2,288,531 bộc lộ phương pháp tổng hợp các hợp chất benzensulphonamid, trong đó bao gồm mafenit. Tuy nhiên, phương pháp được mô tả trong tài liệu này không sử dụng *N*-benzyl succinimit làm nguyên liệu ban đầu và không mô tả hiệu suất thu hồi mafenit.

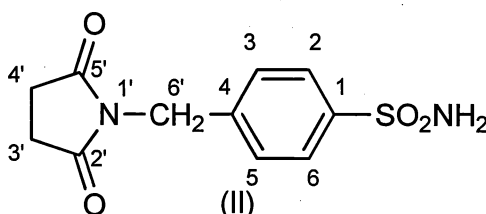
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất phương pháp điều chế mafenit axetat có công thức (I) từ N-benzyl succinimit, phương pháp này bao gồm bước:

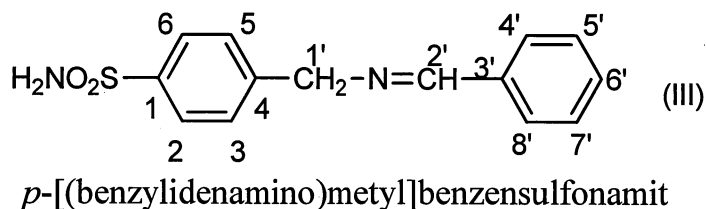
i) closulfo hóa và amit hóa N-benzyl succinimit để tạo ra N-(*p*-aminosulfonylbenzyl)succinimit có công thức (II);



(N-benzyl succinimit)



ii) tổng hợp *p*-[(benzylidenamino)metyl]benzensulfonamit có công thức (III) từ hợp chất có công thức (II):

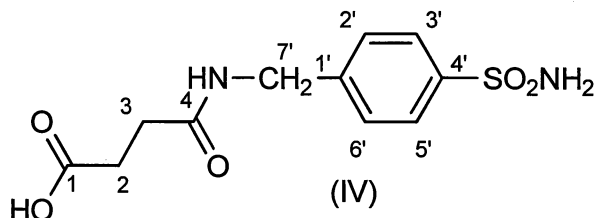


trong đó, bước tổng hợp này được thực hiện theo một trong hai cách sau đây:

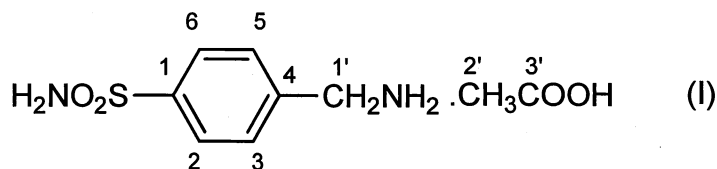
ii.1) thủy phân trực tiếp hợp chất có công thức (II) bằng dung dịch NaOH 40%, sau đó mafenit được cho phản ứng với benzaldehyt ở pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 để thu được hợp chất có công thức (III) trên đây; hoặc

ii.2) mở vòng succinimit của hợp chất có công thức (II) bằng kiềm, tốt hơn là Na_2CO_3 hoặc K_2CO_3 , để thu được axit 4-oxo-4-[(4-sulfamoylbenzyl)amino]butanoic có công thức (IV) dưới đây, sau đó axit có công thức (IV) này được thủy phân bằng

dung dịch NaOH 20%, mafenit thu được được cho phản ứng với benzaldehyt ở pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 để tạo ra chất có công thức (III) trên đây;



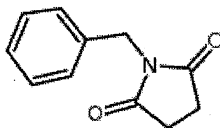
iii) thủy phân chất có công thức (III) bằng dung dịch axit axetic 15% thu được mafenit axetat có công thức (I) mong muốn.



4-(aminometyl)benzensulfonamit axetat

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế mafenit axetat có công thức (I) trên



đây từ N-benzyl succinimit,

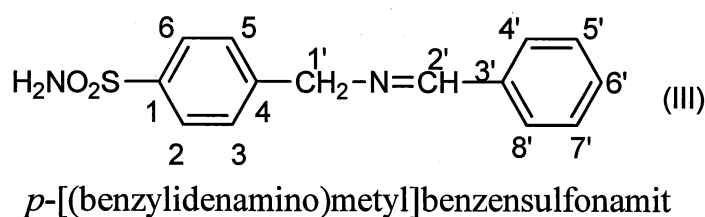
, về cơ bản bao gồm ba bước chính.

Bước thứ nhất là thực hiện closulfo hóa và axit hóa N-benzyl succinimit lần lượt bằng axit closulfonic (ClSO_3H) và dung dịch amoniac 25% với tỷ lệ mol thích hợp để thu được sản phẩm sulfochlorua với hiệu suất cao. Thông thường, quá trình closulfo hóa được thực hiện với lượng axit ClSO_3H dư hơn hai lần so với chất phản ứng N-benzyl succinimit vì theo lý thuyết để closulfo hóa 1 mol chất này được closulfo hóa cần ít nhất 2 mol ClSO_3H . Theo sáng chế, tốt hơn nếu tỷ lệ mol của chất phản ứng N-benzyl succinimit so với axit ClSO_3H nằm trong khoảng từ (1,0:2,5) đến (1,0:5,0), tốt hơn nữa là khoảng 1,0:3,5. Để tăng hiệu suất quá trình này, có thể bổ sung các chất có tính axit khác, ví dụ, SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 vào hỗn hợp phản ứng. Ngoài ra, có thể hòa tan N-benzyl succinimit trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 ,

CHCl_3 , DMF, sau đó bổ sung từ từ hỗn hợp thu được vào axit ClSO_3H để tránh quá trình phân hủy chất phản ứng và sản phẩm ưu tiên chủ yếu là đồng phân *para*. Dung môi được ưu tiên là CH_2Cl_2 . Nhiệt độ phản ứng closulfo hóa có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C , tốt hơn là khoảng 40°C .

Sản phẩm trung gian sulfoclorua được sulfoamit hóa bằng cách cho phản ứng với dung dịch amoniac 25% để thu được sản phẩm sulfonamit có công thức (II). Nhiệt độ thích hợp của phản ứng này nằm trong khoảng từ 20 đến 40°C .

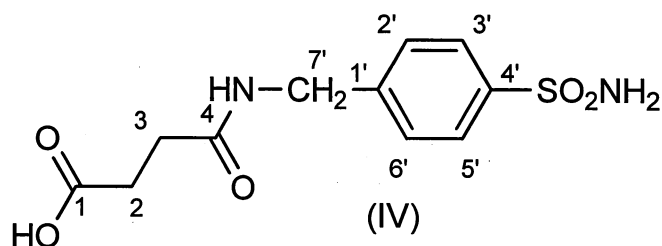
Bước thứ hai theo phương pháp của sáng chế là tiến hành phản ứng thủy phân vòng imit của hợp chất có công thức (II) để tạo ra mafenit, sau đó mafenit được cho phản ứng với benzaldehyt thu được imin có công thức (III).



Để thủy phân trực tiếp từ chất có công thức (II) thành mafenit sử dụng các bazơ mạnh như NaOH , KOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$ sẽ gặp khó khăn vì ảnh hưởng đến nhóm sulfonamit, nhóm này cũng sẽ bị thủy phân trong điều kiện môi trường kiềm do thời gian phản ứng trong môi trường kiềm kéo dài để thủy phân từ imit thành amin. Do đó, yếu tố thời gian và nồng độ kiềm, nhiệt độ phản ứng ảnh hưởng rất lớn đến hiệu suất của bước này. Bazơ được ưu tiên sử dụng theo sáng chế là dung dịch NaOH 40%, thời gian thủy phân nằm trong khoảng từ 3 đến 4 giờ, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C .

Do vòng imit khó bị thủy phân trong môi trường axit, do đó không nên tiến hành phản ứng thủy phân imit trong môi trường axit như HCl , H_2SO_4 , vì muốn phá vỡ vòng imit trong môi trường axit thì cần điều kiện phản ứng khắc nghiệt như nồng độ axit cao, nhiệt độ cao, thời gian phản ứng kéo dài dẫn đến thủy phân nhóm sulfonamit.

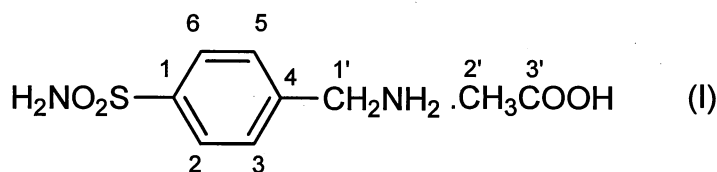
Theo một phương án khác, để giảm thời gian phản ứng thủy phân trong kiềm theo sáng chế, quá trình mở vòng succinimit còn có thể thực hiện bằng kiềm như Na_2CO_3 , K_2CO_3 , v.v., trong dung môi là nước. Tốt hơn nếu quá trình mở vòng của hợp chất có công thức (II) được thực hiện bằng cách sử dụng dung dịch Na_2CO_3 20%. Sau đó, dịch phản ứng được điều chỉnh pH về 2 bằng dung dịch HCl 5M để tạo ra hợp chất có công thức (IV).



Hợp chất có công thức (IV) được thủy phân bằng dung dịch NaOH 20% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C, trong thời gian phản ứng từ 1 đến 2 giờ để thu được mafenit.

Quá trình thủy phân imit có thể thực hiện qua một giai đoạn hay hai giai đoạn như được mô tả trên đây. Tuy nhiên, sau quá trình thủy phân bằng kiềm, có thể thu được mafenit bằng cách điều chỉnh pH của hỗn hợp phản ứng về pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10, sau đó làm lạnh hỗn hợp. Tuy nhiên cách này thường kéo theo nhiều tạp chất và cho hiệu suất thấp.

Bước thứ ba trong phương pháp theo sáng chế là thủy phân chất có công thức (III) bằng dung dịch axit axetic 15% thu được mafenit axetat có công thức (I) mong muốn.



4-(aminometyl)benzensulfonamit axetat

Bước tạo mafenit axetat có công thức (I) từ *p*-((benzylidenamino)metyl)benzensulfonamit có công thức (III) đã được mô tả trong tài liệu Pharm. Chem. J năm 1976, 10(6), các trang 776-782. Tuy nhiên, theo sáng chế

này, bước thủy phân này được thực hiện bằng cách sử dụng axit axetic có nồng độ cao hơn (15%).

Hiệu suất toàn bộ quá trình tổng hợp mafenit axetat từ N-benzyl succinimit của sáng chế là từ 30 đến 55%.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp N-(*p*-aminosulfonylbenzyl)succinimit có công thức (II)

Cho 14,0ml (0,212mol) axit closulfonic vào bình cầu một cổ dung tích 100ml và nâng nhiệt độ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55 đến 60°C. Hòa tan 10,0g (0,053mol) N-benzyl succinimit vào 20ml CH₂Cl₂, sau đó nhỏ từ từ vào axit closulfonic trên đây trong điều kiện hồi lưu. Sau khi quá trình bổ sung hoàn tất, hỗn hợp được khuấy tiếp thêm 2 giờ nữa ở nhiệt độ này. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh về nhiệt độ phòng và thêm vào hỗn hợp 30ml CH₂Cl₂, hỗn hợp thu được được bổ sung từ từ vào nước lạnh và rửa pha hữu cơ thu được bằng nước lạnh đến khi pH trung tính. Pha hữu cơ thu được được cô đặc xuống đến thể tích 20ml và thêm từ từ vào 20ml dung dịch NH₃ 25%, khuấy mạnh hỗn hợp trong 2 giờ, lọc tủa, kết tinh lại trong etanol 70% để thu được chất 9,64g hợp chất có công thức (II) (hiệu suất 68%), T_{nc} 204-205°C. IR (KBr), $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3348 (N-H_{sulfonamit}); 3121 (C-H_{thom}), 2972 (C-H_{no}); 1773 (C=O_{imit}), 1335 (O=S=O). ESI-MS (m/z): 267 ([M-H]⁻), ¹H-NMR (500MHz, MeOD), δ , ppm: 2,76 (4H, s, H-3', H-4'); 4,73 (2H, s, H-6'), 7,5 (2H, J=8,5; H-3, H-5), 7,86 (2H, dd, J₁=8,5; J₂=1,5; H-2, H-6). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 28,18 (C-3', C-4'); 40,09 (C-6'); 125,81 (C-3, C-5); 127,91 (C-2, C-6); 140,14 (C-4); 143,13 (C-1); 177,58 (C-2', C-5'). R_f = 0,44 (etylaxetat : n-hexan 7:3).

Ví dụ 2: Tổng hợp axit-4-oxo-4-((4-sulfamoylbenzyl)amino)butanoic có công thức (IV)

Cho 20,0g (0,075mol) hợp chất có công thức (II) vào bình cầu dung tích 50ml, bổ sung thêm 300,0 ml dung dịch natricarbonat 20% vào bình cầu này. Đun nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C và khuấy liên tục trong

vòng 60 phút. Để nguội bình cầu về nhiệt độ phòng, sau đó đưa pH trở về 2 bằng dung dịch HCl 5M, xuất hiện tủa trắng, lọc kết tủa và sấy để thu được 20,5g hợp chất có công thức (IV) (95,7%), T_{nc} 146-148°C, sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi n-butanol: axit axetic: nước = 9:2:2,5 cho 1 vết với $R_f = 0,69$. IR (KBr), ν_{max} (cm⁻¹): 3307 (N-H_{sulfonamit}); 3072 (C-H_{thom}), 2950 (C-H_{no}); 1691 (C=O_{amit}), 1338 (O=S=O); ESI-MS (m/z): 285 ([M-H]⁻); ¹H-NMR (500MHz, MeOD), δ , ppm: 2,57 (2H, d, J = 7; H-3), 2,65 (2H, d, J = 7; H-2), 4,47 (2H, s, H-7'), 7,48 (2H, d, J = 8; H-2', H-6'), 7,87 (2H, d, J = 8; H-3', H-5'). ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD), δ (ppm): 28,82 (C-3), 30,12 (C-2), 42,16 (C-7'), 127,38 (C-3', C-5'), 127,93 (C-2', C-6'), 142,29 (C-1'), 143,44 (C-4'), 173,32 (C-4), 174,91 (C-1).

Ví dụ 3: Tổng hợp mafenit

a) Thủy phân hợp chất có công thức (IV)

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 10,0g (0,035mol) hợp chất có công thức (IV) trong 35ml dung dịch NaOH 20% trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C. Sau khi kết thúc quá trình thủy phân, hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng và điều chỉnh về pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 bằng axit axetic băng, làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C trong 4 giờ, lọc kết tủa, kết tinh lại trong nước thu được 2,3g mafenit (hiệu suất 35,2%) sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi n-butanol:axit axetic: nước = 9:2:2,5 cho 1 vết với $R_f = 0,27$. IR (KBr, cm⁻¹, ν_{max}) 3369 (N-H_{sulfonamit}); 3192 (N-H_{amit}); 3070 (C-H_{vòng thom}); 2930, 2880 (C-H, CH₂); 1557, 1495 (C=C_{vòng thom}); 1314, 1156 (O=S=O); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4,1 (s, 2H, CH₂); 7,44 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2H, CH_{vòng thom}); 7,85 (d, J=8,5Hz, 2H, CH_{vòng thom}); 8,54 (s, 2H, NH₂); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 42,10 (CH₂); 126,23; 129,89; 138,30; 144,57; ESI-MS m/z 185 [M-H]⁻.

b) Thủy phân trực tiếp từ hợp chất có công thức (II)

Đun hỗn hợp bao gồm 10,0g (0,0373mol) hợp chất có công thức (II) với 50ml dung dịch NaOH 40% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C trong 4 giờ. Sau khi quá trình thủy phân kết thúc, hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng và điều chỉnh

về pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 bằng axit axetic băng, làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C trong 4 giờ, lọc kết tủa, kết tinh lại trong nước thu được 2,5g mafenit (hiệu suất 38,2%) sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi n-butanol:axit axetic: nước= 9:2:2,5 cho 1 vết với $R_f = 0,27$. IR (KBr, cm^{-1} , ν_{max}) 3369 (N-H_{sulfonamit}); 3192 (N-H_{amit}); 3070 (C-H_{vòng thơm}); 2930, 2880 (C-H, CH₂); 1557, 1495 (C=C_{vòng thơm}); 1314, 1156 (O=S=O); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 4,1 (s, 2H, CH₂); 7,44 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,67 (d, J=8,5 Hz, 2H, CH_{vòng thơm}); 7,85 (d, J=8,5Hz, 2H, CH_{vòng thơm}); 8,54 (s, 2H, NH₂); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 42,10 (CH₂); 126,23; 129,89; 138,30; 144,57; ESI-MS m/z 185 [M-H]⁻.

Ví dụ 4: Tổng hợp *p*-[(benzylidenamino)metyl]benzensulfonamit có công thức (III)

a) Từ hợp chất có công thức (II) bằng cách thủy phân trực tiếp và ngưng tụ với benzaldehyt.

Đun hỗn hợp bao gồm 10,0g (0,0373mol) hợp chất có công thức (II) với 50ml dung dịch NaOH 40% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C trong 4 giờ. Sau khi quá trình thủy phân kết thúc, hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng và điều chỉnh về pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 bằng axit axetic băng. Sau đó, đun nóng hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C, thêm từ từ vào hỗn hợp này 5ml (0,047mol) benzaldehyt 99%, khuấy mạnh và duy trì khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh xuống 10°C trong 4 giờ, lọc kết tủa, sấy để thu được 8,3g chất có công thức (III), hiệu suất 81,2%, T_{nc} 150-151°C.

b) Thủy phân hợp chất có công thức (IV) và ngưng tụ với benzaldehyt.

Đun nóng hỗn hợp bao gồm 10,0g (0,035mol) hợp chất có công thức (IV) trong 35ml dung dịch NaOH 20% trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C. Sau khi kết thúc quá trình thủy phân chất, hỗn hợp được đưa về nhiệt độ phòng và chỉnh về pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 bằng axit axetic băng. Sau đó, đun nóng hỗn hợp lên nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C, thêm từ từ vào hỗn hợp này 5ml (0,047mol) benzaldehyt 99%, khuấy mạnh và duy trì khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh xuống 10°C trong 4 giờ, lọc kết tủa, sấy để thu được 8,82g chất

có công thức (III), hiệu suất 92,1%, T_{nc} 150-151°C. IR (KBr, cm^{-1} , $\nu_{\max}$) 3332, 3288 (N-H_{sulfonamit}); 3182 (C-H_{vòng thơm}); 2981 (C-H); 1639 (C=N); 1328, 1149 (O=S=O). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 4,86 (s, 2H, H-1'), 7,33 (s, 2H, NH₂), 7,47-7,55 (m, 5H, H_{thơm}), 7,80-7,83 (m, 4H, H_{thơm}). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 63,14 (C-1'), 125,76 (C-2, C-6), 128,02 (C-5', C-7'), 128,15 (C-4', C-8'), 128,70 (C-3, C-5), 130,89 (C-6'), 142,63 (C-1), 143,73 (C-4), 162,55 (C-2').

Ví dụ 5: Tổng hợp mafenit axetat

a) Từ hợp chất có công thức (III)

Đun hỗn hợp bao gồm 27,4g (0,1mol) hợp chất có công thức (III) trong 50ml dung dịch axit axetic 15% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C trong 2 giờ. Sau khi quá trình thủy phân imin hoàn tất, hỗn hợp được làm lạnh xuống đến 20°C, thêm vào hỗn hợp này 50ml CH_2Cl_2 , lắc mạnh, sau đó gạn phần pha nước và rửa lại bằng 30ml dung dịch CH_2Cl_2 để loại bỏ hết benzaldehyt. Pha nước sau đó được cô dưới áp suất giảm xuống thể tích 15ml, thêm vào hỗn hợp này 60ml isopropanol (IPA), khuấy mạnh và đun nóng 80°C cho tan hoàn toàn. Làm lạnh hỗn hợp thu được xuống 10°C trong 4 giờ, lọc kết tủa và rửa bằng 30ml IPA lạnh để thu được 21,42g mafenit axetat (hiệu suất 87,1%), T_{nc} 164-167°C, R_f 0,27 (n-butanol: axit axetic: nước - 9:2:2.5); IR (KBr), $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3179 (N-H sulfonamit); 2957 (C-H no); 2643 và 2101 (N⁺-H muối amin bậc 1); 1645 và 1606 C=O (C=O axetat); 1523 (C=C thơm); 1144 (O=S=O). ESI-MS (MeOH), m/z: 187,0 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$) (CTPT: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, M = 246,28 đvC). $^1\text{H-NMR}$ (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). $^{13}\text{C-NMR}$ (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').

b) Từ mafenit

Hòa tan 7,5g (40,3 mmol) mafenit vào 40,0 mL etanol trong bình cầu một cổ dung tích 100 ml ở 70°C. Cho tiếp 2,4 mL (42 mmol) axit axetic vào hỗn hợp phản ứng. Đun hồi lưu hỗn hợp trong 0,5 giờ. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở nhiệt

độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 4 giờ để kết tinh. Lọc thu được 8,86g sản phẩm mafenit axetat hiệu suất 89,4% tính theo mafenit, T_{nc} 166-168°C, $R_f = 0,27$ (n-butanol: axit axetic: nước - 9:2:2.5).

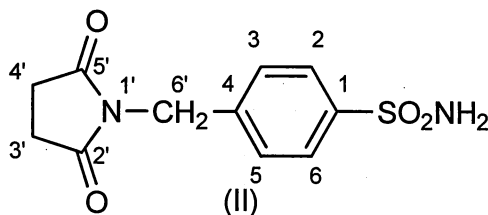
Lợi ích có thể đạt được

Sáng chế tạo ra quy trình tổng hợp mafenit axetat qua trung gian N-benzyl succinimit.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế mafenit axetat có công thức (I) từ N-benzyl succinimit, phương pháp này bao gồm các bước:

i) closulfo hóa và amit hóa N-benzyl succinimit để tạo ra N-(*p*-aminosulfonylbenzyl)succinimit có công thức (II);

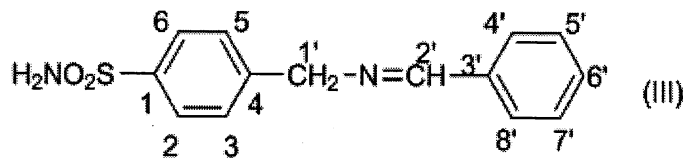


trong đó bước i) được thực hiện bằng cách closulfo hóa và sulfoamit hóa N-benzyl succinimit lần lượt bằng axit closulfonic (ClSO_3H) và dung dịch amoniác 25% với tỷ lệ mol thích hợp, và

trong đó phản ứng với axit closulfonic được thực hiện ở tỷ lệ mol của chất phản ứng N-benzyl succinimit so với axit closulfonic là khoảng từ (1,0:2,5) đến (1,0:5,0), tốt hơn là khoảng 1,0:3,5 và nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 10 đến 60°C, tốt hơn là khoảng 40°C;

trong đó sản phẩm trung gian sulfochlorua được amit hóa bằng cách cho phản ứng, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 40°C, với dung dịch amoniác 25% để thu được sản phẩm sulfonamit có công thức (II), và sau đó được kết tinh lại trong etanol 70%;

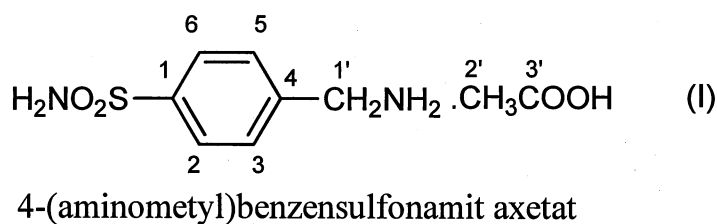
ii) tổng hợp *p*-[(benzylidenamino)metyl]benzensulfonamit có công thức (III) từ hợp chất có công thức (II):



trong đó bước tổng hợp ii) được thực hiện bằng cách thủy phân trực tiếp hợp chất có công thức (II) bằng dung dịch NaOH 40% với thời gian thủy phân nằm trong khoảng từ 3 đến 4 giờ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C, sau đó mafenit

được cho phản ứng với benzaldehyt ở pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 để thu được hợp chất có công thức (III);

iii) thủy phân chất có công thức (III) bằng dung dịch axit axetic 15% thu được mafenit axetat có công thức (I) mong muốn.



2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó N-benzyl succinimit còn tùy ý được hòa trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 , CHCl_3 , DMF, tốt hơn là CH_2Cl_2 ; sau đó bổ sung từ từ hỗn hợp thu được vào axit ClSO_3H .

3. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó trong bước i) có thể bổ sung thêm các chất có tính axit khác được chọn từ nhóm bao gồm SOCl_2 , PCl_5 , POCl_3 vào hỗn hợp phản ứng.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó bước tổng hợp ii) được thực hiện bằng cách mở vòng succinimit của hợp chất có công thức (II) bằng kiềm, tốt hơn là Na_2CO_3 hoặc K_2CO_3 , để thu được axit 4-oxo-4-[(4-sulfamoylbenzyl)amino]butanoic có công thức (IV), sau đó axit có công thức (IV) được thủy phân bằng dung dịch NaOH 20%, mafenit thu được được cho phản ứng với benzaldehyt ở pH nằm trong khoảng từ 9 đến 10 để tạo ra chất có công thức (III).

