

# An improved and scalable process for the synthesis of 5-amino-2-methylbenzenesulfonamide

Bui Thi Thanh Cham<sup>1,2</sup>, Le Anh Van<sup>1</sup>, Nguyen Thi Ngoc<sup>2</sup>, Nguyen Thu Quynh<sup>2</sup>,  
Bui Thi Luyen<sup>2</sup>, Nguyen Van Hai<sup>1</sup>, Nguyen Dinh Luyen<sup>1</sup>,  
Dao Nguyet Suong Huyen<sup>1</sup>, Nguyen Van Giang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Hanoi University of Pharmacy,  
13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi*

<sup>2</sup>*Faculty of Pharmacy, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy,  
284 Luong Ngoc Quyen, Thai Nguyen City, Thai Nguyen*

*\*Corresponding author: Nguyen Van Giang, email: giangnv@hup.edu.vn*

## ABSTRACT

**Objectives:** To improve and scale up the synthesis of 5-amino-2-methylbenzenesulfonamide (**2**) to achieve a yield of 200 g/batch from *p*-nitrotoluene. **Methods:** Utilizing reaction techniques including reductive acylation, chlorosulfonation-amidation, hydrolysis; thin-layer chromatography; measuring melting point and spectroscopic tools such as infrared (IR), mass spectrometry (MS), and nuclear magnetic resonance (<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR). **Results:** The synthesis of 5-amino-2-methylbenzenesulfonamide (**2**) from *p*-nitrotoluene has been improved in three stages at a scale of 200 g/batch, with an overall process yield of 58.4%, higher than the reported literature. The technical improvements include avoiding the use of toxic solvents such as methanol and acetone, developing a secure loading procedure, and enhancing product purification conditions to boost productivity.

*Keywords:* 5-amino-2-methylbenzenesulfonamide, pazopanib, scale-up, sulfonamide.



# Cải tiến và nâng quy mô tổng hợp 5-amino-2-methylbenzensulfonamid

Bùi Thị Thanh Châm<sup>1,2</sup>, Lê Anh Văn<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc<sup>2</sup>, Nguyễn Thu Quỳnh<sup>2</sup>,  
Bùi Thị Luyện<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Hải<sup>1</sup>, Nguyễn Đình Luyện<sup>1</sup>,  
Đào Nguyệt Sương Huyền<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Giang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Công nghệ Hóa dược, Trường Đại học Dược Hà Nội,  
13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

<sup>2</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên 284 Lương Ngọc Quyến,  
thành phố Thái Nguyên, Thái Nguyên

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Giang, email: giangnv@hup.edu.vn  
(Ngày gửi đăng: 22/6/2023 - Ngày duyệt đăng: 15/7/2023)

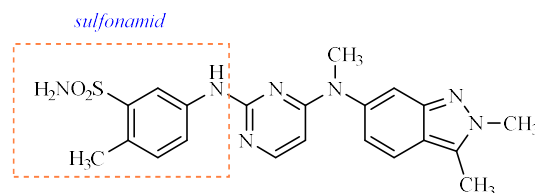
## TÓM TẮT

Mục tiêu: Cải tiến và nâng được quy mô tổng hợp 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (**2**) đạt 200 g/mẻ từ *p*-nitrotoluen. Phương pháp: Sử dụng các kỹ thuật phản ứng bao gồm: acyl hóa khử, clorosulfo hóa - amid hóa, thủy phân; phương pháp sắc ký lớp mỏng; đo điểm nóng chảy và các công cụ phổ: hồng ngoại (IR), phổ khối (MS) và cộng hưởng từ hạt nhân (<sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR). Kết quả: Đã cải tiến và nâng quy mô tổng hợp 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (**2**) từ *p*-nitrotoluen với 3 giai đoạn 200 g/mẻ, đạt hiệu suất toàn quy trình là 58,4 %, cao hơn so với các tài liệu đã công bố. Các cải tiến kỹ thuật gồm: tránh sử dụng dung môi độc hại (methanol, acetone), đưa ra phương thức nạp liệu an toàn, cải thiện điều kiện tinh chế sản phẩm để nâng cao hiệu suất.

Từ khóa: 5-amino-2-methylbenzensulfonamid, nâng quy mô, pazopanib, sulfonamid

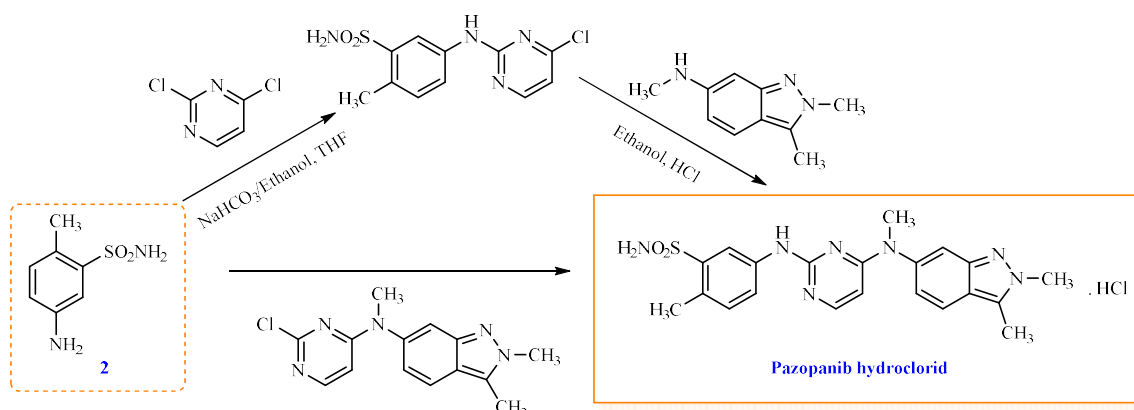
## 1. Đặt vấn đề

Pazopanib hydroclorid (Votrient, chất **1**) là thuốc ức chế đa thụ thể tyrosin-kinase được FDA phê duyệt năm 2009 và sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển (RCC), sarcoma mô mềm tiến triển (STS) đã dùng hóa trị để điều trị di căn trước đó [1,2]. Trong phân tử pazopanib (**Hình 1**), sulfonamid là một trong các hợp phần cấu tạo thành, thường được xây dựng từ hợp chất trung gian 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (**2**).

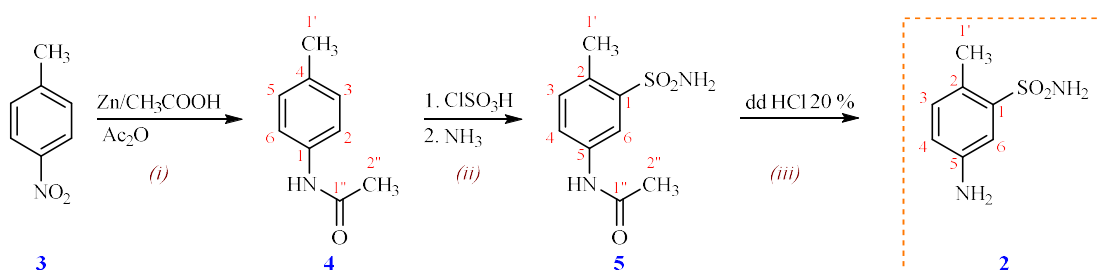


Hình 1. Hợp phần sulfonamid trong cấu trúc phân tử pazopanib

Từ chất **2**, pazopanib có thể được tổng hợp theo **2** cách: (i) Gắn chất **2** vào hợp phần indazol đã kết nối với hợp phần pyrimidin trước đó; hoặc (ii) Gắn chất **2** vào hợp phần



Hình 2. Tổng hợp pazopanib hydroclorid từ chất 2



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp 5-amino-2-methylbenzenesulfonamid (2) từ p-nitrotoluen (3)

pyrimidin trước, sau đó gắn thêm hợp phần indazol (xem Hình 2) [3-7].

Theo các công bố trước đây [3-7], các tác giả đã cải tiến quy trình tổng hợp chất 2, tuy nhiên vẫn còn một số hạn chế như: quy trình tổng hợp sulfonamid đi qua nhiều giai đoạn, quy mô nhỏ (~ 10 g/mẻ), hiệu suất không cao, dung môi của giai đoạn khử hóa là methanol độc hại, giai đoạn tinh chế là acetone dễ gây cháy nổ. Bài báo này được thực hiện với mục tiêu: *cải tiến và nâng được quy mô tổng hợp đạt 200 g/mẻ 5-amino-2-methylbenzenesulfonamid (2) từ nguyên liệu p-nitrotoluen.*

## 2. Nguyên liệu và phương pháp

### 2.1. Nguyên liệu, thiết bị

p-Nitrotoluen 99,0 % (Aladdin, Trung Quốc); acid sulfuric (98%), acid acetic, isopropanol (IPA), methanol, natri carbonat, natri hydrocarbonat kềm bột, anhydrid acetic đạt tiêu chuẩn Analytical Reagent (Xilong,

Trung Quốc); acid clorosulfonic 99,9% (số lô S6986820, Merck, Đức).

Bình cầu thủy tinh các kích cỡ (hãng Lenz, Đức), máy khuấy từ gia nhiệt MSH-20A Daihan (Hàn Quốc), máy khuấy cơ IKA RW 16 (Đức), máy đo nhiệt độ nóng chảy EZ-Melt (SRS, Mỹ), các máy đo phổ: Shimadzu (Nhật), LC MS/MS Agilent 1290/6460 (Mỹ), Bruker AV 600 MHz (Mỹ) và một số thiết bị, dụng cụ khác.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp 5 - amino - 2 - methylbenzenesulfonamid (2) được thực hiện qua 3 giai đoạn (Hình 3):

- (i) khử hóa - acyl hóa
- (ii) clorosulfo hóa - amid hóa
- (iii) thủy phân.

Sắc ký lớp mỏng (SKLM) được thực hiện trên bản mỏng silica gel F<sub>254</sub> (Merck) với hệ dung môi khai triển n-hexan : ethyl acetat = 3 : 7 (hệ A) và dicloromethan : methanol = 9 : 1 (hệ B); quan sát dưới bước sóng 254 nm. Nhiệt



độ nóng chảy ( $t^{\circ}_{nc}$ ) của các chất được đo trên máy EZ-Melt.

Cấu trúc của chất được xác định bằng các phương pháp phổ: hồng ngoại (IR), khối lượng (MS) và cộng hưởng từ hạt nhân ( $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ ). Các phổ được ghi tại cơ sở: Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (Đại học Quốc gia Hà Nội), Viện Công nghệ dược phẩm quốc gia (Trường Đại học Dược Hà Nội) và Viện Hóa học (Viện Hàn lâm khoa học và công nghệ Việt Nam).

### 3. Thực nghiệm và kết quả

#### 3.1. Tổng hợp N-(*p*-tolyl)acetamid (4) từ *p*-nitrotoluen (3)

##### Tổng hợp chất 4 ở quy mô 2 g/mẻ

Trong bình cầu 2 cổ dung tích 250 mL, hòa tan 2,00 g (14,6 mmol; 1,0 eq) *p*-nitrotoluen vào 40 mL IPA, làm lạnh xuống 5 °C. Thêm 2,2 mL (23,3 mmol; 1,6 eq) anhydrid acetic. Phân tán 4,77 g (72,9 mmol; 5,0 eq) kẽm (Zn) vào bình phản ứng. Duy trì khuấy từ, thêm tiếp 8,0 mL acid acetic vào khối phản ứng, đảm bảo nhiệt độ không vượt quá 20 °C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng (20-30 °C) trong 5 giờ. Kết thúc phản ứng, trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa tới pH 6,5-7,0. Lọc bỏ chất rắn, cô dịch lọc để loại dung môi IPA, xuất hiện kết tủa. Lọc và rửa tủa bằng nước cất, sấy khô trong tủ sấy ở 60 °C, thu được 2,03 g (hiệu suất 93,3 %) sản phẩm màu trắng;  $t^{\circ}_{nc}$  148,0-149,0 °C;  $R_f$  0,76 (hệ A).

##### Tổng hợp chất 4 ở quy mô 20 g/mẻ

Trong bình cầu 2 cổ dung tích 2 L, hòa tan 20,00 g (145,8 mmol; 1,0 eq) *p*-nitrotoluen vào 300 mL IPA (lượng dung môi này được giảm so với 400 mL theo tính toán), và làm lạnh khối phản ứng xuống 5 °C. Thêm 22,1 mL (233,3 mmol; 1,6 eq) anhydrid acetic. Phân tán 47,67 g (729,2 mmol; 5,0 eq) kẽm vào bình phản ứng. Duy trì khuấy bằng máy khuấy cơ (với tốc độ 180 vòng/phút, ở quy mô này việc khuấy từ không hiệu quả để làm lạnh, do tổng thể tích phản ứng lớn), bổ sung 80 mL acid

acetic vào khối phản ứng (được chia thành từng phần đảm bảo nhiệt độ không vượt quá 20 °C). Tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng (20-30 °C) trong 12 giờ. Kết thúc phản ứng, trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa tới pH 6,5-7,0. Lọc bỏ chất rắn, cô dịch lọc để loại IPA, xuất hiện kết tủa. Để tủa qua đêm, lọc và rửa tủa bằng nước cất, sấy khô trong tủ sấy ở 60 °C, thu được 21,00 g (hiệu suất 96,5 %) sản phẩm màu trắng;  $t^{\circ}_{nc}$  148,1-149,4 °C;  $R_f$  0,76 (hệ A).

##### Tổng hợp chất 4 ở quy mô 200 g/mẻ

Thiết lập hệ phản ứng gồm bình cầu 1 cổ dung tích 6 L, có gắn máy khuấy cơ. Hòa tan 200,0 g (1,46 mol; 1,0 eq) *p*-nitrotoluen vào 3,0 lít IPA trong bình cầu. Bổ sung 220 mL (2,33 mol; 1,6 eq) anhydrid acetic và 800 mL acid acetic, làm lạnh xuống 5 °C. Duy trì khuấy ở tốc độ 200-250 vòng/phút (tốc độ cần được tăng lên so với quy mô 20 g/mẻ để đảm bảo làm lạnh tốt và đồng đều khối phản ứng), bổ sung 477,0 g (7,30 mol; 5,0 eq) kẽm vào bình phản ứng (được chia thành từng phần đảm bảo nhiệt độ khối phản ứng không vượt quá 20 °C). Tiếp tục khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kết thúc phản ứng, trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  bão hòa tới pH 6,5-7,0. Lọc bỏ chất rắn, cô dịch lọc để loại IPA, xuất hiện kết tủa. Để tủa qua đêm, lọc và rửa tủa bằng nước cất, sấy khô trong tủ sấy ở 60 °C. Tiến hành làm 3 mẻ (3 lô) ở quy mô này, kết quả trung bình của 3 mẻ đạt 210,5 g (hiệu suất 96,7 %) sản phẩm màu trắng;  $t^{\circ}_{nc}$  148,0-149,7 °C;  $R_f$  0,76 (hệ A) hoặc 0,74 (hệ B). **ESI-MS** ( $m/z$ ): 171,8 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  (CTPT:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ ,  $M = 149,19$ ). **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\nu_{\text{max}}$ : 3290 (N-H amid); 3066 (C-H thơm); 1664 (C=O amid); 1510 (C=C thơm).  **$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 9,80 (1H, s, H-amid); 7,44 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-2, H-6); 7,07 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz, H-3, H-5); 2,23 (3H, s, H-1'); 2,01 (3H, s, H-2").  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (150 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,02 (C-1", C=O); 136,81 (C-4); 131,82 (C-1); 129,00 (C-3, C-5); 119,01 (C-2, C-6); 23,90 (C-2"); 20,39 (C-1').



### 3.2. Tổng hợp N-(4-methyl-3-sulfamoyl-phenyl) acetamid (5) từ chất 4

#### Tổng hợp chất 5 ở quy mô 2 g/mẻ

Cho 5,2 mL (78,2 mmol; 5,8 eq) acid clorosulfonic vào bình cầu 2 cổ dung tích 100 mL, làm lạnh xuống 5 °C. Khuấy từ và bổ sung 2,00 g (13,4 mmol; 1 eq) chất 4 đảm bảo nhiệt độ ở mức không quá 10 °C. Sau đó, nâng từ từ nhiệt độ đến 45 °C, duy trì khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, đến khi không còn khí (HCl) thoát ra thì hạ về nhiệt độ phòng. Sau đó, đổ từng giọt hỗn hợp phản ứng vào khoảng 50 g nước đá, duy trì khuấy, xuất hiện tủa màu trắng xám. Lọc và rửa tủa bằng nước cất lạnh đến pH 3-4. Thêm từng phần tủa này vào 2,0 ml (26,6 mmol; 2,0 eq) dung dịch amoniac 25 % lạnh, đảm bảo nhiệt độ không tăng quá 20 °C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Lọc, rửa tủa bằng nước lạnh, sấy khô ở 60 °C thu được 1,92 g (hiệu suất 62,7 %) sản phẩm màu trắng ngà;  $t_{nc}^{o}$  237,0-238,0 °C;  $R_f$  0,62 (hệ A).

#### Tổng hợp chất 5 ở quy mô 20 g/mẻ

Cho 52,0 mL (781,6 mmol; 5,8 eq) acid clorosulfonic vào bình cầu 2 cổ dung tích 1000 mL, làm lạnh xuống 5 °C, lắp đặt máy khuấy cơ. Khuấy và bổ sung 20,00 g (134,1 mmol; 1 eq) chất 4 đảm bảo nhiệt độ ở mức không quá 10 °C. Sau đó, nâng từ từ nhiệt độ đến 45 °C, duy trì khuấy hỗn hợp phản ứng đến khi không còn khí (HCl) thoát ra (khoảng 3 giờ) thì hạ về nhiệt độ phòng. Sau đó, đổ từng giọt hỗn hợp phản ứng vào khoảng 500 g nước đá trong bình cầu dung tích 2 lít, duy trì khuấy cơ với tốc độ 300 vòng/phút, xuất hiện tủa màu trắng xám. Lọc và rửa tủa bằng nước cất lạnh đến pH 3-4. Thêm từng phần tủa này vào 20,0 ml (266,0 mmol; 2,0 eq) dung dịch amoniac 25 % lạnh, đảm bảo khuấy trộn tốt (~ 200 vòng/phút) và nhiệt độ không tăng quá 20 °C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Lọc, rửa tủa bằng nước lạnh, sấy khô ở 60 °C thu được 21,03 g (hiệu suất 68,7 %) sản phẩm màu trắng ngà;  $t_{nc}^{o}$  235,5-237,7 °C;  $R_f$  0,62 (hệ A).

### Tổng hợp chất 5 ở quy mô 200 g/mẻ

Cho 520,0 mL (7,82 mol; 5,8 eq) acid clorosulfonic vào bình cầu 1 cổ dung tích 6 L, làm lạnh xuống 5 °C, lắp đặt máy khuấy cơ. Khuấy và bổ sung 200,0 g (1,34 mol; 1 eq) chất 4 đảm bảo nhiệt độ ở mức không quá 10 °C. Sau đó, nâng từ từ nhiệt độ đến 45 °C, duy trì khuấy hỗn hợp phản ứng đến khi không còn khí (HCl) thoát ra (khoảng 4 giờ) thì hạ về nhiệt độ phòng. Khí HCl thoát ra được dẫn vào dung dịch NaOH 10% thông qua hệ thống hút (bẫy) chân không. Sau đó, chuyển hỗn hợp phản ứng sang bình nhỏ giọt. Nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng vào khoảng 5 kg nước đá trong bình cầu 10 L, duy trì khuấy cơ với tốc độ 300 vòng/phút, xuất hiện tủa màu trắng xám. Lọc và rửa tủa bằng nước cất lạnh đến pH 3-4. Thêm từng phần tủa này vào 200,0 ml (2,66 mol; 2,0 eq) dung dịch amoniac 25 % lạnh, đảm bảo khuấy trộn tốt (~ 200 vòng/phút) và nhiệt độ không tăng quá 20 °C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ (theo dõi bằng SKLM). Lọc, rửa tủa bằng nước lạnh, sấy khô ở 60 °C. Tiến hành làm 3 mẻ (3 lô) ở quy mô này, kết quả trung bình của 3 mẻ đạt 214,8 g (hiệu suất 70,2 %) sản phẩm màu trắng ngà;  $t_{nc}^{o}$  233,8-236,0 °C;  $R_f$  0,62 (hệ A) hoặc 0,14 (hệ B).

**ESI-MS** (m/z): 250,7 [M + Na]<sup>+</sup> (CTPT: C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, M = 228,27). **IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>),  $\nu_{max}$ : 3358, 3169 (N-H amid); 3074 (C-H thơm); 1681 (C=O amid); 1585 và 1388 (C=C thơm); 1323 và 1163 (O=S=O sulfonamid). **<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  (ppm): 10,12 (1H, s, NH acetamid); 8,13 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz, H-6); 7,70 (1H, dd,  $J_1 = 2,4$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz, H-4); 7,33 (2H, s, NH<sub>2</sub> sulfonamid); 7,27 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz, H-3), 2,52 (3H, s, H-1'), 2,04 (3H, s, H-2'). **<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 168,59 (C-1'', C=O); 142,14 (C-1); 137,26 (C-5); 132,52 (C-2); 130,01 (C-3); 122,02 (C-4); 117,97 (C-6); 23,95 (C-2''); 19,25 (C-1').

### 3.3. Tổng hợp 5-amino-2-methyl-benzensulfonamid (2) từ chất 5

#### Tổng hợp chất 2 ở quy mô 2 g/mẻ

Cho 5,5 mL (30,8 mmol; 3,5 eq) dung dịch





acid hydrochloric 5,6 M và 2,00 g (8,8 mmol; 1 eq) chất **5** vào bình cầu 1 cổ dung tích 50 mL. Đun hồi lưu hỗn hợp (ở khoảng 100-110 °C) trong 30 phút. Để nguội hỗn hợp về nhiệt độ phòng, sau đó làm lạnh và trung hoà bằng dung dịch natri carbonat 10 % đến pH = 8, xuất hiện kết tủa. Lọc và rửa tủa bằng nước lạnh (3 lần, mỗi lần ~ 1 mL). Sấy khô ở 60 °C, thu được 1,17 g (hiệu suất 71,7 %) sản phẩm màu trắng;  $t_{nc}$  166,0-168,0 °C;  $R_f$  0,75 (hệ A).

#### Tổng hợp chất 2 ở quy mô 20 g/mẻ

Cho 55,0 mL (308,0 mmol; 3,5 eq) dung dịch acid hydrochloric 5,6 M và 20,00 g (87,6 mmol; 1 eq) chất **5** vào bình cầu 2 cổ dung tích 250 mL. Đun hồi lưu hỗn hợp (ở khoảng 100-110 °C) trong 30 phút. Để nguội hỗn hợp về nhiệt độ phòng, sau đó làm lạnh và trung hoà bằng dung dịch natri carbonat 10 % đến pH = 8, xuất hiện kết tủa. Để kết tủa lạnh qua đêm (5-10 °C). Lọc và rửa tủa bằng nước lạnh (3 lần, mỗi lần ~ 6 mL). Sấy khô ở 60 °C, thu được 14,10 g (hiệu suất 86,4 %) sản phẩm màu trắng;  $t_{nc}$  165,7-168,1 °C;  $R_f$  0,75 (hệ A).

#### Tổng hợp chất 2 ở quy mô 200 g/mẻ

Cho 550 mL (3,08 mol; 3,5 eq) dung dịch acid hydrochloric 5,6 M và 200,00 g (0,88 mol; 1 eq) chất **5** vào bình cầu 2 cổ dung tích 2 L. Đun hồi lưu hỗn hợp (ở khoảng 100-110 °C) trong 30 phút. Để nguội hỗn hợp về nhiệt độ phòng, sau đó làm lạnh và trung hoà bằng dung dịch natri carbonat 10 % đến pH = 8, xuất hiện kết tủa. Để kết tủa lạnh qua đêm (5-10 °C). Lọc và rửa tủa bằng nước lạnh (3 lần, mỗi lần ~ 50 mL). Sấy khô ở 60 °C. Tiến hành làm 3 mẻ (3 lô) ở quy mô này, kết quả trung bình của 3 mẻ đạt 140,36 g (hiệu suất 86,0 %) sản phẩm màu trắng;  $t_{nc}$  165,7-168,2 °C;  $R_f$  0,75 (hệ A) hoặc 0,25 (hệ B). ESI-MS ( $m/z$ ): 186,8 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> (CTPT:  $C_7H_{10}N_2O_2S$ ,  $M = 186,23$ ). IR (KBr,  $cm^{-1}$ ),  $\nu_{max}$ : 3402, 3363 và 3294 (N-H); 2929 (C-H no); 1612, 1500 (C=C thơm); 1308 và 1147 (O=S=O). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  (ppm): 7,12 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz, H-6); 7,11 (2H, s, NH<sub>2</sub> sulfonamid); 6,96 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,

H-3); 6,61 (1H, dd,  $J_1 = 3,0$  Hz,  $J_2 = 7,8$  Hz, H-4); 5,25 (2H, s, NH<sub>2</sub> amin thơm); 2,37 (3H, s, H-1'), <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 146,68 (C-5); 142,10 (C-1); 132,55 (C-3); 121,45 (C-2); 116,64 (C-4); 112,52 (C-6); 18,76 (H-1'').

## 4. Bàn luận

### 4.1. Về cải tiến và nâng quy mô tổng hợp N-(p-tolyl)acetamid (4)

Ở nghiên cứu trước [7], chúng tôi đã thực hiện quy trình tổng hợp N-(p-tolyl)acetamid (**4**) từ nguyên liệu p-nitrotoluen bằng phản ứng khử - acyl hóa trong cùng một giai đoạn giúp giảm thời gian phản ứng và nâng cao hiệu suất (80 %). Cụ thể như sau: Hoà tan 13,70 g (0,1 mol) 4-nitrotoluen vào 200 mL methanol và phân tán 32,50 g (0,5 mol) bột kẽm vào dung dịch thu được. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng về 0°C, nhỏ từ từ 57 mL (1 mol) acid acetic băng và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1h. Sau đó, lọc bỏ tủa, cô hết methanol và thêm vào hỗn hợp phản ứng 9,5 mL anhydrid acetic. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào 200 mL nước cất thu được tủa. Tủa được lọc, rửa bằng nước lạnh và sấy hồng ngoại thu được sản phẩm màu trắng có khối lượng 8,70 g (hiệu suất 80%).

Trên cơ sở đó, khảo sát tiếp theo của bài báo này đã giúp lựa chọn được các điều kiện tốt nhất như sau: kim loại khử hóa là Zn, dung môi là IPA. IPA có ưu điểm là ít độc hại và an toàn hơn so với methanol đã dùng trước đây [7,8]. Ngoài ra, khi xử lý phản ứng, chúng tôi đã cải tiến bằng cách: trung hòa hỗn hợp với NaHCO<sub>3</sub> đến pH 6,5-7 (để lọc loại cặn kẽm và các hợp chất của nó) và cô đặc loại bớt IPA, sau đó mới để kết tủa. Theo đó, hiệu suất tổng hợp đã được nâng lên 93,3 %, sản phẩm đạt tinh khiết về  $t_{nc}$  và SKLM, có thể dùng trực tiếp cho phản ứng sau mà không cần tinh chế.

Khi nâng quy mô phản ứng lên 20 g/mẻ, thời gian phản ứng dài hơn (12 giờ thay vì 5 giờ như dự kiến); hiệu suất của phản ứng có



tăng nhẹ (96,5 % so với 93,3 % ở quy mô 2 g/mẻ) do thời gian để kết tủa lâu hơn (để qua đêm). Khi để lạnh nước cái 24 giờ, không thấy xuất hiện thêm tủa sản phẩm, do đó, để đỡ tốn năng lượng, chúng tôi chọn điều kiện kết tủa ở nhiệt độ phòng để nâng cấp. Ngoài ra, lượng IPA cho phản ứng cũng đã được giảm xuống 300 mL (so với 400 mL theo tính toán), giúp thuận lợi cho quá trình nâng cấp.

Ở quy mô 200 g/mẻ, việc khuấy trộn là rất quan trọng, cần đảm bảo đủ lượng IPA và điều chỉnh tốc độ khuấy ở mức 200-250 vòng/phút để đảm bảo đồng đều khối phản ứng. Mặt khác, việc đưa toàn bộ lượng kẽm vào anhydrid trong IPA ngay từ đầu có thể gây mất an toàn: một lượng nhiệt cục bộ sinh ra, kích hoạt phản ứng tạo khí (hydro), gây mất dung môi và một phần chất rắn (bị lôi cuốn theo khí và hơi dung môi), khó kiểm soát phản ứng. Do đó, cách thức nạp liệu đã được hiệu chỉnh ở chỗ: kẽm được cho sau acid acetic, được cho từng phần, giúp kiểm soát nhiệt độ phản ứng thuận tiện hơn, cũng như hạn chế được sự bám dính của sản phẩm phụ (phức kẽm) trên bề mặt kẽm kim loại trong tiến trình phản ứng. Hiệu suất phản ứng thu được tương đương với quy mô 20 g/mẻ.

#### 4.2. Về cải tiến và nâng quy mô tổng hợp N-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)acetamid (5)

Giai đoạn này gồm 2 phản ứng: clor-sulfo hóa (tạo sulfonyl clorid) và amid hóa (tạo sulfonamid). Ở nghiên cứu trước [7], cần sử dụng đến aceton làm dung môi hòa tan dẫn chất sulfonyl clorid trước khi cho vào dung dịch amoniac. Trong phản ứng này, chúng tôi nhận thấy, một lượng nhiệt đáng kể phát sinh do amoniac phản ứng với acid dư (HCl và H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), gây thủy phân một phần sulfonyl clorid (thành sulfonat), cũng như khó tính toán được lượng amoniac sử dụng. Do đó, chúng tôi đã cải tiến bằng cách rửa kỹ tủa sulfonyl clorid này bằng nước đá đến pH 3-4 (loại bỏ hầu hết acid), sau đó mới cho tủa vào dung dịch amoniac. Cách này giúp kiểm soát

được lượng amoniac, ổn định phản ứng sulfonamid hóa và không cần dùng đến aceton (dễ gây cháy nổ) để trợ tan mà vẫn cho hiệu suất tương đương (62,7 %) với tài liệu [7] (61,2 %), qua đó cũng giảm được chi phí.

Khi nâng quy mô lên 20 g/mẻ, hiệu suất thu được tăng nhẹ (68,7 %) so với mẻ 2 g (62,7 %) nhờ sử dụng máy khuấy cơ đảm bảo khuấy trộn tốt hơn ở cả 2 phản ứng. Các thông số khác của phản ứng đều khá ổn định và được sử dụng để nâng cấp.

Ở quy mô 200 g/mẻ, thời gian phản ứng có kéo dài hơn so với tính toán (được theo dõi theo lượng khí thoát ra và SKLM). Các thông số phản ứng khác, và hiệu suất đều đạt tương đương quy mô 20 g/mẻ. Ở quy mô lớn, cần lưu ý kiểm soát tốc độ thoát khí (HCl) - được hỗ trợ nhờ hệ chân không hút khí và bẫy bằng dung dịch NaOH 10% để an toàn cho người làm phản ứng, cũng như tránh phát thải khí độc ra môi trường.

#### 4.3. Về cải tiến và nâng quy mô tổng hợp 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (2)

Các khảo sát ở quy mô 2 g/mẻ cho thấy, phản ứng thủy phân xảy ra nhanh, thao tác đơn giản cho hiệu suất ổn định ở 71,7 %. Ở quy mô 20 g/mẻ, chúng tôi quan sát thấy, có thể thu hồi thêm lượng sản phẩm trong nước cái bằng cách để lạnh qua đêm. Bằng cách này, hiệu suất được nâng lên 86,4 %. Quy trình đạt được ổn định ở quy mô 200 g/mẻ với hiệu suất 86,0 %.

Như vậy, qua quá trình thực nghiệm cải tiến và nâng cấp, chúng tôi đã tổng hợp được 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (2) từ *p*-nitrotoluen với hiệu suất toàn quy trình (3 giai đoạn ở quy mô 200 g/mẻ) là 58,4 %, cao hơn so với các công bố trước đây [7,8].

### 5. Kết luận

Đã cải tiến và nâng quy mô tổng hợp 5-amino-2-methylbenzensulfonamid (2) từ *p*-nitrotoluen đạt hiệu suất toàn quy trình (3 giai đoạn 200 g/mẻ) là 58,4 %, cao hơn so với các



tài liệu đã công bố. Các cải tiến kỹ thuật gồm: tránh sử dụng dung môi độc hại (methanol, acetone), đưa ra phương thức nạp liệu an toàn, cải thiện điều kiện tinh chế sản phẩm để nâng cao hiệu suất. Các chất trung gian (**4** và **5**) và

sản phẩm cuối (**2**) đều đạt tinh khiết và có cấu trúc đúng theo dữ liệu phổ. Đây là tiền đề quan trọng để nâng cấp tổng hợp pazopanib hydroclorid tại Việt Nam khi thuốc hết hạn độc quyền.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McCormack P. L. (2014), "Pazopanib: a review of its use in the management of advanced renal cell carcinoma", *Drugs*, 74(10), pp.1111-1125.
2. Frampton J. E. (2017), "Pazopanib: a Review in Advanced Renal Cell Carcinoma", *Targeted oncology*, 12(4), pp.543-554.
3. Bolor A., Cheung M., Harris P. A. et al. (2012), "Chemical compounds", *United States Patent*, US8114885B2.
4. Mei Y. C. et al. (2012), "A Novel Practical Synthesis of Pazopanib: An Anticancer Drug", *Letters in Organic Chemistry*, 9(4), pp. 276-279.
5. Reddy B. P. et al. (2013), "Process for the preparation of pazopanib using novel intermediate", *United States Patent*, US20130245262A1.
6. Xin Y. et al. (2016), "Preparation method of intermediate of pazopanib hydrochloride", *Chinese Patent*, CN103373989B.
7. Nguyễn Văn Giang và cộng sự (2018), "Nghiên cứu tổng hợp thuốc chống ung thư pazopanib hydroclorid Phần I: Tổng hợp hợp phần indazol và sulfonamid", *Tạp chí Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc*, 9(2), tr. 33-37.
8. Kim B. H. et al (2002), "Iridium-mediated one-pot reductive conversion of nitroarenes N-arylacetamides", *Tetrahedron Letters*, 44(1), pp.77-79.

## Đánh giá tác dụng chống oxy hóa

(Tiếp theo trang 9)

9. Wasowicz W., Neve J., et al. (1993), "Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage", *Clin Chem*, 39(12), pp. 2522-6.
10. Koh P. H., Mokhtar R. A., et al. (2012), "Antioxidant potential of Cymbopogon citratus extract: alleviation of carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative stress and toxicity", *Hum Exp Toxicol*, 31(1), pp. 81-91.
11. Takada Y., Noguchi T., et al (1982), "Superoxide dismutase in various tissues from rabbits bearing the Vx-2 carcinoma in the maxillary sinus", *Cancer Res*, 42(10), pp. 4233-5.
12. Conner E.M., Grisham M.B. (1996), "Inflammation, free radicals, and antioxidants", *Nutrition*, 12(4), pp. 274-277.
13. Li X., Fang P., et al. (2013), "Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers", *Journal Hematology and Oncology*, 6, pp. 19.
14. Ho S.T., Tung Y.T., et al. (2010), "Screening, determination and quantification of major antioxidants from *Balanophora laxiflora* flowers", *Food Chemistry*, 122(3), pp. 584-588.
15. Binh V.T., Duong N.T., Oanh H.V., Huyen C.T.T., Luyen B.T.T., Thao N.P., Tuyen N.M. (2022), Anti-inflammatory effects of two new stilbene-phenylpropanoid derivatives from *Chamaecrista pumila*, *Phytochemistry Letters*, 51 (2022), pp. 34-38