

# NGHIÊN CỨU SƠ LƯỢC VỀ DẪN XUẤT SULFONAMIDE VÀ QUÁ TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT SULFAETHIDOLE (ETAZOLE)

Trần Hoài Khanh\*

## TÓM TẮT

**Title:** Research about sulfonamide derivative and sulfathidole modulation.

**Từ khóa:** Etazole, sulfanilamide, kháng sinh nhóm sulfonamide

**Keywords:** Etazole, sulfanilamide, kháng sinh nhóm sulfonamide

### Lịch sử bài báo:

Ngày nhận bài: 21/3/2022

Ngày nhận kết quả bình duyệt:  
04/4/2022

Ngày chấp nhận đăng bài:  
10/4/2022

### Tác giả:

\* Trường ĐH Yersin Đà Lạt

### Email:

Tranhoai Khanh.dhtn@gmail.com

Sulfonamide là một nhóm kháng sinh có cấu trúc hóa học đặc trưng, đây là nhóm kháng sinh đầu tiên trong những kháng sinh được sử dụng trên lâm sàng. Sulfonamide là nhóm thuốc được tổng hợp hoàn toàn. Để tìm hiểu rõ hơn về kháng sinh nhóm sulfonamide, tác giả thực hiện đề tài này với nội dung giới thiệu rõ hơn về những tính chất của kháng sinh thuộc nhóm này, cũng như một số phương pháp tổng hợp một số loại kháng sinh tiêu biểu. Bên cạnh đó, tác giả giới thiệu đến người đọc một trong những kháng sinh thuộc nhóm sulfonamide, một chất kháng khuẩn được sử dụng toàn thân trong điều trị các bệnh truyền nhiễm của đường hô hấp trên, đường hô hấp và da 2-(para-aminobenzensulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (etazole) và thí nghiệm điều chế tổng hợp tại phòng thí nghiệm.

## ABSTRACT

Sulfonamide is a group of antibiotics with a characteristic chemical structure, this is the first antibiotic group in used antibiotics, today it is used for clinical purposes. Sulfonamides are a group of drugs which are fully synthetic. To learn more about sulfonamide antibiotics, the author carried out this topic with the content of introducing more clearly the essences of antibiotics, which belong to this group, as well as some methods of synthesizing some common antibiotics. In addition, the author introduces to readers one antibiotic of the sulfonamide group, an antibacterial agent used systemically in the treatment of infectious diseases of the upper respiratory tract, respiratory tract, and skin 2-( para-aminobenzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (etazole) and synthetic modulation experiment in the laboratory.

## GIỚI THIỆU VÀ ĐẶT VẤN ĐỀ

Vấn đề kháng sinh đã mang tính toàn cầu và đặc biệt nổi trội ở các nước đang phát triển với gánh nặng của các bệnh nhiễm khuẩn. Các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, đường hô hấp, các bệnh lây truyền qua đường tình dục và nhiễm khuẩn bệnh viện là các nguyên nhân hàng đầu có tỷ lệ tử vong cao ở các nước đang

phát triển. Để khống chế và giảm thiểu hiện trạng kháng kháng sinh thì đơn giản nhất, tối thiểu nhất, bệnh nhân cần hiểu được tác dụng dược lý, nhằm sơ lược về cơ chế của thuốc, chỉ định và tác dụng như thế nào là hiệu quả. Vì vậy, bài báo này sẽ đề cập sơ lược về kháng sinh thuộc nhóm sulfonamide và giới thiệu đến đọc giả thí nghiệm điều chế etazole (Nguyễn Trọng Nơi, 2015).

**Các chế phẩm sulfonamide** là nhóm thuốc kháng khuẩn phổ rộng đầu tiên được ứng dụng trong y học thực tế. Sulfanilamide là một chất kháng khuẩn sulfonamide, một nhóm hóa chất có nguồn gốc từ para-aminobenzenesulfonamide. Sulfanilamide sử dụng chủ yếu để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn, chúng là những chất kháng khuẩn hóa trị liệu đầu tiên sử dụng rộng rãi trong y học thực tế, được sử dụng trong chiến tranh thế giới thứ II để giảm đáng kể tỷ lệ tử vong so với các cuộc chiến tranh trước đó.

**Thí nghiệm tổng hợp 2-(para-aminobenzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (Etazole)** từ hai chất ban đầu là acid propionic và thiosemicarbazide. Etazole – có màu trắng hoặc trắng pha chút vàng, dạng tinh thể bột, không mùi. Thực tế không tan trong nước và

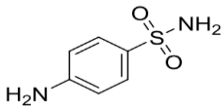
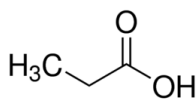
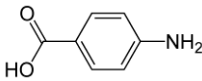
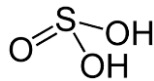
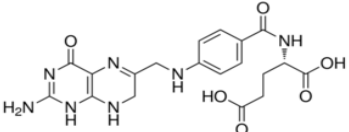
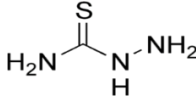
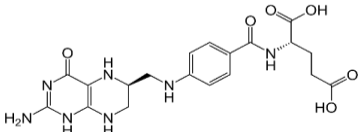
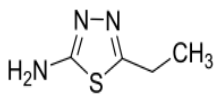
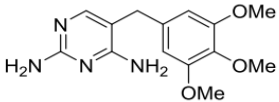
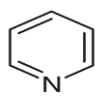
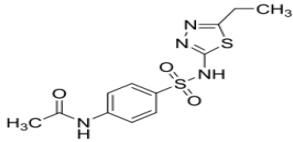
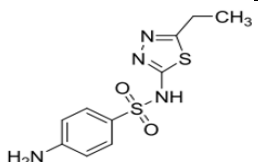
ether, ít tan trong rượu, ít tan trong dung dịch axit, dễ tan trong dung dịch kiềm. Etazole là một chất kháng khuẩn được sử dụng toàn thân trong điều trị các bệnh truyền nhiễm của đường hô hấp trên, đường hô hấp và da.

## TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU, CƠ SỞ LÝ THUYẾT

### 1. Dẫn xuất của sulfonamide

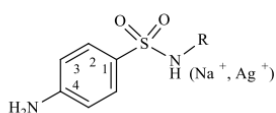
Bên cạnh việc nghiên cứu sơ lược về tính chất vật lý, hóa học, dược lý, dược lực của sulfanilamide, một số phương pháp điều chế kháng sinh thuộc nhóm sulfonamide, bài báo còn đề cập đến cơ chế tác động của vi khuẩn sulfanilamide dựa trên sự tương đồng về cấu trúc của chúng với acid para-aminobenzoic. Và nghiên cứu về etazole cũng như phương pháp điều chế tổng hợp chúng trong phòng thí nghiệm.

Chú thích, rút gọn

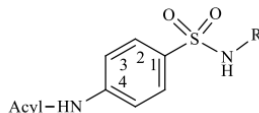
ulfanilamide		Acid propionic	
Acid para-aminobenzoic (PABA)		Acid sulfuric	
Acid dihydrofolic		Thiosemicarbazi de	
Acid tetrahydrofolic		2-amino-5-etyl-1,3,4-thiadiazole	
Trimethoprim		Pyridine	
2-(para-acetylamino-benzene sulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole		Methanol	CH <sub>3</sub> OH
2-(para-aminobenzenesulfamido)-5-etyl-1,3,4-thiadiazole (Etazole)		Dichloromethane	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>

Sulfonamide là tác nhân hóa trị liệu tổng hợp, chất kháng khuẩn, dẫn xuất của

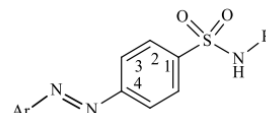
amit axit sulfanilic, thuộc một trong ba nhóm chính (Mashkovsky M. D., 2012)



I



II



III

R = H, Ar, Alk, Acyl = Phthalyl

Nhóm thứ nhất (I): Thuốc có nhóm amin thơm chính không thay thế và các chất thay thế trong nhóm sulfamide (có thể ở dạng muối natri và bạc) - nhóm nhiều nhất (natri sulfacetamide, sulfadimidine, bạc sulfadiazine, sulfatiazole, v.v. ...);

Nhóm thứ hai (II): Thuốc trong đó một nguyên tử hydro trong nhóm amin chính được thay thế (ví dụ, do kết quả của phản ứng acyl hóa) và trong nhóm sulfonamide bởi các gốc khác nhau (phthalylsulfathiazole, phthalylsulfapyridazine);

Nhóm thứ ba (III): Thuốc có chứa nhóm azo thu được do quá trình diazo hóa nhóm amin chính của sulfonamide và tiếp tục ghép nối azo, ví dụ, với axit salicylic (salazodine, salazosulfapyridine, salazodimethoxine).

Các chế phẩm sulfonamide là nhóm thuốc kháng khuẩn phổ rộng đầu tiên được ứng dụng trong y học thực tế. Lần đầu tiên, sulfonamide (streptocide) được tổng hợp bởi nhà hóa học người Áo Paul Gelmo vào năm 1908, nhưng các đặc tính y học độc đáo của nó chỉ được thiết lập 27 năm sau đó. Hoạt động hóa trị liệu của sulfonamid được phát hiện vào năm 1935 bởi nhà khoa học Gerhard Domagk, người đã công bố các nghiên cứu về hoạt tính cao của prontosil (red streptocide), được tổng hợp như một loại thuốc nhuộm, trong một mô hình nhiễm trùng liên cầu. Chẳng bao lâu, cùng năm

1935, công trình của vợ chồng Trefuel và các đồng nghiệp đã chứng minh rằng prontosil được phân cắt trong cơ thể để tạo thành sulfanilamide tự do (streptocide), có tác dụng kháng khuẩn. Vài tháng sau khi Domagk xuất bản, một phương pháp công nghiệp để thu được chất streptocide đã được phát triển ở nước ta, và trong những năm tiếp theo, việc sản xuất các sulfonamide khác đã được thành lập. Việc nghiên cứu các dẫn xuất sulfanilamide ở Liên Xô được thực hiện dưới sự hướng dẫn của Giáo sư O.Y. Magidson và Giáo sư M.V. Rubtsov, cũng như chi nhánh Sverdlovsk - dưới sự hướng dẫn của Giáo sư I.Ya. Postovsky. Sau đó, trên cơ sở phân tử sulfonamide, một số lượng lớn các dẫn xuất của nó đã được tổng hợp, một số được sử dụng rộng rãi trong y học. Việc tổng hợp các cải biến khác nhau của sulfonamide được thực hiện theo hướng tạo ra các loại thuốc hiệu quả hơn, tác dụng kéo dài và ít độc hơn (Padeyskay E. N., 2010). Trong những thập kỷ qua, do việc sử dụng rộng rãi thuốc kháng sinh và fluoroquinolones, cũng như sự kháng thuốc của một số vi sinh vật, sulfonamid bị hạn chế chỉ định sử dụng. Tuy nhiên, chúng vẫn giữ được hoạt tính cao chống lại bệnh tim, toxoplasma, sốt rét. Ngoài ra, mặc dù có “kinh nghiệm” dược lý khổng lồ (lịch sử sử dụng sulfonamide đã hơn 80 năm), những loại thuốc này vẫn được kê đơn cho các bệnh truyền nhiễm khác nhau. Sulfonamid vẫn là nhóm có nhu cầu về mặt lâm sàng và quan

trọng về mặt xã hội. Ngoài ra, chúng được sử dụng như một loại thuốc dự trữ hoặc thuốc thứ hai, cần thiết trong trường hợp không hiệu quả hoặc không dung nạp được các chất hóa trị liệu mới, hoạt động hơn, cũng như khi không có thuốc thứ hai trên thị trường được phẩm (Giungietu G. I., 2000).

Sulfanilamide (hay viết là Sulphanilamide) là một chất kháng khuẩn sulfonamide, một nhóm hóa chất có nguồn gốc từ para-minobenzenesulfonamide. Có dạng bột màu trắng, tan tự do trong aceton, không tan trong methylene chloride, ít tan trong rượu, hòa tan nhẹ trong nước. Sulfanilamide hòa tan trong các axit khoáng pha loãng. Nó cũng hòa tan trong các dung dịch kiềm hydroxit.

Sulfanilamide được chuẩn bị vào năm 1908 bởi nhà khoa học người Áo Paul Josel Jakob Gelmo (1879-1961). Và được cấp bằng sáng chế vào năm 1909.

Sulfanilamide sử dụng chủ yếu để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn, chúng là những chất kháng khuẩn hóa trị liệu đầu tiên sử dụng rộng rãi trong y học thực tế. Sulfanilamide được sử dụng trong chiến tranh thế giới thứ II để giảm đáng kể tỷ lệ tử vong so với các cuộc chiến tranh trước đó. Ngày nay, sulfanilamide được sử dụng để điều trị nhiễm nấm âm đạo (Granik V. G., 2001).

### **1.1. Tính chất vật lý – hóa học**

Sulfonilamide có màu trắng hoặc trắng pha chút vàng, chất kết tinh không mùi. Các trường hợp ngoại lệ là các dẫn xuất salazo có màu da cam (nhóm III). Sulfonilamide ít tan hoặc thực tế không tan trong nước và trong các dung môi hữu cơ như etanol, ete, cloroform.

Sulfanilamide (streptocid) ít tan trong etanol; aceton là dung môi tốt cho nhiều sulfonilamide. Các muối natri của sulfonilamide (natri sulfacetamide) dễ hòa tan trong nước và metanol, thực tế không

hòa tan hoặc ít hòa tan trong các dung môi hữu cơ khác.

Tính tan trong axit và dung dịch kiềm là do tính chất lưỡng tính của hầu hết các sulfonilamide. Các tính chất chính của sulfonilamide là do sự hiện diện của nhóm amin thơm chính ( $\text{NH}_2\text{-Ar}$ ) và theo quy luật, có thể hòa tan trong axit để tạo thành muối bị thủy phân cao trong dung dịch. Nhưng tính chất axit của sulfonamit rõ ràng hơn do nhóm sulfa ( $-\text{SO}_2\text{-NH-}$ ) có chứa nguyên tử hydro di động, do đó chúng hòa tan trong kiềm và tạo thành muối, và cũng tạo thành các hợp chất phức tạp với kim loại nặng. các ion (đồng, coban, bạc, sắt, v.v.).

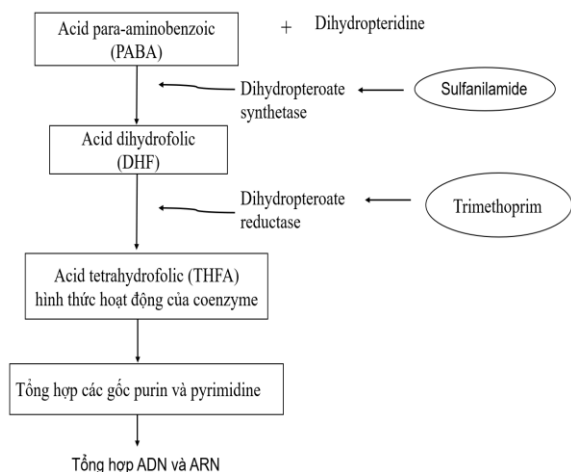
Sulfonilamide hấp thụ ánh sáng trong vùng cực tím (UV), vùng nhìn thấy và vùng hồng ngoại (IR) của quang phổ.

Các tính chất hóa học của sulfonilamide là do sự hiện diện của một nhóm amin thơm chính, một nhóm sulfa và một vòng thơm được kích hoạt bởi một nhóm amin.

### **1.2. Cơ chế**

Thuốc sulfa kháng khuẩn có tác dụng kìm khuẩn, tức là chúng ức chế sự sinh sản của vi sinh vật (vi khuẩn, một số động vật nguyên sinh), mà không trực tiếp gây ra cái chết cho chúng.

Cơ chế tác động của vi khuẩn sulfanilamide (sơ đồ 1) dựa trên sự tương đồng về cấu trúc của chúng với acid para-aminobenzoic (PABA) và bao gồm ức chế enzym dihydropteroate synthetase, cơ chất của nó là PABA. Do đó, quá trình tổng hợp acid dihydropteroic bị gián đoạn. Hậu quả của việc này là giai đoạn quá trình tổng hợp acid dihydrofolic từ chất dihydropteroc, và sau đó acid tetrahydrofolic từ dihydrofolic. Axit tetrahydrofolic cần thiết cho quá trình tổng hợp các gốc purin và pyrimidine. Kết quả là, quá trình tổng hợp axit nucleic bị ngăn chặn, dẫn đến ức chế sự phát triển và sinh sản của vi sinh vật.



**Sơ đồ 1. Cơ chế hoạt động của sulfanilamide và trimethoprim**

Sulfanilamide không làm gián đoạn quá trình tổng hợp acid dihydrofolic trong tế bào của vi sinh vật, vì vi sinh vật này không tổng hợp mà sử dụng acid dihydrofolic đã được tạo sẵn.

Trong môi trường có nhiều PABA (mủ, phân hủy mô), sulfanilamide không hiệu quả. Vì lý do tương tự, chúng có ít tác dụng khi có sự hiện diện của procaine và benzocain, được thủy phân để tạo thành PABA. Sử dụng sulfanilamide kéo dài dẫn đến sự xuất hiện của sự kháng thuốc từ vi sinh vật.

Ban đầu, sulfanilamide có hoạt tính chống lại nhiều loại vi khuẩn gram dương và gram âm, nhưng hiện nay nhiều chủng tụ cầu, liên cầu, phế cầu, lậu cầu, não mô cầu đã trở nên kháng thuốc.

Sulfanilamide vẫn duy trì hoạt tính chống lại nocardia, toxoplasma, chlamydia, bệnh bạch cầu sốt rét và xạ khuẩn.

Ở hai bước cuối cùng trong giai đoạn tạo ra acid tetrahydrofolic được phép diễn ra, trong đó tác dụng của việc sử dụng phối hợp các loại thuốc lớn hơn tổng tác dụng của hai tác dụng riêng rẽ. Trong trường hợp này, trimethoprim ức chế sự giảm acid

dihydrofolic với sự hình thành axit tetrahydrofolic.

Sự kết hợp 2 với các chất như sulfamethoxazole hoặc sulfamonometoxin giúp chống lại nhiễm trùng tốt hơn và chống kháng thuốc sulfanilamide.

**1.3. Tính chất dược lý**

Sulfonamide hoạt động kìm hãm, tức là chúng tạm thời ngăn chặn khả năng sinh của vi sinh vật. Sulfonamide có hoạt tính hóa trị liệu trong các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gram dương và gram âm, một số nguyên sinh vật (tác động gây bệnh, bệnh toxoplasma), chlamydia (bệnh mắt hạt, bệnh paratrachoma). Các chế phẩm sulfanilamide được sử dụng để chống lại các nhiễm trùng, tùy thuộc vào các thông số dược lý của chúng. Vì vậy, thuốc dễ hấp thu tương đối phổ biến, những chất khó hấp thu chủ yếu được sử dụng để chống nhiễm trùng đường tiêu hóa, và những chất được đào thải chủ yếu ở dạng không đổi qua thận được sử dụng để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu.

Trong mọi trường hợp, hoạt động của chúng chủ yếu liên quan đến sự hình thành của vi sinh vật cần thiết cho sự phát triển của các yếu tố tăng trưởng - axit folic và dihydrofolic và các chất khác, phân tử trong đó bao gồm axit para-aminobenzoic. Cơ chế hoạt động liên quan đến sự giống nhau về cấu trúc của đoạn sulfanilamide với PABA, một cơ chất của enzyme dihydropteroate synthetase tổng hợp axit dihydropteroic, dẫn đến sự ức chế cạnh tranh của enzym dihydropteroate synthetase. Điều này dẫn đến sự gián đoạn trong quá trình tổng hợp axit dihydrofolic từ axit dihydropteroic, và sau đó là axit tetrahydrofolic, và kết quả là làm gián đoạn quá trình tổng hợp axit nucleic ở vi khuẩn, sự ức chế cạnh tranh của các enzym vi khuẩn bằng các loại thuốc này

đòi hỏi phải duy trì nồng độ thuốc đủ cao, và do đó liều lượng tương đối cao.

Ví dụ, streptocid I được bôi trực tiếp lên vết thương. Liều lượng thuốc không đủ, vi phạm trình tự quản lý hoặc quá trình điều trị bị gián đoạn có thể dẫn đến sự nhân lên của các vi sinh vật kháng lại chất này.

#### 1.4. Tính chất dược động học

Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột (trừ loại sulfaguanidin), 70 - 80% liều uống vào được máu, gắn với protein huyết tương 40 - 80%, nồng độ tối đa đạt được sau 2h - 4h.

Từ máu, sulfamid khuếch tán rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tủy (bằng 1/2 hoặc tương đương với nồng độ trong máu), qua rau thai, gây độc.

Các quá trình chuyển hóa chủ yếu ở gan của sulfamid gồm: Acetyl hóa, từ 10- 50% tùy loại. Các sản phẩm acetyl hóa rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận. Các sulfamid mới có tỷ lệ acetyl hóa thấp (6 - 16%) và sản phẩm acetyl hóa lại dễ tan. Hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin), rất dễ tan. Oxy hóa. Thải trừ: Chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hóa (25 -60% trong nước tiểu) không tan, tạo tinh thể có thể gây đá máu hoặc vô niệu. Vì vậy, cần uống nhiều nước (1g/ 0,5 lít).

Trên thực tế, các sulfonamid không khác nhau về phổ hoạt động. Sự khác biệt chính giữa các sulfonamid nằm ở các đặc tính dược động học của chúng.

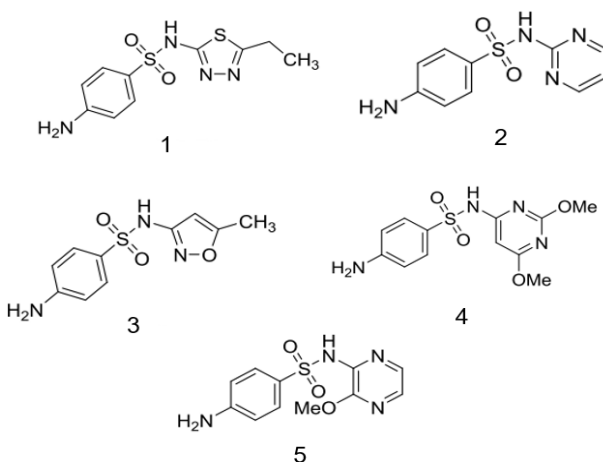
1. Sulfanilamide cho hoạt động hấp thụ lại (hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa)

Thời gian tác dụng ngắn ( $t_{1/2} < 10$  giờ): Sulfanilamide (Streptocid), sulfathiazole (Norsulfazole), sulfaethidole (Etazole), sulfacarbamide (Urosulfane), sulfadimidine (Sulfadimezine).

Thời gian tác dụng trung bình ( $t_{1/2}$  10 - 24 giờ): Sulfadiazine (Sulfazine), sulfamethoxazole.

Thời gian tác dụng kéo dài ( $t_{1/2}$  24 - 48 giờ): Sulfadimethoxine, sulfamonomethoxine

Thời gian tác dụng kéo dài thêm ( $t_{1/2} > 48$  giờ): Sulfamethoxypyrazine (Sulfalane).



**Hình 1.** Sulfanilamide cho hoạt động hấp thụ lại

1 - Etazole; 2 - Sulfazine; 3 - Sulfamethoxazole; 4 - Sulfadimethoxine; 5 - Sulfalane

2. Sulfanilamide hoạt động trong lòng ruột (kém hấp thu qua đường tiêu hóa): Phthalylsulfathiazole (Ftalazol), sulfaguanidine (Sulgin).

3. Sulfanilamide dùng tại chỗ: Sulfacetamide (Sulfacyl natri, Albucid), sulfadiazine bạc, bạc sulfathiazole (Argosulfan).

4. Các chế phẩm kết hợp của sulfanilamide và salicylic acid: Salazosulfapyridine (Sulfasalazine), Salazopyridazine (Salazodin), Salazodimethoxine.

5. Các chế phẩm kết hợp của sulfonamid với trimethoprim: Lidaprim, sulfatone, poteseptil (Granik V. G., 2001).

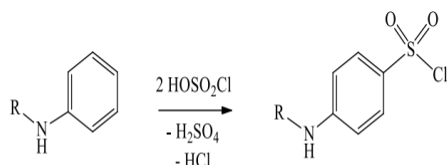
### 1.5. Một số phương pháp tổng hợp sulfanilamide

Phần này trình bày một số phương pháp tổng hợp sulfanilamide (streptocide), sulfaguanidine (sulgin), natri sulfacetamide (sulfacyl natri), sulfatiazole (norsulfazole), sulfadimidine (sulfadimezin). Để thu được sulfonilamide, người ta sử dụng phương pháp chung, được sử dụng rộng rãi trong quá trình tổng hợp sulfanilamide (streptocide), và các phương pháp cụ thể được sử dụng trong quá trình tổng hợp phần còn lại của các loại thuốc trên.

Trong phương pháp chung để tổng hợp sulfonilamide sản phẩm ban đầu là các dẫn xuất anilin với nhóm amin thơm chính được thay thế (axetanilit, formanilid, N-phenylmethylurethane, v.v.), điều này làm cho nó có thể bảo vệ nhóm amin chính khỏi những thay đổi trong quy trình sự tổng hợp. Xét về khía cạnh kinh tế, việc sử dụng như là một nguyên liệu của N-phenylmethylurethane (phenylcarbamic acid methyl ester) (Soldatenkov A. T., 2001; Rubsov M. V., 1971).

Sơ đồ tổng hợp để tổng hợp các chế phẩm sulfanilamide bao gồm ba giai đoạn chính:

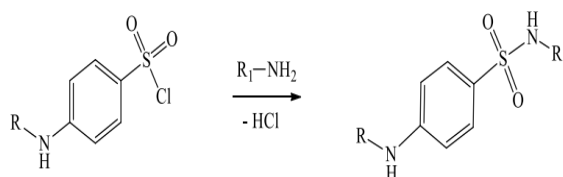
1. Giai đoạn sulfochlorination - tương tác của các anilid thay thế với axit chlorosulfonic (axit sulfuric clorua) để tạo thành arylsulfonyl clorua:



R = CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>3</sub>CO.

**Sơ đồ 2.** Phản ứng tổng hợp arylsulfonyl clorua

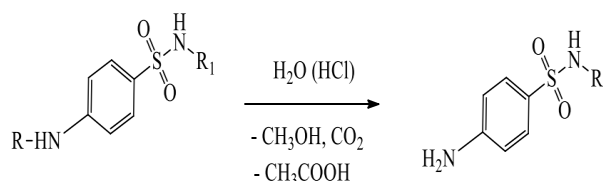
2. Giai đoạn amino hóa - arylsulfonyl clorua phản ứng với amoniac hoặc các dẫn xuất của amin:



R = CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>3</sub>CO.

**Sơ đồ 3.** Phản ứng amino hóa arylsulfonyl clorua

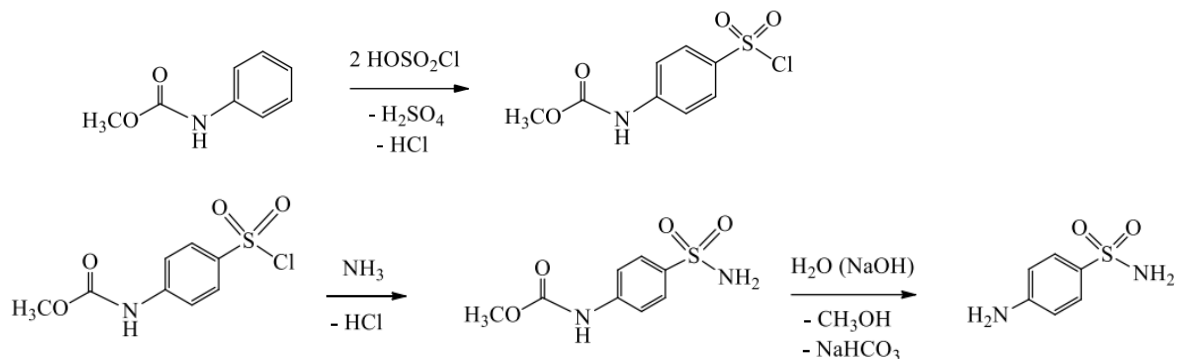
3. Giai đoạn thủy phân - thủy phân bảo vệ uretan hoặc axetyl và thu được sulfanilamide có nhóm amin thơm chính:



R = CH<sub>3</sub>OCO, CH<sub>3</sub>CO.

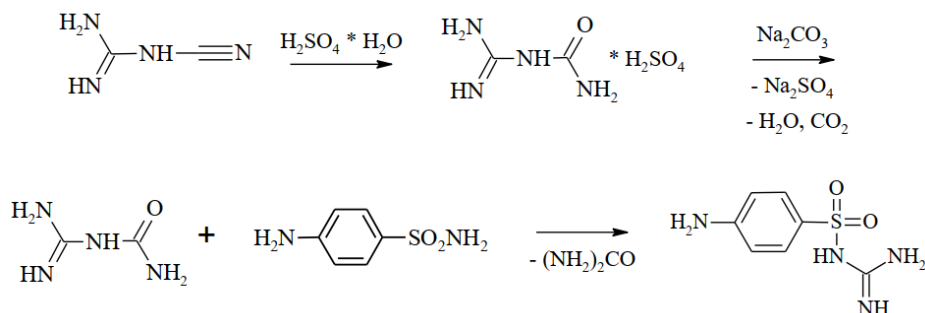
**Sơ đồ 4.** Phản ứng thủy phân tạo sulfanilamide

**Điều chế sulfanilamide (streptocide):** Có nhiều cách khác nhau để tổng hợp streptocide. Xét về mặt kinh tế nhất là tổng hợp streptocide từ N-carbomethoxysulfonyl clorua, thu được bằng tác dụng của một lượng dư axit chlorosulfonic trên N-phenylmethylurethane. Trong quá trình tổng hợp tiếp theo của streptocide, N-carbomethoxysulfonyl clorua được xử lý bằng amoniac (giai đoạn amid hóa), sau đó nhóm uretan bị thủy phân với sự có mặt của natri hydroxit hoặc axit clohydric (giai đoạn thủy phân), trong trường hợp tổng hợp streptocide, ưu tiên sử dụng natri hydroxit (Ovtrínikova E. A., 2009).



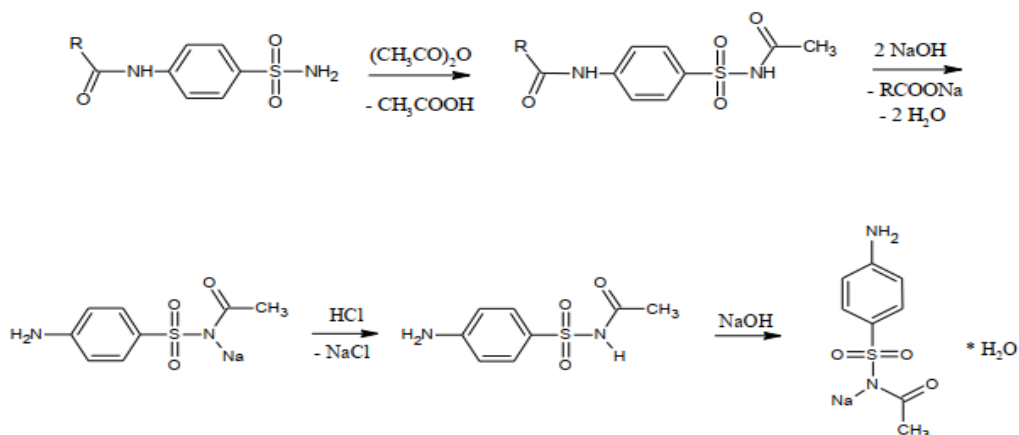
**Sơ đồ 5.** Điều chế sulfanilamide (streptocide)

**Tổng hợp sulfaguanidine (sulgin):** cách thủy phân N-xyanoguanidine với axit sulfuric (Agudina R. I., 2008)  
 Sulgin được tổng hợp bằng cách hợp nhất streptocide với guanylurea, thu được bằng



**Sơ đồ 6.** Tổng hợp sulfaguanidine (sulgin)

**Tổng hợp natri sulfacetamide (sulfacyl natri):** Sulfacyl natri thu được từ N<sup>4</sup>-acylsulfanilamide, phản ứng đầu tiên với anhydride acetic để tạo thành N<sup>1</sup>-axetyl-N<sup>4</sup>-acylsulfanilamidit, sau đó được thủy phân bằng kiềm và chuyển dạng axit của sulfacyl, được chuyển thành muối natri của sulfacyl (Rubsov M. V., 1971)

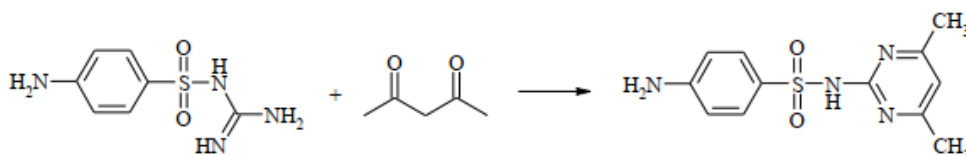


**Sơ đồ 7.** Điều chế natri sulfacetamide (sulfacyl natri)



**Tổng hợp sulfadimidine (sulfadimesine):** Sulfadimesine thu được bằng cách ngưng tụ 4-

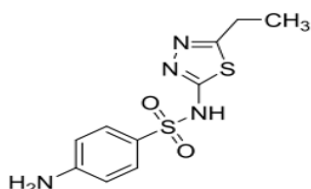
aminobenzenesulfonylguanidine (sulgin) với acetylacetone (2,4-pentanedione) khi có mặt axit axetic (Rubsov M. V., 1971)



### Sơ đồ 8. Điều chế sulfadimidine (sulfadimesine)

## 2. Etazole:

### 2.1 Tính chất của etazole



$C_{10}H_{12}N_4O_2S_2$ ;  $M=284.36$  g/mol

2- (para-aminobenzenesulfamido) -5-ethyl-1,3,4-thiadiazole

Tên gọi khác: Sulfaethidole, sulfaethidol, etazole, sulfaethylthiadiazole, globucid.

Etazole – có màu trắng hoặc trắng pha chút vàng, dạng tinh thể bột, không mùi. Thực tế không tan trong nước và ether, ít tan trong rượu, ít tan trong dung dịch axit, dễ tan trong dung dịch kiềm. Nhiệt độ nóng chảy 190–191°C.

Etazole là một chất kháng khuẩn được sử dụng toàn thân trong điều trị các bệnh truyền nhiễm của đường hô hấp trên, đường hô hấp và da. Thuốc được sản xuất dưới dạng: Viên nén chứa 250 và 500mg hoạt chất; dung dịch tiêm với liều lượng 100 và 200mg.

**Đặc tính dược lý:** Thuốc này thuộc nhóm sulfanilamide. Etazole thể hiện tác dụng kháng khuẩn đáng kể nhắm vào liên cầu, phế cầu, màng não, cầu khuẩn, vi sinh vật kỵ khí gây bệnh, Escherichia coli, và tác

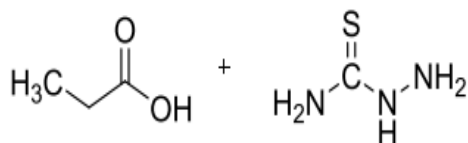
nhân gây bệnh kiết lỵ. Thuốc được đặc trưng bởi độc tính thấp, nó được dung nạp tốt bởi bệnh nhân. Bên cạnh đó, thuốc có tác dụng kháng khuẩn chống lại gonococci, streptococci, meningococci, phế cầu, Escherichia coli, tác nhân gây bệnh lỵ và vi sinh vật kỵ khí gây bệnh. Cơ chế hoạt động của thuốc là do vi phạm quá trình tổng hợp axit tetrahydrofolic, cần thiết cho sự tổng hợp pyrimidine và purine - sự tăng trưởng, phát triển và sinh sản của vi sinh vật. Thuốc được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Etazole theo hướng dẫn không dẫn đến sự hình thành các tinh thể trong đường tiết niệu, không ảnh hưởng đến hình ảnh lâm sàng của máu. Sự biến đổi hóa học trong cơ thể diễn ra ít hơn so với các sulfonamid khác. Chuyển hóa sinh học diễn ra trong gan với sự hình thành của các chất chuyển hóa acetyl hóa (không hoạt động). Nó được bài tiết ra khỏi cơ thể với nước tiểu hầu như không thay đổi. Thời gian bán thải là 7 giờ.

Bên trong cơ thể, nó trải qua quá trình hấp thụ nhanh chóng và sau đó acetyl hóa ít so với các sulfonamide khác. Khi nó được sử dụng, các tinh thể không được hình thành trong đường tiết niệu, không có sự thay đổi thành phần của máu. Nó được đào thải ra khỏi cơ thể chủ yếu qua nước tiểu. Cụ thể, Etazol có hoạt tính kháng khuẩn rộng. Khi dùng đường uống, nó được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa. Nồng độ tối đa của nó trong máu sau khi tiêm với liều 200-500mg/kg trọng lượng cơ thể được thiết lập

sau 2 giờ. Tuy nhiên, thuốc không lưu lại lâu trong cơ thể động vật, nhanh chóng được thải trừ qua thận và ruột, và sau 2,5 - 3,5 giờ (tùy theo liều lượng), nồng độ trong máu đã giảm đi một nửa. Sau khi tiêm một lần etazol, nó được giữ lại trong 5 giờ. Sau khi hấp thu, thuốc nhanh chóng thấm thấu vào các cơ quan và mô (trừ não). Ở động vật, nó không trải qua quá trình acetyl hóa. Không gây ra những thay đổi trong máu.

**Liều dùng** đối với gia súc 10 - 15 g; cừu 1 - 2 g; ngựa 5 - 15 g; lợn 1,0 - 1,5 g 2 - 3 lần một ngày trong 5 ngày liên tiếp. Với mục đích điều trị và dự phòng cho bệnh xơ cứng bì và bệnh liên cầu, etazol (muối natri hòa tan trong nước của nó) thường được kê đơn với nước uống với tỷ lệ 5 g thuốc trên 10 lít nước trong 3 - 5 ngày

**Tác dụng phụ, không mong muốn:** Etazole được bệnh nhân dung nạp tốt trong hầu hết các trường hợp. Các tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng Etazol là phản ứng dị ứng, biểu hiện bằng phát ban da, hoại tử biểu bì nhiễm độc, sốc phản vệ và ban đỏ xuất tiết ác tính. Trong các trường hợp cá nhân, có thể phát triển: Khó tiêu (tiêu chảy, nôn, đau bụng, buồn nôn); giảm bạch cầu; đau đầu; mất bạch cầu hạt; methemoglobin huyết; chứng tan máu, thiếu máu; giảm tiểu cầu; thuốc chữa bệnh viêm gan; chóng mặt; tinh thể niệu; viêm thận kẽ.

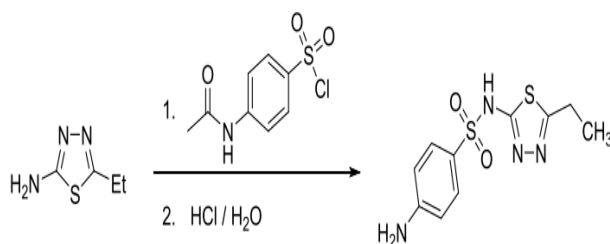


Tiến hành:

Một bình ba cổ đáy tròn với thể tích 50ml tiến hành gắn với ống sinh hàn, nhiệt kế và máy khuấy từ, bắt đầu cho vào 2,0g (0,027mol) acid propionic và 4,0g acid sulfuric 98%.

## 2.2 Lý thuyết về phương pháp điều chế etazole

Phương pháp tiêu chuẩn để tổng hợp thuốc sulfanilamide liên quan đến sự tương tác của para-aminobenzosulfochloride với amin tương ứng. Nhóm amin của cặp aminobenzosulfochloride phải được bảo vệ bằng nhóm carbomethoxy hoặc acetyl. Theo cách này, điều chế thuốc từ sulfochloride và amin được chia thành hai giai đoạn chính: Tổng hợp sulfonamide và khử bảo vệ, tiếp theo là phân lập sản phẩm (Sơ đồ 2). Tổng hợp Etazole từ 2-amino-5-etyl-1,3,4-thiadiazole (Mantrov S. N., 2015)

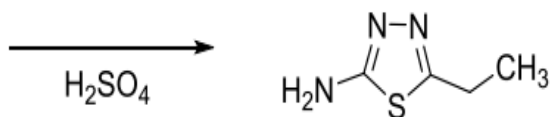


**Sơ đồ 9.** Tổng hợp Etazole từ 2-amino-5-etyl-1,3,4-thiadiazole

## 2.3 Phần thí nghiệm điều chế:

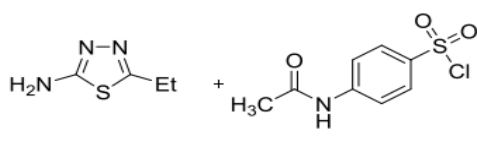
Tổng hợp 2-(para-aminobenzensulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (Etazole)

1. Tổng hợp 2-amino-5-etyl-1,3,4-thiadiazole:



Hỗn hợp được đun nóng cách thủy ở nhiệt độ 65 - 70°C, và sau đó thêm vào hỗn hợp phản ứng này một lượng 2,28g (0,025mol) thiosemicarbazide vào và tiếp tục khuấy hỗn hợp trên, khuấy liên tục trong khoảng thời gian 3 giờ ở 65 - 70°C, sau đó, thêm vào hỗn hợp phản ứng đang khuấy trên 8 ml (65 - 70°C) nước nóng.

Lượng chất trong bình được khuấy trong 40 phút và tiến hành lọc. Thêm cẩn thận dung dịch NaOH 40% vào dịch lọc và khuấy đều đến khi dung dịch có pH 9,5 - 10, tiếp tục duy trì nhiệt độ trung hòa ở 60 - 70°C. Khi đạt đến pH 9,5 - 10, xuất hiện kết tủa. Tiến hành làm lạnh toàn bộ lượng chất trên tại nhiệt độ 32 - 35°C, và kết tủa được lọc trên bộ lọc Schott. Rửa kết tủa trên màng lọc bằng nước ấm (30°C) 3 lần mỗi lần 5ml và tiến hành làm khô lượng kết tủa ngoài không khí.

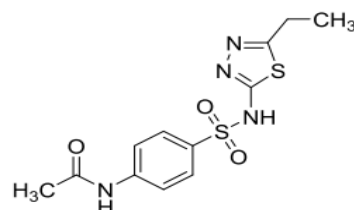


Cho vào một bình ba cổ, đáy tròn với dung tích 50ml một lượng hợp chất pyridine (2,5ml), 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole (1,0g; 7,74mmol) và được gắn với máy khuấy, nhiệt kế và ống sinh hàn. Tiếp theo, bổ sung lượng para-acetylamino-benzenesulfochloride (2,0 g; 8,56mmol) được thêm từng phần lần lượt và xuất hiện hiện tượng huyền phù ở 0°C. Sau đó, tiến hành làm nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 95°C và tiếp tục khuấy hỗn hợp trên tại nhiệt độ này trong vòng 1 giờ, tiếp theo toàn bộ lượng hỗn hợp chất phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 60°C, sau đó tiến hành thêm vào hỗn hợp phản ứng trên một lượng 20ml nước nóng (50-60°C). Tiếp theo, tiến hành cho thêm vào hỗn hợp lượng dung dịch acid clohydric (10,5 ml; 31,0mmol HCl), lắc kỹ và để nguội đến nhiệt độ 15 - 20°C, lọc bỏ kết tủa tạo thành. Kết tủa sau khi lọc được rửa trên bộ lọc bằng nước (3×5ml) và làm khô.

Kết quả thu được 1,8 g (5,5mmol) 2-(para-acetylamino-benzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole với hiệu suất 80% ở dạng tinh thể màu nâu nhạt; có nhiệt độ

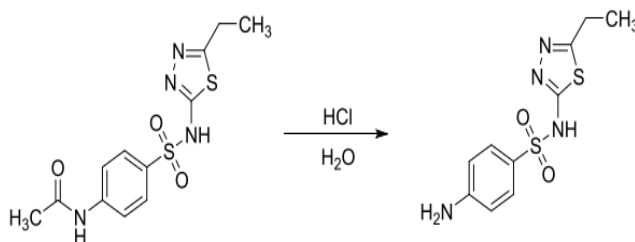
Kết quả thu được 1,74g (0,013 mol) 2-amino-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole với hiệu suất 54%; là chất kết tinh màu trắng có nhiệt độ nóng chảy 195 - 200°C và kết quả phân tích sắc ký mỏng thu được  $R_f = 0,66$  (MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1: 9).

2. Tổng hợp 2-(para-acetylamino-benzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole:



nóng chảy 186 - 188°C;  $R_f = 0,26$  (MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1: 9).

3. Tổng hợp 2-(para-aminobenzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole



Cho vào bình cầu có thể tích 100 ml một lượng 2-(p-Acetylamino-benzenesulfamido)-5-ethyl-1,3,4-thiadiazole. Sau đó, thêm vào bình acid clohydric (15ml) và quan sát thấy hiện tượng huyền phù xuất hiện. Hỗn hợp huyền phù được đun sôi có gắn ống sinh hàn và đồng thời khuấy trong khoảng thời gian 30 phút. Tiếp theo, toàn bộ lượng chất phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub> bão hòa hoàn toàn hỗn hợp và đạt pH = 7,0. Kết tủa thu được được lọc bỏ, rửa bằng hỗn hợp nước metanol (3: 7) (3 x 5ml) và 0,607g (2,13 mmol) 2-(para-

aminobenzenesulfamido)-5-etyl-1,3,4 -thiadiazole thu được với hiệu suất 70%. Bằng phương pháp cảm quan, thu được sản phẩm ở dạng tinh thể màu trắng và xác định nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm thu được là 188 - 190°C. Bằng phương pháp phân tích sắc ký lớp mỏng, xác định được hệ số lưu  $R_f = 0,65$  (MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1: 9).

### 3. Kết luận:

Với một số phương pháp tổng các dẫn xuất nhóm kháng sinh sulfonamide như sulfanilamide, sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfadimidine ở quy mô phòng thí nghiệm, đơn giản với những chất ban đầu. Một trong số dẫn xuất sulfonamide được tiến hành thực hiện thí nghiệm tổng hợp 2-(para-

aminobenzenesulfamido)-5-etyl-1,3,4-thiadiazole (etazole) từ thiosemicarbazide và acid propionic tại phòng thí nghiệm, hiệu suất của cả quá trình là 31% dạng tinh thể màu trắng có nhiệt độ nóng chảy 188 - 190°C, kết quả phân tích sắc ký lớp mỏng, xác định được hệ số lưu  $R_f=0,65$  (MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1: 9).

Kháng sinh nhóm sulfanilamide có tính chất kháng khuẩn đã được đưa vào sử dụng trong điều trị phổ biến từ trước đến nay. Với tính ứng dụng này, kháng sinh nhóm sulfanilamide cần được tiếp tục khảo sát và tìm ra những phương pháp điều chế đơn giản hóa, hiệu suất hóa và kinh tế hóa nhất được sử dụng để điều trị nhiễm nấm âm đạo hay sử dụng cho động vật.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gein V. L. (2020). Methodology for forming new biologically active compounds based on interaction sulfanilamides with acylpyruvic ethers acid. "Perm state pharmaceutical academy" ministries of health of the russian federation
- Granik V.G. (2001). Fundamentals of medical chemistry. M.: Vuzovskaya kniga, 47–54, 246–249, 336–337
- Mantrov S.N. (2015). Chemistry of heterocyclic compounds and synthesis pharmaceutical substances based on them. Moscow: RKTU iD. I. Mendeleeva, 196
- Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M., Yang Y.-H., Zhu H.-L. (2014). 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, Reactions, and Applications in Medicinal, Agricultural, and Materials Chemistry. Chem. Rev., 114 (10), 5572–5610
- Gulya A. P., Prisakar V. I., Tsapkov V. I. (2007). Synthesis and antimicrobial activity of sulfanilamide-containing Salicylidenethiosemicarbazidates of copper and nickel. Khim.-farm. Magazine, 40 (11), 29-32
- Nguyễn Trọng Nội (28/12/2015). Thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam và thế giới. Truy cập ngày 08/03/2022 từ <https://benhviennhidongnai.org.vn/trangchu/index.php/2013-11-14-08-10-24/giao-duc-suc-khoe/item/264-thuc-trang-su-dung-khang-sinh-va-khang-khang-sinh-o-viet-nam-va-the-gioi.html>
- T. D. Skalaban, S.L. Skachilova, L.I. Volkova (1985). Antimicrobial sulfonamides (Information Analysis nomenclature). Khim.-farm. Magazine, 19 (10), 1263-1268