



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ**

(11)



2-0002479

(51)⁷ **A61P 31/00; C07D 263/18**

(13) **Y**

(21) 2-2018-00047

(22) 09/02/2018

(45) 25/11/2020 392

(43) 26/08/2019 377A

(73) Viện Hóa sinh biển - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
Số 18, đường Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, thành phố Hà
Nội

(72) Nguyễn Quốc Vượng (VN); Trịnh Thị Thanh Vân (VN); Vũ Văn Chiến (VN);
Nguyễn Thị Huế (VN); Phạm Thị Hằng (VN); Phạm Văn Cường (VN); Nguyễn Hoài
Nam (VN); Châu Văn Minh (VN).

(54) QUY TRÌNH TỔNG HỢP LINEZOLID

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp linezolid, trong đó cải tiến ở ba bước (bước (ii), bước (iii) và bước (v)) với sự thay đổi các tác nhân phản ứng thích hợp trong quy trình bảy bước đạt hiệu suất toàn phần là 37%, các bước còn lại được thực hiện tương tự các quy trình đã biết. Ưu điểm của quy trình này là các bước cải tiến được thực hiện đơn giản, thời gian thực hiện phản ứng được rút ngắn, tác nhân sử dụng hợp lý không dư thừa và tiết kiệm năng lượng, do đó có khả năng nâng cao hiệu quả kinh tế và thân thiện với môi trường hơn so với các quy trình đã biết.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

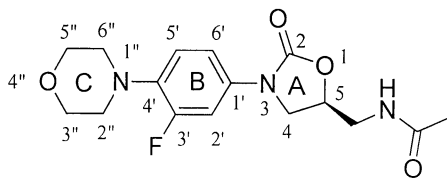
Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp linezolid (*S*)-*N*-((3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)axetamit (**1**) dùng để sản xuất thuốc kháng sinh, trong đó một số bước được cải tiến để nâng cao hiệu suất và mức độ thân thiện với môi trường của quy trình.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Hợp chất linezolid (**1**) là hợp chất dùng để sản xuất thuốc kháng sinh tổng hợp toàn phần, thuộc nhóm oxazolidinon mới nhất hiện nay. Hợp chất này đã được nghiên cứu và phát triển bởi công ty Pharmacia & Upjohn (nay thuộc Pfizer) từ năm 1990 và được FDA phê chuẩn sử dụng vào năm 2000.¹ Thuốc được sử dụng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi các vi khuẩn Gram (+) như nhiễm trùng nặng ở da, viêm mô mềm và viêm phổi (cả viêm phổi mắc phải ở bệnh viện), nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, đặc biệt các bệnh nhiễm khuẩn đã kháng các họ kháng sinh khác, ví dụ như nhiễm khuẩn *Enterococci* kháng vancomycin (VRE) hay *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) (Brickner, S. J. *Curr. Pharm. Des.*, 1996, 2, 175–94; Herrmann et al., *Expert Rev Anti Infect Ther* (2008), 6, 825-848).

Công thức phân tử của linezolid: $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

Công thức cấu tạo của linezolid là:

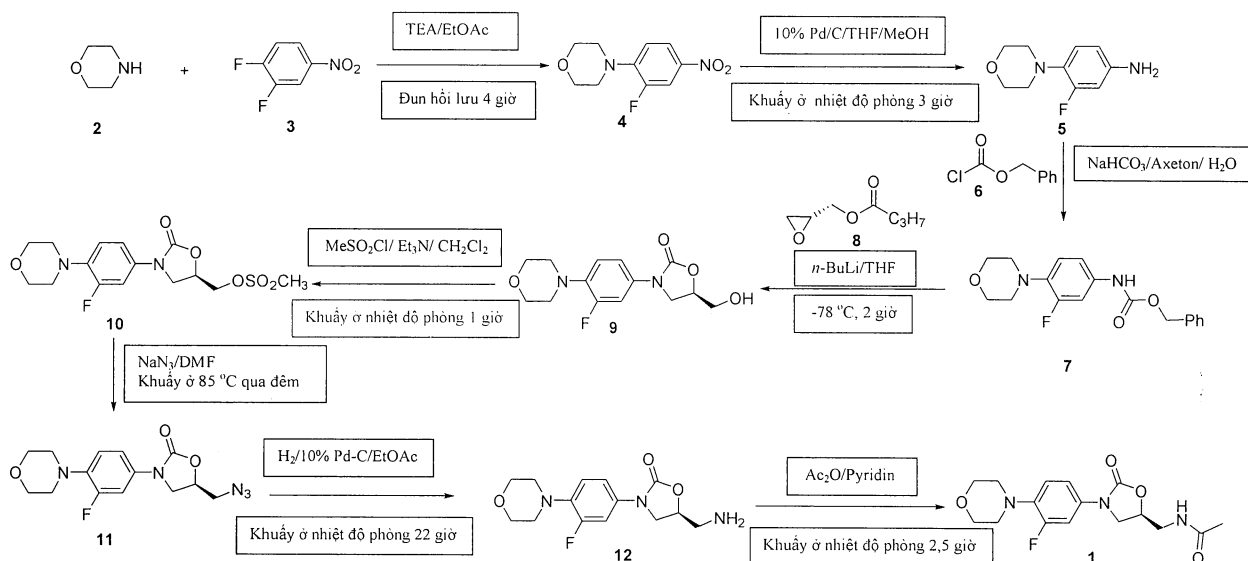


1

Linezolid có tên khoa học là (*S*)-*N*-((3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl)axetamit (**1**), phân tử gồm vòng morpholin C, vòng thơm B và vòng oxazolidinon A liên kết với nhau qua dị tố nitơ, một mạch nhánh metylaxetamit tại C-5 của vòng A.

Các quy trình tổng hợp linezolid đã được công bố đều tập trung vào phát triển các liên kết giữa các phần trong phân tử:

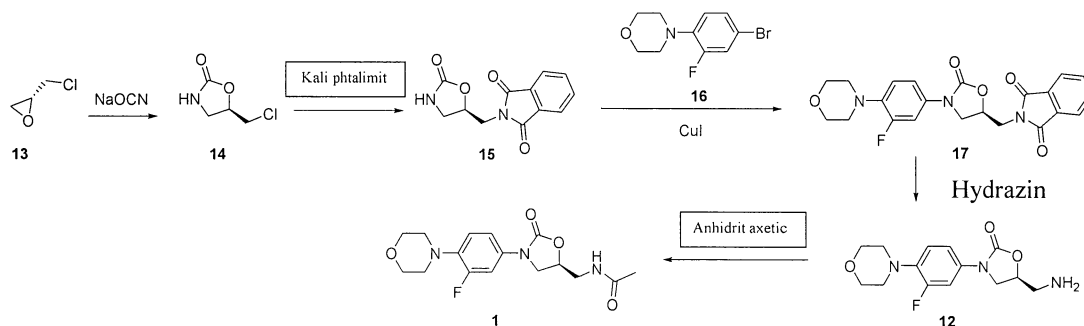
(i) Quy trình của Pharmacia & Upjohn (Brickner et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 673-679) với sơ đồ phản ứng như được thể hiện trong Hình 1 dưới đây là một trong những quy trình phổ biến nhất để tổng hợp nhân oxazolidinon:



Hình 1. Sơ đồ tổng hợp linezolid theo quy trình của Pharmacia & Upjohn

Trong đó, từ các chất sẵn có thương mại, morpholin (2) và 3,4-diflo- nitrobenzen (3) với sự có mặt của trietylamin, chất trung gian 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (4) được tổng hợp. Tiếp theo hợp chất nitro 4 được hydro hóa bằng xúc tác là Pd/C để tạo ra anilin 5 và amin này phản ứng với cloformat 6 tạo ra carbamat 7. Carbamat 7 được chuyển sang dạng anion bằng butyllithi sau đó anion này được phản ứng với (*R*)-glycidyl butyrat (8) để đóng vòng tạo thành chất trung gian chìa khóa oxazolidinon 9. Tiếp theo là phản ứng chuyển hóa nhóm hydroxy của 9 sang nhóm amin qua một số bước bao gồm phản ứng của hợp chất 9 với metylsulfonyl clorua tạo ra hợp chất mesylat 10. Phản ứng thế S_N2 nhóm mesylat của 10 với NaN₃ để thu được azit 11. Khử hóa azit 11 với xúc tác là Pd/C để tạo ra amin 12. Cuối cùng phản ứng axetyl hóa hợp chất 12 để thu được linezolid (1). Nhược điểm của quy trình phản ứng này là phản ứng giữa carbamat 7 và (*R*)-glycidyl butyrat (8) sử dụng tác nhân butyllithi dễ cháy nổ và cần diễn ra ở nhiệt độ thấp (-78°C) nên không phù hợp cho việc sản xuất linezolid với lượng lớn.

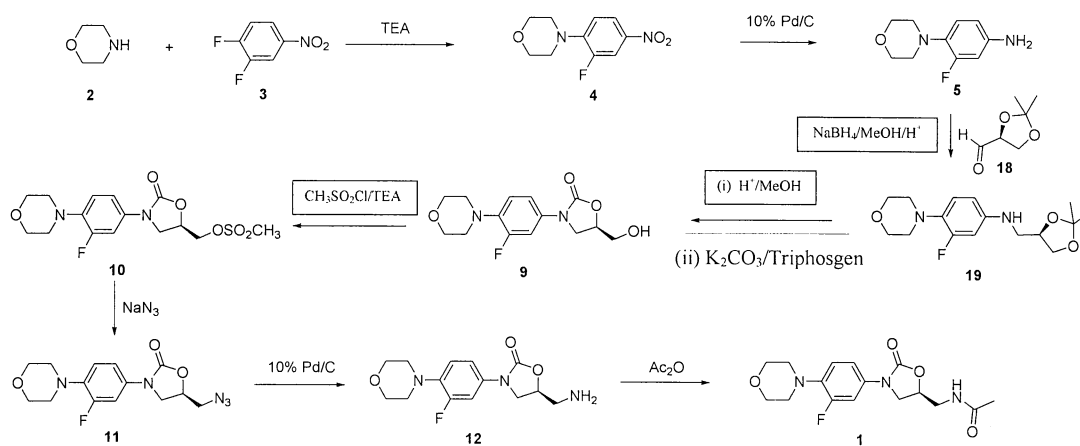
(ii) Quy trình của Li (Li et al., *Chinese Chemical Letters* (2013), 24, 230–232) với sơ đồ phản ứng như được thể hiện trong Hình 2 dưới đây:



Hình 2. Sơ đồ tổng hợp linezolid theo quy trình của Li

Trong quy trình này, hợp chất chìa khóa dị vòng oxazolidinon (*R*)-5-(clometyl)oxazolidin-2-on (**14**) được tổng hợp bằng phản ứng trực tiếp giữa (*R*)-epiclorohydrin (**13**) với natri xyanat trong dung môi nước ở nhiệt độ 60°C. Chất trung gian này phản ứng với kali phthalimit để tạo ra hợp chất (*S*)-2-((2-oxooxazolidin-5-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (**15**). Phản ứng Goldberg giữa **15** và 4-(4-bromo-2-flophenyl)-morpholin (**16**) với CuI là xúc tác tạo ra hợp chất **17**. Hợp chất này sẽ phản ứng với hydrazin hydrat để thu được (*S*)-5-(aminometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)oxazolidin-2-on (**12**). Cuối cùng phản ứng axetyl hóa hợp chất **12** để thu được linezolid (**1**). Ưu điểm của quy trình này là ít bước phản ứng hơn so với quy trình của Pharmacia & Upjohn, tuy nhiên phản ứng tổng hợp vòng (*S*)-5-(clometyl)oxazolidin-2-on (**14**) dùng natri xyanat cho hiệu suất thấp và phản ứng Goldberg tổng hợp **17** sử dụng xúc tác CuI cũng chỉ đạt được hiệu suất trung bình.

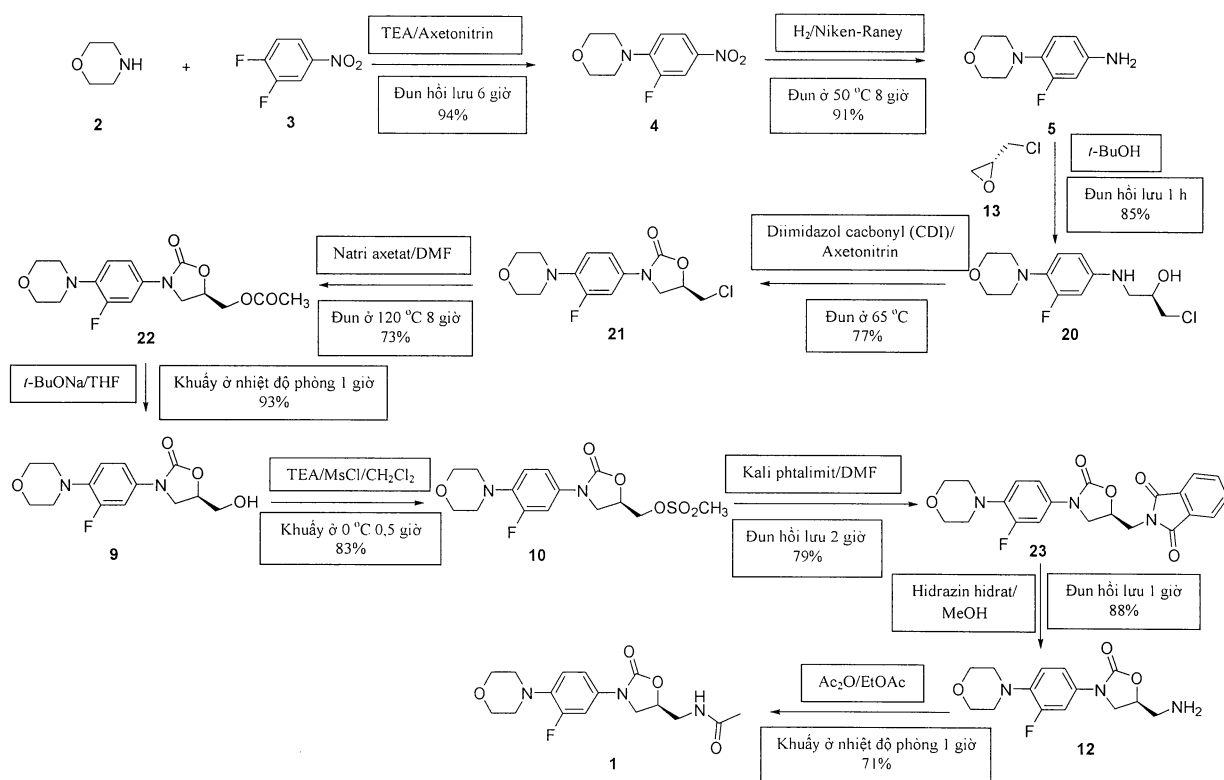
(iii) Quy trình của Xu (Xu et al., *Heteroat. Chem.*, 2008, 19, 316-319) với sơ đồ phản ứng như được thể hiện trong Hình 3 dưới đây:



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp linezolid theo quy trình của Xu

Trong quy trình này, chất trung gian chìa khóa oxazolidinon **9** được tổng hợp qua hai bước phản ứng chính là phản ứng amin hóa khử anilin **5** với (*S*)-glyxeraldehyt axetonit (**18**) để tạo ra hợp chất *N*-[4(*R*)-(2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl]-3-flo-4-morpholinylanilin (**19**). Sau khi thủy phân dioxolan **19** này bằng dung dịch axit HCl trong metanol, phản ứng đóng vòng của chất trung gian này với triphốtgen với sự có mặt của K₂CO₃ để tạo ra **9**. Sau đó **1** sẽ được tổng hợp từ **9** với các bước phản ứng giống như quy trình của Pharmacia & Upjohn. Ưu điểm của quy trình này là dùng hợp chất ban đầu (*S*)-glyxeraldehyt axetonit (**18**) có thể tổng hợp được từ Vitamin C nên giá thành nguyên liệu đầu vào sẽ rẻ hơn so với dùng (*R*)-glycidyl butyrat (**8**) và (*R*)-epiclohydrin (**13**) theo các quy trình tổng hợp ở các sơ đồ hình 2 và hình 3 ở trên. Tuy nhiên, phản ứng đóng vòng tạo oxazolidinon **9** phải dùng triphosgene là một chất độc hại, hơn nữa hiệu suất phản ứng này cũng thấp nên sẽ không phù hợp với việc sản xuất linezolid.

(iv) Quy trình của Lee Pharma Limited (Alla et al., US 20130324719A1) với sơ đồ phản ứng được thể hiện trong hình 4 dưới đây:



Hình 4. Sơ đồ tổng hợp linezolid theo quy trình của Lee Pharma Limited

Trong quy trình này, (*R*)-epiclohydrin (**13**) được dùng phản ứng trực tiếp với anilin **5** tạo thành dẫn xuất **20**. Phản ứng carbonylation của **20** với carbonyl diimidazol (CDI) tạo ra

dẫn xuất dị vòng (5*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (**21**). Tiếp theo, phản ứng axetyl hóa oxazolidinon **21** bằng natri axetat tạo thành **22**. Thủy phân hợp chất này bằng natri *t*-butoxit tạo thành rượu **9**. Phản ứng mesylat hóa rượu này tạo thành dẫn xuất **10**, chất này phản ứng với kali phtalimit cho hợp chất **23**. Các bước tiếp theo là phản ứng khử **23** bằng hydrazin hydrat thu được amin **12** sau đó axetyl hóa với axetic anhydrit để tạo thành linezolid (**1**). Nhìn chung việc tổng hợp các chất trung gian đến sản phẩm linezolid trong quy trình này cho hiệu suất tương đối cao trong mỗi bước phản ứng. Tuy nhiên, quy trình này gồm nhiều bước phản ứng nên sẽ làm giảm hiệu suất toàn phần của quy trình.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là nhằm khắc phục các nhược điểm của các quy trình tổng hợp linezolid đã biết nêu trên.

Để đạt được mục đích này, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp linezolid bao gồm 7 bước, trong đó bước 2, bước 3 và bước 5 được cải tiến để phù hợp với điều kiện ở Việt Nam và nhằm tăng hiệu suất của quy trình.

Bước 1 là tổng hợp 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**4**) từ morpholin và 3,4-diflonitrobenzen (**3**), bước này được thực hiện theo cách thức tương tự hoặc giống như trong các quy trình đã được công bố.

Bước 2 là phản ứng khử nhóm NO₂ của hợp chất **4** (3-flo-4-morpholinylnitrobenzen) thành hợp chất anilin **5** (3-flo-4-morpholinylanilin). Bước này đã được cải tiến bằng cách sử dụng hệ tác nhân Zn/CH₃COOH trong dung môi EtOH để thay thế cho các quy trình sử dụng H₂/xúc tác Niken-Rany ở áp suất 4 kg/cm² hay xúc tác Pd/C hoặc hệ Fe/HCl.

Bước 3 là phản ứng kết hợp hợp chất anilin **5** với (*R*)-epiclohydrin **13** để tổng hợp *N*-[3-clo-2-(*R*)-hydroxypropyl]-3-flo-4-morpholinylanilin (**20**), trong đó được cải tiến bằng cách bỏ qua bước tinh chế mà sử dụng toàn bộ sản phẩm thô tạo thành cho bước tiếp theo sau khi xử lý hỗn hợp phản ứng.

Bước 4 là phản ứng đóng vòng hợp chất hydroxy anilin **20** sử dụng carbonyl diimidazol để tổng hợp (5*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (**21**).

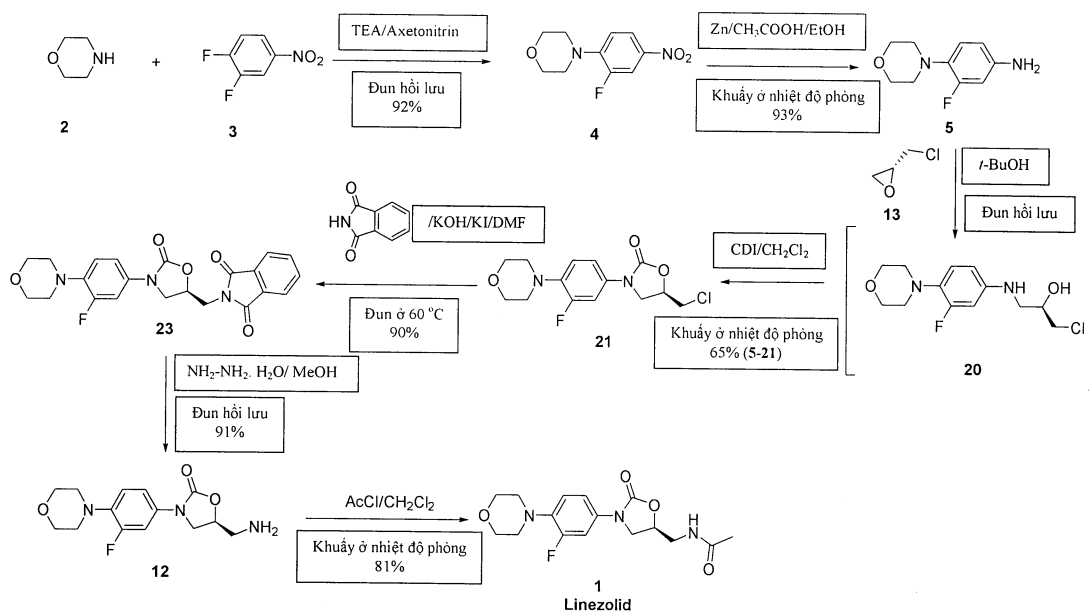
Bước 5 là phản ứng Gabriel tổng hợp (*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl phtalimit (**23**) đã được cải tiến bằng cách sử dụng các tác nhân phtalimit và KOH giá thành thấp hơn thay thế cho kali phtalimit và xúc tác KI, nhờ đó làm giảm thời gian và nhiệt độ phản ứng từ 150 °C xuống 60 °C và hiệu suất phản ứng cao hơn từ 85% lên 90%.

Bước 6 là phản ứng khử hợp chất phtalimit **23** để tổng hợp hợp chất (*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl amin (**12**) bằng cách sử dụng hydrazin hydrat được tiến hành theo các quy trình đã công bố.

Bước 7 là phản ứng axetyl hóa amin **12** để tổng hợp chất cuối (*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl axetamit (**1**) nhờ sử dụng axetyl clorua được tiến hành theo các quy trình đã công bố.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Quy trình tổng hợp linezolid theo giải pháp hữu ích bao gồm 07 bước phản ứng như được thể hiện một cách khái quát trong sơ đồ phản ứng ở Hình 5 dưới đây:



Hình 5. Sơ đồ tổng hợp linezolid của GPHI

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Tiếp theo, quy trình tổng hợp linezolid theo giải pháp hữu ích sẽ được thể hiện một cách cụ thể hơn bằng cách mô tả lần lượt chi tiết từng bước thực hiện như sau:

Bước 1: Tổng hợp 3-flo-4-morpholinyl nitrobenzen (4)

Hỗn hợp dung dịch của 3,4- diflonitrobenzen (1,59 g; 10 mmol), morpholin (1,09 g; 12 mmol) và triethyl amin (1,01 g, 10 mmol) trong axetonitril (100 mL) được khuấy và đun hồi lưu (ở 80°C) khoảng 6 giờ thì dừng phản ứng (kiểm tra phản ứng kết thúc bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM)). Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng rồi thêm dần nước (600 mL) vào. Kết tủa màu vàng chanh xuất hiện, tiếp tục khuấy thêm 1 giờ nữa thì dừng. Kết tủa được lọc, rửa bằng nước đến pH trung tính, chất rắn được kết tinh lại bằng hệ axeton/nước (3/2, thể tích/thể tích, 10 ml) thu được 2,08 g hợp chất **4** có dạng tinh thể màu vàng với hiệu suất 92%.

Hợp chất **4**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7,99 (1H, ddd, $J = 8,5, 2,5, 1,5$ Hz; H-6); 7,91 (1H, dd, $J = 3,5, 2,5$ Hz, H-2); 6,92 (1H, t, $J = 8,5$ Hz, H-5); 3,88 (4H, m; 2H-3', 2H-5', $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$); 3,29 (4H, m; 2H-2', 2H-6', $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 153,13 (CF_3 ; d, $J = 247,5$ Hz); 145,47 (C-4; d, $J = 7,5$ Hz); 140,83 (C-1; d, $J = 8,75$ Hz); 120,98 (C-6; d, $J = 2,5$ Hz); 116,89 (C-5; d, $J = 3,75$ Hz); 112,59 (C-2; d, $J = 26,25$ Hz); 66,58 (C-3', C-5', $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$); 49,93; 49,89 (C-2', C-6', $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$). ESI-MS m/z 227 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 2: Tổng hợp 3-flo-4-morpholinyanilin (5)

Trong một bình 3 cổ đã nạp đầy khí N_2 , hỗn hợp phản ứng gồm 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**4**) (2,26 g, 10 mmol), Zn (6,53g; 50 mmol), CH_3COOH : 6 mL (100 mmol) và etanol (50 mL) được lần lượt cho vào với khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc (Kiểm tra bằng SKLM), phản ứng được cất loại etanol rồi khuấy chiết với CH_2Cl_2 (5 x 25 mL). Dịch chiết CH_2Cl_2 được kết hợp lại, được rửa với dung dịch muối bão hoà (3 x 25 mL) và làm khan bằng Na_2SO_4 rồi loại bớt dung môi bằng cô quay chân không thu được chất rắn trắng. Chất rắn thu được được kết tinh lại trong etanol thu được 1,82 g chất **5** với hiệu suất 93%.

Hợp chất **5**: ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 6,78 (1H, dạng t, $J = 8,5$ Hz, H-5); 6,42-6,37 (2H, m, H-2, H-6); 3,83 (4H, dạng t, $J = 4,5$ Hz, 2 H-3', 2H-5', $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$); 3,59 (2H, br s, NH_2); 2,95 (4H, dạng t, $J = 4,5$ Hz, 2H-2', 2H-6', $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): 156,79 (CF_3 ; d, $J = 243,75$ Hz); 143,30 (C-1; d, $J = 10$ Hz); 131,64 (C-4; d, $J = 10$ Hz); 120,31 (C-5; d, $J = 3,75$ Hz); 110,62 (C-6; d, $J = 2,5$ Hz); 103,85 (C-2; d, $J = 14,88$ Hz); 67,14 (C-3', C-5', $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$); 51,78; 51,77 (C-2', C-6', $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$). ESI-MS: $m/z = 197$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 3: Tổng hợp N-[3-clo-2-(R)-hydroxypropyl]-3'-flo-4'-morpholinyln anilin (20)

Trong một bình 3 cổ lắp sinh hàn hồi lưu, phễu nhỏ giọt, đã được nạp đầy khí nitơ, hỗn hợp dung dịch của 3-flo-4-morpholinylanilin (1,96 g, 10 mmol) và *R*-epiclohydrin (15 mmol, 1,79 g, 1,52 mL) trong *tert*.-butanol (10 mL) đã được đun hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng kết thúc (Kiểm tra SKLM), dung môi đã được cất loại thu được cặn là chất rắn (2,88 g), chất rắn này được đem đi phản ứng ngay mà không cần tinh chế thêm. [Chất **20** sạch được tinh chế từ hỗn hợp sản phẩm thô của phản ứng qua sắc ký cột trên silicagel sử dụng hệ dung môi tách là *n*-hexan/EtOAc (3/1, thể tích/thể tích)].

Hợp chất **20**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 6,82 (1H, t, $J = 9$ Hz, H-5'); 6,41-6,35 (2H, m, H-2', 6'); 4,11 (1H, m, H-2); 3,83 (4H, m, 2H-3', 2H-5', $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$); 3,65-3,56 (2H, m, H₂-3; $-\text{CH}_2\text{-Cl}$); 3,38 (1 H, br s, NH); 3,30 (1H, dd, $J = 4, 13$ Hz, Ha-1, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,13 (1H, dd, $J = 7,5, 13$ Hz, Hb-1, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2,95 (4H, m, 2H-2', 2H-6', $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-}$). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 156,80 (CF-3' , d, $J = 242,5$ Hz); 144,58 (C-1, d, $J = 10$ Hz); 130,91 (C-4', t, $J = 8,75$ Hz); 120,26 (C-5', d, $J = 5$ Hz); 108,66 (C-6', d, $J = 2,5$ Hz); 101,84 (C'-2, d, $J = 23,75$ Hz); 69,63 (C-2); 66,97 (C-3'', C-5'', $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$); 51,61; 51,60 (C-2'', C-6'', $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-}$); 47,28 (C-1; 3). ESI-MS: $m/z = 289$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Bước 4: Tổng hợp (5R)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (21)

Trong một bình cầu 3 cổ lắp sinh hàn hồi lưu, đã được nạp đầy khí nitơ, hỗn hợp dung dịch của *N*-[3-clo-2-(*R*)-hydroxypropyl]-3-flo-4-morpholinyl anilin (**20**-sản phẩm thô, 2,88 g, ~ 10 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (30 mL) được thêm carbonyl diimidazol (CDI, 15,75 mmol, 2,6 g) rồi khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng thêm khoảng 24 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc (Kiểm tra SKLM), hỗn hợp phản ứng được rửa với nước (3×15 ml) làm khô bằng Na_2SO_4 , cất loại dung môi thu được 3,1 g chất rắn. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong *n*-butyl axetat cho 2,47 g chất **21**. Hiệu suất qua 2 bước tổng hợp ~ 65%).

Hợp chất **21**: là chất rắn trắng. Tnc 117,3–118,3°C; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,43 (1H, dd, $J = 2,5, 14,5$ Hz, H-2'); 7,12 (1H, dd, $J = 1,5, 9,0$ Hz, H-6'); 6,93 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-5'); 4,89–4,84 (1H, m, H-5); 4,12 (1H, t, $J = 9$ Hz, Ha-4, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,90 (1H, dd, $J = 6; 9$ Hz, Hb-4, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,86 (4H, m, 2H-3', 2H-5', $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$); 3,77 (2H, m, CH_2Cl); 3,05 (4 H, m, 2H-2', 2H-6', $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 155,50 (CF-3' , d, $J = 245$ Hz); 153,81 (2-CO); 136,60 (C-4', d, $J = 8,75$ Hz); 132,85 (C-1', d, $J = 10$ Hz); 118,88 (C-5', d, $J = 5$ Hz); 114,03 (C-6', d, $J = 3,75$ Hz); 107,58 (C-2', d, $J = 26,25$ Hz); 70,84 (C-5); 66,94 (C-3'', C-5'', $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$); 51,00; 50,98 (C-2'', C-6'', $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-}$); 48,19 (C-4, $-\text{CH}_2\text{-N}$); 44,61 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$). ESI-MS: 315 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{25} -19,99$ (CH_3Cl , $c = 2$).

Bước 5: Tổng hợp (S)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl phtalimit (23)

Trong một bình cầu 3 cổ lắp sinh hàn hồi lưu, đã được nạp đầy khí nitơ, hỗn hợp của (5*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (**21**, 3,15 g; 10 mmol) và phtalimit (1,47 g, 10 mmol) trong DMF (25 mL) đã được thêm dần KOH (0,62 g, 11 mmol) và KI (1,66 g, 10 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong khoảng 5 giờ, kiểm tra SKLM, phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh xuống 0 °C và được trung hòa bằng HCl 1N (0,1 mL) đến pH ~ 7. Hỗn hợp thu được được thêm H₂O (50 ml) với khuấy trong 30 phút rồi được chiết bằng etyl axetat (3 × 15 mL). Dung dịch chiết được kết hợp lại, rửa với nước và làm khan qua Na₂SO₄ khan, sau đó được quay cất loại dung môi thu được chất rắn, chất rắn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (20 mL) và kết tủa lại bằng n-hexan (10 mL) thu được 3,8 g chất **23** với hiệu suất 90%.

Hợp chất **23**: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm) 7,88 (2H, dd, *J* = 3,0, 5,5 Hz phtalimit); 7,76 (2H, dd, *J* = 3,0, 5,5 Hz, phtalimit); 7,42 (1H, dd, *J* = 2,0, 14,5 Hz, H-2'); 7,11 (1H, dd, *J* = 2,0, 9,0 Hz, H-6'); 6,31 (1H, t, *J* = 9,0 Hz), 5,0-4,95 (1H, m, H-5), 4,14 (1H, dd, *J* = 6,5, 14,0 Hz, Ha-CH₂-N-Phtalimit); 4,09 (1H, t, *J* = 8,8 Hz, Ha-4); 3,97 (1H, dd, *J* = 5,8, 14,0 Hz, Hb-CH₂-N-Phtalimit), 3,8-3,85 (5H, m, Hb-4, O(CH₂)₂-morpholine); 3,05 (4H, t, *J* = 4,5, N(CH₂)₂-morpholin).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): σ (ppm) 162,66 (2 × C=O-Phtalimit); 150,21 (d, *J* = 246,25 Hz, CF-3'); 148,49 (2-CO-oxazolidinon ring); 132,0 (d, *J* = 10 Hz, C-4'), 129,13 (2 × CH-Phtalimit); 127,82 (d, *J* = 11,25 Hz, C-1'); 126,41 (2 × C-Phtalimit); 118,39 (2 × CH-Phtalimit); 108,81 (d, *J* = 3,75 Hz, C-6'); 102,37 (d, *J* = 26,25 Hz, C-2'); 64,31 (C-5); 61,62 (O-(CH₂)₂-morpholin); 45,75 và 45,73 (N-(CH₂)₂-morpholin); 43,23 (CH₂-4); 35,48 (CH₂-N-Phtalimit). ESI-MS *m/z* = 426 [M+H]⁺.

Bước 6: Tổng hợp (S)-5-(aminometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl) oxazolidin-2-on (12)

Trong bình cầu 2 cổ có lắp sinh hàn và phễu nhỏ giọt, dung dịch của 2-(((S)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)metyl isoindolin-1,3- dion (**23**, 4,25g, 10 mmol) và hydrazin hydrat 80% (3,34 mL, 55 mmol) trong MeOH (20 mL) được đun hồi lưu trong 2 giờ. Kiểm tra SKLM, khi phản ứng kết thúc, dung môi được cất loại bớt dưới áp suất giảm. Phần dung dịch nước còn lại (5 mL) đã được làm lạnh xuống 0°C sau đó H₂O (20 mL) đã được thêm vào. Hỗn hợp dung dịch được chiết với CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), dịch chiết được kết hợp lại, làm khan qua Na₂SO₄ khan, được cô quay loại dung môi thu được chất rắn. Chất rắn được kết tinh lại trong hệ *n*-hexan/ CH₂Cl₂ (1/4, thể tích/thể tích, 10 mL) thu được 2,68 g hợp chất **12** với hiệu suất 91%.

Hợp chất **12**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): σ (ppm) 7,45 (1H, dd, $J = 2,5, 14,5$ Hz, H-2'); 7,14 (1H, ddd, $J = 1,0, 2,5, 9,0$ Hz, H-6'); 6,93 (1H, t, $J = 9,0$ Hz, H-5'); 4,68-4,63 (1H, m, H-5); 4,00 (1H, t, $J = 8,5$ Hz, Ha-4), 3,86 (4H, t, $J = 4,5$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 3,82 (1H, dd, $J = 6,5, 8,5$ Hz, Hb-4), 3,11 (1H, dd, $J = 4,0, 13,5$ Hz, Ha- CH_2 - NH_2 -mạch nhánh); 3,05 (4H, t, $J = 4,5$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 2,97 (1H, dd, $J = 5,5, 13,5$ Hz, Hb- CH_2 - NH_2 -mạch nhánh). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): σ (ppm) 155,39 (d, $J = 4$ Hz, $\text{CF-3}'$); 154,51 (CO-2); 136,13 (d, $J = 10$ Hz, C-4'); 133,38 (d, $J = 11,25$ Hz, C-1'); 118,73 (d, $J = 5$ Hz, C-5'); 113,68 (d, $J = 2,5$ Hz, C-6'); 107,24 (d, $J = 26,25$ Hz, C-2'); 73,76 (C-5); 66,83 ($\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 50,93 và 50,91 ($\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 47,56 (CH_2 -4); 44,0 (CH_2 - NH_2 -mạch nhánh). ESI-MS $m/z = 296$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 7: Tổng hợp (S)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl axetamit (1)

Trong 1 bình cầu 3 cổ có lắp phễu nhỏ giọt sinh hàn hồi lưu và nhiệt kế, được hút chân không và nạp đầy khí nitơ, dung dịch của (S)-5-(aminometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl) oxazolidin-2-on (**12**, 2,95 g, 10 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL), được thêm trietyl amin (2,78 ml, 20 mmol) và được làm lạnh xuống 0°C , axetyl clorua (0,78 mL, 11 mmol) đã được nhỏ giọt vào ở 0°C . Phản ứng được thực hiện ở điều kiện khuấy ở 0°C trong khoảng 4,5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rửa với dung dịch NaCl 10% (3×10 mL), được làm khan qua Na_2SO_4 và được cô quay loại dung môi. Etyl axetat (15 mL) đã được thêm vào, huyền phù được khuấy trong 15 phút rồi được lọc rửa với EA. Tủa trắng sạch được làm khô trong chân không thu được 2,73 g chất **1** (linezolid) ở hiệu suất 81%.

Hợp chất **1**: $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): σ (ppm) 7,42 (1H, dd, $J = 2,3, 14,5$ Hz, H-2'); 7,31 (1H, dd, $J = 2,3, 8,8$ Hz, H-6'); 6,91 (1H, t, $J = 8,8$ Hz, H-5'); 6,63 (1H, t, $J = 5,5$ Hz, NH); 4,79-4,75 (1H, m, H-5); 4,02 (1H, t, $J = 9$ Hz, Ha-4), 3,86 (4H, t, $J = 4,5$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 3,77 (1H, dd, $J = 7,0, 9,0$ Hz, Hb-4); 3,66-3,63 (1H, m, Ha- CH_2 - NHCOCH_3); 3,04 (4H, t, $J = 4,5$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 2,02 (3H, s, $-\text{NHCOCH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): σ (ppm) 171,28 (NHCOCH_3); 155,46 (d, $J = 247,5$ Hz, $\text{CF-3}'$); 154,47 (CO-2); 136,57 (d, $J = 8,75$ Hz, C-4'); 132,44 (d, $J = 10,00$ Hz, C-1'); 118,85 (d, $J = 3,75$ Hz, C-5'); 114,00 (d, $J = 3,75$ Hz, C-6'); 107,57 (d, $J = 26,25$ Hz, C-2'); 72,02 (C-5); 66,93 ($\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 50,99 và 50,97 ($\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ -morpholin); 47,67 (CH_2 -4); 41,92 (CH_2 - NH_2 -mạch nhánh); 23,01 (NHCOCH_3). ESI-MS $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình tổng hợp linezolid được cải tiến theo giải pháp hữu ích đã cho phép nâng cao hiệu suất phản ứng, rút ngắn thời gian phản ứng, tiết kiệm năng lượng, hạn chế lượng

hoá chất độc hại sử dụng, nhờ đó thân thiện với môi trường và nâng cao hiệu quả kinh tế.

Cụ thể là, quy trình tổng hợp linezolid cải tiến theo giải pháp hữu ích ở Bước 2 là phản ứng khử nhóm NO_2 của hợp chất nitro **4** (3-flo-4-morpholinylnitrobenzen) thành anilin **5** (3-flo-4-morpholinylnanilin) sử dụng hệ tác nhân khử $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{COOH}$ trong EtOH. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng và áp suất thường đạt hiệu suất đến 93% cao hơn các quy trình khử khác đã được công bố. Quy trình *Lee Pharma Limited* sử dụng H_2 /xúc tác Niken-Rany ở áp suất 4 kg/cm^2 khó thực hiện ở trong phòng thí nghiệm của Việt Nam và nguy hiểm khi triển khai lượng lớn; Quy trình sử dụng hệ Fe/HCl cũng được khảo sát cho hiệu suất thấp (51%); phần lớn các quy trình đã công bố sử dụng xúc tác Pd/C (*Quy trình của Xu, Quy trình Pharmacia & Upjohn.*), giá thành cao của xúc tác Pd/C sẽ làm tăng giá thành sản phẩm, hơn nữa, hiệu suất của các quy trình này (cao nhất đạt 85%) cũng thấp hơn hiệu suất quy trình cải tiến (93%). Ở Bước 3 đã bỏ qua khâu tinh chế, sản phẩm thô của phản ứng thu được từ xử lý hỗn hợp phản ứng được sử dụng ngay cho bước tiếp theo cũng đã góp phần làm giản tiện các thao tác trong quy trình tổng hợp linezolid chung. Ở Bước 5, phản ứng Gabriel đã được cải tiến sử dụng phtalimit + KOH thay thế cho kali phtalimit làm giảm giá thành sản phẩm, hơn nữa việc sử dụng xúc tác KI làm giảm nhiệt độ phản ứng tiết kiệm năng lượng và tăng hiệu suất phản ứng đến 90%.

Như vậy, các giải pháp hữu ích đã làm giảm sự đầu tư và nâng cao hiệu quả kinh tế của quy trình tổng hợp linezolid.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình tổng hợp linezolid bao gồm các bước sau:

bước 1: tổng hợp 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**4**) từ morpholin và 3,4-diflonitrobenzen (**3**) bao gồm việc thực hiện phản ứng giữa các tác nhân phản ứng ở nhiệt độ từ 70-80°C trong dung môi và xúc tác hữu cơ, với tỷ lệ các tác nhân và xúc tác là 3,4-diflonitrobenzen/morpholin/trietyl amin là 1/1,2/1 (mol/mol/mol), thời gian phản ứng trong khoảng 6 giờ, kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng trước khi cho kết thúc phản ứng, để nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng rồi thêm dần nước vào, kết tủa màu vàng chanh xuất hiện, tiếp tục khuấy thêm 1 giờ nữa thì dừng khuấy, lọc rửa kết tủa thu được bằng nước đến pH trung tính và kết tinh lại bằng hệ dung môi axeton/nước (3/2, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất **4** ở dạng tinh thể màu vàng;

bước 2: tổng hợp chất 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**5**) từ 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**4**) nhờ sử dụng hệ tác nhân Zn/CH₃COOH trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol (MeOH), etanol (EtOH), tetrahydrofuran (THF), axetonitril, tốt nhất là etanol, được thực hiện ở nhiệt độ phòng, trong điều kiện khuấy trong vài giờ, với tỷ lệ của các tác nhân phản ứng 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**4**)/Zn/CH₃COOH là 1/5/10 (mol/mol/mol) trong etanol với tỷ lệ 1 mol chất **4** cần 5 L EtOH, kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng trước khi cho phản ứng kết thúc, cất loại etanol rồi khuấy chiết với CH₂Cl₂ nhiều lần, dịch chiết CH₂Cl₂ được kết hợp lại, rửa với dung dịch muối bão hòa và làm khan bằng Na₂SO₄, rồi loại bớt dung môi bằng cô quay chân không để thu được chất rắn trắng mà tiếp tục được kết tinh lại trong etanol để thu được hợp chất **5**;

bước 3: tổng hợp *N*-[3-clo-2-(*R*)-hydroxypropyl]-3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**20**) từ hợp chất **5** với *R*-epiclohydrin **13** bao gồm việc thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm *tert.*-butanol, toluen, THF, DMF, axetonitril, tốt nhất là *tert.*-butanol, với tỷ lệ các tác nhân 3-flo-4-morpholinylnitrobenzen (**5**)/*R*-epiclohydrin là 1/1,5 (mol/mol), với thời gian hồi lưu của phản ứng từ 10-20 giờ, tốt nhất là trong 16 giờ, sau khi phản ứng kết thúc, dung môi đã được cất loại thu được cặn là chất rắn là hợp chất hydroxy anilin (**20**);

bước 4: tổng hợp (5*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (**21**) từ hợp chất hydroxy anilin **20** nhờ sử dụng tác nhân carbonyl diimidazol bao gồm việc thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm toluen, THF, CH₂Cl₂, tốt nhất là CH₂Cl₂, với tỷ lệ mol của các tác nhân *N*-[3-clo-2-(*R*)-hydroxypropyl]-3-flo-4-morpholinyl anilin (tính theo sản phẩm thô)/carbonyl diimidazol là 1/1,5 (mol/mol), ở điều kiện hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong khoảng thời gian từ 20-30 giờ, tốt nhất là khoảng 24 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được rửa với nước và làm khô bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi để thu được chất rắn mà được kết tinh lại trong *n*-butyl axetat để thu được hợp chất **21**;

bước 5: tổng hợp (5*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl phtalimit (**23**) bằng cách sử dụng tác nhân phtalimit, KOH và xúc tác KI, bao gồm việc thực hiện phản ứng giữa các tác nhân trong dung môi phi proton được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl formamit (DMF), dimetyl sulphoxit (DMSO), và dimetyl axetamit (DMAc), tốt nhất là DMF với tỷ lệ các tác nhân và xúc tác (5*R*)-5-(clometyl)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-oxazolidin-2-on (**21**)/phtalimit/KOH/KI là 1/1/1,1/1 (mol/mol/mol/mol), ở điều kiện nhiệt độ phản ứng có thể từ 50-150 °C, tốt nhất là ở 60 °C trong khoảng 3-10 giờ, tốt nhất là trong 5 giờ, sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng đã được làm lạnh xuống 0°C và được trung hòa bằng HCl 1N đến pH ~ 7, sau đó thêm H₂O vào hỗn hợp phản ứng với khuấy trong 30 phút rồi chiết bằng etyl axetat (EtOAc), dung dịch chiết được kết hợp lại, rửa với nước và làm khan qua Na₂SO₄ khan, sau đó được quay cất loại dung môi thu được chất rắn, chất rắn được hòa tan trong CH₂Cl₂ và kết tủa lại bằng *n*-hexan để thu được hợp chất **23**;

bước 6: tổng hợp (5*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl amin (**12**) từ (5*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl phtalimit (**23**) bằng cách sử dụng hydrazin hydrat, bao gồm việc thực hiện phản ứng giữa các tác nhân trong dung môi proton như MeOH, EtOH, với tỷ lệ mol của hợp chất (**23**)/hydrazin hydrat 80% là 1/5 (mol/mol), ở điều kiện nhiệt độ từ 50-100°C, thời gian phản ứng từ 1-3 giờ, tốt nhất là trong 2 giờ, sau khi phản ứng kết thúc, dung môi được cất loại bớt dưới áp suất giảm, phần dung dịch nước còn lại được làm lạnh xuống 0°C sau đó H₂O được thêm vào, và chiết hỗn hợp dung dịch với CH₂Cl₂, dịch chiết được kết hợp lại, làm khan qua Na₂SO₄ khan, được cô quay loại dung môi thu được chất rắn mà được kết tinh lại trong hệ *n*-hexan/CH₂Cl₂ (1/4, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất **12**; và

bước 7: tổng hợp (5*S*)-3-(3-flo-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl metyl axetamit (**1**) từ hợp chất (**12**) bằng cách sử dụng axetyl clorua và trietyl amin (TEA), bao

gồm việc thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ khan được chọn từ nhóm bao gồm toluen, THF, CH_2Cl_2 , tốt nhất là CH_2Cl_2 , với tỷ lệ mol của các tác nhân hợp chất (12)/axetyl clorua/TEA là 1/1,1/2 (mol/mol/mol), ở nhiệt độ phản ứng từ -5°C đến nhiệt độ phòng, tốt nhất là ở 0°C trong thời gian phản ứng từ 3-10 giờ phụ thuộc vào lượng chất phản ứng, sau đó, hỗn hợp phản ứng sau khi kết thúc phản ứng được rửa với dung dịch NaCl 10%, được làm khan qua Na_2SO_4 và được cô quay loại dung môi, tiếp đó etyl axetat (EtOAc) được thêm vào, huyền phù được khuấy trong 15 phút rồi được lọc rửa với EtOAc, và cuối cùng kết tủa trắng sạch được làm khô trong chân không để thu được hợp chất linezolid.