



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

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

(11) 
1-0020092

(51)⁷ **C07D 471/04, 401/04, 209/48, 211/88**

(13) **B**

(21) 1-2015-04531

(22) 26.11.2015

(45) 26.11.2018 368

(43) 25.02.2016 335

(73) **TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG SẢN XUẤT THUỐC, HỌC VIỆN QUÂN Y (VN)**

158A đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN), Vũ Bình Dương (VN), Hồ Bá Ngọc Minh (VN)

(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT THALIDOMIDE BẰNG KỸ THUẬT VI SÓNG**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp thalidomide (1), sử dụng năng lượng lò vi sóng bao gồm hai bước: Bước một là cho anhydrit phthalic (I) tác dụng với axit L-glutamic (II) trong dung môi phân cực, ở nhiệt độ 81-153°C để được axit N- phthaloyl-glutamic (III), bước tiếp theo là chuyển hóa hợp chất mới tạo thành này thành thalidomide (1) bằng cách cho phản ứng với các "tác nhân cung cấp nguồn amoniac" trong dung môi có nhiệt độ sôi cao, ở nhiệt độ 153-185°C.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để điều chế hoạt chất làm thuốc điều trị ung thư thalidomide đi từ anhydrit phtalic và axit L-glutamic sử dụng kỹ thuật vi sóng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thalidomide (1) có tên hóa học là 2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, là một hoạt chất làm thuốc đa tác dụng: nguyên là một thuốc an thần gây ngủ được sử dụng rất rộng rãi vào những năm 1957 đến 1961 ở nhiều nước trên thế giới do hiệu quả cao và độc tính thấp hơn các thuốc an thần gây ngủ lúc bấy giờ. Nhưng trong năm 1961 do phát hiện ra thuốc này là nguyên nhân trực tiếp gây ra các dị tật thai nhi mà bà mẹ sử dụng thalidomide trong thời kì mang thai, kể từ đó tất cả các biệt dược chứa thalidomide đều bị cấm sử dụng ở tất cả các nước.

Tuy nhiên, các nhà khoa học vẫn không ngừng nghiên cứu và khám phá những tác dụng mới cũng như độc tính của thalidomide. Vì vậy, từ ngày 26/5/2006 FDA đã chính thức công nhận thalidomide là thuốc sử dụng trong điều trị ung thư đa u tủy xương và hiện nay thalidomide đã được sử dụng với những chỉ định như: điều trị các khối u ác tính, ung thư đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, rối loạn miễn dịch do nhiễm HIV, bệnh ban nốt đỏ do phong (ENL), rối loạn thần kinh, ung thư gan giai đoạn sớm, giai đoạn vừa và tiến triển với các biệt dược Thalomid, Domid, Myrin, Thalide...vv, vì thế nó được các nhà hóa dược học quan tâm đặc biệt.

Cho đến nay có nhiều công trình công bố về tổng hợp thalidomide:

(1) Năm 1957, lần đầu tiên thalidomide (1) được Chemie Grunenthal công bố bản quyền sáng chế (GB pat.76882) như là thuốc an thần gây ngủ; quá trình điều chế được mô tả là nung nóng chảy đóng vòng anhydrit N-phtaloyl-glutamic với ure ở 170-

180 °C .

(2) Năm 1997, G.W. Muller công bố bản quyền (U S pat. 5,605,914) tổng hợp thalidomide bằng cách cho N-carboxyphtalimit phản ứng với L-glutamin với sự có mặt của Na_2CO_3 trong nước, sản phẩm N-phtaloyl L-glutamin được chuyển hóa thành thalidomide bằng cách cho phản ứng với carbonyldiimidazol và 4-dimethylpyridin trong tetrahydrofuran hồi lưu 16 giờ .

(3) Năm 2001, Julio A. Seijas và CS thực hiện phản ứng tổng hợp thalidomide đi từ axit N-phtaloyl L-glutamic (III) và ure trong lò vi sóng gia đình, công suất 1000W, trong 15 phút, tách lấy sản phẩm bằng sắc ký cột (Julio A. Seijas et al.: Synthesis, 2001, 999).

(4) Năm 2003, một bản quyền Trung quốc (CN 1,405,166) công bố việc điều chế thalidomide bằng cách cho anhydrit phtalic phản ứng với L-glutamin, sau đó N-phtaloyl L-glutamin nhận được cho xử lý với dioxan trong điều kiện ở nhiệt độ cao (200 °C) trong chân không.

(5) Năm 2005, một bằng phát minh Châu âu (EP 1,602,654) cũng đã công bố về tổng hợp thalidomide với phương pháp được cho là ngắn gọn: tiến hành trong một nồi phản ứng bằng cách cho L-glutamin phtaloyl hóa với anhydrit phtalic hoặc N-carboxyphtalimit để cho N-phtaloyl L-glutamin, tiếp đó cho hợp chất này trực tiếp được chuyển hóa thành thalidomide bằng cách sử dụng tác nhân ngưng tụ (carbonyldiimidazol và thionyl clorua).

(6) Năm 2005, Ravi Varala và Srinivas R. Adapa (Organic Process Research & Development 2005, 9, 853-856) thì thực hiện phản ứng đóng vòng tạo thalidomide từ dimetyl este của axit N-phtaloyl L-glutamic với Na/NH_3 lỏng.

(7) Năm 2008, Ray, Purna, Chandra đã công bố bằng phát minh sáng chế độc quyền về tổng hợp thalidomide (WO 2008/035378 A2), theo đây thalidomide được tổng hợp từ anhydrit phtalic và L-glutamin trong hai bước qua hợp chất trung gian là N-phtaloyl L-glutamin, sau đó đóng vòng hợp chất này bằng tác nhân ngưng tụ carbonyldiimidazol và xúc tác 4-dimethylaminopyridin.

Các phương pháp nêu trên bên cạnh những ưu điểm là tìm ra được những phương pháp mới để tổng hợp thalidomide thì mỗi phương pháp cũng còn có những nhược điểm nhất định của nó. Các nhược điểm này có thể chia thành hai nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất đắt tiền, khó kiếm (phương pháp (2), (5), (7)).
- Sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó khả thi (phương pháp (1), (3), (4), (6)), sản phẩm tạo ra có màu sẫm khó tinh chế, muốn có sản phẩm tinh khiết phải tinh chế bằng sắc ký cột (phương pháp (1), (3)).

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên trong sản xuất vẫn có nhu cầu nghiên cứu và phát triển các phương pháp mới để điều chế thalidomide nhằm khắc phục, loại trừ được các nhược điểm như: phản ứng phải thực hiện ở nhiệt độ quá, cao, áp suất lớn, thực hiện trong chân không, phải sử dụng các loại nguyên phụ liệu, xúc tác đắt tiền, không bền vững, khó kiếm trên thị trường, hoặc phải thực hiện phản ứng và xử lý tinh chế sản phẩm theo một quy trình phức tạp, tốn kém (chạy sắc ký cột) hoặc thời gian phản ứng kéo dài của các phương pháp nêu trên, nghĩa là xây dựng được quy trình sản xuất thalidomide đơn giản, ổn định, an toàn, hiệu quả hơn (hiệu suất cao để có thể hạ giá thành).

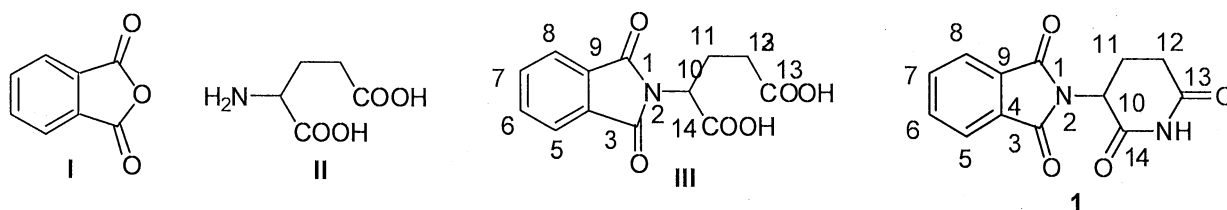
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Kỹ thuật vi sóng đã được ứng dụng nhiều trong tổng hợp hóa được do có nhiều ưu điểm như: thời gian phản ứng ngắn, lượng dung môi sử dụng không đáng kể, thậm chí không cần sử dụng dung môi, hiệu suất phản ứng thu được khá cao. Vì vậy, trong sáng chế này, áp dụng kỹ thuật vi sóng để tổng hợp Thalidomide.

Để đạt được mục đích đã nêu trên, sáng chế này đề ra các giải pháp điều chế hoạt chất thalidomide (là 2-(2,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion) mới, đơn giản, nguyên liệu dễ kiếm, thực hiện bằng kỹ thuật vi sóng, hiệu suất cao để có thể triển khai trong sản xuất.

Theo đây giải pháp đưa ra phương pháp tổng hợp thalidomide (**I**) đi từ anhydrit phtalic (**I**) và axit L-glutamic (**II**) trong hai bước là: cho anhydrit phtalic tác dụng với

axit L-glutamic để được axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**), bước tiếp theo là đóng vòng axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**) thành thalidomide (**1**) trong sự hiện diện của các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” với xúc tác 4-DMPA. Cả hai bước phản ứng này đều được tiến hành trong lò vi sóng.



Mô tả chi tiết sáng chế

- Bước thứ nhất là điều chế axit N-phtaloyl-glutamic (**III**), bao hàm phản ứng giữa anhydrit phtalic (**I**) với axit L-glutamic (**II**) trong lò vi sóng với sự có mặt của các dung môi phân cực (như axetonitryl, dioxan, pyridin, dimetylformamit), ở nhiệt độ từ 81°C đến 153°C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian **III** là vừa kết hợp loại tạp chất trong nước, vừa điều chỉnh điểm đẳng điện, vừa hạ nhiệt độ để làm giảm độ tan của sản phẩm nhờ thế mà thu được axit N-phtaloyl-glutamic (**III**) có hiệu suất khá cao và chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo.

- Bước thứ hai là tổng hợp thalidomide (**1**) bằng cách nung nóng hợp chất axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**) nhận được nêu trên trong lò vi sóng với sự có mặt của các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” (như thioure, ure, amoni clorua) và xúc tác 4-dimetyl-amino-pyridin trong dung môi vừa là chất tải nhiệt có nhiệt độ sôi cao, trợ với phản ứng, ở nhiệt độ 153°C đến 185 °C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm thalidomide thô trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và bằng các dung môi hữu cơ không tan thalidomide như metanol, etanol và tinh chế bằng cách kết tinh lại sản phẩm thô trong hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp (như dioxan-axeton, dioxin-etc, dioxan-etanol).

Theo một phương án của sáng chế thì cả hai bước phản ứng nêu trên đều được tiến hành trong lò vi sóng (là phương pháp cung cấp năng lượng cho phản ứng hiệu quả nhất).

Theo một phương án khác của sáng chế là phản ứng được thực hiện trong dung

môi, nhờ sự có mặt của dung môi mà quá trình truyền nhiệt nhanh hơn và đều hơn, nhờ thế mà hạn chế được sinh nhiệt cục bộ và làm giảm được lượng dung môi sử dụng trong phản ứng (so với phương pháp gia nhiệt thông thường thì lượng dung môi sử dụng chỉ còn lại khoảng 1/4-1/2), đồng thời thời gian thực hiện phản ứng cũng được rút ngắn vô cùng lớn (chỉ còn 1/8-1/17 thời gian so với phương pháp gia nhiệt thông thường) và cũng nhờ thế mà khả năng tạo ra các sản phẩm phụ cũng được hạn chế rất nhiều, kết quả hỗn hợp thu được sau phản ứng không bị sẫm màu như khi làm nóng bằng phương pháp thông thường, do vậy việc xử lý phân lập, tinh chế sản phẩm cũng dễ dàng, đơn giản hơn, không cần phải phân lập, tinh chế bằng phương pháp chạy sắc ký cột.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế là trong bước thứ hai các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” được sử dụng trong phản ứng để chuyển nhóm chức carboxylic thành chức amit và đóng vòng tạo thalidomide là thioure, ure, amoni clorua, mà tốt nhất là thioure.

Theo một phương án tiếp nữa của sáng chế là ở giai đoạn hai, phản ứng thường phải duy trì ở nhiệt độ trên 150 °C, ở nhiệt độ nóng chảy của hỗn hợp phản ứng. Để cho hỗn hợp phản ứng không bị nung nóng cục bộ thì phản ứng phải được tiến hành trong một chất lỏng, chất lỏng này vừa là dung môi vừa là chất tải nhiệt, có nhiệt độ sôi cao từ 153°C đến 185°C và trơ với phản ứng, các chất được sử dụng đó là diphenyl ete, dimethylaminoaxetamit, dimethylaminoformamit mà tốt nhất là diphenyl ete.

Theo một phương án khác nữa là việc phân lập, tinh chế thalidomide (I) không cần phải sử dụng phương pháp sắc ký cột mà quá trình xử lý tách phân lập, tinh chế thalidomide được tiến hành trên cơ sở loại bỏ các tạp chất được kết hợp đồng thời cả bằng nước và cả bằng dung môi hữu cơ không tan thalidomide như metanol, etanol và sau đó tinh chế thalidomide thô bằng cách kết tinh lại sản phẩm thô trong hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp.

Theo đây:

Giai đoạn 1: 1 mol anhydrit phtalic (I) và 1 mol axit L-glutamic (II) được trộn

lẫn với dung môi phân cực như axetonitril, dioxan, pyridin, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng nhưng tốt nhất là pyridin với lượng bằng 2/3 khối lượng hợp chất **I**, sau đó vừa khuấy vừa đun hồi lưu trong lò vi sóng cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng). Sau khi phản ứng kết thúc cho vào đó một lượng nước gấp 12 lần lượng dung môi sử dụng, tiếp đó vừa khuấy vừa làm nguội hỗn hợp tới nhiệt độ phòng, dùng HCl pha loãng 1:1 chỉnh pH về 1,2, khuấy tiếp 2,0-2,5 giờ ở 10-15°C. Tủa tạo ra được lọc, rửa lại với nước ba lần, hút kiệt, sấy khô thu được axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**) có điểm chảy 191-193°C.

Giai đoạn 2: 1 mol axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**) (chất điều chế ra ở giai đoạn 1) trộn đều và nghiền kỹ với 2,5-3,0 mol “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” và khoảng 0,01 mol 4-dimetylamino-pyridin, sau đó cho vào hỗn hợp này 700 ml chất tải nhiệt (diphenyl ete, dimetylformamit, dimetylaxetamit) hỗn hợp được đưa vào lò vi sóng và cấp nhiệt lên khoảng 153°C đến 185°C cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng), sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với 700 ml dung môi không tan thalidomide (n-hexan hoặc benzen, nước) và kết hợp với khuấy làm lạnh cho tới khi tủa tạo ra, lọc, hút kiệt lấy tủa. Tiếp đó cho vào tủa 750 ml metanol (hoặc etanol), khuấy, làm nóng đến sôi và đun hồi lưu cho tan hết, tiếp đó cất loại 1/2 - 2/3 thể tích dung môi, sau đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2,0-2,5 giờ ở 10-15 °C, lọc hoặc gạn loại dung môi. Cặn được tiếp tục ngâm rửa 2 lần như thế nữa, tiếp đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomide thô. Kết tinh và tẩy màu trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton thu được thalidomide (**1**), điểm chảy 270-272°C.

Phương pháp điều chế thalidomide theo các giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều điểm ưu việt, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quá trình sản xuất thalidomide của giải pháp đạt được khá cao.

Để minh họa cụ thể cho sáng chế, ở đây xin đưa ra một số ví dụ, nhưng điều đó không có nghĩa là giá trị của giải pháp chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế thalidomide với các điều kiện đề cập trong nội dung bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo một số ví dụ sau đây:

Ví dụ 1:

Cho 7,45 g (0,05 mol) anhydrit phthalic vào bình dung tích 100 ml, 5ml pyridin, và 7,32g (0,05 mol) axit L-glutamic. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W, nhiệt độ 115°C, thời gian làm việc 15 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2, khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2,5 giờ ở 10-15 °C, tủa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 12,40 g axit N-phthaloyl-L-glutamic (hiệu suất đạt 89,46 %). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193⁰C; R_f = 0,41 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5); **IR** (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3447,69 (O-H); 3057,72 (CH, nhân thơm); 2923,11 (CH, CH₂); 1716,05 (C=O). **MS**: m/z 276 [M-H]; **¹H-NMR** (DMSO) δ (ppm): 12,634 (s, 2H, COOH); 7,857-7,875 (m, 4H: C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 4,771- 4,813 (m, 1H, C10-H); 2,249 – 2,509 (m, 4H, C11-H₂ và C12-H₂). **¹³C-NMR** (DMSO) δ (ppm): 173,690 (C13); 170,113 (C14); 167,345 (C1, C3); 134,649 (C6 và C7); 131,262 (C4 và C9); 123,275 (C5 và C8); 51,105 (C10); 30,355 (C12); 23,645 (C11).

Ví dụ 2

Cho 7,43 g (0,05 mol) anhydrit phthalic vào bình dung tích 100 ml, 5 ml axetonitryl, và 7,34g (0,05 mol) axit L-glutamic. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W, nhiệt độ 82°C, thời gian làm việc 90 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2, khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2,0 giờ ở 10-15 °C, tủa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại

với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 10,28g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất đạt 74,17%). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C; Rf = 0,41 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5);

Ví dụ 3

Cho 7,46g (0,05 mol) anhydrit phtalic vào bình dung tích 100 ml, 5 ml dimetylformamit và 7,34g (0,05 mol) axit L-glutamic. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W, nhiệt độ 153°C, thời gian làm việc 15 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2, khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2,5 giờ ở 10-15 °C, tủa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 11,09g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất 80,07%). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C; Rf = 0,41 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5);

Ví dụ 4

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,15 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-L-glutamic, 9,13g (0,12 mol) thioure và 95 mg 4-dimetylamino-pyridin vào bình cầu dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diphenylete. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W, nhiệt độ 178°C, thời gian làm việc 12 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 30 ml benzen, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào tủa lọc 30 ml metanol, khuấy cho tơi ra, đun nóng 15 phút, cất loại dung môi khoảng 1/2 thể tích, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh hỗn hợp xuống 10-15 °C trong 2,0 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,97g thalidomide (hiệu suất 77,18%). Sản phẩm

thalidomide có điểm chảy 270-272⁰C; R_f = 0,5 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3204,53 (N-H); 3097,99 (CH nhân thơm) và 2924,13 (CH₂); 1776,46 (C=O, C1, C3); 1697,16 (C=O, C13 và C14); **MS**: m/z 257 [M-H]⁺; **¹H-NMR** (DMSO) δ (ppm): 11,192 (s, 1H, NH); 7,852-7,943 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 5,143-7,943 (dd, 1H, C10-H, J=12,5 Hz và J = 5,5 Hz); 2,844-2,925 (m, 1H, C12-Ha); 2,116-2,435 (m, 2H, C11-H₂); 2,049-2,096 (m, 1H, C12-Hb); **¹³C-NMR** (DMSO) δ (ppm): 171,717 (C13); 169,809 (C14); 167,131 (C1 và C3); 134,855 (C6 và C7); 131,212 (C4 và C9); 123,389 (C5 và C8); 48,977 (C10); 30,915 (C12); 21,969 (C11).

Ví dụ 5

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,18 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-L-glutamic, 9,15g (0,12 mol) thioure và 98 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu dung tích 100 ml, cho vào đó 5 ml dimetylformamit. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W, nhiệt độ 164⁰C, thời gian làm việc 15 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75⁰C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 30 ml nước, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào tủa lọc 30 ml metanol, khuấy cho tủa ra, đun nóng 15 phút, cất loại dung môi khoảng 1/2 thể tích, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh hỗn hợp xuống 10-15 ⁰C trong 2 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,52g thalidomide (hiệu suất 63,17%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 269-272⁰C; R_f = 0,5 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5).

Ví dụ 6

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,18 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-L-glutamic, 9,19g (0,12 mol) thioure và 102 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu dung tích 100 ml, cho vào đó 5ml dimetylaxetamit. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 W,

nhệt độ 163°C , thời gian làm việc 15 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C , vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 30 ml nước, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào tủ lọc 30 ml metanol, khuấy cho tơi ra, đun nóng 15 phút, cất loại dung môi khoảng 1/2 thể tích, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh hỗn hợp xuống $10-15^{\circ}\text{C}$ trong 2,5 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,66g thalidomide (hiệu suất 64.54%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy $270-272^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0,5$ (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5).

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế hoạt chất thalidomide sử dụng kỹ thuật vi sóng đi từ nguyên liệu anhydrit phtalic và axit L-glutamic bao gồm hai bước:

a) cho anhydrit phtalic phản ứng với axit L-glutamic trong dung môi phân cực là axetonitril, dioxan, pyridin, hoặc dimetylformamit, trong lò vi sóng với công suất 100 W, ở nhiệt độ 81-153°C, sau đó xử lý tách phân lập axit N-phtaloyl-L-glutamic thu được bằng cách đổ hỗn hợp vào nước nóng, sau đó điều chỉnh điểm đẳng điện và hạ nhiệt độ xuống 10-15°C, thu được axit N-phtaloyl-L-glutamic;

b) cho hợp chất axit N-phtaloyl-L-glutamic vừa thu được tiếp tục chuyển hóa đóng vòng thành thalidomide với sự có mặt của “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” ure hoặc thioure hoặc amoni clorua, và chất xúc tác dimethylamino-pyridin, trong dung môi là diphenylete, dimetylformamit hoặc dimetylaxetamit, trong lò vi sóng với công suất 100 W, ở nhiệt độ 153-185°C, tiếp đó loại tạp chất và phân lập sản phẩm bằng cách kết hợp giữa nước với metanol hoặc etanol, và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi hữu cơ là dioxan-ete, dioxan-axeton hoặc dioxan-etanol để thu được thalidomide tinh khiết.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” tốt nhất là thioure.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hỗn hợp dung môi trong bước kết tinh tốt nhất là dioxan-axeton.