



(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)



1-0026683

(51)⁷ A61K 31/535

(13) B

(21) 1-2017-00062

(22) 08/07/2015

(86) PCT/US2015/039565 08/07/2015

(87) WO2016/007634 14/01/2016

(30) 62/021,876 08/07/2014 US; 62/021,881 08/07/2014 US; 62/021,877 08/07/2014 US

(45) 25/12/2020 393

(43) 27/03/2017 348A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

(72) RENGHA, James M. (US); ZHU, Yuanming (US); WHITEKER, Gregory T. (US);
CHOY, Nakyen (US); STOCKMAN, Kenneth E. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ AXIT 4-ALKOXY-3-HYDROXYPICOLINIC

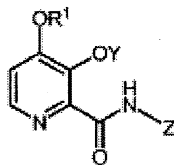
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril có thể được điều chế từ furfuran trong dãy các bước hóa học được chọn từ amin hóa xyano, tạo ra muối amin và brom hóa-chuyển vị. Axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có thể được điều chế theo cách có lợi từ 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril trong dãy các bước hóa học được chọn từ các quy trình thế brom, thủy phân nitril và khử halogen.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ furfuran.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 6,521,622 B1 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 61/747,723 và 14/142,183, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, mô tả không kể những hợp chất khác, các hợp chất amit thơm dị vòng nhất định có công thức chung:

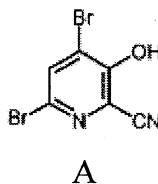


và dùng chúng làm thuốc diệt nấm.

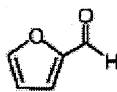
Các tài liệu này cũng mô tả quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic làm sản phẩm trung gian quan trọng trong quy trình điều chế hợp chất amit dị vòng thơm này. Có thể là thích hợp nếu dùng quy trình có hiệu quả và dễ mở rộng quy mô để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ các nguyên liệu thô rẻ tiền.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất quy trình hai pha để điều chế hợp chất có công thức A:



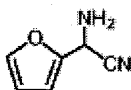
bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp hệ dung môi hữu cơ-nước 2 pha, nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B:



B

với nhau;

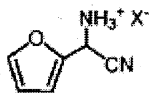
b) tách hỗn hợp thứ hai ra khỏi hỗn hợp thứ nhất mà bao gồm cả hợp chất có công thức C làm dung dịch trong dung môi hữu cơ;



C

c) bổ sung dung dịch nước chứa axit vô cơ vào hỗn hợp thứ hai để tạo ra hỗn hợp thứ ba;

d) tách hỗn hợp thứ tư ra khỏi hỗn hợp thứ ba mà là hỗn hợp nước bao gồm cả hợp chất có công thức D;



D

trong đó X là Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄; e) bổ sung chất brom hóa vào hỗn hợp thứ tư để tạo ra hỗn hợp thứ năm; và f) tách riêng hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ năm. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm dung môi hữu cơ bao gồm: dietyl ete, metyl t-butyl ete, metylen clorua, etyl axetat, 2-metyltetrahydrofuran, toluen và xylen. Theo một số phương án, axit vô cơ là axit bromhydric. Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, chất brom hóa là brom.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất quy trình kể cả quy trình theo khía cạnh thứ nhất và còn bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp thứ sáu mà bao gồm cả alkoxit của kim loại kiềm có công thức E



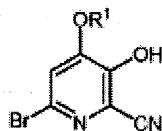
E

trong đó M là Na hoặc K, và R¹ là C₁-C₃ alkyl; và

hợp chất có công thức A;

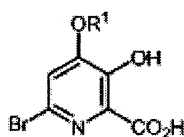
b) gia nhiệt hỗn hợp này; và

c) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp thứ sáu;



F

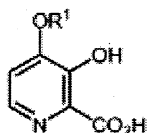
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl. Một số phương án còn bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp thứ bảy mà bao gồm cả hợp chất có công thức F, nước, và ít nhất một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh; b) gia nhiệt hỗn hợp này; và c) tách riêng hợp chất có công thức G



G

trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl; ra khỏi hỗn hợp thứ bảy. Theo một số phương án, hỗn hợp thứ bảy bao gồm cả hợp chất có công thức F, nước, và axit vô cơ. Theo một số phương án, axit vô cơ là axit sulfuric. Theo một số phương án, hỗn hợp thứ bảy bao gồm cả hợp chất có công thức F, nước, và bazơ mạnh. Theo một số phương án, bazơ mạnh là ít nhất một bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm: natri hydroxit và kali hydroxit.

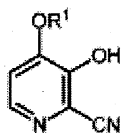
Khía cạnh thứ ba bao gồm cả các bước của khía cạnh thứ hai và còn bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ tám mà bao gồm cả hợp chất có công thức G và chất khử; và b) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ tám;



H

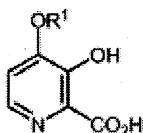
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl. Theo một số phương án, chất khử được cấu thành bởi hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Theo một số phương án, hydro là khí hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được cấu thành bởi paladi trên cacbon. Theo một số phương án, chất khử được cấu thành bởi kim loại kẽm.

Khía cạnh thứ tư bao gồm cả các bước của khía cạnh thứ hai còn bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ chín mà bao gồm cả hợp chất có công thức F và chất khử; và b) tách riêng hợp chất có công thức I ra khỏi hỗn hợp thứ chín;



I

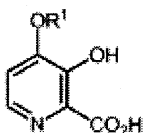
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl. Theo một số phương án, chất khử được cấu thành bởi hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Theo một số phương án, chất khử được cấu thành bởi kim loại kẽm. Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp thứ mười mà bao gồm cả hợp chất có công thức I, nước, và một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh; và b) tách riêng hợp chất có công thức H từ hỗn hợp thứ mười này;



H

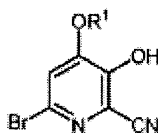
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl. Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước: gia nhiệt hỗn hợp thứ mười. Theo một số phương án, hỗn hợp thứ mười bao gồm hợp chất có công thức I, nước, và axit vô cơ. Theo một số phương án, axit vô cơ là axit sulfuric. Theo một số phương án, hỗn hợp thứ mười bao gồm cả hợp chất có công thức I, nước, và bazơ mạnh. Theo một số phương án, bazơ mạnh là ít nhất một bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm: natri hydroxit và kali hydroxit.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức H



H

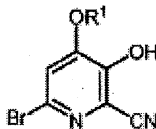
bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp mà bao gồm cả hợp chất có công thức F,



F

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; bazơ mạnh, kim loại kiềm, và nước; b) gia nhiệt hỗn hợp này; và c) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp này. Theo một số phương án, bazơ mạnh là kali hydroxit.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức F



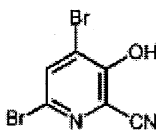
F

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; bao gồm các bước: a) tạo ra hỗn hợp mà bao gồm cả ít nhất một alkoxit của kim loại kiềm có công thức E



E

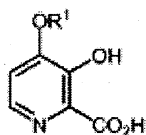
trong đó M là Na hoặc K, và R^1 là C_1 - C_3 alkyl; và hợp chất có công thức A;



A

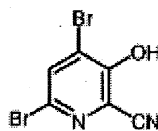
b) gia nhiệt hỗn hợp này; và c) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp này. Theo một số phương án, M là Na và R^1 là C_1 - C_3 alkyl. Một số phương án còn bao gồm hỗn hợp dung môi được cấu thành bởi dung môi proton và dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, dung môi proton đã được chọn là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: metanol và etanol. Theo một số phương án, dung môi không proton là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: DMSO, DMF, sulfolan và NMP. Theo một số phương án, tỷ lệ phần trăm thể tích giữa dung môi proton và dung môi phân cực không proton trong hỗn hợp dung môi này nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100.

Theo một số khía cạnh, sáng chế đề xuất quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có công thức H



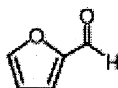
H

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; từ hợp chất có công thức A



A

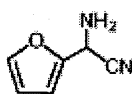
Hợp chất có công thức A có thể được điều chế trong quy trình hai pha bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp hệ dung môi hữu cơ-nước 2 pha, nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B



B

với nhau;

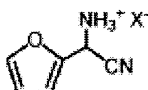
b) tách hỗn hợp thứ hai ra khỏi hỗn hợp thứ nhất chứa hợp chất có công thức C làm dung dịch trong dung môi hữu cơ;



C

c) bổ sung dung dịch nước chứa axit vô cơ vào hỗn hợp thứ hai này để tạo ra hỗn hợp thứ ba;

d) tách hỗn hợp thứ tư ra khỏi hỗn hợp thứ ba này mà là hỗn hợp nước chứa hợp chất có công thức D;



D

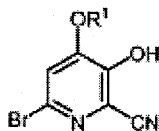
trong đó X là Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄; e) bổ sung chất brom hóa vào hỗn hợp thứ tư này để tạo ra hỗn hợp thứ năm; và f) tách riêng hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ năm này.

Hợp chất có công thức H có thể được điều chế trong quy trình mà bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa alkoxit của kim loại kiềm có công thức E



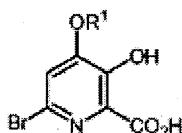
E

trong đó M là Na hoặc K, và R¹ là C₁-C₃ alkyl; và hợp chất có công thức A; b) gia nhiệt hỗn hợp này; và c) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp thứ nhất này



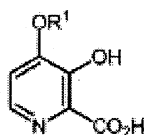
F

trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl; c) tạo ra hỗn hợp thứ hai chứa hợp chất có công thức F, nước, và một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh; d) gia nhiệt hỗn hợp này thứ hai này; e) tách riêng hợp chất có công thức G ra khỏi hỗn hợp thứ hai này



G

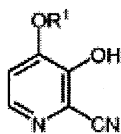
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl; f) tạo ra hỗn hợp thứ ba chứa hợp chất có công thức G và chất khử; và g) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ ba này;



H

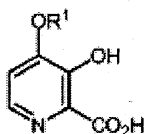
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

Hợp chất có công thức H cũng có thể được điều chế trong quy trình mà bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa hợp chất có công thức F và chất khử; b) tách riêng hợp chất có công thức I ra khỏi hỗn hợp thứ nhất này



I

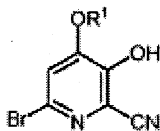
trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; c) tạo ra hỗn hợp thứ hai chứa hợp chất có công thức I, nước và một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh; d) gia nhiệt hỗn hợp này thứ hai; và e) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ hai này



H

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl.

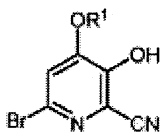
Hợp chất có công thức H cũng có thể được điều chế trong quy trình một bình mà bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất chứa hợp chất có công thức F,



F

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; bazơ mạnh, kim loại kiềm và nước; b) gia nhiệt hỗn hợp này; và c) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp này, trong đó R^1 là như được xác định trên đây.

Hợp chất có công thức F



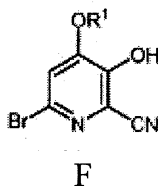
F

trong đó R^1 là C_1 - C_3 alkyl; có thể được điều chế trong quy trình mà bao gồm các bước sau: a) tạo ra hỗn hợp chứa alkoxit của kim loại kiềm có công thức E



E

trong đó M là Na hoặc K, và R¹ là C₁-C₃ alkyl; và hợp chất có công thức A; và b) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp này



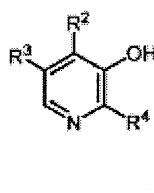
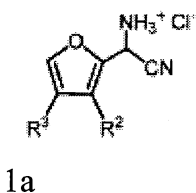
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ "tách riêng", "đang tách riêng" hoặc "việc tách riêng" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ việc loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn sản phẩm mong muốn ra khỏi các hợp phần khác của hỗn hợp trong quy trình hóa học hoàn chỉnh bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, lọc, chiết, chưng cất, kết tinh, ly tâm, nghiền, tách pha lỏng-lỏng hoặc các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sản phẩm đã được tách riêng có thể có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ $\leq 50\%$ đến $\geq 50\%$, và có thể được tinh chế tới độ tinh khiết cao hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế tiêu chuẩn. Sản phẩm đã được tách riêng cũng có thể được sử dụng ở bước xử lý tiếp theo cần hoặc không cần tinh chế.

Trong các quy trình nêu trong bản mô tả này, axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được điều chế từ furfuran trong dãy các bước hóa học bao gồm cả amin hóa xyano, tạo ra muối amoni, brom hóa/chuyển vị, thế brom bằng nhóm alkoxit, thủy phân nitril, và khử halogen. Một vài bước riêng rẽ có thể được thực hiện theo thứ tự khác nhau.

Các muối xyano(furan-2-yl)metanamini clorua có công thức 1a đã được điều chế và dùng làm hợp chất trung gian trong quy trình điều chế 3-hydroxypicolinonitril và 3-hydroxypicolinoamit có công thức 1b như được mô tả trong *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) pg. 1 147-1152,

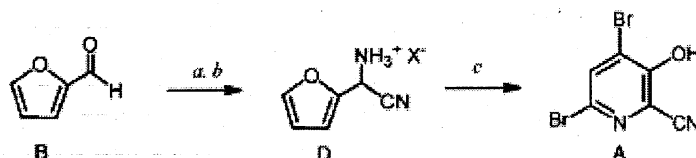


trong đó R^2 là H hoặc metyl, R^3 là H hoặc 2-propyl, và R^4 là CN hoặc $C(O)NH_2$.

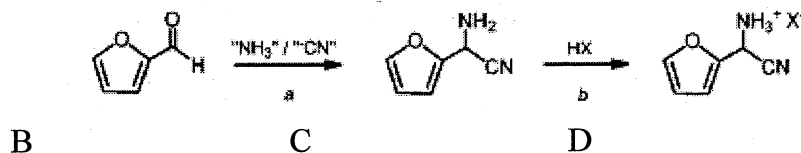
A. Điều chế hợp chất có công thức A

Trong quy trình được nêu trong bản mô tả này, các bước phản ứng hóa học a, b và c được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ I để điều chế đibromohydroxypicolonitril A.

Sơ đồ I



Muối xyanu(furan-2-yl)metanamini halogenua có công thức D được điều chế trước tiên bằng cách cho furfuran (Công thức B) phản ứng với ít nhất một đương lượng của mỗi nguồn amoniac và



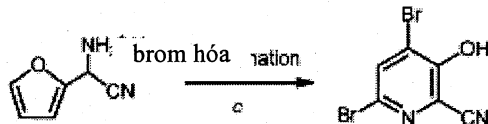
nguồn xyanua (Bước a) trong phản ứng đã biết trong lĩnh vực này như quy trình tổng hợp Strecker - các aminonitril được mô tả trong *Organic Syntheses*, Coll. Vol. I, page 21 and Coll. Vol. III, trang 84 và 88 để tạo ra amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C. Nguồn amoniac thích hợp bao gồm: các muối amoni như, nhưng không chỉ giới hạn ở, amoni axetat, amoni bromua, amoni clorua, amoni format, amoni sulfat và amoni xyanua; amoniac được hòa tan trong dung môi hữu cơ như, ví dụ, amoniac trong metanol, amoniac trong etanol và amoniac trong đioxan; amoniac trong nước (tức là, amoni hydroxit); và amoniac lỏng, khan hoặc khí amoniac. Các nguồn xyanua thích hợp bao gồm: các muối xyanua như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri xyanua, kali xyanua và amoni xyanua; và hydro xyanua mà có thể được bổ sung theo cách bổ sung liên tục với amoniac vào furfuran. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi proton hoặc môi trường phản ứng như nước hoặc rượu, hoặc hỗn hợp gồm nước và rượu như, ví dụ, nước-metanol hoặc nước-etanol, hoặc hỗn hợp gồm nước với dung môi hữu cơ phân cực, tan trong nước như, ví dụ, tetrahydrofuran, DMSO, đioxan và axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng này (Bước a) có thể được thực hiện trong hệ dung môi 2 pha được cấu thành bởi nước và ít nhất

một dung môi không thể trộn lẫn với nước được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, diethyl ete, methyl t-butyl ete (MTBE), ethyl axetat, metylen clorua, 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF), toluen và xylen. Phản ứng như vậy được mô tả trong Đơn WO 2000049008, trang 55. Phản ứng theo sáng chế thường được thực hiện kết hợp với việc khuấy đủ để duy trì hỗn hợp hầu như đồng đều gồm các chất phản ứng. Nói chung, phản ứng thông thường có thể cần khoảng từ 1 đến 50 giờ để xảy ra hoàn toàn. Phản ứng như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C, hoặc tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 30°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C có thể được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn hoặc nó có thể được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức D mà không cần tách riêng cẩn thận sản phẩm có công thức C. Nó có thể được chuyển hóa trực tiếp theo cách ưu tiên sản phẩm có công thức C thành muối có công thức D chứ không phải là bảo quản nó trong thời gian dài.

Ở bước *b* về trình tự phản ứng để điều chế hợp chất có công thức D, ít nhất một đương lượng axit vô cơ được bổ sung vào sản phẩm trung gian amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C được hòa tan trong dung môi không thể trộn lẫn với nước như, ví dụ, diethyl ete, MTBE, ethyl axetat, 2-MeTHF, toluen, xylen, hoặc hỗn hợp của chúng, để tạo ra muối xyano(furan-2-yl)metanamini mong muốn có công thức D. Các axit khoáng thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit bromhydric (HBr), axit nitric (HNO₃), axit sulfuric (H₂SO₄), và axit phosphoric (H₃PO₄). Phản ứng theo sáng chế có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 25°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

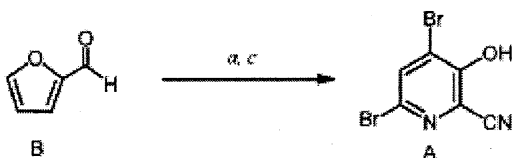
Trong phản ứng brom hóa/chuyển vị (Sơ đồ I, Bước c), muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công thức D được cho phản ứng với chất brom hóa để tạo ra sản phẩm được brom hóa/chuyển vị có công thức A. Nguyên liệu ban đầu có công thức D là muối bromua, ví dụ, có thể được cho phản ứng với chất brom hóa thích hợp như brom, 1,3-đibromo-5,5-dimetylhydantoin hoặc N-bromosuccinimit. Khoảng từ 3 đến 6 mol đương lượng chất brom hóa có thể được sử dụng. Tốt hơn, nếu phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng khoảng 3-5 mol đương lượng brom và muối bromua của hợp chất có công thức D

(X = Br). Thích hợp nếu sử dụng lượng dư chất brom hóa như dư 5%, 10% hoặc 15% mol, để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn. Tốt hơn, nếu phản ứng này được thực hiện trong dung môi proton hoặc môi trường phản ứng như nước, hoặc hỗn hợp gồm nước và dung môi hữu cơ, tan trong nước như, ví dụ, metanol,



etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được xảy ra nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Khi bổ sung xong chất brom hóa, hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10-48 giờ. Tùy ý, thời gian phản ứng có thể được rút ngắn bằng cách bổ sung bazơ như, ví dụ, 2-4 mol đương lượng natri axetat, vào phản ứng. Tùy ý, sau khi bổ sung xong chất brom hóa, phản ứng có thể được gia nhiệt ở nhiệt độ 30-60°C để chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm có công thức A. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Một phương án của sáng chế bao gồm cả việc điều chế hợp chất có công thức A trong quy trình “một bình” từ furfuran. Trong quy trình như vậy, tất cả các bước phản ứng có thể được thực hiện trong một bình, nhờ đó chất phản ứng và chất tham gia phản ứng được bổ sung lần lượt vào bình này và sau đó, sau khi hoàn thành xong bước phản ứng hóa học a và c, việc tách riêng được thực hiện để tách riêng sản phẩm có công thức A. Bằng cách sử dụng chất phản ứng và chất tham gia phản ứng hóa học được nêu trong bản mô tả này, nguồn xyanua, nguồn amoni và furfuran được kết hợp với nhau trong bình phản ứng với dung môi và được khuấy đủ ở nhiệt độ thích hợp và

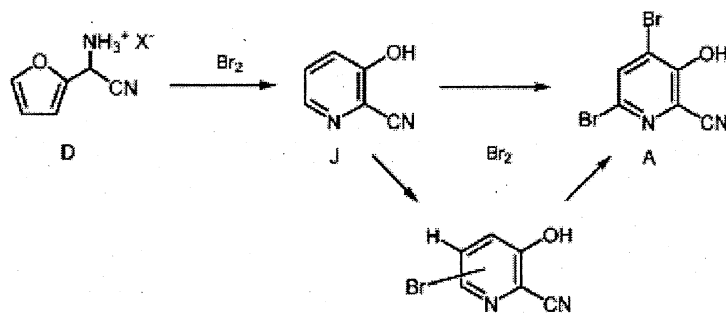


trong thời gian thích hợp để tạo ra sản phẩm amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C. Hỗn hợp phản ứng thu được chứa sản phẩm có công thức C sau đó được xử lý bằng chất brom hóa, như brom, tùy ý sử dụng bazơ, và dùng các điều kiện phản ứng thích hợp (thời gian, nhiệt độ và/hoặc dung môi) như được nêu trong bản mô tả này để tạo ra sản phẩm có

công thức A. Sau đó, sản phẩm có công thức A được thu hồi từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế nếu cần bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Một phương án khác của sáng chế bao gồm cả quy trình điều chế hợp chất có công thức A bằng quy trình được gọi trong bản mô tả này là quy trình hai pha. "Quy trình hai pha" như được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ quy trình mà dùng hệ dung môi 2 pha. Như vậy, hệ dung môi 2 pha để tổng hợp Strecker aminoaxetonitril có công thức C được sử dụng bằng cách dùng các điều kiện, chất phản ứng và chất tham gia phản ứng hóa học được nêu trong bản mô tả này. Việc sử dụng hệ dung môi 2 pha, mà bao gồm cả nước và dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, cho phép tách dễ dàng các muối tan trong nước có mặt sau khi xảy ra phản ứng Strecker (tức là, các muối xyanua và axetat). Sản phẩm aminoaxetonitril còn lại trong dung môi hữu cơ này sau đó được chiết vào dung dịch nước axit bromhydric (HBr) bằng cách tạo ra muối HBr tan trong nước tương ứng (hợp chất có công thức D; $X = Br$). Việc cho dung dịch nước thu được gồm muối HBr của -aminoaxetonitril phản ứng với brom để tạo ra sản phẩm có công thức A. Sau đó, sản phẩm có công thức A được thu hồi từ hỗn hợp phản ứng cuối cùng và được tinh chế nếu cần bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn. Quy trình hai pha có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 15°C đến 35°C.

Một phương án khác của sáng chế bao gồm cả quy trình điều chế hợp chất có công thức A trong quy trình bao gồm hai bước phản ứng hóa học (tức là, quy trình hai bước) từ muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công thức D, trong đó X là như được nêu trong bản mô tả này. Trong quy trình như vậy, hợp chất có công thức D trước tiên được phản ứng với khoảng từ 1 đến 2 mol đương lượng chất brom hóa để tạo ra sản phẩm 3-hydroxypicolinonitril có công thức J. Sau đó, sản phẩm có công thức J được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn và sau đó được cho phản ứng với khoảng từ 2 đến 3 mol đương lượng chất brom hóa để thu được sản phẩm có công thức A.



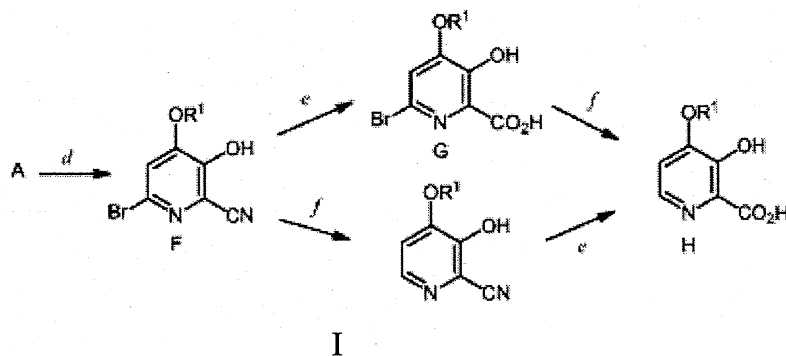
Hợp chất trung gian 4- và/hoặc 6-Br

Quy trình hai bước có thể được thực hiện bằng cách sử dụng brom và muối bromua của hợp chất có công thức D ($X = \text{Br}$). Thông thường sử dụng lượng dư chất brom hóa như dư 5%, 10% hoặc 15% mol, để đảm bảo các phản ứng riêng rẽ xảy ra hoàn toàn. Lượng nhỏ sản phẩm trung gian sản phẩm được mono-brom hóa (tức là, 4-bromo-và/hoặc 6-bromo-3-hydroxypicolonitril) có mặt trong sản phẩm đã được tách riêng có công thức A. Các phản ứng trong quy trình 2 bước có thể được thực hiện trong dung môi proton hoặc môi trường phản ứng như nước, hoặc hỗn hợp gồm nước và dung môi hữu cơ, tan trong nước như, ví dụ, metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà tại đó các phản ứng có thể được thực hiện trong khoảng từ 0°C đến 75°C. Khi bổ sung xong chất brom hóa, hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0-48 giờ. Tùy ý, việc chuyển hóa hợp chất hợp chất có công thức J thành hợp chất có công thức A với chất brom hóa có thể được thực hiện cùng với bazơ bổ sung như, ví dụ, 2-4 mol đương lượng natri axetat. Sau khi các phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

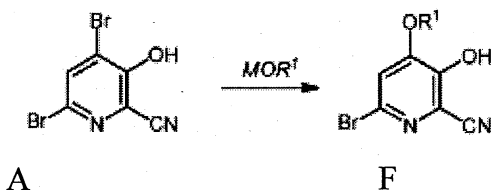
B. Điều chế hợp chất có công thức H

Các bước phản ứng hóa học d, e và f có thể được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ II theo hai trình tự khác nhau để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có công thức H. Trong phản ứng thế để thay thế nhóm 4-bromo của hợp chất có công thức A bằng nhóm alkoxy (Bước d), sử dụng alkoxit của kim loại kiềm có công thức MOR^1 (M là kim loại kiềm; R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl) để tạo ra 4-alkoxy-6-bromo-3-hydroxypicolonitril có công thức F. Ít nhất 2 đương lượng, và tốt hơn là 2-5 đương lượng, alkoxit của kim loại kiềm được sử dụng trong phản ứng này. Thông thường, alkoxit của kim loại kiềm thích hợp trong phản ứng này bao gồm natri

Sơ đồ II



hoặc kali, metoxit, etoxit, 1-propoxit hoặc 2-propoxit. Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi proton hoặc môi trường phản ứng như metanol (đối với metoxit), etanol (đối với

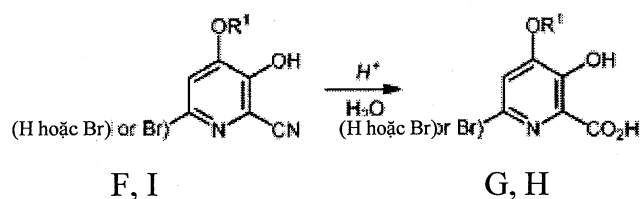


etoxit), 1-propanol (đối với 1-propoxit) hoặc 2-propanol (đối với 2-propoxit), hoặc hỗn hợp gồm metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol với đồng dung môi phân cực, không proton như DMSO, DMF, sulfolan hoặc NMP. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện với alkoxit của kim loại kiềm trong một hoặc nhiều dung môi phân cực, không proton khi không có mặt đồng dung môi rượu. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng được thực hiện nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40°C đến 100°C. Phản ứng thể thường đòi hỏi khoảng thời gian từ 1 đến 48 giờ để xảy ra hoàn toàn và có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất trong bình đậy kín để ngăn ngừa hiện tượng bay hơi của dung môi dễ bay hơi. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức F từ hợp chất có công thức A có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn hợp dung môi bao gồm cả ít nhất một trong số dung môi proton và dung môi phân cực không proton, nhờ đó tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) giữa dung môi proton và dung môi phân cực không proton trong tổng hỗn hợp dung môi nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100. Theo một số phương án, tỷ lệ phần

trăm thể tích (% thể tích) giữa dung môi proton và dung môi phân cực không proton trong tổng hỗn hợp dung môi là 80-100% thể tích dung môi proton và 0-20% thể tích dung môi phân cực không proton, 60-80% thể tích dung môi proton và 20-40% thể tích dung môi phân cực không proton, 40-60% thể tích dung môi proton và 40-60% thể tích dung môi phân cực không proton, 20-40% thể tích dung môi proton và 60-80 % thể tích dung môi phân cực không proton, hoặc 0-20% thể tích dung môi proton và 80-100% thể tích dung môi phân cực không proton. Tốt hơn, nếu tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) giữa dung môi proton và dung môi phân cực không proton nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% thể tích dung môi proton và 90-99,99% thể tích dung môi phân cực không proton. Theo một số phương án, hỗn hợp dung môi dùng để điều chế hợp chất có công thức F ($R^1 = CH_3$) từ hợp chất có công thức A là metanol và DMSO, metanol và DMF, metanol và sulfolan, hoặc metanol và NMP.

Trong phản ứng thủy phân, nhóm nitril của 4-alkoxy-3-hydroxypicolino- nitril có công thức F và I để lần lượt tạo ra axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có công thức G và H (Bước e trong Sơ đồ II), picolinonitril ban đầu thường được tạo huyền phù trong dung dịch nước axit vô cơ, mạnh môi trường phản ứng và được gia nhiệt trong khoảng thời gian ở nhiệt độ cao đồng thời khuấy trộn đều. Các axit khoáng mạnh thích hợp trong phản ứng thủy phân bao gồm axit sulfuric, axit phosphoric, axit clohydric và axit bromhydric. Tốt hơn, nếu môi trường phản ứng axit vô cơ mạnh bao gồm hỗn hợp nước axit sulfuric như khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75% hoặc khoảng 80% axit sulfuric trong nước tính theo khối lượng. Tốt nhất, nếu khoảng từ 25% đến 70% axit sulfuric trong nước có thể được sử dụng. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng thủy phân có thể được thực hiện thường nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Phản ứng thủy phân thường đòi hỏi ở khoảng thời gian từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 8 đến 36 giờ, để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn



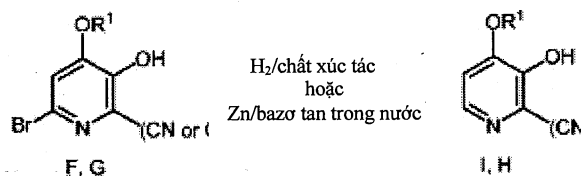
được thu hồi bằng cách làm lạnh và đổ từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước lạnh và dùng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Theo một số phương án, phản ứng thủy phân nhóm nitril của 4-alkoxy-3-hydroxypicolonitril có các công thức F và I để lần lượt tạo ra axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có các công thức G và H (Bước e trong Sơ đồ II), chất ban đầu picolinonitril được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng nước chứa bazơ mạnh, như hydroxit của kim loại kiềm hoặc kiềm thổ, và được gia nhiệt trong khoảng thời gian ở nhiệt độ cao đồng thời khuấy trộn đều. Các bazơ mạnh để dùng trong quá trình thủy phân picolinonitril bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Nồng độ của bazơ mạnh được sử dụng trong quá trình thủy phân picolinonitril có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 40 phần trăm khối lượng (% khối lượng), nằm trong khoảng từ 15 đến 40% khối lượng, nằm trong khoảng từ 20 đến 40% khối lượng, nằm trong khoảng từ 30 đến 40% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 15 đến 25% khối lượng. Tỷ lệ đương lượng mol giữa bazơ mạnh và nguyên liệu ban đầu nitril đối với phản ứng thủy phân có thể nằm trong khoảng từ 3:1 đến 10:1, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4:1 đến 7:1. Nhiệt độ mà tại đó phản ứng thủy phân bazơ mạnh có thể được thực hiện thường nằm trong khoảng từ 75°C đến 150°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Phản ứng thủy phân bazơ mạnh thường đòi hỏi khoảng thời gian từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn là khoảng thời gian từ 8 đến 36 giờ, để phản ứng xảy ra hoàn toàn. Sau khi phản ứng thủy phân xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn có thể được tách riêng bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng và dùng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Việc loại bỏ nhóm bromo ra khỏi vị trí 6 của hợp chất có công thức F hoặc hợp chất có công thức G, để lần lượt tạo ra các sản phẩm khử có các công thức I và H (Bước f trong Sơ đồ II), có thể thu được bằng cách: (1) khử nhờ chất xúc tác có sử dụng nguồn hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, hoặc (2) khử bằng kim loại như kẽm và bazơ như kali hydroxit hoặc natri hydroxit.

Trong khi khử nhờ chất xúc tác bằng hydro, các nguồn hydro thích hợp bao gồm khí hydro hoặc chất phản ứng chuyển hydro như amoni, kali hoặc natri format. Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paladi trên cacbon (Pd/C) và niken Raney (Ra/Ni). Các chất xúc tác này có thể được sử dụng ở nồng độ nằm trong

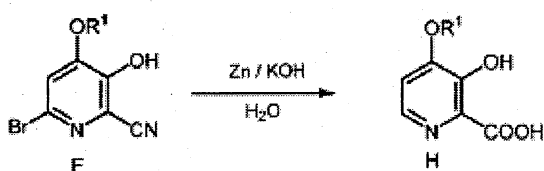
khoảng từ 0,01% đến 10% tính theo khối lượng kim loại và cơ chất brompyridin. Các dung môi làm ví dụ để dùng trong phản ứng này bao gồm metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, và axit axetic. Bazơ tan như, ví dụ, triethylamin thường được sử dụng trong quá trình khử nhờ chất xúc tác bằng hydro.



Khoảng từ 2 đến 4 mol đương lượng bazơ tan thường được sử dụng. Khi khí hydro được dùng làm nguồn hydro, phản ứng khử có thể được thực hiện trong điều kiện áp suất không khí là khí hydro, hoặc ở áp suất cao chứa khí hydro như 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 pao hoặc lớn hơn, trên một inơ vuông (psi) lớn hơn áp suất không khí, hoặc áp suất khi hydro gia tăng giữa các trị số này. Tốt hơn, nếu sử dụng quá trình khử nhờ chất xúc tác để khử axit 6-bromopicolinic có công thức G để tạo ra axit picolinic có công thức H. Sau khi phản ứng khử nhờ chất xúc tác xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Trong quá trình khử các hợp chất có các công thức F và G có sử dụng kim loại như kẽm, cơ chất brompyridin (F, G) được hoà tan môi trường dung môi nước bazơ và sau đó được xử lý bằng kim loại kẽm. Khoảng từ 1 đến 4 mol đương lượng kim loại kẽm (tức là, bột rắc khô Zn, bột Zn, hoặc Zn rắn có diện tích bề mặt lớn), tốt hơn là 1-3 mol đương lượng, có thể được sử dụng. Quá trình khử thường được thực hiện trong môi trường dung môi nước chứa hydroxit kim loại như kali hoặc natri hydroxit, trong đó nồng độ của hydroxit kim loại trong nước có thể nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20°C đến 55°C, trong khoảng thời gian từ 5 đến 36 giờ. Tốt hơn, nếu sử dụng hợp chất hóa học khử kim loại (tức là, Zn/hydroxit kim loại) để khử 6-bromopicolinonitril có công thức F để tạo ra picolinonitril có công thức I. Sau khi phản ứng khử kim loại xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng axit khoáng hoặc axit hữu cơ và sau đó dùng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

Theo một phương án, việc loại bỏ bằng cách khử nhóm bromo và thủy phân nhóm nitril của hợp chất có công thức F để tạo ra hợp chất có công thức H có thể được thực hiện trong quy trình một bình bằng cách sử dụng kim loại kẽm (tức là, bột rắc khô Zn, bột Zn, hoặc Zn rắn có diện tích bề mặt lớn) và kali hydroxit ở nhiệt độ cao. Nhiệt độ mà tại đó quy trình một bình có thể được thực hiện thường nằm trong khoảng từ 75°C đến 125°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80°C đến 100°C. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, sản phẩm mong muốn có thể được tách riêng bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng và dùng kỹ thuật tách riêng và tinh chế tiêu chuẩn.

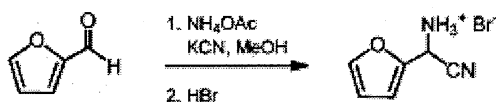


Các sản phẩm thu được bằng quy trình bất kỳ trong số các quy trình này, có thể được thu hồi theo cách thông thường, như làm bay hơi, lọc hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn, như bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa cho sáng chế.

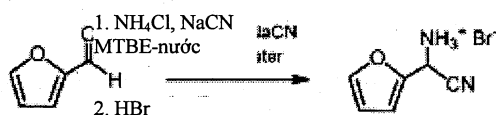
Ví dụ 1a. Xyano(furan-2-yl)metanamini bromua



Bổ sung furan-2-carbaldehyt (28,8 g, 300mmol) ở 0-5°C vào huyền phù đã được khuấy từ chứa kali xyanua (29,3 g, 450mmol) và amoni axetat (116 g, 1500mmol) trong metanol (200mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-5°C trong 40-50 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (300mL) và 5% NaHCO₃ (300mL). Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ bổ sung (4 x 150mL). Các lớp hữu cơ được gom lại và được cô trong chân không bằng EtOAc. Dung dịch cạn thu được được hoà tan trong EtOAc bổ sung (600mL) và được làm nguội đến 5°C. Dung dịch chứa 33% HBr (66,1 g, 270mmol) trong axit axetic được đổ từ từ vào dung dịch EtOAc để kết tủa chất rắn. Chất rắn này được lọc và được rửa bằng

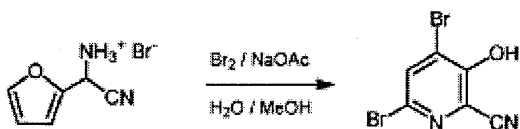
EtOAc. Chất rắn gom lại được làm khô trong không khí ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (47 g) với hiệu suất 77%: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 3H), 7,94 (dd, J = 1,9, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H); ^{13}C MR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 145,60, 142,13, 14,28, 112,43, 11,53, 37,54; HBr muối HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}]^+$, 122,048 tìm thấy được, 123,055 $[\text{M}+\text{H}]^+$; nhiệt độ nóng chảy phân hủy $>120^\circ\text{C}$.

Ví dụ 1b. Xyano(furan-2-yl)metanamini bromua



Bổ sung furan-2-carbaldehyt (28,8 g, 300mmol) và dung dịch chứa natri xyanua (17,20 g, 351mmol) trong nước (80mL) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù đã được khuấy từ chứa amoni clorua (25,03 g, 468mmol) trong MTBE (250mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà (2x100mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được lọc. Phần dịch lọc thu được được làm lạnh đến 5°C và dung dịch chứa 33% HBr (57,4 g, 234mmol) trong axit axetic được đổ từ từ vào dung dịch để kết tủa chất rắn. Chất rắn này được lọc và được rửa bằng MTBE. Chất rắn gom lại được làm khô trong không khí ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (29 g) với hiệu suất 54%. Mẫu này có đặc tính phổ tương tự như mẫu đã được điều chế trong Ví dụ 1a.

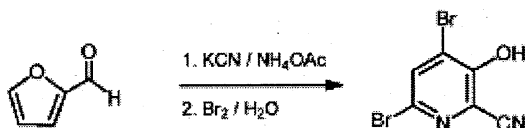
Ví dụ 1c. 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung từ từ Br_2 (225 g, 1409mmol) từ phễu nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy cơ học chứa xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (143 g, 704mmol) trong nước (1408mL) ở 5°C , đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<15^\circ\text{C}$. Sau 10-15 phút tiếp theo (sau khi bổ sung xong brom), natri axetat (144 g, 1761mmol) và metanol (281mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó là bổ sung từng giọt phần thứ hai Br_2 (109mL, 338 g, 2113mmol) đồng thời duy

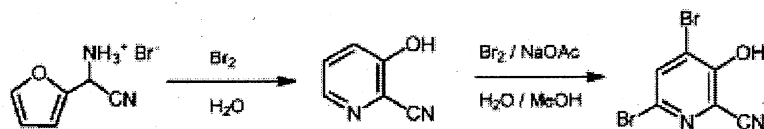
trì ở nhiệt độ $<20^{\circ}\text{C}$. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $5-10^{\circ}\text{C}$, và được đổ từ từ dung dịch nước 20% NaHSO_3 (704mL) đồng thời giữ nhiệt độ ở $<20^{\circ}\text{C}$. Huyền phù này thu được được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo ra 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (137 g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 70%: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155,55, 135,72, 129,81, 125,96, 121,61, 14,58; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$, 275,8534; tìm thấy được, 275,851; mp $183-185^{\circ}\text{C}$.

Ví dụ 1d. 4,6-Đibromo-3-hydroxypicolinonitril (quy trình 1 bình)



Bổ sung furan-2-carbalđehyt (9,61 g, 100mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù đã được khuấy từ chứa kali xyanua (7,16 g, 110mmol) và amoni axetat (10,02 g, 130mmol) trong metanol (50mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100mL) và được làm nguội đến 5°C . Brom (80 g, 500mmol) được đổ từ từ vào phản ứng, đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<20^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $5-10^{\circ}\text{C}$, và dung dịch nước gồm 10% NaHSO_3 (100mL) được đổ từ từ vào, đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<20^{\circ}\text{C}$. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo ra 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (8 g) ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 28%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1 1,67 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 4,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99.

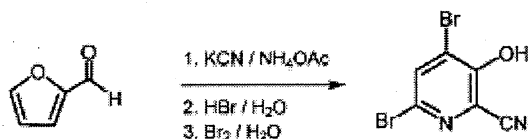
Ví dụ 1e. 4,6-Đibromo-3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai bước)



Bổ sung từ từ Br_2 (15,98 g, 100mmol) từ phễu nhỏ giọt Vào dung dịch đã được khuấy cơ học chứa xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (10,15 g, 50mmol) trong nước (100mL) ở 5°C , đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<15^\circ\text{C}$. Sau khi 30 phút tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được đổ từ từ dung dịch nước gồm 20% NaHSO_3 (50mL) vào, đồng thời giữ nhiệt độ ở $<20^\circ\text{C}$. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo ra 3-hydroxypicolinonitril (2,4 g) ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 40%: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 4,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99; mp 203°C .

Bổ sung từ từ Br_2 (47,9 g, 300mmol) từ phễu nhỏ giọt vào dung dịch đã được khuấy cơ học chứa 3-hydroxypicolinonitril (12,01 g, 100mmol) và natri axetat (16,4 g, 200mmol) trong nước (150mL) và metanol (50mL) ở 5°C , đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<20^\circ\text{C}$. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $5-10^\circ\text{C}$, và được đổ từ từ dung dịch nước gồm 20% NaHSO_3 (100mL) đồng thời giữ nhiệt độ ở $<20^\circ\text{C}$. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo ra 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (27 g) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 97%. Mẫu này có đặc tính phổ tương tự như các mẫu khác chứa 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril đã được điều chế ở đây.

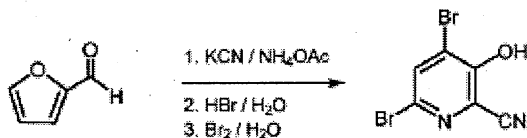
Ví dụ 1f. 4,6-Đibromo-3-hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)



Bổ sung furan-2-carbaldehyt (144 g, 1500mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù đã được khuấy từ chứa kali xyanua (103 g, 1575mmol) và amoni axetat (347 g,

4500mmol) trong etyl axetat (1500mL) và nước (375mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích ^1H NMR, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng 20% Na_2CO_3 (750mL). Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch bão hòa chứa nước NaCl (375mL). Lớp hữu cơ chứa 2-amino-2-(furan-2-yl)axetonitril được chiết bằng 1953mL dung dịch nước axit bromhydric (HBr) 3,7%. Lớp hữu cơ được chiết bằng nước bổ sung (2 x 200mL). Các lớp nước gom lại được làm nguội đến 5°C và brom (959 g, 6000mmol) được đổ từ từ vào bằng cách sử dụng bơm nhu động và hệ thống ống Teflon tới dung dịch HBr, đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<20^\circ\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 25°C . Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, như được chỉ ra bằng cách phân tích ^1H NMR, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $5-10^\circ\text{C}$, và sau đó dung dịch nước gồm 40% NaHSO_3 (400mL) được đổ từ từ vào, đồng thời duy trì ở nhiệt độ $<20^\circ\text{C}$. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ và sau đó được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 200mL), và được làm khô ở nhiệt độ môi trường trong không khí để tạo ra 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (251 g) ở dạng chất rắn màu nâu rậm nắng với hiệu suất 60%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155,57, 135,72, 129,77, 125,97, 121,60, 114,59. HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$, 275,8534; tìm thấy được, 275,8510. Chất rắn màu nâu rậm nắng tìm thấy được chứa khoảng 94,5% 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril và nhỏ hơn khoảng 6% sản phẩm trung gian được mono-brom hóa mà được tạm gọi là 4-bromo-3-hydroxypicolinonitril hoặc 6-bromo-3-hydroxypicolinonitril như được xác định bằng cách phân tích MS.

Ví dụ lg. 4,6-Đibromo-3 -hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)

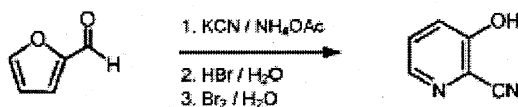


Thiết bị phản ứng bằng thủy tinh được bọc dung tích 30L được đổ amoni axetat (3371 g, 43,73 mol), etyl axetat (13, 144 g), kali xyanua (1,000 g, 15,38 mol), và sau đó nước (1819 g) vào. Tiến hành khuấy tới 150 vòng/phút, và sau đó furfuran (1,398 g, 14,56 mol) được cấp vào thiết bị phản ứng này thông qua bơm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm đó phản ứng xảy ra $>97\%$

như được xác định bằng cách phân tích ^1H NMR. Dung dịch chứa 16% natri cacbonat trong nước (7300 g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Sau khi để lắng, pha nước được loại bỏ, và sau đó pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa (5677 g, 23%). Sau khi loại bỏ nước muối, dung dịch hữu cơ được chuyển qua bơm tới thiết bị phản ứng bằng thủy tinh được bọc dung tích 50L chứa nước DI (nước khử ion) (8896 g). 48% nước HBr (2466g, 14,6 mol) được pha loãng bằng nước DI (5668 gam) và dung dịch HBr thu được sau đó được bơm vào thiết bị phản ứng 50L này, đồng thời khuấy ở 150 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trộn hỗn hợp này trong 1 giờ, các pha được để tách trong 45 phút. Pha nước được hút vào hai bình lớn 5 gallon (18,927 L). Sau đó, pha hữu cơ được rửa 2 lần với khoảng 2000 gam nước DI. Nước rửa DI được để trong các bình lớn này. Pha hữu cơ được bỏ đi và sau đó thiết bị phản ứng dung tích 50L được rửa bằng 500mL etyl axetat và 500mL nước DI. Pha nước (24,536 gam) trong hai bình lớn này được chuyển lại vào thiết bị phản ứng dung tích 50L, và sau đó muối HBr dư trong bình lớn được rửa cho thiết bị phản ứng với tổng lượng nước DI là 1945 gam. Sau đó, pha nước trong thiết bị phản ứng này được làm nguội đến khoảng 0°C và để khuấy trộn qua đêm. Brom (9311 gam, 56,1 mol) sau đó được bổ sung vào phản ứng trong 45 phút (nhiệt độ ban đầu khoảng 0°C), mà đến khi nhiệt độ tăng lên 25°C . Trong khi bổ sung brom, nguyên liệu được kết tủa ra khỏi dung dịch và sau đó được tái hòa tan. Khoảng 1 giờ sau khi cấp xong brom, các chất rắn hình thành lại trong dung dịch. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 35°C trong khoảng 24 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến $<10^\circ\text{C}$, và sau đó 40% dung dịch nước natri bisulfit (3757 g) được bổ sung vào để làm hết lượng dư brom. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước DI (5L) cho đến khi chất rửa lỏng trở nên không màu. Bánh ướt thu được được để khô trong khay thủy tinh cho đến khi không quan sát thấy sự hao hụt khối lượng, thu được 2590 gam bột màu nâu rậm nắng chảy tự do. Thử nghiệm ^1H NMR chỉ ra rằng chất rắn là 4,6-đibromo-3-hydroxypicolonitril 97,8% khối lượng. Hiệu suất tính trên thử nghiệm này là 62,6%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 0,03H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 0,03H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155,47, 135,68, 129,86, 125,88, 125,88, 121,63, 114,50. HRMS

(m/z) Kiểu ion dương $[M+1]$ tính toán được đối với $[C_6H_3Br_2N_2O]^+$ 276,8607; tìm thấy được 276,8609.

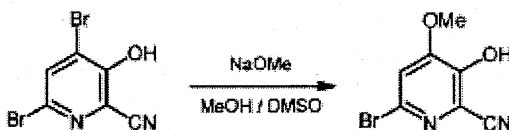
Ví dụ 1i. 3-Hydroxypicolinonitril (quy trình hai pha)



Bổ sung 346 gam amoni axetat (4500mmol), 1500mL of etyl axetat (EtOAc), 300mL nước DI, và 102,5 gam kali xyanua (KCN, 1574mmol) vào thiết bị phản ứng trơ, thẳng được bọc vỏ ngoài dung tích 6L. Sau đó, chai chứa KCN và phễu bổ sung được rửa bằng khoảng 75mL nước để rửa KCN dư bất kỳ vào thiết bị phản ứng. Bình phản ứng được đầy lại, được làm nguội đến 15°C và sau đó quá trình khuấy được thiết lập đến 260 vòng/phút. Sau đó, furfuran (144 g, 1500mmol) được bổ sung vào thiết bị phản ứng này qua bơm tiêm trong 5 phút. Nhiệt độ trong thiết bị phản ứng được tăng lên khoảng từ 15°C đến 22°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm (22°C). Quá trình khuấy được dừng lại để cho các pha tách ra khỏi nhau. Pha hữu cơ sau đó được dùng làm mẫu trong phân tích 1H NMR. Phản ứng chỉ ra rằng >99% được chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Kết hợp với việc khuấy (250 vòng/phút), 750mL dung dịch nước natri cacbonat 20% được bổ sung vào thiết bị phản ứng và khuấy trộn trong 10 phút. Pha nước chứa dung dịch natri cacbonat được loại bỏ và sau đó pha hữu cơ còn lại được rửa bằng 400mL dung dịch nước muối bão hòa. 170mL dung dịch nước HBr 48% (1 đương lượng, 1345mmol) được pha loãng trong khoảng 1300mL nước DI được bổ sung vào thiết bị phản ứng chứa pha hữu cơ. Thiết bị phản ứng chứa dung dịch nước HBr-pha hữu cơ được trộn (250 vòng/phút) trong 15 phút. Sau khi để lắng, lớp nước được hút vào bình nhận dung tích 5L. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng 250mL nước DI bổ sung mà cũng được hút vào bình dung tích 5L. Sau đó, thiết bị phản ứng được để trống và được rửa bằng 300mL EtOAc. Lớp nước trong bình dung tích 5L này sau đó được chuyển lại trong chân không vào thiết bị phản ứng thành thẳng dung tích 5L. Bình nhận dung tích 5L được rửa bằng 200mL nước mà cũng được bổ sung vào thiết bị phản ứng này. Các chất trong thiết bị phản ứng này sau đó được khuấy, được làm nguội đến 0°C và sau đó brom (240 g, 1500mmol) được bổ sung qua đường Teflon thông qua bơm nhu động trong 30 phút, với nhiệt độ tăng dần lên 19°C và tạo ra kết tủa. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở

nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 40% dung dịch nước natri bisulfit (250mL) được bổ sung từ từ vào phản ứng để duy trì ở nhiệt độ $< 40^{\circ}\text{C}$. Sau khi brom được làm nguội, các chất rắn được thu gom trên thủy tinh frit và được rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra 3-hydroxypicolinonitril với hiệu suất 47% (85 g) ở dạng tinh thể rắn màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,21 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 4,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1H) ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157,66, 141,92, 128,72, 124,35, 120,34, 115,97. HRMS (m/z) Kiểu ion dương $[\text{M}+1]$ tính toán được đối với $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ 121,0397; tìm thấy được 121,0400

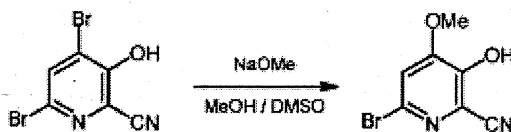
Ví dụ 2a. 6-bromo-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung 30% NaOMe trong dung dịch MeOH (492 g, 2,73 mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đã được khuấy từ chứa 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (152 g, 547mmol) trong DMSO (820mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến $50-55^{\circ}\text{C}$ và được khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến $15-20^{\circ}\text{C}$, được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ HCl 1,5N (1500mL) để điều chỉnh độ pH đến 2-3, và sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 1000mL). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng HCl 0,1N (1000mL) và được cô đến thể tích 500mL, được nạp 100mL axetonitril (ACN), và cuối cùng cô đến khô. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng HCl 0,1N (1000mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo ra 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (83 g) với hiệu suất 66% ở dạng chất rắn màu nâu: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 114,57, 57,20; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$, 227,9533; tìm thấy được, 227,9534; nhiệt độ nóng chảy 168°C . Phần dịch lọc nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (hai lần). Các lớp hữu cơ được gom lại và được cô bằng ACN như nêu trong bản mô tả này. Chất rắn thô được hoà tan trong ACN (50mL) và được bổ sung từ từ vào HCl 0,1N (400mL) ở nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa rắn được khuấy trong 1 giờ và được lọc. Bánh lọc được

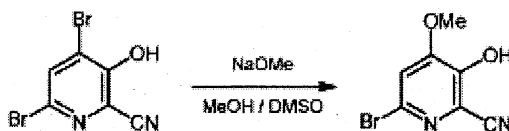
rửa bằng nước và được làm khô để tạo ra 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril bổ sung (13 g) với hiệu suất 10%.

Ví dụ 2b. 6-bromo-4-metoxy-3-hydroxypicolinonitril



4,6-đibromo-hydroxypicolinonitril (500 gam, 1806mmol) được hoà tan trong hỗn hợp chứa 500mL DMSO khan và 20mL MeOH khan ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí trơ. Natri metoxit (250 gam, 4606mmol) và 500mL DMSO khan, sau đó được nạp vào bình cầu phản ứng 4 cổ dung tích 5L mà đã được làm sạch bằng nitơ. Bình cầu phản ứng được lắp thiết bị ngưng tụ (dòng w/N₂), lỗ nhiệt, máy khuấy cơ học và vách ngăn (với dòng cấp 1/8"). Dung dịch gồm the 4,6-đibromo-hydroxypicolinonitril trong DMSO-MeOH sau đó được cấp vào bình cầu phản ứng với tốc độ 15-20 g/phút qua bơm nhu động thông qua ống dẫn Teflon 1/8". Khi nhiệt độ phản ứng đạt tới 55°C, bể nước lạnh được đặt quanh bình cầu. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C trong quá trình cấp. Sau đó, phản ứng được duy trì ở nhiệt độ quanh 54°C trong 1,5 giờ sau khi bổ sung xong. Sau khi xác định phản ứng xảy ra hoàn toàn bằng phân tích ¹H NMR, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến < 30°C bằng bể đá. Ở 30°C, 2L nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, làm cho dung dịch ấm lên đến >40°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 30°C, và sau đó 10N axit sulfuric được bổ sung bằng phễu bổ sung cho tới khi độ pH đạt khoảng 2,5, tạo kết tủa chất rắn màu trắng. Ở độ pH = 2,5, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30-60 phút, trong thời gian này hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 15°C. Chất rắn được lọc và sau đó được rửa bằng nước cho tới khi phần lọc trở nên không màu. Chất rắn được làm khô trong tủ sấy chân không ở 50°C cho tới khi khối lượng không đổi. Chất rắn này là bột màu nâu rậm nắng nhạt (344 g, hiệu suất 83%): : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1 1,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ¹³C MR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 114,57, 57,20.

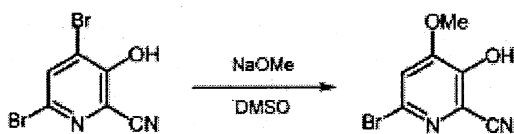
Ví dụ 2c. 6-bromo-4-metoxy-3-hydroxypicolinonitril



25,1kg dimetyl sulfoxit (DMSO) được đưa vào thiết bị phản ứng bằng thép phủ thủy tinh (GLS) và được gia nhiệt trong bộ nhiệt độ kiểm soát có vỏ ngoài ở 100°C đồng thời làm sạch bằng nitơ ở 4l/phút ở áp suất khí quyển trong 18 giờ. Nhiệt độ vỏ được giảm xuống 35°C và DMSO được để nguội. 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (8,0 kg, 28,8 mol) được đưa vào thiết bị phản ứng bằng cách mở van và làm sạch bằng nitơ với tốc độ 1l/phút. Thiết bị phản ứng được thiết lập để kiểm soát áp suất ở 25 mm Hg (áp suất thực được kiểm soát ở áp suất không đáng kể 35 - 60 mm Hg), được khuấy ở 90 vòng/phút và đặt trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ cao, mà đã được dùng hỗn hợp phản ứng thực, là 30°C. Thiết bị trao đổi nhiệt ở đầu, sử dụng để ngưng tụ metanol, được vận hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến -10°C. Hỗn hợp natri metoxit 25% khối lượng trong metanol (16,51 Kg, 76,4 mol) được bơm vào thiết bị phản ứng trong khoảng 30 - 45 phút. Metanol được loại liên tục ra khỏi hỗn hợp phản ứng và được ngưng tụ. Sau khi metoxit được bổ sung, nhiệt độ phản ứng được tăng lên 53°C trong 1,5 giờ. Khoảng 5,5 giờ sau khi đạt tới nhiệt độ 52 - 53°C, hỗn hợp phản ứng được lấy mẫu và xác định được rằng đã được hoàn thành bởi ¹H NMR. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở bộ nhiệt độ kiểm soát có vỏ 35°C và metanol được rửa sạch qua các dòng xử lý mẫu và bơm bổ sung cấp natri metoxit. 25 kg nước khử ion (DI) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và toàn bộ các thành phần được chuyển vào thiết bị phản ứng thép không gỉ (SS). 25 kg nước DI bổ sung được đưa vào thiết bị phản ứng GLS và các thành phần được chuyển vào thiết bị phản ứng SS. 26,6 kg 20% hỗn hợp nước axit sulfuric được bổ sung vào sản phẩm phản ứng nước bazơ (độ pH=13), natri 6-bromo-2-xyano-4-metoxypyridin-3-olat, để thu được độ pH < 2. 6-bromo-4-methoxy-3 -hydroxy picolinonitril đã được trung hoà được tách riêng bằng cách sử dụng máy ly tâm. Bánh ướt được rửa bằng cách sử dụng 5 gallon (18,927 L) nước DI mà được đưa vào thiết bị phản ứng SS để rửa sạch các chất rắn dư vào máy ly tâm. Các chất rắn được làm khô ly tâm trong điều kiện nitơ trong máy ly tâm và bánh ướt được làm khô tiếp trong điều kiện sục bằng nitơ khô cho đến khi không quan sát thấy sự hao hụt khối lượng. 5,011 kg 6-bromo-4-methoxy-3-

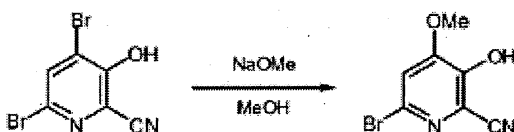
hydroxypicolinonitril khô thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (hiệu suất 76%). Thử nghiệm ^1H NMR về nguyên liệu chỉ ra rằng sản phẩm có độ tinh khiết >99,5%.

Ví dụ 2d. 6-bromo-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung dung dịch chứa 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (30 g, 108mmol) trong DMSO khan (30mL) vào huyền phù đặc gồm natri metoxit (15,2 g, 282mmol) trong 35mL dimetyl sulfoxit khan (DMSO). Dung dịch được bổ sung trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được duy trì dưới 55°C trong quá trình bổ sung. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt trong 1,5 giờ nữa sau khi cấp xong. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm lạnh đến $<30^\circ\text{C}$, và sau đó 120mL nước DI được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến 25°C . Độ pH của hỗn hợp phản ứng này được điều chỉnh đến khoảng 2 bằng 40% axit sulfuric, tạo ra quá trình kết tủa chất rắn. Chất rắn này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng 75mL axit sulfuric có độ pH=1,5, tiếp đó là 25mL nước DI. Sau đó, chất rắn được để khô để tạo ra 20,7g (hiệu suất 83,7%) sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156,52, 149,35, 130,99, 118,55, 114,89, 114,52, 57,18.

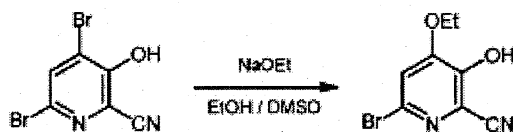
Ví dụ 2e. 6-bromo-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung dung dịch chứa 25% khối lượng NaOMe trong MeOH (2,59 g, 12mmol) vào dung dịch chứa 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (1,11 g, 4,0mmol) trong metanol (7,5mL) trong 40mL ống vi sóng. Dung dịch này được gia nhiệt ở 110°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến $15-20^\circ\text{C}$, được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ HCl 2M để điều chỉnh độ pH đến 4-5. Hỗn hợp phản ứng được cô bằng cách làm bay hơi kiểu quay. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic oxitgel, rửa giải với metanol/ CH_2Cl_2 để tạo ra 0,53 g (hiệu suất 58%) chất rắn (mp = $177-180^\circ\text{C}$). ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,33 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,01 (s,

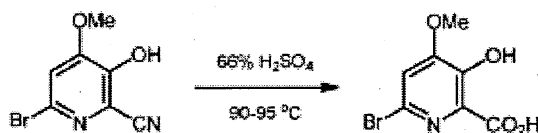
3H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4) δ 157,96 , 150,91, 132,58 , 119,91 , 1 15,50 , 1 15,09 , 57,66.

Ví dụ 2f. 6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinonitril



Bổ sung 21% NaOEt trong EtOH (31,5 g, 97 mol) dung dịch ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đã được khuấy từ chứa 4,6-đibromo-3-hydroxypicolinonitril (5,40 g, 19,4mmol) trong DMSO (30mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 18 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 15-20°C và được rót vào hỗn hợp chứa 25mL HCl đậm đặc và 80 g băng. Chất kết tủa màu nâu rậm nặng được tạo ra. Hỗn hợp được chiết vào EtOAc (4 x 75mL). Các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước (5 x 100mL) và sau đó nước muối. Dịch chiết được làm khô (MgSO_4) và được làm bay hơi quay để thu được chất rắn màu nâu rậm nặng. Chất rắn được nghiền bằng hexan-ete theo tỷ lệ 1:1 (3 x 20mL) và sau đó được làm khô trong không khí để tạo ra chất rắn màu nâu nhạt rậm nặng (4,39 g, hiệu suất 93%, nhiệt độ nóng chảy = 175-177°C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155,81, 149,32, 131,15, 118,63, 114,94, 114,87, 65,74, 13,94. HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $[\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$, 241,9691 ; tìm thấy được, 241,9690.

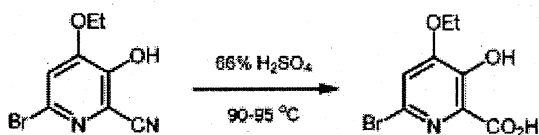
Ví dụ 2g. 6-bromo-axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Bổ sung 66% H_2SO_4 (384mL) ở nhiệt độ trong phòng vào mẫu rắn đã được khuấy từ gồm 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolin-onitril (88g, 384mmol). Hỗn hợp thu được được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 90-95°C. Sau khi HPLC chỉ ra rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 30-40°C và được chuyển từ từ vào bình cầu đã được nạp nước (3072 g) để kết tủa sản phẩm. Huyền phù thu được được khuấy trong 0,5 giờ. Phần kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô trong không khí qua đêm để tạo ra axit 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinic (95 g) ở chất rắn màu trắng nhờ

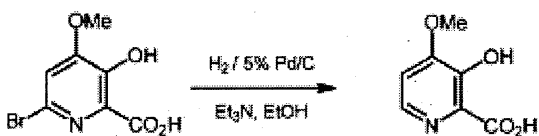
với hiệu suất 100%: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H); ^{13}C MR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 170,12, 156,58, 149,09, 130,19, 129,86, 14,46, 56,79; HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán được đối với $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_4$, 246,948; tìm thấy được, 246,948; nhiệt độ nóng chảy 167-170°C.

Ví dụ 2h. Axit 6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinic



6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinonitril (906 mg, 3,73mmol) được bổ sung vào 66% H_2SO_4 (15mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy từ và được gia nhiệt ở 90°C trong 17 giờ, được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và được rót vào 12 g băng. Dung dịch chứa 50% NaOH được bổ sung cho tới khi chất rắn màu nâu rậm nặng được kết tủa. Chất rắn được chiết vào EtOAc (3 x 25mL), được làm khô trên MgSO_4 , và được làm bay hơi quay để thu được 923 mg tinh thể rắn màu trắng (hiệu suất 94%, nhiệt độ nóng chảy = 152 - 155°C). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,5 (br, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán được đối với $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_4$, 260,9637; tìm thấy được, 260,964.

Ví dụ 2i. Axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic

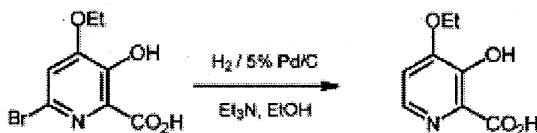


Mê 1: Bổ sung triethylamin (40,7 g, 402mmol) vào axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (47,5 g) và EtOH (576mL) trong chai lắc Parr (2 L). Sau đó trong điều kiện nitơ 5% Pd/C (20 g, 9,6mmol; 5mol%) được bổ sung vào chai này. Huyền phù đặc của phản ứng được đặt vào chai lắc Parr và chai này được đặt trong điều kiện khí hydro (40-45 psi) và được lắc. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, khí hydro được loại bỏ trong chân không và thay bằng khí nitơ. Huyền phù đặc của phản ứng được lọc qua đệm xelit và đệm xelit này được rửa bằng ethanol mới.

Mê 2: Bổ sung triethylamin (40,7 g, 402mmol) vào axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (47,5 g) và EtOH (576mL) trong chai lắc Parr (2 L). Sau đó trong điều kiện

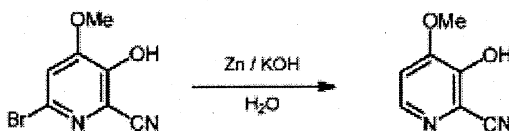
nitor, được bổ sung 5% Pd/C (10 g, 4,8mmol; 2,5mol%). Mẻ phản ứng thứ hai được hoàn thành như mô tả đối với mẻ phản ứng thứ nhất. Phần dịch lọc etanolic trong 2 mẻ này được gom lại và được cô để tạo ra chất rắn. Chất rắn này được pha loãng bằng HCl 0,2N (400mL) để điều chỉnh độ pH đến 1-2 và huyền phù thu được được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí trong vài giờ và sau đó trong lò chân không ở 50°C để tạo ra axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic (55 g) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ với hiệu suất 85%: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169,0379; tìm thấy được, 169,0375; nhiệt độ nóng chảy 219°C.

Ví dụ 2j. Axit 3-hydroxy-4-etoxypicolinic



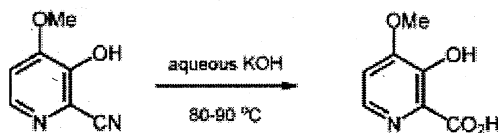
Bổ sung triethylamin (599 mg, 5,92mmol) vào axit 6-bromo-4-etoxxy-3-hydroxypicolinic (739 mg) và EtOH (20mL) trong chai lắc Parr (0,5 L). 5% Pd/C (300 mg, 0,141mmol; 5mol%) được bổ sung vào chai này. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong điều kiện khí hydro (45 psi) trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit này được rửa bằng etanol. Phần lọc được làm bay hơi quay để thu được chất rắn màu trắng (1,047 g) mà sau đó được tạo huyền phù đặc trong 15mL HCl 0,1M và được lọc. Chất rắn được rửa bằng 5mL HCl 0,1M và sau đó là 5mL nước. Chất rắn được làm khô trong không khí để tạo ra 402 mg (hiệu suất 78%, nhiệt độ nóng chảy = 216-219°C) bột màu trắng nhờ. ^1H NMR chỉ ra rằng có mặt 7% Et_3NHCl ngoài sự cộng hưởng sản phẩm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14,4 (br, 1H), 8,01 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz) δ 164,33, 161,13, 152,37, 132,44, 126,92, 109,53, 66,02, 14,05. HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán được đối với $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_4$, 183,0532; tìm thấy được, 183,0536.

Ví dụ 2k. 3-Hydroxy-4-metoxypicolinonitril



Huyền phù chứa 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (7,5 g, 32,7mmol), bột rắc khô Zn (4,28 g, 65,5mmol) và 20% nước KOH (100 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng xảy ra hoàn toàn như được chỉ ra bằng cách phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần dịch lọc nước được làm lạnh đến 5°C và được điều chỉnh đến độ pH khoảng 3-4 bằng HCl 3N (-125mL). Phần kết tủa rắn được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí và sau đó trong lò chân không ở 50°C để tạo ra 3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (4 g) ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 81%: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1 1,12 (s, 1H), 8,08 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H); ¹³C MR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154,69, 148,59, 143,51, 119,84, 116,07, 110,54, 56,36; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với C₇H₆N₂O₂, 150,043; tìm thấy được, 150,0429; nhiệt độ nóng chảy 224°C.

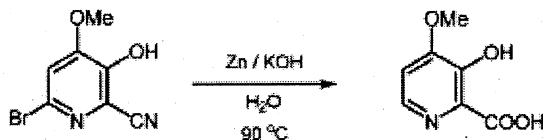
Ví dụ 21. Axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L được nạp 125 gam KOH (1952mmol, 88% thử nghiệm đối với KOH) và sau đó 400 gam nước. Bình cầu này được lắp máy khuấy cơ học, lò nhiệt, và thiết bị ngưng tụ (đầu vào w/N₂). Dung dịch được trộn cho tới khi KOH được hòa tan. Sau đó, 3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (50 g, 334mmol) được bổ sung vào dung dịch này, mà không xuất hiện hiện tượng tỏa nhiệt. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 90°C. Sau khi phản ứng được coi như xảy ra hoàn toàn bằng cách phân tích NMR (12 h), dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ môi trường và để yên qua đêm. HCl 12N được bổ sung cho tới khi độ pH bằng 2-3, làm cho sản phẩm dễ kết tủa ra khỏi dung dịch. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 10mL MeOH và sau đó là 10mL MTBE. Sản phẩm được để khô qua đêm và sau đó được đặt trong lò chân không trong 4 giờ ở 60°C. 49,2 gam axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (hiệu suất 87,2%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 6,5 Hz,

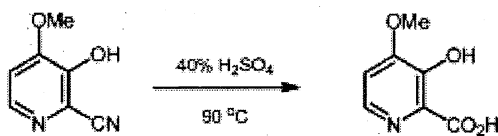
¹H), 4,04 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với C₇H₇NO₄, 169,0379; tìm thấy được, 169,0375.

Ví dụ 2m. Axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic



Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1L có máy khuấy cơ học được nạp 6-bromo-3 -hydroxy-4-metoxypicolinonitril (45,8 g, 200mmol) và bột kẽm rắc khô (14,38 g, 220mmol) trong nước (200mL). 45% KOH (125 g, 1000mmol) được nạp từ từ ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được gia nhiệt tới 90°C. Sau khi phản ứng được coi như xảy ra hoàn toàn bằng cách phân tích HPLC (20 giờ), dung dịch phản ứng được để nguội tới nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Phần lọc được làm lạnh bằng bể đá và sau đó HCl 12N (khoảng 90mL) được bổ sung cho tới khi độ pH bằng 0,9. Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng HCl 0,1N và nước. Sản phẩm được để khô qua đêm và sau đó được đặt trong lò chân không qua đêm ở 50°C. Axit 3-hydroxy-4-metoxy picolinic thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhò (26,9 g, hiệu suất 80%): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-i/6) δ 8,04 (d, J= 6,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J= 6,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) tính toán được đối với C₇H₇NO₄, 169,0379; tìm thấy được, 169,0375.

Ví dụ 2n. Axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic

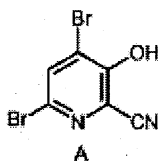


Bổ sung 40% dung dịch nước H₂SO₄ (125mL) ở nhiệt độ trong phòng vào chất rắn đã được khuấy từ gồm axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (3,9 g, 26mmol). Sau đó, hỗn hợp được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi phân tích HPLC chỉ ra rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5°C, và 25% dung dịch nước NaOH (-250mL) được đổ từ từ vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 1-2. Huyền phù thu được được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sản phẩm rắn

được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và được làm khô trong không khí trong vài giờ và Sau đó trong lò chân không ở 50°C để tạo ra axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic (3,1 g) ở dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 70%: nhiệt độ nóng chảy 227°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,04 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35.

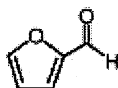
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình hai pha để điều chế hợp chất có công thức A



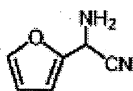
bao gồm các bước:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp hệ dung môi hữu cơ-nước 2 pha, nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B



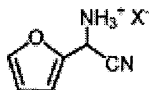
với nhau;

b) tách hỗn hợp thứ hai ra khỏi hỗn hợp thứ nhất này mà bao gồm cả hợp chất có công thức C làm dung dịch trong dung môi hữu cơ;



c) bổ sung dung dịch nước chứa axit vô cơ vào hỗn hợp thứ hai này để tạo ra hỗn hợp thứ ba;

d) tách hỗn hợp thứ tư ra khỏi hỗn hợp thứ ba này là hỗn hợp nước mà bao gồm cả hợp chất có công thức D;



trong đó X là Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄;

e) bổ sung chất brom hóa vào hỗn hợp thứ tư này để tạo ra hỗn hợp thứ năm; và

f) tách riêng hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ năm này.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi hữu cơ là ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm dung môi hữu cơ bao gồm: dietyl ete, metyl t-butyl ete, metylen clorua, etyl axetat, 2-metyltetrahydrofuran, toluen và xylen.
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó axit vô cơ là axit bromhydric.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó X là Br.
5. Quy trình theo điểm 1, trong đó chất brom hóa là brom.
6. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:
 - a) tạo ra hỗn hợp thứ sáu mà bao gồm cả alkoxit của kim loại kiềm có công thức E

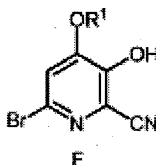


E

trong đó M là Na hoặc K, và R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl; và
hợp chất có công thức A;

b) gia nhiệt hỗn hợp này; và

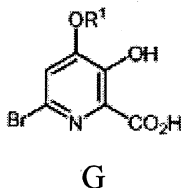
c) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp thứ sáu;



trong đó R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl.

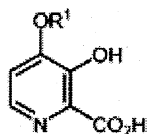
7. Quy trình theo điểm 6, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:

- a) tạo ra hỗn hợp thứ bảy mà bao gồm cả hợp chất có công thức F, nước, và ít nhất một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh;
- b) gia nhiệt hỗn hợp này; và
- c) tách riêng hợp chất có công thức G



trong đó R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl;
ra khỏi hỗn hợp thứ bảy.

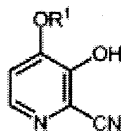
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó hỗn hợp thứ bảy bao gồm hợp chất có công thức F, nước, và axit vô cơ.
9. Quy trình theo điểm 8, trong đó axit vô cơ là axit sulfuric.
10. Quy trình theo điểm 7, trong đó hỗn hợp thứ bảy bao gồm hợp chất có công thức F, nước, và bazơ mạnh.
11. Quy trình theo điểm 10, trong đó bazơ mạnh là ít nhất một bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm: natri hydroxit và kali hydroxit.
12. Quy trình theo điểm 7, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước sau:
- tạo ra hỗn hợp thứ tám mà bao gồm cả hợp chất có công thức G và chất khử; và
 - tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp thứ tám này;



H

trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó chất khử được cấu thành bởi hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.
14. Quy trình theo điểm 13, trong đó hydro là khí hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được cấu thành bởi paladi trên cacbon.
15. Quy trình theo điểm 12, trong đó chất khử được cấu thành bởi kim loại kẽm.
16. Quy trình theo điểm 6, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước sau:
- tạo ra hỗn hợp thứ chín mà bao gồm cả hợp chất có công thức F và chất khử; và
 - tách riêng hợp chất có công thức I ra khỏi hỗn hợp thứ chín này;

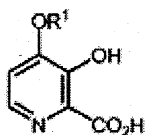


I

trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

17. Quy trình theo điểm 16, trong đó chất khử được cấu thành bởi hydro và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

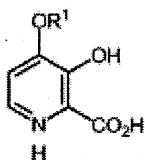
18. Quy trình theo điểm 16, trong đó chất khử được cấu thành bởi kim loại kẽm.
19. Quy trình theo điểm 16, trong đó quy trình này còn bao gồm các bước:
- a) tạo ra hỗn hợp thứ mười mà bao gồm cả hợp chất có công thức I, nước, và một trong số axit vô cơ và bazơ mạnh; và
- b) tách riêng hợp chất có công thức H từ hỗn hợp thứ mười này;



H

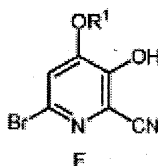
trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl.

20. Quy trình theo điểm 19, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:
- gia nhiệt hỗn hợp thứ mười.
21. Quy trình theo điểm 19, trong đó hỗn hợp thứ mười bao gồm hợp chất có công thức I, nước, và axit vô cơ.
22. Quy trình theo điểm 21, trong đó axit vô cơ là axit sulfuric.
23. Quy trình theo điểm 19, trong đó hỗn hợp thứ mười bao gồm hợp chất có công thức I, nước, và bazơ mạnh.
24. Quy trình theo điểm 23, trong đó bazơ mạnh là ít nhất một bazơ mạnh được chọn từ nhóm bao gồm: natri hydroxit và kali hydroxit.
25. Quy trình điều chế hợp chất có công thức H,



bao gồm các bước:

- a) tạo ra hỗn hợp mà bao gồm cả hợp chất có công thức F



F

trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl;

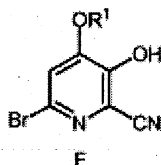
bazơ mạnh, kim loại kiềm, và nước;

b) gia nhiệt hỗn hợp này; và

c) tách riêng hợp chất có công thức H ra khỏi hỗn hợp.

26. Quy trình theo điểm 25, trong đó bazơ mạnh là kali hydroxit.

27. Quy trình điều chế hợp chất có công thức F,



trong đó R¹ là C₁-C₃ alkyl;

bao gồm các bước:

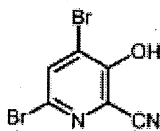
a) tạo ra hỗn hợp mà bao gồm cả ít nhất một alkoxit của kim loại kiềm có công thức E



E

trong đó M là Na hoặc K, và R là C₁-C₃ alkyl; và

hợp chất có công thức A;



b) gia nhiệt hỗn hợp này; và

c) tách riêng hợp chất có công thức F ra khỏi hỗn hợp này.

28. Quy trình theo điểm 27, trong đó M là Na và R¹ là C₁-C₃ alkyl.

29. Quy trình theo điểm 27, trong đó quy trình này còn bao gồm hỗn hợp dung môi được cấu thành bởi dung môi proton và dung môi phân cực không proton.

30. Quy trình theo điểm 29, trong đó dung môi proton được chọn là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: metanol và etanol.

31. Quy trình theo điểm 29, trong đó dung môi không proton là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: DMSO, DMF, sulfolan và NMP.

32. Quy trình theo điểm 29, trong đó tỷ lệ phần trăm thể tích giữa dung môi proton và dung môi phân cực không proton trong hỗn hợp dung môi nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100.