



(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)



1-0026759

(51)⁷ A61K 31/535

(13) B

(21) 1-2016-05136

(22) 08/07/2015

(86) PCT/US2015/039568 08/07/2015

(87) WO2016007637 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) RENGA, James M. (US); ZHU, Yuanming (US); WHITEKER, Gregory T. (US);
CHOY, Nakyen (US).

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

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

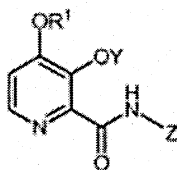
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ furfural, quy trình này gồm nhiều bước bao gồm bước xyano-amin hóa, bước tạo muối amin và brom hóa-sắp xếp lại.

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 furfural.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

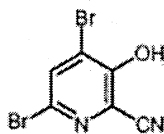
Patent Mỹ số 6,521,622 B1 và đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 61/747,723 và 14/142,183 mô tả một số hợp chất amit dị vòng thơm có công thức chung và việc sử dụng các hợp chất này làm thuốc trị nấm.



Các đơn này còn mô tả việc điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic như một chất trung gian chủ chốt trong việc điều chế hợp chất amit dị vòng thơm này. Sẽ là hữu ích nếu có một quy trình hiệu quả và có thể biến đổi về mặt quy mô để điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic từ các nguyên liệu thô không đắt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức A, chất này là chất trung gian hữu hiệu trong việc điều chế axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic.



A

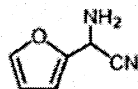
Hợp chất có công thức A có thể được điều chế theo một quy trình bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi:



B

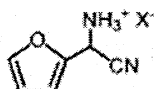
b) tách hợp chất có công thức C ra khỏi hỗn hợp thứ nhất;



C

c) thêm axit vô cơ vào hợp chất có công thức C để tạo ra hỗn hợp thứ hai;

d) tách hợp chất có công thức D ra khỏi hỗn hợp thứ hai:



D

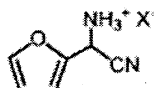
trong đó, X là Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄;

e) thêm tác nhân brom hóa và nước vào hợp chất có công thức D để tạo ra hỗn hợp thứ ba; và

f) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ ba. Theo một số phương án, axit vô cơ là axit bromhydric. Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

Hợp chất có công thức A còn có thể được điều chế theo một quy trình bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:



D

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

b) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp.

Hợp chất có công thức A còn có thể được điều chế theo quy trình gồm các

bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi:

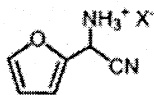


b) kết hợp tác nhân brom hóa với hỗn hợp thứ nhất để tạo ra hỗn hợp thứ hai;
và

c) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

Hợp chất có công thức A còn có thể được điều chế theo quy trình gồm các bước sau đây:

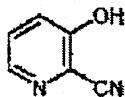
a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:



D

trong đó, X được chọn từ nhóm bao gồm: Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄;

b) tách hợp chất có công thức J ra khỏi hỗn hợp thứ nhất:



J

c) tạo ra hỗn hợp thứ hai bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa và hợp chất có công thức J với nhau; và

d) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai.

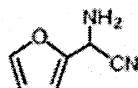
Hợp chất có công thức J có thể được điều chế theo quy trình hai pha gồm các bước sau đây:

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



B

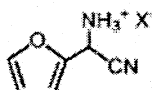
b) tách hỗn hợp thứ hai ra khỏi hỗn hợp thứ nhất chứa hợp chất có công thức C dưới dạng dung dịch trong dung môi hữu cơ;



C

c) thêm dung dịch nước của 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 chứa hợp chất có công thức D;

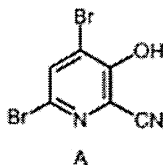


trong đó, X được chọn từ nhóm bao gồm: Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄;

e) thêm tác nhân brom hóa vào hỗn hợp thứ tư để tạo ra hỗn hợp thứ năm; và

f) tách hợp chất có công thức J ra khỏi hỗn hợp thứ năm.

Một số khía cạnh của sáng chế bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



A

Theo một số phương án, quy trình này có thể bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi:

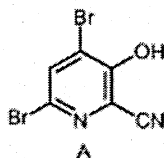


B

- b) kết hợp tác nhân brom hóa với hỗn hợp thứ nhất để tạo ra hỗn hợp thứ hai;
 c) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai.

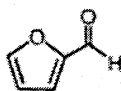
Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

Theo một số phương án, quy trình điều chế hợp chất có công thức A:

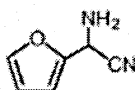


bao gồm các bước sau đây:

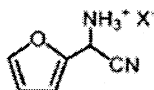
- a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi:



- b) tách hợp chất có công thức C ra khỏi hỗn hợp thứ nhất;



- c) thêm axit vô cơ vào hợp chất có công thức C để tạo ra hỗn hợp thứ hai;
 d) tách hợp chất có công thức D ra khỏi hỗn hợp thứ hai;

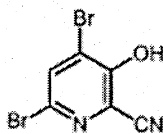


trong đó, X được chọn từ nhóm bao gồm: Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄;

- e) thêm tác nhân brom hóa và nước vào hợp chất có công thức D để tạo ra hỗn hợp thứ ba; và
 f) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ ba.

Theo một số phương án, axit vô cơ là axit bromhydric. Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

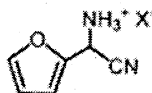
Một số khía cạnh của sáng chế bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



A

bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:

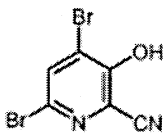


trong đó, X được chọn từ nhóm bao gồm: Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄; và

b) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp.

Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

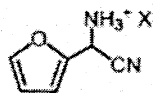
Khía cạnh khác nữa của sáng chế bao gồm quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



A

bao gồm các bước:

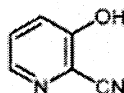
a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:



D

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

b) tách hợp chất có công thức J ra khỏi hỗn hợp thứ nhất:



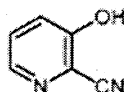
J

c) tạo ra hỗn hợp thứ hai bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa và hợp chất có công thức J; và

d) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai.

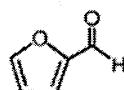
Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

Một số khía cạnh của sáng chế bao gồm quy trình hai pha để điều chế hợp chất có công thức J:



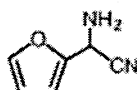
quy trình này bao gồm các bước:

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



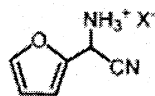
B

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



C

- c) thêm dung dịch nước của 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 chứa hợp chất có công thức D;



D

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

- e) thêm tác nhân brom hóa vào hỗn hợp thứ tư để tạo ra hỗn hợp thứ năm; và
- f) tách hợp chất có công thức J ra khỏi hỗn hợp thứ năm.

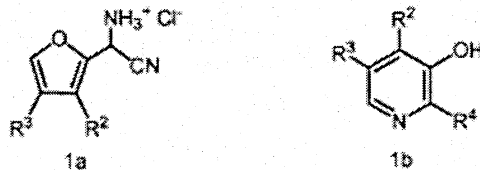
Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm diethyl ete, metyl t-butyl ete, metylen clorua, etyl axetat, 2-metyltetrahydrofuran, toluen và xylen. Theo một số phương án, axit vô cơ là axit bromhydric. Theo một số phương án, X là Br. Theo một số phương án, tác nhân brom hóa là brom.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tách” là để chỉ việc loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn sản phẩm mong muốn ra khỏi các thành phần khác của hỗn hợp cuối của 1 quy trình hóa học bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn như, nhưng không bị giới hạn ở, lọc, chiết, cất, kết tinh, ly tâm, nghiền lại, tách pha lỏng-lỏng hoặc các phương pháp khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Sản phẩm đã được tách ra có thể có độ tinh khiết nằm trong khoảng từ <50% đến > 50%, và có thể được tinh chế tiếp cho đến mức độ cao hơn bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế tiêu chuẩn. Sản phẩm đã được tách ra này còn có thể được sử dụng trong bước điều chế tiếp theo mà có hoặc không tinh chế tiếp.

Trong quy trình được mô tả ở đây, axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic được điều chế từ furfural theo một loạt các bước hóa học có liên quan đến sự amin hóa xyano, hình thành muối amoni, brom hóa/sự sắp xếp lại, thế brom bằng nhóm alkoxit, thủy phân nitril, và khử halogen. Một số bước được thực hiện theo trình tự khác nhau.

Muối xyano(furan-2-yl)metanamini clorua có công thức 1a được điều chế và được sử dụng làm chất trung gian trong việc điều chế 3-hydroxypicolonitril và 3-hydroxy-picolinoamit có công thức 1b như được mô tả trong tài liệu Auto Chem. Scand. 19 (1965) pg. 1 147-1152.

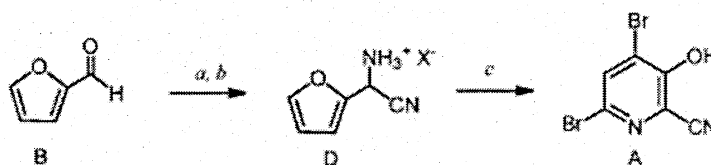


trong đó, R^2 là H hoặc metyl, R^3 là H hoặc 2-propyl, và R^4 là CN hoặc $C(O)NH_2$.

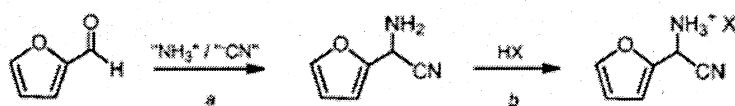
A. Điều chế hợp chất có công thức A

Theo quy trình được mô tả ở đây, các bước quy trình a, b và c được thực hiện như được mô tả trong Sơ đồ I để điều chế được dibromohydroxypicolonitril A.

Sơ đồ I



Muối xyano(furan-2-yl)metanamini halogenua có công thức D được điều chế bằng cách trước hết cho furfural (Công thức B) phản ứng với ít nhất 1 đương lượng nguồn amoniac và



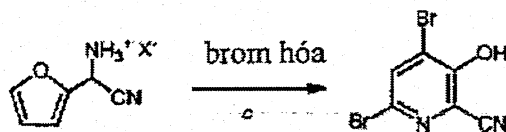
D

nguồn xyanua (Bước a) trong phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật là phản ứng tổng hợp Strecker - aminonitril là phản ứng được mô tả trong tài liệu Organic Syntheses, Coll. Vol. I, page 21 và Coll. Vol. III, pages 84 và 88 để tạo ra amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C. Nguồn amoniac thích hợp bao gồm: 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 dioxan; amoniac trong nước (tức là, amoni hydroxit); và amoniac lỏng,

amoniac khan hoặc amoniac khí. Nguồn xyanua thích hợp bao gồm: muối xyanua như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri xyanua, kali xyanua và amoni xyanua; và hydro xyanua mà có thể được thêm vào theo cách thêm liên tục cùng với amoniac vào furfural. Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi sinh proton hoặc môi trường phản ứng như nước hoặc rượu, hoặc hỗn hợp của nước và rượu như, ví dụ, nước-metanol hoặc nước-etanol, hoặc hỗn hợp của nước với dung môi hữu cơ phân cực hòa tan trong nước như, ví dụ, tetrahydrofuran, DMSO, dioxan và axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo cách khác, phản ứng này (Bước a) có thể được thực hiện trong hệ dung môi hai pha chứa nước và ít nhất 1 dung môi không trộn lẫn với nước được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở, dietyl ete, metyl t-butyl ete (MTBE), etyl axetat, metylen clorua, 2- metyltetrahydrofuran (2-MeTHF), toluen và xylen. Kiểu phản ứng này được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2000049008, trang 55. Phản ứng của sáng chế thường được thực hiện kết hợp với khuấy đủ để duy trì hỗn hợp các chất phản ứng đồng nhất cần thiết. Phản ứng thông thường thường có thể cần từ 1 đến 50 giờ để dẫn đến hoàn thành. Phản ứng kiểu này 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 hoàn thành, amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C có thể được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách 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 cẩn thận sản phẩm có công thức C. Tốt hơn là có thể chuyển hóa trực tiếp sản phẩm có công thức C thành muối có công thức D hơn là bảo quản nó trong thời gian dài.

Trong Bước b của trình tự phản ứng để điều chế được hợp chất có công thức D, ít nhất 1 đương lượng axit vô cơ được thêm vào sản phẩm amino(furan-2-yl)axetonitril trung gian có công thức C được hòa tan trong dung môi không trộn lẫn với nước như, ví dụ, dietyl ete, MTBE, etyl 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. Axit vô cơ thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit bromhydric (HBr), axit nitric (HNO₃), axit sulfuric (H₂SO₄), và axit phosphoric (H₃PO₄). Phản ứng của sáng chế có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 25°C. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

Trong phản ứng brom hóa/sắp xếp lại (Sơ đồ I, Bước c), muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công thức D được cho phản ứng với tác nhân brom hóa để tạo ra sản phẩm brom hóa/sắp xếp lại có công thức A. Nguyên liệu đầu có công thức D dưới dạng muối bromua, ví dụ, có thể được xử lý bằng tác nhân brom hóa thích hợp như brom, 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin hoặc N-bromosuccinimit. Từ 3 đến 6 đương lượng mol tác nhân brom hóa có thể được sử dụng. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện bằng cách sử dụng khoảng 3-5 đương lượng mol brom và muối bromua của hợp chất có công thức D ($X = Br$). Thuận tiện nếu sử dụng một lượng dư tác nhân brom hóa như lượng dư 5%, 10% hoặc 15%mol, để đảm bảo cho phản ứng tiến đến hoàn thành. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong dung môi sinh proton hoặc môi trường phản ứng như nước, hoặc hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ tan trong nước như, ví dụ, metanol,

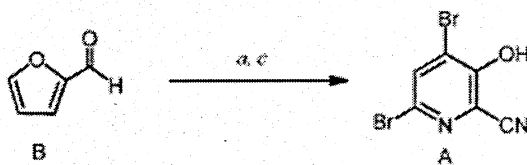


etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà ở đó phản ứng được thực hiện là nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $60^{\circ}C$ và tốt hơn là nằm trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $40^{\circ}C$. Sau khi hoàn thành việc thêm tác nhân brom hóa, hỗn hợp phản ứng có thể được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 10 đến 48 giờ. Tùy ý, thời gian phản ứng có thể được rút ngắn bằng cách thêm bazơ, như, ví dụ, 2-4 đương lượng mol natri axetat, vào phản ứng. Tùy ý, sau khi việc thêm tác nhân brom hóa hoàn thành, phản ứng có thể được đun nóng ở $30-60^{\circ}C$ để hoàn thành việc chuyển hóa thành sản phẩm có công thức A.

Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

Một phương án của sáng chế liên quan đến việc điều chế hợp chất có công thức A theo quy trình “một mẻ” từ furfural. Theo quy trình này, tất cả các bước phản ứng có thể được thực hiện trong một bình phản ứng duy nhất nhờ đó, các chất phản ứng được thêm vào bình lần lượt và tiếp đó, sau khi hoàn thành các bước quy trình a và c, bước tách được thực hiện để tách sản phẩm có công thức A. Bằng cách sử dụng

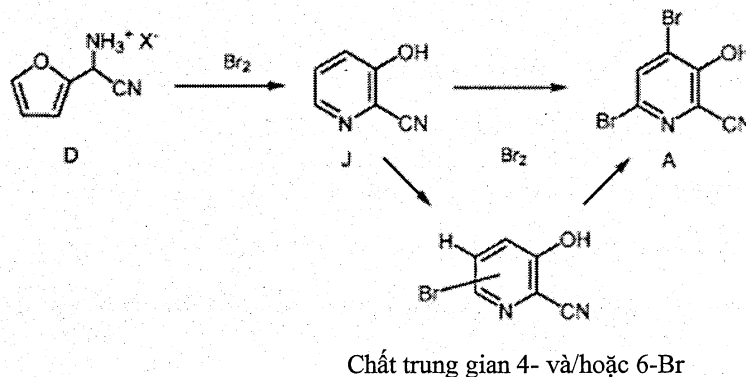
các chất phản ứng hóa học được mô tả ở đây, nguồn xyanua, nguồn amoni và furfural được kết hợp với nhau trong bình phản ứng với dung môi và được khuấy ở mức thích hợp ở nhiệt độ thích hợp và



trong thời gian thích hợp để tạo ra sản phẩm amino(furan-2-yl)axetonitril có công thức C. Hỗn hợp phản ứng tạo thành chứa sản phẩm có công thức C được xử lý tiếp bằng tác nhân brom hóa, như brom, tùy ý bằng cách sử dụng bazơ, và sử dụng các điều kiện phản ứng thích hợp (thời gian, nhiệt độ và/hoặc dung môi) như được mô tả trong sáng chế này để tạo ra sản phẩm có Công thức A. Tiếp theo, sản phẩm có công thức A được thu hồi từ hỗn hợp phản ứng và được tinh chế nếu cần bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

Phương án khác của sáng chế liên quan đến việc điều chế hợp chất có công thức A bằng quy trình sau đây được gọi là quy trình hai pha. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “quy trình hai pha” là để chỉ quy trình mà sử dụng hệ dung môi 2 pha. Như thế, hệ dung môi 2 pha đối với phản ứng tổng hợp Strecker-aminoaxetonitril có công thức C được sử dụng bằng cách sử dụng các điều kiện, chất phản ứng hóa học được mô tả trong sáng chế này. Việc sử dụng hệ dung môi 2 pha, bao gồm nước và dung môi hữu cơ không trộn lẫn với nước, cho phép tách dễ dàng muối hòa tan trong nước có mặt sau phản ứng Strecker (tức là, muối xyanua và axetat). Sản phẩm aminoaxetonitril còn lại trong dung môi hữu cơ được chiết tiếp trong dung dịch axit bromhydric (HBr) trong nước bằng cách hình thành muối HBr hòa tan trong nước tương ứng (hợp chất có công thức D; X = Br). Việc xử lý dung dịch muối HBr trong nước tạo thành của aminoaxetonitril bằng brom sẽ thu được sản phẩm có công thức A. Tiếp theo, 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 các kỹ thuật tách 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. Phương án khác của sáng chế liên quan đến việc điều chế hợp chất có công thức A theo quy trình gồm 2 bước quy trình (tức là, quy trình 2 bước) từ muối xyano(furan-2-yl)metanamini có công

thức D, trong đó, X là như được mô tả trong sáng chế này. Theo quy trình này, hợp chất có công thức D trước hết được cho phản ứng với từ 1 đến 2 đương lượng mol tác nhân brom hóa để tạo ra sản phẩm 3-hydroxy-picolinonitril có công thức J. Tiếp theo, sản phẩm có công thức J được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn và được xử lý tiếp bằng từ 2 đến 3 đương lượng mol tác nhân brom hóa để thu được sản phẩm có công thức A.



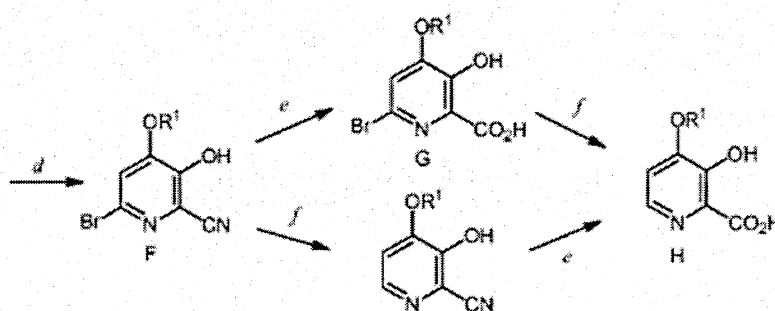
Quy trình 2 bước có thể được thực hiện bằng cách sử dụng brom và muối bromua của hợp chất có công thức D ($X = Br$). Thuận tiện nếu sử dụng một lượng dư tác nhân brom hóa như lượng dư 5%, 10% hoặc 15%mol, để đảm bảo cho mỗi phản ứng tiến đến hoàn thành. Có thể có một lượng nhỏ sản phẩm trung gian được brom hóa một lần (tức là, 4-bromo-và/hoặc 6-bromo-3-hydroxypicolinonitril) có mặt trong sản phẩm có công thức A đã được tách ra. Phản ứng của quy trình 2 bước có thể được thực hiện trong dung môi sinh proton hoặc môi trường phản ứng như nước, hoặc hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ tan trong nước như, ví dụ, metanol, etanol, tetrahydrofuran, dioxan hoặc axetonitril. Nhiệt độ mà ở đó các phản ứng có thể được thực hiện là trong khoảng từ $0^{\circ}C$ đến $75^{\circ}C$. Sau khi hoàn thành việc thêm tác nhân brom hóa, hỗn hợp phản ứng có thể được để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 0-48 giờ. Tùy ý, việc chuyển hóa hợp chất có công thức J thành hợp chất có công thức A bằng tác nhân brom hóa có thể được thực hiện cùng với bazơ được thêm vào như, ví dụ, 2-4 đương lượng mol natri axetat. Sau khi các phản ứng được hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

B. Điều chế hợp chất có công thức H:

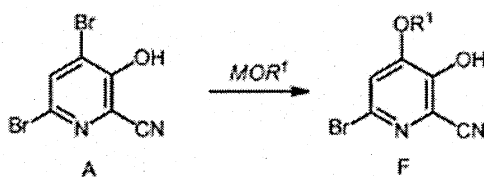
Các bước quy trình d, e và f có thể được thực hiện như được mô tả trong Sơ

đồ II theo hai trình tự khác nhau để điều chế được 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), việc sử dụng alkoxit kim loại kiềm có công thức MOR^1 (M là kim loại kiềm ; R^1 là C1-C3 alkyl) sẽ tạo ra hợp chất 4-alkoxy-6-bromo-3-hydroxypicolinonitril có Công thức F. ít nhất 2 đương lượng, và tốt hơn là 2-5 đương lượng, alkoxit kim loại kiềm được sử dụng trong phản ứng này. Alkoxit kim loại kiềm thường được sử dụng trong phản ứng này bao gồm natri.

Sơ đồ II



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



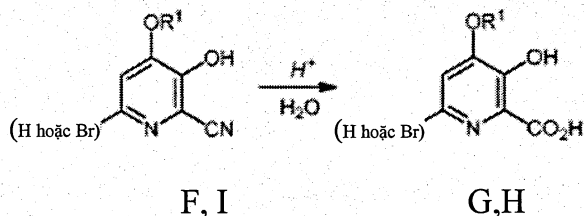
etoxit), 1-propanol (đối với 1-propoxit) hoặc 2-propanol (đối với 2-propoxit), hoặc hỗn hợp của metanol, etanol, 1-propanol hoặc 2-propanol với đồng dung môi phân cực không sinh proton như DMSO, DMF, sulfolan hoặc NMP. Phản ứng này còn có thể được thực hiện cùng với alkoxit kim loại kiềm trong một hoặc nhiều dung môi phân cực không sinh proton khi không có mặt đồng dung môi rượu. Nhiệt độ mà ở đó phản ứng được thực hiện là nằm trong khoảng từ 20°C đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40°C đến 100°C. Phản ứng thế thường cần thời gian từ 1 đến 48 giờ để dẫn đến hoàn thành và có thể được thực hiện dưới áp suất trong một bình đậy kín để ngăn ngừa sự tổn hao dung môi do dễ bay hơi. Sau khi phản ứng được hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế

tiêu chuẩn.

Theo một số phương án, việc 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 chứa ít nhất 1 dung môi sinh proton và dung môi phân cực không sinh proton nhờ đó, tỷ lệ % thể tích (% thể tích) của dung môi sinh proton với dung môi phân cực không sinh proton trong toàn bộ hỗn hợp dung môi nằm trong khoảng từ 100:0 đến 0:100. Theo một số phương án, tỷ lệ % thể tích (% thể tích) của dung môi sinh proton với dung môi phân cực không sinh proton trong toàn bộ hỗn hợp dung môi là 80-100% thể tích dung môi sinh proton với 0-20% thể tích dung môi phân cực không sinh proton, 60-80% thể tích dung môi sinh proton với 20-40% thể tích dung môi phân cực không sinh proton, 40-60% thể tích dung môi sinh proton với 40-60% thể tích dung môi phân cực không sinh proton, 20-40% thể tích dung môi sinh proton với 60-80% thể tích dung môi phân cực không sinh proton, hoặc 0-20% thể tích dung môi sinh proton với 80-100% thể tích dung môi phân cực không sinh proton. Tốt hơn là, tỷ lệ phần trăm thể tích (% thể tích) của dung môi sinh proton với dung môi phân cực không sinh proton là nằm trong khoảng từ 0,01-10% thể tích dung môi sinh proton với 90-99,99% thể tích dung môi phân cực không sinh proton. Theo một số phương án, hỗn hợp dung môi được sử dụng để điều chế được 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 (các Bước e trong Sơ đồ II), picolinonitril ban đầu thường được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng axit vô cơ trong nước mạnh và được đun nóng trong một khoảng thời gian ở nhiệt độ gia tăng kết hợp khuấy trộn mạnh. Axit vô cơ mạnh hữu hiệu trong các phản ứng thủy phân bao gồm axit sulfuric, axit phosphoric, axit clohydric và axit bromhydric. Môi trường phản ứng axit vô cơ mạnh được ưu tiên bao gồm hỗn hợp axit sulfuric trong nước như, hỗn hợp axit sulfuric trong nước có nồng độ 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% trên cơ sở khối lượng. Tốt nhất là, axit sulfuric nằm trong khoảng từ 25% đến 70% trong nước có thể được sử dụng. Nhiệt độ mà ở đó phản ứng thủy phân có thể được

thực hiện thường nằm trong khoảng từ 75°C đến 15°C và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80°C đến 120°C. Phản ứng thủy phân thường cần từ khoảng 8 đến 48 giờ, tốt hơn là từ khoảng 8 đến 36 giờ, để hoàn thành. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm mong muốn



được thu hồi bằng cách làm lạnh và rót từ từ hỗn hợp phản ứng vào nước lạnh và sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

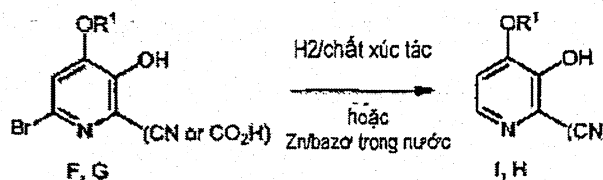
Theo một số phương án, phản ứng thủy phân nhóm nitril của 4-alkoxy-3-hydroxypicolinonitril có Công thức F và I để lần lượt tạo ra axit 4-alkoxy-3-hydroxypicolinic có Công thức G và H (các Bước e trong Sơ đồ II), picolinonitril ban đầu thường được tạo huyền phù trong môi trường phản ứng trong nước chứa bazơ mạnh, như hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, và được đun nóng trong một khoảng thời gian ở nhiệt độ gia tăng kết hợp khuấy trộn mạnh. Bazơ mạnh để sử dụng trong bước thủy phân picolinonitril bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit. Nồng độ của bazơ mạnh được sử dụng trong bước thủy phân picolinonitril có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 40% 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 của bazơ mạnh với chất ban đầu nitril cho 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 ở 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 cần từ 8 đến 48 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 8 đến 36 giờ, để hoàn thành phản ứng. Sau khi phản ứng thủy phân hoàn thành, sản phẩm mong muốn có thể được tách ra bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng và sử dụng các kỹ thuật tách 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 tạo ra sản phẩm đã được khử lần lượt có Công thức I và H, (các Bước f trong Sơ đồ II), có thể được thực hiện bằng cách: (1) khử xúc tác bằng cách 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 phản ứng khử xúc tác bằng hydro, 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 bị giới hạn ở, paladi trên cacbon (Pd/C) và niken Raney (Ra/Ni). Các chất xúc tác này có thể được sử dụng ở mức độ nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% trên cơ sở khối lượng kim loại so với chất nền bromopyridin.

Dung môi tiêu biểu để sử dụng trong phản ứng này bao gồm metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, và axit axetic. Bazơ hòa tan như, ví dụ, triethylamin thường được sử dụng trong phản ứng khử xúc tác bằng hydro.

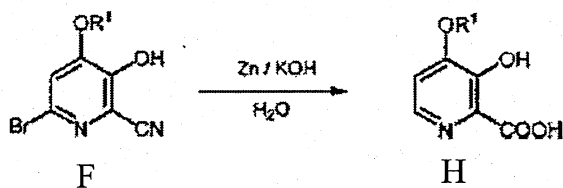


Từ 2 đến 4 đương lượng mol bazơ hòa tan thường được sử dụng. Nếu khí hydro được sử dụng làm nguồn hydro, phản ứng khử có thể được thực hiện dưới áp suất khí quyển của khí hydro, hoặc ở mức áp suất khí hydro gia tăng như 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 pao hoặc lớn hơn, trên mỗi in-sơ vuông (psi) lớn hơn áp suất khí quyển, hoặc áp suất khí hydro gia tăng giữa các giá trị này. Tốt hơn là sử dụng phép khử hóa học bằng chất xúc tác để khử axit 6-bromopicolinic có công thức G để tạo ra axit picolinic có công thức H. Sau khi hoàn thành phản ứng khử xúc tác, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

Trong bước khử hợp chất có Công thức F và G bằng cách sử dụng kim loại như kẽm, chất nền bromopyridin (F,g) được hòa tan trong môi trường dung môi bazơ trong nước và tiếp theo được xử lý bằng kim loại kẽm. Từ 1 đến 4 đương lượng mol kim loại kẽm (tức là, bụi Zn, bột Zn, hoặc Zn dạng rắn có diện tích bề mặt cao), tốt

hơn là từ 1 đến 3mol đương lượng, có thể được sử dụng. Bước khử thường được thực hiện trong môi trường dung môi nước của nước chứa kim loại hydroxit như kali hoặc natri hydroxit, mà 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. Được ưu tiên là sử dụng phép 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 hoàn thành, sản phẩm mong muốn được thu hồi bằng cách sử dụng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ đã được hòa tan và tiếp theo sử dụng các kỹ thuật tách 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 mẻ bằng cách sử dụng kim loại kẽm (tức là, bụi Zn, bột Zn, hoặc Zn dạng rắn có diện tích bề mặt cao) và kali hydroxit ở nhiệt độ gia tăng. Nhiệt độ mà ở đó quy trình một mẻ 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 hoàn thành, sản phẩm mong muốn có thể được tách ra bằng cách axit hóa hỗn hợp phản ứng và sử dụng các kỹ thuật tách và tinh chế tiêu chuẩn.

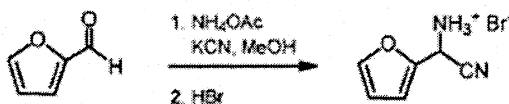


Sản phẩm thu được bằng quy trình bất kỳ này có thể được thu hồi bằng các phương pháp thông thường, như làm bay hơi, lọc hoặc chiết, và có thể được tinh chế bằng các quy trình tiêu chuẩn, như bằng cách tái kết tinh hoặc sắc ký.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây sẽ được trình bày để minh họa cho sáng chế.

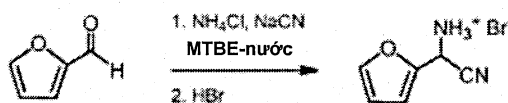
Ví dụ la. Xyano(furan-2-yl)metanamini bromua



Furan-2-carbaldehyt (28,8g, 300mmol) được thêm vào huyền phù đã được khuấy bằng từ chứa kali xyanua (29,3g, 450mmol) và amoni axetat (116g, 1500mmol) trong metanol (200ml) ở 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0-5°C trong 40-50 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (300ml) và dung dịch NaHCO₃ 5% (300ml). Lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ bổ sung (4 X 150ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại và được cô trong chân không cùng với EtOAc. Dung dịch cặn tạo thành được hòa tan trong EtOAc bổ sung (600ml) và được làm lạnh đến 5°C. Dung dịch chứa HBr 33% (66,1g, 270mmol) trong axit axetic được cho từ từ vào dung dịch EtOAc để làm kết tủa chất rắn. Chất rắn được lọc ra và được rửa bằng EtOAc. Chất rắn đã được thu gom được làm khô trong không khí ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (47g) với hiệu suất 77%:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (s, 3H), 7,94 (dd, J= 1,9, 0,8Hz, 1H), 6,80 (dt, J= 3,4, 0,7Hz, 1H), 6,63 (dd, J= 3,4, 1,9Hz, 1H), 6,29 (d, J= 1,8Hz, 1H); ¹³C MR (101MHz, DMSO-d₆) δ 145,60, 142,13, 114,28, 112,43, 111,53, 37,54; muối HBr HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với [C₆H₆N₂O]⁺, 122,048 theo thực nghiệm, 123,055 [M+H]⁺; điểm nóng chảy phân hủy >120°C.

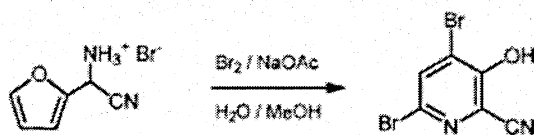
Ví dụ 1b. Xyano(furan-2-yl)metanamini bromua



Furan-2-carbaldehyt (28,8g, 300mmol) và dung dịch chứa natri xyanua (17,20g, 351mmol) trong nước (80ml) được thêm vào huyền phù đã được khuấy bằng từ chứa amoniun clorua (25,03g, 468mmol) trong MTBE (250ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (2x100ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được lọc. Dịch lọc tạo thành được làm lạnh đến 5°C và dung dịch chứa HBr 33% (57,4g, 234mmol) trong axit axetic được thêm từ từ vào dung dịch phản ứng để làm kết tủa chất rắn. Chất rắn được lọc ra và được rửa bằng MTBE. Chất rắn đã được thu gom được làm khô trong không khí ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất

xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (29g) với hiệu suất 54%. Mẫu này có đặc tính phổ tương tự với mẫu được điều chế trong Ví dụ 1a.

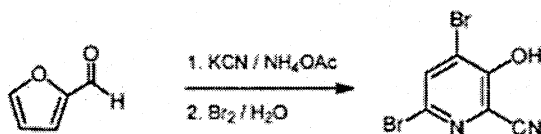
Ví dụ 1c. 4,6-Dibromo-3-hydroxypicolinonitril



Br_2 (225g, 1409mmol) được thêm từ từ từ phễu giọt trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở $<15^\circ\text{C}$ vào dung dịch đã được khuấy cơ chứa xyano(furan-2-yl)metanamini bromua (143g, 704mmol) trong nước (1408ml) ở 5°C . Sau 10-15 phút nữa (sau khi việc thêm brom được hoàn thành), natri axetat (144g, 1761mmol) và metanol (281ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo thêm từng giọt phần thứ hai của Br_2 (109ml, 338g, 2113mmol) trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở $<20^\circ\text{C}$. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $5-10^\circ\text{C}$, và được thêm từ từ cùng với dung dịch nước của NaHSO_3 20% (704ml) trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở $<20^\circ\text{C}$. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ và tiếp theo được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 4,6- dibromo-3-hydroxypicolinonitril (137g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng với hiệu suất 70%:

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 (s, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155,55, 135,72, 129,81, 125,96, 121,61, 114,58; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$, 275,8534; theo thực nghiệm, 275,851; mp (điểm nóng chảy) $183-185^\circ\text{C}$.

Ví dụ 1d. 4,6-Dibromo-3-hydroxypicolinonitril (quy trình 1 mẽ)



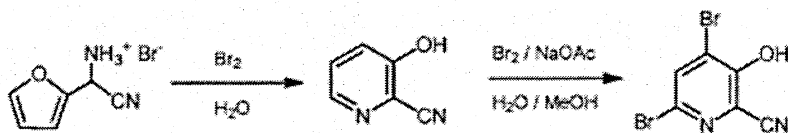
Furan-2-carbaldehyt (9,61g, 100mmol) được thêm vào huyền phù đã được khuấy bằng từ chứa kali xyanua (7,16g, 110mmol) và amoni axetat (10,02g, 130mmol) trong metanol (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng qua đêm. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (100ml) và được làm lạnh đến 5°C. Brom (80g, 500mmol) được cho từ từ vào phản ứng trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <20°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5-10°C, và dung dịch nước của NaHSO₃ 10% (100ml) được thêm vào từ từ trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <20°C. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ và tiếp theo được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (8g) dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 28%.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1 1,67 (s, 1H), 8,19 (dd, J= 4,4, 1,3Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 8,6,4,4Hz, 1H), 7,47 (dd, J= 8,6,1,4Hz, 1H);

¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99.

Ví dụ 1e. 4,6-Dibromo-3-hydroxypicolinonitril (quy trình 2 bước)



Br₂ (15,98g, 100mmol) được thêm từ từ vào dung dịch đã được khuấy cơ chứa xyno(furan-2-yl)metanamini bromua (10,15g, 50mmol) trong nước (100ml) ở 5°C từ phần giọt trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <15°C. Sau 30 phút nữa, hỗn hợp phản ứng được thêm từ từ cùng với dung dịch nước của NaHSO₃ 20% (50ml) trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở <20°C. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ và tiếp theo được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 3-hydroxypicolinonitril (2,4g) dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 40%:

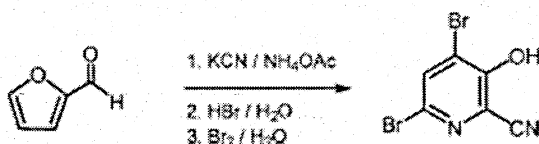
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99; mp 203°C.

¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 157,69, 142,01, 128,86, 124,41, 120,31, 115,99; mp 203°C.

Br₂ (47,9g, 300mmol) được thêm từ từ vào dung dịch đã được khuấy cơ chứa

3-hydroxypicolinonitril (12,01g, 100mmol) và natri axetat (16,4g, 200mmol) trong nước (150ml) và metanol (50ml) ở 5°C từ phễu giọt trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <20°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5-10°C, và được thêm từ từ cùng với dung dịch nước của NaHSO₃ (20%.100ml) trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở <20°C. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ và tiếp theo được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí *trong* nhiều giờ và tiếp theo trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (27g) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng với hiệu suất 97%. Mẫu có đặc tính phổ tương tự với mẫu khác của 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril như được điều chế trong sáng chế này.

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



Furan-2-carbaldehyt (144g, 1500mmol) được thêm vào vào huyền phù đã được khuấy bằng từ chứa kali xyanua (103g, 1575mmol) và amoni axetat (347g, 4500mmol) trong etyl axetat (1500ml) và nước (375ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng được hoàn thành như được thể hiện bằng phép phân tích ¹H NMR, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch Na₂CO₃ 20% (750ml). Sau khi tách pha, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước (375ml). Lớp hữu cơ chứa 2-amino-2-(furan-2-yl)axetonitril được chiết bằng 1953ml dung dịch axit bromhydric 3,7% (HBr). Lớp hữu cơ được chiết bằng nước bổ sung (2 X 200ml). Lớp nước thu gom được làm lạnh đến 5°C và brom (959g, 6000mmol) được thêm vào từ từ bằng cách sử dụng bơm nhu động và dẫn ống Teflon vào dung dịch HBr trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <20°C. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 25°C. Sau khi phản ứng được hoàn thành, như được thể hiện bằng phép phân tích NMR, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5-10°C, và tiếp theo dung dịch nước của NaHSO₃ 40% (400ml) được thêm vào từ từ trong khi vẫn duy trì nhiệt độ ở <20°C. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ và tiếp theo được lọc. Bánh lọc được rửa

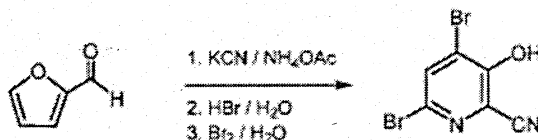
bằng nước (2 x 200ml), và làm khô ở nhiệt độ môi trường trong không khí để thu được hợp chất 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (251g) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu với hiệu suất 60%.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 155,57, 135,72, 129,77, 125,97, 121,60, 114,59, HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$, 275,8534; theo thực nghiệm, 275,8510.

Chất rắn màu vàng nâu theo thực nghiệm chứa khoảng 94,5% 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril và ít hơn khoảng 6% sản phẩm trung gian được brom hóa một lần, sản phẩm này được tạm thời chỉ định là 4-bromo-3-hydroxypicolinonitril hoặc 6-bromo-3-hydroxypicolinonitril như được xác định bằng phép phân tích MS.

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

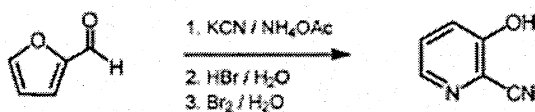


Bình phản ứng thủy tinh có vỏ bên ngoài dung tích 30 lít được nạp amoni axetat (3371g, 43,73mol), etyl axetat (13, 144g), kali xyanua (13000g, 15,38mol), và tiếp theo là nước (1819g). Việc khuấy được chuyển sang tốc độ 150 vòng/phút, và tiếp theo furfural (1,398g, 14,56mol) được nạp vào bình phản ứng bằng bơm ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, tại thời điểm này phản ứng được hoàn thành hơn 97% như được xác định bằng phép phân tích NMR. Dung dịch chứa natri cacbonat 16% trong nước (7300g) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 1 giờ. Sau khi để lắng, pha nước được loại bỏ, và tiếp theo pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (5677g, 23%). Sau khi loại bỏ nước muối, dung dịch hữu cơ được chuyển sang bình phản ứng thủy tinh có vỏ áo dung tích 50 lít bằng bơm, bình phản ứng này chứa nước đã khử ion (8896g). Dung dịch HBr 48% trong nước (2466g, 14,6mol) được pha loãng bằng nước đã khử ion (5668 gam) và tiếp theo, dung dịch HBr tạo thành được bơm vào bình phản ứng dung tích 50 lít kết hợp khuấy ở tốc độ 150 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi để hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, các pha được để tách ra trong 45 phút. Pha nước được rút vào 2 bình phản ứng có vỏ bọc ngoài dung tích 5 galon. Tiếp theo, pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng khoảng 2.000

gam nước đã được khử ion. Nước rửa chứa nước đã khử ion được đưa vào bình phản ứng lớn có vỏ ngoài. Pha hữu cơ được gạn ra và tiếp theo bình phản ứng dung tích 50 lít được rửa bằng 500ml etyl axetat và 500ml nước đã được khử ion. Pha nước (24,536 gam) trong 2 bình phản ứng lớn có vỏ ngoài được chuyển ngược trở lại bình phản ứng dung tích 50 lít, và tiếp theo muối HBr còn lại trong bình phản ứng lớn có vỏ ngoài được rửa trong bình phản ứng chứa tổng cộng 1945 gam nước đã được khử ion. Pha nước trong bình phản ứng tiếp theo được làm lạnh đến đến 0°C và được để khuấy trộn qua đêm. Tiếp theo, brom (9311 gam, 56,1mol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong 45 phút (nhiệt độ ban đầu là khoảng 0°C), quá trình này sẽ dẫn đến nhiệt độ tăng lên đến 25°C . Trong suốt quá trình thêm brom, có chất kết tủa từ dung dịch và tiếp theo được hòa tan lại. Sau khoảng 1 giờ việc thêm brom được hoàn thành, chất rắn bắt đầu tái tạo ra trong dung dịch. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 35°C trong khoảng 24 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $<10^{\circ}\text{C}$, và tiếp theo dung dịch natri bisulfit 40% trong nước (3757g) được thêm vào để tiêu lượng brom dư. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước đã khử ion (5 lít) cho đến khi chất lỏng đã được rửa trở nên không màu. Bánh lọc ẩm thu được được để khô trong khay thủy tinh cho đến khi không quan sát thấy sự tồn hao khối lượng thêm nữa, quá trình này thu được 2590 gam bột màu vàng nâu chảy tự do. Phép phân tích ^1H NMR cho thấy rằng, chất rắn là 4,6-dibromo-3-hydroxy-picolinonitril với 97,8% khối lượng. Hiệu suất dựa trên thử nghiệm là 62,6%.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8\text{Hz}$, 0,03H), 7,43 (d, $J = 8\text{Hz}$, 0,03H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 155,47, 135,68, 129,86, 125,88, 125,88, 121,63, 114,50, HRMS (m/z) Kiểu ion dương $[\text{M}+1]$ theo tính toán đối với $[\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}]^+$ 276,8607; theo thực nghiệm 276,8609.

Ví dụ 1h. 3-Hydroxypicolinonitril (Quy trình hai pha)



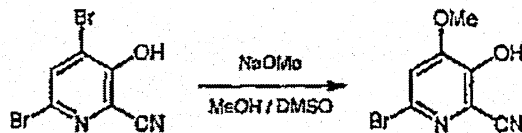
346 gam amoni axetat (4500mmol), 1500ml etyl axetat (EtOAc), 300ml nước đã được khử ion, và 102,5 gam kali xyanua (KCN, 1574mmol) được thêm vào bình phản ứng có áo bao ngoài được chia vách thẳng dung tích 6 lít. Tiếp theo, bình KCN và phễu nạp được rửa bằng khoảng 75ml nước để rửa KCN còn lại bất kỳ trong bình phản

ứng. Bình phản ứng được đóng lại, làm lạnh đến 15°C và tiếp theo việc khuấy được thiết lập đến tốc độ 260 vòng/phút. Tiếp theo, furfural (144g, 1500mmol) được thêm vào bình phản ứng bằng xylanh trong 5 phút. Nhiệt độ trong bình phản ứng tăng lên đến khoảng từ 15°C đến 22°C. Hỗn hợp phản ứng được để khuấy qua đêm (22°C). Chế độ khuấy được tắt đi để cho phép các pha được tách ra. Tiếp theo, pha hữu cơ được lấy mẫu cho phân tích ^1H NMR. Phản ứng được thấy là >99% đã được chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Kết hợp khuấy (250 vòng/phút), 750ml dung dịch natri cacbonat 20% được thêm vào bình phản ứng và được để khuấy trong 10 phút. Pha nước chứa dung dịch natri cacbonat được loại bỏ và tiếp theo pha hữu cơ còn lại được rửa bằng 400ml nước muối bão hòa. 170ml dung dịch HBr 48% (1 đương lượng, 1345mmol) được pha loãng trong khoảng 1300 ml nước đã khử ion được thêm vào bình phản ứng chứa pha hữu cơ. Bình phản ứng chứa pha hữu cơ chứa HBr trong nước được trộn (250 vòng/phút) trong 15 phút. Sau khi để lắng, lớp nước được rút vào bình nhận dung tích 5 lít. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng 250ml nước đã khử ion bổ sung, lớp này cũng được rút vào bình phản ứng dung tích 5 lít. Tiếp theo, bình phản ứng được rút kiệt và được rửa bằng 300ml EtOAc. Tiếp theo, lớp nước trong bình phản ứng 5 lít được chuyển trong chân không ngược lại bình phản ứng được chia vách thẳng dung tích 5 lít. Bình nhận dung tích 5 lít được rửa bằng 200ml nước, nước cũng được thêm vào bình phản ứng. Tiếp theo, các chất bên trong bình phản ứng được khuấy, được làm lạnh đến 0°C và tiếp theo brom (240g, 1500mmol) được thêm vào theo đường Teflon qua bơm nhu động trong 30 phút, quy trình này sẽ dẫn đến nhiệt độ tăng lên đến 19°C và hình thành chất kết tủa. Phản ứng được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, dung dịch natri bisulfit 40% trong nước (250ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp phản ứng phản ứng để duy trì nhiệt độ <40°C. Sau khi brom được tiêu, chất rắn được thu gom trên phễu liệu thủy tinh và được rửa bằng nước và làm khô để thu được 3-hydroxypicolonitril với hiệu suất 47% (85g) dưới dạng chất rắn kết tinh màu đỏ.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 4,4, 1,4Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6,4,4Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,6, 1,4Hz, 1H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 157,66, 141,92, 128,72, 124,35, 120,34, 115,97, HRMS (m/z) Kiểu ion dương $[\text{M}-\text{H}]$ theo tính toán đối với $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{O}]^+$ 121,0397; theo thực nghiệm 121,0400.

Ví dụ 2a. 6-Bromo-4-metoxi-3-hydroxypicolonitril

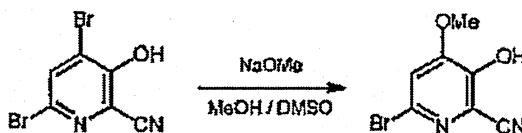


Dung dịch chứa NaOMe 30% trong MeOH (492g, 2,73mol) được thêm vào dung dịch đã được khuấy bằng từ chứa 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (152g, 547mmol) trong DMSO (820ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50-55°C và được khuấy qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 15-20°C, được tôi bằng cách thêm từ từ dung dịch HCl 1,5N (1500ml) để điều chỉnh độ pH đến 2-3, và tiếp theo được chiết bằng dung dịch CH₂Cl₂ (2 x 1000ml). Lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (1000ml) và được cô đặc đến thể tích khoảng 500ml, được nạp 100ml axetonitril (ACN), và cuối cùng được cô đến khô. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N (1000ml) và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong lò chân không ở 50°C qua đêm để thu được hợp chất 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (83g) với hiệu suất 66% dưới dạng chất rắn màu nâu:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H);

¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 114,57, 57,20; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với [C₇H₅BrN₂O₂]⁺, 227,9533; theo thực nghiệm, 227,9534; m.p. 168°C. Dịch lọc trong nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (hai lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp lại và được cô bằng ACN như được mô tả trong sáng chế này. Chất rắn thô được hòa tan trong ACN (50ml) và được thêm từ từ vào dung dịch HCl 0,1N (400ml) ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn kết tủa được khuấy trong 1 giờ và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước và làm khô để thu được thêm hợp chất 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (13g) với hiệu suất 10%.

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



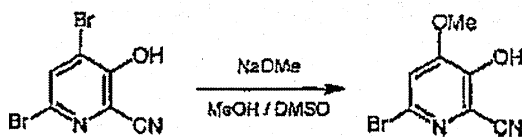
4,6-Dibromo-3-hydroxypicolinonitril (500 gam, 1806mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 500ml DMSO khan và 20ml MeOH khan ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường trơ. Tiếp theo, natri metoxit (250 gam, 4606mmol) và 500ml DMSO khan được nạp vào bình phản ứng 4 cổ dung tích 5 lít, bình này đã được tẩy sạch bằng nitơ. Bình

phản ứng được lắp khít với bộ ngưng tụ (dòng w/N2), cặp nhiệt, thanh khuấy cơ và vách ngăn (với đường kính dòng nạp vào là 1/8 in-sơ). Tiếp theo, dung dịch phản ứng chứa 4,6-dibromo-hydroxypicolinonitril trong DMSO-MeOH được nạp vào bình phản ứng ở tốc độ 15-20g/phút qua bơm nhu động thông qua ống Teflon 1/8 in-sơ. Khi nhiệt độ phản ứng đạt tới 55°C, thùng nước lạnh được đưa vào xung quanh bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được duy trì ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C trong suốt quá trình thêm. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được giữ ở khoảng 54°C trong 1,5 giờ sau khi việc thêm đã hoàn thành. Sau khi xác định là phản ứng đã hoàn thành bằng phép phân tích ^1H NMR, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến < 30°C bằng thùng nước đá. Ở 30°C, 2 lít nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, quá trình này sẽ làm cho dung dịch phản ứng ấm lên đến >40°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30°C, và tiếp theo dung dịch axit sulfuric 10N được thêm vào qua phễu nạp cho đến khi độ pH đạt tới khoảng 2,5, quá trình này dẫn đến kết tủa chất rắn màu trắng. Ở độ pH = 2,5, phản ứng được để khuấy trong 30-60 phút, trong suốt thời gian này, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 15°C. Chất rắn được lọc ra và tiếp theo được rửa bằng nước cho đến khi dịch lọc trở nên không màu. Chất rắn được làm khô trong lò chân không ở 50°C cho đến khối lượng không đổi. Chất rắn là bột màu vàng nâu nhạt (344g, hiệu suất 83%):

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,97 (s 3H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 156,54, 149,35, 131,02, 118,54, 114,91, 157,20.

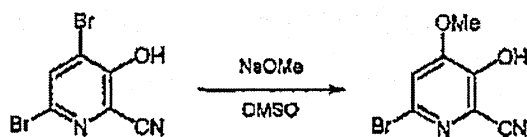
Ví dụ 2c. 6-bromo-4-metoxi-3-hydroxypicolinonitril



25,1kg dimetyl sulfoxit (DMSO) được nạp vào bình phản ứng bằng thép có chia vách (GLS) và được đun nóng trong điều kiện kiểm soát nhiệt độ vỏ ở 100°C bằng cách sục nitơ ở tốc độ 4 lít/phút ở áp suất khí quyển trong 18 giờ. Nhiệt độ vỏ được giảm xuống đến 35°C và DMSO được để nguội. 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (8,0kg, 28,8mol) được nạp vào bình phản ứng qua lỗ mở và dòng nitơ tẩy tạp ở tốc độ 1 lít/phút. Bình phản ứng được đặt chế độ kiểm soát áp suất ở 25mm Hg (áp suất thực tế được kiểm soát ở áp suất danh nghĩa là 35 - 60mmHg), được khuấy ở tốc độ 90 vòng/phút và được đặt ở chế độ kiểm soát nhiệt độ, chế độ này sử dụng hỗn hợp phản ứng thực tế, là 30°C.

Sự trao đổi nhiệt ở phía trên, được sử dụng để ngưng tụ metanol, được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến -10°C . Hỗn hợp natri metoxit 25% khối lượng trong metanol (16,51kg, 76,4mol) được bơm vào bình phản ứng trong khoảng từ 30 đến 45 phút. Metanol được rút cạn từ hỗn hợp phản ứng và được ngưng tụ. Sau khi metoxit đã được thêm vào, phản ứng nhiệt độ sẽ tăng lên đến 53°C trong 1,5 giờ. Khoảng 5,5 giờ sau khi đạt tới nhiệt độ $52 - 53^{\circ}\text{C}$, hỗn hợp phản ứng được lấy mẫu và được khẳng định là hoàn thành bằng phép phân tích ^1H NMR. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong điều kiện nhiệt độ kiểm soát vỏ ngoài là 35°C và metanol được dội qua sản phẩm của quy trình và natri metoxit được thêm vào bằng bơm nạp. 25kg nước đã được khử ion được thêm vào hỗn hợp phản ứng và toàn bộ các chất bên trong được chuyển sang bình phản ứng bằng thép không gỉ (*Stainless Steel: SS*). 25kg nước đã được khử ion bổ sung được nạp vào bình phản ứng GLS và các chất bên trong được chuyển sang bình phản ứng SS. 26,6kg hỗn hợp axit sulfuric 20% trong nước được thêm vào sản phẩm của phản ứng là dung dịch natri 6-bromo-2-xyano-4-metoxypyridin-3-olat trong nước có độ kiềm ($\text{pH}=13$), tạo ra độ $\text{pH} < 2$. Dung dịch 6-bromo-4-metoxy-3-hydroxy picolinonitril đã được trung hòa được tách ra bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm. Bánh lọc ướt được rửa bằng cách sử dụng 5 gallon nước đã khử ion mà được nạp vào bình phản ứng SS để dội chất rắn còn lại vào thiết bị ly tâm. Chất rắn được làm khô bằng cách quy trong môi trường nitơ trong thiết bị ly tâm và bánh lọc ướt được làm khô tiếp trong điều kiện tẩy sạch bằng nitơ khô cho đến khi không quan sát thấy sự tồn hao khối lượng thêm nữa. Thu được 5,011kg 6-bromo 4-metoxy-3-hydroxypicolinonitril đã được làm khô dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (hiệu suất 76%). Phép phân tích ^1H NMR về chất cho thấy rằng, sản phẩm có độ tinh khiết $>99,5\%$.

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



Dung dịch chứa 4,6-dibromo-3-hydroxypicolmonitril (30g, 108mmol) trong DMSO khan (30ml) được thêm vào huyền phù đặc chứa natri metoxit (15,2g, 282mmol) trong 35ml dimetyl sulfoxit khan (DMSO). Dung dịch phản ứng được thêm vào trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được duy trì thấp hơn 55°C trong suốt quá trình thêm. Dung dịch phản ứng được đun nóng trong 1,5 giờ nữa sau khi việc thêm được hoàn thành. Hỗn

hợp phản ứng tạo thành được làm lạnh đến $<30^{\circ}\text{C}$, và tiếp theo 120ml nước đã khử ion được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến 25°C . Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch axit sulfuric 40%, quá trình này dẫn đến sự kết tủa chất rắn. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng 75ml axit sulfuric có độ pH = 1,5, tiếp theo bằng 25ml nước đã được khử ion. Tiếp theo, chất rắn được để khô để thu được 20,7g (hiệu suất 83,7%) sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,98 (s, 3H).

^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 156,52, 149,35, 130,99, 118,55, 114,89, 114,52, 57,18.

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

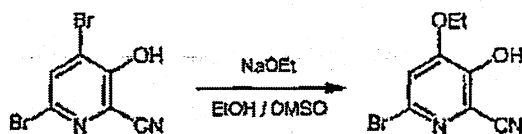


Dung dịch chứa NaOMe 25% khối lượng trong MeOH (2,59g, 12mmol) được thêm vào dung dịch chứa 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (1,1 lg, 4,0mmol) trong metanol (7,5ml) trong ống dùng trong lò vi sóng dung tích 40ml. Dung dịch phản ứng được đun nóng ở 110°C trong lò vi sóng trong 12 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến $15-20^{\circ}\text{C}$, được tôi bằng cách thêm từ từ dung dịch 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 phản ứng được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel, rửa giải bằng metanol/ CH_2Cl_2 để thu được 0,53g hợp chất rắn (hiệu suất 58%) (mp = $177-180^{\circ}\text{C}$).

^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ 7,33 (d, $J = 1,0\text{Hz}$, 1H), 4,01 (s, 3H).

^{13}C NMR (101MHz, Metanol- d_4) δ 157,96, 150,91, 132,58, 119,91, 115,50, 115,09, 57,66.

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



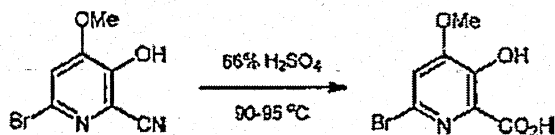
Dung dịch NaOEt 21% trong EtOH (31,5g, 97mol) được thêm vào dung dịch đã được khuấy bằng từ chứa 4,6-dibromo-3-hydroxypicolinonitril (5,40g, 19,4mmol) trong DMSO (30ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 55°C trong

18 giờ. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 15-20°C và được rót vào hỗn hợp của 25ml axit HCl đặc và 80g nước đá. Chất kết tủa màu vàng nâu được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được chiết trong EtOAc (4 x 75ml). Chất hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (5 x 100ml) và tiếp theo nước muối. Dịch chiết được làm khô (MgSO₄) và được làm bay hơi kiểu quay để thu được chất rắn màu vàng nâu. Chất rắn này được nghiền với hexan-ete (3 x 20ml) với tỷ lệ 1:1 và tiếp theo làm khô trong không khí để thu được chất rắn màu vàng nâu sáng (4,39g, hiệu suất 93%, m.p. = 175-177°C).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,25 (q, J= 7,0Hz, 2H), 1,38 (t, J= 7,0Hz, 3H).

¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 155,81, 149,32, 131,15, 118,63, 114,94, 114,87, 65,74, 13,94, HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với [C₈H₇Br₂O₂]⁺, 241,9691; theo thực nghiệm, 241,9690.

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

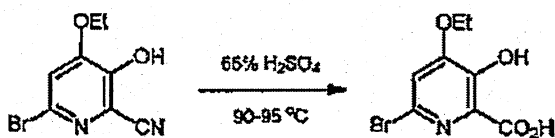


Dung dịch H₂SO₄ 66% (384ml) được thêm vào mẫu rắn đã được khuấy từ chứa 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolin-onitril (88g, 384mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 90-95°C. Sau khi phép HPLC chỉ ra rằng, phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 30-40°C và được chuyển từ từ sang bình đã được nạp nước (3072g) để làm kết tủa sản phẩm. Huyền phù tạo thành được khuấy trong 0,5 giờ. Chất kết tủa tạo thành được lọc, được rửa bằng nước, và làm khô trong không khí qua đêm để thu được hợp chất axit 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinic (95g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ với hiệu suất 100%:

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 1H), 3,97 (s, 3H);

¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 170,12, 156,58, 149,09, 130,19, 129,86, 114,46, 56,79; HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ theo tính toán đối với C₇H₆BrNO₄, 246,948; theo thực nghiệm, 246,948; m.p. 167~170°C.

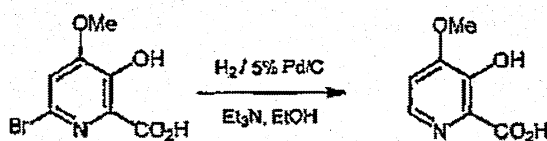
Ví dụ 2h. Axit 6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinic



6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinonitril (906mg, 3,73mmol) được thêm vào dung dịch H_2SO_4 66% (15ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy bằng từ và được đun nóng ở 90°C trong 17 giờ, được làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, và được rót vào 12 g nước đá. Dung dịch chứa NaOH 50% được thêm vào cho đến khi chất rắn màu vàng nâu kết tủa. Chất rắn được chiết trong EtOAc (3 x 25ml), làm khô trên MgSO_4 , và được làm bay hơi kiểu quay để thu được 923mg chất rắn kết tinh màu trắng (hiệu suất 94%, m.p. = $152 - 155^\circ\text{C}$).

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,5 (br, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,19 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H). HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ -theo tính toán đối với $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_4$, 260,9637; theo thực nghiệm, 260,964.

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



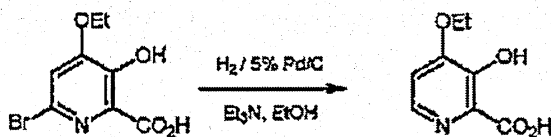
Mê 1: Triethylamin (40,7g, 402mmol) được thêm vào axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (47,5g) và EtOH (576ml) trong bình lắc Parr (2 lít). Tiếp theo, trong môi trường nitơ Pd/C 5% (20g, 9,6mmol; 5% mol) được thêm vào bình này. Huyền phù phản ứng được đưa vào bình lắc Parr và bình này được đặt vào môi trường khí hydro (40-45 psi) và được lắc. Sau khi hoàn thành phản ứng như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, khí hydro được loại bỏ trong chân không và được thay thế bằng khí nitơ. Huyền phù phản ứng được lọc qua đệm xelit và đệm xelit được rửa bằng etanol mới.

Mê 2: Triethylamin (40,7g, 402mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (47,5g) và EtOH (576ml) trong một bình lắc Parr (2 lít). Tiếp theo, dung dịch Pd/C 5% (10g, 4,8mmol; 2,5mol%) được thêm vào trong môi trường nitơ. Phản ứng thứ hai được hoàn thành như được mô tả đối với mê thứ 1. Dịch lọc chứa etanolic cho cả 2 mê được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn. Chất rắn này được pha loãng bằng dung dịch HCl 0,2N (400ml) để điều chỉnh độ pH đến 1-2 và huyền phù tạo thành được khuấy trong 10-15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong lò chân không ở 50°C để thu được hợp chất axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic (55g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ với hiệu suất 85%:

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,40. (d, $J = 6,5\text{Hz}$, 1H), 4,04 (s,

3H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169,0379; theo thực nghiệm, 169,0375; m.p. 219°C.

Yí dụ 2j. Axit 3-hydroxy-4-etoxycolinic

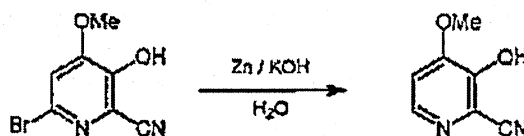


Triethylamin (599mg, 5,92mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 6-bromo-4-etoxy-3-hydroxypicolinic (739 mg) và EtOH (20ml) trong bình lắc Parr (0,5 lít). Dung dịch Pd/C 5% (300mg, 0,141mmol; 5mol%) được thêm vào bình này. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong điều kiện khí hydro (45 psi) trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit, và đệm xelit được rửa bằng etanol. Dịch lọc được làm bay hơi kiểu quay để thu được chất rắn màu trắng (1,047g), chất rắn này được tạo huyền phù tiếp trong 15ml dung dịch HCl 0,1M và được lọc. Chất rắn được rửa bằng 5ml dung dịch HCl 0,1M và tiếp theo là 5ml nước. Chất rắn này được làm khô trong không khí để thu được 402mg (hiệu suất 78%, m.p. = 216-219°C) bột màu trắng nhò. Phương pháp ^1H NMR cho thấy sự có mặt của Et_3NHCl 7% ngoài sự cộng hưởng của sản phẩm.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14,4 (br, 1H), 8,01 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 1H), 4,32 (q, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 1,41 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H).

^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 126MHz) δ 164,33, 161,13, 152,37, 132,44, 126,92, 109,53, 66,02, 14,05, HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán đối với $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_4$, 183,0532; theo thực nghiệm, 183,0536.

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



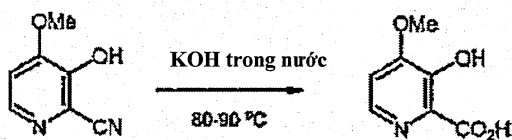
Huyền phù chứa 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (7,5g, 32,7mmol), bột Zn (4,28g, 65,5mmol) và dung dịch KOH 20% trong nước (100ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng như được thể hiện bằng phép phân tích HPLC, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc trong nước được làm lạnh đến 5°C và được điều chỉnh đến độ pH là khoảng 3-4 bằng dung dịch HCl 3N (~125ml). Chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong không khí và

tiếp theo trong lò chân không ở 50°C để thu được hợp chất 3-hydroxy-4-metoxypicolmonitril (4g) dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 81%:

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,08 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 7,28 (d, $J=5,3\text{Hz}$, 1H), 3,94 (s, 3H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 154,69, 148,59, 143,51, 119,84, 116,07, 110,54, 56,36; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$, 150,043; theo thực nghiệm, 150,0429; m.p. 224°C.

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

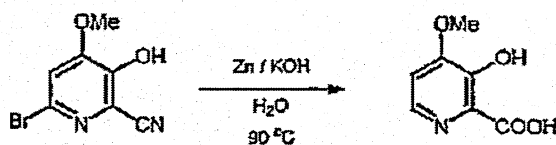


Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1 lít được nạp 125 gam KOH (1952mmol, 88% thử nghiệm đối với KOH) và tiếp theo là 400 gam nước. Bình được lắp kín với thanh khuấy cơ, vách nhiệt và bộ ngưng tụ (cửa vào N_2). Dung dịch phản ứng được trộn cho đến khi KOH được hòa tan. Tiếp theo, 3-hydroxy-4-metoxypicolonitril (50g, 334mmol) được thêm vào dung dịch phản ứng, quá trình này không gây ra tỏa nhiệt. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 90°C. Sau khi phản ứng được coi là hoàn thành theo phân tích NMR (12 giờ), dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường và được để yên qua đêm. Dung dịch HCl 12N được thêm vào cho đến khi độ pH là 2-3, quá trình này sẽ làm cho sản phẩm được kết tủa từ dung dịch. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 10ml dung dịch MeOH và tiếp theo bằng 10ml MTBE. Sản phẩm được để khô qua đêm và tiếp theo được đặt vào lò chân không trong 4 giờ ở 60°C. Thu được 49,2 gam axit 3-hydroxy-4-metoxypicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (hiệu suất 87,2%);

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, $J=6,4\text{Hz}$, 1H), 7,39 (d, $J=6,5\text{Hz}$, 1H), 4,04 (s, 3H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_4$, 169,0379; theo thực nghiệm, 169,0375.

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

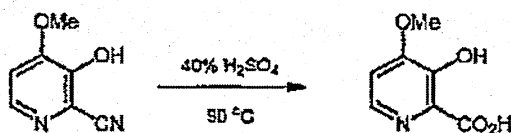


Bình đáy tròn 3 cổ dung tích 1 lít có thanh khuấy cơ được nạp 6-bromo-3-hydroxy-4-metoxypicolinonitril (45,8g, 200mmol) và bụi kẽm (14,3 g, 220mmol) trong nước (200ml). Dung dịch KOH 45% (125g, 1000mmol) được thêm vào từ từ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 90°C. Sau khi phản ứng được coi là hoàn thành theo phép phân tích HPLC (20 giờ), dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit. Dịch lọc được làm lạnh bằng thùng nước đá tiếp theo dung dịch HCl 12N (khoảng 90ml) được thêm vào cho đến khi độ pH là 0,9. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng dung dịch HCl 0,1N và nước. Sản phẩm được để khô qua đêm và tiếp theo được đặt vào lò chân không qua đêm ở 50°C. Thu được axit 3-hydroxy-4-methoxy picolinic dưới dạng chất rắn màu trắng nhò (26,9g, hiệu suất 80%):

¹H NMR. (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,04 (d, J= 6,4Hz, 1H), 7,39 (d, J= 6,5Hz, 1H), 4,04 (s, 3H);

¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35; HRMS-ESI (m/z) theo tính toán đối với C₇H₇NO₄, 169,0379; theo thực nghiệm, 169,0375.

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



Dung dịch H₂SO₄ 40% trong nước (125ml) được thêm vào phần rắn đã được khuấy từ của axit 3-hydroxy-6-bromo-4-metoxypicolinic (3,9g, 26mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được làm ấm và được khuấy qua đêm ở 90°C. Sau khi phép phân tích HPLC cho thấy rằng, phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 5°C, và dung dịch NaOH 25% trong nước (~250ml) được cho từ từ vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 1-2. Huyền phù tạo thành được khuấy trong thời gian 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 làm khô trong không khí trong nhiều giờ và tiếp theo trong lò chân không ở 50°C để thu được axit 3-hydroxy-4- metoxypicolinic

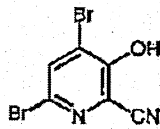
(3,1g) dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 70%: m.p. 227°C.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,40 (d, J= 6,5Hz, 1H), 4,04 (s, 3H);

^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 164,16, 162,03, 152,52, 132,32, 126,57, 109,13, 57,35.

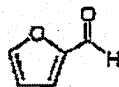
Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức A:

**A**

bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi;

**B**

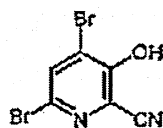
b) kết hợp tác nhân brom hóa với hỗn hợp thứ nhất để tạo ra hỗn hợp thứ hai;

và

c) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó tác nhân brom hóa là brom.

3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức A:

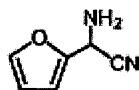
**A**

bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp nguồn amoniac, nguồn xyanua và furan-2-aldehyt có công thức B với nhau trong dung môi:

**B**

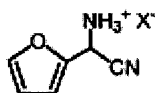
b) tách hợp chất có công thức C ra khỏi hỗn hợp thứ nhất;



C

c) thêm axit vô cơ vào hợp chất có công thức C để tạo ra hỗn hợp thứ hai;

d) tách hợp chất có công thức D ra khỏi hỗn hợp thứ hai:



D

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

e) thêm tác nhân brom hóa và nước vào hợp chất có công thức D để tạo ra hỗn hợp thứ ba; và

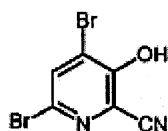
f) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ ba.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó axit vô cơ là axit bromhydric.

5. Quy trình theo điểm 3, trong đó X là Br.

6. Quy trình theo điểm 3, trong đó tác nhân brom hóa là brom.

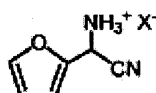
7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



A

bao gồm các bước sau đây:

a) tạo ra hỗn hợp bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:



D

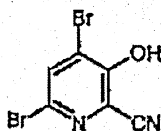
trong đó X là Br, HSO₄, NO₃ hoặc H₂PO₄; và

b) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó X là Br.

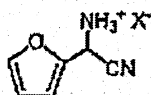
9. Quy trình theo điểm 7, trong đó tác nhân brom hóa là brom.

10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức A:



bao gồm các bước sau đây:

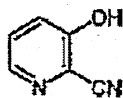
a) tạo ra hỗn hợp thứ nhất bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa, nước và hợp chất có công thức D với nhau:



D

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

b) tách hợp chất có công thức J ra khỏi hỗn hợp thứ nhất:



J

c) tạo ra hỗn hợp thứ hai bằng cách kết hợp tác nhân brom hóa và hợp chất có công thức J; và

d) tách hợp chất có công thức A ra khỏi hỗn hợp thứ hai.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó X là Br.

12. Quy trình theo điểm 10, trong đó tác nhân brom hóa là brom.