



(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)



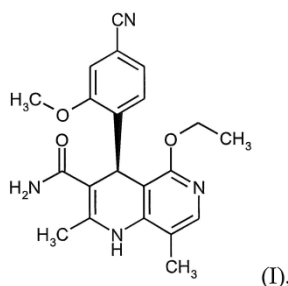
1-0030335

(51)^{2006.01} C07D 471/04; C25B 3/02; C25B 3/04; (13) B
C25B 15/08

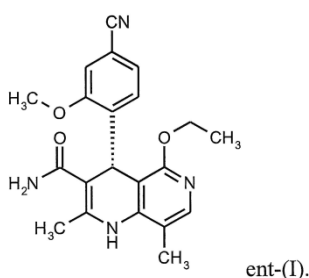
- (21) 1-2018-01147 (22) 18/08/2016
(86) PCT/EP2016/069567 18/08/2016 (87) WO2017/032678 02/03/2017
(30) 15182042.0 21/08/2015 EP; 15182040.4 21/08/2015 EP
(45) 25/12/2021 405 (43) 25/05/2018 362A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
(72) PLATZEK, Johannes (DE); GOTTFRIED, Kathrin (DE); ASSMANN, Jens (DE);
LOLLI, Giulio (IT).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT (4S)-4-(4-XYANO-2-METOXYPHENYL)-5-ETOXY-2,8-DIMETYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTYRIDIN-3-CARBOXAMIT VÀ THU HỒI HỢP CHẤT (4S)-4-(4-XYANO-2-METOXYPHENYL)-5-ETOXY-2,8-DIMETYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTYRIDIN-3-CARBOXAMIT BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN HÓA

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất (4S)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I) và thu hồi hợp chất (4S)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I)

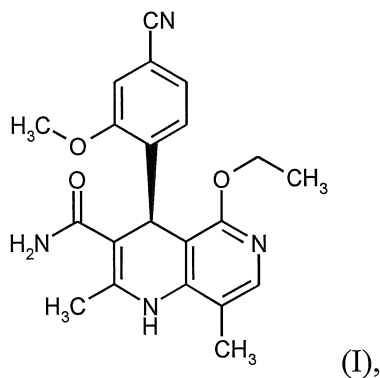


bắt đầu từ (4R)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxi-2,8-dimetil-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức ent-(I)

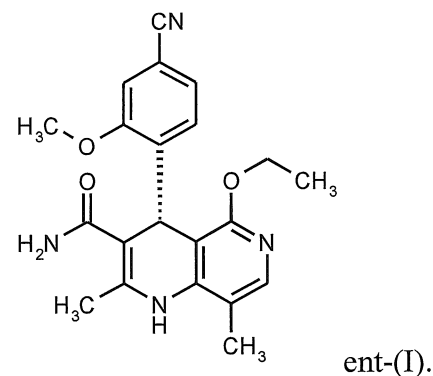


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình để điều chế (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I) và thu hồi (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I):



bắt đầu từ (4R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức ent-(I)



Hợp chất có công thức (I) hoạt động làm các chất đối kháng không steroid của thụ thể khoáng corticoit và có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và các rối loạn về thận như, ví dụ, suy tim và bệnh thận do tiểu đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

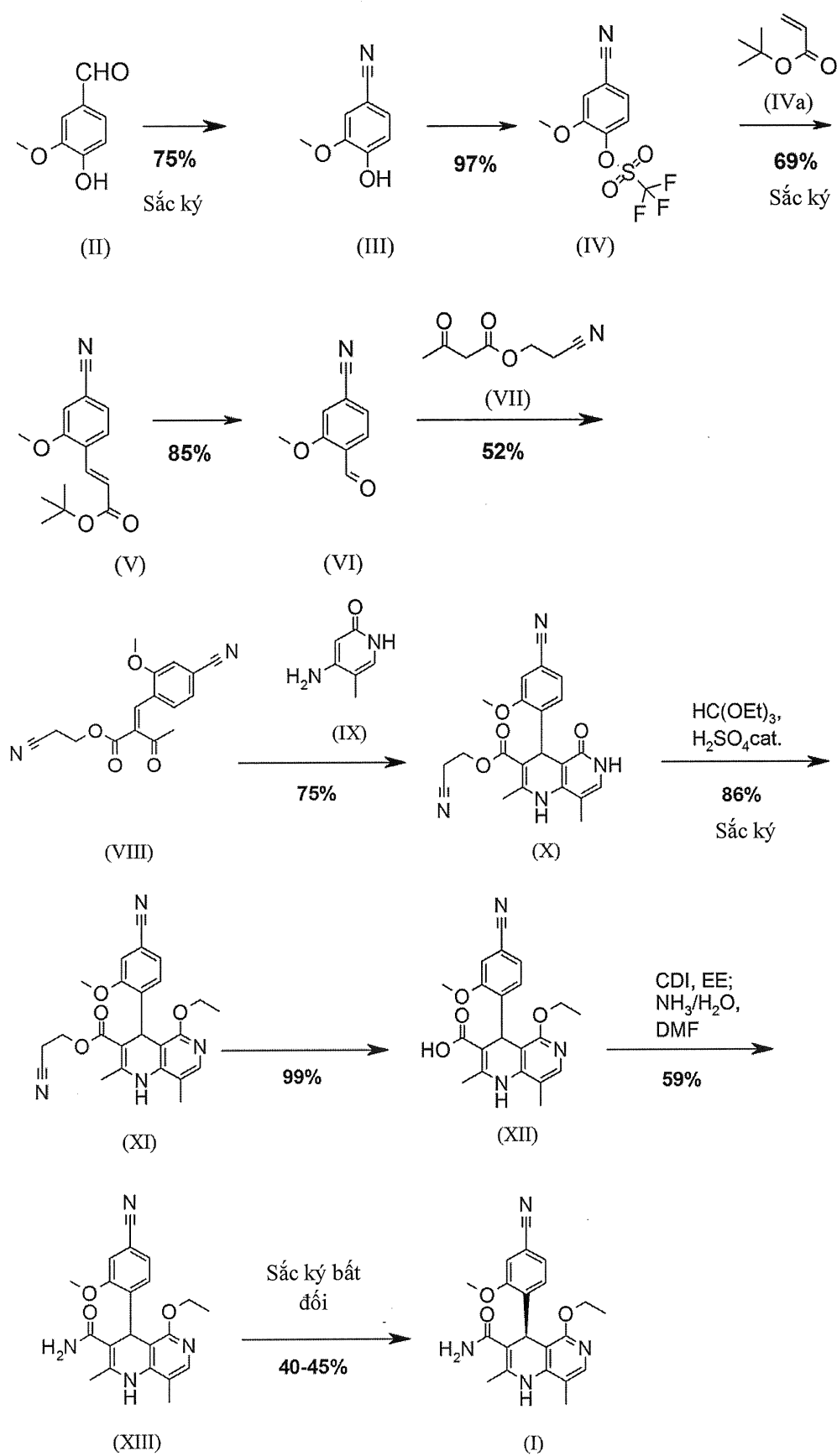
Hợp chất có công thức (I) và quy trình trình điều chế nó được mô tả trong WO2008/104306 và ChemMedChem 2012, 7, 1385, trong đó sự bàn luận chi tiết về quy trình tổng hợp ở quy mô nghiên cứu được bộc lộ trong cả hai bản công bố này. Nhược điểm của việc tổng hợp được mô tả trong đó là thực tế rằng việc tổng hợp này là không thích hợp cho quy trình quy mô lớn, vì nhiều bước tiến hành ở sự pha loãng rất cao, với mức dư rất cao của các chất phản ứng và do đó cho năng suất tổng thể tương đối thấp. Ngoài ra, cần nhiều khâu tinh sạch bằng sắc ký trung gian, điều này về mặt kỹ thuật nhìn chung là rất khó và đòi hỏi một lượng lớn dung môi, gây tốn kém và do đó cần tránh nếu có thể. Một số giai đoạn không đạt được do độ an toàn và sự khó khăn về quy trình công nghệ.

Do đó, có nhu cầu tìm ra quy trình tổng hợp khả thi về mặt công nghiệp, để tạo ra hợp chất có công thức (I) theo cách tái sản xuất được với hiệu suất tổng thể cao, chi phí sản xuất thấp và độ tinh sạch cao và đáp ứng tất cả các yêu cầu quy định, nhằm cung tạo ra các thử nghiệm lâm sàng với thành phần hoạt tính và được sử dụng cho sự đệ trình quy định sau này.

Việc tổng hợp rất hiệu quả đã được phát hiện và đáp ứng các yêu cầu nêu trên.

Trong tài liệu công bố ChemMedChem 2012, 7, 1385, bộc lộ sự tổng hợp quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) được điều chế trong 10 giai đoạn bắt đầu từ vanillin với hiệu suất tổng thể là 3,76% so với lý thuyết. Hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách làm bay hơi các phân đoạn sắc ký ở dạng chất rắn vô định hình; quy trình kết tinh xác định cho giai đoạn cuối để điều chỉnh đa hình cho đến nay là chưa được mô tả.

Sơ đồ 1 sau minh họa quy trình đã biết để điều chế hợp chất có công thức (I).



Sơ đồ 1: Sự tổng hợp ở quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I)

Ba bước tinh sạch bằng sắc ký được sử dụng và cả giai đoạn sắc khí bất đối để phân tách các chất đồng phân đối ảnh của raxemat có công thức (XIII). Một số giai đoạn tiến hành ở mức pha loãng rất cao và sử dụng lượng rất lớn chất phản ứng.

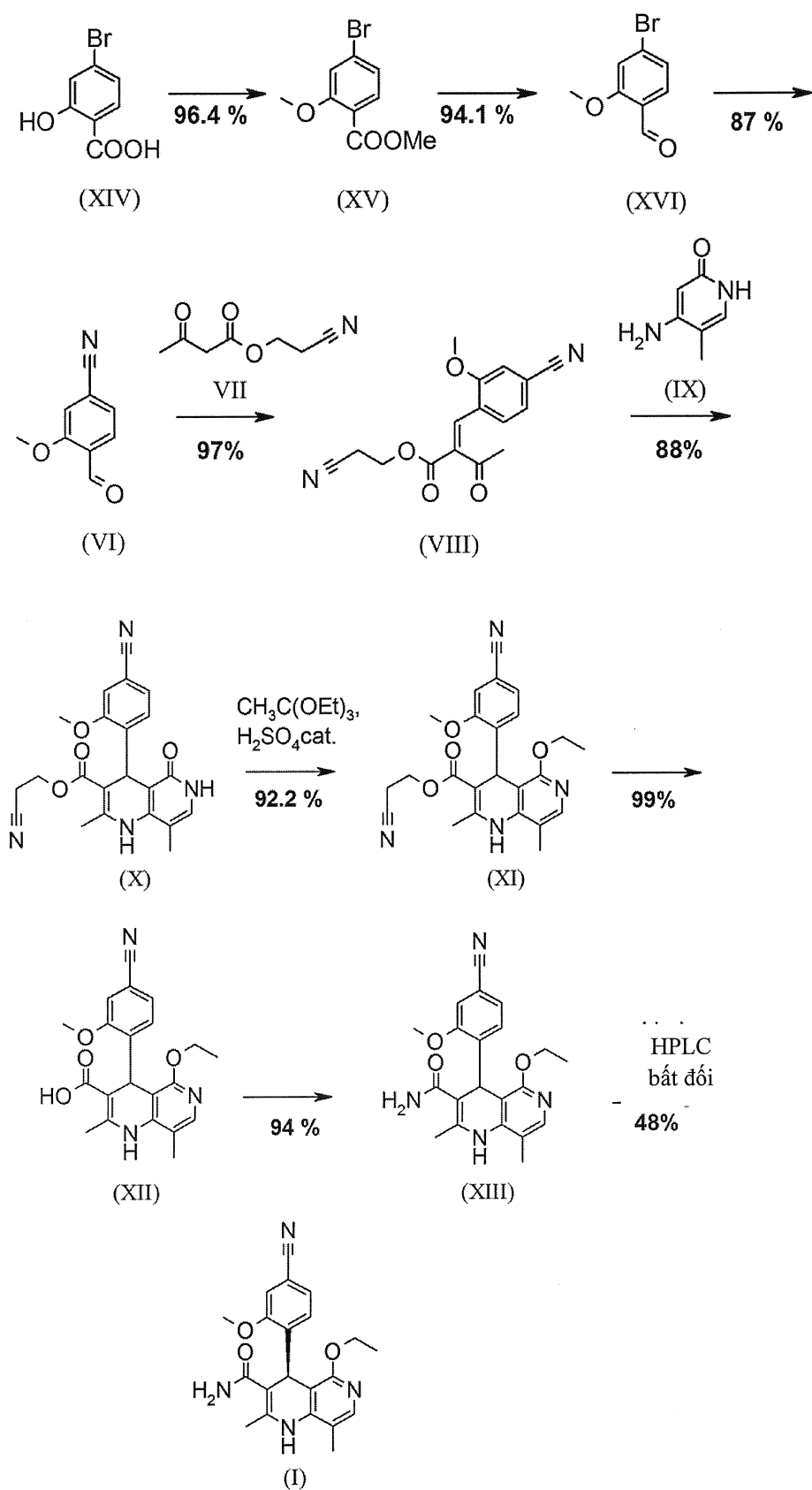
Ví dụ, trình tự điều chế của chất trung gian nitril-aldehyt (VI), cụ thể là có vai trò trung tâm trong quy trình tổng hợp này, là không chấp nhận được về mặt kinh tế nguyên tử.

Ngoài ra, quy trình này không thể chuyển hóa thành quy mô công nghiệp vì trước tiên các chất phản ứng được sử dụng là rất đắt, ví dụ, triflometansulphonic anhydrit [(III) $\Rightarrow$ (IV)] và lượng dư của tert-butyl acrylat. Khi mở rộng quy mô phản ứng Heck (IV) $\Rightarrow$ (V), gốc tương tự như nhựa được tạo trong thiết bị, gốc này có nguồn gốc từ sự polyme hóa của tert-butyl acrylat được sử dụng với lượng dư. Điều này là không chấp nhận được trong quy trình công nghiệp, vì sự nguy hiểm là có thể gây ra sự gãy cánh khuấy và có thể dẫn đến việc các gốc trong cơ cấu khuấy rất khó để tách bỏ.

Sự tách liên kết đôi sau đó với natri periodat và osimi tetroxit có độc tính cao nên được tránh vì, trong các điều kiện thử nghiệm được mô tả, sự chậm phản ứng xảy ra và dẫn đến sự tỏa nhiệt mạnh và do đó dẫn đến phản ứng rất nhanh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

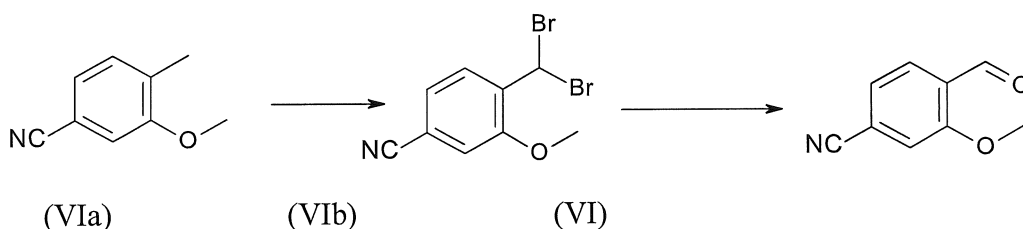
Sơ đồ 2 minh họa quy trình mới để tạo ra hợp chất có công thức (I) ở 9 giai đoạn với hiệu suất tổng thể là 27,7% theo lý thuyết mà không cần tinh sạch các chất trung gian bằng sắc ký.



Sơ đồ 2: Quy trình mới để điều chế hợp chất có công thức (I).

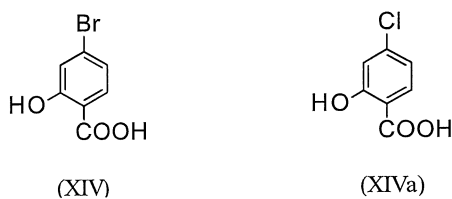
Metyl este (XV) và aldehyt (XVI) không được phân tách nhưng tiếp tục phản ứng một cách trực tiếp trong dung dịch, dẫn đến chỉ còn 7 giai đoạn phải phân tách. Phương pháp HPLC điều chế bất đối (ví dụ, SMB Technology, Varicol) được sử dụng để phân tách đồng phân đối ảnh.

Aldehyt (VI) là đã biết từ tài liệu (J. Med. Chem. **2007**, 50, 2468-2485) và là chất trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp này. Hiện nay, đã có thể mua hợp chất này trên thị trường.

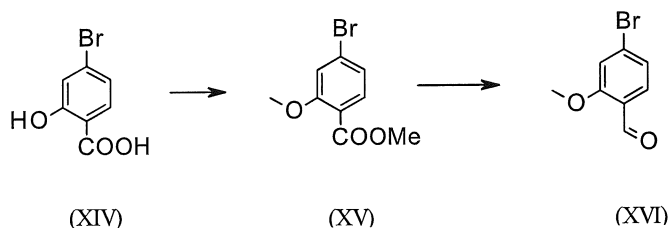


Bắt đầu từ 4-xyano-2-metoxytoluen (VIa), dibromua (VIb) được điều chế với NBS, chất này được cho phản ứng với etanol với 2,46 đương lượng của bạc nitrat (trong nước) để tạo thành aldehyt đích (VI). Việc tổng hợp này được mô tả trong tài liệu và quy trình được mô tả trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu là hoàn toàn không thích hợp để mở rộng quy mô đến quy mô hàng tấn đến mức tồn tại nhu cầu rất lớn đối với quy trình tổng hợp mới và khả thi hơn về mặt kinh tế.

Các axit halobenzoic (XIV) và (XIVa)



là có bán trên thị trường với lượng tương đối lớn. Quy trình rất hiệu quả và rẻ hơn đã được phát triển trong đó các chất trung gian (XV) và (XVI)



không được phân tách nhưng được cho phản ứng tiếp và hòa tan trong dung dịch. Điều này là có thể vì hiệu suất và độ tinh sạch của mỗi phản ứng là rất cao (> 95% so với lý

thuyết). Metyl ete este (XV) là đã được biết đến trong các tài liệu chuyên ngành (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740) và được điều chế bằng phản ứng với metyl iodua, là chất rất dễ bay hơi, có hại cho sức khỏe và đất đỏ.

Với quy trình mới này, cũng có thể chỉ ra rằng có thể sử dụng một cách tương tự dimetyl sulphat không bay hơi, rẻ tiền hơn. Bắt đầu từ axid (XIV), axit này được cho phản ứng trong dung môi như axeton, 2-butanon, THF, 2-metyl-THF, DMF, DMA hoặc NMP với dimetyl sulphat với sự hỗ trợ của bazơ phụ trợ như kali cacbonat, natri cacbonat, canxi cacbonat, lithi cacbonat, N-metylimidazol, trietylamin, pyridin hoặc 2,6-lutidin ở nhiệt độ 50-100°C để tạo thành metyl ete este (XV). Đây là phương pháp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để este hóa các axit và ete hóa phenol (Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807-2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 5656-5668). Sự phản ứng trong axeton với hồi lưu (56°C) sử dụng dimetyl sulphat và kali cacbonat đã được thấy là được đặc biệt ưu tiên. Trong trường hợp này, dimetyl sulphat được thêm vào hỗn hợp phản ứng sôi trong 4 giờ. Axeton được chưng cất ra và được thay thế bằng toluen (chưng cất lại). Để tinh sạch, nước được thêm vào (phân hủy dimetyl sulphat dư), pha toluen được phân tách và được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa và sau đó dung dịch toluen được chưng cất đến thể tích xác định (đóng vai trò như là bước làm khô đồng sôi, đó là bước loại bỏ nước cho giai đoạn sau). Việc xác định hàm lượng dung dịch thể hiện sự chuyển hóa gần như hoàn toàn (> 96% so với lý thuyết). Hợp chất clo có thể được sử dụng một cách tương tự thay cho hợp chất brom để việc chuyển hóa đạt được là giống với hợp chất brom.

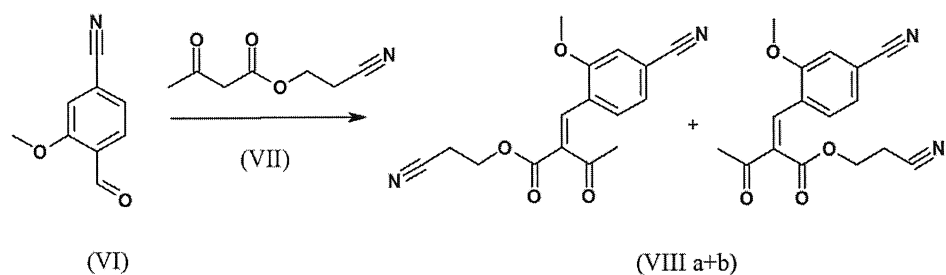
Việc điều chế aldehyt (XVI) được mô tả trong tài liệu, ví dụ về việc điều chế này bao gồm: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397-402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523-9531. Tuy nhiên, các vật liệu khởi đầu được sử dụng trong các phản ứng là rất đắt và không thu được với lượng lớn, do đó, phương pháp mới bắt đầu từ metyl ete este (XV) đã được phát triển. Sự chuyển hóa của (XV) thành aldehyt (XVI) là có thể, sử dụng REDAL (natri bis(2-metoxietoxy) nhôm dihydrit) trong toluen bằng cách thêm N-metylpiperazin. Phương pháp này được mô tả trong tài liệu (Synthesis 2003, No. 6, 823-828 và Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710). Nếu phản ứng được xảy ra tương tự như hóa

học lượng pháp trong tài liệu, hợp chất khác được thấy trong hỗn hợp ngoài aldehyt. Đã thấy rằng đây là rượu benzyl tương ứng được tạo bởi việc khử quá mức tới 10%. Đã thấy rằng quan trọng là phải điều chỉnh hệ số tỷ lượng của REDAL và N-methylpiperazin đến chính xác 1,21 đương lượng REDAL + 1,28 đương lượng N-methylpiperazin; trong trường hợp đó, có thể giảm lượng sản phẩm phụ này, điều này phá vỡ giai đoạn kết tinh sau đó, xuống dưới < 1%. Nhằm mục đích này, nạp dung dịch REDAL 65% trong toluen ở 0-5°C (tốt hơn là 1,21 đương lượng) và 1,28 đương lượng N-methylpiperazin được cho vào. Do đó, dung dịch REDAL với N-methylpiperazin thu được được thêm trong thời gian khoảng 30 phút vào dung dịch bromo methyl este (XIV) được nạp vào toluen và sau đó hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở 0°C. Dung dịch phản ứng được tôi trong dung dịch nước/axit, tốt hơn là nước axit sulphuric và pha toluen được phân tách và rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Toluene được chưng cất ra và được chưng cất lại trong DMF (dung môi cho giai đoạn sau). Hiệu suất phản ứng thường là > 94% so với lý thuyết. Phản ứng tương ứng với hợp chất cloro tiến hành một cách tương tự và hiệu suất là tương đương. Dung dịch DMF được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng sau đó.

Trong quá trình tổng hợp tiếp theo, bromoaldehyt (XVI) được chuyển hóa thành nitril theo cách đã biết bằng các phương pháp quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583), trường hợp này thu được nitril aldehyt (VI). Đã được chứng minh là đặc biệt có lợi trong trường hợp hợp chất bromo thực hiện phản ứng được xúc tác bởi paladi với kali hexaxyanoferrat * 3H₂O là nguồn xyanua (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Để đạt được mục đích này, bromoaldehyt (XVI) đầu tiên được thêm vào trong DMF (với lượng gấp 8-10 lần), 0,22 đương lượng kali hexaxyanoferrat * 3 H₂O và 1 đương lượng natri cacbonat đầu tiên được thêm vào, và sau đó 0,005 đương lượng paladi axetat được thêm vào. Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 20°C, sau đó thêm nước và etyl axetat. Pha etyl axetat được tách ra, pha nước được rửa lại bằng etyl axetat và các pha etyl axetat kết hợp sau đó được chưng cất lại trong isopropanol. Sản phẩm tạo kết tủa bằng kết tủa với nước ở nhiệt độ sôi. Sau khi phân tách, sản phẩm được làm khô trong chân không. Trong một số trường hợp, sản

phẩm được tạo kết tủa một cách trực tiếp bằng cách thêm nước vào DMF và được sử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau sau khi phân tách và làm khô. Hiệu suất của phản ứng này thường là >85% so với lý thuyết. Paladi axetat là không thích hợp cho việc chuyển hóa của hợp chất clo; đã phát hiện ra ở đây là sẽ có lợi nếu sử dụng các chất xúc tác paladi quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, như được mô tả trong Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090, trong đó hiệu suất là thấp hơn một chút so với hợp chất brom, thường là 80-85% so với lý thuyết.

Xinamic este (VIII a,b) thu được là hỗn hợp E/Z bắt đầu từ aldehyt có công thức (VI) bởi phản ứng Knoevenagel với xanoeste (VII):

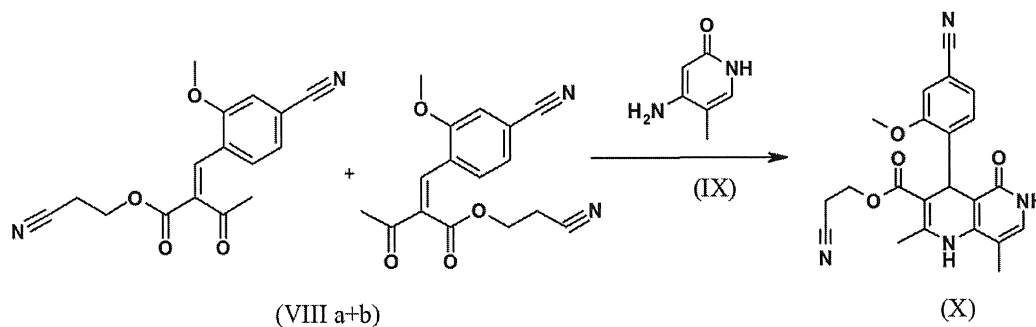


Hỗn hợp este xinamic E/Z

Trong phương pháp nghiên cứu này, hỗn hợp này được gia nhiệt trong diclometan với lượng gấp 16,6 lần và 0,2 đương lượng piperidin/0,2 đương lượng axit axetic bằng trên thiết bị tách nước trong 20 giờ. Sau khi tinh sạch với nước, sản phẩm được kết tinh từ metanol sau khi làm bay hơi dung môi, thu được hợp chất đích với hiệu suất là 52% so với lý thuyết.

Phản ứng tiến hành tốt hơn là trong diclorometan sôi (lượng gấp 10 lần) bằng cách thêm 5-20 mol% piperidin, tốt hơn là 10 mol% và 5-20 mol% axit axetic băng, tốt hơn là 5-10 mol%, trên thiết bị tách nước. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 4-12 giờ, nhưng tốt hơn là từ 5-6 giờ, đặc biệt tốt hơn là 6 giờ. Xyano este (VII) được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 1,0-1,5 đương lượng, nhưng tốt hơn là từ 1,1 đến 1,35 đương lượng. Đặc biệt tốt hơn là 1,1 đương lượng. Việc điều chế xyano este (VII) được mô tả trong Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747 -750 và Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006). Sau khi kết thúc, phản ứng được làm lạnh đến 20°C và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước. Dịch rửa hữu cơ được chưng cất lại trong 2-butanol và hỗn hợp E/Z xinamic este (VIII a+b) được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần

phân tách chất trung gian trong phản ứng tiếp theo với hợp chất dị vòng (IX) để tạo thành dihydropyridin (X):



Hỗn hợp este xinamic E/Z

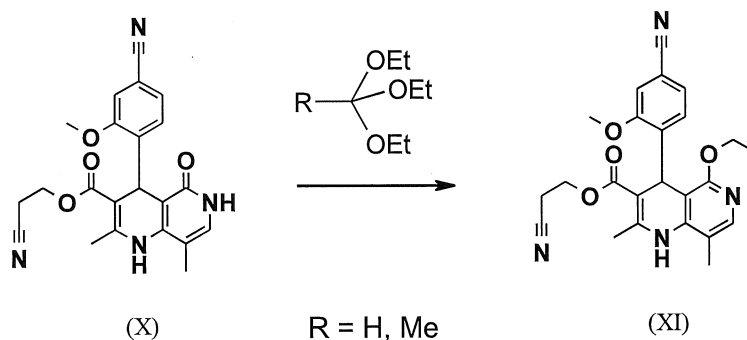
Đối với phản ứng tiếp theo trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, hỗn hợp được đun nóng trong điều kiện hồi lưu với chất dị vòng (IX) trong isopropanol trong 40 giờ.

Đã thấy rằng phản ứng có thể được thực hiện, tốt hơn là trong rượu bậc hai như isopropanol, isobutanol, rượu 2-amyl hoặc xyclohexanol ở nhiệt độ 80-160°C, ở áp suất khí quyển và cũng trong nồi hấp (0,2-1 MPa (2-10 bar)), với thời gian phản ứng là 8-40 giờ, nhưng tốt hơn là trong 20-25 giờ trong 2-butanol sôi ở áp suất khí quyển hoặc nếu không thì trong isopropanol trong nồi hấp (100°C, 0,2-1 MPa (2-10 bar), tốt hơn là 0,3-0,5 MPa (3-5 bar), 8-24 giờ). Để tinh sạch, hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ từ 0°C đến 20°C, và các tinh thể được lọc và rửa bằng isopropanol và sau đó, làm khô (trong chân không, 60°C).

Nếu việc sử dụng diclometan được bỏ qua vì lí do kinh tế môi trường, đã chứng minh là có lợi nếu điều chế xinamic este (VIII a,b) trong isopropanol, trong trường hợp đó aldehyt (VI) được thêm vào trong isopropanol (với lượng từ 3-9 lần, tốt hơn là 5-7 lần) và piperidin với lượng 5-20 mol%, tốt hơn là 5-10 mol%, 10 mol% và axit axetic bằng với lượng từ 5-20 mol%, tốt hơn là từ 5-10 mol%, được thêm vào. Ở 30°C, 1,0-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,1-1,35 đương lượng, đặc biệt tốt hơn là 1,1 đương lượng, xyano este (VII), tùy ý được hoà tan trong một chút isopropanol, được đo trong thời gian 3 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Xinamic este (VIIIa,b) kết tinh ra trong quá trình phản ứng. Sản phẩm sau đó được lọc ra, tùy ý sau khi làm lạnh, tốt hơn là ở 0°C, được rửa bằng một ít isopropanol (được làm lạnh đến 0°C) và được sử dụng ở dạng ẩm trong phản ứng tiếp theo như được mô tả trên đây. Hiệu suất là >96% so với lý thuyết. Phản ứng tiếp theo tốt hơn là được thực hiện với lượng từ 10-15 lần (đối với

aldehyt (VI)), tốt hơn là 11-12 lần isopropanol trong 20-24 giờ ở 100°C trong áp suất. Sau khi kết thúc phản ứng và làm lạnh, sản phẩm được phân tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm sau đó được làm khô ở 40-90°C trong chân không. Vì sự chuyển hóa thành ximamic este xảy ra hầu như theo kiểu định lượng, quy trình cho giai đoạn sau có thể được chuẩn hóa một cách dễ dàng mà không cần phải điều chỉnh lượng hợp chất dị vòng (IX) trong mỗi trường hợp, vì sản phẩm có thể được sử dụng ở dạng ẩm với isopropanol. Hiệu suất là > 87% so với lý thuyết. Hợp chất dị vòng (IX) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như được mô tả trong, ví dụ Synthesis 1984, 765-766.

Bắt đầu từ dihydropyridin (X), etyl ete (XI) thu được bằng cách khử trong xúc tác axit với orthoeste, trong đó R là -H hoặc -metyl:

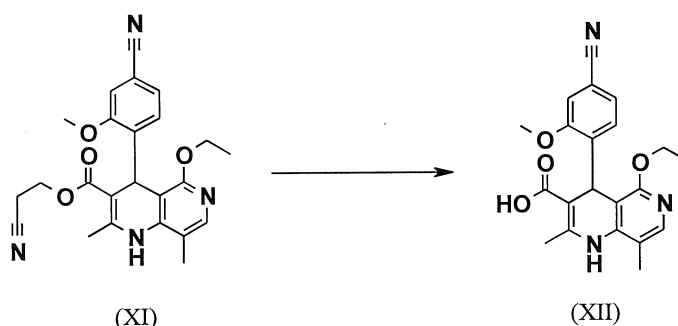


Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, phản ứng được thực hiện trong DMF với lượng gấp 25 lần với 20,2 đương lượng triethyl orthoformat và lượng chất xúc tác axit sulphuric đậm đặc ở 135°C. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc kí với hiệu suất là 86% so với lý thuyết. Phương pháp này là không thích hợp vì quy trình kỹ thuật do sự pha loãng lớn và sử dụng triethyl orthoformat, chất rất dễ cháy ở nhiệt độ thấp, được sử dụng với lượng dư rất lớn, và bước sắc kí sau đó.

Ngạc nhiên là đã phát hiện thấy rằng phản ứng có thể được thực hiện ở độ đậm đặc cao (lên tới 1,5 g dung môi/1 g chất phản ứng) trong các dung môi như dimethylacetamid, NMP (1-metyl-2-pyrrolidon) hoặc DMF (dimethylformamid) bằng cách thêm nồng độ 4-10% theo khối lượng, tốt hơn là nồng độ 6-8% theo khối lượng axit sulphuric đậm đặc. Ngạc nhiên là, sau đó phản ứng này được tiến hành thậm chí với 2,5-5 đương lượng orthoeste. Đã phát hiện thấy rằng thuận tiện hơn nhiều nếu sử dụng triethyl orthoacetat tương ứng trong phản ứng, vì một mặt nó phản ứng sạch hơn rất nhiều và ít dễ cháy hơn, khiến nó đặc biệt thuận tiện cho quy trình kỹ thuật. Phản ứng tốt hơn là

được thực hiện trong DMA (dimethylacetamid) và NMP (1-metyl-2-pyrrolidon), ở nhiệt độ 100-120°C, tốt hơn là 115°C. Trước khi bắt đầu phản ứng thực tế, đã chứng minh là có lợi nếu chưng cất ra một phần dung môi (DMD hoặc NMP) ở nhiệt độ cao (100-120°C trong chân không) nhằm loại bỏ bất kỳ phần dư của isopropanol có trong tiền chất, vì nếu không thì các sản phẩm phụ không mong muốn lại phát sinh. Phản ứng: Khuấy trong 1,5-3 giờ, tốt hơn là 2 giờ. Để tinh sạch, nước được thêm một cách trực tiếp vào hỗn hợp, trong đó sản phẩm kết tinh ra. Để có quy trình đặc biệt ổn định và tái sản xuất được, một phần nước (ví dụ 1/3) trước tiên được thêm vào, sau đó mầm tinh thể được thêm vào, và lượng nước còn lại được thêm vào. Quy trình này đảm bảo luôn luôn thu được đa hình tinh thể giống nhau, điều này thể hiện các đặc tính phân tách tối ưu. Sản phẩm được rửa bằng nước và được làm khô. Hiệu suất là > 92% so với lý thuyết.

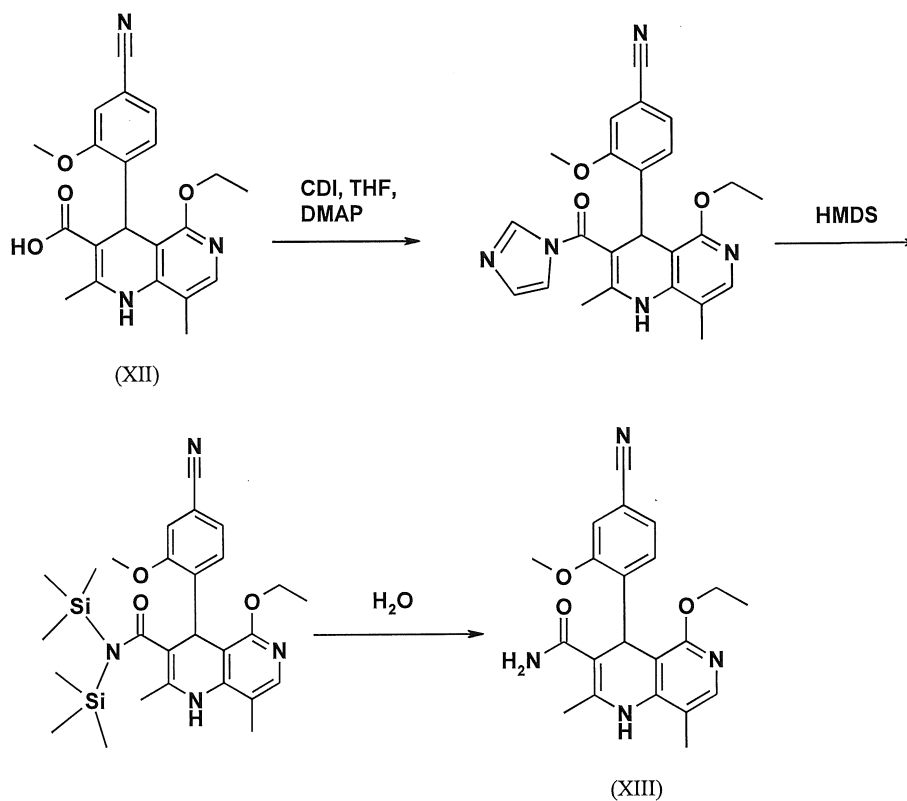
Bắt đầu từ etyl ete (XI), axit (XII) thu được bằng cách xà phòng hóa kiềm và sau đó tinh sạch bằng axit.



Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, sự xà phòng hóa được thực hiện ở độ pha loãng cao (lượng gấp 33,9 lần) trong hỗn hợp của DME/nước tỷ lệ 3:1. Ở đây, quan trọng trước hết là tăng lượng dung môi và thay thế DME (dimetoxetan) được sử dụng, chất này có điểm cháy rất thấp và do đó được xem là đặc biệt nguy hiểm khi dùng ở quy mô lớn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng phản ứng cũng có thể được thực hiện rất dễ dàng ở mức nồng độ cao trong hỗn hợp của THF/nước. Để đạt được mục đích này, phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong hỗn hợp của THF/nước 2:1 (lượng gấp 9 lần), dung dịch nước natri hydroxit được thêm vào ở 0-5°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0-5°C trong 1-2 giờ. Nước kali hydroxit cũng có thể được sử dụng nhưng tốt hơn là NaOH được sử dụng. Để tinh sạch, hỗn hợp được chiết bằng MTBE (metyl tert-butyl ete) và etyl axetat và để phân tách, pH được điều chỉnh bằng axit vô cơ như axit clohydric, axit sulphuric hoặc axit phosphoric, nhưng tốt hơn là axit clohydric, đến pH 6,5 - 7,0. Hỗn hợp sau đó được

trộn với dung dịch muối amoni bão hòa của axit tương ứng, nhưng tốt hơn là dung dịch amoni clorua, trong đó sản phẩm kết tinh theo cách định lượng được. Sau khi phân tách, sản phẩm được rửa bằng nước và với etyl axetat hoặc axetonitril hoặc axeton, nhưng tốt hơn là axetonitril, và được làm khô trong chân không ở 40-50°C. Hiệu suất là gần 100% (99%). Phương pháp tinh chế được ưu tiên khác: Là phương pháp tinh chế được ưu tiên khác, toluen được thêm vào hỗn hợp, natri axetat được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 20°C, sau đó các pha được phân tách và pha nước được điều chỉnh ở 0°C với dung dịch nước axit clohydric 10% đến pH 6,5 - 7,0 (có thể tùy ý được tạo mầm ở pH 9,5-10). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian ngắn và sản phẩm được lọc ra, được rửa bằng một ít nước và toluen và được làm khô ở 40-50°C trong chân không. Hiệu suất thu được là cũng gần 100% trong trường hợp này.

Sự chuyển hóa tiếp theo của axit thành amit (XIII) được thực hiện ở giai đoạn nghiên cứu như sau: Axit (XII) được hòa tan trong DMF với lượng gấp khoảng 10 lần, 1,25 đương lượng 1,1'-carbodiimidazol và 0,1 đương lượng DMAP (4-(dimethylamino)pyridin) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó, 20 đương lượng amoniac ở dạng dung dịch nước 25% được thêm vào và hỗn hợp được chuyển vào bể dầu đến 110°C. Trong quy trình này, lượng tương đối lớn của khí amoniac được tạo ra ngay lập tức, thoát ra khỏi hệ thống và ngoài ra đảm bảo sự tăng áp suất rõ rệt. Hỗn hợp này được thêm vào nước với lượng gấp khoảng 90 lần và được điều chỉnh đến pH=7 bằng cách thêm natri axetat. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và được làm khô (hiệu suất: 59% so với lý thuyết). Phần khác được phân tách từ dịch lỏng gốc bằng cách chiết kỹ (etyl axetat với lượng gấp khoảng 100 lần), được khuấy với dietyl ete dễ cháy và chứa khoảng 14% DMF. Rõ ràng rằng phương pháp như vậy không thể đạt được theo cách trong khung hoạt động và do đó có nhu cầu cao đối với quy trình thay thế. Nỗ lực yêu cầu cho việc phân tách phần này là thiếu cân xứng đối với lượng được phân tách trong trường hợp này.

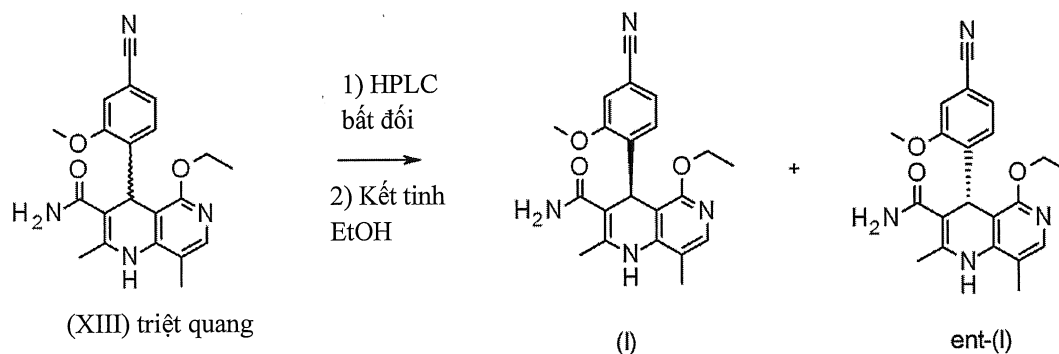


Bất ngờ là đã thấy rằng trong phản ứng của axit (XII) trong THF, amit (XIII) kết tinh trực tiếp từ dung dịch và có thể thu được với hiệu suất và độ tinh sạch cao. Để đạt được mục đích này, axit carboxylic (XII) trong THF được cho phản ứng với 1,1 đến 1,6 đương lượng, tốt hơn là 1,3-1,4 đương lượng 1,1'-carbodiimidazol trong xúc tác DMAP (5-15 mol%, tốt hơn là 10 mol%) để tạo ra imidazolit, xảy ra ở nhiệt độ từ 20 – 50°C, phương pháp được ưu tiên đã chứng tỏ là nó được bắt đầu ở 20°C, sau đó khuấy 1 đến 2 giờ ở nhiệt độ này và sau đó tiếp tục khuấy ở 50°C trong 2 đến 3 giờ. Sau khi kết thúc việc hoạt hóa, 3-8 đương lượng, tốt hơn là 4,5 đương lượng hexamethyldisilazan được thêm vào và hỗn hợp được đun ở nhiệt độ hồi lưu trong 16-24 giờ, nhưng tốt hơn là 16 giờ. Hợp chất disilylamit thu được ở đây có thể tùy ý được phân tách nhưng đã thấy rằng có lợi nếu tiếp tục phản ứng một bình. Do đó, khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh đến 0 -3°C và hỗn hợp nước hoặc hỗn hợp nước với THF được thêm vào, đã thấy là có lợi nếu dùng lượng nước gấp 0,5 đến 0,7 lần (so với chất phản ứng), đặc biệt có lợi nếu lượng nước gấp 0,52 lần. Nước có thể được thêm một cách trực tiếp hoặc ở dạng hỗn hợp với đương lượng tới hai lần lượng THF theo thể tích. Sau khi việc làm ngừng kết thúc, hỗn hợp được đun hồi lưu trong thời gian tổng là 1-3 giờ, tốt hơn là 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 1-5 giờ, tốt hơn là 3 giờ, ở nhiệt

độ này, sau đó sản phẩm được phân tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm được rửa bằng THF và nước và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ cao (30 đến 100°C, tốt hơn là ở 60°C đến 90°C). Hiệu suất là rất cao và thường là >93% so với lý thuyết. Độ tinh sạch thường là > 99% (HPLC, phương pháp 100%). Hợp chất (XIII) cũng có thể thu được một cách trực tiếp bằng cách cho phản ứng với khí amoniac trong nồi hấp (khoảng 2,5 đến 3 MPa (25 đến 30 ba)). Để đạt được mục đích này, sự hoạt hóa trước được nêu trên đây được thực hiện và tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong áp suất trong khí amoniac. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh và sản phẩm được lọc ra. Do đó, hiệu suất và độ tinh sạch đạt được là tương tự.

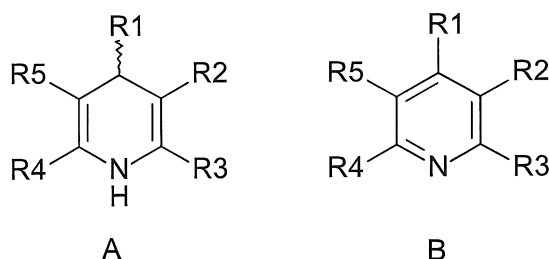
Để thu được hợp chất có công thức (I), hỗn hợp raxemic của các amit công thức (XIII) phải được tách thành các đồng phân đối ảnh. Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu đã được công bố, pha bất đối được tổng hợp một cách đặc biệt được sử dụng cho mục đích này (được tự điều chế), chứa N-(dixyclopropylmetyl)-N²-methacryloyl-D-leuxinamit làm chất lựa chọn bất đối. Chất lựa chọn này được điều chế trong quy trình nhiều giai đoạn và sau đó được polyme hóa trên silica gel đặc biệt. Metanol/etyl axetat đóng vai trò làm chất rửa giải. Nhược điểm chính của phương pháp này là tải rất chậm, 30 mg trên lần phân tách trên cột sắc kí 500*63 mm, do đó có nhu cầu cao để tìm phương pháp phân tách càng hiệu quả càng tốt, phương pháp này cho phép phân tách các đồng phân đối ảnh để tiến hành ở quy mô hàng tấn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng việc tách cũng có thể được thực hiện trên pha có bán trên thị trường. Sự phân tách này có dạng của pha Chiralpak AS-V, 20 µm. Chất rửa giải được sử dụng là hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40. Hỗn hợp này có ưu điểm chính là nó có thể được thu hồi làm chất rửa giải sau bước tinh sạch bằng chưng cất có cùng thành phần (60:40 tương ứng với điểm đồng sôi. Quy trình rất hiệu quả đạt được theo cách này trong đó hiệu suất phân tách là >47% so với lý thuyết (50% là có thể có về mặt lý thuyết). Độ tinh sạch quang học ở đây là > 93% lượng dư đồng phân đối ảnh (e.e.) nhưng tốt hơn là > 98,5% e.e. Trong trường hợp này, sắc kí có thể được thực hiện trên cột sắc kí thông thường, nhưng tốt hơn là các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này như SMB hoặc Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) là được sử dụng. Ví dụ, khoảng 500 kg raxemic amit có công thức (XIII) được tách sử dụng hệ SMB, trong đó thu được hiệu suất 48%. Sản phẩm thu được là 3-8%, tốt hơn là 5-7% dung dịch trong hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40 và có thể được sử dụng một cách trực tiếp trong

"khâu xử lý cuối cùng". Các tỷ lệ hỗn hợp dung môi khác của axetonitril đối với metanol là cũng có thể thu được (90:10 đến 10:90). Tuy nhiên, theo cách khác, các hỗn hợp dung môi khác cũng có thể được sử dụng đối với sự phân tách SMB, như axetonitril/etanol trong các tỷ lệ hỗn hợp là 10:90 đến 90:10. Tỷ lệ dung môi cụ thể phụ thuộc một phần vào các đặc tính kỹ thuật của hệ SMB và phải được điều chỉnh, nếu thích hợp (ví dụ thay đổi tỷ lệ dòng, tái sinh dung môi trên thiết bị bay hơi dạng màng mỏng).



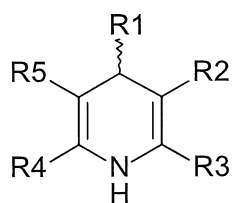
Cũng như hợp chất đích có công thức (I), hợp chất đồng phân đối ảnh có công thức ent-(I) cũng thu được với hiệu suất gần như tương đương. Về lý do kinh tế, sẽ không cần thiết phải tiêu huỷ chất đồng phân đối ảnh có công thức ent-(I) này, nhưng vẫn phải tiến hành để phát minh ra quy trình có thể chuyển hoá hợp chất có công thức ent-(I) thành hỗn hợp triệt quang có công thức (XIII), để đưa nó vào quá trình tách chất đồng phân đối ảnh khác bằng SMB.

Mục đích này đạt được bằng cách sử dụng quy trình điện hoá gián tiếp theo sáng chế để oxy hoá dẫn xuất 1,4-dihydropyridin có công thức (A) thành chất tương tự pyridin có công thức (B)

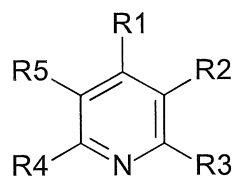


và tiếp theo khử.

Để tổng hợp được chất hoạt động, oxy hoá dẫn xuất 1,4-dihydropyridin, như được mô tả trong hợp chất có công thức (A), thành chất tương tự pyridin (B)



A

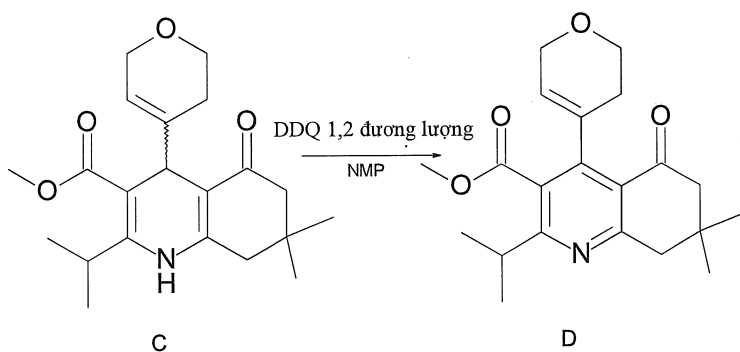


B

trong đó

mỗi gốc R1-R5 độc lập là hydro, flo, clo, brom, iot, carboxyl, carboxylic este, hydroxyl, hydroxy ete, xyano, nitro, amit được thế và không được thế, (C₁-C₆)-alkyl, halo(C₁-C₆)-alkyl, formyl, phenyl được thế và không được thế, benzyl được thế và không được thế, naphthyl được thế và không được thế, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế và không được thế có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, O, dị vòng benzo ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh, bằng cách sử dụng tác nhân oxy hoá hoá học.

Han et al. [Org. Lett. 2014, 16, 4142–4145] mô tả bước oxy hoá dẫn xuất 1,4-dihydropyridin (C) [metyl este của axit 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7,7-dimetyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-carboxylic] bằng cách sử dụng 1,2 đương lượng DDQ [2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon]. Quy trình này tạo ra hiệu suất tách của dẫn xuất pyridin (D) [metyl este của axit 4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-7,7-dimetyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-carboxylic] là 93,5% trọng lượng.



C

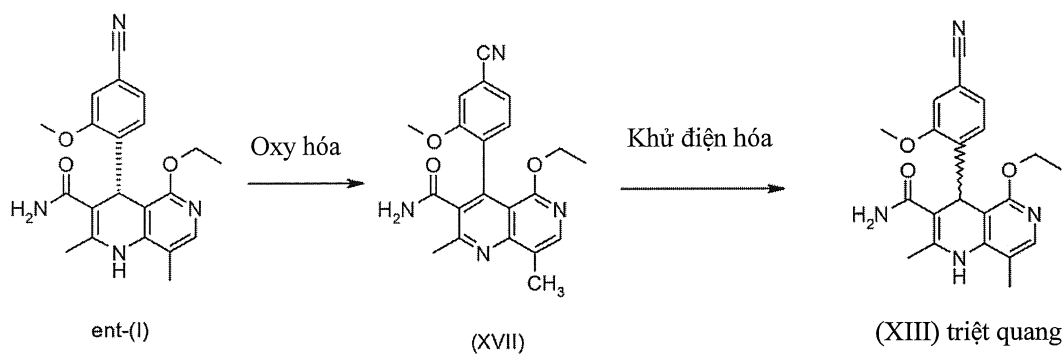
D

Một nhược điểm của quy trình này là cần có một lượng lớn tác nhân oxy hoá (DDQ) để rút hai proton và hai điện tử từ chất nền. Trong trường hợp tốt nhất, cần có lượng tỷ lệ của các tác nhân oxy hoá hoá học để hoàn thành phản ứng này. Trong phần lớn các trường hợp, lượng dư chất phản ứng hoá học được sử dụng để đảm bảo sự chuyển hoá hoàn toàn và hiệu suất tối đa. Do đó, một lượng chất thải được tạo ra và, ngoài ra, việc sử dụng lượng lớn các tác nhân oxy hoá cũng làm tăng giá thành sản phẩm.

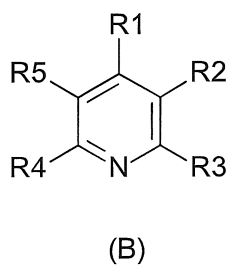
Tương tự với nghiên cứu của Han et al., có thể giả thiết rằng phương pháp này áp dụng cho toàn bộ các dẫn xuất 1,4-dihydropyridin (DHP) có công thức A và pyridin tương ứng (PYR) có công thức (B).

Việc áp dụng tương ứng quy trình oxy hoá được mô tả trên đây là quy trình mới để điều chế (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamit (I) bằng quy trình quay vòng từ chất đồng phân đối ảnh có công thức ent-(I) thu được trong quy trình điều chế hợp chất (I).

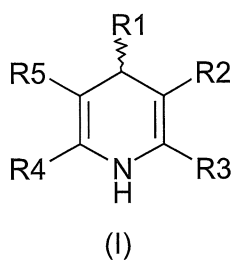
Việc này là có thể bằng cách đầu tiên oxy hoá (thơm hoá) chất đồng phân đối ảnh sai có công thức ent-(I) thành pyridin có công thức (XVII) và tiếp theo, cho nó vào bước khử điện hoá:



Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (B)



khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (A)



trong đó

mỗi gốc R1-R5 độc lập là hydro, flo, clo, brom, iot, carboxyl, carboxylic este, hydroxyl, hydroxy ete, xyano, nitro, amit được thế và không được thế, (C₁-C₆)-alkyl, halo(C₁-C₆)-alkyl, formyl, phenyl được thế và không được thế, benzyl được thế và không được thế, naphtyl được thế và không được thế, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế và không được thế có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, O, dị vòng benzo ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh,

được oxy hoá điện hoá bằng cách oxy hoá điện hoá gián tiếp.

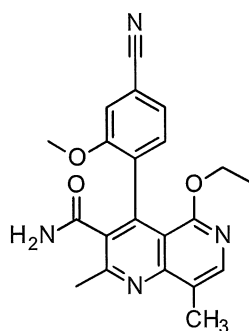
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-100°C và áp suất chuẩn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

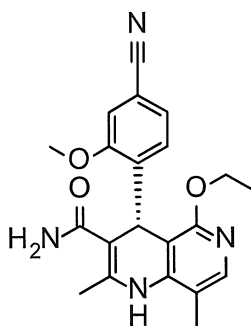
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-110°C và áp suất chuẩn ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ và bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII)



(XVII) ,

khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)



ent-(I)

được oxy hoá điện hoá bằng cách oxy hoá điện hoá gián tiếp.

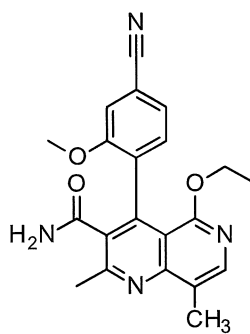
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-100°C và áp suất chuẩn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

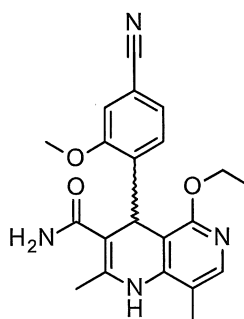
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-110°C và áp suất chuẩn ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ và bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII)



(XVII)

khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XIII)



(XIII)

được oxy hoá điện hoá bằng cách oxy hoá điện hoá gián tiếp.

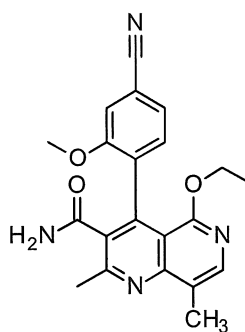
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-100°C và áp suất chuẩn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

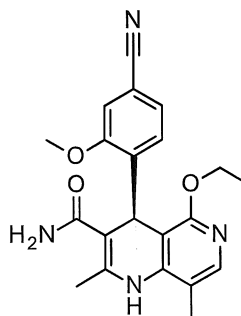
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-110°C và áp suất chuẩn ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ và bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII)



(XVII)

khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (I)



(I)

được oxy hoá điện hoá bằng cách oxy hoá điện hoá gián tiếp.

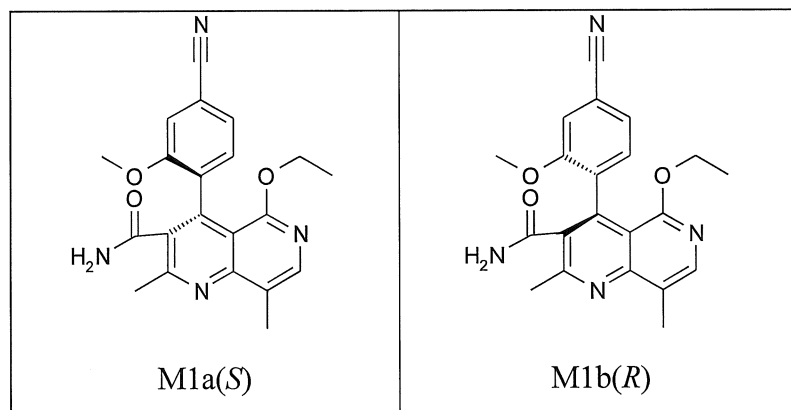
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-100°C và áp suất chuẩn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺.

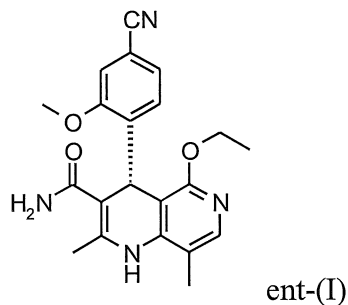
Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

Sáng chế còn đề xuất quy trình nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá điện hoá gián tiếp được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1-110°C và áp suất chuẩn ở điện thế oxy hoá nằm trong khoảng từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ và bằng cách sử dụng DDQ làm chất môi giới.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)



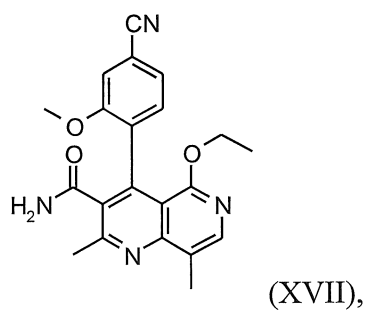
khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)



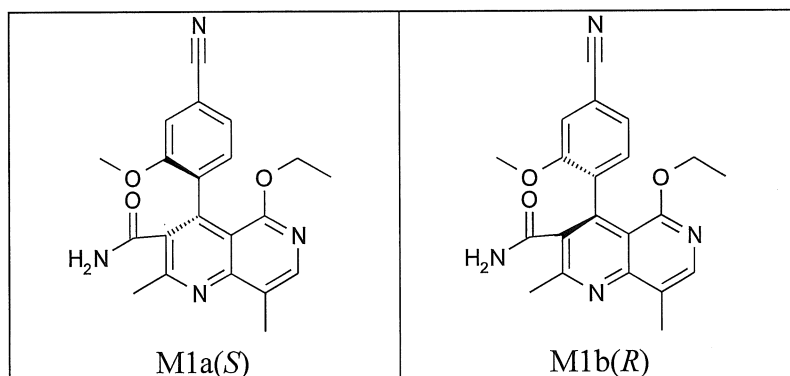
được oxy hoá.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức M1a(s) và M1b(R) nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá được tiến hành với tác nhân oxy hoá hoá học.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất triệt quang có công thức (XVII)



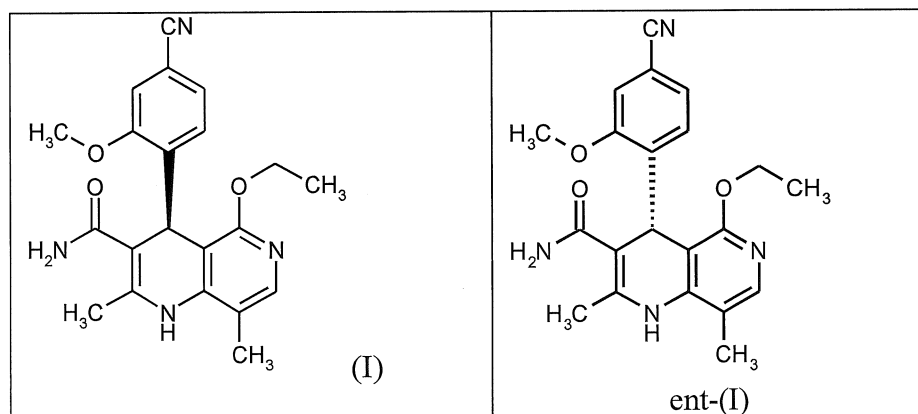
khác biệt ở chỗ, hỗn hợp gồm hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)



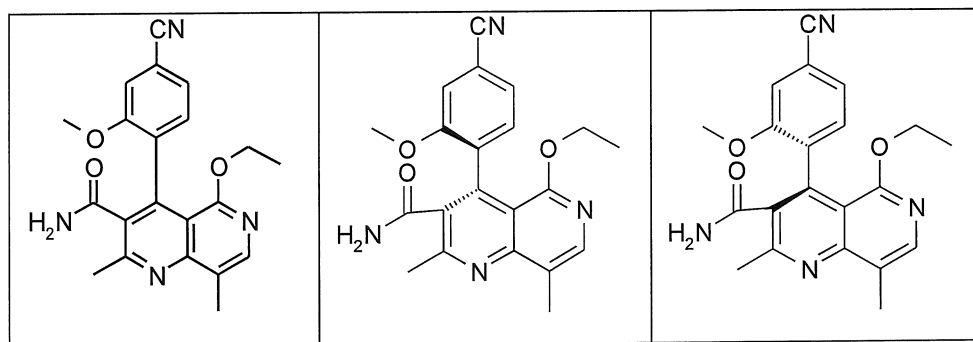
được triệt quang hoá bằng nhiệt.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII) nêu trên, khác biệt ở chỗ, hỗn hợp gồm hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R) được triệt quang hoá ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 to 110°C không cùng với hoặc cùng với việc bổ sung axit.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I)



khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)



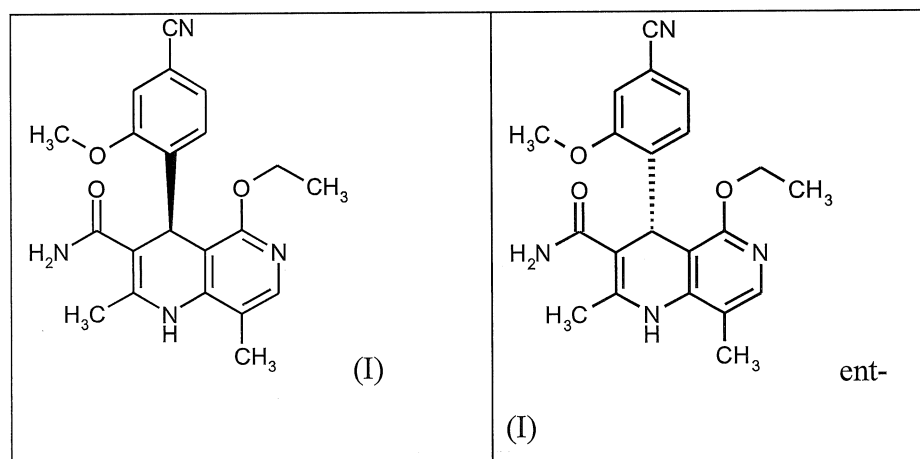
(XVII)	M1a(S)	M1b(R)
--------	--------	--------

được khử bằng phương pháp điện hoá.

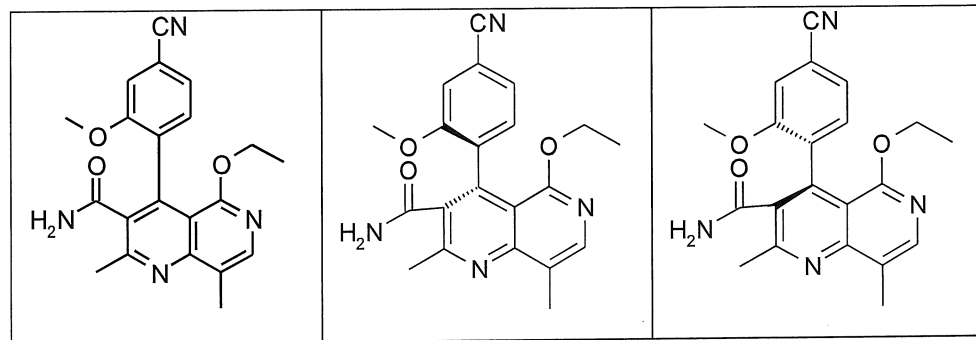
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc khử bằng phương pháp điện hoá được tiến hành trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của metanol.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) nêu trên, khác biệt ở chỗ, việc khử bằng phương pháp điện hoá được tiến hành trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của etanol.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) nêu trên



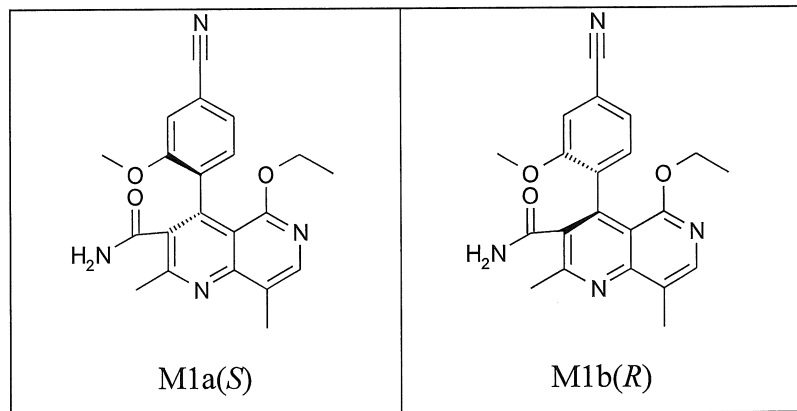
khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)



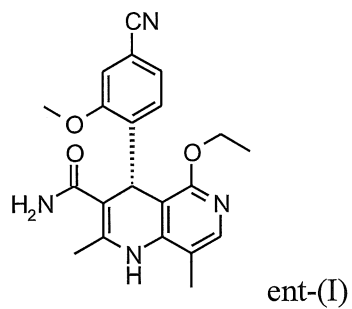
(XVII)	M1a(S)	M1b(R)
--------	--------	--------

được khử bằng phương pháp điện hoá,

và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII), M1a(S) và M1b(R) thu được bằng cách đồng phân hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)

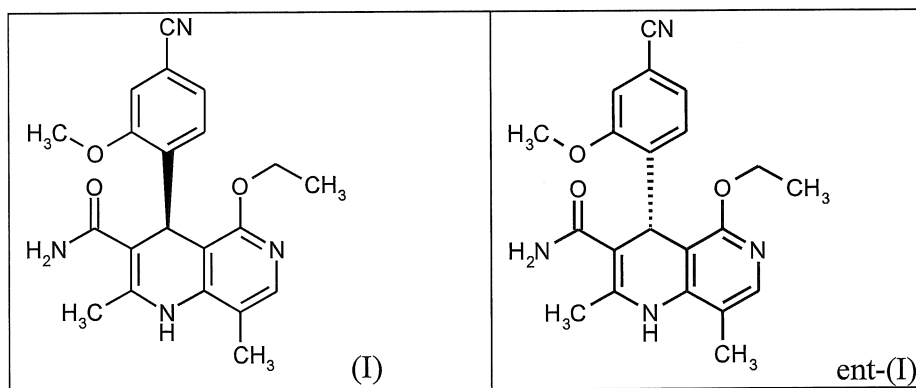


và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)

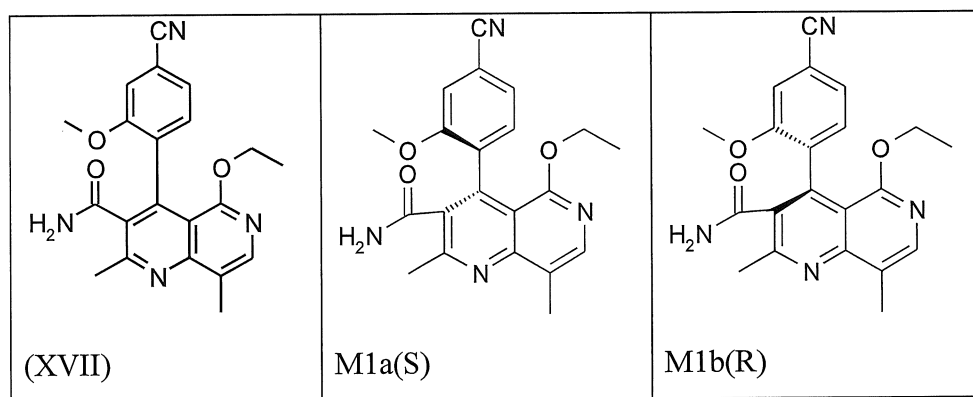


được oxy hoá.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) nêu trên

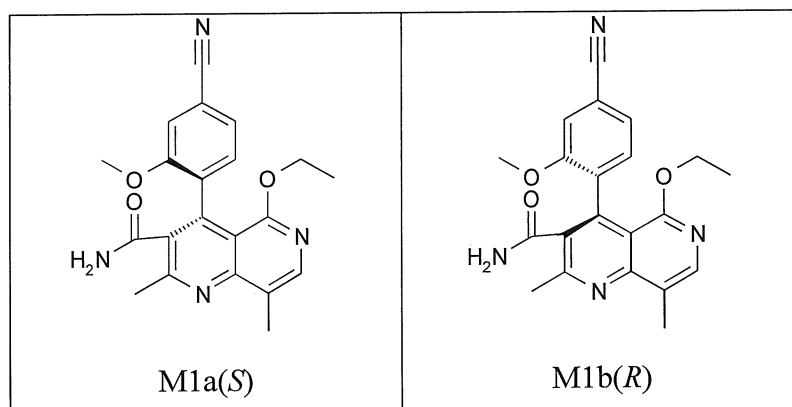


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)

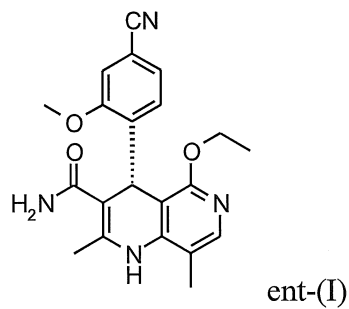


được khử bằng phương pháp điện hoá trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của metanol,

Và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII), M1a(S) và M1b(R) thu được bằng cách đồng phân hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)

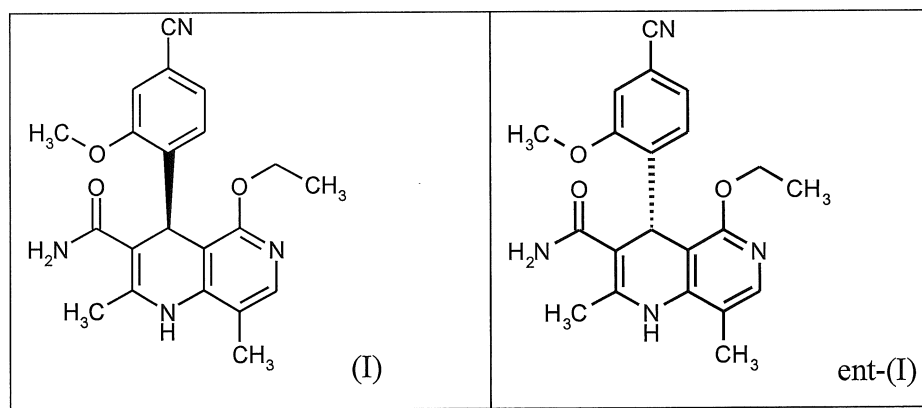


và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)

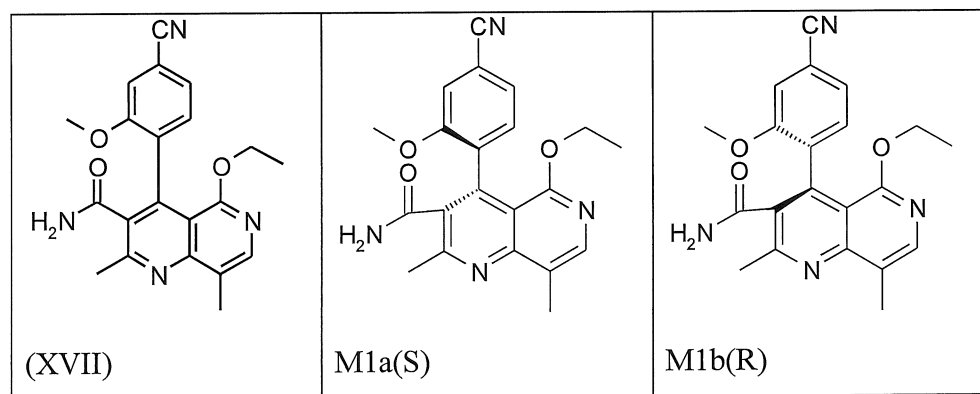


được oxy hoá bằng tác nhân oxy hoá hoá học.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) nêu trên

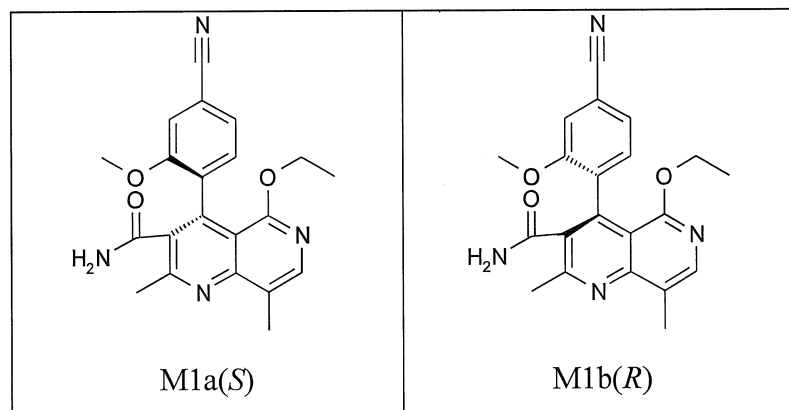


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)

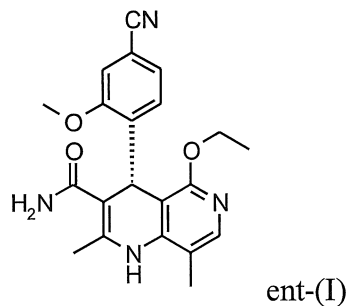


được khử bằng phương pháp điện hoá trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của ethanol,

và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII), M1a(S) và M1b(R) thu được bằng cách đồng phân hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)



và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)



được oxy hoá bằng tác nhân oxy hoá hoá học.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Triệt quang hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) trong 1-butanol mà không bổ sung lượng chất xúc tác axit.

Fig. 2: Triệt quang hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) trong 1-butanol không hoặc có bổ sung lượng chất xúc tác axit.

Fig. 3: Các loại pin điện hoá chuẩn. Pin dạng cốc, pin “H” và pin dòng chảy lọc ép.

Fig. 4: Sơ đồ phản ứng việc oxy hoá điện hoá gián tiếp ent-(I) thành (XVII) bằng DDQ.

Fig. 5: Quét thể vòng của DDQ, DHP và hợp chất có công thức ent-(I) và hỗn hợp DDQ:DHP (ent-I) 1:10 theo các Ví dụ 24 và 25

Fig. 6: Việc tạo ra chất phản ứng DHP ent-(I) và sản phẩm PYR (XVII) đo được bằng HPLC dưới dạng hàm số của thời gian theo Ví dụ 26. Các đường kẻ thể hiện các trị số tính được dựa trên duy nhất dòng điện tử và 100% hiệu suất năng lượng.

Fig. 7: Phổ ánh sáng phân cực vòng (CD spectrum) của hợp chất có công thức M1b(R) (trong axetonitril)

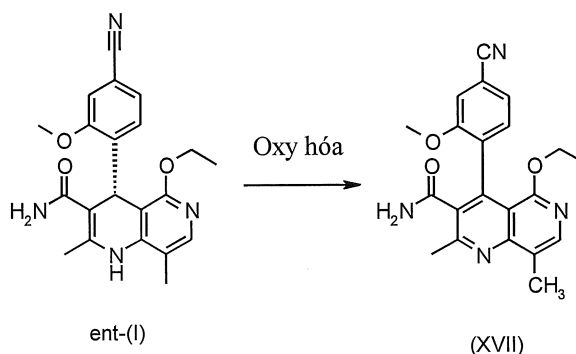
Fig. 8: Cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

Fig. 9: Cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả dưới đây giải thích rõ hơn quy trình sáng chế mới:

Ở bước thứ nhất, hợp chất có công thức ent-(I) được oxy hoá (thom hoá):



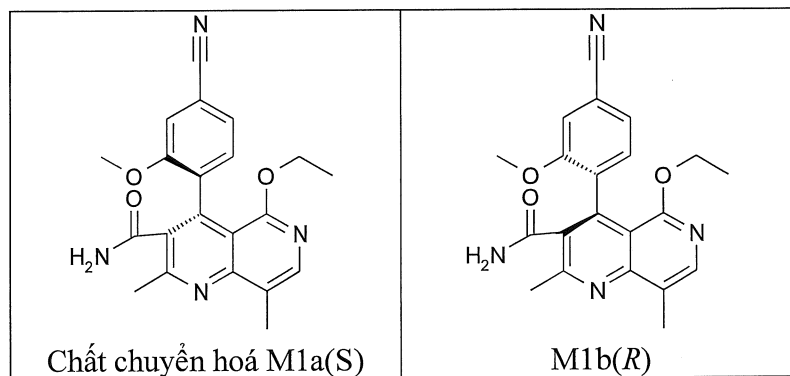
Các chất oxy hoá được sử dụng có thể là các chất oxy hoá mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết để thom hoá piperidin và dihydropyridin, mà nó đã được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Pyridines: From Lab to Production; edited by Eric F.V. Scriven, Elsevier Verlag 2013, Chapter 8, pages 116-144. Các ví dụ được đề cập bao gồm DDQ trong diclometan, chloranil trong diclometan, mangan dioxit trong diclometan, kali permanganat trong axeton, mangan(III) axetat trong axit axetic băng, xeri amoni axetat trong axetonitril, pyridini clocromat trong diclometan, axit nitric đặc trong diclometan, iot trong metanol. Được đặc biệt ưu tiên là DDQ hoặc axit nitric đặc trong diclometan. Hiệu suất là rất cao, nói chung là >86% so với lý thuyết.

Các nghiên cứu trước đây (A. Straub, Tetrahedron Asymmetry 12 (2001) 341–345) đưa ra các dấu hiệu là dihydropyridin oxy hoá, nghĩa là, pyridyl aryl, có việc quay bị cản trở. Giới hạn quay là tương đối cao nên thể đối quang có thể được tách ở nhiệt độ trong phòng (cơ chế đồng phân atropi bất đối xứng quanh trục $\rightarrow$). Do đó, xuất phát từ các chất triệt quang, phương pháp sắc ký bất đối xứng điều chế được phát triển để tách

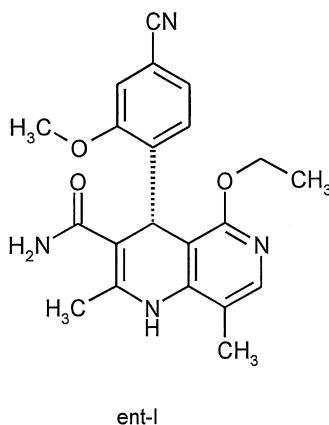
các chất này thành thể đối quang. Điều này cũng là một khả năng bất ngờ trong sáng chế này.

Tách hợp chất triệt quang có công thức (XVII):	Pha tĩnh bất đối xứng	Dung môi rửa giải
	Chiralpak AS-H (250 x 4 mm)	i-hexan:etanol = 50:50

Hai chất đồng phân atropi có thể xuất hiện cũng là các chất chuyển hoá chính (hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)) mà quan sát được in vivo sau khi dùng hợp chất có công thức (I). Cũng có thể xác định cấu hình tuyệt đối của chúng bằng cách phân tích cấu trúc tinh thể tia x (xem phần Ví dụ thực hiện sáng chế).



Điều bất ngờ là trên thực tế hợp chất quang hoạt có công thức (I) với cấu hình S được chuyển hoá chủ yếu thành M1a (S) trên loài gặm nhấm và các động vật có vú khác và cả trên người (chó, chuột lang, chuột nhắt, người). Nếu chất đồng phân đối ảnh R có công thức ent-(I) được đưa ra



chủ yếu là chất chuyển hoá có công thức M1b(R) được tạo thành.

Nếu, ví dụ, tiến hành việc oxy hoá bằng chất oxy hoá hoá học, chất được tạo thành chủ yếu là chất chuyển hoá của chuỗi khác; hợp chất có công thức (I) (cấu hình S) chủ yếu là tạo ra M1b(R); hợp chất có công thức ent- I) (cấu hình R) chủ yếu là tạo ra M1a(S).

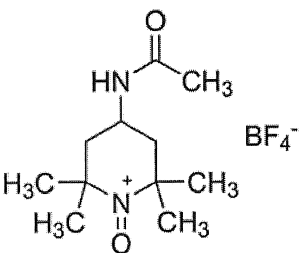
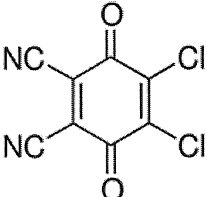
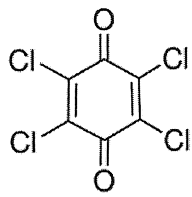
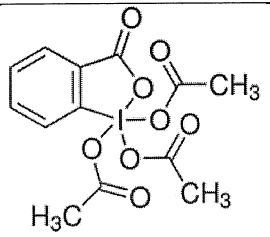
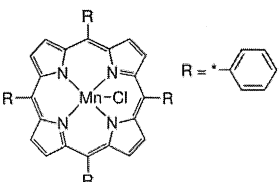
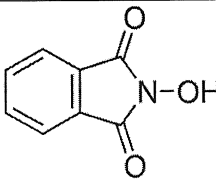
Nếu hợp chất quang hoạt có công thức ent-(I) được cho phản ứng với một số tác nhân oxy hoá mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, thu được kết quả sau:

Nếu không chỉ định dung môi, diclometan là dung môi chuẩn được sử dụng. Tỷ lệ được đo bằng phương pháp HPLC bất đối xứng; M1a(S)/M1b(R) được bình thường hoá đến 100%. Hiệu suất đo được theo độ chuyển hoá bằng HPLC (phương pháp đối xứng).

Tác nhân oxy hóa	Chất chuyển hoá M1b(R)	Chất chuyển hoá M1a(S)	Hiệu suất/% (M1a(S)+M1b(R)) HPLC	Thời gian phản ứng (giờ)
TEMPO* BF ₄	7,3%	92,7%	77	1
DDQ, nhiệt độ trong phòng	10,1%	89,9%	96	0,5
DDQ, 0 °C	10,3%	89,7%	97	4
DDQ, -20 °C	10,7%	89,3%	97	4
Chloranil	14,3%	85,7%	98	68
NHPT, xúc tác Co(II) (MeCN)	37,5%	62,5%	90	18
MnO ₂ , 10x	19,0%	81,0%	92	23
KMnO ₄ (Axeton)	8,2%	91,2%	89	19
KMnO ₄ (AcOH)	23,6%	76,4%	75	18
RuCl ₃ (AcOH)	11,8%	88,2%	42	72
Mn(III)OAc (AcOH)	17,8%	82,2%	98	17
CAN	42,5%	57,5%	90	18
CAN (MeCN)	13,5%	86,5%	96	64

Bi(NO ₃) ₄	47,2%	52,8%	84	18
PCC	20,0%	80,0%	97	40
I ₂ (MeOH)	20,7%	79,3%	77	18
HNO ₃ (đặc)	25,5%	74,5%	97	95
A/NaIO ₄ , nhiệt độ trong phòng	40,0%	60,0%	48	48
A/NBu ₄ IO ₄ , nhiệt độ trong phòng	42,6%	57,4%	80	24
A/NBu ₄ IO ₄ , 0 °C	49,2%	50,8%	80	18
A/NBu ₄ IO ₄ , -10	52,2%	47,8%	82	55

Các chất phản ứng được sử dụng được thể hiện trong bảng sau:

		
TEMPO* BF ₄	DDQ	Chloranil
		
DMP	A	NHPT

Đã cho thấy rằng các thể đối quang riêng rẽ cũng có thể được triệt quang hoá bằng nhiệt; nhằm mục đích này, hỗn hợp được đun nóng trong dung môi với nhiệt độ sôi tăng > 70°C, nhưng cũng có thể thực hiện trong dung môi có nhiệt độ sôi thấp, nhưng tiếp theo, cần thực hiện trong điều kiện áp lực. Các dung môi hữu ích bao gồm tất cả dung môi chuẩn như etanol, metanol, propanol, isopropanol, THF, dioxan, metylen

clorua (trong điều kiện áp lực), DMF, DMA, NMP, etyl axetat, 2-Me-THF. Ưu tiên thực hiện trong 1-butanol và etanol.

Ví dụ, có thể đề cập đến việc triệt quang hoá bằng nhiệt trong 1-butanol (được hoà tan trong lượng gấp khoảng 20 lần). Nhằm mục đích này, lượng dư chất đồng phân đối ảnh e.e.% của hợp chất có công thức M1a(S) được xác định ở 3 nhiệt độ khác nhau (xem Fig. 1). Rõ ràng là sự triệt quang hoá hoàn toàn xảy ra ở 105°C trong 1 giờ. Tốc độ triệt quang hoá có thể được tăng lên bằng cách bổ sung axit (lượng xúc tác axit metansulphonic trong 1-butanol) (xem Fig. 2).

Việc bổ sung axit với lượng xúc tác cho phép sự triệt quang hoá bằng nhiệt cũng thực hiện được ở nhiệt độ thấp hơn. Các axit hữu ích bao gồm axit metansulphonic, axit sulphuric, axit hydrochloric, axit p-toluensulphonic, và hầu hết các axit sulphonic thơm. Tuy nhiên, ưu tiên sử dụng các axit sulphonic, tốt hơn nữa là axit metansulphonic.

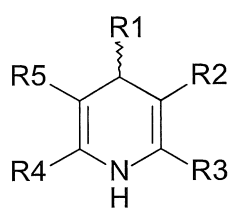
Nhược điểm lớn của phương pháp oxy hoá nêu trên là ở chỗ tỷ lệ lượng hoặc siêu tỷ lệ lượng của tác nhân oxy hoá cần phải sử dụng, và lượng lớn chất thải được tạo ra theo cách này. Do đó, mong muốn giữ lượng tác nhân oxy hoá thải ra càng nhỏ càng tốt. Điều này có thể thực hiện được bằng sáng chế. Việc sử dụng lượng xúc tác DDQ làm giảm đáng kể lượng chất thải đến mức tối thiểu, điều này tạo ra ưu điểm lớn cho quy trình sáng chế mới.

Sự thay thế tốt nhất cho việc oxy hoá hoá học có thể là việc oxy hoá điện hoá bằng cách thay tác nhân oxy hoá hoá học bằng điện tử. Việc sử dụng điện hóa khiến cho có thể điều chỉnh tinh điện thế oxy hoá và tránh được việc sử dụng chất phản ứng hoá học. Arguello et al. [Electrochimica Acta 49 (2004) p. 4849-4856] và Lopez-Alarcon et al. [Electrochimica Acta 48 (2003) p. 2505-2516] mô tả việc oxy hoá Hantzsch 1,4-dihydropyridin bằng von ampe kế trong môi trường proton và không proton. Tuy nhiên, các tác giả này báo cáo về các điện thế oxy hoá cao mà thay đổi trong khoảng từ +915 mV đến +1093 mV so với điện cực so sánh Ag/AgCl trong môi trường không proton. Ở điện thế oxy hoá cao này, đã biết rõ rằng xảy ra sự oxy hoá các nhóm chức, ví dụ các nhóm amino hoặc nhóm phenol [a) Handbook of Electrochemistry, Elsevier, editor: C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry; Fuchigami et al., 2015 John Wiley & Sons, Ltd; c) David et al., Tetrahedron 51 (1995)

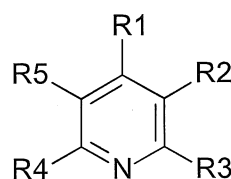
3181-3196]. Do đó, khả năng oxy hoá điện hoá trực tiếp dẫn xuất dihydropyridin chỉ ở mức hạn chế.

Để thay thế cho việc oxy hoá, điện hoá trực tiếp, Francke và Little mô tả việc sử dụng các phản ứng điện hoá gián tiếp bằng cách sử dụng nhiều loại chất môi giới khác nhau nói chung [Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014 p. 2492-2521]. Không có ví dụ nào được đưa ra trong tài liệu này có thể oxy hóa thành công dihydropyridin thành chất tương tự pyridin của chúng. Việc sử dụng DDQ trong việc tổng hợp điện hoá gián tiếp được đề cập, nhưng chưa được nghiên cứu đầy đủ theo chú thích của tác giả. Các ví dụ bị giới hạn ở việc oxy hoá benzyl, tức là chức hóa chuỗi bên trong dung dịch nước axit axetic. Trong trường hợp sử dụng các dung môi không proton khan, phản ứng không thực hiện thành công.

Một vấn đề được giải quyết bởi sáng chế là phát triển quy trình oxy hoá dihydropyridin (A) thành chất tương tự pyridin (B)



(A)



(B)

trong đó

mỗi gốc R1-R5 độc lập là hydro, flo, clo, brom, iot, carboxyl, carboxylic este, hydroxyl, hydroxy ete, xyano, nitro, amit được thế và không được thế, (C₁-C₆)-alkyl, halo(C₁-C₆)-alkyl, formyl, phenyl được thế và không được thế, benzyl được thế và không được thế, naphtyl được thế và không được thế, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế và không được thế có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, S, O, dị vòng benzo ngưng tụ có 5 hoặc 6 cạnh,

khác biệt ở chỗ

- I) các chất phản ứng oxy hoá được sử dụng với lượng dưới tỷ lượng và quy trình này
- ii) có thể thực hiện được đối với các chuỗi bên và số lượng các phân tử thay thế trong điều kiện êm dịu.

Để giải quyết vấn đề này, đã bất ngờ phát hiện rằng, dẫn xuất dihydropyridin có thể được oxy hoá thành công với hiệu suất cao thành các chất tương tự pyridin của chúng bằng cách oxy hoá điện hoá gián tiếp bằng với lượng dư tỷ lệ lượng các chất môi giới.

Các điều kiện phản ứng tối ưu cho quy trình theo sáng chế là nhiệt độ 1-100°C, tốt hơn là 10-50°C, tốt hơn nữa là 20-30°C, ở áp suất chuẩn và điện thế oxy hoá từ -0,1 V đến +0,6 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ (10 mmol/l), tốt hơn là từ 0,0 V đến +0,5 V và tốt hơn nữa là từ 0,1 V đến 0,4 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ (10 mmol/l) (đo được trong dung môi hữu cơ không proton).

Trong điều kiện rất êm dịu, tức là ở nhiệt độ trong phòng (25°C) và áp suất chuẩn và điện thế oxy hoá nhỏ (+0,4 V so với Ag/Ag⁺ 10 mmol/l) so với việc oxy hoá điện hoá trực tiếp (> +1 V so với Ag/Ag⁺ 10 mmol/l), vẫn thu được hiệu suất dẫn xuất pyridin cao. Không có dấu hiệu về việc oxy hoá chuỗi bên, và cũng có thể thực hiện phản ứng trong dung môi không proton. Như được biết, điều này chưa từng được báo cáo trong tài liệu trước đây. Ví dụ gần nhất từ tài liệu là việc oxy hoá benzyl. Phản ứng này thành công trong dung dịch nước axit axetic, nhưng không thành công khi dùng các dung môi không proton khan (như các dung môi mà các tác giả sáng chế sử dụng). [Chem. Soc. Rev. Plant Biol., 8, 2014, p. 2492-2521).

Cũng có thể giảm lượng chất môi giới, ví dụ DDQ, xuống nhỏ hơn 10 mol% (lý tưởng là khoảng 2% mà vẫn giữ được hiệu suất sản phẩm > 95%), và điện thế oxy hoá chỉ từ 0,3 đến 0,4 V so với điện cực so sánh Ag/Ag⁺ là đủ để chuyển hóa chuyển hoá ở mức cao, hiệu suất cao và hiệu suất năng lượng cao.

Các chất môi giới thích hợp, mà phản ứng không được xem là bị giới hạn ở các chất này, là: các triarylamín (loại Ar₃N), TEMPO và các gốc N-oxyl khác, các muối halogenua (loại HX với X = Cl, Br, I), các muối kim loại (Cr(VI)/Cr(III), Fe(III)/Fe(II), V(IV)/V(III), Ce(IV)/Ce(III), Co(III)/Co(II), Ru(VIII)/Ru(IV), Os(VIII)/Os(VI), Mn(III)/Mn(II)), iodobenzen và dẫn xuất iodobenzen, các muối nitrat và triarylimidazol, được nêu trong tài liệu Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014 p. 2492-2521.

Để tổng hợp điện hữu cơ, các thiết bị điện phân mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết mà được gọi là "hệ ba-điện cực" được sử dụng [Handbook of Electrochemistry; editor: C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and

Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. Trong trường hợp này, ba điện cực được sử dụng, gọi là điện cực hoạt động, điện cực chỉ thị và điện cực so sánh. Có vô số điện cực so sánh, ưu tiên sử dụng điện cực so sánh bạc/cation bạc (Ag/Ag^+) vì nó có ổn định và độ lặp lại cao khi đo đối với các chất điện ly không chứa nước, tức là các dung môi hữu cơ. Trong trường hợp này, sợi dây bạc được nhúng trong dung dịch AgNO_3 10 mM hoặc 0,1 M. Các dung môi được sử dụng có thể là axetonitril, dimethylformamit hoặc dimethyl sulphoxit. Muối dẫn chuẩn được sử dụng là tetrabutylamoni perchlorat (Bu_4NClO_4). Tuy nhiên, theo cách khác cũng có thể sử dụng các muối dẫn khác: Et_4NBF_4 , Bu_4NBF_4 , Bu_4NPF_6 , Bu_4NX (với $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$) hoặc các perchlorat (NaClO_4 , LiClO_4 , Et_4NClO_4).

Việc tách điện cực hoạt động và điện cực chỉ thị về mặt không gian, tức là giữa hai "nửa-pin", là thuận lợi. Trong phần lớn các trường hợp, để ngăn ngừa cả hai chất phản ứng và sản phẩm đích cần tạo ra khỏi dịch chuyển đến điện cực chỉ thị và khởi động các phản ứng phụ không mong muốn tại đó, các phản ứng này có thể dẫn đến các mất mát về hiệu suất.

Để tách các điện cực hoạt động và điện cực chỉ thị về mặt không gian, các bộ tách được sử dụng, mà nhờ có độ xốp giới hạn và/hoặc nhờ cấu trúc hoá học hoặc chức năng của chúng, ngăn cản sự trao đổi tự do giữa hai nửa-pin. Các bộ tách đã biết là các vật liệu thủy tinh thiêu kết, màng lọc PTFE, màng trao đổi cation, màng lọc polyvinyliden florua hoặc polypropylen, và các vật liệu mà không được liệt kê sau đây và bên với các dung môi hữu cơ và có cỡ lỗ đủ nhỏ để hạn chế hoặc hoàn toàn ngăn chặn chất phản ứng và sản phẩm đi qua đó đến nửa-pin bên kia.

Để oxy hoá điện hoá dihydropyridin (A), điện cực hoạt động được nối làm anot và điện cực chỉ thị làm catot. Ở catot, sự giải phóng hydro được dự kiến và quan sát được.

Các vật liệu điện cực đã biết là platin, paladi, vàng, graphit, cacbon thủy tinh, kim cương pha bo, kẽm, đồng, niken, thiếc, samari, thép, thủy ngân, chì hoặc hợp kim gồm đồng, thiếc và chì, gọi là hợp kim đồng chì. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng đã biết về các điện cực kim loại và oxit kim loại khác nmaf cũng được sử

dụng ở dạng pha hoặc hợp kim: Ru/RuO₂, Ti/TiO₂, RuO₂/TiO₂, Ir/IrO₂, Pt/Ti, platin/iridi.

Cụ thể hơn, sự tạo thành khí hydro ở catot đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết là phản ứng cạnh tranh. Do đó, ưu tiên các vật liệu làm catot có quá thế cao về mặt tạo ra hydro. Do đó, quá thế để tạo ra H₂ tăng theo trật tự sau: Pd<Au<Pt<Ni<Cu<Sn<Pb<Zn<Hg.

Các dung môi thông thường cũng đã được mô tả cho việc tổng hợp điện hữu cơ là axetonitril, etanol, tetrahydrofuran (THF), aeton, N,N-dimetylformamit (DMF), metanol, diclometan, dimetyl sulphoxit (DMSO), hexametylphosphoramit ([[(CH₃)₂N]₃PO; CAS: 680-31-9). Các dung môi mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng thường biết là NMP, N,N-dimetylaxetamit, propanol, isopropanol, metylen clorua, etyl axetat.

Các muối dẫn mà được bổ sung vào dung môi hữu cơ để tăng tính dẫn là: Et₄NBF₄, Bu₄NBF₄, Bu₄NPF₆, Bu₄NX (với X = I, Br) hoặc các perchlorat (NaClO₄, LiClO₄, Et₄NClO₄, Bu₄NClO₄).

Các "hệ ba-điện cực" phổ biến mà đã được mô tả chi tiết thường dùng trong các pin cốc thủy tinh, pin H hoặc các dụng cụ chứa khác là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Bằng thiết bị khuấy từ, có thể khuấy liên tục các hỗn hợp phản ứng. Phần lớn thử nghiệm là thử nghiệm theo mẻ trong đó hỗn hợp dung môi/muối dẫn ban đầu được nạp vào cả hai nửa-pin. Chất phản ứng chỉ được đưa vào nửa-pin trong đó nó cũng bị chuyển hóa bằng điện hoá.

Bằng cách tuần hoàn liên tục hỗn hợp phản ứng bằng bơm tuần hoàn, cũng có thể vận hành các pin này dưới dạng pin dòng chảy. Ngoài ra, tài liệu mô tả hình dạng rất cụ thể về các pin dòng chảy [Handbook of Electrochemistry; editor: C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. Xem Fig. 3. Đặc biệt ưu tiên các pin dòng chảy với thiết kế lọc ép với khả năng tăng quy mô tổng hợp. Từ diện tích mặt cắt ngang rất nhỏ (10 cm²), có thể tăng quy mô đầu tiên bằng cách tăng diện tích mặt cắt ngang đến 0,4 m² mỗi môđun (có bán trên thị trường bởi hãng Electropin, model MFC lên tới 0,001 m², model MPC từ 0,01 đến 0,2 m², model ESC từ 0,04 đến 1,04 m², model EPC từ 0,4 đến 16,0

m²), và thứ hai bằng cách tăng số lượng, tức là kết hợp một số môđun giống nhau trong một cụm. Rủi ro đối với quy trình quy mô lớn như vậy là kiểm soát được, vì không cần thay đổi các kích thước hình học khác, chẳng hạn việc tách điện cực, vật liệu làm điện cực (đối với anot và catot) và cả các thông số vận hành (đặc biệt là mật độ dòng).

Bằng tốc độ dòng điều chỉnh được, có thể kiểm soát thời gian lưu trong pin. Thời gian lưu thông thường nằm trong khoảng 0,1-100 giây mỗi lần đi qua. Đối với quy trình theo sáng chế, bằng cách sử dụng các pin dòng chảy trong việc khử bằng điện hoá, thời gian lưu tốt hơn là từ 0,5 đến 50 giây, và đặc biệt tốt hơn nếu thời gian lưu mỗi lần đi qua từ 1 đến 10 giây.

Việc chọn mật độ dòng phụ thuộc vào cả thời gian lưu và động học của phản ứng đích, và cả các phản ứng phụ không mong muốn. Mật độ dòng quá cao đồng thời với thời gian lưu dài và sự tạo thành khí (ví dụ H₂) có thể dẫn đến che lấp vùng điện cực do sự tạo thành lớp đệm khí trong pin. Để oxy hoá điện hoá (XIII) thành (XVII) với chất môi giới DDQ, mật độ dòng có thể từ 1 đến 100 mA/cm². Tuy nhiên, ưu tiên mật độ dòng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mA/cm² và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mA/cm², để đạt được độ chọn lọc tối đa với hiệu suất theo thời gian-không gian đủ lớn. Về nguyên tắc có thể sử dụng các dung môi khác với các dung môi được liệt kê trên đây. Các dung môi được ưu tiên là DMF, DMA, NMP, axetonitril và hỗn hợp của chúng.

Để thực hiện quy trình theo sáng chế trong trường hợp hợp chất ent-(I), quy trình sau đã được phát hiện là hữu ích:

Thực hiện oxy hoá hợp chất ent-(I) thành dẫn xuất (XVII) tương ứng bằng DDQ làm chất môi giới theo sơ đồ trong Fig. 4, tức là hợp chất ent-(I) → (XVII) + H₂, với việc áp dụng điện thế và dòng điện (xem Fig. 4).

Để kiểm tra và để hiểu thêm về hệ thống này, tiến quét thế vòng trong pin loại cốc không chia với đường kính 5 cm bằng điện cực lồng Pt (điện cực hoạt động) bên ngoài và điện cực sợi Pt (điện cực chỉ thị) ở giữa. Điện cực so sánh Ag/Ag⁺ (10 mmol/l trong axetonitril) được bố trí gần với điện cực hoạt động. Pin được nạp 100 ml axetonitril trong đó 2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et₄NBF₄) được hòa tan cùng với 22,7 mg (0,1 mmol) DDQ và 378,4 mg (1 mmol) hợp chất có công thức ent-(I). Đối với các vết quét thế vòng không có hợp chất có công thức ent-(I) hoặc không có DDQ,

lượng thích hợp không được bổ sung vào. Các vết quét thế vòng được ghi lại bằng cách sử dụng ổn áp với thiết kế Gamry Interface 1000 có tốc độ quét 250 mV/s và 100 mV/s trong 10 chu kỳ từ -0,5 đến +1 V so với điện cực so sánh. Sau khi loại bỏ chu kỳ đầu và chu kỳ cuối, kết quả được lấy trung bình. Phương pháp quét thế vòng đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết là phương tiện để nghiên cứu các phản ứng điện hoá tại bề mặt điện cực.

Kết quả của các thử nghiệm quét thế vòng được báo cáo trên Fig. 5. Rõ ràng là trong trường hợp DDQ không có chất nền ent-(I) – có 2 đỉnh rõ ràng - nét đứt. Đỉnh khử (âm) ở khoảng +0,1 V so với Ag/Ag^+ , có liên quan đến phản ứng $\text{DDQ} \rightarrow \text{H}_2\text{DDQ}$, và đỉnh oxy hoá (dương) ở khoảng +0,3 V so với Ag/Ag^+ , có liên quan đến phản ứng $\text{H}_2\text{DDQ} \rightarrow \text{DDQ}$. Ngoài ra, điện thế đồ vòng hoàn toàn đối xứng, nghĩa là các phản ứng hoàn toàn thuận nghịch.

Khi xem xét điện thế đồ vòng của chất nền ent-(I) không chứa DDQ (nét đứt), tức là theo phương pháp oxy hoá trực tiếp, rõ ràng là ent-(I) chỉ có thể được oxy hoá trên 0,6 V so với Ag/Ag^+ và cần ít nhất 1 V để thu được mức độ chuyển hoá chấp nhận được (xem Fig. 5). Sau khi điện phân ở +1,0 V so với Ag/Ag trong 1 giờ, sự mất màu của dung dịch và sự có mặt của một số thành phần thứ cấp theo HPLC được lưu ý. Việc nhận dạng chính xác và định lượng là không thể thực hiện được. Điều này nằm trong dự đoán, vì tài liệu [a) Handbook of Electrochemistry, Elsevier, editor: C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of organic Electrochemistry; Fuchigami et al., 2015 John Wiley & Sons, Ltd.] bộc lộ rằng các amin và amit (mà có trong phân tử, chẳng hạn) có thể được oxy hoá trong khoảng từ +0,5 đến +1,0 V so với SCE (Handbook of Electrochemistry, page 819).

Khi so sánh với việc điện phân qua trung gian, tức là chất nền + 10 mol% DDQ (nét liền), thấy rõ sự hình thành phức chuyển điện tích rất hữu hiệu, chất nền có thể được oxy hóa ở cùng điện thế bằng DDQ (khoảng 0,3 V) và quy trình này rất hữu hiệu và do đó thể hiện dòng lớn nhất. Ngoài ra, rõ ràng là phản ứng nghịch (đỉnh khử) đã hoàn toàn biến mất, vì DDQ giờ chỉ có thể phản ứng với chất nền và không có ở điện cực nữa.

Cần chỉ ra rằng, sau khi để cho hệ thống phản ứng ở điện thế +0,4 V so với Ag/Ag^+ trong khoảng thời gian 2 giờ, đạt được sự chuyển hoá chất nền khoảng 98% và không quan sát thấy các thành phần thứ cấp, mà chỉ thấy thành phần mong muốn. Tương

tự, xem phần ví dụ thực hiện sáng chế. Phương pháp này tương đương với phương pháp chuyển hoá trực tiếp, trong đó chỉ đạt được độ chọn lọc thấp.

Do đó, có thể xác định cửa sổ vận hành lý tưởng (điện thế từ 0,3 đến 0,5 V) trong đó sự tái tạo DDQ (tức là việc oxy hoá $\text{H}_2\text{DDQ} \rightarrow \text{DDQ}$) là tối đa ($> 0,3$ V) và phản ứng không chọn lọc trực tiếp của chất nền với điện cực ($< 0,5$ V) là hoàn toàn tránh được. Cửa sổ vận hành lý tưởng này cho phép đạt được hiệu suất và độ chọn lọc tối đa.

Cũng cần chỉ ra rằng, trong các điều kiện như vậy (tức là với +0,4 V so với Ag/Ag^+ làm điện cực so sánh), cũng có thể đạt được dòng lớn 65 mA và do đó tốc độ phản ứng cao 1,2 mmol/giờ. Để thu được cùng tốc độ này trong hệ điện hoá trực tiếp không qua trung gian, cần áp điện thế +1,0 V, mà sẽ phá hủy phân tử.

Tương tự với phương pháp quét thế vòng, trong cùng pin theo mẻ với cùng dung dịch và cấu hình, thử nghiệm sản xuất được tiến hành. Trong thử nghiệm này, dung dịch được điện phân ở điện thế không đổi +0,4 V trong 2 giờ và mẫu được thu 15 phút một lần và phân tích bằng HPLC. Sau khi đã hết 2 giờ, sự chuyển hoá bất ngờ đạt đến 98%, hiệu suất sản phẩm là $> 97,5\%$ (độ chọn lọc $> 99\%$), và, còn bất ngờ hơn, điện tích chỉ ở 2,1 F. Trên quan điểm thực tiễn rằng cần lượng năng lượng tỷ lệ (tối thiểu) là 2 F, hiệu suất năng lượng vượt quá 95%. Nếu hiệu suất năng lượng thấp không phải là dấu hiệu của phản ứng không chọn lọc, các phản ứng chọn lọc là điều kiện cần để đạt hiệu quả năng lượng cao. Từ điều này, rõ ràng qua phép phân tích HPLC là việc oxy hoá qua trung gian (I) thành (XVII), hoặc tổng quát hơn (A) thành (B), là quy trình thuận lợi về mặt độ chọn lọc và hiệu suất hơn rất nhiều so với việc oxy hoá hoá học và điện hoá trực tiếp (xem Fig. 6).

Hợp chất (XIII) tồn tại ở 2 dạng đồng phân đối ảnh: (I) và ent-(I). Sản phẩm (XVII) tồn tại ở 2 dạng có tính bất đối trục, mà đã biết là M1a(S) và M1b(R). Đã bất ngờ phát hiện rằng nhờ sự chuyển hoá bằng cách oxy hoá điện hoá qua trung gian theo mô tả trên đây, hợp chất có công thức (I) được ưu tiên chuyển hóa thành M1b(R), trong đó tỷ lệ M1a(S):M1b(R) là 13:87 (Ví dụ 27), và ent-(I) được ưu tiên chuyển hóa thành M1a(S), trong đó tỷ lệ M1a(S):M1b(R) là 90:10 (Ví dụ 26). Các kết quả này là tương đương với kết quả thu được bằng cách oxy hoá hoá học với lượng tỷ lệ DDQ (các Ví dụ 11a và 11b). Bất ngờ là hợp chất có công thức (I) được ưu tiên chuyển hóa trong

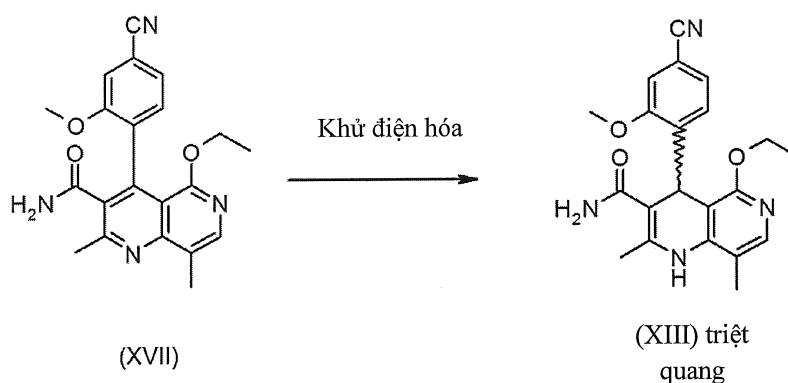
các tế bào động vật (bao gồm tế bào người) thành hợp chất có công thức M1a(S), còn hợp chất có công thức ent-(I) thành hợp chất có công thức M1b(R).

Trong trường hợp sử dụng hỗn hợp triệt quang của hợp chất có công thức (I), tức là hợp chất có công thức (XIII), việc oxy hoá điện hoá theo dự tính tạo ra hỗn hợp triệt quang của (XVII) với tỷ lệ M1a(S):M1b(R) là 50:50 (Ví dụ 28).

Trên quan điểm độ chọn lọc cao và hiệu suất năng lượng quan sát được, cũng có thể tiến hành quy trình trên đây mà không gặp phải khó khăn gì đặc biệt trong pin dòng chảy thuộc loại đã mô tả trên đây (ví dụ của hãng Electropin). Điều này cho phép có được hiệu suất không gian-thời gian cao hơn và sản lượng lớn hơn trên quy mô công nghiệp.

Tách (XVII): Sau khi sự chuyển hoá điện hoá đã được thực hiện (chất phản ứng (I) thường < 1%), dung dịch phản ứng được tinh sạch. Sự chuyển thực hiện với hiệu suất cao (> 98%) và bất ngờ là sạch với hầu như không có tạp chất. Đã phát hiện là có lợi nếu đầu tiên dung môi được chưng cất ra gần như hoàn toàn và tiếp theo, sản phẩm được kết tủa bằng cách kết tủa trong nước (bổ sung nước), lọc ra và làm khô. Sản phẩm thu được bằng cách này có thể được kết tinh lại từ ethanol hoặc isopropanol hoặc 1-butanol, hoặc 2-butanol.

Ở bước tiếp theo, tiến hành khử điện hoá pyridin có công thức (XVII) thành dihydropyridin:



Tình trạng kỹ thuật của việc khử (điện) hoá pyridin

Straub and Goehrt [Alexander Straub and Axel Goehrt, *Angew. Chem.*, 108 (1996), 2832-2834 (nhan đề: Inversion of Optically Active Dihydropyridines by Oxidation and Electroreduction)] mô tả việc khử điện hoá dẫn xuất pyridin, mà tất cả

đều có đặc điểm, trong số những đặc điểm khác, là sự có mặt của nhóm este (-CO₂Et), ở các điện cực thủy ngân. Pyridin được sử dụng bởi Kita và các đồng tác giả [Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki and Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 8587-8590 (nhan đề: Selective and facile electroreductive synthesis of dihydro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives); Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki and Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron* 57 (2001) 2095-2102 (nhan đề: Highly selective and facile synthesis of dihydro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives using electroreduction as a key step)] thực tế cũng có hai phần tử thế este (-CO₂Me). Straub và Goehrt báo cáo về hiệu suất 83% đối với mẻ thử nghiệm rất nhỏ 0,72 mmol dẫn xuất pyridin.

Kita và các đồng tác giả mô tả cả 1,2- và 1,4-dihydropyridin dưới dạng sản phẩm. Các thử nghiệm trên điện cực C và điện cực Pb cho hiệu suất 0%. Trên catot Pt, đạt hiệu suất 36%. Chỉ trong trường hợp sử dụng amoni clorua và nhiệt độ dưới nhiệt độ trong phòng (5-10°C) là có thể đạt được hiệu suất vượt quá 83% trên catot Pt.

Eisner và Kuthan [Ulli Eisner and Josef Kuthan, *Chem. Rev.* (1972), 72, 1-42 (nhan đề: The Chemistry of Dihydropyridines)] mô tả việc khử hóa học các pyridin bằng NaBH₄ hoặc bằng cách hydro hóa có xúc tác. Trong cả hai trường hợp, có sự mất mát về hiệu suất do kết quả của sự khử không chọn lọc các phần tử thay thế (ví dụ khử nhóm este thành rượu) hoặc kết quả của sự khử nhóm a nitril. Ngoài ra, ở đây cũng quan sát thấy 1,2-dihydropyridin dưới dạng các sản phẩm chính.

Do đó, giải pháp kỹ thuật đã biết không bộc lộ về phương pháp chung bất kỳ cho việc khử chọn lọc dẫn xuất pyridin, đặc biệt là không phải các dẫn xuất pyridin mà không có các phần tử thay thế methyl este hoặc ethyl este. Các điện cực thủy ngân cũng không thích hợp để tổng hợp được chất hoạt động vì đặc trưng độc của chúng. Ngoài ra, sự tạo thành các dẫn xuất 1,2-dihydropyridin như được mô tả trong giải pháp kỹ thuật đã biết là cần tránh, vì điều này cũng làm mất mát hiệu suất.

Phần mô tả sau đây giải thích về bước thứ hai của quy trình theo sáng chế, bước khử điện hoá pyridin (XVII) thành amit (XIII):

Để tổng hợp điện hữu cơ, các thiết bị điện phân mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết mà được gọi là "hệ ba-điện cực" được sử dụng [*Handbook of Electrochemistry*; biên tập bởi C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & *Fundamentals and*

Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. Trong trường hợp này, ba điện cực được sử dụng, gọi là điện cực hoạt động, điện cực chỉ thị và điện cực so sánh. Có vô số điện cực so sánh [Handbook of Electrochemistry; biên tập bởi C.G. Zoski; 2007 Elsevier B.V.], ưu tiên sử dụng điện cực so sánh bạc/cation bạc (Ag/Ag^+) vì nó có ổn định và độ lặp lại cao khi đo đối với các chất điện ly không chứa nước, tức là các dung môi hữu cơ. Trong trường hợp này, sợi dây bạc được nhúng trong dung dịch AgNO_3 10 mM hoặc 0,1 M. Các dung môi được sử dụng có thể là axetonitril, dimethylformamit hoặc dimetyl sulphoxit. Muối dẫn chuẩn được sử dụng là tetrabutylamonium perchlorat (Bu_4NClO_4). Tuy nhiên, theo cách khác cũng có thể sử dụng các muối dẫn khác: Et_4NBF_4 , Bu_4NBF_4 , Bu_4NPF_6 , Bu_4NX (với $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$) hoặc các perchlorat (NaClO_4 , LiClO_4 , Et_4NClO_4).

Việc tách điện cực hoạt động và điện cực chỉ thị về mặt không gian, tức là giữa hai "nửa-pin", là thuận lợi. Trong phần lớn các trường hợp, để ngăn ngừa cả hai chất phản ứng và sản phẩm đích cần tạo ra khỏi dịch chuyển đến điện cực chỉ thị và khởi động các phản ứng phụ không mong muốn tại đó, các phản ứng này có thể dẫn đến các mất mát về hiệu suất.

Để tách các điện cực hoạt động và điện cực chỉ thị về mặt không gian, các bộ tách được sử dụng, mà nhờ có độ xốp giới hạn và/hoặc nhờ cấu trúc hoá học hoặc chức năng của chúng, ngăn cản sự trao đổi tự do giữa hai nửa-pin. Các bộ tách đã biết là các vật liệu thủy tinh thiêu kết, màng lọc PTFE, màng trao đổi cation, màng lọc polyvinyliden florua hoặc polypropylen, và các vật liệu mà không được liệt kê sau đây và bên với các dung môi hữu cơ và có cỡ lỗ đủ nhỏ để hạn chế hoặc hoàn toàn ngăn chặn chất phản ứng và sản phẩm đi qua đó đến nửa-pin bên kia.

Để khử điện hoá pyridin (XVII), điện cực hoạt động được nối làm catot và điện cực chỉ thị làm anot.

Các vật liệu điện cực đã biết là platin, paladi, vàng, graphit, cacbon thủy tinh, kim cương pha bo, kẽm, đồng, niken, thiếc, samari, thép, thủy ngân, chì hoặc hợp kim gồm đồng, thiếc và chì, gọi là hợp kim đồng chì. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng đã biết về các điện cực kim loại và oxit kim loại khác nhau cũng được sử

dụng ở dạng pha hoặc hợp kim: Ru/RuO₂, Ti/TiO₂, RuO₂/TiO₂, Ir/IrO₂, Pt/Ti, platin/iridi.

Cụ thể, trong các chất điện ly chưa nước, sự tạo thành khí hydro ở catot đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết là phản ứng cạnh tranh. Do đó, ưu tiên các vật liệu làm catot có quá thế cao về mặt tạo ra hydro. Do đó, quá thế để tạo ra H₂ tăng theo trật tự sau: Pd<Au<Pt<Ni<Cu<Sn<Pb<Zn<Hg.

Trong các chất điện ly không chứa nước, độ ổn định điện hoá của dung môi và muối dẫn quyết định các phản ứng phụ có xảy ra ở các điện cực hay không và xảy ra ở mức độ nào.

Khái niệm cửa sổ điện hoá được dùng cho các hỗn hợp dung môi/muối dẫn chọn lọc [Handbook of Electrochemistry; biên tập bởi C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]. Ví dụ, các tổ hợp axetonitril/0,1 M Bu₄NPF₆, tetrahydrofuran/0,1 M Bu₄NPF₆, axetonitril/0,1 M Et₄NBF₄, DMF/0,1 M Bu₄NClO₄ được nêu, mà vẫn được xem là ổn định về mặt điện hoá ngay cả ở các điện thế âm hơn so với -2,0 V (so với điện cực calomel bão hòa). Điều này không hạn chế hoặc về cơ bản loại trừ việc sử dụng các dung môi khác.

Các dung môi thông thường cũng đã được mô tả cho việc tổng hợp điện hữu cơ là axetonitril, etanol, tetrahydrofuran (THF), aeton, N,N-dimetylformamit (DMF), metanol, diclometan, dimetyl sulphoxit (DMSO), hexametylphosphoramit ([[(CH₃)₂N]₃PO; CAS: 680-31-9). Các dung môi mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này cũng thường biết là NMP, N,N-dimetylaxetamit, propanol, isopropanol, metylen clorua, etyl axetat.

Các muối dẫn mà được bổ sung vào dung môi hữu cơ để tăng tính dẫn là: Et₄NBF₄, Bu₄NBF₄, Bu₄NPF₆, Bu₄NX (với X = I, Br) hoặc các perclorat (NaClO₄, LiClO₄, Et₄NClO₄, Bu₄NClO₄).

Các "hệ ba-điện cực" phổ biến mà đã được mô tả chi tiết thường dùng trong các pin cốc thủy tinh, pin H hoặc các dụng cụ chứa khác là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Bằng thiết bị khuấy từ, có thể khuấy liên tục các hỗn hợp phản ứng. Phần lớn thử nghiệm là thử nghiệm theo mẻ trong đó hỗn hợp dung

môi/muối dẫn ban đầu được nạp vào cả hai nửa-pin. Chất phản ứng chỉ được đưa vào nửa-pin trong đó nó cũng bị chuyển hóa bằng điện hoá.

Bằng cách tuần hoàn liên tục hỗn hợp phản ứng bằng bơm tuần hoàn, cũng có thể vận hành các pin này dưới dạng pin dòng chảy. Ngoài ra, tài liệu mô tả hình dạng rất cụ thể về các pin dòng chảy [Handbook of Electrochemistry; biên tập bởi C.G. Zoski; 2007 Elsevier B.V.]. Đặc biệt ưu tiên các pin dòng chảy với thiết kế lọc ép với khả năng tăng quy mô tổng hợp. Từ các diện tích mặt cắt ngang rất nhỏ (10 cm^2), có thể thực hiện được việc tăng quy mô bằng cách tăng diện tích mặt cắt ngang đến không quá $0,4 \text{ m}^2$ mỗi môđun (dưới dạng đơn vị môđun "Electro Prod Cell", có bán trên thị trường bởi hãng Electropin), và thứ hai bằng cách tăng số lượng, tức là kết hợp một số môđun giống nhau thành cụm. Rủi ro đối với quy trình quy mô lớn như vậy là kiểm soát được, vì không cần thay đổi các kích thước hình học khác, chẳng hạn việc tách điện cực, vật liệu làm điện cực (đối với anot và catot) và cả các thông số vận hành (đặc biệt là mật độ dòng). Đối với quy trình theo sáng chế, cũng như các pin cốc thủy tinh, pin dòng chảy như vi-pin dòng chảy với diện tích mặt cắt ngang của điện cực hoạt động 10 cm^2 và pin đa năng với diện tích mặt cắt ngang của điện cực hoạt động 100 cm^2 của hãng Electropin đã được sử dụng thành công.

Bằng tốc độ dòng điều chỉnh được, có thể kiểm soát thời gian lưu trong pin. Thời gian lưu thông thường nằm trong khoảng 0,1-100 giây mỗi lần đi qua. Đối với quy trình theo sáng chế, bằng cách sử dụng các pin dòng chảy trong việc khử bằng điện hoá, thời gian lưu tốt hơn là từ 0,5 đến 50 giây, và đặc biệt tốt hơn nếu thời gian lưu mỗi lần đi qua từ 1 đến 10 giây.

Việc chọn mật độ dòng phụ thuộc vào cả thời gian lưu và động học của phản ứng đích, và các phản ứng phụ không mong muốn. Mật độ dòng quá cao đồng thời với thời gian lưu dài và sự tạo thành khí (ví dụ H_2) có thể dẫn đến che lấp vùng điện cực do sự tạo thành lớp đệm khí trong pin. Để khử điện hoá raxemat M1, mật độ dòng có thể từ 1 đến 100 mA/cm^2 . Tuy nhiên, ưu tiên mật độ dòng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mA/cm^2 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mA/cm^2 , để đạt được độ chọn lọc tối đa với hiệu suất theo thời gian-không gian đủ lớn, vì đã bắt ngờ phát hiện rằng, mật độ dòng quá cao gây đến các phản ứng phụ không mong muốn và do đó hiệu suất giảm.

Về nguyên tắc có thể sử dụng các dung môi khác với các dung môi được liệt kê trên đây. Các dung môi được ưu tiên là metanol, DMF, DMA, NMP, axetonitril và hỗn hợp của chúng.

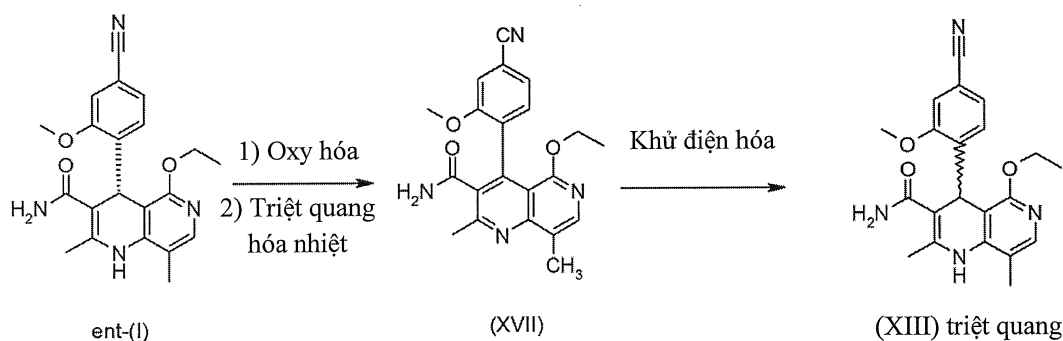
Đã bất ngờ phát hiện rằng việc sử dụng metanol làm dung môi trong các pin dạng cốc có thể cho hiệu suất sản phẩm lớn hơn 97%. Đã bất ngờ phát hiện rằng tổ hợp dung môi không proton và dung môi proton trong pin dòng chảy thể hiện hiệu quả về mặt năng lượng cải thiện so với metanol tinh khiết. Mức độ chuyển hoá và hiệu suất vượt quá 94% có thể đạt được trong pin dòng chảy, với hai nửa-pin tách khỏi nhau khác bằng màng trao đổi cation. Sự chuyển thành công phương pháp khử điện hoá pyridin có công thức (XVII) thành amit có công thức (XIII) từ pin dạng cốc thành pin dòng chảy làm cho có thể thay đổi quy mô của quy trình và do đó sử dụng quy trình một cách kinh tế.

Đặc biệt ưu tiên các hỗn hợp có tỷ lệ dung môi không proton bằng hoặc lớn hơn và tỷ lệ dung môi proton bằng hoặc nhỏ hơn. Các dung môi không proton nói chung đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Đặc biệt ưu tiên DMF, DMA và axetonitril. Tương tự, các dung môi proton nói chung đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết đến. Các dung môi proton được ưu tiên là metanol, axit formic, etanol và axit axetic. Đặc biệt ưu tiên tổ hợp metanol và DMF. Hàm lượng metanol ở đây nên nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% trọng lượng. Ưu tiên hàm lượng metanol từ 0,5% đến 25% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 1% đến 10% trọng lượng. Trong hỗn hợp này, etanol tốt hơn là cũng có mặt cũng như metanol. Đặc biệt ưu tiên tổ hợp etanol và DMF. Hàm lượng etanol ở đây nên nằm trong khoảng từ 0,1% đến 50% trọng lượng. Ưu tiên hàm lượng etanol từ 0,5% đến 25% trọng lượng và tốt hơn nữa là từ 1% đến 10% trọng lượng. Việc sử dụng etanol ngăn ngừa phản ứng trao đổi ete trong đó etyl ete có thể được chuyển thành metyl ete.

Các ví dụ được viện dẫn sau đây chứng tỏ rằng, bắt đầu từ pyridin triet quang có công thức (XVII), thu được sản phẩm đích, tức là amit triet quang có công thức (XIII) bằng cách khử điện hoá và do đó quy trình theo sáng chế bao gồm bước tiếp theo (tách hai chất đồng phân đối ảnh có công thức (I) và ent-(I), chẳng hạn trong hệ SMB) để tạo ra hợp chất có công thức (I) đích tinh khiết. Ngoài ra, đã bất ngờ phát hiện rằng, trong trường hợp sử dụng các chất đồng phân atropi tinh khiết M1b(R) và M1a(S), việc khử điện hoá trong pin dạng cốc ở các điện cực lưới platin-iridi không tạo ra sản phẩm triet quang có công thức (XIII). Trong trường hợp khử hợp chất có công thức M1b(R), có sự

ưu tiên tạo thành chất đồng phân đối ảnh mong muốn (sản phẩm đích) có công thức (I) theo tỷ lệ khoảng 78:22 [(I):ent-(I)]. Từ chất đồng phân atropi có công thức M1a(S), thu được chất đồng phân đối ảnh sai có công thức ent-(I) với tỷ lệ lượng dư [(I):ent-(I)] = 22:78. Những nhận định này mở ra khả năng tăng thêm hiệu suất tái sử dụng sản phẩm đích có công thức (I) trong mỗi chu kỳ (oxy hoá-khử-HPLC bất đối) bằng cách oxy hoá chọn lọc hợp chất có công thức ent-(I) thành hợp chất có công thức M1b(R).

Tách hợp chất có công thức (XIII): Sau khi sự chuyển hoá điện hoá đã được thực hiện (chất phản ứng có công thức (XVII) thường < 1%), dung dịch phản ứng được tinh sạch. Sự chuyển thực hiện với hiệu suất cao (> 98%) và bất ngờ là sạch với hầu như không có tạp chất. Đã phát hiện là có lợi nếu đầu tiên dung môi được chưng cất ra gần như hoàn toàn và tiếp theo, sản phẩm được kết tủa bằng cách kết tủa trong nước (bổ sung nước), lọc ra và làm khô. Sản phẩm thu được bằng cách này có thể được kết tinh lại từ ethanol hoặc THF và đưa vào quá trình tách chất đồng phân đối ảnh khác bằng SMB.



Tóm lại, quy trình này sẽ thực hiện như sau: Đầu tiên, chất đồng phân đối ảnh sai có công thức ent-(I) được oxy hoá, tạo ra hợp chất có công thức M1a(S) với lượng dư; trong quá trình tinh sạch, tiến hành triệt quang hoá bằng nhiệt (tùy ý có xúc tác axit). Sau đó, hợp chất triệt quang đã tách có công thức (XVII) được khử điện hoá. Sau khi tinh sạch, hợp chất triệt quang có công thức (XIII) được tách và kết tinh lại. Sản phẩm có công thức (XIII) thu được bằng cách này có độ tinh khiết cao và được nạp vào quy trình SMB.

Quy trình oxy hoá/khử đã mô tả ở đây có thể được tiến hành một số lần liên tiếp và do đó mở ra trong việc sản xuất theo phương thức gần như liên tục khả năng chuyển hóa chất đồng phân đối ảnh sai có công thức ent-(I) thành sản phẩm đúng có công thức

(I), mà đem lại thuận lợi lớn về mặt chi phí. Sau một số chu kỳ quy trình, đạt đến sự trung hòa gần như hoàn toàn chất đồng phân đối ảnh sai có công thức ent-(I).

Một ưu điểm đặc biệt quan trọng của quy trình mới để thu hồi hợp chất có công thức (XIII) được xem là độ tinh khiết hoá học cao của hợp chất này. Vì cũng có liên quan đến thành phần dược tính, tất cả các bước vận hành được thực hiện theo GMP và đòi hỏi độ tinh khiết của hợp chất trung gian cao.

Bằng quy trình tổng hợp mới này, có thể điều chế hợp chất có công thức (I) theo cách rất hiệu quả. Quy trình này đem đến các thuận lợi đáng kể so với giải pháp kỹ thuật đã biết liên đến khả năng thay đổi quy mô và hiệu quả kỹ thuật. Hiệu suất tổng thể là cao hơn đáng kể so với dữ liệu đã công bố và cũng đạt được độ tinh khiết tuyệt vời của thành phần hoạt tính. Quy trình mới này khiến cho có thể điều chế một cách kinh tế, lặp lại được hợp chất có công thức (I) đã xác định. Bằng cách sử dụng quy trình được thể hiện ở đây, 200 kg vật liệu đã được điều chế một cách thành công cho các thử nghiệm lâm sàng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chữ viết tắt:

MS : khối lượng từ phổ khối

HPLC: phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography)

DMF : dimethylformamit

Dung dịch Red-Al trong toluen: natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit trong toluen

THF : tetrahydrofuran

Aqu. HCl: dung dịch nước axit clohydric

DMAP: 4-(dimethylamino)pyridin

Ví dụ 1

Metyl 4-bromo-2-metoxybenzoat (XV)

3,06 kg (22,12 mol) kali cacbonat ban đầu được đưa vào trong 3,6 l axeton và được đun nóng để hồi lưu. Thêm vào huyền phù này 1,2 kg axit 4-bromo-2-hydroxybenzoic (5,53 mol), tạo huyền phù trong 7,8 l axeton, và sau đó rửa bằng 0,6 l

axeton. Huyền phù được đun nóng với hồi lưu trong 1 giờ (tỏa khí rất mạnh!). 2,65 kg (21,01 mol) dimetyl sulphat sau đó được thêm vào trong 4 giờ trong khi đun sôi. Hỗn hợp sau đó được khuấy có hồi lưu trong 2,5 giờ. Dung môi được chưng cất ra với lượng lớn (đến điểm khuấy được) và 12 l toluen được thêm vào và axeton dư được chưng cất ra ở 110°C. Khoảng 3 l sản phẩm chưng cất được chưng cất ra, bổ sung bằng cách thêm 3 l toluen vào hỗn hợp. Hỗn hợp được cho làm lạnh đến 20°C và 10,8 l nước được thêm vào và khuấy mạnh. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết một lần với 6,1 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 3 l dung dịch natri clorua bão hòa và pha toluen được cô đặc đến khoảng 4 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,306 kg (96,4% so với lý thuyết). Dung dịch được ử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

HPLC-Phương pháp A: RT khoảng 11,9 phút.

MS (EIpos): $m/z = 245 [M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 3,84$ (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

Ví dụ 2

4-Bromo-2-metoxybenzaldehyt (XVI)

1,936 kg (6,22 mol) dung dịch Red-Al 65% trong toluen được thêm 1,25 l toluen ở -5°C. Thêm vào dung dịch này 0,66 kg (6,59 mol) 1-metylpiperazin, được rửa bằng 150 ml toluen, giữ nhiệt độ trong khoảng -7 và -5°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch này sau đó được thêm vào dung dịch gồm 1,261 kg (5,147 mol) methyl 4-bromo-2-metoxybenzoat (XV), được hòa tan trong 4 l toluen, giữ nhiệt độ ở -8 đến 0°C. Sau khi rửa tiếp hai lần bằng 0,7 l toluen, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Để tinh sạch, dung dịch được thêm vào nước axit sulphuric lạnh ở 0°C (12,5 l nước + 1,4 kg axit sulphuric đậm đặc). Nhiệt độ được tăng đến mức tối đa là 10°C (thêm từ từ). Độ pH được điều chỉnh đến pH 1, nếu cần, bằng cách thêm tiếp axit sulphuric. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng 7,6 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 5,1 l nước và sau đó về cơ bản được cô đặc và phần còn lại được đưa vào 10 l DMF. Dung dịch được cô đặc lại đến thể tích khoảng 5 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,041 kg (94,1% so với lý thuyết). Dung dịch được ử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

HPLC-Phương pháp A: RT khoảng 12,1 phút.

MS (EIpos): $m/z = 162 [M+H]^+$

^1H - NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 3,93$ (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,68 (1H, d), 10,40 (1H, s)

Ví dụ 3

4-Formyl-3-metoxybenzonitril (VI)

719 g (3,34 mol) 4-bromo-2-metoxybenzaldehyd (XVI) là dung dịch trong 4,5 l DMF được thêm 313 g (0,74 mol) kali hexacyanoferrat ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) và 354 g (3,34 mol) natri cacbonat và tiếp theo 1,2 l DMF và 3,8 g (0,017 mol) paladi axetat được thêm vào. Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để làm lạnh đến 20°C và 5,7 l nước được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng 17 l etyl axetat và pha nước được rửa một lần với 17 l etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc mức độ cao, được đưa vào trong 5 l isopropanol và được cô đặc đến khoảng 2 l. Hỗn hợp được đun nóng đến sôi và 2 l nước được thêm từng giọt vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 50°C và 2 l nước khác được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 3°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng nước (2 x 1,2 l). Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không.

Hiệu suất: 469 g (87% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

HPLC-Phương pháp A: RT khoảng 8,3 phút.

MS (EIpos): $m/z = 162 [M+H]^+$

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3,98$ (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ví dụ 4

2-xyanoethyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X)

Phương pháp A

1,035 kg (6,422 mol) 4-formyl-3-metoxybenzonitril (VI), 1,246 kg (8,028 mol) 2-xyanoethyl 3-oxobutanoat, 54,6 g (0,642 mol) piperidin và 38,5 g (0,642 mol) nước đá axit axetic được đun nóng với hồi lưu trong 10 l diclorometan trong 6,5 giờ trên thiết

bị tách nước. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, mỗi lần 5 l. Pha diclorometan sau đó được cô đặc ở áp suất khí quyển và phần còn lại vẫn khuấy được đưa vào trong 15,47 kg 2-butanol và 0,717 kg (5,78 mol) 4-amino-5-methylpyridon được thêm vào. Diclorometan còn lại được chưng cất ra cho đến khi nhiệt độ bên trong đạt được là 98°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy có hồi lưu trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 2,049 kg (87,6% so với lý thuyết dựa trên 4-amino-5-methylpyridon, vì thành phần này được sử dụng với lượng dưới lượng hợp thức) chất rắn màu vàng nhạt.

HPLC-Phương pháp A: RT khoảng 9,7 phút.

MS (EIpos): $m/z = 405 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,03$ (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Phương pháp B

1,344 kg (8,34 mol) 4-formyl-3-methoxybenzonitril (VI), 71 g (0,834 mol) piperidin và 50,1 g (0,834 mol) axit axetic băng được nạp vào 6 l isopropanol và ở 30°C dung dịch gồm 1,747 kg (11,26 mol) 2-cyanoethyl 3-oxobutanoat trong 670 ml isopropanol được thêm vào trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 30°C trong một giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0-3°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa hai lần, mỗi lần bằng 450 ml isopropanol lạnh. Để xác định hiệu suất, sản phẩm được làm khô ở 50°C trong chân không (2,413 kg, 97% so với lý thuyết); tuy nhiên, do hiệu suất cao, sản phẩm isopropanol ẩm thường được xử lý tiếp một cách trực tiếp. Để đạt được mục đích này, sản phẩm được đưa vào trong 29 l isopropanol và 1,277 kg (7,92 mol) 4-amino-5-methylpyridon được thêm vào và sau đó hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ bên trong là 100°C trong áp suất dương là khoảng 0,14 MPa (1,4 ba) trong 24 giờ trong bình kín. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến 0°C bằng gradien trong thời gian 5 giờ và khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Sản phẩm sau đó được lọc ra và được rửa bằng 2,1 l isopropanol lạnh. Sản phẩm được làm khô ở 60°C trong chân không.

Hiệu suất: 2,819 kg (88% so với lý thuyết dựa trên 4-amino-5-methylpyridon, vì thành phần này được sử dụng với lượng dưới lượng hợp thức) chất rắn màu vàng nhạt.

HPLC-Phương pháp A: RT khoảng 9,7 phút.

MS (EIpos): $m/z = 405 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,03$ (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Ví dụ 5

2-Xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI)

2,142 kg (5,3 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X) và 4,70 kg (29 mol) trietyl orthoaxetat được hòa tan trong 12,15 l dimetylaxetamit và 157,5 g axit sulphuric đậm đặc được thêm vào. Hỗn hợp được đun ở 115°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm lạnh đến 50°C. Ở 50°C, 12,15 l nước được thêm từng giọt trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo mầm tinh thể với 10 g hợp chất ở nêu ở đề mục (XI) và 12,15 l nước được thêm vào từng giọt trong 30 phút ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (gradien, 2 giờ) và ở 0°C trong hai giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa hai lần, mỗi lần bằng 7,7 l nước và được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 2114,2 g (92.2% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 10,2 phút.

MS (EIpos): $m/z = 433 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,11$ (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Theo cách khác, phản ứng có thể được thực hiện trong NMP (1-metyl-2-pyrrolidon)

2-Xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI)

2,142 kg (5,3 mol) 2-xyanoethyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X) và 2,35 kg (14,5 mol) trietyl orthoaxetat được hòa tan trong 3,21 kg NMP (1-metyl-2-pyrrolidon) và 157,5 g axit sulphuric đậm đặc được thêm vào. Hỗn hợp được đun ở 115°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm lạnh đến 50°C. Ở 50°C, 2,2 l nước được thêm từng giọt trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo mầm tinh thể với 10 g hợp chất ở nêu ở đề mục (XI) và 4,4 l nước được thêm vào từng giọt trong 30 phút ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (gradien, 2 giờ) và ở 0°C trong hai giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 l nước và được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 2180,7 g (95.1% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 10,2 phút.

Ví dụ 6

Axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII)

2,00 kg (4,624 mol) 2-xyanoethyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridine-3-carboxylate (XI) được hòa tan trong hỗn hợp của 12 l THF và 6 l nước và được làm lạnh đến 0°C. Thêm vào dung dịch này, ở 0°C từng giọt dung dịch nước natri hydroxit, trong 15 phút (được điều chế từ 0,82 kg 45% nước. NaOH (9,248 mol) và 4,23 l nước), và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng 4,8 l metyl tert-butyl ete mỗi lần và một lần bằng 4,8 l etyl axetat. Dung dịch nước ở 0°C được điều chỉnh đến pH 7 với axit clohydric loãng (được điều chế từ 0,371 kg 37% HCl và 1,51 l nước). Dung dịch được tăng nhiệt độ đến 20°C và dung dịch nước của 2,05 kg amoni clorua trong 5,54 l nước được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sản phẩm được lọc và được rửa hai lần bằng 1,5 l nước mỗi lần và một lần bằng 4 l axetonitril. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 1736,9 g (99% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhạt).

Phương pháp HPLC C: RT: khoảng 6,8 phút.

MS (EIpos): m/z = 380 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,14 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,43 (br. s, 1H).

Phương pháp tinh chế khác sử dụng toluen để chiết:

Axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII)

2,00 kg (4,624 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridine-3-carboxylate (XI) được hòa tan trong hỗn hợp của 12 l THF và 6 l nước và được làm lạnh đến 0°C . Thêm vào dung dịch này, ở 0°C từng giọt dung dịch nước natri hydroxit, trong 15 phút (được điều chế từ 0,82 kg 45% nước. NaOH (9,248 mol) và 4,23 l nước), và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. NaOH (9,248 mol) và 4,23 l nước), và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Các pha được để yên và tách pha hữu cơ ra. Pha nước được điều chỉnh tới pH 6,9 với 10% axit clohydric (ở khoảng pH 9,5 dung dịch được kết hạt với 10 g gam hợp chất nêu ở đề mục). Sau khi kết tủa sản phẩm hoàn toàn, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong một giờ và sau đó được lọc và được rửa hai lần bằng 4 l nước mỗi lần và hai lần với 153 ml toluen mỗi lần. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào (nitơ, 0,02 MPa (200 mba))). Hiệu suất: 1719,5 g (98% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhạt).

Phương pháp HPLC C: RT khoảng 6,8 phút.

Ví dụ 7

4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII)

1,60 kg (4,22 mol) axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII) và 958 g (5,91 mol) 1,1-carbodiimidazol được đưa vào 8 l THF và 51 g (0,417 mol) DMAP được thêm vào ở 20°C . Hỗn hợp được khuấy ở 20°C (thoát khí!) trong một giờ và sau đó được đun đến 50°C trong 2,5 giờ. 2,973 kg (18,42 mol) hexamethyldisilazan được thêm vào dung dịch này, đun sôi với hồi lưu trong 22 giờ. Thêm tiếp 1,8 l THF vào và hỗn hợp được làm lạnh đến 5°C . Hỗn hợp gồm 1,17 l THF và 835 g nước được thêm vào trong 3 giờ sao cho nhiệt độ

duy trì trong khoảng giữa 5 và 20°C. Sau đó, hỗn hợp được đun sôi với hồi lưu trong một giờ, sau đó được làm lạnh bằng gradien (3 giờ) đến 0°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa hai lần, mỗi lần bằng 2,4 l THF và rửa tiếp hai lần, mỗi lần bằng 3,2 l nước. Sản phẩm được làm khô ở 70°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 1,501 g (94% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhạt).

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 6,7 phút.

MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ví dụ 8

(4S)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) ở dạng dung dịch trong 40:60 axetonitril/metanol

Phân tách đồng phân đối ảnh trên hệ SMB

Dung dịch nạp vào là dung dịch tương ứng với nồng độ chứa 50 g 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit triệt quang (XIII), được hòa tan trong 1 l hỗn hợp metanol/axetonitril 60:40.

Dung dịch được chạy sắc kí bằng hệ SMB trên pha tĩnh: Chiralpak AS-V, 20 μm . Áp suất là 3 MPa (30 bar) và hỗn hợp metanol/axetonitril 60 :40 được dùng làm chất rửa giải.

9,00 kg 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XII) được hòa tan trong 180 l hỗn hợp chứa metanol/axetonitril 60:40 và được chạy sắc kí bằng SMB. Sau khi cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm, 69,68 l dung dịch 6,2% (tương ứng với 4,32 kg (4S)- 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) thu được ở dạng dung dịch trong axetonitril/metanol 40:60).

Hiệu suất: 4,32 kg chất đồng phân đối ảnh (S) (48% so với lý thuyết), là phần không màu được hòa tan trong 69,68 l axetonitril/metanol 40:60.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: > 98,5% e.e. (HPLC, phương pháp D)

Mẫu được cô đặc trong chân không và cho: MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Chất đồng phân đối ảnh (R) ent-(I) được tách theo cách tương tự.

Hiệu suất: 4,41 kg chất đồng phân đối ảnh (R) (48% so với lý thuyết), là phần không màu được hòa tan trong 71,00 l axetonitril/metanol 40:60.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: > 98,5% e.e. (HPLC, phương pháp D)

Mẫu được cô đặc trong chân không và cho: MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ví dụ 9

(4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)

Điều chỉnh việc tạo tinh thể và đa hình

64,52 l dung dịch 6,2% từ ví dụ 8 trong hỗn hợp của axetonitril/metanol 40:60 (tương ứng với 4.00 kg hợp chất 1) được lọc qua ống lọc (1,2 μm) và sau đó được cô đặc vừa đủ ở 0,025 MPa (250 mba) sao cho dung dịch vẫn khuấy được. 48 l ethanol, được biến tính bằng toluen, được thêm vào và được chưng cất lại ở 0,025 MPa (250 mba) đến giới hạn khuấy (chưng cất lại trong ethanol). 48 l ethanol nữa được biến tính bằng toluen, được thêm vào và sau đó được chưng cất ra ở áp suất khí quyển đến thể tích tổng là khoảng 14 l (nhiệt độ vô bình phản ứng 98°C). Hỗn hợp được làm lạnh qua gradien (4 giờ) đến 0°C, được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 l ethanol lạnh và sau đó được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 3,64 kg (91% so với lý thuyết) dưới dạng bột tinh thể không màu.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: >> 99 % e.e. (phương pháp HPLC D); thời gian trễ/RRT: (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1.00 ; (4R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) khoảng 9 phút. RRT: 0,82

Độ tinh khiết: > 99,8% (phương pháp HPLC B), RT: khoảng 6,7 phút.

Hàm lượng: 99,9% (liên quan đến ngoại chuẩn)

Độ quay riêng (cloroform, 589 nm, 19,7°C, c = 0,38600 g / 100 ml): - 148,8°.

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Điểm nóng chảy: 252°C (hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I)

Chất đồng phân đối ảnh (R) ent-(I) được tách theo cách tương tự. Tuy nhiên, tiến hành thêm ở nồng độ khác để giảm thiểu sự suy giảm hiệu suất:

71,00 l dung dịch 6,2% từ ví dụ 8 trong hỗn hợp của axetonitril/metanol 40:60 (tương ứng với 4.00 kg hợp chất ent-(I)) được lọc qua ống lọc (1,2 um) và sau đó được cô đặc vừa đủ ở 0,025 MPa (250 mba) sao cho dung dịch vẫn khuấy được. 48 l ethanol, được biến tính bằng toluen, được thêm vào và được chưng cất lại ở 0,025 MPa (250 mba) đến giới hạn khuấy (chưng cất lại trong ethanol). 48 l ethanol nữa được biến tính bằng toluen, được thêm vào và sau đó được chưng cất ra ở áp suất khí quyển đến thể tích tổng là khoảng 10 l (nhiệt độ vỏ bình phản ứng 98°C). Hỗn hợp được làm lạnh qua gradien (4 giờ) đến 0°C, được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được rửa hai lần, mỗi lần bằng 2 l ethanol lạnh và sau đó được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 3,88 kg (97% so với lý thuyết) dưới dạng bột tinh thể không màu.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: >> 99 % e.e. (phương pháp HPLC D); thời gian trễ/RRT: (4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1.00 ; (4R)- 4-(4-xyano-2-

metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)
 khoảng 9 phút. RRT: 0,82

Độ tinh khiết: > 99,8% (phương pháp HPLC B), RT: khoảng 6,7 phút.

Hàm lượng: 99,9% (liên quan đến ngoại chuẩn)

Độ quay riêng (cloroform, 589 nm, 19,7°C, c = 0,38600 g / 100 ml): + 148,8°.

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Điểm nóng chảy: 252°C

Oxy hoá hoá học

Ví dụ 10

Điều chế hợp chất triệt quang (XVII) từ hợp chất triệt quang (XIII) bằng phương pháp hoá học

Rac 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

100,00 g (264,25 mmol) 4(R,S)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII) đầu tiên được nạp vào 4 kg diclometan, và 68,98 g (303,88 mmol) 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) được bổ sung vào ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 h. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa hai lần, mỗi lần với 400 g diclometan. Cô đặc hỗn hợp đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hấp thụ trong 1200 g etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu và khoảng 800 g etanol được chưng cất ra. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 20°C trong 1 h nữa. Sản phẩm được lọc ra, và rửa bằng một chút etanol (khoảng 80 g), và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm (50°C).

Hiệu suất: 87,30 g (87,54% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

MS (EIpos): m/z = 378 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,72 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,00 (m (broad), 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ví dụ 11a

Điều chế M1a(S) từ ent-(I) bằng phương pháp hoá học

(S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (M1a(S))

100,00 g (264,25 mmol) 4(R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (ent-(I)) đầu tiên được nạp vào 4 kg diclometan, và 68,98 g (303,88 mmol) 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) được bổ sung vào ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 h. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa hai lần, mỗi lần với 400 g diclometan. Cô đặc hỗn hợp đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hấp thụ trong 1200 g etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu và khoảng 800 g etanol được chưng cất ra. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 20°C trong 1 h nữa. Sản phẩm được lọc ra, và rửa bằng một chút etanol (khoảng 80 g), và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm (50°C).

Hiệu suất: 85,80 g (86,04% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

HPLC: RT khoảng 6,08 phút (Pha bất đối xứng: Chiralpak AS-H (250 x 4 mm), chất rửa giải: i-hexan:etanol = 50:50.)

MS (EIpos): m/z = 378 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,72 (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,00 (m (broad), 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ví dụ 11b

Điều chế M1b(R) từ (I)

(R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (M1b(R))

100,00 g (264,25 mmol) 4(S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) đầu tiên được nạp vào 4 kg diclometan, và 68,98 g (303,88 mmol) 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) được bổ sung vào ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 h. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa hai lần, mỗi lần với 400 g diclometan. Cô đặc hỗn hợp đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hấp thụ trong 1200 g etanol. Hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu và khoảng 800 g etanol được chưng cất ra. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 20°C trong 1 h nữa. Sản phẩm được lọc ra, và rửa bằng một chút etanol (khoảng 80 g), và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm (50°C).

Hiệu suất: 85,80 g (86,04% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

HPLC : RT khoảng 9,03 phút (Pha bất đối xứng: Chiralpak AS-H (250 x 4 mm), chất rửa giải: i-hexan:etanol = 50:50.)

MS (EIpos): $m/z = 378$ [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0,72$ (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,00 (m (broad), 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ví dụ 12a

Điều chế hợp chất triệt quang (XVII) từ ent-(I)

4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

100,00 g (264,25 mmol) 4(R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (ent-(I)) đầu tiên được nạp vào 4 kg diclometan, và 68,98 g (303,88 mmol) 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) được bổ sung vào ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 h. Chất rắn kết tủa được lọc ra và rửa hai lần, mỗi lần với 400 g diclometan. Cô đặc hỗn hợp đến khô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được hấp thụ trong 1200 g etanol. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong nồi hấp ở 120°C trong áp suất trong 3 giờ, và tiếp theo, khoảng 900 g etanol được chưng cất ra. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 20°C trong 1 h nữa. Sản phẩm được lọc ra, và rửa bằng một chút etanol (khoảng 40 g), và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm (50°C).

Hiệu suất: 92,47 g (92,73% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

MS (EIpos): $m/z = 378 [M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0,72$ (t, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,00 (m (broad), 2H), 7,30 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ví dụ 12b

Tổng hợp M1a (S) từ ent-(I) bằng cách oxy hoá HNO_3

Thực hiện phản ứng trong môi trường nitơ. 75,0 g 4(R)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carbox-amit (ent(I)) được tạo huyền phù trong 1000 g axetonitril và làm lạnh xuống $9^\circ C$. Tiếp theo, 12,68 g HNO_3 bốc khói được bổ sung vào trong 10 phút. Hợp chất vón cục nhanh với nhau, nhưng được hoà tan một cách dễ dàng sau đó. Dung dịch này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng (trong 1 h) và thu được màu vàng nhạt và dung dịch trong suốt. Dung dịch này được khuấy trong 4h ở nhiệt độ trong phòng, sau 30 phút thu được dung dịch màu da cam, tiếp theo là huyền phù màu vàng. Sau 4 h, làm lạnh hỗn hợp này xuống $10^\circ C$ và tiếp theo, tôi bằng 50 ml nước. Tiếp theo, bổ sung 80 ml dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà cho đến khi pH đạt đến pH=7,2 (huyền phù màu vàng). Các tinh thể được tách (mẻ thứ nhất) và rửa bằng nước. Dịch lọc được khử bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở $40^\circ C$ đến còn 1/3 thể tích ban đầu, tiếp theo, khuấy trong 1,5 h trong bể nước đá ($5^\circ C$), các tinh thể được tách lần nữa (mẻ thứ hai), và rửa bằng 100 ml nước lạnh. Các tinh thể thu được sấy khô qua đêm trong chân không.

Hiệu suất: 59,7 g = 86,7 % theo lý thuyết

Phân tích: mẻ thứ nhất

EE: M1a: 83,6 % M1b: 16,4 %

Thử nghiệm: 98,9 %

Phân tích: mẻ thứ hai

EE: M1a: 77,4 % M1b: 22,6 %

Độ tinh khiết: 99,2 % diện tích

Thử nghiệm: 94,5 %

Tổng hợp M1(XVII) triệt quang từ M1a (S) được làm giàu

100 g M1a được làm giàu (EE: M1a: 83,6 % M1b: 16,4 %) được tạo huyền phù trong 1000 ml n-butanol và đun nóng đến nhiệt độ bề là 135°C. Nó được khuấy trong 6 h trong điều kiện hồi lưu (huyền phù màu vàng loãng). Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch này được khử bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay ở 50°C (thành huyền phù có thể khuấy được) và tiếp theo, khuấy trong 1 h ở 5°C. Các tinh thể được rửa bằng một lượng nhỏ butanol lạnh và tiếp theo, sấy khô qua đêm trong chân không ở 40°C < 200 mba.

Hiệu suất: 85,9 g = 85,9 % theo lý thuyết (Hiệu chỉnh trên thử nghiệm của sản phẩm chiết: 90,9 % theo lý thuyết)

EE: 50,5 % M1a, 49,5 % M1b

Oxy hoá điện hoá**Ví dụ 24**

Quét thể vòng hợp chất (I) khi không có 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ)

2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et₄NBF₄) được hoà tan trong 100 ml axetonitril. Tiếp theo, 378,4 mg (1 mmol) (4S)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) được bổ sung.

Việc quét thể vòng được tiến hành với lồng Pt được dùng làm điện cực hoạt động và dây Pt làm điện cực chỉ thị và Ag/Ag⁺ (10 mmol/l) trong axetonitril làm điện cực so sánh trong 10 chu kỳ với tốc độ quét 250 hoặc 100 mV/s.

Ví dụ 25

Quét thể vòng hợp chất (I) với sự có mặt của DDQ

2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et₄NBF₄) được hoà tan trong 100 ml axetonitril. Tiếp theo, 22,7 mg (0,1 mmol) DDQ và 378,4 mg (1 mmol) hợp chất có công thức (I) được bổ sung. Do đó, tỷ lệ mol DDQ:DHP là 1:10.

Việc quét thể vòng được tiến hành với lồng Pt được dùng làm điện cực hoạt động và dây Pt làm điện cực chỉ thị và Ag/Ag⁺ (10 mmol/l) trong axetonitril làm điện cực so sánh trong 10 chu kỳ với tốc độ quét 250 hoặc 100 mV/s.

Ví dụ 26:

Oxy hoá hợp chất ent-(I) với sự có mặt của DDQ (10 mol%)

2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et_4NBF_4) được hoà tan trong 100 ml axetonitril. Tiếp theo, 22,7 mg (0,1 mmol) DDQ và 378,4 mg (1 mmol) hợp chất có công thức ent-(I) được bổ sung. Do đó, tỷ lệ mol DDQ:ent-(I) là 1:10.

Tiếp theo, dung dịch này được điện phân ở điện thế không đổi, với anot (điện cực hoạt động) được duy trì ở điện thế +300 mV so với Ag/Ag^+ (10 mmol/l). Sau khi điện tích 180 C (tương ứng với 2,1 F) đi qua (trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ), phản ứng được ngừng. Ở thời điểm này, hiệu suất của (XVII) là 94% với tỷ lệ chất đồng phần atropi $\text{M1a(S)}:\text{M1b(R)} = 90:10$.

Profin của phản ứng được theo dõi bằng cách lấy mẫu thường xuyên và phân tích bằng HPLC. Profin này được thể hiện trên Fig. 6. Sản phẩm (XVII) và các chất phản ứng tăng và giảm theo thời gian. Sự tạo thành sản phẩm là phù hợp với sự chuyển điện tích, mà cho thấy hiệu suất năng lượng cao.

Ví dụ 27:

Oxy hoá (I) với sự có mặt của DDQ (1 mol%)

2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et_4NBF_4) được hoà tan trong 100 ml axetonitril. Tiếp theo, 2,3 mg (0,01 mmol) DDQ và 378,4 mg (1 mmol) hợp chất có công thức (I) được bổ sung vào. Tỷ lệ mol DDQ:(I) do đó là 1:100.

Tiếp theo, dung dịch này được điện phân ở điện thế không đổi, với anot (điện cực hoạt động) được duy trì ở điện thế +300 mV so với Ag/Ag^+ (10 mmol/l). Sau khi điện tích 180 C (2,1 F) đi qua (trong khoảng thời gian khoảng 4 giờ), phản ứng được ngừng. Ở thời điểm này, hiệu suất của M1 theo phân tích HPLC là 89% ($\text{M1a}:\text{M1b} = 13:87$). Bằng việc bổ sung 2,3 mg (0,01 mmol) DDQ sau đó (và do đó tăng tỷ lệ thành phần này thành 2 mol%) và việc điện phân sau đó trong khoảng thời gian 1 giờ, hiệu suất theo phân tích bằng HPLC rằng đến 96% hợp chất có công thức (XVII) ($\text{M1a(S)}:\text{M1b(R)} = 13:87$).

Ví dụ 28:

Oxy hoá điện hóa trực tiếp (XIII)

2,17 g (10 mmol) tetraethylamoni tetrafloroborat (Et_4NBF_4) được hoà tan trong 100 ml axetonitril. Tiếp theo, 378,4 mg (1 mmol) hợp chất có công thức (XIII) được bổ sung vào.

Tiếp theo, dung dịch này được điện phân ở điện thế không đổi, với anot (điện cực hoạt động) được duy trì ở điện thế +1000 mV so với Ag/Ag^+ (10 mmol/l). Sau khi điện tích 180 C (2,1 F) đi qua (trong khoảng thời gian khoảng 2 giờ), phản ứng được ngừng. Ở thời điểm này, hiệu suất của hợp chất (XVII) là < 50%.

Ví dụ 29:

Triệt quang hoá và tách hợp chất (XVII) sau khi oxy hoá điện hoá gián tiếp

Dung dịch từ Ví dụ 26 được xử lý tiếp trong 200 g etanol. Hỗn hợp này được gia nhiệt trong nồi hấp ở 120°C trong áp suất trong 3 giờ, và khoảng 150 g etanol được chưng cất ra. Hỗn hợp này được để cho nguội xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy ở 20°C trong 1 h nữa. Sản phẩm được lọc ra, và rửa bằng một chút etanol (khoảng 80 g), và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm qua đêm (50°C).

Khử điện hoá

Các chất phản ứng được sử dụng để khử bằng phương pháp điện hoá là chất đồng phân atropi của hợp chất 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimethyl-1,6-naphthyridin-3-carboxamid, tức là hợp chất M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp của chúng (rac. M1), thu được bằng cách oxy hoá hợp chất có công thức ent-I, hợp chất có công thức (XIII) hoặc, để so sánh, từ hợp chất có công thức (I).

Sự chuyển hoá các chất phản ứng này, và cũng như hiệu suất của sản phẩm đích, được xác định bằng cách lấy mẫu liên tục trong quá trình khử bằng phương pháp điện hoá và sau đó phân tích HPLC [phương pháp HPLC E]. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh I so với ent-(I) được chuẩn hóa đến 100 được xác định khi kết thúc thử nghiệm, ngoài ra, cả bằng phương pháp HPLC bất đối xứng [phương pháp HPLC F].

Ví dụ 13

Khử hợp chất M1b(R) (mở 0,2 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba điện cực gồm điện cực hoạt động [điện cực lưới Winkler gồm platin/iridi 90%/10% (225 mắt lưới/cm², đường kính sợi = 0,12 mm, hình trụ), điện cực chỉ thị [của hãng ALS: dây platin, xoắn, dài 23 cm với đường kính dây

0,5 mm] và điện cực so sánh [của hãng ALS: loại Ag/Ag⁺; điện cực so sánh không chứa nước với AgNO₃ 0,01 M và tetrabutylamoni perchlorat 0,1 M trong axetonitril]. Điện cực chỉ thị được bố trí trong ống thủy tinh đáy bằng màng ở đế. Màng được dùng là bộ lọc PTFE [của hãng: Sartorius Stedim Biotech GmbH] đường kính lỗ 0,45 µm. Dòng điện và nguồn điện áp là ổn áp của hãng Gamry [loại: Interface 1000].

0,2 g hợp chất M1b(R) (0,53 mmol) thu được từ Ví dụ 11b được hoà tan trong 75 g metanol. Ngoài ra, 3,2 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (14,74 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,16 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Trong 2 giờ, dòng được điều chỉnh đến mức -30 mA. Sau đó, dòng điện được điều chỉnh đến -180 mA. Sau 4 giờ nữa, xác định thấy chuyển hoá > 99% và hiệu suất tại chỗ > 97%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (I):ent-(I) được xác định là 79:21.

Ví dụ 14

Khử hợp chất M1b(R) (mẻ 1,0 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba-điện cực như được mô tả trong Ví dụ 13.

1,0 g hợp chất M1b(R) (2,66 mmol) thu được từ Ví dụ 11b được tạo huyền phù trong 80 g metanol, và chất nền được hoà tan gần như hoàn toàn. Ngoài ra, 4,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (20,73 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,21 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp, nhưng không đạt được điện thế đích -3 V so với điện cực so sánh. Trong toàn bộ quá trình của thử nghiệm, điện áp tối đa có thể có của pin nhờ Interface 1000 được áp dụng (điện áp tuân thủ theo nhà sản xuất: 22 V). Sau quá trình thử nghiệm 6 giờ và dòng nạp 2650 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 122 mA), xác định thấy chuyển hoá > 99% và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ > 97%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh I:ent-(I) được xác định là 76:24.

Ví dụ 15

Khử hợp chất M1b(R) (mẻ 1,0 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba-điện cực như được mô tả trong Ví dụ 13.

1,0 g hợp chất M1b(R) (2,66 mmol) thu được từ Ví dụ 11b được tạo huyền phù trong 80 g metanol, và chất nền được hoà tan gần như hoàn toàn. Ngoài ra, 3,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (16,12 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,16 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp tương tự trong ví dụ 14.

Sau quá trình thử nghiệm 4 giờ và dòng nạp 2193 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 152 mA), thử nghiệm được kết thúc. Mức độ chuyển hoá ở thời điểm này là 79%, và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ được xác định là 79%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (I):ent-(I) được xác định là 78:22.

Ví dụ 16

Khử hợp chất M1a(S) (mẻ 0,5 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba-điện cực như được mô tả trong Ví dụ 13.

0,5 g hợp chất M1a(S) (1,33 mmol) thu được từ Ví dụ 11a được hoà tan trong 80 g metanol. Ngoài ra, 3,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (16,12 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,16 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp tương tự trong ví dụ 14.

Sau quá trình thử nghiệm 5 giờ và dòng nạp 2132 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 118 mA), thử nghiệm được kết thúc. Mức độ chuyển hoá ở thời điểm này là 73%, và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ được xác định là 73%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (I):ent-(I) được xác định là 22:78.

Ví dụ 17

Điều chế (XIII) triệt quang từ M1(XVII) triệt quang: Khử hỗn hợp chất đồng phân atropi gồm 50% trong lượng M1b(R) và 50% trong lượng M1a(S) (mẻ raxemat 0,5 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba-điện cực như được mô tả trong Ví dụ 13.

0,5 g raxemat M1a(S)/M1b(R) (1,33 mmol) thu được từ Ví dụ 12 được hoà tan trong 80 g metanol. Ngoài ra, 3,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (16,12 mmol)

được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,16 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp tương tự trong ví dụ 14.

Sau quá trình thử nghiệm 4,5 giờ và dòng nạp 2500 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 154 mA), thử nghiệm được kết thúc. Mức độ chuyển hoá ở thời điểm này là 79%, và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ được xác định là 79%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh I:ent-(I) được xác định là 50:50.

Ví dụ 18

Khử hợp chất M1b(R) (mẻ 0,6 g)

Hệ thống được sử dụng là hệ ba-điện cực như được mô tả trong Ví dụ 13.

0,6 g hợp chất M1b(R) (1,59 mmol) thu được từ Ví dụ 11b được hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm 50 g metanol và 50 g N,N-dimetylformamit. Ngoài ra, 6 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (27,64 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được nạp vào cốc. Dung dịch không chứa chất nền gồm tetraethylamoni tetrafloroborat 0,24 M trong metanol được bổ sung vào buồng điện cực chỉ thị, mà được phân chia bằng màng.

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp tương tự trong ví dụ 14.

Sau quá trình thử nghiệm 4,5 giờ và dòng nạp 1187 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 73 mA), mức độ chuyển hoá là 98% và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ được xác định là 95%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh (I):ent-(I) được xác định là 83:17.

Ví dụ 19

Khử hợp chất M1b(R) (mẻ 0,6 g)

Hệ thống và điều kiện thử nghiệm được chọn tương tự như trong ví dụ 18, trừ việc điện cực hoạt động được sử dụng là điện cực cacbon xốp (của hãng: ALS).

Thử nghiệm được tiến hành trong điều kiện ổn áp tương tự trong ví dụ 14.

Sau quá trình thử nghiệm 3 giờ 10 phút và dòng nạp 494 coulomb (tương ứng với dòng điện trung bình 43 mA), mức độ chuyển hoá là 100% và hiệu suất sản phẩm đích tại chỗ được xác định là 97%. Tỷ lệ chất đồng phân đối ảnh I:ent-(I) được xác định là 52:48.

Ví dụ 20Khử hợp chất M1b(R) (pin dòng chảy)

Trong các ví dụ tiếp theo, pin dòng chảy (Micro Flow Cell) của hãng Electropin được dùng thay cho pin kiểu cốc. Điện cực hoạt động được sử dụng là điện cực titan phủ platin. Điện cực đối được sử dụng là graphit. Buồng điện phân anot và buồng điện phân catot được tách khỏi nhau khác bằng màng trao đổi cation (loại fumapem F-9100-PK của hãng Fumatech). Màng này được nhúng trong nước khử khoáng trước và lắp trong trạng thái ẩm. Khi hoàn thành việc lắp đặt pin, pin được rửa bằng metanol. bằng bơm nhu động [loại: Sci-Q 323; của công ty: Watson Marlow], cũng có thể rửa bằng metanol trước và sau đó cho các dung dịch phản ứng liên tục đi qua hai nửa-pin (6 l/giờ trong mỗi trường hợp).

Dòng điện và nguồn điện áp là ổn áp của hãng Gamry [loại: Reference 3000].

1 g hợp chất M1b(R) (2,66 mmol) thu được từ Ví dụ 11b được hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm 4 g metanol và 190 g DMF. Ngoài ra, 4,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (20,73 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được dùng để nạp vào mạch điện phân catot thông qua bình trữ được tích hợp trong mạch. Dung dịch tương tự không chứa hợp chất M1b(R) được đưa vào mạch điện phân anot.

Trong thử nghiệm này, dòng điện được giới hạn đến tối đa 300 mA. Sau dòng nạp khoảng 1000 C (tương ứng với 4 F), mức độ chuyển hoá là 63% và, sau tổng 3000 C (12 F), mức chuyển hoá là > 94%. Không quan sát thấy các sản phẩm phụ đáng kể.

Ví dụ 21Điều chế (XIII) triệt quang từ M1(XVII) triệt quang

Pin điện phân được sử dụng lại là Micro Flow Cell của hãng Electropin như được mô tả trong Ví dụ 20. Khác với ví dụ 20, trong trường hợp này, 10 g (26,6 mmol) hợp chất triệt quang M1, thu được từ Ví dụ 12, được hoà tan trong dung môi hỗn hợp gồm 4 g metanol và 190 g DMF. Ngoài ra, 4,5 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (20,73 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được sử dụng để nạp vào mạch điện phân catot. Dung dịch tương tự không chứa chất phản ứng được đưa vào mạch điện phân anot.

Sau dòng nạp 30 000 C (12 F), việc khử bằng phương pháp điện hoá được dừng lại. hiệu suất của (XIII) triệt quang được xác định tại chỗ bằng HPLC (phương pháp E) là 95%. Sau đó, dung dịch điện phân catot được gửi đi tinh sạch.

Tách rac-(XIII): Đầu tiên, dung môi được chưng cất hầu như hoàn toàn và tiếp theo, sản phẩm được kết tủa bằng cách kết tủa trong nước (bổ sung nước), lọc ra và làm khô. Sản phẩm thô thu được bằng cách này có thể được kết tinh lại từ etanol hoặc THF và đưa vào quá trình tách chất đồng phân đối ảnh khác bằng SMB.

Ví dụ 30

Tổng hợp (XIII) triệt quang từ M1 (XVII) triệt quang: khử hỗn hợp chất đồng phân atropi gồm 50% trọng lượng M1b (R) và 50% trọng lượng M1a (S) (mẻ 10g)

Trong các ví dụ tiếp theo, pin dòng chảy (Micro Flow Cell bề mặt điện cực 10 cm²) của hãng Electropin được dùng thay cho pin kiểu cốc. Điện cực hoạt động được sử dụng là điện cực titan phủ platin. Điện cực đối được sử dụng là graphit. Buồng điện phân anot và buồng điện phân catot được tách khỏi nhau bằng màng trao đổi cation (Nafion® N-424 của hãng Dupont). Màng này được nhúng trong nước khử khoáng trước và lắp trong trạng thái ẩm. Khi hoàn thành việc lắp ráp pin, pin được rửa bằng hỗn hợp gồm 20% trọng lượng metanol và 80% trọng lượng DMF. bằng bơm nhu động [loại: Sci-Q 323; của công ty: Watson Marlow], cũng có thể rửa bằng metanol trước và sau đó cho các dung dịch phản ứng liên tục đi qua hai nửa-pin (5 kg/giờ trong mỗi trường hợp). Thông qua mạch làm mát riêng, cả hai dung dịch điện phân (dung dịch điện phân anot và dung dịch điện phân catot) được duy trì ở 20°C. Ổn áp được sử dụng làm nguồn điện và nguồn điện thế được sử dụng (Reference 3000 của hãng Gamry).

10 g hợp chất rac.M1 (26,6 mmol) thu được từ Ví dụ 12b được hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm 21,4 g metanol và 85,6 g DMF. Ngoài ra, 1,25 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (5,76 mmol) và 1,45 g axit axetic (24,17 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được dùng để nạp vào mạch điện phân catot thông qua bình trữ được tích hợp trong mạch. Dung dịch tương tự không chứa hợp chất rac.M1 được đưa vào mạch anot (lượng dung dịch điện phân anot khi bắt đầu thử nghiệm 358,7g).

Trong thử nghiệm này sử dụng phương pháp kiểm soát dòng điện không đổi. Dòng điện không đổi được đặt ở 350 mA. Sau 20 giờ, thử nghiệm được dừng và cả hai nửa pin được rút hết dung dịch điện phân. Mức độ chuyển hoá hợp chất rac.M1 là 99%.

Hiệu suất tại chỗ của hợp chất đích (XIII) sau 20 giờ là > 98%. Không quan sát lượng đáng kể các thành phần phụ. Độ chọn lọc sản phẩm (đối với XIII) là khoảng 99%. Nồng độ sản phẩm cuối thử nghiệm là khoảng 37 mg/g. Dung dịch thu được qua việc chuyển dung môi từ dung dịch điện phân anot thành dung dịch điện phân catot (tổng khối lượng dung dịch điện phân catot và dung dịch điện phân anot sau khi rút hết khỏi pin lần lượt là 264 g và 214 g). Tách rac-(XIII): Sau khi loại bỏ dung môi (DMF/MeOH) và muối dẫn, thu được sản phẩm với hiệu suất và độ tinh khiết cao.

Ví dụ 31

Tổng hợp (XIII) triệt quang từ M1 (XVII) triệt quang: khử hỗn hợp chất đồng phân atropi gồm 50% trọng lượng M1b (R) và 50% trọng lượng M1a (S) (mê 10g)

Sử dụng cùng loại thiết bị và quy trình được mô tả trong ví dụ 30.

Khác biệt ở chỗ 10 g hợp chất rac.M1 (26,6 mmol) thu được từ Ví dụ 12b được hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm 16,6 g metanol và 66,4 g DMF. Ngoài ra, 0,97 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (4,47 mmol) và 1,09 g axit axetic (18,1 mmol) được bổ sung vào. Dung dịch này được dùng để nạp vào mạch điện phân catot thông qua bình trữ được tích hợp trong mạch. Dung dịch tương tự không chứa hợp chất rac.M1 được đưa vào mạch anot (lượng dung dịch điện phân anot khi bắt đầu thử nghiệm 282g).

Trong thử nghiệm này sử dụng phương pháp kiểm soát dòng điện không đổi. Dòng điện không đổi được đặt ở 400 mA. Sau khoảng 6 giờ dung dịch điện phân catot trở nên đục và trong khối chất lỏng quan sát thấy kết tủa màu trắng. Sau 10 giờ, thử nghiệm được dừng. Chất kết tủa được lọc ra (1,7g) và phân tích bằng HPLC mà không tinh chế thêm. Chất này được phát hiện là (XIII) triệt quang với % diện tích trên 99,6%. Trong phần nước cái còn lại tỷ lệ giữa sản phẩm đích (XIII) và nguyên liệu ban đầu (rac. M1 (XVII)) là 89:10 % diện tích quan sát được (phân tích HPLC). Không quan sát lượng đáng kể các thành phần phụ. Độ chọn lọc sản phẩm (đối với XIII) là khoảng 99%. Nồng độ sản phẩm trong nước cái ở cuối thử nghiệm là khoảng 43 mg/g. Tổng khối lượng dung dịch điện phân catot và dung dịch điện phân anot sau khi rút khỏi pin lần lượt là 174 và 197 g.

Ví dụ 32

Tổng hợp (XIII) triệt quang từ M1 (XVII) triệt quang: khử hỗn hợp chất đồng phân atropi gồm 50% trọng lượng M1b (R) và 50% trọng lượng M1a (S) (mẻ 36g)

Trong ví dụ này pin đa năng (MPC bề mặt điện cực 100 cm²) của hãng Electropin được sử dụng. Điện cực hoạt động được sử dụng là điện cực titan phủ platin. Điện cực đối được sử dụng là graphit. Buồng điện phân anot và buồng điện phân catot được tách khỏi nhau bằng màng trao đổi cation (Nafion® N-424 của hãng Dupont). Màng này được nhúng trong nước khử khoáng trước và lắp đặt ở trạng thái ẩm. Khi hoàn thành việc lắp ráp pin, pin được rửa bằng hỗn hợp gồm 20% trọng lượng metanol và 80% trọng lượng DMF. Bằng bơm ly tâm [loại: Labor-Reaktionsmischer HMR 050; của hãng: Fink] và bộ điều khiển Coriflow Massflow Controller (của hãng: Bronkhorst), cũng có thể rửa bằng metanol trước và sau đó cho các dung dịch phản ứng liên tục đi qua hai nửa-pin (50 kg/giờ trong mỗi trường hợp). Thông qua mạch làm mát riêng rẽ, được kết nối với bộ ổn nhiệt (loại FP45 của hãng Julabo) cả hai dung dịch điện phân (dung dịch điện phân anot và dung dịch điện phân catot) được duy trì ở 22°C. Bộ chỉnh lưu của công ty Delta Elektronika được sử dụng (Type ES030-10) làm nguồn điện và điện áp.

Sau khi làm sạch dung dịch điện phân anot và dung dịch điện phân catot tuần hoàn trong ít nhất 15 phút, dung dịch sau đây được nạp trong bình chứa:

Dung dịch điện phân catot: 36 g (95,7 mmol) hợp chất rac.M1 (XVII) thu được từ Ví dụ 12b được hoà tan trong hỗn hợp dung môi gồm 100 g metanol và 400 g DMF. Ngoài ra, 6 g muối dẫn tetraethylamoni tetrafloroborat (27,64 mmol) và 5 g axit axetic (83,3 mmol) được bổ sung vào.

Dung dịch điện phân anot: Ở đây sử dụng dung dịch không chứa chất nền gồm 250g metanol, 1000g DMF, 15g (69,1 mmol) muối dẫn (Et₄NBF₄) và 12,5 g (208,3 mmol) axit axetic.

Trong thử nghiệm này sử dụng phương pháp kiểm soát dòng điện không đổi. Dòng điện không đổi được đặt ở 3A. Sau 10 giờ, thử nghiệm được dừng và cả hai nửa pin được rút hết dung dịch điện phân. Mức độ chuyển hoá hợp chất rac.M1 là 95,7% (% diện tích HPLC). Hiệu suất tại chỗ của hợp chất đích (XIII) sau 10 giờ là 98,3% (% diện tích HPLC). Không quan sát lượng đáng kể các thành phần phụ. Độ chọn lọc sản phẩm (đối với XIII) là > 99,5%. Nồng độ sản phẩm cuối thử nghiệm là > 2,6% trọng lượng. Dung dịch thu được qua việc chuyển dung môi từ dung dịch điện phân anot sang dung

dịch điện phân catot (tổng khối lượng dung dịch điện phân catot và dung dịch điện phân anot sau khi rút hết khỏi pin lần lượt là 1296 g và 482 g).

Tách rac-(XIII): Sau khi loại bỏ dung môi (DMF/MeOH) và muối dẫn, thu được sản phẩm với hiệu suất và độ tinh khiết cao. Sản phẩm thô được thu hồi có thể được kết tinh lại thêm trong etanol hoặc THF và có thể thực hiện tách đồng phân đối ảnh bằng SMB.

Ví dụ 22

Phân tích cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

Phương pháp phân tích Phân tích cấu tạo bằng tia X đơn tinh thể

Tinh thể được phân tích: khối không màu, 0,40 x 0,20 x 0,20 mm³

Thử nghiệm:

Việc xác định cấu trúc tinh thể được thực hiện với nhiễu xạ kế (Oxford Diffraction,

Xcalibur series) được lắp bộ dò vùng CCD (Ruby model), ống dùng cho tia X đập kín với sự bức xạ CuK α , gương phản xạ osmi làm máy đơn sắc và thiết bị nhiệt độ thấp Cryojet để đo nhiệt độ thấp (T = 100 K).

Bộ dữ liệu 360°, omega và quét phi. Chương trình được sử dụng: Thu nhận dữ liệu và thu nhỏ bằng Crysalis (Oxford Diffraction 2007). Độ phân giải cấu trúc tinh thể được tiến hành bằng các phương pháp trực tiếp như được thực hiện trong SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, University of Göttingen (Germany), 2000), và đánh giá bằng mắt thường bằng chương trình XP. Tiếp theo, định vị các nguyên tử bị mất bằng các phương pháp tổng hợp Fourier khác nhau và bổ sung vào danh sách nguyên tử. Việc tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương tối thiểu trên F2 được tiến hành với tất cả các cường độ đo được và tiến hành với chương trình SHELXTL Version 6.10 (Sheldrick, University of Göttingen (Germany), 2000). Tất cả các nguyên tử không phải hydro được tinh chỉnh, kể cả các thông số thay thế dị hướng.

Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

Mã nhận diện: M1b

Công thức thực nghiệm: C₂₁ H₂₀ N₄ O₃

Khối lượng phân tử: 376,41

Nhiệt độ: 100 K

Bước sóng: 1,54178 Å

Hệ tinh thể: tà phương

Nhóm không gian: P2(1)2(1)2(1)

Hằng số mạng: $a = 9,70950(10)$ Å

$b = 10,67390(10)$ Å.

$c = 18,9480(2)$ Å.

Thể tích: 1963,74(3) Å³

Z 4

Tỷ khối riêng (tính toán được): 1,273 Mg/m³

Hệ số hấp thụ: 0,714 mm⁻¹

F(000) 792

Kích thước tinh thể: 0,40 x 0,20 x 0,20 mm³

Khoảng góc theta để ghi dữ liệu: từ 4,67 đến 65,66°.

Khoảng chỉ số $-11 \leq h \leq 9$, $-12 \leq k \leq 12$, $-19 \leq l \leq 22$

Mức phản xạ ghi được: 15493

Mức phản xạ độc lập: 3367 [R(int) = 0,0230]

Độ trọn vẹn tại theta = 65,66° 99,5%

Hiệu chỉnh hấp thụ: Crysalis

Phương pháp tinh chỉnh: Bình phương tối thiểu với phương pháp ma trận đầy đủ trên

F₂

Dữ liệu/giới hạn/thông số: 3367 / 0 / 257

Quality of fit to F₂: 1,048

Trị số R cuối cùng: $[I > 2\sigma(I)]$ $R_1 = 0,0242$, $wR_2 = 0,0636$

Trị số R (tất cả số liệu): $R_1 = 0,0249$, $wR_2 = 0,0641$

Thông số cấu trúc tuyệt đối: $-0,18(13)$

Mật độ biệt hoá lớn nhất và nhỏ nhất: $0,142$ và $-0,139$ e.Å⁻³

Phân tích cấu tạo bằng tia X:

Việc phân tích cấu tạo bằng tia X cho thấy rằng, khi hệ nhân 1,6-naphtyridin-3-carboxamit nằm trong mặt phẳng của trang giấy, phần tử thế 4-xyano-2-metoxyphenyl ở góc vuông 90° so với nó, trong trường hợp đó thì nhóm metoxy nằm ở phía sau mặt phẳng của trang giấy.

Xác định cấu hình tuyệt đối

Thử nghiệm khả năng bất đối xứng*	Cấu trúc đúng	Cấu trúc đảo ngược
Thông số phát hành (độ lệch chuẩn)	-0,1838(0,1347)	1,1745(0,1364)
Basf kép (độ lệch chuẩn)	0,0000(0,1348)	1,1855(0,1347)
Trị số wR_2 (với thông số phát hành)	0,0641	0,0649
Khả năng bất đối xứng	<i>Ra</i>	<i>Sa</i>

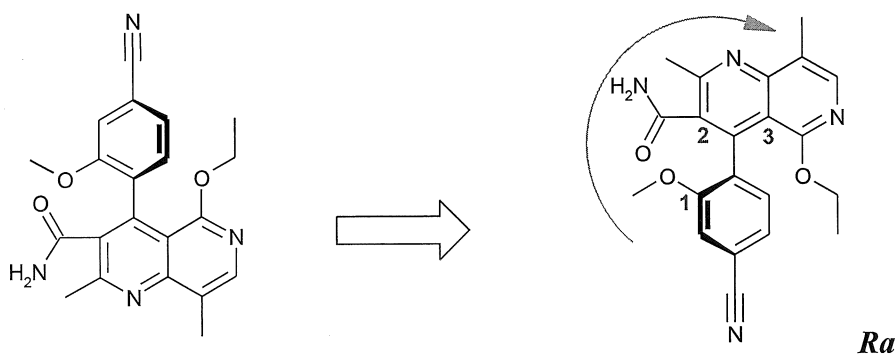
H. D. Flack, *Acta Cryst.*, **1983**, *A39*, 876-881

H. D. Flack, G. Bernardinelli, *Acta Cryst.*, **1999**, *A55*, 908-915

H. D. Flack, G. Bernardinelli, *J. Appl. Cryst.*, **2000**, *33*, 1143-1148.

Do vậy, hợp chất có công thức M1b (R) có cấu hình tuyệt đối R (*Ra*).

Cách gọi tên của cấu hình tuyệt đối tuân theo quy tắc Cahn-Ingold-Prelog đối với các hợp chất có khả năng bất đối xứng quanh trục.



Ví dụ 23

Xác định cấu hình tuyệt đối của chuỗi Mb theo sự tương quan của phổ CD

(Xem Fig.7)

Đặc tính hóa lý của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I nóng chảy ở 252°C, $\Delta H = 95 - 113 \text{ Jg}^{-1}$ (tốc độ gia nhiệt 20 Kphút⁻¹).

Sự giảm điểm nóng chảy được thấy là phụ thuộc vào tốc độ gia nhiệt.

Điểm nóng chảy giảm ở tốc độ gia nhiệt thấp (ví dụ 2 Kphút⁻¹) vì xảy ra phân hủy.

Không quan sát thấy có sự chuyển pha khác. Sự hao hụt khối lượng khoảng 0,1% được quan sát thấy đến nhiệt độ 175°C.

Độ ổn định và sự hấp thụ ẩm

Các mẫu hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I được lưu ở độ ẩm tương đối là 85% và 97% (25°C). Các mẫu được đánh giá sau 12 tháng bởi DSC, TGA và XRPD. Sau 12 tháng, quan sát thấy sự thay đổi khối lượng là <0,1% trong cả hai trường hợp. Điều này chứng tỏ rằng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I không có sự hấp thụ nước đáng kể trong các điều kiện bảo quản này. Theo DSC, TGA và XRPD, không có sự khác biệt trong hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I.

Các điều kiện/phương pháp HPLC

Phương pháp A

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 μ m

25°C, 1 ml/phút, 270 nm, 4 nm

0' : 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

17' : 20% TFA 0,1%*; 80% axetonitril

18' : 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

*: TFA trong nước

Phương pháp B

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 μ m

25°C, 1 ml/phút, 255 nm, 6 nm

0' : 90% TFA 0,1%*; 10% axetonitril

20' : 10% TFA 0,1%*; 90% axetonitril

18' : 10% TFA 0,1%*; 90% axetonitril

Phương pháp C

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 μ m

35°C, 0,22 ml/phút, 255 nm, 6 nm

Dung dịch A: 0,58 g amoni hydro phosphat và 0,66 g amoni dihydro phosphat trong 1 l nước (đệm amoni phosphat pH 7,2)

Dung dịch B: axetonitril

0' : 30% B ; 70% A

15' : 80% B ; 20% A

25' : 80% B ; 20% A

Phương pháp D

Chiều cao cột: 25 cm

Đường kính trong: 4,6 mm

Đóng gói: Chiralpak IA, 5 μ m

Chất phản ứng: 1. Axetonitril mức HPLC

2. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Mẫu dung dịch thử nghiệm được hòa tan ở nồng độ 1,0 mg/ml trong axetonitril.

(ví dụ, khoảng 25 mg mẫu, được cân một cách chính xác, được hòa tan trong axetonitril đến 25,0 ml).

Chất rửa giải A. axetonitril

B. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Tỷ lệ dòng 0,8 ml/phút

Nhiệt độ lò cột 25°C

Phát hiện bước sóng đo: 255 nm

Khoảng: 6 nm

Thể tích bơm 5 μ L

Thành phần trộn của các chất rửa giải A và B ở tỷ lệ theo thể tích là 90:10

Thời gian chạy sắc kí đồ 30 phút

Thời gian lưu/RRT:

(4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphehyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1,00

(4R)-4-(4-xyano-2-metoxyphehyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 9 phút RRT: 0,82

Phương pháp E:

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, cỡ hạt 3 μ m

25°C, 1 ml/phút, áp suất ban đầu thông thường: khoảng 160 ba

Bước sóng đo: 255 nm, khoảng: 6 nm

Gradien:

0' : 90% axit formic 0,1%*; 10% axetonitril

20' : 10% axit formic 0,1%; 90% axetonitril

25' : 90% axit formic 0,1%; 10% axetonitril

*: axit formic trong nước

Thời gian giữ:

Hợp chất I hoặc ent-(I): khoảng 9,9 phút

Hợp chất M1a hoặc M1b: khoảng 15,5 phút

Phương pháp F:

Chiralpak IA

150*4,6 mm, cỡ hạt 5 µm

25°C, 0,8 ml/phút

Bước sóng đo: 255 nm, khoảng: 6 nm

Pha động: axetonitril + tert-butyl methyl ete (MTBE) được trộn với tỷ lệ thể tích 90:10

Thời gian giữ:

Hợp chất có công thức M1b(R): khoảng 5,1 phút

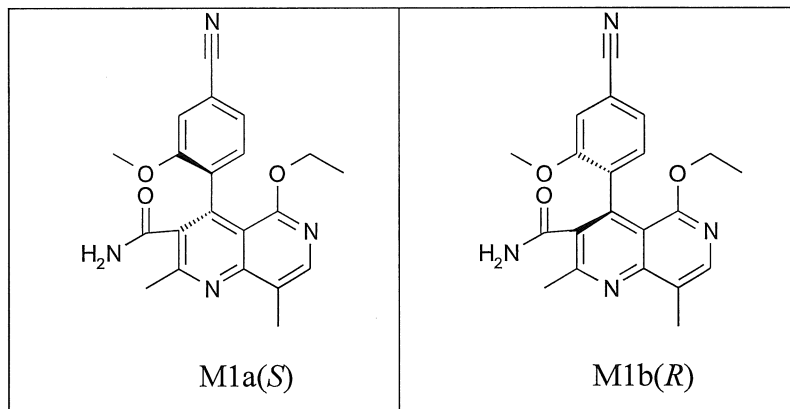
Hợp chất có công thức M1a(S): khoảng 5,5 phút

Hợp chất có công thức (I): khoảng 8,6 phút

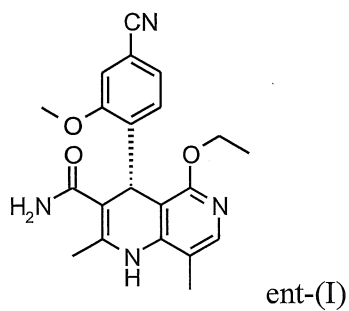
Hợp chất có công thức ent-(I): khoảng 10,8 phút

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R):

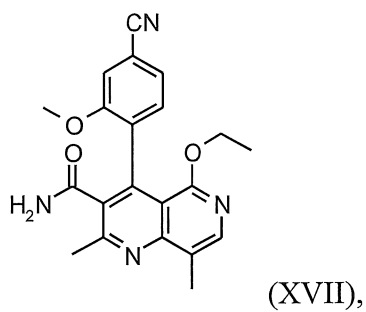


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)

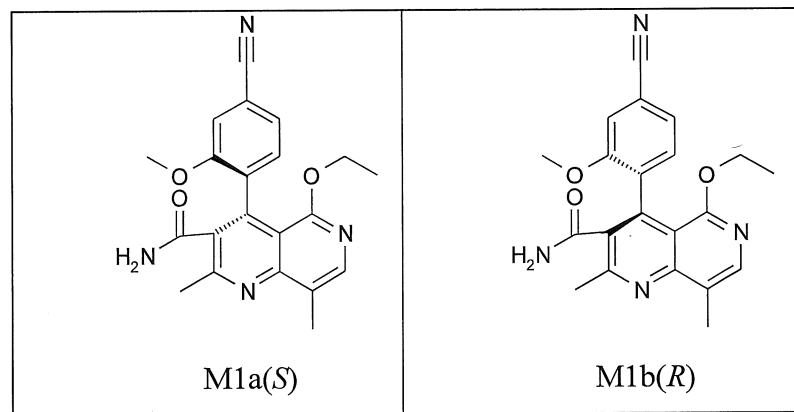


được oxy hoá.

2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức M1a(s) và M1b(R) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, việc oxy hoá được tiến hành với tác nhân oxy hoá hoá học.
3. Quy trình điều chế hợp chất triệt quang có công thức (XVII):

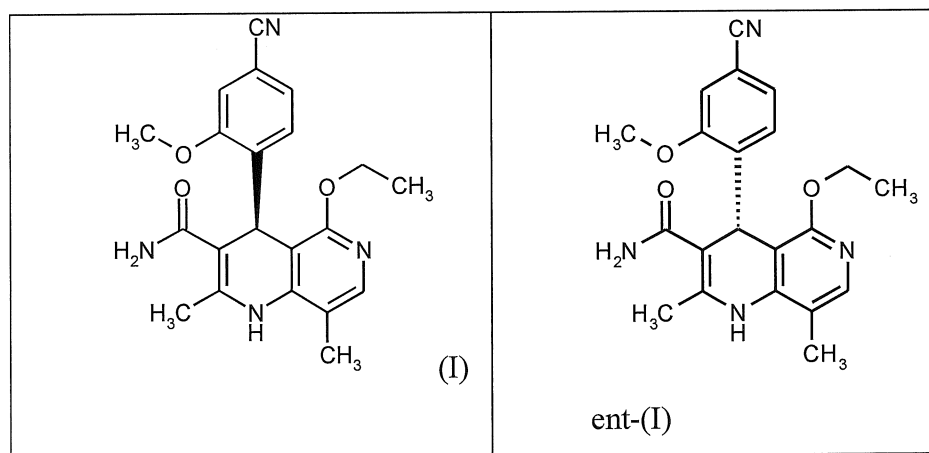


khác biệt ở chỗ, hỗn hợp gồm hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)

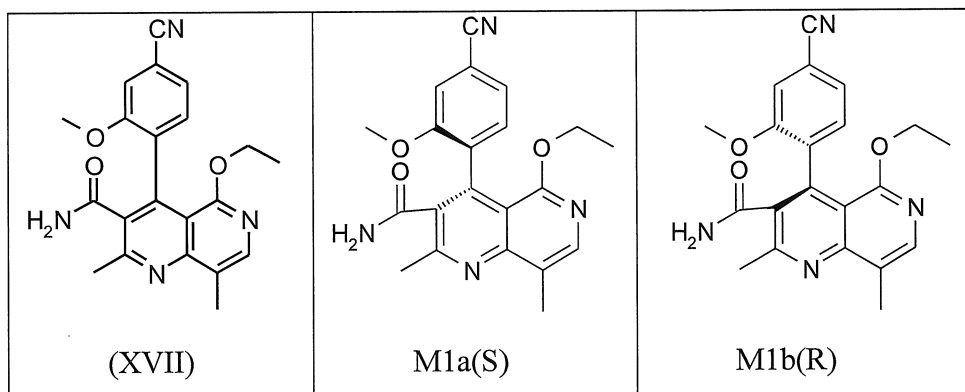


được triệt quang hoá bằng nhiệt.

4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVII) theo điểm 3, khác biệt ở chỗ, hỗn hợp gồm hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R) được triệt quang hoá ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 110°C không cùng với hoặc cùng với việc bổ sung axit.
5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I)

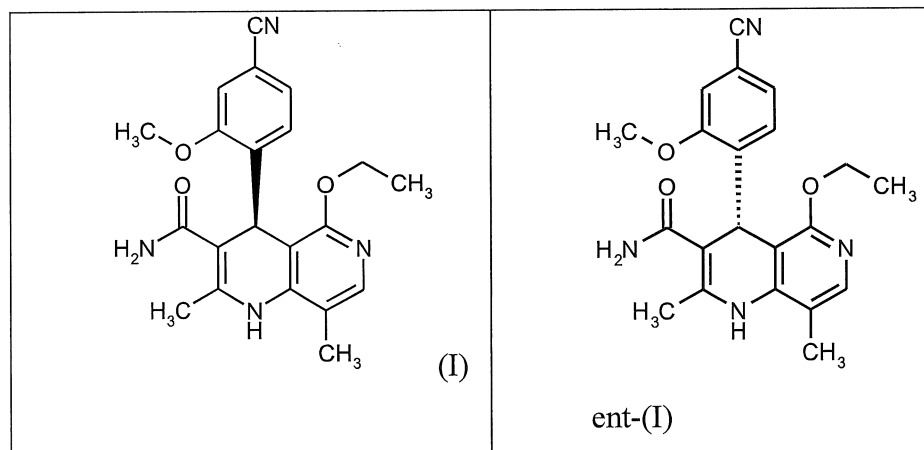


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)

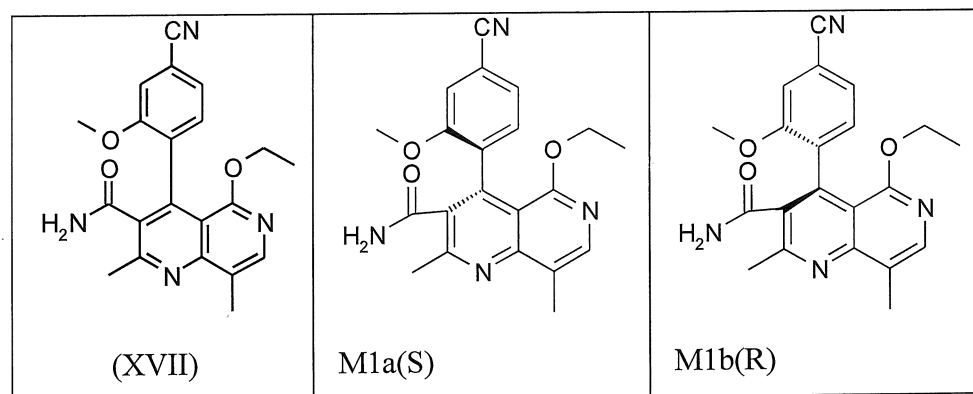


được khử bằng phương pháp điện hoá.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) theo điểm 5, khác biệt ở chỗ, việc khử bằng phương pháp điện hoá được tiến hành trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của metanol.
7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) theo điểm 5 hoặc 6:

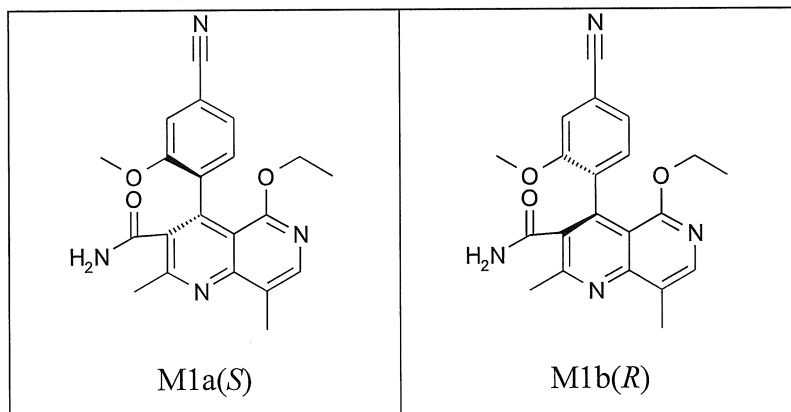


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)

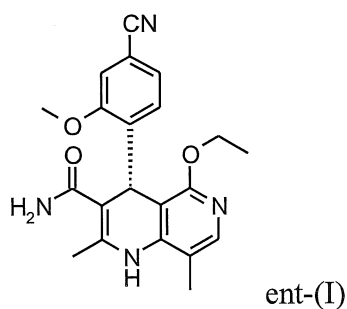


được khử bằng phương pháp điện hoá,

và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII), M1a(S) và M1b(R) thu được bằng cách đồng phân hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)

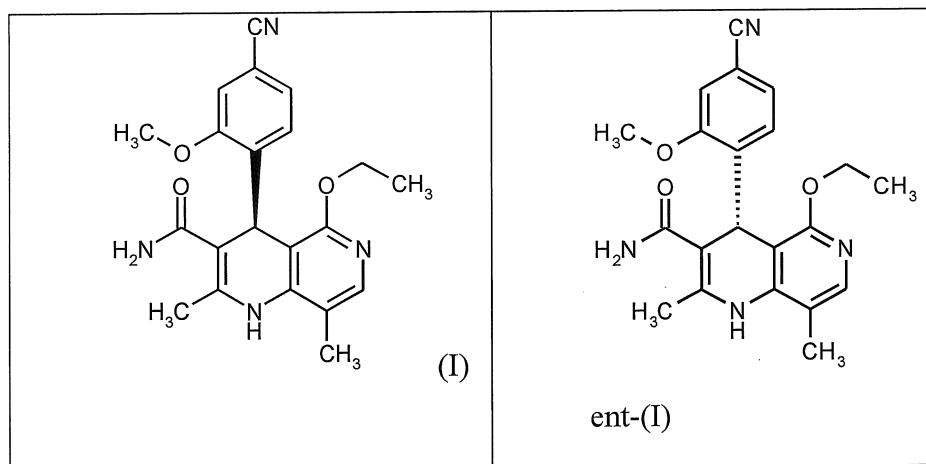


và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)

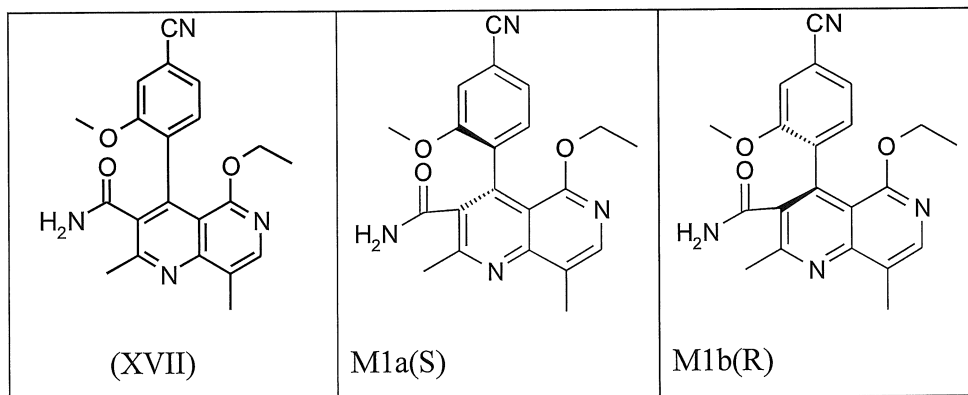


được oxy hoá.

8. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) và ent-(I) theo điểm 5 hoặc 6:

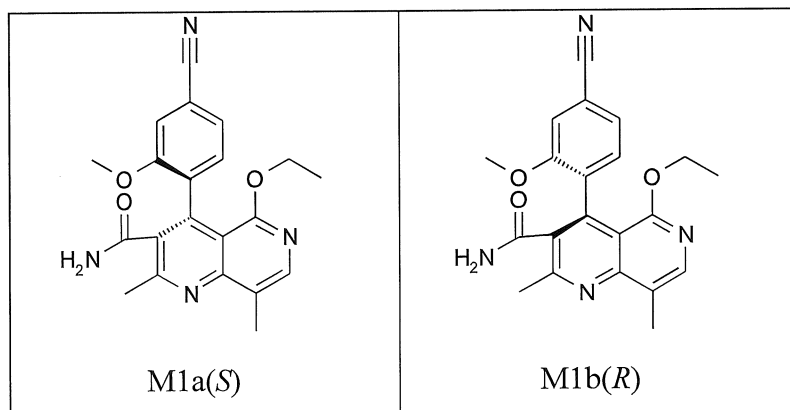


khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII) hoặc M1a(S) hoặc M1b(R) hoặc hỗn hợp gồm M1a(S) và M1b(R)

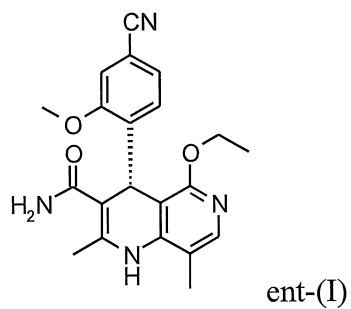


được khử bằng phương pháp điện hoá trong pin dạng cốc hoặc pin dòng chảy với sự có mặt của metanol,

và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (XVII), M1a(S) và M1b(R) thu được bằng cách đồng phân hoá bằng nhiệt hợp chất có công thức M1a(S) và M1b(R)



và khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức ent-(I)



được oxy hoá bằng tác nhân oxy hoá hoá học.

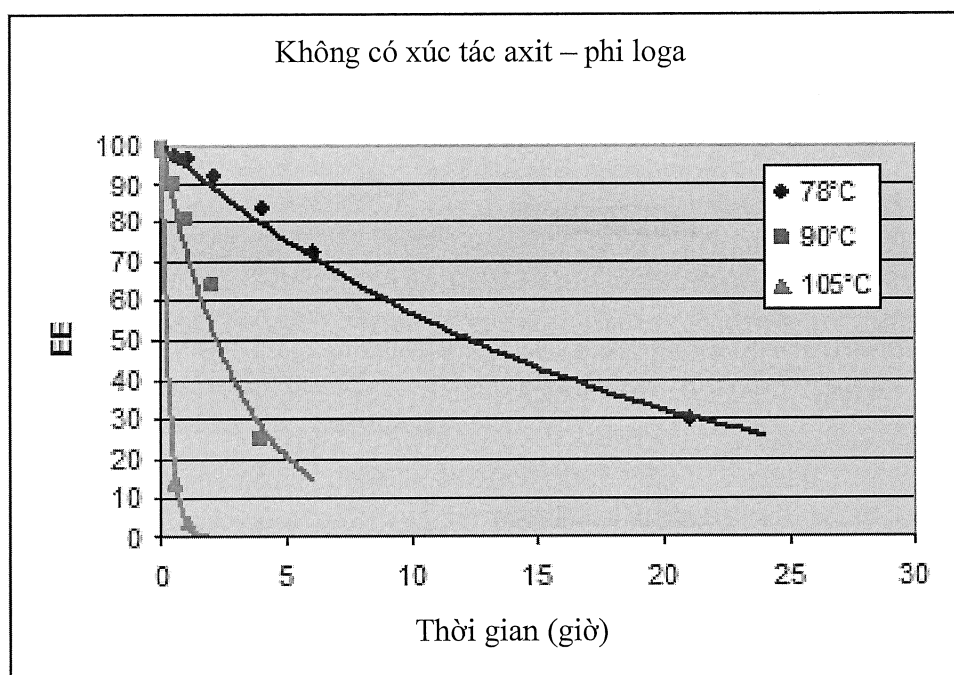


Fig. 1: Triệt quang hóa hợp chất có công thức M1a(S) thành hợp chất có công thức (XVII) dưới dạng hàm của nhiệt độ và thời gian khi không bổ sung axit với lượng xúc tác.

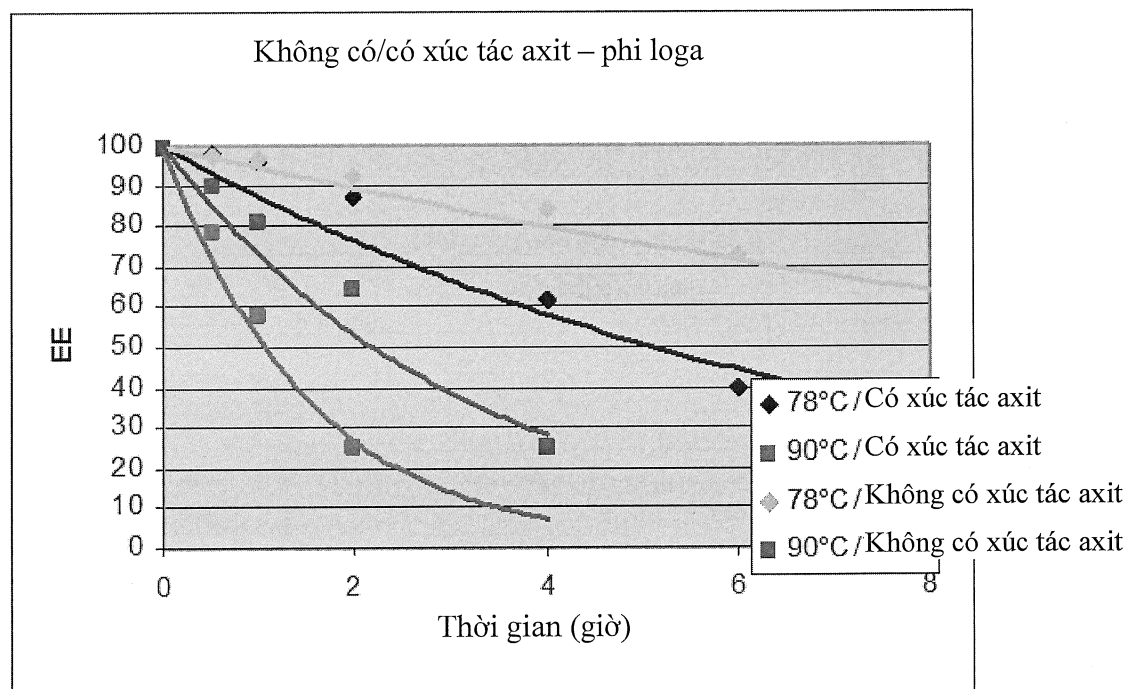


Fig. 2: Triệt quang hóa hợp chất có công thức M1a(S) thành hợp chất có công thức (XVII) dưới dạng hàm của nhiệt độ và thời gian

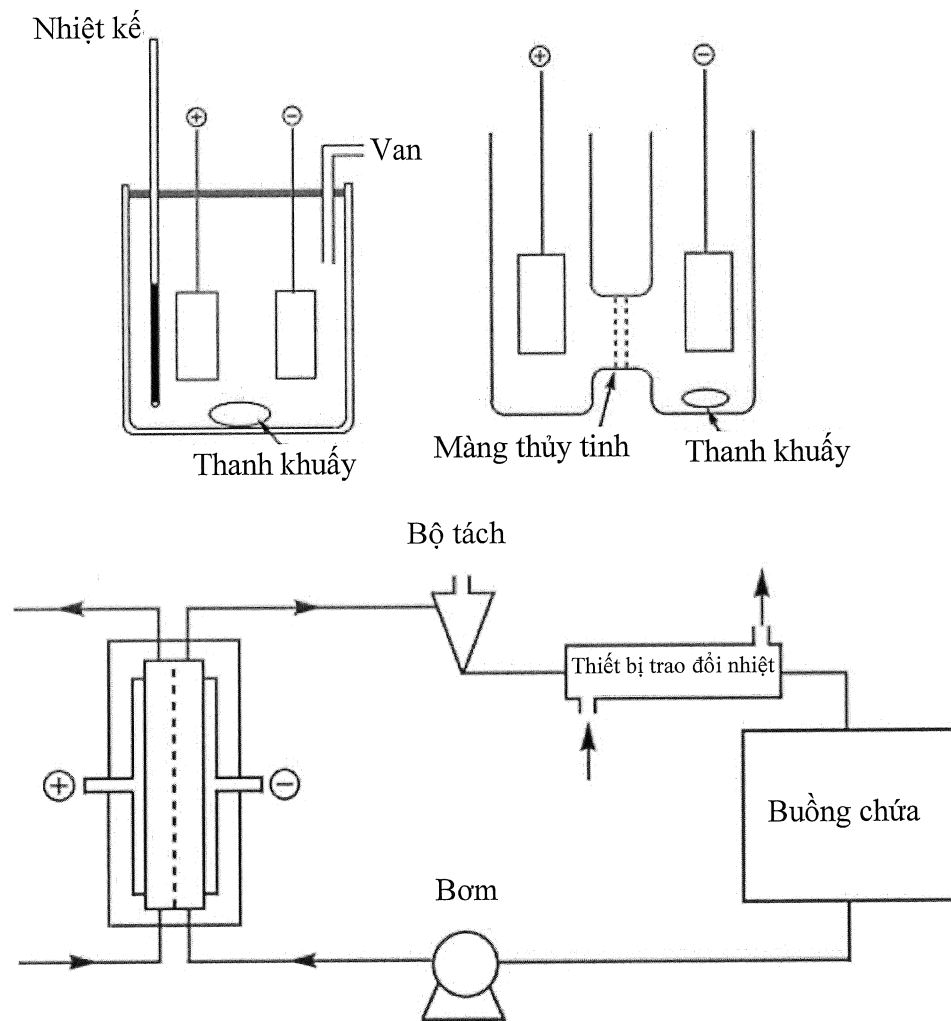


Fig. 3: Các loại pin điện hóa chuẩn. Pin kiểu cốc, pin “H” và pin dòng chảy có bộ lọc ép

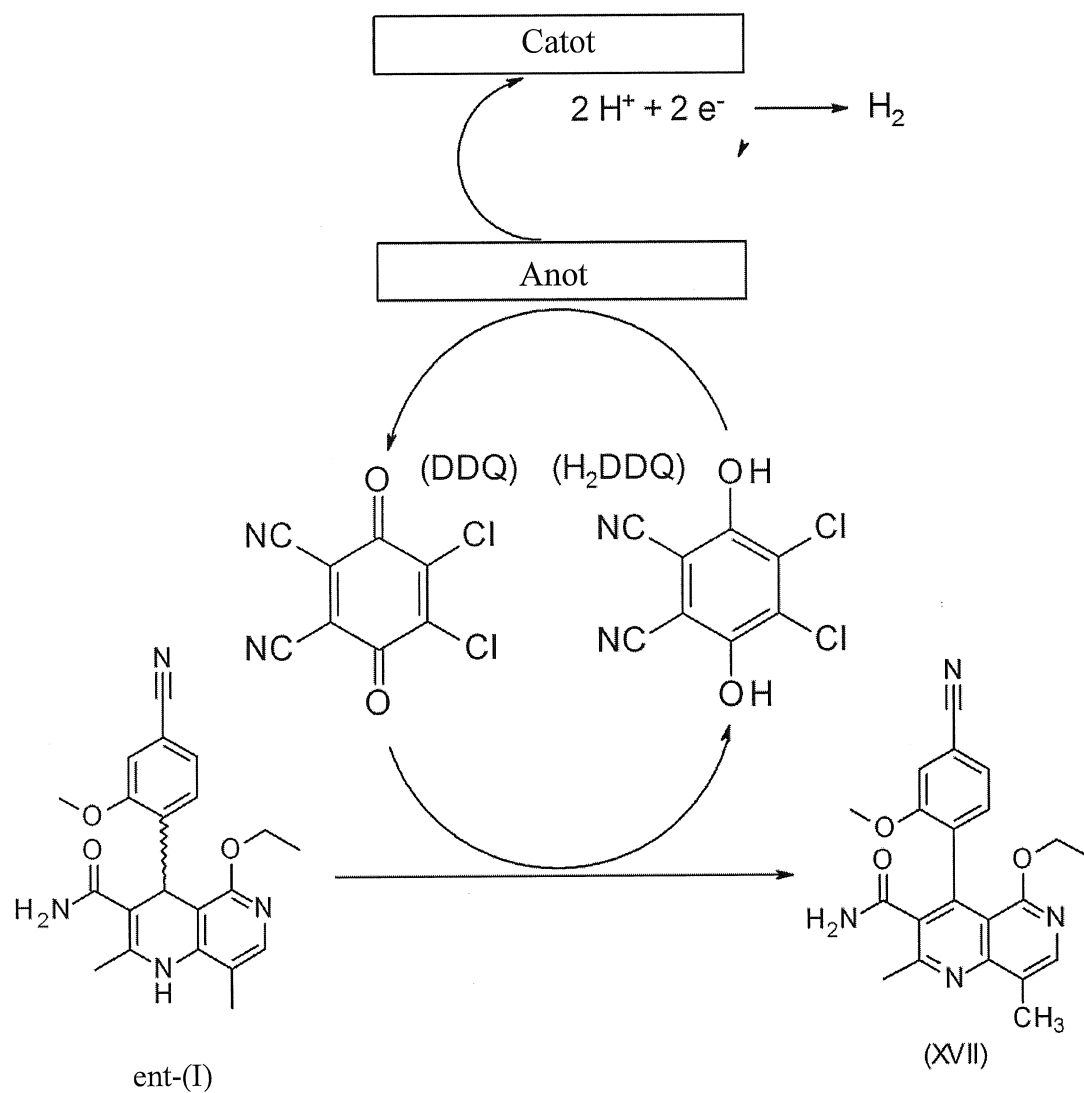


Fig. 4: Sơ đồ phản ứng oxy hóa điện hóa gián tiếp hợp chất ent-(I) thành hợp chất (XVII) bằng DDQ.

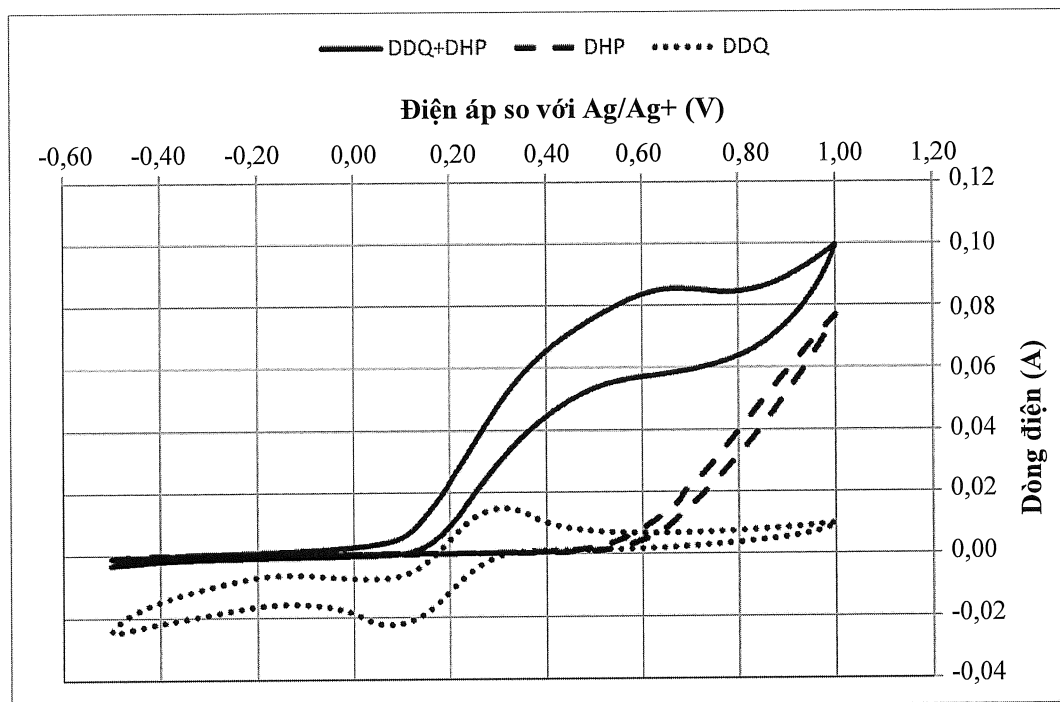
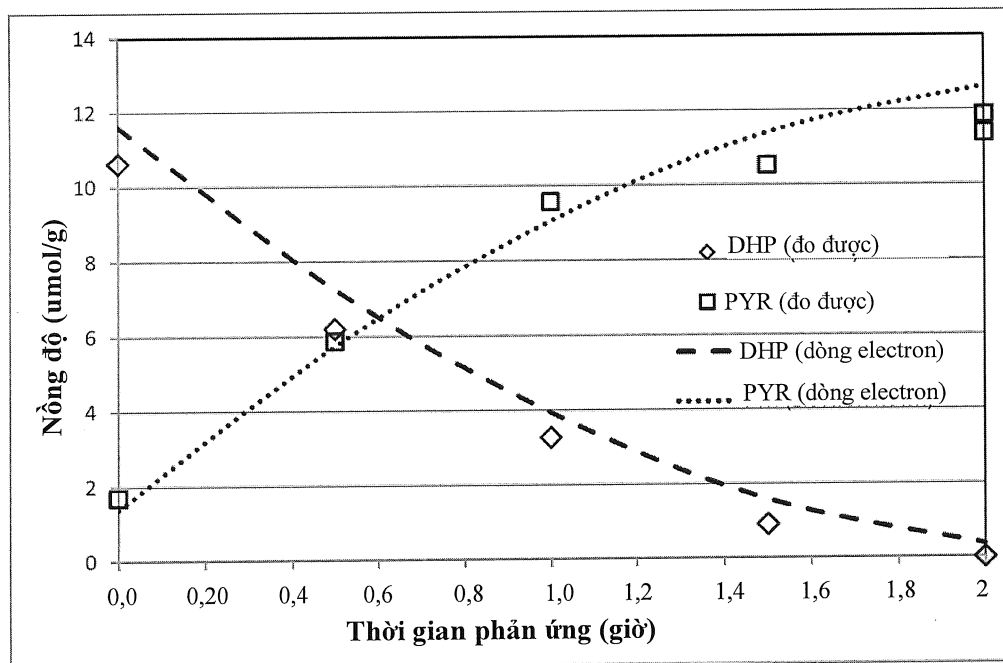


Fig. 5: Quét thể vòng của DDQ, DHP ent-(I) và hỗn hợp DDQ:DHP (ent-I) tỷ lệ 1:10 theo ví dụ 24 và ví dụ 25



5 **Fig. 6:** Tiến trình của chất phản ứng DHP (I) và sản phẩm PYR (XVII) đo được bằng HPLC dưới dạng hàm số của thời gian theo ví dụ 26. Các đường thể hiện giá trị theo tính toán chỉ dựa trên dòng electron và hiệu quả năng lượng 100%.

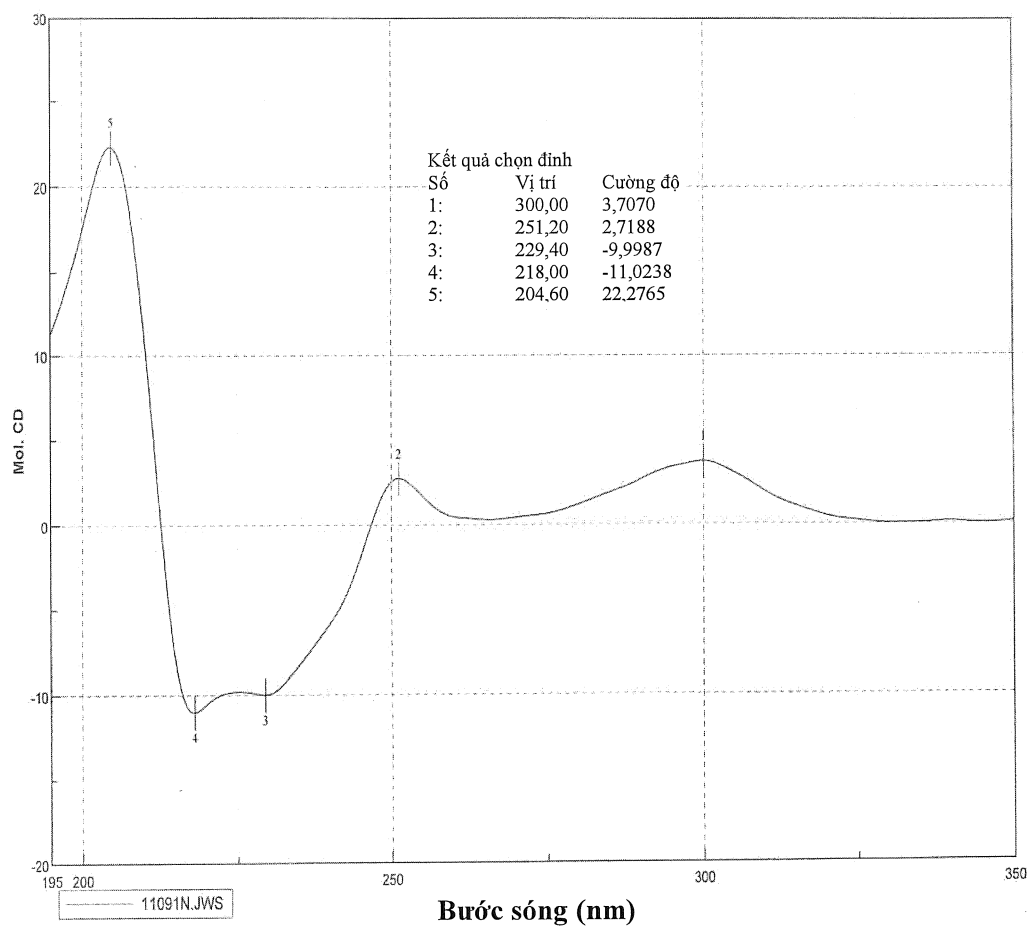


Fig. 7: Phổ CD của hợp chất có công thức M1b(R) (trong axetonitril)

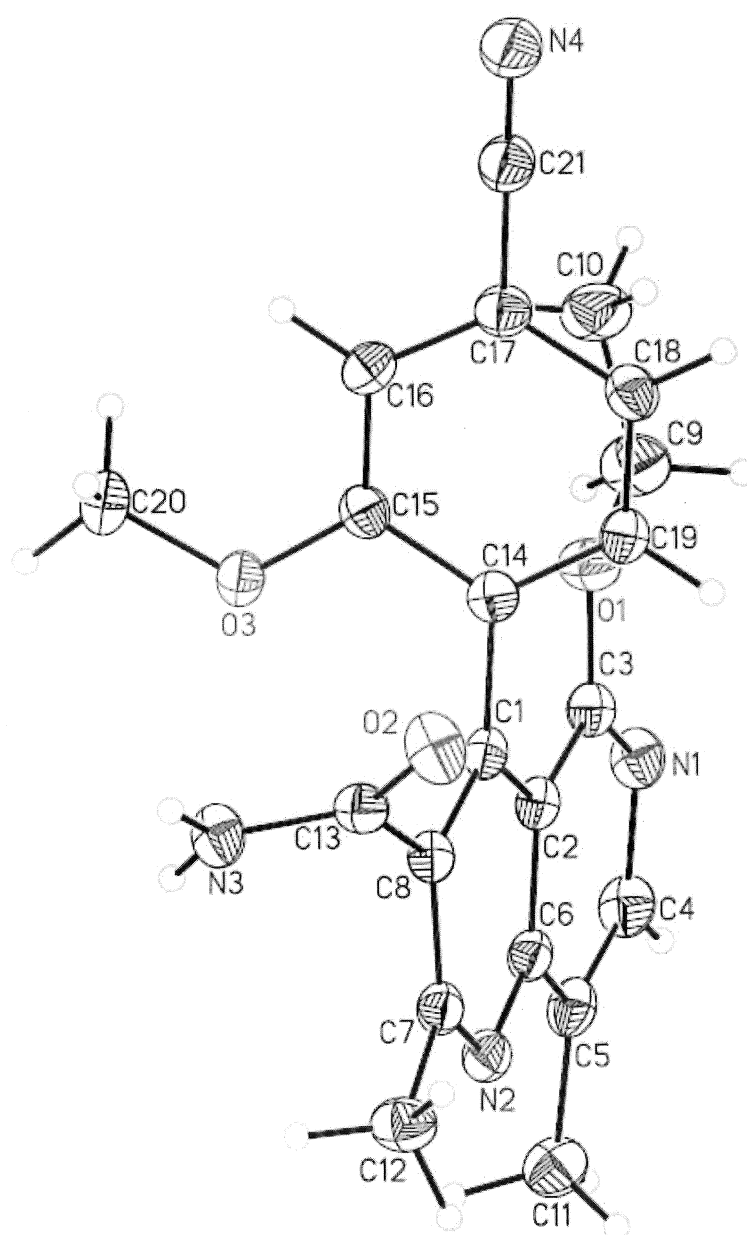


Fig. 8: Cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit

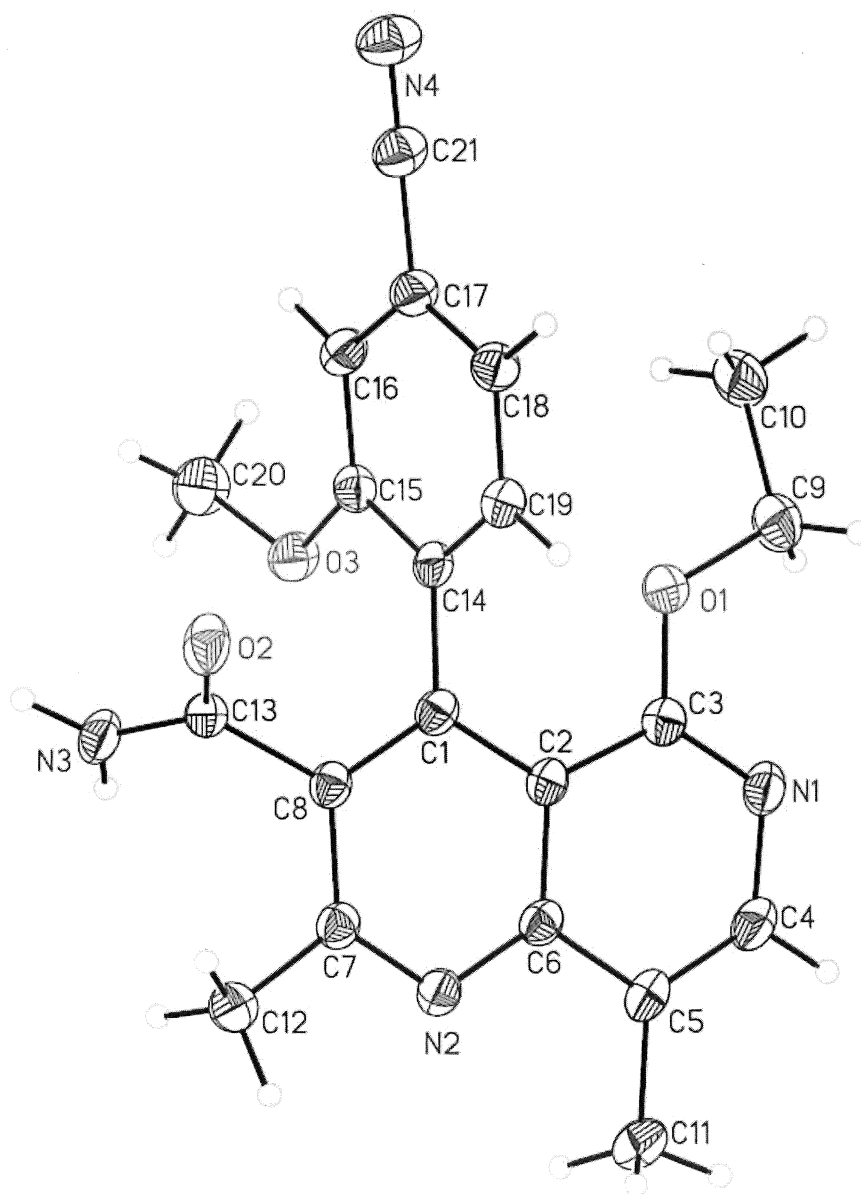


Fig. 9: Cấu trúc tinh thể của hợp chất có công thức M1b(R): (R)-4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,6-naphtyridin-3-carboxamit