



(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)



1-0031549

(51)⁷ C07D 213/34; C07D 285/02; C07D
277/26; A01N 43/10

(13) B

(21) 1-2014-03035

(22) 15/02/2013

(86) PCT/US2013/026377 15/02/2013

(87) WO2013/123349 22/08/2013

(30) 61/599,489 16/02/2012 US

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/12/2014 321A

(73) DOW AGROSCIENCES LLC (US)

9330 Zionsville Rd., Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

(72) ADAWAY Timothy J. (US).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT SULFILIMIN

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin, như *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin hoặc hợp chất sulfilimin được thể khác. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ, và bước oxy hoá hợp chất sulfua này để tạo ra hợp chất sulfilimin. Hợp chất sulfua có thể bao gồm hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkyl-thiopyridin. Bazơ có thể bao gồm natri hydroxit. Chất đệm, như chất đệm phosphat, có thể, tùy ý, được sử dụng trong phản ứng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin, như phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin từ hợp chất sulfua.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất sulfilimin được thể là các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế hợp chất sulfoximin có hoạt tính trừ sâu. Các hợp chất sulfilimin được thể bằng xiano được điều chế bằng cách cho hợp chất sulfua tương ứng phản ứng với xyanamit với sự có mặt của iodobenzen điaxetat. Tuy nhiên, iodobenzen điaxetat là hợp chất đắt tiền và làm phát sinh vấn đề loại bỏ chất thải.

Các hợp chất được thể sulfilimin cũng được điều chế bằng cách dùng hypoclorit thay cho iodobenzen điaxetat. Hợp chất sulfua tương ứng được cho phản ứng với xyanamit với sự có mặt của hypoclorit. Tuy nhiên, khi đó hợp chất sulfoxit tương ứng cũng được tạo ra dưới dạng một trong các sản phẩm phụ của phản ứng. Hiệu suất tạo thành hợp chất sulfilimin được thể bị ảnh hưởng bởi lượng sản phẩm phụ này. Ví dụ, 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin (hợp chất sulfua) được oxy hóa thành *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin (hợp chất sulfilimin) với sự có mặt của natri hypoclorit và xyanamit. Sản phẩm phụ của phản ứng oxy hóa này là 5-[1-(metylsulfinyl)etyl]-2-triflometylpyridin (hợp chất sulfoxit), có thể được tạo ra ở mức 10% trở lên. Vì vậy, mong muốn có được quy trình sản xuất hợp chất sulfilimin với hiệu suất cao hơn, như bằng cách làm giảm lượng hợp chất sulfoxit tạo ra.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin bao gồm bước kết hợp hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ. Hợp chất sulfua này được oxy hóa để tạo ra hợp chất sulfilimin.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin bao gồm bước kết hợp hợp chất 5-[1-(alkylthio)alkyl]-2-triflometylpyridin, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ để tạo ra hợp chất sulfilimin.

Theo phương án khác tiếp theo, sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin bao gồm bước tạo ra dòng nguyên liệu cấp chứa 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin và các tạp chất axit. Sau đó, dung dịch nước xyanamit, dung dịch nước natri hypoclorit, dung dịch nước natri hydroxit, và axetonitril được cho kết hợp với dòng nguyên liệu cấp. Cuối cùng, pha hữu cơ chứa *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin được tách ra khỏi pha nước.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin từ hợp chất sulfua được mô tả. Phương pháp này nhằm làm tăng hiệu suất của hợp chất sulfilimin và làm giảm lượng sản phẩm phụ tạo ra từ phản ứng. Hợp chất sulfilimin được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, bazơ, và, tùy ý, chất đệm. Hợp chất sulfua có thể được cung cấp trong dòng nguyên liệu cấp sulfua mà được tạo ra bằng phản ứng trước đó trong quy trình tổng thể sản xuất hợp chất sulfilimin. Ví dụ, dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể là dòng nguyên liệu cấp từ phản ứng tạo hợp chất sulfua đi từ hợp chất enamin được thể. Tuy nhiên, dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể được tạo ra từ các phản ứng khác. Dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể được sử dụng một cách trực tiếp từ phản ứng trước đó, hoặc có thể được cho trải qua quy trình trao đổi dung môi thông thường, quy trình cô đặc dung môi thông thường, hoặc các kỹ thuật tinh chế thông thường trước khi sử dụng trong phản ứng tạo hợp chất sulfilimin. Hợp chất sulfua trong dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể có độ tinh khiết ít nhất 90%. Dòng nguyên liệu cấp sulfua cũng có thể chứa các tạp chất axit, như các sản phẩm phụ từ phản ứng trước đó. Các tạp chất axit cũng có thể có mặt trong xyanamit.

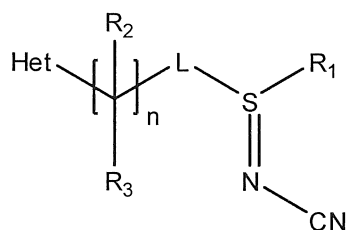
Dung dịch xyanamit và hợp chất sulfua có thể được kết hợp trong dung môi hữu cơ, bazơ và chất đệm, nếu có, được bổ sung vào đó, tiếp đó là bổ sung hợp chất hypoclorit. Lượng nhỏ dung dịch nước natri bisulfite có thể được bổ sung vào hỗn hợp này để phản ứng với hợp chất hypoclorit dư bất kỳ. Sự có mặt của hợp chất hypoclorit dư có thể được xác định bằng cách kiểm tra bằng giấy iotua tinh bột. Sau khi các chất phản ứng được phản ứng trong một khoảng thời gian đủ, pha nước có thể được tách ra khỏi pha hữu cơ chứa hợp chất sulfilimin. Pha hữu cơ chứa hợp chất sulfilimin có thể được sử dụng một cách trực tiếp ở bước oxy hóa sau đó để tạo ra hợp chất sulfoximin có hoạt tính trừ sâu bằng kỹ thuật thông thường hoặc hợp chất sulfilimin có thể được tách ra và được tinh chế bằng kỹ thuật thông thường, mà không được mô tả một cách chi tiết trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “alkyl,” “alkenyl,” và “alkynyl,” cũng như các thuật ngữ như “alkoxy,” “axyl,” “alkylthio,” “arylalkyl,” “heteroarylalkyl,” và “alkylsulfonyl,” bao gồm các gốc mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng gốc trong phạm vi của chúng. Do vậy, thuật ngữ “alkyl” có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, 1-metyletyl, propyl, 1,1-đimetyletyl, hoặc xyclopropyl. Trừ khi có quy định cụ thể, mỗi gốc này có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, halogen, hydroxy, alkoxy, alkylthio, C₁-C₆ axyl, formyl, xyano, aryloxy, hoặc nhóm aryl, với điều kiện các phần tử thế là tương thích về mặt không gian và các quy tắc về liên kết hoá học và năng lượng biến dạng được thỏa mãn. Các thuật ngữ “haloalkyl” và “haloalkenyl” bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl được thế bằng từ một đến số nguyên tử halogen nhiều nhất có thể, tất cả các hợp chất chứa halogen được bao gồm. Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” bao gồm flo, clo, brom, iot, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, halogen là flo. Các thuật ngữ “alkenyl” và “alkynyl” được dự định để bao gồm một hoặc nhiều liên kết không bão hoà.

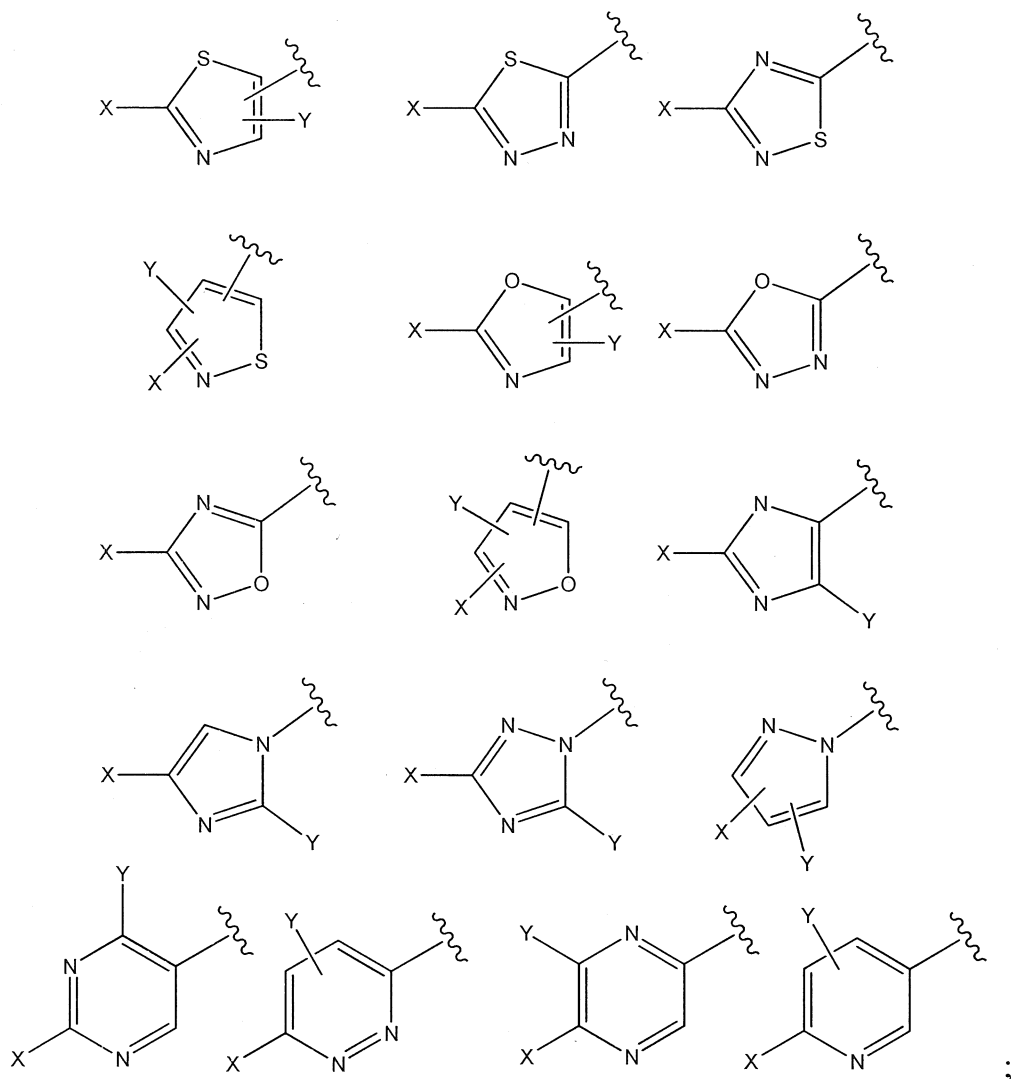
Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ nhóm phenyl, indanyl, hoặc naphtyl. Thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Các vòng dị thơm này có thể

được ngưng tụ bằng cách sử dụng hệ nhân thơm khác. Nhóm aryl hoặc heteroaryl có thể không được thế, hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, hydroxy, nitro, xyano, aryloxy, formyl, C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkyl được halogen hoá, C₁-C₆ alkoxy được halogen hoá, C₁-C₆ axyl, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfinyl, C₁-C₆ alkylsulfonyl, aryl, C₁-C₆ OC(O)alkyl, C₁-C₆ NHC(O)alkyl, C(O)OH, C₁-C₆C(O)Oalkyl, C(O)NH₂, C₁-C₆C(O)NHalkyl, hoặc C₁-C₆ C(O)N(alkyl)₂, với điều kiện các phần tử thế này là tương thích về mặt không gian và các quy tắc về liên kết hoá học và năng lượng biến dạng được thỏa mãn.

Hợp chất sulfilimin được tạo ra bằng phản ứng oxy hóa có thể được thế hợp chất sulfilimin, như một trong số các hợp chất đã được mô tả trong Patent Mỹ số 7,868,027, nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ví dụ, hợp chất sulfilimin có thể có cấu trúc hoá học sau:



trong đó “Het” là nhóm heteroaryl và được chọn từ một trong số các cấu trúc hoá học sau:



X là halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, NO₂, SO_mR₆ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, hoặc CONR₄R₅;

Y là hydro, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, NO₂, SO_mR₁ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, CONR₄R₅, aryl, hoặc heteroaryl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

L là liên kết đơn, -CH(CH₂)_p- khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh, và p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3, -CH(CH₂OCH₂)- khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 6 cạnh, hoặc -

CH- khi L, R₂, và nguyên tử cacbon chung mà chúng gắn vào cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh có tới, nhưng không quá, 1 nguyên tử khác loại;

R₁ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, hoặc -CH₂- trong trường hợp khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

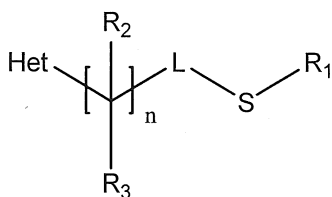
R₂ và R₃ độc lập là hydro, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, SO_mR₆ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, CONR₄R₅, arylalkyl, heteroarylalkyl, hoặc R₂ và R₃ và nguyên tử cacbon chung mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-6 cạnh;

R₄ và R₅ độc lập là hydro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl; và

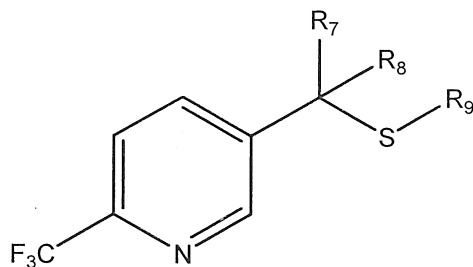
R₆ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl.

Theo một phương án, hợp chất sulfilimin là *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin.

Hợp chất sulfilimin có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất sulfua tương ứng phản ứng với hợp chất hypoclorit, xyanamit, bazơ, và chất đệm, nếu có. Hợp chất sulfua có thể có cấu trúc hoá học sau:



trong đó Het, R₁, R₂, R₃, và L là như được xác định trên đây, và n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3. Theo một phương án, hợp chất sulfua là hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin có cấu trúc hoá học sau:



trong đó R_7 và R_8 độc lập là H, C_1 - C_4 alkyl, hoặc R_7 hoặc R_8 cùng với R_9 tạo thành vòng bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh hoặc R_7 cùng với R_8 tạo thành vòng bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nguyên tử O hoặc N, và R_9 là C_1 - C_4 alkyl hoặc R_9 cùng với R_7 hoặc R_8 tạo thành vòng bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh. Theo một phương án, hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylpyridin là 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin.

Theo một phương án, hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin là 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin và hợp chất sulfilimin được tạo ra từ đó là *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin với 5-[1-(metylsulfinyl)-etyl]-2-triflometylpyridin potentially được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ sulfoxit của phản ứng oxy hóa này. Tuy nhiên, việc bổ sung bazơ và chất đệm, nếu có, có thể làm giảm lượng sản phẩm phụ sulfoxit được tạo ra từ phản ứng.

Hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylpyridin có thể được oxy hóa thành hợp chất sulfilimin tương ứng, sau đó hợp chất này có thể được oxy hóa để tạo ra hợp chất sulfoximin có hoạt tính trừ sâu. Mặc dù các ví dụ trong bản mô tả này mô tả việc tạo ra *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin từ 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin, nhưng phương pháp tương tự có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất sulfilimin khác từ các hợp chất sulfua tương ứng của chúng.

Hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin có thể được oxy hóa thành hợp chất sulfilimin tương ứng bằng cách cho 2-triflometyl-5-(1-thể)-alkylthiopyridin hợp chất, xyanamit, hợp chất hypoclorit, bazơ, và chất đệm, nếu có phản ứng với nhau. Phản ứng oxy hóa này có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ thích hợp có bản chất là trợ với các điều kiện oxy hoá mạnh của phản ứng và tạo điều kiện thuận lợi cho việc tách hợp chất sulfilimin thu được. Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể

là hydrocacbon béo, như dầu mỡ etc; hydrocacbon thơm được halogen hoá hoặc hydrocacbon béo được halogen hoá, như điclorometan, clorofom, 1,2-dicloetan, hoặc điclobenzen; hoặc nitril béo hoặc thơm, như axetonitril (ACN) hoặc benzonitril. Theo một phương án, dung môi hữu cơ là axetonitril. Phản ứng oxy hóa này cũng có thể được tiến hành trong hệ dung môi hai pha chứa hỗn hợp của dung môi hữu cơ, như hydrocacbon được halogen hoá, và nước. Phản ứng oxy hóa có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến khoảng 30°C , như nằm trong khoảng từ -10°C đến khoảng 10°C , hoặc nằm trong khoảng từ -5°C đến khoảng 0°C . Phương pháp được ưu tiên là bổ sung từ từ hợp chất hypoclorit vào hỗn hợp chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, dung môi, xyanamit, bazơ, và chất đệm, nếu có. Các chất phản ứng, khi được trộn một cách hoàn toàn, có thể được khuấy trong thời gian từ khoảng 15 phút đến khoảng 2 giờ, như trong thời gian khoảng 30 phút, để cung cấp đủ thời gian để cho phản ứng oxy hóa xảy ra.

Hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, xyanamit, bazơ, và chất đệm (nếu có) có thể được kết hợp theo trình tự bất kỳ, với dung dịch hypoclorit được bổ sung từ từ sau cùng để giúp kiểm soát nhiệt của phản ứng. Ví dụ, bazơ có thể được bổ sung vào dòng nguyên liệu cấp sulfua chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, tiếp đó là bổ sung các chất phản ứng còn lại, với hợp chất hypoclorit được bổ sung sau cùng. Có thể bổ sung với trình tự khác nhưng cần có các biện pháp phòng ngừa để đối phó với các hợp chất trung gian không ổn định. Bazơ có thể trung hòa các tạp chất axit trong dòng nguyên liệu cấp sulfua hoặc trong xyanamit, cho phép tạo ra hợp chất sulfilimin với hiệu suất cao hơn.

Dòng nguyên liệu cấp sulfua chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin có thể được cho tiếp xúc với dung dịch bazơ, tiếp đó là bổ sung xyanamit, hợp chất hypoclorit, và chất đệm (nếu có). Dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin và các tạp chất axit, mà có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit axetic, axit clohydric, hoặc các sản phẩm phụ axit khác từ phản ứng trước đó. Dòng nguyên liệu cấp sulfua có thể chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin và các tạp chất axit với lượng nằm trong khoảng từ 1×10^{-5} mol đến khoảng 1×10^{-4} mol trong mỗi gam. Xyanamit

được đệm cho độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5 để cải thiện độ ổn định lưu giữ của nó, do vậy xyanamit sẽ bổ sung tính axit cho hệ này.

Bazơ có thể là bazơ thích hợp có nồng độ đủ để trung hòa các tạp chất axit trong dòng nguyên liệu cấp sulfua hoặc xyanamit. Bazơ có thể được bổ sung vào dòng nguyên liệu cấp sulfua. Bazơ có thể là hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, bazơ có thể là lithi hydroxit, natri hydroxit (NaOH), kali hydroxit, lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, trinatri và trikali phosphat, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, bazơ là natri hydroxit. Theo phương án khác, bazơ là natri cacbonat. Bazơ được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể là chất rắn hoặc dung dịch nước. Bazơ có thể được kết hợp với các chất phản ứng bổ sung để trung hòa các tạp chất axit trong dòng nguyên liệu cấp sulfua hoặc xyanamit. Lượng mol bazơ phải đáp ứng được hoặc phải dư so với lượng mol axit.

Xyanamit được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể là chất rắn hoặc dung dịch nước chứa từ khoảng 40% khối lượng đến khoảng 60% khối lượng xyanamit. Theo một phương án, xyanamit là dung dịch chứa 50% khối lượng xyanamit trong nước. Theo phương án cụ thể, phản ứng oxy hóa có thể sử dụng lượng theo hệ số tỷ lệ của xyanamit so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, hoặc từ khoảng 1,0 đương lượng mol đến khoảng tối đa 1,6 đương lượng mol xyanamit so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin. Để đảm bảo sự chuyển hóa hoàn toàn của hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, có thể sử dụng lượng dư xyanamit (so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin).

Hợp chất hypoclorit được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể là dung dịch hypoclorit. Hợp chất hypoclorit có thể là muối kim loại của axit hypoclorơ. Muối kim loại có thể là muối kim loại kiềm Nhóm I hoặc muối kim loại kiềm thổ Nhóm II của axit hypoclorơ, như natri hypoclorit hoặc canxi hypoclorit. Dung dịch hypoclorit có thể bao gồm muối kim loại của axit hypoclorơ và nước. Dung dịch hypoclorit có thể bao gồm từ khoảng 2% khối lượng đến khoảng 20% khối lượng muối kim loại của axit hypoclorơ, như từ khoảng 12,5% khối lượng đến khoảng 17% khối lượng. Dung dịch hypoclorit có thể có bán trên thị trường, như từ Sigma-

Aldrich Co. hoặc công ty cung cấp hóa chất khác. Các nồng độ clo cao hơn trong dung dịch hypoclorit có thể đath được bằng cách bổ sung clo vào dung dịch hypoclorit để tạo ra dung dịch chứa đến khoảng 20% hợp chất hypoclorit. Theo các phương án cụ thể, lượng theo hệ số tỷ lượng của hợp chất hypoclorit có thể được sử dụng so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin hoặc từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 đương lượng mol của hợp chất hypoclorit có thể được sử dụng so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin. Để đảm bảo sự chuyển hóa hoàn toàn của hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin, lượng dư hypoclorit (so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin) có thể được sử dụng. Theo một phương án, dung dịch hypoclorit chứa 13% khối lượng natri hypoclorit. Theo phương án khác, dung dịch hypoclorit chứa 15% khối lượng natri hypoclorit. Theo phương án tiếp theo khác, dung dịch hypoclorit chứa 17% khối lượng natri hypoclorit.

Chất đệm có thể là chất đệm phosphat, như natri đihydro phosphat. Chất đệm này có thể được bổ sung vào dòng nguyên liệu cấp sulfua hoặc xyanamit. Chất đệm này có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1 %mol đến khoảng 5 %mol so với hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thể)alkylthiopyridin. Sau khi bổ sung chất đệm, lượng xác định của bazơ có thể được bổ sung vào sao cho tất cả chất đệm phosphat là dưới dạng đinatri hydro phosphat hoặc tri-natri phosphat.

Sau khi các chất phản ứng được phản ứng trong một khoảng thời gian đủ, pha nước có thể được tách ra khỏi pha hữu cơ, pha này chứa hợp chất sulfilimin tương ứng (*N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin). Pha hữu cơ chứa hợp chất sulfilimin tương ứng có thể được sử dụng một cách trực tiếp ở bước phản ứng sau đó để tạo ra hợp chất sulfoximin có hoạt tính trừ sâu bằng kỹ thuật thông thường, hoặc hợp chất sulfilimin có thể được tách ra và tinh chế bằng các kỹ thuật thông thường không được mô tả một cách chi tiết trong bản mô tả này. Việc sử dụng bazơ và chất đệm, nếu có, trong phản ứng oxy hóa có thể làm giảm mức độ tạo thành hợp chất 5-[1-(metylsulfinyl)-etyl]-2-triflometylpyridin dưới dạng sản phẩm phụ của phản ứng oxy hóa, dẫn đến hiệu suất của *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin được tăng lên.

Theo phương án bổ sung, độ pH của hỗn hợp chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin, xyanamit, và hợp chất hypoclorit có thể được xác định, và sau đó lượng bazơ mong muốn được bổ sung vào để trung hòa hỗn hợp này. Ví dụ, bazơ với lượng đủ có thể được bổ sung vào hỗn hợp này để trung hòa các tạp chất axit ở đó. Hỗn hợp này có thể được chuẩn độ bằng dung dịch bazơ để trung hòa các tạp chất axit. Bằng cách trước tiên định lượng độ axit của hỗn hợp, hỗn hợp này có thể được trung hòa mà không cần bổ sung lượng dư bazơ, bazơ này có thể tạo ra trong phản ứng chuyển hóa không hoàn toàn của hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin.

Theo phương án khác, lượng dư chất đệm có thể được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất 2-triflometyl-5-(1-thế)alkylthiopyridin và xyanamit, tiếp đó là bổ sung bazơ. Bằng cách bổ sung lượng dư bazơ, việc trung hòa các tạp chất axit có thể được đảm bảo mà không cần phải đo độ axit của hỗn hợp.

Các ví dụ sau nhằm mục đích giải thích các phương án của sáng chế một cách chi tiết hơn. Các ví dụ này không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Điều chế *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin:

Xử lý sơ bộ 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin

Hợp chất sulfua ban đầu được xử lý sơ bộ bằng bazơ để loại bỏ các hợp chất axit. 5-[1-metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin được hoà tan trong hexan và được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit (NaOH) 1% với thể tích tương đương. Pha hữu cơ thu được được làm bay hơi và dầu còn lại được sử dụng làm nguyên liệu cho phản ứng sulfilimin. 5-[1-metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin sau khi xử lý như trên, 10,6g (khoảng 0,045 mol) được trộn với 39,2g axetonitril và 5,06g (0,059 mol) dung dịch nước xyanamit 50% trong bình dung tích 250 ml được lắp với máy khuấy chạy điện (máy khuấy hình bán nguyệt), lỗ đo nhiệt, đệm nitơ, và phễu bổ sung. Bình này được làm lạnh đến -7°C. Dung dịch natri hypoclorit 6,14% (68,1g, 0,056 mol) được bổ sung từ từ vào trong thời gian 88 phút, trong khi giữ nhiệt độ ở -7°C. Sau khoảng

thời gian 35 phút sau phản ứng, các chất oxy hoá dư được dập tắt phản ứng bằng natri bisulfit để cho thử nghiệm âm tính với giấy iotua tinh bột. Hỗn hợp này được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và được tách ra pha. Tổng hiệu suất tính theo sulfilimin trong hai pha là 90,1% và tổng hiệu suất tính theo sulfoxit là 10,1%. Không cần xử lý sơ bộ 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin bằng hexan và bazo, hiệu suất của sulfilimin và sulfoxit lần lượt là 85,6% và 13,7%.

Ví dụ 2

Điều chế *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin: bổ sung natri dihydro phosphat và bazo

Axit (natri dihydro phosphat) được bổ sung vào hỗn hợp để mô phỏng tác dụng của các mức axit thấp trong dòng nguyên liệu cấp sulfua. Xyanamit (1,4 đương lượng mol so với 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin), nước, và 2 %mol natri dihydro phosphat được trộn đến khi đồng nhất. Sau đó, dòng nguyên liệu cấp ACN và sulfua (5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin (94% độ tinh khiết)) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chuyển sang trạng thái đục, chứng tỏ rằng có sự kết tủa của một số natri dihydro phosphat. Hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ phản ứng mong muốn và 1,25 đương lượng mol dung dịch natri hypoclorit 13% được bổ sung từ từ vào. Các phản ứng oxy hóa bổ sung được tiến hành, bổ sung natri cacbonat (Na_2CO_3) hoặc NaOH cùng với natri dihydro phosphat. Tất cả các phản ứng oxy hóa sử dụng 1,4 đương lượng mol xyanamit và 1,25 đương lượng mol 13% natri hypoclorit so với 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin. Tất cả các lần tiến hành đều cho mức độ chuyển hóa của 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin thành các sản phẩm phản ứng đạt 99+%. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1

Số lần tiến hành	NaH_2PO_4 (%mol)	Bazo	Hợp chất sulfilimin (% Hiệu suất)	Hợp chất Sulfoxit (% Hiệu suất)
1	không	không	92,8	5,91
2	2	không	87,3	10,29
3	2	Na_2CO_3 (2 mol cho mỗi mol	89,4	9,87

		NaH ₂ PO ₄)		
4	2	NaOH (2 mol cho mỗi mol NaH ₂ PO ₄)	93,5	5,63

Việc bổ sung natri dihydro phosphat vào hỗn hợp này gần như làm tăng gấp đôi lượng hợp chất sulfoxit (5-[1-(metylsulfinyl)etyl]-2-triflometylpyridin) được tạo ra, do vậy làm giảm hiệu suất của hợp chất sulfilimin (*N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin) khoảng 5%. Việc bổ sung natri cacbonat có tác động tối thiểu. Việc bổ sung natri hydroxit làm tăng hiệu suất của hợp chất sulfilimin đến xấp xỉ như đường nền hoặc thậm chí còn cao hơn. Các kết quả trong bảng 1 cho thấy rằng việc bổ sung NaOH vào dòng nguyên liệu cấp sulfua lẫn các tạp chất axit đã làm tăng hiệu suất của hợp chất sulfilimin.

Ví dụ 3

Điều chế *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin: bổ sung bazơ

Dòng nguyên liệu cấp sulfua đã biết bao gồm các tạp chất axit được chuẩn độ bằng dung dịch NaOH loãng và được phát hiện thấy chứa khoảng $3,2 \times 10^{-5}$ mol axit/gam. Xyanamit được chuẩn độ bằng dung dịch NaOH loãng và được phát hiện thấy chứa khoảng $2,01 \times 10^{-5}$ mol axit/ gam. Do vậy, đối với phản ứng oxy hóa 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin bằng xyanamit và natri hypoclorit (13%) được tiến hành ở mức 0,047 mol, thì tổng số mol axit trong hỗn hợp này là 0,00041 mol. Hiệu quả của việc bổ sung NaOH vào hỗn hợp để trung hòa độ axit trong dòng nguyên liệu cấp sulfua và xyanamit được xác định. NaOH được bổ sung dưới dạng dung dịch nước 25% và được khuấy trong thời gian khoảng 5 phút trước khi bổ sung natri hypoclorit. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2

Số lần tiến hành	Số mol NaOH	Hợp chất sulfilimin (% Hiệu suất)	Hợp chất Sulfoxit (% Hiệu suất)
1	Không	89,3	7,85
2	0,00130	91,2	5,82
3	0,00064	91,5	5,81

Bảng 2 cho thấy rằng việc bổ sung NaOH vào hỗn hợp này đã làm tăng hiệu suất của hợp chất sulfilimin và làm giảm hiệu suất của hợp chất sulfoxit.

Ví dụ 4

Điều chế *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin:
bổ sung chất đệm

Tác dụng của việc bổ sung chất đệm phosphat vào dòng nguyên liệu cấp sulfua đến hiệu suất của hợp chất sulfilimin và hợp chất sulfoxit được nghiên cứu theo các phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 1 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri hypoclorit 12%. Chất đệm phosphat là trinatri phosphat hoặc natri dihydro phosphat, với natri hydroxit đủ được sử dụng để tạo ra muối trinatri. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3

Số lần tiến hành	Phosphat (%mol)	Hợp chất sulfilimin (% Hiệu suất)	Hợp chất sulfoxit (% Hiệu suất)
1	3	92,0	5,43
2	2	90,8	5,64
3	2	89,3	5,68
4	2	88,9	5,72
5	2	90,0	5,63
6	2	90,1	5,84
Trung bình		90,2	5,66
7	Không	89,2	6,32
8	Không	89,5	6,50
Trung bình		89,35	6,41

Việc bổ sung chất đệm phosphat vào dòng nguyên liệu cấp sulfua đã làm tăng hiệu suất của hợp chất sulfilimin, như được thể hiện trong bảng 3 qua sự khác nhau về hiệu suất trung bình của hợp chất sulfilimin giữa các lần tiến hành có chất đệm phosphat so với các lần tiến hành không có chất đệm phosphat.

Mức độ ảnh hưởng đến hiệu suất của hợp chất sulfilimin và hợp chất sulfoxit bởi việc thay đổi lượng chất đệm phosphat được sử dụng cũng được nghiên cứu. Chất đệm phosphat được bổ sung theo cách như vậy để tạo ra trinatri phosphat. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 4.

Bảng 4

Số lần tiến hành	Chất đệm phosphat (%mol)	Hợp chất sulfilimin (% Hiệu suất)	Hợp chất Sulfoxit (% Hiệu suất)
1	Không	89,35	6,41
2	1	89,1	5,66
3	2	89,8	5,70
4	3	92,0	5,43
5	5	89,7	6,01

Tác dụng có lợi của việc bổ sung chất đệm phosphat vào dòng nguyên liệu cấp sulfua được thấy trong khoảng chất đệm phosphat có nồng độ từ 1-5 %mol được đánh giá so với hợp chất sulfua.

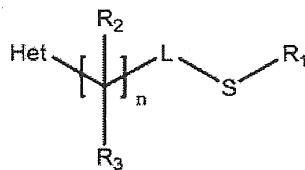
Mặc dù sáng chế có thể có nhiều dạng cải biến và thay đổi khác nhau, nhưng sáng chế được mô tả một cách chi tiết qua các phương án cụ thể được nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế trên đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể đã được mô tả này. Thay vào đó, sáng chế bao gồm tất cả các phương án cải biến, các phương án tương đương, và các phương án lựa chọn khác thuộc phạm vi của sáng chế như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

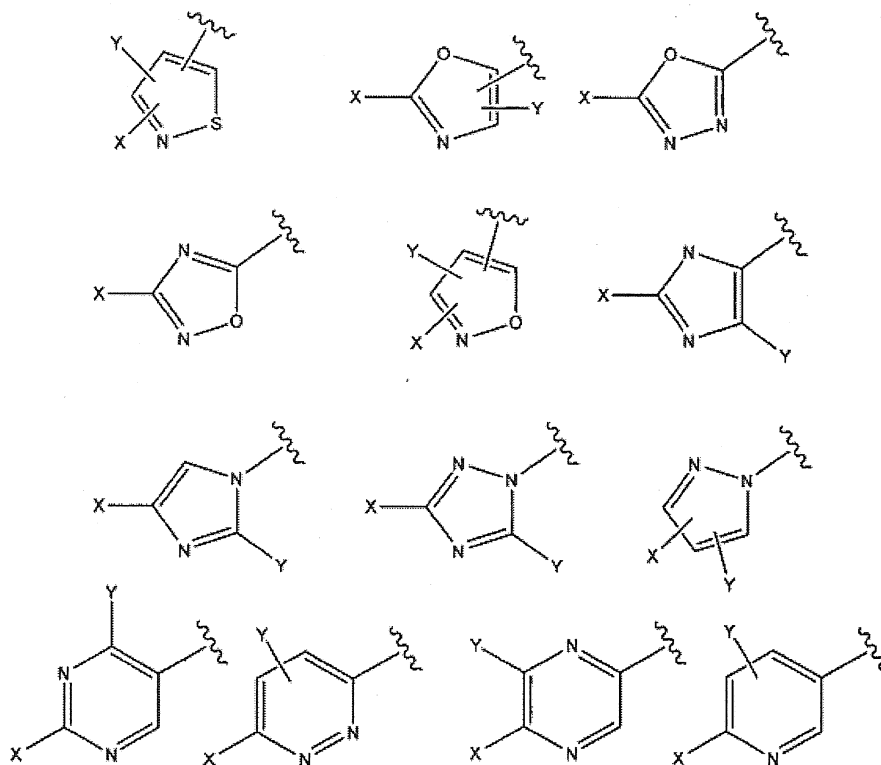
1. Phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin, bao gồm các bước:

- kết hợp hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazo; và
- oxy hoá hợp chất sulfua này để tạo ra hợp chất sulfilimin,

trong đó hợp chất sulfua này có cấu trúc hoá học sau:



trong đó Het là gốc được chọn từ nhóm bao gồm:



X là gốc được chọn từ nhóm bao gồm halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, NO₂, SO_mR₆ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, và CONR₄R₅;

Y là gốc được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, NO₂, SO_mR₁ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, CONR₄R₅, aryl, và heteroaryl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

L là liên kết đơn, -CH(CH₂)_p- khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh và p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3,

-CH(CH₂OCH₂)- khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 6 cạnh, hoặc

-CH- khi L, R₂, và nguyên tử cacbon chung mà chúng gắn vào cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh có tới, nhưng không quá, 1 nguyên tử khác loại;

R₁ là gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, hoặc -CH₂- trong trường hợp khi R₁, S, và L cùng với nhau tạo thành vòng có 4, 5 hoặc 6 cạnh;

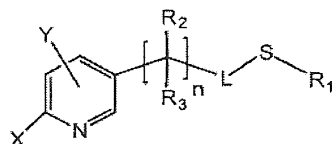
mỗi R₂ và R₃ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₂-C₄ haloalkenyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ haloalkoxy, CN, SO_mR₆ trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, COOR₄, CONR₄R₅, arylalkyl, heteroarylalkyl, hoặc R₂ và R₃ và nguyên tử cacbon chung mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3-6 cạnh;

mỗi R₄ và R₅ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, hoặc heteroarylalkyl; và

R₆ là gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₃-C₆ alkenyl, C₃-C₆ alkynyl, C₃-C₆ haloalkenyl, arylalkyl, và heteroarylalkyl.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung chất đệm vào hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó hợp chất sulfua có cấu trúc hoá học sau:

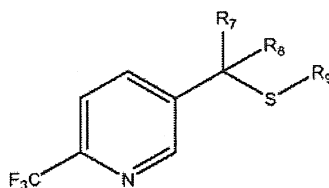


4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bazơ được chọn từ nhóm bao gồm hydroxit kim loại kiềm, phosphat kiềm, cacbonat kim loại kiềm, và hỗn hợp của chúng.

5. Phương pháp sản xuất hợp chất sulfilimin, bao gồm bước:

- kết hợp hợp chất 5-[1-(alkylthio)alkyl]-2-triflormetylpyridin, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ để tạo ra hợp chất sulfilimin.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó hợp chất 5-[1-(alkylthio)alkyl]-2-triflormetylpyridin có công thức sau:



trong đó:

mỗi R_7 và R_8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, và C_1 - C_4 alkyl, hoặc một trong số R_7 hoặc R_8 cùng với R_9 tạo thành vòng bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh, hoặc R_7 cùng với R_8 tạo thành vòng bão hòa có từ 3 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng nguyên tử O hoặc N, và

R_9 là C_1 - C_4 alkyl hoặc R_9 cùng với R_7 hoặc R_8 tạo thành vòng bão hòa có từ 4 đến 6 cạnh.

7. Phương pháp theo điểm 5, trong đó hợp chất hypoclorit là dung dịch hypoclorit chứa muối kim loại của axit hypoclorơ với lượng nằm trong khoảng từ 2% trọng lượng đến 20% trọng lượng.

8. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bước kết hợp hợp chất 5-[1-(alkylthio)alkyl]-2-triflometylpyridin, xyanamit, hợp chất hypoclorit, và bazơ bao gồm việc kết hợp hợp chất 5-[1-(alkylthio)alkyl]-2-triflometylpyridin, dung dịch nước xyanamit, dung dịch nước chứa hợp chất hypoclorit này, và bazơ.

9. Phương pháp theo điểm 5, trong đó bazơ được chọn từ hydroxit kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hoặc hỗn hợp của chúng, và tốt hơn là bazơ là natri hydroxit hoặc natri cacbonat.

10. Phương pháp theo điểm 5, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung dung dịch đậm phosphat vào dòng nguyên liệu cấp.

11. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 7, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cho hợp chất sulfua, xyanamit, hợp chất hypoclorit, phản ứng với bazơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -40°C đến 30°C .

12. Phương pháp sản xuất hợp chất *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin, bao gồm các bước:

- tạo ra dòng nguyên liệu cấp chứa 5-[1-(metylthio)etyl]-2-triflometylpyridin và các tạp chất axit;
- cho dung dịch nước xyanamit, dung dịch nước natri hypoclorit, dung dịch nước natri hydroxit, và axetonitril kết hợp với dòng nguyên liệu cấp này; và
- tách pha hữu cơ chứa *N*-xyano-*S*-metyl-*S*-[1-(6-triflometyl-3-pyridinyl)etyl]sulfilimin ra khỏi pha nước.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó dòng nguyên liệu cấp chứa các tạp chất axit có nồng độ nằm trong khoảng từ 1×10^{-5} mol đến khoảng 1×10^{-4} mol trong mỗi gam nguyên liệu cấp.

14. Phương pháp theo điểm 12, trong đó dung dịch nước natri hypoclorit chứa natri hypoclorit với lượng nằm trong khoảng từ 12,5% trọng lượng đến 20% trọng lượng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 12,5% trọng lượng đến 17% trọng lượng .

15. Phương pháp theo điểm 12, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho từ khoảng 1,0 mol đương lượng đến khoảng 1,6 mol đương lượng xyanamit so với 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-triflometylpyridin, từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,2 mol đương lượng natri hypoclorit so với 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-triflometylpyridin, dung dịch nước natri hydroxit, và axetonitril kết hợp với dòng nguyên liệu cấp, trong đó tốt hơn là tỷ lệ mol giữa xyanamit và natri hypoclorit là khoảng 1,2.